

## INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de atezolizumab (Tecentriq®) en mujeres con cáncer de mama triple negativo localmente avanzado o metastásico

IPT,42/2021. V1

Fecha de publicación: 28 de septiembre de 2021<sup>†</sup>

El cáncer de mama es una importante preocupación sanitaria a nivel mundial. Según los últimos datos facilitados por GLOBOCAN (1), es el cáncer más prevalente en el todo el mundo, con independencia del sexo. La prevalencia a cinco años en España es del 36,2% del global de mujeres. Se estima que, durante 2019, los casos nuevos diagnosticados se cifrarán en 32.536. Además, constituye la causa más común de muerte por cáncer en mujeres. Durante 2017, fallecieron 6.489 pacientes por este motivo.

El cáncer de mama triple negativo (CMTN) se considera responsable de entre el 15% y el 20% de todos los carcinomas de mama. Este subtipo tumoral se caracteriza por la ausencia de receptores de estrógeno, progesterona y de la sobreexpresión y/o amplificación del gen del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2). Este tipo de tumor destaca por su agresividad. En comparación con otros cánceres de mama, las pacientes con CMTN presentan un mayor riesgo de recurrencia, su aparición suele ser más rápida, el porcentaje de diseminación visceral es mayor y se trata de un tumor de crecimiento rápido. Estos factores provocan que el pronóstico sea precario (2) y se asocia a una peor supervivencia en comparación con el cáncer de mama con receptores hormonales (RH) positivos. La supervivencia global (SG) en estadio metastásico es inferior a 12 meses mientras que en la población general con cáncer de mama ésta es superior a 36 meses (3). La tasa de supervivencia estimada a 5 años es el 9% según la base de datos The Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program of the National Cancer Institute (NCI). En cuanto a la edad de inicio, se asocia a pacientes jóvenes, diagnosticándose con mayor frecuencia en pacientes menores de 40 años de edad.

En los estadios iniciales de la enfermedad, las recomendaciones en cuanto a quimioterapia, cirugía o radioterapia, son similares a las adoptadas en el resto de subtipos histológicos. En concreto, y en relación a la quimioterapia, los esquemas basados en antraciclinas, agentes alquilantes, derivados del platino y taxanos, siguen siendo los tratamientos de referencia a día de hoy.

En las pacientes con CMTN metastásico, la finalidad del tratamiento es prolongar la supervivencia y mantener o aumentar la calidad de vida de las pacientes paliando los síntomas. En estas pacientes, los tratamientos hormonales y las terapias dirigidas frente a HER2 son ineficaces, al no existir receptores para estos fármacos, siendo la quimioterapia la base del tratamiento. Según las recomendaciones de ESMO (4), los esquemas de quimioterapia en combinación se reservan para pacientes con progresión acelerada, o cuando es necesario un control rápido de la enfermedad. Para el resto de las pacientes, se priorizan los tratamientos secuenciales en

monoterapia, donde ningún agente ha demostrado superioridad frente a otros. En pacientes que no han recibido tratamiento previo, se recomienda el uso de antraciclinas y/o taxanos, preferiblemente ambos en tratamiento secuencial, si bien también pueden darse de forma concomitante si se estima la necesidad de hacerlo para obtener una respuesta más rápida. Los pacientes pueden recibir antraciclinas y/o taxanos de nuevo, aunque los hayan recibido anteriormente en un entorno (neo)adyuvante, si tras acabar aquel tratamiento permanecieron más de un año sin progresión. Para ser candidatas a antraciclinas, precisan además no superar la dosis máxima acumulada y carecer de factores de riesgo que desaconsejen su uso por la cardiotoxicidad. En estos pacientes, las opciones terapéuticas dependerán, por tanto, de haber agotado o no el tratamiento con antraciclinas y taxanos y de otros factores, como la presencia de mutaciones en los genes BRCA1/BRCA2, en las que las combinaciones de platino constituyen una opción adicional (4). Recientemente, los inhibidores de PARP han sido aprobados para el tratamiento de CMTN avanzado con mutaciones de la línea germinal BRCA1 / 2 en pacientes que han sido tratados previamente con una antraciclina y/o un taxano.

Las últimas investigaciones han establecido la influencia del sistema inmunológico en la progresión de la enfermedad en pacientes con CMTN. Estos estudios han demostrado que la carga mutacional de este subtipo histológico es elevada. Estas mutaciones pueden actuar como antígenos y desencadenar una respuesta inmunitaria antitumoral (5). Sobre la base de estas evidencias, se han emprendido estudios con fármacos inmunoterápicos en pacientes con cáncer de mama, como pueden ser los anticuerpos monoclonales anti-PD-L1.

### ATEZOLIZUMAB (TECENTRIQ®)

En este informe se analiza la indicación de atezolizumab en combinación con nab-paclitaxel para el tratamiento de pacientes adultos con CMTN localmente avanzado no resecable o metastásico, con expresión tumoral de PD-L1 $\geq$ 1%, previamente no tratadas con quimioterapia en enfermedad metastásica.

