



INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de atezolizumab (Tecentriq®) en el tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico

IPT, 25/2018. V1

Fecha de publicación: 25 de julio de 2018[†]

INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón es la primera causa de muerte por cáncer a nivel mundial, siendo el tabaco el responsable 71% de las muertes (1,2).

La edad media de aparición del cáncer de pulmón oscila entre los 55 y los 75 años y es más frecuente en hombres que en mujeres.

En España, el cáncer de pulmón es el tercer tipo de cáncer más frecuente, con 28.347 casos diagnosticados en el año 2015 (22.430 en hombres y 5.917 en mujeres), situándose por detrás del cáncer de colorrectal y próstata (3). La tasa de incidencia ajustada para la población masculina en nuestro país es de 52,5 por cada 100.000 habitantes/año, y es superior a la tasa ajustada mundial. En el caso de las mujeres la tasa de incidencia ajustada (11,3 por cada 100.000 habitantes/año) se sitúa algo por debajo de la tasa ajustada mundial (13,5 por cada 100.000 habitantes/año) (4,5).

El cáncer de pulmón se asocia con una elevada tasa de mortalidad. En el año 2014 se registraron en nuestro país 21.220 muertes por cáncer de pulmón, la mayoría en varones (6). En mujeres, el aumento del consumo de tabaco iniciado hace décadas, ha conducido a un aumento en el número de muertes, hasta llegar prácticamente a duplicarse (2).

Los tumores pulmonares se clasifican en dos grandes grupos: carcinomas de pulmón microcíticos o de células pequeñas (CCP), que representan aproximadamente un 15-20% de los cánceres de pulmón; y carcinomas de pulmón no microcíticos o de células no pequeñas (CNMP), los cuales representan el 80-85% de los cánceres de pulmón. Dentro de los CNMP se distinguen a su vez tres subtipos histológicos: adenocarcinoma (37-47%), carcinoma de células grandes (10-18%) y carcinoma epidermoide o de células escamosas (25-32%). La caracterización histológica del tumor es un elemento esencial por sus implicaciones en el pronóstico y en el tratamiento de la enfermedad (7).

Más de dos tercios de los pacientes son diagnosticados en un estadio avanzado o metastásico de la enfermedad (estadio IIIB y estadio IV), sin opciones de tratamiento potencialmente curativo, por lo que su pronóstico es muy desfavorable, especialmente en la enfermedad metastásica, donde las tasas de supervivencia a 5 años no superan el 4% (8).

Es frecuente además, que el paciente se vea afectado emocionalmente (miedo, ira, dolor, ansiedad, depresión, soledad, etc.), requiriendo ser atendido psicológicamente (9).

A la hora de seleccionar una estrategia de tratamiento del CNMP localmente avanzado o metastásico deben tenerse en cuenta factores como la histología del tumor, la patología molecular, edad, estado funcional, comorbilidades y las preferencias del paciente (10).

Las terapias de elección en pacientes con CNMP localmente avanzado (IIIB) o metastásico (IV) se han centrado tradicionalmente

en la combinación de agentes quimioterápicos basados en platino (cisplatino, carboplatino), con fármacos como gemcitabina, vinorelbina, taxanos (paclitaxel, docetaxel), pemetrexed o bevacizumab (11). Pembrolizumab, un anticuerpo monoclonal dirigido frente el receptor de muerte programada 1 (PD-1), ha demostrado superioridad a la quimioterapia con platino en pacientes cuyo tumor exprese fuertemente PD-L1 ($\geq 50\%$) y sin mutaciones del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) o la quinasa del linfoma anaplásico (ALK) (12). En aquellos tumores que presentan mutación de EGFR o translocaciones del gen que codifica ALK, fármacos como erlotinib, afatinib o gefitinib en el primer caso o crizotinib, ceritinib o alectinib en el segundo, son también una opción de tratamiento.

Las alternativas de tratamiento para pacientes con CNMP que progresan tras una primera línea de tratamiento incluyen agentes como docetaxel, pemetrexed, erlotinib, afatinib, crizotinib, ceritinib, alectinib, nivolumab y pembrolizumab, todos ellos administrados en monoterapia y otros administrados en terapia combinada con docetaxel como son ramucirumab y nintedanib.

ATEZOLIZUMAB (TECENTRIQ®) (13)

Atezolizumab está indicado en el tratamiento del CNMP localmente avanzado o metastásico en adultos que hayan recibido al menos un tratamiento de quimioterapia previo. Los pacientes con mutaciones positivas de EGFR o ALK también deben haber recibido tratamiento aprobado para estas mutaciones antes de recibir atezolizumab.

Atezolizumab está indicado también como monoterapia en el tratamiento de pacientes adultos en carcinoma urotelial (CU) localmente avanzado o metastásico después de quimioterapia previa que contenga platino o en los que no se consideran aptos para el tratamiento con cisplatino y cuyos tumores tengan una expresión de PD-L1 $\geq 5\%$.

Se presenta como concentrado para solución para infusión, en viales de 20 ml, que contiene 1.200 mg de atezolizumab. La concentración tras la dilución es de 4,4 mg/ml (1.200 mg/270 ml).

La dosis recomendada de atezolizumab es de 1.200 mg administrados por vía intravenosa durante 30 minutos (60 minutos la primera administración) cada 3 semanas.

Se recomienda prolongar el tratamiento mientras no aparezca toxicidad inaceptable y exista beneficio para el paciente, con ausencia de progresión.

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.

Únicamente la indicación en CNMP será objeto de este informe.

