

## INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de atezolizumab (Tecentriq®) en combinación con quimioterapia en primera línea de cáncer de pulmón no microcítico o tras fallo de terapias dirigidas en pacientes con mutaciones EGFR o ALK positivo

IPT, 5/2020. V1

Fecha de publicación: 10 de marzo de 2020<sup>1</sup>

Fecha de corrección: 27 de marzo de 2020

El cáncer de pulmón (CP) es la segunda neoplasia más frecuente tras el cáncer de piel no melanocítico y es la primera causa de muerte por cáncer a nivel mundial (1). Supone el 12% de todas las neoplasias malignas y el 20% de las muertes por cáncer en España. En 2018, el CP ha seguido siendo la principal causa de muerte por tumor a nivel europeo, aunque ha experimentado un descenso del 10,7% desde 2012. En el caso de las mujeres, en cambio, la mortalidad ha aumentado un 5,1%. En Europa, la incidencia estimada es de 470.000 casos/año (2). En España, el CP es el cuarto tipo de cáncer más frecuente situándose por detrás del cáncer colorrectal, de próstata y de mama, con 29.503 casos esperables para 2019 (proporción de hombres y mujeres de 3:1), siendo el tercero más frecuente en ambos sexos (3). La edad media de aparición del CP oscila entre los 55 y los 75 años (4). El tabaco sigue siendo la principal causa de cáncer de pulmón en la mayoría de los pacientes (71%) (2, 5).

Los tumores pulmonares se clasifican en dos grandes grupos, los carcinomas de pulmón no microcíticos o de células no pequeñas (CPNM), que representan un 80-85% de los CP y los carcinomas de pulmón microcíticos o de células pequeñas (CPM), que representan aproximadamente un 15-20% de los CP (6). Dentro de los CPNM se distinguen a su vez distintos subtipos histológicos, siendo los más prevalentes: adenocarcinoma (37-47%), carcinoma epidermoide o de células escamosas (25-32%) y carcinoma de células grandes (10-18%) (7).

El diagnóstico del CP incluye un estudio morfológico, histológico y molecular. Más de dos tercios de los pacientes son diagnosticados en un estadio avanzado o metastásico de la enfermedad (estadio IIIB y estadio IV), y no pueden someterse a cirugía, único tratamiento potencialmente curativo, por lo que su pronóstico es muy desfavorable, con medianas de supervivencia de 9-10 meses en la enfermedad metastásica. La caracterización histológica del tumor es un elemento esencial por sus implicaciones en el pronóstico y en el tratamiento de la enfermedad (6, 8 - 11). La prevalencia de mutaciones en el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) en población caucásica con adenocarcinoma de pulmón es aproximadamente del 10-15% de los pacientes. En CPNM las mutaciones activadoras o translocaciones del gen que codifica la

quinasa del linfoma anaplásico (ALK) está presente en alrededor del 2-7% de los casos (12).

Las terapias de elección en pacientes con CPNM localmente avanzado (IIIB) o metastásico (IV) no escamoso, sin una mutación oncogénica conductora (como las mutaciones en el EGFR o la translocación de la ALK), se han centrado tradicionalmente en la combinación de agentes quimioterápicos basados en platino (cisplatino, carboplatino) con otros agentes como pemetrexed, gemcitabina, vinorelbina, paclitaxel, docetaxel con o sin bevacizumab (13). Los inhibidores tirosina-quinasa (TKI) del EGFR se han posicionado como el estándar de tratamiento para el subgrupo de pacientes con CPNM con mutaciones activadoras de EGFR y el estándar de tratamiento en pacientes con CPNM ALK positivo son los inhibidores de ALK.

En los últimos años se han producido cambios significativos en el tratamiento del CPNM, tanto por la autorización de terapias selectivas y dirigidas contra dianas que se encuentran en las células tumorales como son los inhibidores de EGFR o de la ALK, como por las de terapias que logran activar al sistema inmune frente al tumor, como son las terapias que bloquean el punto de control inmunitario representado por el receptor de muerte programada y su ligando PD-1/PD-L1 (atezolizumab, nivolumab, pembrolizumab) y los inhibidores del punto de control inmunológico del antígeno 4 asociado a los linfocitos T citotóxicos o CTLA-4 (ipilimumab).

Los objetivos del abordaje del CPNM son: el incremento de la SG, el manejo de síntomas y la mejora de la calidad de vida (7). La estrategia de tratamiento del CPNM localmente avanzado o metastásico debe tener en cuenta factores como la histología del tumor, las características moleculares, la presencia de marcadores tumorales para terapias dirigidas, las características del tumor, el objetivo del tratamiento, la edad del paciente, el estado funcional, las comorbilidades y las preferencias del paciente (7, 14).

Es frecuente, que el paciente se vea afectado emocionalmente (miedo, ira, dolor, ansiedad, depresión, soledad, etc.), requiriendo ser atendido psicológicamente (15).

### ATEZOLIZUMAB (TECENTRIQ®)

Atezolizumab, en combinación con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino, está autorizado para el tratamiento de primera línea de CPNM no escamoso metastásico en pacientes adultos. En pacientes con mutaciones de EGFR o reordenamiento de ALK, atezolizumab en combinación con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino está indicado solamente tras fallo de las terapias dirigidas (16), indicación objeto de este informe. Además, atezolizumab, en combinación con nab-paclitaxel y carboplatino, está autorizado para el tratamiento de primera línea de CPNM no escamoso metastásico en pacientes adultos sin mutaciones de EGFR ni presencia de reordenamiento ALK, indicación no financiada.

Atezolizumab también está indicado en combinación con quimioterapia en el cáncer de pulmón microcítico en estadio extendido y en el cáncer de mama triple negativo localmente avanzado o metastásico, que son objeto de otros informes de posicionamiento terapéutico.

Atezolizumab también está autorizado en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con CPNM localmente avanzado o metastásico que han progresado a una o más líneas de quimioterapia basada en platino y en carcinoma urotelial (CU) localmente avanzado o metastásico, cuyos informes de posicionamiento terapéutico ya han sido publicados.

La dosis recomendada de atezolizumab en la fase de inducción es de 1.200 mg administrada por perfusión intravenosa cada 3 semanas, seguidos de bevacizumab, paclitaxel y luego carboplatino cada tres semanas durante cuatro o seis ciclos. La fase de inducción se continúa

<sup>1</sup> Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 11 de febrero de 2020.

con una fase de mantenimiento en pacientes que no han progresado, con atezolizumab 1.200 mg seguidos de bevacizumab mediante perfusión intravenosa cada tres semanas.

Debido al aumento de toxicidades hematológicas observadas en los pacientes asiáticos, se recomienda una dosis de inicio de paclitaxel de 175 mg/m<sup>2</sup> cada tres semanas en estos pacientes.

La dosis inicial de atezolizumab se debe administrar durante 60 minutos. Si se tolera bien la primera perfusión, las perfusiones posteriores pueden administrarse durante 30 minutos.

Atezolizumab se puede administrar hasta la pérdida del beneficio clínico o aparición de toxicidad no manejable.

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

Las mujeres en edad fértil tienen que evitar de forma segura el embarazo durante y 5 meses después de haber finalizado el tratamiento con atezolizumab.

### Farmacología

El ligando 1 de muerte celular programada (PD-L1) puede expresarse en las células tumorales y/o células inmunes infiltrantes de tumor, y puede contribuir a la inhibición de la respuesta inmune antitumoral en el microambiente tumoral. La unión de PD-L1 a los receptores PD-1 y B7.1 que se encuentran en las células T y las células presentadoras de antígenos suprime la actividad citotóxica de las células T, la proliferación de células T y la producción de citoquinas (16), dificultando así la respuesta inmune antitumoral.

Atezolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo inmunoglobulina G1 (IgG1), Fc-modificado, que se une directamente a PD-L1 y proporciona un bloqueo doble de los receptores PD-1 y B7.1, interfiriendo sobre 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 (16).

### Eficacia

Los datos de eficacia de atezolizumab en combinación con paclitaxel y carboplatino, con o sin bevacizumab en primera línea del CPNM no escamoso metastásico, proceden del ensayo clínico IMpower150, que se describe a continuación.