Anteriormente, atezolizumab en combinación con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino, había sido autorizado para el tratamiento de primera línea del cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) no escamoso metastásico. Además, presenta indicación en monoterapia, en pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico después de quimioterapia previa. En pacientes con mutaciones EGFR ó ALK positivos, está indicado solamente tras fallo de las terapias dirigidas. Asimismo, también presenta indicación en pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico.

La dosis de atezolizumab recomendada para esta indicación es de 840 mg, administrados por vía intravenosa durante 60 minutos, infundiéndose a continuación nab-paclitaxel a dosis de 100 mg/m<sup>2</sup>. Durante ciclos de 28 días, atezolizumab se administra los días 1 y 15 y nab-paclitaxel los días 1, 8 y 15, hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

No se recomienda escalar ni disminuir la dosis de atezolizumab, pero sí puede ser necesario retrasar o suspender la administración de acuerdo con la seguridad y tolerabilidad individual.

### Farmacología

La proteína PD-1 es una proteína transmembrana que desempeña un papel importante en la regulación del sistema inmune. Uno de los ligandos de PD-1 es PD-L1, la unión de PD-L1/PD-1 estimula la tolerancia inmunitaria. Atezolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une directamente a PD-L1 y bloquea los receptores PD-1 y B7.1, generando la inhibición mediada por PD-L1/PD-1 de la respuesta inmune, incluyendo la reactivación de la respuesta inmune antitumoral sin inducir la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo. Además, atezolizumab promueve la

<sup>†</sup> Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 14 de abril de 2020.

interacción PD-L2/PD-1 permitiendo que persistan las señales inhibitorias mediadas por PD-L2/PD-1.

### Eficacia (6)

Los datos de eficacia de atezolizumab en combinación con nab-paclitaxel para el tratamiento del CMTN localmente avanzado o metastásico provienen del ensayo clínico fase III IMpassion130 (7).

Este estudio presentó un diseño multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. Se realizó una aleatorización 1:1 en la que se incluyeron 902 pacientes con CMTN con enfermedad localmente avanzada o metastásica, que no habían recibido tratamiento quimioterápico previo en esta fase de la enfermedad. En cuanto al estado funcional, debía presentar un ECOG 0-1. Los pacientes debían ser elegibles para la monoterapia con taxano, es decir, ausencia de progresión clínica rápida, metástasis viscerales potencialmente mortales o necesidad de rápido control sintomático y/o de la enfermedad.

Los criterios de exclusión más relevantes fueron la enfermedad confirmada a nivel del sistema nervioso central (SNC) o con afectación leptomenígea. Hay que puntualizar que se permitió la inclusión de pacientes con metástasis asintomáticas del SNC tratadas previamente. No se permitió la inclusión de pacientes con antecedentes de enfermedades autoinmunes o en tratamiento sistémico con corticoides u otros inmunosupresores, ni con tratamientos previo con terapias de inhibidores de puntos de control inmunitario.

Las pacientes fueron estratificadas en función de la presencia de metástasis hepáticas, administración de taxanos en adyuvancia o neoadyuvancia, y de acuerdo con la expresión de PD-L1 (Positiva:  $\geq 1\%$  vs. Negativa:  $< 1\%$ ), determinada por ensayos inmunohistoquímicos.

Los pacientes recibieron atezolizumab a dosis de 840 mg o placebo los días 1 y 15, en ciclos de 28 días. La administración de nab-paclitaxel se realizó los días 1, 8 y 15, a dosis de 100 mg/m<sup>2</sup>. A los pacientes se les administró tratamiento hasta progresión. No se permitieron reducciones de dosis de atezolizumab, en cambio sí que se permitieron reducciones preespecificadas de nab-paclitaxel para contrarrestar la toxicidad de la quimioterapia.

Las dos variables principales para la valoración de la eficacia fueron la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG) evaluadas por el investigador, tanto en la población global (evaluada por intención de tratar (ITT)), como en el grupo de pacientes con expresión de PD-L1 positiva. Como variables secundarias se analizaron la tasa y la duración de la respuesta objetiva. De forma exploratoria se midió la calidad de vida relacionada con la salud, utilizando el cuestionario EORTC QLQ-C30 y el índice EQ-5D-5L.

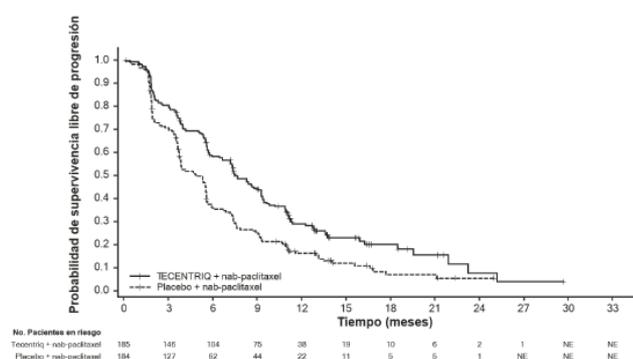
Un total de 902 pacientes fueron aleatorizados al azar, 451 a cada uno de los brazos de tratamiento. Las características basales estaban uniformemente distribuidas entre ambos brazos de tratamiento. La mayoría de las pacientes eran de raza caucásica (67,5%), con una edad media de 54,9 años. En cuanto al estado funcional, el 58,4% presentaban un ECOG-0 y el 41,3% un ECOG-1. El 63,2% habían sido tratadas con quimioterapia de forma (neo)adyuvante y el 51,1% con taxanos. Al inicio del estudio el 31,7% de las pacientes presentaban metástasis óseas, el 51,9% metástasis pulmonares, el 6,8% metástasis cerebrales y el 27,1% metástasis hepáticas. En relación a la expresión de PD-L1, el 40,9% de las pacientes presentaban una expresión mayor del 1%.