Farmacología (13)

Atezolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo inmunoglobulina G1 (IgG1) que se une directamente a PD-L1 y proporciona un doble bloqueo de los receptores PD1 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. Atezolizumab promueve la interacción PD-L2/PD-1 permitiendo que persistan las señales inhibitorias mediadas por PD-L2/PD-1.

PD-L1 puede expresarse en células tumorales y / o en células inmunitarias que infiltran tumores, y puede contribuir a la inhibición de la respuesta inmune antitumoral en el microambiente tumoral. La interrupción de las vías PD-L1 / PD-1 y PD-L1 / B7.1 anula la inhibición de la actividad de las células T antitumorales e incluye la reactivación de la respuesta inmunitaria antitumoral sin inducir citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo.

[†] Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 26 de junio de 2018.

Eficacia

Los datos de eficacia de atezolizumab en CNMP proceden del ensayo clínico fase III OAK (GO28915) y del ensayo clínico fase II POPLAR (GO28753). Además se incluyeron como estudios de soporte dos ensayos clínicos fase II no controlados, BIRCH (GO28754) y FIR.

Estudio OAK (GO28915) (14,15)

Se trata de un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, abierto y controlado con docetaxel en pacientes con CNMP localmente avanzado o metastásico (estadio IIIB/IV) previamente tratados con un esquema con platino.

Entre los criterios de inclusión destacan: pacientes con histología escamosa y no escamosa, pacientes que hubieran experimentado progresión tras tratamiento con una o dos líneas (incluida quimioterapia basada en platino), y un estado funcional ≤ 1 según la escala *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG). Los pacientes con mutaciones activadoras de EGFR o translocación ALK debían haber recibido tratamiento previo con un inhibidor de EGFR o ALK respectivamente.

Se excluyeron del ensayo pacientes que hubieran recibido tratamiento previo con docetaxel o con un inhibidor de PD-1, PD-L1, PD-L2, CD137 o CTLA-4, pacientes con antecedentes de enfermedad autoinmune, metástasis cerebrales activas o cortico-dependientes, administración de agentes inmunoestimuladores sistémicos en las 4 semanas previas o medicamento inmunosupresor sistémico en las dos semanas anteriores a la inclusión.

Los pacientes fueron aleatorizados en proporción 1:1 a recibir tratamiento con atezolizumab o docetaxel. Atezolizumab fue administrado como una dosis fija de 1.200 mg por infusión intravenosa cada 3 semanas y los pacientes fueron tratados hasta la pérdida de beneficio clínico determinado por el investigador. Docetaxel fue administrado a una dosis de 75 mg/m² por infusión intravenosa el día 1 de cada ciclo de 3 semanas hasta progresión de la enfermedad. No se permitió el cruce de pacientes del brazo control al brazo experimental. Las evaluaciones del tumor se realizaron cada 6 semanas durante las primeras 36 semanas y cada 9 semanas después.

Las muestras de tumor se evaluaron prospectivamente para la detección de la expresión de PD-L1 en células tumorales (CT) y células inmunes infiltrantes del tumor (CI). La aleatorización se estratificó en función de la expresión de PD-L1 en CI (cuatro categorías CI0 [$<1\%$], CI1 [$\geq 1\%$ y $<5\%$], CI2 [$\geq 5\%$ y $<10\%$] y CI3 [$>10\%$]), histología (escamosa vs. no escamosa) y número de tratamientos previos (1 vs. 2).

La variable principal del estudio fue la supervivencia global (SG). Como variables secundarias se incluyeron la supervivencia libre de progresión (SLP), la tasa de respuesta objetiva (TRO, suma de las respuestas completas + las respuestas parciales) y la duración de la respuesta (DR), evaluadas por el investigador según criterios RECIST 1.1.

El análisis principal de eficacia se llevó a cabo en la población por intención de tratar (ITT). Se incluyeron un total de 850 pacientes que fueron aleatorizados a recibir atezolizumab (n=425) o docetaxel (n=425). Posteriormente, se incrementó el tamaño hasta 1.225 pacientes como consecuencia de los resultados intermedios del estudio POPLAR, con el fin de obtener potencia estadística suficiente para comparar pacientes con alta expresión de PD-L1 en un análisis secundario. De acuerdo al plan de análisis los primeros 850 pacientes aleatorizados se incluyeron en el análisis primario de eficacia.

Las características basales estuvieron en general equilibradas entre todos los brazos de tratamiento. La mediana de edad fue de 64 años (33-85), siendo cerca del 11% ≥ 75 años, y el 61% hombres. La mayoría de los pacientes eran de raza blanca (70%) y eran o habían sido fumadores (82%). En el 74% de los pacientes el tumor era de

histología no escamosa y el 94% presentaba enfermedad metastásica. El estado funcional ECOG fue 0 (37%) y 1 (63%). El 75% habían recibido sólo una línea previa basada en platino mientras que un 25% recibieron atezolizumab en tercera línea o más.

El porcentaje de pacientes con translocación ALK fue del 0,2% y un 10% presentaban mutación positiva de EGFR.