Estudio IMpower150 (GO29436): atezolizumab en combinación con paclitaxel y carboplatino, con o sin bevacizumab (16-18)

Ensayo fase III abierto, aleatorizado, multicéntrico e internacional, en el que se incluyeron pacientes con CPNM no escamoso metastásico en estadio IV con enfermedad medible según Criterios RECIST, versión 1.1, que no hubieran recibido tratamiento previo o en los seis meses previos para la enfermedad no metastásica, con estado funcional de 0 o 1 según la escala *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), con cualquier nivel de expresión PD-L1 y que pudieran recibir bevacizumab. 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 con antecedentes de enfermedad autoinmune, con antecedentes de neumonitis, metástasis cerebrales activas o cortico-dependientes o no tratadas, pacientes con VIH, infección por hepatitis B o hepatitis C y con estado funcional basal ECOG  $\geq$  2. También se excluyeron pacientes con HTA no controlada, con alteraciones de la coagulación o en tratamiento antiagregante o con una neuropatía periférica grado  $\geq$  2. Tampoco se

incluyeron pacientes que hubiesen recibido una vacuna viva atenuada en los 28 días previos a la aleatorización, pacientes a los que se les hubiera administrado fármacos inmunosupresores sistémicos en las 4 semanas previas o medicamentos inmunosupresores sistémicos en las 2 semanas previas a la aleatorización y pacientes que hubieran recibido terapia anti-CTLA-4 en las 6 semanas previas a la aleatorización. Los pacientes que presentaban infiltración tumoral clara en grandes vasos torácicos o cavitación clara de lesiones pulmonares en las pruebas de diagnóstico por imagen, fueron excluidos del estudio después de que se observaran varios casos de hemorragia pulmonar mortal, que es una reacción adversa conocida del tratamiento con bevacizumab.

Se llevaron a cabo evaluaciones tumorales cada 6 semanas durante las primeras 48 semanas tras el día 1 del ciclo 1 y cada 9 semanas en adelante.

Se evaluaron muestras tumorales para la expresión de PD-L1 en las células tumorales (CT) y células inmunes infiltrantes del tumor (CI) y los resultados se utilizaron para definir los subgrupos por expresión de PD-L1. La expresión de PD-L1 se clasificó en CT y CI.

La aleatorización se estratificó por sexo (masculino vs. femenino), presencia de metástasis hepáticas al inicio (sí vs. no) y expresión tumoral de PD-L1 en CT y CI (CT 3 y cualquier CI vs. CT 0/1/2 y CI 0/1 vs. CT 0/1/2 y CI 2/3). La expresión de PD-L1 se evaluó en un laboratorio central por inmunohistoquímica (IHC) SP142 PD-L1.

Se incluyeron en total 1.202 pacientes que fueron aleatorizados (1:1:1) a recibir uno de los regímenes de tratamiento que se describen en la Tabla 1.

**Tabla 1. Regímenes de tratamiento intravenoso (IMpower150)**

Régimen de tratamiento	Inducción (cuatro o seis ciclos de 21 días)	Mantenimiento (ciclos de 21 días)
<b>A</b> (N=402)	<b>Brazo ACP</b> Atezolizumab <sup>a</sup> (1.200 mg) + paclitaxel (200 mg/m <sup>2</sup> ) <sup>b,c</sup> + carboplatino <sup>c</sup> (AUC 6)	Atezolizumab <sup>a</sup> (1.200 mg)
<b>B</b> (N=400)	<b>Brazo ABCP</b> Atezolizumab <sup>a</sup> (1.200 mg) + bevacizumab <sup>d</sup> (15 mg/kg) + paclitaxel (200 mg/m <sup>2</sup> ) <sup>b,c</sup> + carboplatino <sup>c</sup> (AUC 6)	<b>Brazo AB</b> Atezolizumab <sup>a</sup> (1.200 mg) + bevacizumab <sup>d</sup> (15 mg/kg)
<b>C</b> (N=400)	<b>Brazo BCP</b> Bevacizumab <sup>d</sup> (15 mg/kg) + paclitaxel (200 mg/m <sup>2</sup> ) <sup>b,c</sup> + carboplatino <sup>c</sup> (AUC 6)	Bevacizumab <sup>d</sup> (15 mg/kg)

<sup>a</sup> Atezolizumab se administra hasta pérdida del beneficio clínico, según la evaluación del investigador.

<sup>b</sup> La dosis inicial de paclitaxel en los pacientes de raza/etnia asiática fue de 175 mg/m<sup>2</sup> debido a que el nivel global de toxicidad hematológica era más alta en los pacientes de países asiáticos que en los que provenían de países no asiáticos.

<sup>c</sup> Paclitaxel y carboplatino se administran hasta terminar 4 o 6 ciclos, progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable, lo que ocurra antes.

<sup>d</sup> Bevacizumab se administra hasta progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable.

Quince pacientes no recibieron ningún tratamiento de estudio (6 pacientes en cada uno en los brazos ABCP y BCP y 3 pacientes en el brazo ACP).

No se permitió la reducción de dosis de atezolizumab ni bevacizumab, pero sí de carboplatino y paclitaxel. Tampoco se permitió el cruce del brazo control (brazo BCP) a ninguno de los brazos experimentales con atezolizumab (brazos ABCP y ACP).

Se definieron las siguientes poblaciones (Figura 1):

- Población por intención de tratar (ITT): todos los pacientes aleatorizados, independientemente del tratamiento asignado. Incluía pacientes con mutaciones de EGFR o con reordenamientos de ALK que debían haber sido tratados previamente con terapia dirigida. Se incluyeron todas las mutaciones activadoras de EGFR en los exones 18 a 21.
- Población ITT-WT: población ITT sin alteraciones genéticas (wild-type).
- Población Teff-high-WT: población con Teff-high sin alteraciones genéticas.

La población Teff-high son pacientes de la población ITT con expresión de Teff  $\geq -1,91$  y la población Teff-low son pacientes ITT con expresión de Teff  $< -1,91$ .

Teff es la firma génica de célula T efectora en el tejido tumoral, que contiene la expresión génica de 3 genes: PD-L1 (CD274), interferón- $\gamma$  y CXCL9. Es un biomarcador específico subrogado de la expresión de PD-L1 e inmunidad preexistente dentro del microambiente tumoral. Se está evaluando de manera prospectiva como un potencial biomarcador de beneficio de la inmunoterapia en primera línea de tratamiento de CPNM.

- Población PD-L1 se define como una de las siguientes:
  - Población CT 2/3 o CI 2/3: pacientes ITT con expresión PD-L1 CT 2/3 o CI 2/3 en tejido tumoral basal;
  - Población CT 1/2/3 o CI 1/2/3: pacientes ITT con expresión PD-L1 CT 1/2/3 o CI 1/2/3 en tejido tumoral basal.
- Población PD-L1-WT: población PD-L1 sin alteraciones genéticas (excluye pacientes con una mutación EGFR activadora o translocación ALK positiva).

(TRO) evaluada por el investigador por criterios RECIST y la duración de la respuesta (DR).

Las variables exploratorias fueron el tiempo hasta la respuesta evaluado por el investigador (TTR) y el tiempo en respuesta (TIR) según criterios RECIST v1.1, TRO y DR evaluados por el CRI según criterios RECIST v1.1, la TRO, SLP y DR evaluados por criterios RECIST modificados en los brazos de tratamiento con atezolizumab (brazos ABCP y ACP), la tasa de SLP a los 6 meses y al año, la tasa de SG a los 3 años. También fueron variables exploratorias, los resultados comunicados por el paciente (PRO) relativos a la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) y el estado de salud del paciente medidos con los cuestionarios EuroQoL 5 Dimensions 3-Level (EQ-5D-3L) y QLQ-C30, QLQ-LC13.

Las características demográficas y las características basales de la enfermedad en la población de estudio estuvieron en general bien equilibradas en los diferentes brazos de tratamiento. La mediana de edad fue de 62,8 años (rango: 31 a 90) con un 9% de pacientes mayores de 75 años. El 59,9% de los pacientes eran hombres. La mayoría de los pacientes eran de raza blanca (82,2%). El estado funcional ECOG basal era 0 (43,3%) o 1 (56,7%), el 13,6% tenía metástasis hepáticas en el momento basal y la mayoría de los pacientes eran fumadores o ex fumadores (80%). Un 94,7% de pacientes presentaron histología de adenocarcinoma. Aproximadamente el 10% de los pacientes presentaba una mutación conocida de EGFR, el 4% tenía reordenamientos conocidos de ALK y un 10% mutaciones en KRAS. El 51% de los tumores de los pacientes tenía expresión para PD-L1  $\geq 1\%$  CT o  $\geq 1\%$  CI y el 49% de los tumores de los pacientes tenía expresión para PD-L1 de  $< 1\%$  CT y  $< 1\%$  CI. Un 75,2% de los pacientes presentaban CT 0/1/2 - CI 0/1, un 12,8% CT 0/1/2 - CI 2/3 y un 12% CT3 - cualquier CI.