Se dispone de datos a dos fechas de corte diferente, 17 de abril de 2018 y 2 de enero de 2019. Este informe se referirá solamente a los datos provenientes del segundo corte para el análisis de la SLP y de la SG. En ausencia de datos más actualizados, se evaluarán las variables secundarias con los datos obtenidos en abril de 2018.

Por lo que respecta a la SLP en la población ITT, en el momento del análisis, habían progresado o fallecido el 84% y el 89,6% de las pacientes tratadas con atezolizumab y placebo, respectivamente. La mediana de la SLP fue de 7,16 (IC 95% 5,55, 7,43) y 5,49 (IC 95% 5,32, 5,62) meses en los brazos de atezolizumab y placebo, respectivamente. Se obtuvo una HR estratificada de 0,8 (IC 95%: 0,69, 0,92; p=0,0021). En lo referente a la SG en la población ITT, habían fallecido el 56,5% de las pacientes tratadas con atezolizumab y el 61,9% de las tratadas con placebo. La mediana de la SG fue 20,99 (IC 95% 19,02, 22,60) meses con atezolizumab y 18,73 (IC 95% 16,85, 20,30) meses con placebo y, siendo la HR estratificada de 0,86 (IC 95%: 0,72 a 1,02; p=0,0777).

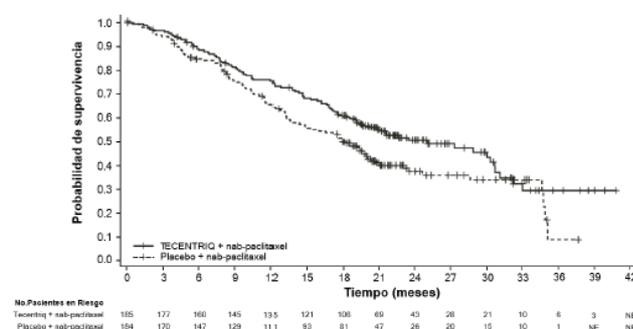
En el momento del corte, en el subgrupo de pacientes con expresión de PD-L1 positiva, 80,5% y el 88,6% de las tratadas con atezolizumab y placebo, habían progresado. La mediana de la SLP fue de 7,46 (IC 95% 6,70, 9,23) y 5,29 (IC 95% 3,81, 5,55) meses, alcanzando una HR estratificada de 0,63 (IC 95%: 0,50 a 0,80; p<0,0001) (Figura 1).

**Figura 1: Curva Kaplan-Meier para la supervivencia libre de progresión en pacientes con expresión PD-L1  $\geq 1\%$ .**



Analizando la SG en los pacientes PD-L1 positivos, habían fallecido el 50,8% y el 59,8% de las pacientes tratadas con atezolizumab y placebo, respectivamente. La mediana de la SG fue de 25,03 (IC 95% 19,55, 30,65) meses con atezolizumab y 17,97 (IC 95% 13,63, 20,07) en el brazo placebo, siendo la HR estratificada de 0,71 (IC 95%: 0,54 a 0,94; p=0,0133 (no probado formalmente)) (Figura 2).

**Figura 2: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia global en pacientes con expresión PD-L1  $\geq 1\%$ .**



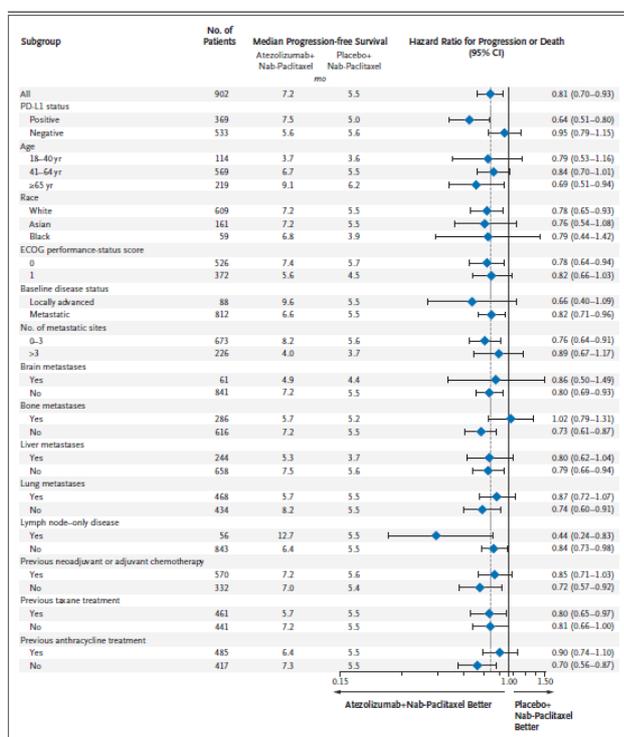
En lo relativo al análisis de las variables secundarias, en el subgrupo de pacientes PD-L1 positivas, en las pacientes tratadas con atezolizumab se alcanzó un 10,3%, 48,6% y 20,5% de respuestas