Los principales resultados de eficacia del estudio OAK se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Resumen de la eficacia en la población del análisis primario (independientemente del nivel de expresión de PD-L1)* (Ensayo OAK)

Variable de eficacia	Atezolizumab (n = 425)	Docetaxel (n = 425)
<i>Variable de eficacia principal</i>		
SG		
Número de muertes (%)	271 (64%)	298 (70%)
Mediana de duración SG (meses)	13,8	9,6
IC 95%	(11,8;15,7)	(8,6; 11,2)
Hazard ratio estratificada [‡] (IC 95%)	0,73 (0,62; 0,87)	
Valor-p**	0,0003	
SG a los 12 meses (%)***	218 (55%)	151 (41%)
SG a los 18 meses (%)***	157 (40%)	98 (27%)
<i>Variables secundarias</i>		
SLP evaluada por el investigador (RECIST v1.1)		
Número de acontecimientos (%)	380 (89%)	375 (88%)
Mediana de duración de SLP (meses)	2,8	4,0
IC 95%	(2,6; 3,0)	(3,3; 4,2)
Hazard ratio estratificada (IC 95%)	0,95 (0,82; 1,10)	
TRO evaluada por el investigador (RECIST v1.1)		
Número de respondedores (%)	58 (14%)	57 (13%)
IC 95%	(10,5; 17,3)	(10,3; 17,0)
DR evaluada por el investigador (RECIST v1.1)		
	n = 58	n = 57
Mediana en meses	16,3	6,2
IC 95%	(10,0; NE)	(4,9; 7,6)

IC=intervalo de confianza; DR=duración de la respuesta; NE=no estimable; TRO=tasa de respuesta objetiva; SG= supervivencia global; SLP= supervivencia libre de progresión; RECIST= Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos v1.1.

* La población del análisis primario consiste en los primeros 850 pacientes aleatorizados

‡ Estratificado por la expresión de PD-L1 en células inmunes infiltrantes de tumor, el número de regímenes de quimioterapia previos, y la histología.

** Basado en el test de log-rank estratificado.

*** Basado en las estimaciones de Kaplan-Meier.

Los resultados de SG, con una mediana de seguimiento de 21 meses, fueron favorables para atezolizumab, con un HR de 0,73 (IC95% 0,62-0,87), p=0,0003, siendo la mediana de SG de 13,8 meses (IC95% 11,8-15,7) con atezolizumab y de 9,6 meses (IC95% 8,6-11,2) con docetaxel (Figura 1).

Figura 1: Curvas de Kaplan-Meier de SG (Ensayo OAK)

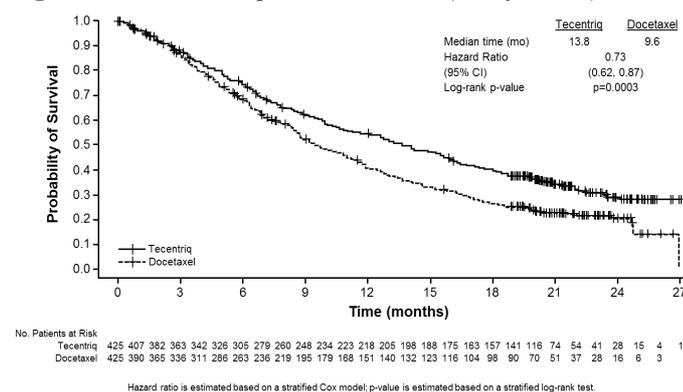
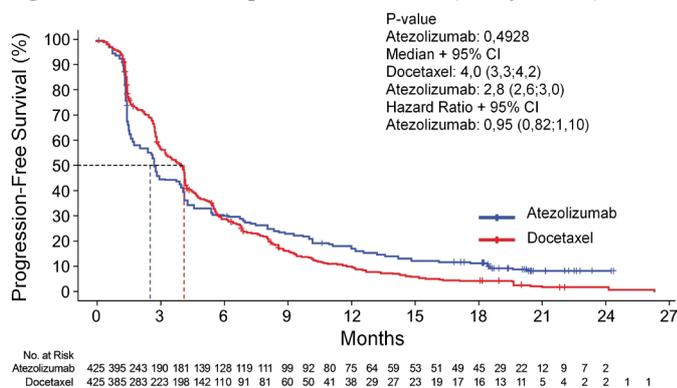


Figura 2. Curvas de Kaplan-Meier de SLP (Ensayo OAK)

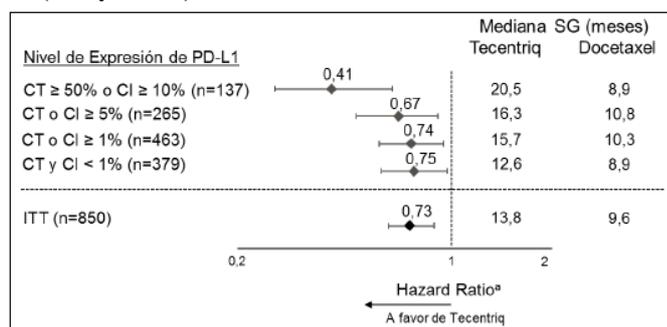


En cuanto a las variables secundarias, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los brazos experimental y control en la SLP con un HR de 0,95 (IC95% 0,82-1,10) (Figura 2). La TRO fue similar en los dos brazos de tratamiento, 13,6% con atezolizumab y 13,4% con docetaxel (p=0,9202). El número de respuestas completas fue de 6 (1,4%) entre los tratados con atezolizumab y de 1 (0,2%) con docetaxel. La duración de respuesta fue mayor en los pacientes tratados con atezolizumab con una mediana de 16,3 meses vs. 6,2 meses para docetaxel (HR: 0,34 [IC95% 0,21-0,55]).

Los resultados de SG en los distintos subgrupos según la expresión de PD-L1 demostraron mayor beneficio con atezolizumab en todos ellos, incluido el subgrupo con expresión de PD-L1<1% (CI0 y CT0), que representaba el 45% de la población del ensayo (HR: 0,75 [IC95% 0,59-0,96]) con una mediana de SG de 12,6 vs. 8,9 meses para atezolizumab y docetaxel respectivamente. El beneficio de atezolizumab frente a la quimioterapia con docetaxel parece aumentar en los subgrupos con una mayor expresión de PD-L1 (Figura 3).