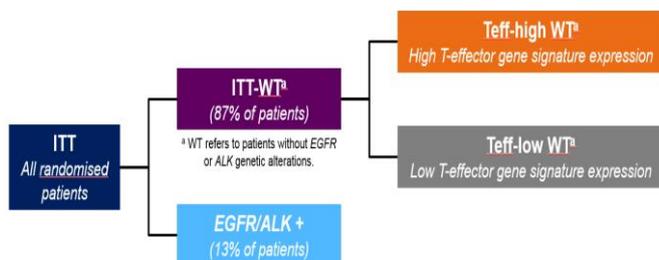
No se planificaron análisis intermedios para las variables co-primarias SLP en población ITT-WT y Teff-high WT. El análisis final se realizó cuando se habían producido aproximadamente 516 eventos en los brazos ABCP y BCP en la población ITT-WT y 249 eventos en la población de Teff-high WT.

Los resultados de las variables co-primarias de eficacia se muestran en la Tabla 2.

A fecha de corte de datos de 15-septiembre-2017, se presentó el análisis final de la variable SLP y el primer análisis provisional de la variable SG, un 22,5% de los pacientes continuaban en tratamiento (10,3% vs. 32,8% vs. 24,6% en los brazos ACP, ABCP y BCP, respectivamente) y un 30,5% en seguimiento (36,8% vs. 25,5% vs. 29,4% en los brazos ACP, ABCP y BCP, respectivamente). La principal causa de suspensión del tratamiento fue la muerte, en el 48,8%, 37,8% y 41,0% de los pacientes en los brazos ACP, ABCP y BCP, respectivamente. En el momento del análisis final de la variable SLP, los pacientes habían sido objeto de seguimiento durante una mediana de 15,3 meses. La población ITT, incluidos los pacientes con mutaciones de EGFR o reordenamientos de ALK que recibieron tratamiento previamente con inhibidores de tirosina quinasa (TKI), mostró una mejora significativa de la SLP en el brazo ABCP en comparación con el brazo BCP (HR: 0,61; IC 95%: 0,52-0,72), mediana de la SLP, 8,3 meses frente a 6,8 meses) (16).

A fecha de corte de datos de 22-enero-2018 se presentaron los resultados del segundo análisis de la variable SG en la población ITT, los resultados clave de este análisis así como un análisis de SLP actualizado en la población ITT se resumen en las Tablas 3 y 4. La comparación entre los brazos A (régimen ACP) y B (régimen ABCP) que se muestran en la tabla 4, no estaba predeterminada en el análisis del estudio, por lo que sus resultados son exploratorio. Las curvas de Kaplan-Meier de SG y SLP en la población ITT se muestran en las Figuras 2 y 3, respectivamente (16).

Figura 1. Esquema poblaciones del Ensayo IMpower150 (17)



La decisión de excluir del análisis primario a pacientes con alteraciones genómicas EGFR y ALK se basó en las observaciones de los estudios en CPNM en segundas líneas y posteriores, donde el beneficio en supervivencia de la inmunoterapia fue similar a la quimioterapia en pacientes con alteraciones EGFR/ALK, y fue mayor en pacientes sin estas mutaciones.

Las variables co-primarias del estudio fueron la supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada por el investigador utilizando los criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos, versión 1.1 (RECIST 1.1), en la población ITT-WT y en la población Teff-high WT, y la supervivencia global (SG) en la población ITT-WT.

Las principales variables secundarias del estudio fueron la SLP evaluada por el investigador y la SG en el total de la población por ITT (incluyendo pacientes con mutaciones EGFR y reordenamientos en ALK). En la población WT se evaluó la SLP evaluada por un comité independiente (CRI), la SLP evaluada por el investigador en los subgrupos con expresión de PD-L1, la tasa de respuesta objetiva

**Tabla 2. Resumen de las variables co-primarias de eficacia del Ensayo IMpower150 (fecha corte datos 22-Enero-2018) (19)**

	<b>Brazo A ACP (régimen ACP)</b>	<b>Brazo B ABCP (régimen ABCP)</b>	<b>Brazo C BCP (régimen BCP)</b>
<b>Supervivencia libre de progresión (SLP): Población ITT-WT (investigador)</b>			
Población ITT-WT	(N=349)	(N=359)	(N=337)
Eventos (%)	283 (81,1%)	263 (73,3%)	298 (88,4%)
Mediana (meses)	6,3	8,3	6,8
IC 95%	(5,6-7,0)	(7,7-9,8)	(6,0-7,1)
HR (IC 95%)	0,883 (0,747-1,044)	0,592 (0,499-0,703)	
p-value (log-rank)	0,1445	<0,0001	
SLP a los 6 meses (n%) (IC 95%)	174 (50,85%) (45,56-56,14)	234 (66,48%) (61,55-71,41)	180 (55,99%) (50,60-61,38)
SLP al año (n%) (IC 95%)	80 (25,85%) (21,20-30,51)	125 (37,72%) (32,62-42,81)	61 (19,54%) (15,56-24,33)
SLP a los 2 años (n%) (IC 95%)	6 (1,81%) (7,08-16,55)	12 (18,51%) (13,03-23,99)	1 (3,08%) (0,18-5,97)
<b>Supervivencia libre de progresión (SLP): Población Teff high-WT (investigador)</b>			
Población Teff high-WT	(N=162)	(N=156)	(N=129)
Eventos (%)	129 (79,6%)	103 (66,0%)	111 (86,0%)
Mediana (meses)	6,7	11,4	6,8
IC 95%	(5,6-8,2)	(9,6-13,2)	(5,9-7,4)
HR (IC 95%)	0,803 (0,617-1,044)	0,498 (0,376-0,660)	
p-value (log-rank)	0,1000	<0,0001	
SLP a los 6 meses (n%)	83 (52,08%)	109 (71,24%)	70 (57,03%)
<b>Supervivencia global (SG): Población ITT-WT (investigador)</b>			
Población ITT-WT	(N=349)	(N=359)	(N=337)
Eventos (n %)	179 (51,3%)	179 (49,9%)	197 (58,5%)
Mediana (meses)	19,4	19,2	14,7
IC 95%	(15,7-21,3)	(17,0-23,8)	(13,3-16,9)
HR (IC 95%)	0,88 (0,72-1,08)	0,78 (0,64-0,96)	
p-value (log-rank)	0,2041	0,0164	

Población WT (wild-type): pacientes sin mutaciones EGFR o ALK negativo

Población ITT-WT: pacientes sin mutaciones (excluye a los pacientes con mutaciones EGFR o reordenamientos de ALK positivo)

Abreviaturas: ITT= por intención de tratar; ABCP= atezolizumab+bevacizumab+carboplatino+paclitaxel; ACP= atezolizumab+carboplatino+paclitaxel; BCP= bevacizumab+carboplatino+paclitaxel; IC= intervalo de confianza; HR= Hazard ratio. .

**Tabla 3. Resumen de eficacia actualizada en la población ITT del Ensayo IMpower150 (16)**

Variable principal de la eficacia	<b>Brazo A (Atezolizumab + Paclitaxel + Carboplatino)</b>	<b>Brazo B (Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatino)</b>	<b>Brazo C (Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatino)</b>
<b>Variables secundarias<sup>#</sup></b>			
<b>SLP evaluada por el investigador (RECIST v1.1)*</b>	n = 402	n = 400	n = 400
N.º de acontecimientos (%)	330 (82,1%)	291 (72,8%)	355 (88,8%)
Mediana de la duración de la SLP (meses)	6,7	8,4	6,8
IC 95%	(5,7; 6,9)	(8,0 ; 9,9)	(6,0; 7,0)
Hazard ratio estratificada <sup>‡</sup> (IC 95%)	0,91 (0,78 ; 1,06)	0,59 (0,50 ; 0,69)	---
Valor de p <sup>1,2</sup>	0,2194	< 0,0001	
SLP a 12 meses (%)	24	38	20
<b>Análisis intermedio de la SG*</b>	n = 402	n = 400	n = 400
N.º de muertes (%)	206 (51,2%)	192 (48,0%)	230 (57,5%)
Mediana del tiempo hasta los acontecimientos (meses)	19,5	19,8	14,9
IC 95%	(16,3 ; 21,3)	(17,4 ; 24,2)	(13,4 ; 17,1)
Hazard ratio estratificada <sup>‡</sup> (IC 95%)	0,85 (0,71 ; 1,03)	0,76 (0,63 ; 0,93)	---
Valor de p <sup>1,2</sup>	0,0983	0,006	
SG a 6 meses (%)	84	85	81
SG a 12 meses (%)	66	68	61
<b>Mejor respuesta global evaluada por el investigador<sup>3*</sup> (RECIST 1.1)</b>	n = 401	n = 397	n = 393
N.º de pacientes con respuesta (%)	163 (40,6%)	224 (56,4%)	158 (40,2%)
IC 95%	(35,8 ; 45,6)	(51,4 ; 61,4)	(35,3 ; 45,2)
N.º de respuestas completas (%)	8 (2,0%)	11 (2,8%)	3 (0,8%)
N.º de respuestas parciales (%)	155 (38,7%)	213 (53,7%)	155 (39,4%)
<b>DOR* evaluada por el investigador (RECIST v1.1)</b>	n = 163	n = 224	n = 158
Mediana en meses	8,3	11,5	6,0
IC 95%	(7,1 ; 11,8)	(8,9 ; 15,7)	(5,5 ; 6,9)