completas, respuestas parciales y estabilizaciones de la enfermedad, respectivamente. Con placebo, las respuestas completas alcanzaron un 1,1%, las respuestas parciales un 41,5% y las estabilizaciones de la enfermedad un 26,8%. En relación con respuesta objetiva se obtuvo una diferencia del 16,3% (58,9% vs. 42,6%) con un OR de 1,96 (IC 95% 1,29, 2,98; p=0,0016) En la variable secundaria duración de respuesta en la población PD-L1 se obtuvo un HR de 0,62 (IC 95% 0,44, 0,86; p=0,0044 (no probado formalmente)).

El tiempo hasta el empeoramiento de la calidad de vida relacionada con la salud según el cuestionario EORTC QLQ-C30 fue similar en ambos brazos de tratamiento.

Se realizó un análisis de subgrupos de la variable SLP en la población ITT observándose resultados consistentes en la mayoría de los subgrupos preespecificados salvo para la expresión de los receptores PD-L1 (Figura 3)

**Figura 3. Forest-Plot del análisis de subgrupos de la variable SLP.**



Se realizó un análisis de subgrupos en los pacientes con expresión PD-L1 positiva, en función de la administración previa de taxanos y/o antraciclinas, en el contexto (neo)adyuvante. En las pacientes tratadas con taxanos se obtuvo una HR para la SLP de 0,69 (IC95%: 0,49 a 0,96), por otro lado, en las pacientes que no habían recibido taxanos la HR fue de 0,50 (IC95%: 0,35 a 0,71), estas diferencias entre ambos subgrupos serían compatibles con el azar. En las pacientes tratadas con antraciclinas se observó una posible diferencia, siendo la HR de 0,87 (IC95%: 0,63 a 1,20) en las pacientes ya tratadas (mediana de SLP 6,4 meses en atezolizumab+nab-paclitaxel vs 5,5 meses en nab-paclitaxel), y de 0,42 (IC95%: 0,29 a 0,61) en las pacientes sin tratamiento previo (mediana de SLP 9,4 meses en atezolizumab+nab-paclitaxel vs 3,9 meses en nab-paclitaxel).

Cuando se analizó la SG en relación a la administración previa de taxanos, la HR fue 0,87 (IC95%: 0,55 a 1,37), disminuyendo a 0,40 (IC95%: 0,24 a 0,66) en las pacientes no tratadas. Del mismo modo, en las pacientes tratadas previamente con antraciclinas la HR fue de 0,98 (IC95%: 0,62 a 1,53), disminuyendo a 0,35 (IC95%: 0,21 a 0,60) en las pacientes sin tratamiento previo.

### Seguridad

Disponemos de los datos de seguridad de atezolizumab para el tratamiento de distintos tipos de tumores, principalmente CPNM, carcinoma urotelial y CMTN.

En relación con los datos obtenidos del ensayo IMpassion130, la exposición a atezolizumab fue de 22,1 meses y la de nab-paclitaxel de 24,1 meses. La mediana de ciclos administrados fue de 7 y 6 ciclos, respectivamente. En cuanto al porcentaje de intensidad de dosis, los pacientes recibieron una media del 95,8% (DE: 10,4) de la dosis de atezolizumab y del 87,7% (DE: 17,8) en el caso de nab-paclitaxel.

En la tabla 1 se observa la exposición e incidencia de los eventos adversos (EA) de la población analizada por ITT y de la población PD-L1 positiva.

**Tabla 1. Exposición e incidencia de los eventos adversos (EA) de la población por ITT y PD-L1 positiva.**

Adverse Events	Safety-Evaluable Population		PD-L1-Positive SE Population *	
	pl+nP (N=438)	atezo+nP (N=452)	pl+nP (N=181)	atezo+nP (N=185)
Total number of patients with at least one AE (any grade)	429 (97.9)	449 (99.3)	177 (97.8)	185 (100)
Total number of deaths	203 (46.3)	181 (40.0)	88 (48.6)	63 (34.1)
Total number of patients with at least one:				
Grade 5 AE	3 (0.7)	6 (1.3)	1 (0.6)	2 (1.1)
Related Grade 5 AE	1 (0.2)	3 (0.7)	0	1 (0.5)
Grade 3-4 AE	185 (42.2)	220 (48.7)	72 (39.8)	95 (51.4)
Related Grade 3-4 AE	132 (30.1)	179 (39.6)	49 (27.1)	76 (41.1)
SAE	80 (18.3)	103 (22.8)	31 (17.1)	42 (22.7)
Related SAE	32 (7.3)	56 (12.4)	14 (7.7)	21 (11.4)
AE leading to discontinuation of any study treatment	36 (8.2)	72 (15.9)	14 (7.7)	37 (20.0)
AE leading to discontinuation of atezolizumab/placebo	6 (1.4)	29 (6.4)	4 (2.2)	12 (6.5)
AE leading to discontinuation of nab-paclitaxel	36 (8.2)	72 (15.9)	14 (7.7)	37 (20.0)
AE leading to dose interruption of atezolizumab/placebo	103 (23.5)	139 (30.8)	38 (21.0)	60 (32.4)