La mejora observada en la SG fue consistente en los resultados del análisis por subgrupos según la histología, obteniendo en ambos un HR de 0,73, coincidente con el resultado global del estudio.

Figura 3. Forest plot de SG por subgrupos de expresión de PD-L1 (Ensayo OAK)



Respecto al resto de subgrupos analizados (sexo, edad, estado funcional, consumo de tabaco, metástasis cerebrales, KRAS, mutación EGFR), los resultados muestran un mayor beneficio en SG con atezolizumab comparado con docetaxel en la mayoría de los subgrupos, incluido el subgrupo de pacientes sin antecedentes de consumo de tabaco (n=156), aunque en este caso las diferencias no fueron estadísticamente significativas (HR 0,71 [IC 95% 0,47-1,08]). Sin embargo, en el subgrupo de pacientes con mutación de EGFR (n=85), el beneficio parece inclinarse a favor de docetaxel, con un HR de 1,24 (IC 95% 0,71-2,18).

El resultado en la calidad de vida, evaluada mediante el cuestionario de la *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13* (EORTC QLQ-LC13), fue similar entre atezolizumab y docetaxel en cuanto al tiempo hasta el deterioro por otros síntomas del cáncer de pulmón (tos, disnea y dolor de brazo / hombro).

Estudio POPLAR (GO28753) (14)

Se trata de un ensayo fase II, multicéntrico, internacional, aleatorizado, abierto y controlado con docetaxel, en pacientes con CNMP localmente avanzado o metastásico previamente tratados con un esquema con platinos.

Los pacientes se incluyeron independientemente de la expresión de PD-L1. Los criterios de inclusión y exclusión fueron similares a los del ensayo OAK.

La variable primaria de eficacia fue la SG. Como variables secundarias se incluyeron la tasa de respuesta objetiva (TRO), la duración de la respuesta y la SLP, evaluadas todas ellas según criterios RECIST 1.1.

Un total de 287 pacientes fueron aleatorizados en proporción 1:1 para recibir atezolizumab (1.200 mg por infusión intravenosa cada 3 semanas hasta la pérdida de beneficio clínico, a criterio del investigador) o docetaxel (75 mg/m² por infusión intravenosa el día 1 de cada ciclo de 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad). Se estratificó la aleatorización según el grado de expresión de PD-L1 en CI (CI0, CI1, CI2, y CI3), el número de líneas de quimioterapia previas (1 vs. 2) y la histología (escamosa vs. no escamosa).

El análisis de eficacia también fue por ITT.

En cuanto a las características basales, los pacientes incluidos en el estudio tenían una mediana de edad de 62 años (36-84), el 59% eran hombres, la mayoría de raza blanca (79%), fumadores o ex fumadores (80%) y presentaban, en su mayoría un tumor de histología no escamosa (66%), en estadio metastásico (96%) y habían recibido una única línea de tratamiento (66%).

El análisis de la variable primaria, SG, tras una mediana de seguimiento de 22 meses, cuando se había producido ya cerca del 70% de eventos, muestra superioridad de atezolizumab sobre docetaxel con un HR de 0,69 (IC 95% 0,52-0,92) y medianas de SG de 12,6 meses y 9,7 meses en los brazos experimental y control respectivamente.

La TRG en el brazo de atezolizumab fue del 15,3%, con una duración mediana de la respuesta de 18,6 meses comparado con docetaxel donde la TRG y la duración de la respuesta fueron respectivamente del 14,7% y 7,2 meses.

En el análisis de subgrupos de SG de acuerdo a la expresión de PD-L1, el beneficio de atezolizumab sobre la quimioterapia resulta consistente en los diversos subgrupos, aunque es compatible con un incremento relacionado con la expresión de PD-L1, siendo inferior en el subgrupo de pacientes con expresión de PD-L1 < 1% (CI0 y CT0; n= 92), con un HR de 0,88 (IC 95% 0,55-1,42). Los resultados fueron también similares en los subgrupos de histología no escamosa (n=190; HR 0,69 [IC 95% 0,49-0,98]) y escamosa (n=97; HR 0,66 [IC 95% 0,41-1,05]).

En cuanto a la SLP, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los brazos experimental y control (HR 0,95 [IC 95% 0,82-1,10]), con medianas de SLP de 2,8 meses (IC 95% 2,6-3,0) y 4 meses (IC 95% 3,3-4,2)

Seguridad (14)

El perfil de seguridad de atezolizumab se basa en los datos de 2.160 pacientes, incluyendo 1.636 pacientes con CNMP (estudios OAK, BIRCH, POPLAR, FIR y PCD4989g) y 524 pacientes con carcinoma urotelial (estudios IMvigir 210 y PCD4989g).

La duración mediana de la exposición a atezolizumab en la población con CNMP fue de 3,6 meses. El 56% de los pacientes había recibido tratamiento durante más de 3 meses, un 38% más de 6 meses y el 21% durante más de 1 año.

En términos generales, el 95% de los pacientes tratados con atezolizumab para CNMP presentaron algún acontecimiento adverso (AA), de los que un 66% se consideraron relacionados con el tratamiento. Hubo un 40% de AA grado 3-4, siendo el 13% relacionado con el tratamiento.

Los AA más frecuentes ($\geq 20\%$) en los pacientes tratados con atezolizumab para CNMP fueron fatiga (31%), disminución del apetito (25%), tos (25%), disnea (23%) y náuseas (22%). Entre los AA grado 3-4 destacan disnea (4%), fatiga (2,7%), hiponatremia (2,6%), anemia (2,4%) y neumonía (3,6%). Se observó una mayor incidencia de tos y disnea comparado con los pacientes con carcinoma urotelial.