<sup>#</sup> Las variables principales de eficacia fueron la SLP y la SG que se analizaron en la población ITT (WT-wild-type) sin mutaciones, excluyendo a los pacientes con mutaciones EGFR o reordenamientos de ALK

<sup>1</sup>Basado en la prueba del orden logarítmico estratificada

<sup>2</sup> Para fines informativos; en la población ITT, las comparaciones entre el Brazo B y el Brazo C así como entre el Brazo A y el Brazo C no se probaron formalmente conforme a la jerarquía de análisis predeterminada

<sup>3</sup> Mejor respuesta global para la respuesta completa y la respuesta parcial

<sup>‡</sup> Estratificado por sexo, presencia de metástasis hepáticas y expresión tumoral de PD-L1 en CT y CI

<sup>^</sup>El Brazo C es el grupo de comparación para todos los hazard ratios

\*Los análisis de SLP actualizados y análisis intermedio de SG a fecha de corte 22 de Enero de 2018

SLP = supervivencia libre de progresión; RECIST = Criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos, v1.1.

IC = intervalo de confianza; DOR = duración de la respuesta; SG = supervivencia global.

**Tabla 4. Resumen de la eficacia actualizada para el Brazo A (régimen ACP) en comparación con el Brazo B (régimen ABCP) en la población ITT (IMpower150) (16)**

Variable principal de la eficacia	Brazo A (Atezolizumab + Paclitaxel + Carboplatino)	Brazo B (Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatino)
<i>SLP evaluada por el investigador (RECIST v1.1)</i>	n = 402	n = 400
N.º de acontecimientos (%)	330 (82,1%)	291 (72,8%)
Mediana de la duración de la SLP (meses)	6,7	8,4
95% IC	(5,7, 6,9)	(8,0, 9,9)
Hazard ratio estratificada <sup>‡</sup> (IC 95%)	0,67 (0,57, 0,79)	
Valor de p <sup>1,2</sup>	< 0,0001	
<i>Análisis intermedio de la SG*</i>	n = 402	n = 400
N.º de muertes (%)	206 (51,2%)	192 (48,0%)
Mediana tiempo hasta acontecimientos (meses)	19,5	19,8
IC 95%	(16,3, 21,3)	(17,4, 24,2)
Hazard ratio estratificada <sup>‡</sup> (IC 95%)	0,90 (0,74, 1,10)	
Valor de p <sup>1,2</sup>	0,3000	

<sup>1</sup>Basado en la prueba del orden logarítmico estratificada

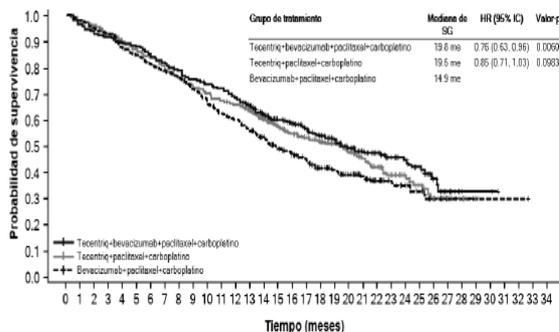
<sup>2</sup> Para fines informativos; en la población ITT, las comparaciones entre el Brazo A y el Brazo B no se incluyeron en la jerarquía de análisis predeterminada

<sup>‡</sup> Estratificado por sexo, presencia de metástasis hepáticas y expresión tumoral de PD-L1 en CT y CI

\*Los análisis de SLP actualizados y análisis intermedio de SG a fecha de corte 22 de Enero de 2018

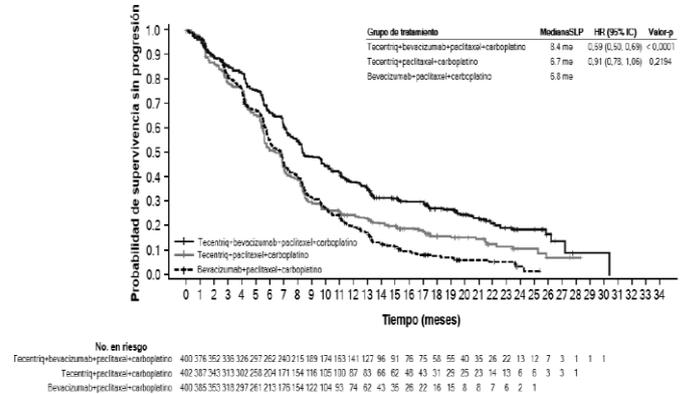
<sup>^</sup>El Brazo A es el brazo de comparación para todos los hazard ratios

**Figura 2: Curva de Kaplan-Meier de supervivencia global (SG) en la población ITT a fecha de corte 22-Enero-2018 (IMpower150) (16)**



No. Pacientes en riesgo  
 Tezentriq+bevacizumab+paclitaxel+carboplatino 400 380 367 361 351 347 333 320 308 297 288 281 285 244 208 185 162 147 130 112 93 73 62 46 38 32 18 10 2 2 2  
 Tezentriq+paclitaxel+carboplatino 402 381 362 360 357 343 332 314 301 287 275 266 259 237 204 176 153 136 120 107 83 76 59 44 31 25 15 10 7 1  
 Bevacizumab+paclitaxel+carboplatino 400 380 376 366 344 335 317 303 293 278 255 241 233 209 180 154 139 123 104 96 78 68 51 41 36 27 15 6 3 1 1 1 1

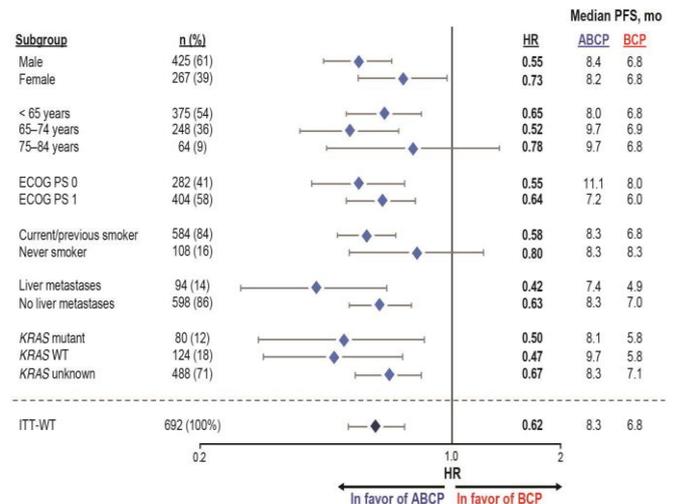
**Figura 3: Curva de Kaplan-Meier de la SLP en la población ITT, (IMpower150) (16)**



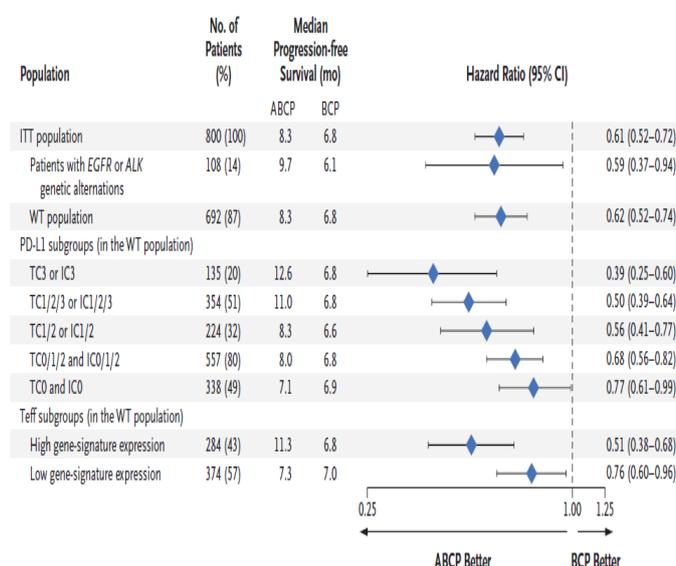
**Análisis de subgrupos**

Los resultados de SLP por subgrupos se muestran en las Figuras 4 y 5.