Casi la totalidad de las pacientes tratadas en el ensayo sufrieron al menos un EA. Los EA relacionados con el tratamiento con una diferencia mínima del 5% entre el brazo de atezolizumab y el brazo placebo fueron náuseas (46,0% vs. 38,1%), tos (24,8% vs. 18,9%), neutropenia (20,8% vs. 15,3%), pirexia (18,8% vs. 10,7%) e hipotiroidismo (13,7% vs. 3,4%).

El porcentaje de EA de grado 3-4 relacionados con el tratamiento fue del 39,6% en las pacientes tratadas con atezolizumab y 30,1% en el brazo placebo. Este valor fue superior en relación a las pacientes tratadas con atezolizumab en monoterapia, según datos provenientes de otros ensayos clínicos, donde este porcentaje descendió al 15,9%. Las principales reacciones grado 3-4 clínicamente relevantes fueron neuropatía (5,5%), neumonía (2,2%), fatiga (4,0%) y diarrea (1,3%).

En cuanto al número de muertes debidas a reacciones adversas, 6 (1,3%) pacientes fallecieron con atezolizumab y 3 (0,7%) pacientes en el brazo control. El porcentaje de EA relacionados con el

tratamiento que conllevaron la suspensión fue del 15,9% en el brazo de atezolizumab y del 8,2% en el brazo placebo, de los cuales los más frecuentes fueron neutropenia (3,8% vs. 1,8%), disminución del recuento de neutrófilos (2,7% vs. 1,4%), pirexia (2,0% vs. 0,5%), e hipertiroidismo (2,0% vs. 0,2%). En cuanto al porcentaje de abandonos por reacciones adversas, el 6,4% se asociaron directamente a atezolizumab, en comparación con el 1,4%, asociados a placebo. Este porcentaje fue similar al experimentado con atezolizumab en monoterapia (7,1%). Asimismo, en el 30,8% de los casos fue necesaria la interrupción de alguna dosis de atezolizumab frente al 23,5% con placebo, valor similar al observado con atezolizumab en monoterapia, 27,8%.

Los EA de especial interés fueron del 57,3% y 41,8% en los brazos de atezolizumab y placebo, respectivamente. En el caso de fármacos como atezolizumab, las reacciones adversas de tipo inmunológico revisten especial interés. Tres pacientes (0,7%) tratados con atezolizumab presentaron hepatitis autoinmune, provocando esta reacción adversa la muerte de un paciente. En el caso de neumonitis inmunomediada, 14 pacientes presentaron esta reacción adversa, sin embargo, solo una paciente requirió la suspensión del tratamiento con atezolizumab. La tasa de colitis inmunomediada fue del 1,1% (5 pacientes), como en el caso anterior, fue necesario suspender el tratamiento en una sola paciente. Un tercio de las pacientes presentó erupciones cutáneas, requiriendo tratamiento con corticoides sistémicos el 6,2%.

Los EA más frecuentes ( $\geq 10\%$ ) detectados en los brazos de atezolizumab y placebo en la población incluida en el ensayo fueron: alopecia (56,4% vs. 57,5%), fatiga (46,7% vs. 44,7%), náuseas (46,0% vs. 38,1%), diarrea (32,5% vs. 34,2%), anemia (27,7% vs. 26,3%) y estreñimiento (25,0% vs. 24,7%).

En relación con la edad, la tasa de reacciones adversas graves aumentó con la edad de los pacientes. En el subgrupo de pacientes menores de 65 años, la incidencia fue del 19% (66/348). En cambio, en los pacientes con edades comprendidas entre los 65 años y los 74 años y entre los 75 y 85 años, esta tasa aumentó al 31,3% (26/83) y al 52,4% (11/21), respectivamente. También se observó una mayor tasa de hospitalizaciones y de abandonos del tratamiento a mayor edad.

La incidencia de reacciones adversas grado 3-4 fue similar en las pacientes tratadas previamente con taxanos (7,3%) antraciclina (7,4%) o ambos tratamientos (7,3%).

El 13% (57 pacientes) de los pacientes tratados con atezolizumab presentaron anticuerpos frente al fármaco. Sin embargo, su aparición no tuvo un impacto relevante sobre la seguridad del fármaco.