Alrededor del 30% del total de pacientes ($n=2.160$) que recibieron tratamiento con atezolizumab presentaron algún AA de especial interés (AAEI), siendo los más frecuentes erupción cutánea (11%), erupción maculopapular (2%), elevación de aspartato aminotransferasa (5%) y alanino aminotransferasa (5%), hipotiroidismo (3%) y neumonitis (2,5%). La mayoría de estos AA fueron de grado 1 ó 2, si bien cerca de un 4% de los pacientes presentaron un AAEI grave, siendo el más frecuente la neumonitis (1,3%, mayoritariamente en pacientes con CNMP).

Se registraron un 39% de AA graves (el 9% relacionados con el tratamiento), siendo este porcentaje mayor en los pacientes con carcinoma urotelial (45%) comparado con la población de CNMP (37%). Entre los pacientes con CNMP los AA graves más frecuentes ($> 1\%$) fueron neumonía (4,2%), disnea (2,9%), pirexia (1,9%), derrame pleural (1,5%), neumonitis (1,4%) y embolia pulmonar (1,1%).

En el momento del análisis, se habían producido un 55% de muertes en los pacientes con CNMP tratados con atezolizumab, la mayoría debidas a la progresión de la enfermedad y un 4% a AA. Se registró una muerte por insuficiencia respiratoria (52 días después de la última dosis recibida) que se consideró relacionada con el tratamiento con atezolizumab.

En general, el manejo de los AA no precisó la retirada del tratamiento, aunque sí modificación de la dosis o la interrupción temporal del mismo (27,6%). La incidencia de discontinuación del tratamiento debido a AA fue del 7,2% en los pacientes con CNMP, ligeramente superior a la observada en los pacientes con carcinoma urotelial (5,7%).

Al igual que otros inhibidores de PD-1/PD-L1 atezolizumab se asocia con reacciones adversas de tipo inmunológico, siendo las más frecuentes hipotiroidismo (4,7%) y neumonitis (3,1%, uno de ellos mortal). Se observaron también reacciones relacionadas con la infusión (14,3% de pacientes). La mayoría de las reacciones observadas fueron reversibles, principalmente a nivel respiratorio (disnea), y se resolvieron con la interrupción del tratamiento o la administración de corticoides. Sólo un 1% de los casos fue de grado 3-4.

En relación a la expresión de anticuerpos anti tratamiento (ATA, de sus siglas en inglés), el 39% de los pacientes (785/2007) desarrollaron ATA. Se observó una mayor incidencia de AA grado 3-4 en los pacientes ATA-positivos (47% vs. 40,1%) y de AA graves (40,5% vs. 34%).

En el ensayo OAK, el porcentaje de AA globales fue similar entre los tratados con atezolizumab (94%) y docetaxel (96%), si bien se observó una mayor porcentaje de AA grado 3-4 en el brazo de quimioterapia (54% vs. 37%). Asimismo, el total de AA relacionados con el tratamiento grado 3-4 fue también superior con docetaxel (43% vs. 15%). Hubo un mayor número de pacientes que precisaron la retirada

del tratamiento con docetaxel comparado con atezolizumab (19% vs. 8%) y también hubo mayor número de modificaciones/interrupciones de dosis en el brazo control (36% vs. 25%).

No se han observado diferencias en seguridad en cuanto a la expresión de PD-L1. Tampoco se observaron diferencias importantes en cuanto a la edad.

No se dispone de datos en insuficiencia hepática moderada o grave, y los datos de insuficiencia renal son limitados.

DISCUSIÓN

En el ensayo clínico OAK atezolizumab ha demostrado superioridad en términos de SG frente a docetaxel en pacientes con CNMP localmente avanzado o metastásico tras progresión a una primera línea de tratamiento, con una ganancia en la mediana de SG de 4,2 meses (HR 0,73 [IC 95% 0,62-0,87]) (14). El beneficio de atezolizumab sobre la quimioterapia se observa aproximadamente a partir de los 3 meses, momento en que las curvas de supervivencia se separan (Figura 1).

Las tasas de respuesta, en cambio, fueron similares en ambos brazos de tratamiento (14% con atezolizumab y 13% con docetaxel), si bien las respuestas fueron más duraderas con atezolizumab (13,6 meses vs. 6,2 meses). Tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas en la SLP, incluso la mediana de SLP fue superior en el brazo control (4 meses vs. 2 meses), aunque a partir de los 6 meses el beneficio en términos de SLP también parece mayor con atezolizumab, tal y como se desprende del análisis de las curvas de supervivencia.

Estos resultados vienen respaldados también por los observados en el estudio POPLAR, un ensayo fase II en el que atezolizumab se comparó con docetaxel. Los resultados de este ensayo están en línea con los observados en el ensayo OAK.

El beneficio de atezolizumab sobre la quimioterapia se observa en todos los subgrupos analizados de acuerdo al nivel de expresión de PD-L1 (medido no sólo en la célula tumoral sino también en las células inmunes que infiltran el tumor), incluso en el subgrupo de pacientes (45%) con una baja o nula expresión de PD-L1 ($< 1\%$). Cabe señalar, no obstante, que este beneficio aumenta a medida que lo hace la expresión del biomarcador, siendo mayor en aquellos pacientes con una expresión de PD-L1 $\geq 10\%$ en CI o $\geq 50\%$ en CT, donde se alcanzaron medianas de SG de 20,5 meses con atezolizumab vs. 8,9 meses con docetaxel (HR 0,45 [IC 95% 0,27-0,64]), lo que supone un incremento de 11,6 meses en la mediana de SG (14).