**Figura 4. Supervivencia libre de progresión por subgrupos (17)**



**Figura 5. Supervivencia libre de progresión evaluada por el investigador en el grupo ABCP y el grupo BCP por subgrupos de biomarcadores, en la población ITT, WT, PD-L1 y Teff-WT (fecha corte datos 15-Septiembre-2017) (18)**



TC3 o IC3: indica la expresión de PD-L1 en al menos el 50% de las células tumorales o al menos el 10% de las células inmunes infiltrantes de tumores (alta expresión de PD-L1);

TC1/2/3 o IC1/2/3, indica la expresión de PD-L1 en al menos el 1% de las células tumorales o células inmunes infiltrantes de tumor (PD-L1-positivo);

TC1/2 o IC1/2: indica la expresión de PD-L1 en al menos el 1% de las células tumorales o las células inmunes infiltrantes de tumores y menos del 50% de las células tumorales o menos del 10% de las células inmunes infiltrantes de tumores células (baja expresión de PD-L1);

TC0/1/2 e IC0/1/2: indica la expresión de PD-L1 en menos del 50% de las células tumorales y menos del 10% de células inmunes infiltrantes (expresión de PD-L1 baja o negativa);

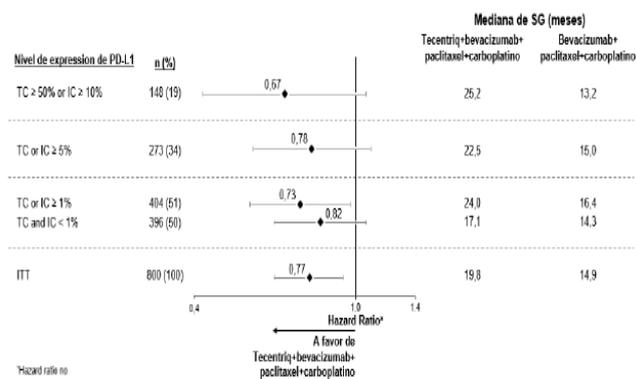
TC0 e IC0: indica la expresión de PD-L1 en menos del 1% de las células tumorales y células inmunes infiltrantes (PD-L1 – negativas).

Los pacientes con una mutación EGFR o translocación ALK se incluyeron en el estudio si habían tenido progresión de la enfermedad o si efectos adversos inaceptables con al menos una terapia dirigida aprobada.

El beneficio en SLP se muestra consistente en todos los subgrupos para la población WT (covariable principal) (Figura 4). Se observa un posible mejor resultado en pacientes con expresión PD-L1 (TC3 o IC3 y TC1/2/3 o IC1/2/3 vs. TC0 e IC0) y en pacientes con alta expresión del marcador Teff (Figura 5); ambas observaciones proceden de un análisis preespecificado. Aunque también se observa un mejor resultado en pacientes con metástasis hepáticas, la población de este subgrupo es muy pequeña (14%), para extraer conclusiones al respecto.

A continuación se muestran los resultados por subgrupos para la variable de SG (Figura 6 y Tabla 5).

**Figura 6: Forest plot de la supervivencia global (SG) por expresión de PD-L1 en la población ITT, Brazo B (régimen ABCP) frente a C (régimen BCP) (IMpower150) (16)**



**Tabla 5. Resultados de SG por subgrupos en la población ITT-WT (19)**

	Atezo + Bev + CP (Arm B) vs. Bev + CP (Arm C)	
	First Interim OS 15 September 2017	Second Interim OS 22 January 2018
ITT-WT (Stratified HR)	0.78 (0.62, 0.97)	0.78 (0.64, 0.96)
EGFR/ALK+ (Unstratified HR)	0.57 (0.29, 1.11)	0.54 (0.29, 1.03)
ITT (Stratified HR)	0.76 (0.61, 0.93)	0.76 (0.63, 0.93)
<b>Teff Gene Signature Subgroups in the ITT population (Unstratified HR)</b>		
Teff-high <sup>a</sup>	0.78 (0.55, 1.11)	0.80 (0.58, 1.11)
Teff-low <sup>b</sup>	0.78 (0.60, 1.03)	0.78 (0.61, 1.00)
<b>PD-L1 Expression Subgroups in the ITT population (Unstratified HR)</b>		
TC3 or IC3	0.63 (0.37, 1.07)	0.67 (0.42, 1.06)
TC0/1/2 and IC0/1/2	0.79 (0.63, 1.00)	0.80 (0.65, 0.99)
TC2/3 or IC2/3	0.65 (0.45, 0.94)	0.78 (0.56, 1.09)
TC0/1 and IC0/1	0.81 (0.63, 1.05)	0.77 (0.61, 0.97)
TC1/2/3 or IC1/2/3	0.64 (0.47, 0.88)	0.73 (0.55, 0.97)
TC0 and IC0	0.88 (0.66, 1.17)	0.82 (0.63, 1.06)
<b>Key Demographic and Baseline Disease Characteristics Subgroup</b>		
Previous/current tobacco use	0.77 (0.61, 0.97)	0.80 (0.65, 0.98)
Liver metastases (yes)	0.46 (0.27, 0.77)	0.52 (0.33, 0.82)
Liver metastases (no)	0.83 (0.66, 1.04)	0.82 (0.66, 1.01)

Los resultados de SG se muestran consistentes en los distintos subgrupos analizados. Las posibles diferencias según PD-L1 o el marcador Teff que se observaban en SLP, no se confirman en SG. Los datos en pacientes  $\geq 75$  años son muy limitados para extraer conclusiones (16). Se observó un beneficio estadísticamente significativo con respecto a la SLP con ABCP en los principales grupos clínicos y biomarcadores, incluidos los pacientes con metástasis hepáticas, mutaciones EGFR/ALK positivas y en función de los subgrupos de PD-L1 (18).

*Población EGFR/ALK+*

Si bien se observó una mejora estadísticamente significativa de la SLP (variable primaria) en los pacientes con mutaciones de EGFR/ALK+ en ABCP en comparación con BCP (HR: 0,55; IC 95%: 0,35- 0,87; mediana de SLP 10,0 vs. 6,1 meses) (Tabla 6), esta mejora no se tradujo en aumento en SG (variable primaria) (HR: 0,54; IC 95%: 0,29-1,03 y mediana de SG no alcanzada en el brazo ABCP frente a 17,5 meses en el brazo BCP), no habiendo podido establecer diferencias entre los grupos en términos de SG, a fecha de corte de datos. Por otro lado, la SLP, en la población ITT, las comparaciones entre el Brazo ABCP y el Brazo BCP así como entre

el Brazo ACP y el Brazo BCP no se probaron formalmente conforme a la jerarquía de análisis predeterminada

**Tabla 6: Resultados de eficacia en el subgrupo EGFR/ALK+ del estudio IMpower 150 (Corte datos: 22-Enero-2018) (19)**

Variable	Brazo A ACP n = 53	Brazo B ABCP n = 41	Brazo C BCP n = 63
<b>Supervivencia global (SG)</b>			
Eventos (%)	27 (50,9%)	13 (31,7%)	33 (52,4%)
Mediana (meses) (IC 95%)	21,2 (13,6-NE)	NE (17,0-NE)	17,5 (10,4-NE)
HR no estratificado (IC 95%)	0,823 (0,494-1,371)	0,542 (0,285-1,031)	--
<b>Supervivencia libre de progression (SLP)</b>			
Eventos (%)	47 (88,7%)	28 (68,3%)	57 (90,5%)
Mediana (meses) (IC 95%)	6,9 (5,7-7,8)	10,0 (7,9-15,2)	6,1 (5,6-8,4)
HR no estratificado (IC 95% CI)	1,127 (0,76-1,67)	0,552 (0,35-0,87)	--
<b>Tasa respuesta global (no confirmada) evaluada por el investigador (RECIST v1.1)</b>	n = 53	n = 41	n = 61
Respondedores, n(%)	19 (35,8%)	29 (70,7%)	29 (47,5%)
IC 95%	(23,14-50,20)	(54,46-83,87)	(34,60-60,73)
Respuestas completas, n(%)	1 (1,9%)	2 (4,9%)	2 (3,3%)
Respuestas parciales, n(%)	18 (34,0%)	27 (65,9%)	27 (44,3%)
<b>Duración de la respuesta evaluada por investigador (RECIST v1.1)</b>	n = 19	n = 29	n = 29
Pacientes con respuesta	3 (15,8%)	11 (37,9%)	0
Mediana (meses)	5,6	11,1	4,4
IC 95%	(4,2, 11,8)	(6,0, 18,0)	(4,2, 5,4)

*Resultados comunicados por los pacientes (PRO) y calidad de vida relacionada con la salud (CVRS)*

Otras variables secundarias de interés fueron el tiempo hasta el deterioro (TTD) en los síntomas de cáncer de pulmón comunicados por el paciente, evaluados con los cuestionarios QLQ-C30, QLQ-LC13, de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC) y por la escala de síntomas en cáncer de pulmón (SILC). También se incluyeron como variables secundarias el porcentaje de pacientes con anticuerpos anti-atézolizumab (AAA) (brazos ABCP y ACP).