## DISCUSIÓN

En el ensayo clínico fase III, IMpassion130, se comparó la eficacia y seguridad de la adición de atezolizumab al tratamiento con nab-paclitaxel en pacientes adultos con CMTN localmente avanzado metastásico, que no habían recibido tratamiento sistémico previo en fase metastásica. Del total de pacientes incluidas, aproximadamente el 40% presentaban expresión de PD-L1 positiva, siendo este subgrupo, el candidato a tratamiento según ficha técnica.

En lo referente a los factores de estratificación, hubiera sido adecuado realizar una estratificación en función de la expresión de BRCA, teniendo en cuenta estudios que vinculan el incremento de la expresión de BRCA1, en pacientes con CMTN (8). En cuanto al enmascaramiento, la aparición de reacciones adversas de tipo inmunológico podría revelar la asignación en algunos casos, sin embargo, este efecto es difícil de enmascarar.

En relación con las características basales, la población incluida en el estudio tenía una edad media de 55 años, aproximadamente la

mitad de las pacientes presentaba metástasis pulmonares y una cuarta parte metástasis hepáticas. El 63% había recibido tratamiento adyuvante previo. Aunque las características basales reflejan la agresividad tumoral, las pacientes incluidas en el estudio presentan un mejor pronóstico comparado con la población diana, objeto de tratamiento, según la indicación autorizada en ficha técnica. Este aspecto puede limitar la validez externa del estudio. La inclusión de pacientes con un intervalo libre de enfermedad de 12 meses, o más desde el último día de la quimioterapia adyuvante, puede limitar la inclusión de pacientes con un peor pronóstico, al excluir a las pacientes que presentan una progresión más rápida. En el mismo sentido, solamente se incluyeron un 7% de pacientes con metástasis cerebrales, ya que el estudio excluyó a las pacientes con enfermedad a nivel del SNC, con excepción de las metástasis del SNC asintomáticas tratadas. Probablemente, en la práctica clínica el porcentaje de pacientes con metástasis cerebrales será más elevado (9). Otro aspecto que limita la validez externa del estudio, es la inclusión de pacientes con ECOG 0-1, en la práctica clínica diaria las pacientes con ECOG 2 también serían tratadas, mostrándose más susceptibles a la toxicidad del tratamiento.

La elección de nab-paclitaxel como fármaco comparador limita la validez externa del estudio en nuestro entorno, donde la mayoría de pacientes son tratados con taxanos convencionales. Esto no beneficia necesariamente a atezolizumab en el estudio: no existe diferencia en supervivencia global entre nab-paclitaxel y taxanos convencionales, y las principales diferencias se encuentran en el perfil de reacciones adversas (10). Nab-paclitaxel fue elegido para evitar que el uso de corticoides inhibiera la actividad antitumoral mediada por PD-L1.

Por otra parte, carecemos de la comparación con antraciclina, la otra posible opción recomendada en primera línea. Un 46% de los pacientes no las había recibido previamente, sin contar con que una parte de los que las hubieran recibido en (neo)adyuvancia aún podrían recibirlas tras una recaída tardía.

En este estudio se analizó la SG por intención de tratar, como variable principal, sin encontrar diferencias significativas. Como variable principal también se analizó la SLP por intención de tratar. La diferencia de medianas fue de 1,7 meses, obteniéndose diferencias estadísticamente significativas en términos de HR (0,80; IC95% 0,69 a 0,92). Según la evidencia disponible, la correlación entre SG y SLP es débil en el contexto del cáncer de mama metastásico en primera línea (11). En la misma dirección, apuntan los resultados obtenidos en pacientes con CPNM tratados con fármacos anti-PD-1/PD-L1, donde se obtuvo una correlación moderada entre la SG y la SLP (12). El estudio muestra precisamente que la diferencia en SLP no se tradujo en una diferencia en SG.

Junto con el análisis por intención de tratar, en el ensayo IMpassion130 se realizó un análisis de subgrupos en función del estado de PD-L1, estableciéndose el 1% de expresión como umbral para identificar a los pacientes como PD-L1 positivos o negativos. El grado de expresión de los receptores PD-L1  $\geq 1\%$  se utilizó como factor de estratificación y se preespecificó en el protocolo la evaluación de la eficacia del tratamiento en dicha población, a condición de que se mostrara previamente beneficio significativo en el análisis ITT. Para eliminar el riesgo de sesgo en la evaluación de la SLP y de la TRO, el estado de PD-L1 se mantuvo oculto a los investigadores. Los resultados de este análisis mostraron una diferencia en la SLP de 2,17 meses, entre los pacientes con expresión de PD-L1 positiva, observándose una temprana separación entre las curvas. Al analizar la HR, las diferencias entre ambos subgrupos fueron estadísticamente significativas, sin embargo, la relevancia clínica de los resultados puede ser más discutible.

En el análisis de la SG, la diferencia fue de 7 meses a favor de la combinación atezolizumab + nab-paclitaxel en pacientes con expresión de PD-L1 positiva. Esta diferencia podría considerarse clínicamente relevante. Aunque la HR obtuvo una  $p < 0,05$ , estos resultados no son estadísticamente válidos, ya que no se testaron formalmente. En el protocolo estadístico del ensayo, se requería que la SG fuera estadísticamente significativa en el análisis por intención de tratar, para poder analizar la SG en el subgrupo de pacientes con expresión de PD-L1 positiva. En ASCO 2019, se presentaron datos más actualizados en relación con la SG, siendo consistentes con los previamente publicados (13).