El beneficio con este tipo de fármacos no es homogéneo en la población, sino que parecen existir subpoblaciones con resultados diversos, por lo que sería interesante disponer de biomarcadores predictores de respuesta que permitan seleccionar a los pacientes de forma más específica.

Una cuestión a tener en cuenta en el tratamiento del CNMP es la histología del tumor. En el ensayo OAK, el 74% de los pacientes tenía un tumor de histología no escamosa. El beneficio de atezolizumab sobre la quimioterapia con docetaxel se mantiene independientemente de la histología del tumor.

Una limitación de estos estudios es su diseño abierto, lo que podría afectar a los resultados de las variables menos robustas, como son la TRO o la SLP. Sin embargo, el diseño estaría justificado debido a la dificultad de enmascarar el tratamiento con docetaxel. Asimismo, la existencia de una variable primaria robusta, como es la SG, confiere una mayor validez a los resultados. Por otro lado este diseño no es infrecuente en estudios de estas características. Respecto a la población incluida en el estudio, cabe señalar que el número de pacientes de edad avanzada (≥ 75 años) era reducido (11%), lo que puede estar relacionado con los problemas de

tolerabilidad de docetaxel, pero supone una falta de evidencia en pacientes mayores, cuya inmunidad mediada por linfocitos T tiende a estar disminuida. Esta carencia se produce también en los otros fármacos del grupo (nivolumab y pembrolizumab). También fue reducido el número de pacientes con metástasis cerebrales (10%); además únicamente se incluyeron pacientes con metástasis cerebrales asintomáticas. No se incluyeron pacientes con enfermedad autoinmune o que no presentaran un buen estado funcional (ECOG > 1).

En este contexto, además de docetaxel, durante mucho tiempo considerado el estándar de tratamiento, entre las alternativas actualmente disponibles para el tratamiento del CNMP localmente avanzado o metastásico tras fallo a una primera línea de tratamiento, se incluyen agentes como pemetrexed, en pacientes con tumores de histología no escamosa o las combinaciones de docetaxel con nuevos agentes como ramucirumab o nintedanib. En aquellos pacientes con mutación activadora de EGFR, los inhibidores de tirosina quinasa como erlotinib o afatinib serían también una opción de tratamiento. Y por último, los anticuerpos monoclonales inhibidores de PD-1, nivolumab y pembrolizumab.

Fármacos como crizotinib, ceritinib o alectinib, son una alternativa de tratamiento para aquellos casos en los que exista reordenamiento de ALK, presente en aproximadamente un 2-7% de los tumores pulmonares (16). En los ensayos clínicos de atezolizumab, si bien la presencia de dicha translocación no fue criterio de exclusión, el reducido número de pacientes incluidos (0,2% en el ensayo OAK) hace difícil poder realizar cualquier tipo de comparación que permita determinar la eficacia de atezolizumab frente a las alternativas disponibles en este grupo de pacientes.

La combinación de ramucirumab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra el receptor 2 del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR-2) y docetaxel mostró un aumento marginal de la mediana de SG (1,4 meses) frente a la monoterapia con docetaxel. Esta modesta mejora en la SG se acompaña además de una mayor toxicidad (17). Ramucirumab no está financiado en España para el tratamiento del CNMP.

Nintedanib, por su parte, asociado a docetaxel ha demostrado prolongar la SLP así como la SG en pacientes con tumores de histología adenocarcinoma en comparación con docetaxel en monoterapia. El tratamiento con nintedanib proporcionó una ganancia en SG de 2,3 meses respecto a la monoterapia con docetaxel (12,6 meses vs. 10,3 meses), con un HR de 0,83 (IC 95% 0,70-0,99) (18). La adición de nintedanib al tratamiento con docetaxel, supone también la adición de sus efectos adversos. En el ensayo pivotal, se observó un mayor número de AA grado ≥ 3 en los pacientes tratados con la combinación, especialmente AA gastrointestinales y elevación de enzimas hepáticas. Teniendo en cuenta los resultados de eficacia y especialmente el perfil de seguridad, atezolizumab podría considerarse una mejor alternativa de tratamiento para estos pacientes.

El estudio de pemetrexed que demostró su eficacia en segunda línea de tratamiento fue un ensayo fase III, en el que pemetrexed demostró no-inferioridad frente a docetaxel en términos de SG (mediana de SG 8,3 meses pemetrexed vs. 7,9 meses docetaxel), con un perfil de tolerabilidad algo más favorable. En un análisis retrospectivo acerca de la influencia de la histología del tumor sobre el efecto del tratamiento en la SG, este fue favorable a pemetrexed en los pacientes con histología predominantemente no escamosa (n=399), con medianas de SG de 9,3 meses con pemetrexed frente a 8,0 meses con docetaxel (HR 0,78 [IC 95 % 0,61 – 1,00], p=0,047) y fue favorable a docetaxel para la histología escamosa (n = 172; HR 1,56 [IC 95 % 1,08 – 2,26,] p=0,018) (19). Pemetrexed está indicado únicamente en pacientes con CNMP de histología no escamosa.

Las mutaciones de EGFR se asocian mayoritariamente a tumores de histología adenocarcinoma, pacientes asiáticos y no fumadores (20). En el ensayo OAK de atezolizumab, un 10% (n=85) de los pacientes presentaban mutaciones activadoras de EGFR (14). Los resultados del análisis de subgrupos sugieren que el beneficio en este subgrupo de pacientes podría ser mayor con docetaxel (HR 1,24 [IC 95% 0,75 – 2,18]), con medianas de SG de 10,5 meses con atezolizumab vs. 16,2 meses con docetaxel. Si bien estos resultados no pueden ser considerados concluyentes por sí solos, resultan consistentes con un metaanálisis que no mostró beneficio en SG frente a la quimioterapia para pacientes con CNMP y mutación EGFR tratados con fármacos inmunooncológicos (nivolumab, pembrolizumab o atezolizumab).