La perspectiva de los pacientes con respecto a la gravedad de los síntomas comúnmente experimentados relacionados con el tratamiento (fatiga, náuseas/vómitos, diarrea, estreñimiento, alopecia, neuropatía periférica, disfagia, hemoptisis) se evaluó mediante los cuestionarios EORTC QLQ-C30 y QLQ-LC13. Las tasas de cumplimentación de los cuestionarios fueron > 80% en todos los grupos a lo largo del tratamiento. Los resultados de calidad de vida comunicados por los pacientes del brazo ABCP fueron comparables con los del brazo BCP al inicio y durante el tratamiento, con un mínimo deterioro en la puntuación de funcionamiento físico y en la escala de síntomas relacionados con el tratamiento, y más altas al inicio del tratamiento.

En ningún brazo de tratamiento se observó empeoramiento clínicamente significativo para síntomas como fatiga, estreñimiento, diarrea, náuseas/vómitos, hemoptisis, disfagia. Sin embargo, sí hubo empeoramiento clínicamente significativo en los brazos de tratamiento para la neuropatía periférica y alopecia. No se observaron diferencias entre los brazos de tratamiento en el tiempo hasta el deterioro de cada síntoma individual de cáncer de pulmón.

#### Seguridad (16-18)

La seguridad de atézolizumab en combinación con paclitaxel y carboplatino, con o sin bevacizumab, se ha evaluado en 793 pacientes con CPNM no escamoso metastásico (400 pacientes con ACP y 393 pacientes con ABCP). Se evaluó la seguridad en todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de los fármacos del estudio.

Las reacciones adversas más frecuentes ( $\geq 20\%$ ) fueron neuropatía periférica (42,6%), náuseas (35,6%), anemia (32,7%), neutropenia (32,4%), fatiga (29,6%), erupción cutánea (29,8%), estreñimiento (27,2%), disminución del apetito (26,2%), diarrea (26,0%), trombocitopenia (24,0%) y artralgia (23,8%) (18). En el ensayo clínico IMpower150, la mediana de duración del tratamiento de los pacientes expuestos a atézolizumab fue de 8,3 meses en el brazo ABCP y de 6,4 meses en el brazo ACP. El 21,9% y 24,5% de los pacientes del brazo ABCP y ACP respectivamente recibieron tratamiento  $\leq 3$  meses y un 36,1% y un 27,5% de los pacientes en el brazo ABCP y brazo ACP respectivamente recibieron atézolizumab durante más de 12 meses. El 29,8% y 16,0% de los pacientes en el brazo ABCP y brazo BCP respectivamente recibieron atézolizumab durante más de 12 meses. En general, se observó una mayor frecuencia de efectos adversos (EA) en el régimen de cuatro fármacos (ABCP) en comparación con el de tres (ACP y BCP). Los EA relacionados con el tratamiento se produjeron en un 94,1% del brazo ABCP vs. 94,3% ACP vs. 95,7% BCP. Los EA de grado 3-4 relacionados con el tratamiento se comunicaron en un 56,7% del brazo ABCP vs. 43,0% ACP vs. 48,5% BCP, los EA de grado 5 relacionados con el tratamiento fueron del 2,8% en el brazo ABCP vs. 1,0% ACP vs. 2,3% BCP. Un total de 24 pacientes fallecieron por EA relacionados con el tratamiento. Los EA graves (EAG) relacionados con el tratamiento se describieron en un 26,2% en el brazo ABCP vs. 19,5% ACP vs. 19,8% BCP. La neutropenia febril fue el EAG más frecuente con ABCP (6,9%) en comparación con los otros brazos de tratamiento (3,3% ACP y 4,3% BCP). Los EA de especial interés (EAEI) para atézolizumab se documentaron en un 52,4% del brazo ABCP vs. 48,0% del brazo ACP.

Entre los EAEI relacionados con el tratamiento, el 20,6% de los pacientes en el brazo de ABCP, el 23,3% de los pacientes en el grupo de ACP y el 7,6% de los pacientes en el brazo de BCP tuvieron un EAEI que requirió tratamiento con corticosteroides, si bien la mayoría fueron de intensidad leve o moderada. El 8,7% de los pacientes en el brazo de ABCP, el 6,5% de los pacientes en el brazo de ACP y el 0,8% de los pacientes en el brazo de BCP experimentaron un EAEI de grado 3-4 que precisó tratamiento con corticosteroides. Las interrupciones del tratamiento por EAEI siguió el mismo patrón.

Los EA grado 3-4 relacionados con el tratamiento más frecuentes en el brazo ABCP y BCP fueron neutropenia (13,7% vs. 11,2%, respectivamente), disminución del recuento de neutrófilos (8,7% vs. 6,3%), neutropenia febril (8,4% vs. 5,8%), hipertensión (6,4% vs. 6,3%) y anemia (6,1% vs. 5,8%). Se observaron diferencias estadísticamente significativas en la diarrea (2,8% para ABCP vs. 0,5% para BCP) y la disminución del recuento de plaquetas (5,1% vs. 2,3%), ambos de grado 3-4.

La causa más común de muerte en todos los brazos de tratamiento fue la progresión de la enfermedad.

Un 77,4% de los EA relacionados con el sistema inmunitario del brazo ABCP fueron de grado 1-2, y ninguno de grado 5. Los más

comunes fueron: erupción cutánea, hepatitis, hipotiroidismo, hipertiroidismo, neumonitis y colitis. La hepatitis y la colitis fueron más comunes en el brazo ABCP (5,1%) que en los otros brazos. El hipotiroidismo y la erupción, fueron más frecuentes en los brazos ACP y BCP. La mayoría de las reacciones inmunorrelacionadas que ocurrieron durante el tratamiento con atezolizumab fueron reversibles al interrumpir la administración de atezolizumab e iniciar corticosteroides y/o tratamientos de soporte.

Los EAEI relacionados con atezolizumab fueron: neumonitis autoinmune de cualquier grado (2,5% ABCP vs. 4,0% ACP vs. 0,8% BCP) y no hubo EA de grado 5 por neumonitis; hepatitis autoinmune (5,1% ABCP vs. 3,0% ACP), hipotiroidismo (14,2% ABCP vs. 8,5% ACP) y el hipertiroidismo (4,1% ABCP vs. 2,8% ACP).

Los EAEI más importantes relacionados con bevacizumab fueron: hepatitis, hipotiroidismo, hipertiroidismo, insuficiencia adrenal y neumonitis, también se produjeron reacciones relacionadas con la perfusión (RRP), hipertensión y crisis hipertensivas, así como eventos cardiovasculares y tromboembólicos. La incidencia de eventos hemorrágicos es significativamente mayor en los brazos con bevacizumab (32,3% ABCP y 31,2% BCP), en comparación con el 14,5% en el brazo ACP. La incidencia de hemoptisis en el brazo ABCP (6,9%) duplica la del brazo ACP (3,5%). La hipertensión fue significativamente mayor en los brazos ABCP y BCP (24,6%) que en el brazo ACP (3,5%), y comparable con la de los estudios previos con bevacizumab. Un accidente cerebrovascular se produjo en 6 pacientes del brazo ABCP (1,5%), dos de los cuales murieron. La incidencia de tromboembolismo pulmonar (TEP) en los brazos que contienen bevacizumab (ABCP y BCP) fue mayor que en el brazo ACP (3,8% vs. 2,5%, respectivamente). Los 4 pacientes que fallecieron por TEP se encontraban en los brazos que contenían bevacizumab (2 pacientes en el brazo ABCP y 2 en el brazo BCP).