En cuanto a las variables secundarias, las tasas de respuestas objetivas, completas, parciales y estabilizaciones de la enfermedad, fueron superiores en los pacientes con PD-L1 positivo tratados con atezolizumab.

Por otra parte, el análisis de subgrupos dentro ya de los pacientes con expresión PD-L1 muestra incertidumbre de eficacia de atezolizumab en las pacientes previamente tratadas con antraciclina en el contexto neo(adjuvante).

El beneficio en SG considerado para pacientes que expresan PD-L1 presenta debilidad estadística, ya que, aunque presenta interacción, se trata del análisis de un subgrupo positivo tras un resultado global fallido. El análisis es preespecificado, el hallazgo de eficacia en este subgrupo presenta plausibilidad biológica y sería consistente con resultados de este tipo de fármacos, aunque en otras situaciones clínicas. Sería adecuado disponer de datos más maduros de supervivencia global en pacientes con PD-L1 positivos, y con umbrales mayores de expresión de PD-L1. Además, se carece de datos en pacientes con metástasis en el SNC y con ECOG  $> 1$ . Asimismo, se necesitan estudios para identificar biomarcadores predictivos y valorar la eficacia comparativa de otras combinaciones de quimioinmunoterapia, como las antraciclina. El perfil de seguridad de la combinación de atezolizumab con nab-paclitaxel fue consistente con el esperado. Evidentemente, el tratamiento combinado de atezolizumab con quimioterapia presentó una mayor tasa de incidencia de reacciones adversas en comparación con el tratamiento en monoterapia.

En el estudio IMpassion130, las reacciones adversas más frecuentes fueron las relacionadas con la quimioterapia. Si nos referimos concretamente a las reacciones adversas grado 3-4, la neuropatía periférica y el descenso en el recuento de neutrófilos fueron las reacciones adversas que se notificaron con mayor frecuencia en el brazo de atezolizumab junto con nab-paclitaxel.

Las reacciones adversas de tipo inmunológico son características de los fármacos inhibidores de PD-L1, como atezolizumab. En este sentido, la aparición de erupciones cutáneas fue una reacción adversa frecuente durante el tratamiento. Además, se comunicaron distintas reacciones adversas graves inmunomediadas, entre las que destacan la hepatitis, la neumonitis y la colitis. En la mayoría de los casos, estas reacciones adversas fueron clínicamente abordables.

En relación con la tasa de abandonos por reacciones adversas, un mayor número de pacientes abandonaron el tratamiento por este motivo en el brazo de atezolizumab, en comparación con el brazo control. La neuropatía fue una de las principales causas de discontinuación del tratamiento, indicando que la combinación de atezolizumab con nab-paclitaxel produce un mayor porcentaje de neuropatías graves, en comparación con nab-paclitaxel en monoterapia.

Por último, cabe señalar que el aumento de la edad de las pacientes se relacionó con una mayor incidencia de reacciones adversas graves, hospitalizaciones y abandonos del tratamiento.

## CONCLUSIÓN

La indicación autorizada de atezolizumab se limita a las pacientes con CMTN localmente avanzado no resecable o metastásico, con expresión tumoral de PD-L1  $\geq 1\%$ , previamente no tratadas con quimioterapia en enfermedad metastásica basada en los resultados del estudio IMpassion 130, en la que la adición de atezolizumab a nab-paclitaxel aumenta la SLP en 2,17 meses (HR 0,63; IC 95% 0,50 - 0,80;  $p < 0,0001$ ) frente a nab-paclitaxel. Además, el incremento de la mediana de la SG alcanza los 7 meses (HR 0,71; IC 95% 0,54 - 0,94;  $p = 0,0133$ ). Sin embargo, el beneficio obtenido en SG en el subgrupo de pacientes con expresión tumoral de PD-L1  $\geq 1\%$ , que podría considerarse clínicamente relevante, carece de validez estadística, porque parte de un resultado no estadísticamente significativo en el análisis por intención de tratar.

Existen dudas acerca de la eficacia de la combinación de atezolizumab con nab-paclitaxel en el subgrupo de pacientes con expresión tumoral positiva de PD-L1, tratados previamente con antraciclina.

En cuanto a la seguridad, los EA más frecuentes detectados fueron alopecia, náuseas, diarrea, anemia y estreñimiento, en gran parte debidas al taxano. Sin embargo, la combinación con atezolizumab añadió reacciones adversas a la quimioterapia con taxano: se produjeron más náuseas (46,0% vs. 38,1%), tos (24,8% vs. 18,9%), neutropenia (20,8% vs. 15,3%), pirexia (18,8% vs. 10,7%) e hipotiroidismo (13,7% vs. 3,4%). Los efectos adversos de grado 3-4 fueron 39,6% con atezolizumab vs. 30,1% en el control.