La inmunoterapia con agentes inhibidores de PD-1/PD-L1 ha supuesto un avance en el manejo del CNMP localmente avanzado o metastásico. Nivolumab, el primer agente autorizado en este contexto, en pacientes que ya han recibido una primera línea de tratamiento, dispone de un ensayo pivotal en pacientes con tumor de histología no escamosa (CheckMate 057) y otro en tumores de histología escamosa (CheckMate 017), en ambos casos comparado con docetaxel. En el ensayo CheckMate 057 (n=582) nivolumab demostró superioridad a docetaxel en términos de SG, con un HR de 0,73 (IC 95% 0,59-0,89) y una mediana de SG de 12,19 meses vs. 9,36 meses con quimioterapia (21). En este ensayo se observó un mayor número de muertes entre los tratados con nivolumab durante los 6 primeros meses de tratamiento y especialmente en los tres primeros meses. La existencia de ciertos factores de mal pronóstico o enfermedad agresiva junto con una baja expresión de PD-L1 podrían explicar en parte estos resultados. La TRO fue también superior en los pacientes tratados con nivolumab (19,2% vs. 12,4%) y las respuestas fueron más duraderas (17,15 meses vs. 5,55 meses). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en SLP (HR 0,92 [IC 95% 0,77-1,11]). En el ensayo CheckMate 017 (n=272) la mediana de SG en el brazo de nivolumab fue de 9,23 meses, superior también a la alcanzada en el brazo control (6,01 meses), con un HR de 0,59 (IC 95% 0,43-0,81)]. La TRO fue del 20% comparada con la alcanzada con docetaxel que fue del 8,8% (21). En cuanto a la SLP, las medianas de SLP en los brazos experimental y control fueron 3,48 meses y 2,83 meses respectivamente (HR 0,62 [IC 95% 0,47-0,81]). En ambos ensayos los pacientes se incluyeron independientemente de la expresión de PD-L1.

En el ensayo OAK, la eficacia, en términos de SG, de atezolizumab vs. docetaxel fue similar tanto en el subgrupo de pacientes con histología no escamosa (HR 0,73 [IC 95% 0,60-0,89], como en los pacientes con histología escamosa (HR 0,73 [IC 95% 0,54-0,98] (14). En los pacientes con baja expresión de PD-L1 (<1%), el beneficio de la inmunoterapia sobre la quimioterapia con docetaxel parece más claro con atezolizumab que con nivolumab en pacientes con histología no escamosa, sin la objeción considerada para nivolumab en pacientes con peor pronóstico de supervivencia.

Pembrolizumab ha sido autorizado en CNMP en pacientes previamente tratados en base a los resultados del estudio KEYNOTE-010 (n=1.033). A diferencia de los ensayos de nivolumab y atezolizumab, en este ensayo únicamente se incluyeron pacientes con expresión de PD-L1 $\geq 1\%$. Pembrolizumab demostró superioridad a docetaxel en términos de SG, con un HR de 0,71 (IC 95% 0,58-0,88) y medianas de SG de 10,4 meses y 8,5 meses para pembrolizumab y docetaxel respectivamente (22). La TRO de los pacientes tratados con pembrolizumab fue del 18%, el doble que en el brazo control (9,3%).

Los resultados de eficacia de atezolizumab en la población con expresión de PD-L1 $\geq 1\%$ (TC1/2/3 ó IC1/2/3) fueron similares a los de la población total, con medianas de SG de 15,7 meses con atezolizumab vs. 10,3 meses con docetaxel y un HR de 0,74 (IC

0,58-0,93). Hay que tener en cuenta que en el ensayo de atezolizumab se midió la expresión de PD-L1 no sólo en la célula tumoral sino también en las células inmunes infiltrantes del tumor y se desconoce en qué medida esto podría afectar a los resultados observados.

En líneas generales las poblaciones incluidas en los ensayos presentaban características similares. Todos los pacientes tenían un estado funcional ECOG ≤ 1 y la mayoría presentaba un estadio IV de la enfermedad. La mediana de edad estaba comprendida entre 62 y 64 años, eran mayoritariamente hombres y la mayoría eran o habían sido fumadores, aunque este porcentaje fue ligeramente superior en los pacientes con histología escamosa tratados con nivolumab. La mayoría de los pacientes había recibido una única línea de tratamiento previa. Sin embargo, en los ensayos de atezolizumab (25%) y pembrolizumab (27%) el porcentaje de pacientes que habían recibido 2 ó más líneas de tratamiento previo fue mayor que en los ensayos con nivolumab (12% en el ensayo CheckMate 057).

En los ensayos con inmunoterapia en pacientes con CNMP (a excepción del ensayo pivotal de nivolumab en histología escamosa) se observa una cierta asociación entre el grado de expresión de PD-L1 basal y la eficacia del tratamiento. En el ensayo de pembrolizumab toda la población expresaba PD-L1 ($\geq 1\%$), y un 43% de los pacientes tenían una expresión mayor al 50%.

En cuanto a la seguridad, los AA más frecuentemente observados en pacientes con CNMP tratados con atezolizumab fueron fatiga, disminución del apetito, tos, disnea y náuseas.

Comparado con docetaxel, atezolizumab presenta un mejor perfil de seguridad y tolerabilidad. En el ensayo OAK se observó un menor número de AA grado 3-4 (54% vs. 37%) y de AA relacionados con el tratamiento grado 3-4 (43% vs. 15%) con atezolizumab.