Hubo una mayor proporción de pacientes que abandonaron el estudio en el grupo BCP (53,0%) en comparación con los grupos ABCP (41,8%) y ACP (46,0%), siendo la principal causa, la muerte, que ocurrió en el 48,8%, 37,8% y 41,0% en los brazos ACP, ABCP y BCP, respectivamente. La proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento por EA fue mayor en el brazo ABCP (33,8%) respecto al brazo ACP (13,3%) y BCP (24,9%), así como las modificaciones o interrupciones del tratamiento por EA (62,6% ABCP vs. 51,8% ACP vs. 47,7% BCP). La mayoría de las interrupciones del tratamiento fueron atribuibles a la suspensión de bevacizumab tanto en la fase de inducción como en la de mantenimiento (5,3%, 5,6% y 3,3% para BCP, ABCP y ACP, respectivamente). Estos datos subrayan la contribución relevante de bevacizumab al perfil de toxicidad y la peor tolerancia de las terapias de combinación.

En términos generales, los EA de cualquier grado fueron más frecuentes en la fase de inducción que en la fase de mantenimiento. En la fase de inducción los EA relacionado con el tratamiento fueron del 95,2%, 92,1% y 91,3% en los brazos ACP, ABCP y BCP respectivamente, los EA grado 3-4 del 51,8%, 53,7% y 49,8%, respectivamente, los EA grado 5 relacionados con el tratamiento del 1,3%, 2,5% y 0,3%, respectivamente, los EAG relacionados con el tratamiento ocurrieron en el 17,3%, 19,3% y 16,3% en ACP, ABCP y BCP respectivamente y los que llevaron a suspender el tratamiento o modificarlo ocurrieron en el 42,4%, 50,4% y 44,8%, respectivamente. En la fase de mantenimiento, los EA relacionados con el tratamiento ocurrieron en el 54,4%, 70,8% y 56,4% en ACP, ABCP y BCP, respectivamente, los EA grado 3-4 en el 22,6%, 36,9% y 22,3%, respectivamente, los EA grado 5 relacionados con el tratamiento en el 1,1%, 0,3% y 1,0% de ACP, ABCP y BCP, respectivamente, los EAG en el 3,3%, 9,9% y 5,9%, respectivamente y los que llevaron a suspender el tratamiento o modificarlo ocurrieron en el 16,3%, 37,8% y 18,7% en los brazos ACP, ABCP y BCP, respectivamente.

Debido al aumento de las toxicidades hematológicas observadas en pacientes asiáticos en el estudio IMpower150, se recomienda que la dosis inicial de paclitaxel sea de 175 mg/m<sup>2</sup> cada tres semanas en estos pacientes. También en este estudio se observó un peor perfil de seguridad en pacientes  $\geq 65$  años, en comparación con pacientes  $< 65$  años en los brazos con bevacizumab, siendo los datos en pacientes  $\geq 75$  años muy limitados para extraer conclusiones en esta población. En el brazo ABCP fue donde se observaron diferencias relevantes entre pacientes con ECOG PS 0 o 1. Parece haber una tendencia hacia un peor perfil de seguridad en mujeres que en hombres en todos los brazos de tratamiento.

En el estudio IMpower150, el 36,4% de los pacientes tratados con ABCP tuvieron anticuerpos anti-atezolizumab (AAA). En general, la presencia de AAA no pareció tener repercusión importante en la farmacocinética, eficacia o seguridad. No se dispone de datos que permitan sacar conclusiones sobre los posibles efectos de los anticuerpos neutralizantes.

En relación a la inmunogenicidad, entre el 22,4% y 36,4% de los pacientes en los estudios de fase III con atezolizumab, desarrollaron anticuerpos anti-atezolizumab (AAA), si bien no parece tener un impacto clínicamente relevante en la seguridad. No hay datos disponibles que permitan sacar conclusiones sobre los posibles efectos de los anticuerpos neutralizantes.

## DISCUSIÓN

En aquellos tumores que presentan mutación de EGFR o translocaciones del gen que codifica ALK, fármacos como osimertinib, erlotinib, afatinib, gefitinib o dacomitinib en el primer caso o crizotinib, ceritinib, alectinib o brigatinib en el segundo, son el estándar de tratamiento en primera línea, si bien dacomitinib y brigatinib, aunque han sido autorizados por la EMA, están pendientes de comercialización. En pacientes que no responden o fracasan con las terapias dirigidas, el estándar de tratamiento ha sido la quimioterapia basada en platino. Más recientemente, la inmunoterapia y en concreto el desarrollo de inhibidores del punto de control inmunitario (ICI) como los inhibidores de PD-1 (nivolumab, pembrolizumab) y los inhibidores de PD-L1 (atezolizumab), se están consolidando como una opción integrada en el algoritmo terapéutico del CPNM tanto en segunda como en primera línea de tratamiento, con un impacto significativo en la supervivencia y calidad de vida (19). Sin embargo, aún no se dispone de biomarcadores eficaces que seleccionen los pacientes que se beneficien más de cada terapia, por lo que este beneficio en supervivencia es variable según las diferentes estrategias de tratamiento.

En pacientes con CPNM no escamoso metastásico sin mutaciones activadoras en EGFR o reordenamientos ALK, el estándar de tratamiento en primera línea consistía en la administración de 4-6 ciclos de quimioterapia basada en platino, asociada con agentes como taxanos (paclitaxel, docetaxel), vinorelbina, gemcitabina y pemetrexed, o quimioterapia basada en platino con o sin bevacizumab, seguido o no de una terapia de mantenimiento con pemetrexed. También puede usarse mantenimiento con bevacizumab en pacientes tratados con carboplatino y taxano que no presentan riesgo elevado de hemorragia por la localización del tumor. La adición de bevacizumab al tratamiento supone un incremento de la toxicidad, especialmente de hipertensión arterial, proteinuria, eventos hemorrágicos y neutropenia febril (20-22). Los fármacos inhibidores PD-1 y su ligando PD-L1 también han mostrado ser efectivos en el CPNM metastásico sin biomarcadores susceptibles de terapia dirigida, como EGFR o ALK.

Actualmente, la monoterapia con pembrolizumab ha demostrado ser superior en eficacia a la quimioterapia basada en platino en primera línea de tratamiento, en pacientes con CPNM metastásico sin mutación activadora de EGFR o translocación de ALK, que no han

recibido tratamiento previo y con elevada expresión de PD-L1 (TPS  $\geq$  50%). En el ensayo clínico KEYNOTE-024, con un aumento significativo en la mediana de SLP de 4,3 meses (HR 0,50; IC 95%: 0,37-0,68;  $p < 0,001$ ) y en la SG (30 frente a 14,2 meses, HR 0,63; IC 95%: 0,47-0,86;  $p=0,002$ ) (23). No se incluyeron en este ensayo pacientes con mutaciones activadoras de EGFR o translocación de ALK, por lo que se desconoce la eficacia de pembrolizumab en este grupo de pacientes y por tanto no es posible hacer comparaciones con las terapias dirigidas a estas dianas, ni con atezolizumab en combinación con quimioterapia. Más recientemente, en base a los resultados del estudio KEYNOTE-189, pembrolizumab en combinación con quimioterapia basada en platino y pemetrexed en el tratamiento del CPNM metastásico no escamoso en primera línea en pacientes sin mutaciones EGFR o ALK ha sido financiado únicamente en pacientes con expresión PD-L1 $<$ 50%, negativa o no posible de realizar, en los que hasta ahora el tratamiento era quimioterapia (24). El ensayo fase III IMpower 110 también ha demostrado, en el subgrupo de pacientes con CPNM con expresión elevada de PD-L1 (tumores escamosos y no escamosos) un beneficio significativo en supervivencia derivado del tratamiento en primera línea con atezolizumab en monoterapia frente a quimioterapia convencional (25)

En pacientes con CPNM no escamoso metastásico, sin mutaciones tumorales positivas de EGFR o ALK, y no seleccionados por expresión de PD-L1, atezolizumab en combinación con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino (estudio IMpower-150) ha demostrado superioridad a la quimioterapia en términos de SG, SLP y TRO en pacientes que no han sido tratados previamente con quimioterapia, aunque con un peor perfil de seguridad que la monoterapia con atezolizumab (17). En el estudio fase III IMpower150 (17, 18), los pacientes sin mutaciones EGFR/ALK tratados con ABCP tuvieron una mejor SLP (mediana de 8,3 frente a 6,8 meses; HR 0,61; IC 95%: 0,52-0,72) y SG (19,2 frente a 14,7 meses; HR 0,78; IC 95%: 0,64-0,96) con respecto al grupo tratado con BCP tras una mediana de seguimiento de 20 meses. A los 12 meses, el 61% de los pacientes estaban vivos en el brazo BCP, en comparación con el 67% en el brazo ABCP y 65% en el brazo ACP; sin embargo, no se dispone de datos maduros de supervivencia a los 24 meses, por lo que no se puede extraer conclusiones definitivas. Este beneficio también se observó en pacientes EGFR o ALK positivos y que habían sido previamente tratados con terapia dirigida (14% de la población estudiada). Se constató un incremento significativo del SLP en los pacientes tratados con ABCP frente a BCP (HR: 0,55;  $p=0,0167$  con ABCP respecto a BCP y HR 1,13;  $p=0,4186$  para ACP respecto a BCP), con medianas de SLP de 10 vs. 6,9 vs. 6,1 meses con ABCP, ACP y BCP, respectivamente (17). Aunque las medianas de supervivencia fueron superiores en las ramas de tratamiento con atezolizumab (17,5 meses en la rama BCP frente a 21,2 meses en la rama de ACP y una mediana no alcanzada en el brazo ABCP) estas diferencias no alcanzaron significación estadística (HR 0,52; IC 95%: 0,2-1,03 para ABCP frente a BCP y HR 0,82; IC 95%: 0,4-1,3 para ACP vs. BCP).