Teniendo en cuenta las incertidumbres existentes acerca de la eficacia de atezolizumab y de su transferibilidad a la práctica clínica, parece razonable limitar su uso como opcional a las pacientes con CMTN localmente avanzado o metastásico con expresión de PD-L1  $\geq 1\%$  sin tratamiento previo con antraciclina, tras una valoración individualizada de los posibles beneficios y riesgos frente a las opciones alternativas habitualmente empleadas. Los pacientes deberán presentar ECOG 0-1. El posicionamiento debería confirmarse una vez se disponga de datos adicionales en análisis más maduros de SG o estudios que permitan analizar mejor el beneficio de estos fármacos en CMTN según la expresión de PD-L1.

## CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

*La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia ha emitido resolución de financiación para la indicación de TECENTRIQ® (atezolizumab) en combinación con nab-paclitaxel para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama triple negativo (CMTN) localmente avanzado irresecable o metastásico cuyos tumores tengan una expresión de PD-L1  $\geq 1\%$  y que no hayan recibido quimioterapia previa frente a la metástasis, restringida a pacientes que presenten ECOG 0-1 y sin tratamiento previo con antraciclina, mediante un acuerdo de pago por resultados en base a los criterios establecidos en el Protocolo Farmacoclínico del uso de atezolizumab en el SNS.*

*Dicho protocolo se elaborará por la DGCCSSNSYF y se publicará en la página web del Ministerio de Sanidad, a través del siguiente enlace:*  
<https://www.msbs.gob.es/profesionales/farmacia/valtermed/home.htm>

*La elección entre TECENTRIQ® (atezolizumab) y las alternativas existentes, deberá basarse en criterios de eficiencia.*



## REFERENCIAS

1. International Agency for Research on Cancer (Globocan). Global Cancer Observatory. [Internet]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/>
2. Reddy SM, Barcenas CH, Sinha AK, Hsu L, Moulder SL, Tripathy D, et al. Long-term survival outcomes of triple-receptor negative breast cancer survivors who are disease free at 5 years and relationship with low hormone receptor positivity. *Br J Cancer*. 2018;118(1):17-23.
3. Caswell-Jin JL, Plevritis SK, Tian L, Cadham CJ, Xu C, Stout NK, et al. Change in Survival in Metastatic Breast Cancer with Treatment Advances: Meta-Analysis and Systematic Review. *JNCI cancer Spectr*. 1 de noviembre de 2018;2(4):pky062.
4. Cardoso F, Senkus E, Costa A, Papadopoulos E, Aapro M, André F, et al. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4). *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 1 de agosto de 2018;29(8):1634-57.
5. Liu Z, Li M, Jiang Z, Wang X. A Comprehensive Immunologic Portrait of Triple-Negative Breast Cancer. *Transl Oncol*. abril de 2018;11(2):311-29.
6. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Tecentriq EPAR assessment report extension [Internet]. 2019. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/tecentriq-h-c-004143-x-0017-epar-assessment-report-extension\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/tecentriq-h-c-004143-x-0017-epar-assessment-report-extension_en.pdf)
7. Schmid P, Adams S, Rugo HS, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 29 de noviembre de 2018;379(22):2108-21.
8. Tun N, Villani G, Ong K, Yoe L, Bo Z. Risk of having BRCA1 mutation in high-risk women with triple-negative breast cancer: a meta-analysis. *Clin Genet*. enero de 2014;85(1):43-8.
9. Martin AM, Cagney DN, Catalano PJ, Warren LE, Bellon JR, Punglia RS, et al. Brain Metastases in Newly Diagnosed Breast Cancer. *JAMA Oncol*. 1 de agosto de 2017;3(8):1069.
10. Gradishar WJ, Tjulandin S, Davidson N, Shaw H, Desai N, Bhar P, et al. Phase III trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel compared with polyethylated castor oil-based paclitaxel in women with breast cancer. *J Clin Oncol*. 1 de noviembre de 2005;23(31):7794-803.
11. Adunlin G, Cyrus JWW, Dranitsaris G. Correlation between progression-free survival and overall survival in metastatic breast cancer patients receiving anthracyclines, taxanes, or targeted therapies: a trial-level meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. diciembre de 2015;154(3):591-608.
12. Shukuya T, Mori K, Amann JM, Bertino EM, Otterson GA, Shields PG, et al. Relationship between Overall Survival and Response or Progression-Free Survival in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients Treated with Anti-PD-1/PD-L1 Antibodies. *J Thorac Oncol*. noviembre de 2016;11(11):1927-39.
13. Schmid P, Adams S, Rugo HS, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, et al. IMpassion130: updated overall survival (OS) from a global, randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase III study of atezolizumab (atezo) + nab-paclitaxel (nP) in previously untreated locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (m. *J Clin Oncol*. 20 de mayo de 2019;37(15\_suppl):1003-1003.

## GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

**Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios**

**Comunidad Autónoma de Andalucía**

**Comunidad autónoma de Cantabria**

**Vicente Gimeno Ballester**. F.E.A Farmacia Hospitalaria. Servicio de Farmacia. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa

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

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