Hubo un mayor número de pacientes que precisaron la retirada del tratamiento con docetaxel comparado con atezolizumab (19% vs. 8%) y también hubo mayor número de modificaciones/interrupciones de dosis en el brazo control (36% vs. 25%). Asimismo, se observó un mayor número de interrupciones y discontinuaciones de tratamiento con docetaxel.

Al igual que los inhibidores de PD-1, como pembrolizumab y nivolumab, atezolizumab se asocia con la aparición de reacciones adversas de tipo inmunológico. En los ensayos con atezolizumab, el hipertiroidismo y la neumonitis fueron las más frecuentes.

En líneas generales el perfil de seguridad de atezolizumab parece similar al de los inhibidores de PD-1.

CONCLUSIÓN

Atezolizumab ha demostrado superioridad a docetaxel en el tratamiento del CNMP localmente avanzado o metastásico en pacientes previamente tratados con quimioterapia, con un aumento clínicamente relevante en la mediana de SG de 4,2 meses (HR 0,73 [IC 95% 0,62-0,87]). El beneficio parece ser mayor cuanto mayor es el nivel de expresión de PD-L1, en la célula tumoral y en las células inmunes que infiltran el tumor. El beneficio es independiente de la histología escamosa o no escamosa y resulta dudoso en pacientes con mutación activadora del EGFR, lo cual parece ser común a los demás fármacos del grupo.

La evidencia es más limitada en mayores de 75 años y en pacientes con mutación ALK. No ha sido evaluado en pacientes con metástasis cerebrales activas ni en aquellos con un estado funcional ECOG > 1 .

Atezolizumab presenta un mejor perfil de seguridad y tolerabilidad que la quimioterapia. Destacan las reacciones adversas inmunorrelacionadas.

El perfil de eficacia y seguridad de atezolizumab no parece diferente al de los inhibidores de PD-L1, nivolumab y pembrolizumab, por lo que todos ellos podrían considerarse alternativas de tratamiento válidas en este contexto, con la única salvedad de que pembrolizumab carece de evidencia en pacientes con expresión de PD-L1 $< 1\%$ y nivolumab no presenta beneficio en pacientes con PD-L1 $< 1\%$ y factores de riesgo para mal pronóstico.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

La elección entre atezolizumab y el resto de alternativas se basará fundamentalmente en criterios de eficiencia.

REFERENCIAS

1. Globocan 2012. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. <http://globocan.iarc.fr> (Acceso octubre 2017)
2. Organización Mundial de la Salud. Datos y cifras sobre el cáncer. Disponible en: <http://www.who.int/cancer/about/facts/es/> (Acceso octubre 2017).
3. Sociedad Española de Oncología Médica. Las cifras del cáncer en España 2017. Disponible en: https://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las_cifras_del_cancer_en_Esp_2017.pdf (Acceso octubre 2017)
4. Sánchez De Cos Escuin J. El cáncer de pulmón en España. Epidemiología, supervivencia y tratamiento actuales. Arch Bronconeumol. 2009;45(7):341-8.
5. Schiller JH, Harrington D, Belani CP et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2002; 346: 92–98.
6. Servicios Científicos-Técnicos proporcionados por el Instituto de Salud Carlos III. Mortalidad de cáncer en España (1992-2014). Disponible en: <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-epidemiologia-ambiental-y-cancer/mortalidad-cancer-en-espana.shtml> (Acceso octubre 2017)
7. Sos ML, Thomas RK. Genetic insight and therapeutic targets in squamous-cell lung cancer. Oncogene 2012;31:4811-14.
8. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics 2017. Ca Cancer J Clin. 2017;67:7–30.
9. Barre PV, Padmaja G, Rana S, Tiamongla. Stress and quality of life in cancer patients: medical and psychological intervention. Indian J Psychol Med. 2018 May-Jun;40(3):232-238.
10. Novello S, Barlesi F, Califano R, Cufer T, Ekman S, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2016 Sep; 27(suppl 5):v1-v27.
11. Scagliotti, F. Phase III Randomized Trial Comparing Three Platinum-Based Doublets in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol 2002; 20:4285-4291.
12. Ficha técnica de Keytruda® (Pembrolizumab). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1151024002/FT_1151024002.pdf (Acceso noviembre 2017)
13. Ficha técnica de Tecentriq® (Atezolizumab). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1171220001/FT_117122001.pdf (Acceso octubre 2017)
14. European Public Assessment Report de Tecentriq® (Atezolizumab). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004143/WC500235780.pdf (Acceso octubre 2017)



15. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2017;389(10066):255-265.
16. Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, Shaw AT, Solomon B et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2010;28;363(18):1693-703.
17. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Cyramza® (Ramucirumab) en el tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-ramucirumab-Cyramza-cancer-pulmon.pdf> (Acceso octubre 2017)
18. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Vargatef® (Nintedanib) en el tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-nintedanib-Vargatef.pdf> (Acceso octubre 2017)
19. Ficha técnica de Alimta® (Pemetrexed). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/04290002/FT_04290002.pdf (Acceso octubre 2017)
20. Riely GJ, Politi KA, Miller VA, Pao W. Update on epidermal growth factor receptor mutations in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2006;12(24):7232-41.
21. European Public Assessment Report de Opdivo®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/003985/WC500205973.pdf (Acceso noviembre 2017)
22. European Public Assessment Report de Keytruda®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003820/WC500190992.pdf

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Comunidad Autónoma de Andalucía

Comunidad Autónoma de Cantabria

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 y el Foro Español de Pacientes han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.