Se debe tener en cuenta que el número de pacientes con mutaciones de EGFR y translocaciones de ALK en el estudio IMpower150 es limitado y los datos de SG aún no están completamente maduros. Los datos proporcionados apoyan la existencia de un beneficio clínicamente significativo para la combinación ABCP en la subpoblación EGFR/ALK+. Los resultados en SLP y SG fueron consistentes en todos los subgrupos analizados, sin diferencias entre ellos que presenten una solidez suficiente para ser tenidas en cuenta en la práctica clínica. Sin embargo, este análisis de eficacia no se incluyó entre los objetivos primarios ni secundarios y representa únicamente un análisis exploratorio.

En cuanto a la TRO, fue mayor en los pacientes que recibieron ABCP en comparación con los que recibieron BCP (56,4% vs. 40,2%) en la población ITT-WT. La duración de la respuesta (DR) fue mayor para el brazo ABCP (11,5 meses, IC del 95%: 8,9 - 15,7) que el brazo BCP (6,0 meses, IC del 95%: 5,5). Los datos en pacientes  $\geq$  75 años son muy limitados para extraer conclusiones en esta población. Parece que en pacientes mayores la eficacia es ligeramente menor cuando se comparan ACP y BCP. La firma del gen Teff no demostró ser un biomarcador útil para distinguir entre los respondedores y los no respondedores en este ensayo.

El comparador utilizado en el estudio IMpower150 (brazo BCP) se puede considerar adecuado, dado que en el momento de iniciarse el estudio era un tratamiento estándar en primera línea de CPNM en base a los resultados del estudio ECOG 4599, que mostró una mejoría significativa en la SG (12,3 meses frente a 10,3 meses (HR: 0,80;  $p < 0,003$ ) y medianas de SLP de 6,4 meses frente a 4,8 meses (HR: 0,65;  $p < 0,0001$ ]) y TRO (35% vs. 15%;  $p < 0,001$ ) en pacientes tratados con bevacizumab en combinación con carboplatino y paclitaxel en comparación con los pacientes que recibieron carboplatino y paclitaxel solo.

En cuanto al perfil de seguridad, en el estudio IMpower150, el régimen de 4 fármacos (atezolizumab en combinación con bevacizumab, carboplatino y paclitaxel) mostró mayor toxicidad que los otros dos brazos de tratamiento, con mayor incidencia de EA, EA grado 3-4 (63,6% ABCP, 58,4% BCP), EAG (44,3% ABCP, 34,3% BCP), EAEI con atezolizumab (48% ACP, 52,4% ABCP y 28,4% BCP) y EA grado 5 (6,1% ABCP y 5,3% BCP). Los EA que llevaron a abandonar el tratamiento también fueron mayores en el brazo ABCP (33,8% ABCP, 24,9% BCP) y también fueron mayores en el brazo ABCP los que llevaron a modificar o interrumpir temporalmente el tratamiento (62,6% ABCP vs. 47,7% BCP). Las náuseas, diarrea, estomatitis, fatiga, pirexia, inflamación de la mucosa, disminución del apetito, disminución de peso, hipertensión y proteinuria fueron más frecuentes (diferencia del 5%) en pacientes que recibieron atezolizumab en combinación con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino. Otros EA que se observaron con mayor frecuencia en el brazo de atezolizumab, bevacizumab, paclitaxel y carboplatino fueron epistaxis, hemoptisis, accidente cerebrovascular, incluidos eventos mortales. El perfil de seguridad de ABCP fue consistente con los perfiles de seguridad de los medicamentos individuales, incluida la tasa de eventos hemorrágicos causados por bevacizumab y no se identificaron nuevas señales de seguridad con la combinación.

Atezolizumab, también ha sido autorizado en combinación con nab-paclitaxel y carboplatino (estudio IMpower130), en primera línea de tratamiento del CPNM no escamoso metastásico en pacientes adultos sin mutaciones de EGFR o ALK positivo (26), si bien esta combinación no tiene intención de comercializarse, por tanto, no está financiada. Los pacientes con mutaciones tumorales en EGFR o reordenamiento en ALK debían haber recibido previamente terapia dirigida (17, 26). En el estudio IMpower130, de fase III, abierto, aleatorizado (2:1), multicéntrico e internacional, que evaluó la eficacia de la combinación de atezolizumab con quimioterapia (carboplatino/nab-paclitaxel) frente a quimioterapia sola (carboplatino/nab-paclitaxel) como tratamiento de primera línea para el CPNM no escamoso. El análisis primario fue llevado a cabo en todos los pacientes definidos como población ITT-WT ( $n=679$ ), excluyendo aquellos con mutaciones EGFR o reordenamientos ALK (16). De los 679 pacientes, 451 recibieron ACnP (atezolizumab, carboplatino y nab-paclitaxel) y 228 CnP (carboplatino y nab-paclitaxel). En esta población de pacientes, la tasa de SG a los 12 meses fue del 63% con ACnP y del 56% con CnP y tasa de SLP a los 12 meses fue del 29% con ACnP y del 14% con CnP. La mediana de SG fue de 18,6 meses con ACnP y de 13,9 meses con CnP (HR: 0,79; IC 95%: 0,64-0,98,  $p=0,033$ ) y la mediana de SLP

fue de 7 meses con ACnP y de 5,5 meses con CnP (HR:0,64; IC 95%: 0,54-0,77,  $p < 0,0001$ ) (26). La TRO evaluada por el investigador por criterios RECIST v1.1 fue del 49,2% con ACnP y del 31,9% con CnP (26). Los pacientes con metástasis hepáticas al inicio no mostraron diferencias estadísticamente significativas en SLP o SG con ACnP y CnP (HR 0,93; IC 95%: 0,59-1,47 para SLP y HR 1,04; IC 95%: 0,63-1,72 para SG) (26). En cuanto al análisis de subgrupos por expresión de PD-L1, se observó un efecto de tratamiento similar en los diferentes subgrupos. Tampoco los pacientes con mutaciones de EGFR o ALK parecen beneficiarse de la combinación ACnP respecto a CnP. Además, en el estudio IMpower130 se observó un aumento en la toxicidad de la combinación ACnP respecto a CnP: EA relacionados con el tratamiento (96,2% ACnP vs. 92,7% CnP), EA grado 3-4 relacionados con el tratamiento (73,2% ACnP vs. 60,3% CnP), EA grado 5 relacionados con el tratamiento (1,7% ACnP vs. 0,4% CnP), EAG relacionados con el tratamiento (23,7% ACnP vs. 12,9% CnP). Las principales diferencias se observaron con respecto a la neutropenia, la trombocitopenia y la anemia e infecciones. En general, se observó una mayor frecuencia de EA con ACnP del estudio IMpower130 en comparación con ACP del estudio IMpower150. El perfil de seguridad de la terapia de combinación con atezolizumab fue consistente con el observado en estudios previos.

En el estudio de fase III KEYNOTE-042 (27), en pacientes con CPNM independiente del subgrupo histológico, sin mutaciones activadoras de EGFR o translocación de ALK y con expresión de PD-L1  $\geq 1\%$ , pembrolizumab como agente único en primera línea de tratamiento, fue comparado con una combinación convencional de quimioterapia basada en platino, y no se permitió el cruce de tratamiento con pembrolizumab a la progresión. Los resultados favorecieron a pembrolizumab como agente único en términos de SG (mediana de 17 meses vs. 12 meses; HR 0,81; IC 95%: 0,71-0,93). Esta ventaja está sustentada por el beneficio predominante del grupo con una expresión PD-L1  $\geq 50\%$ , en los que la mediana de SG fue de 20 meses vs. 12 meses con quimioterapia (HR 0,69; IC 95%: 0,56-0,85). Por el contrario, el beneficio desaparece en el grupo con expresión de PD-L1 entre 1 y 49% (13,4 meses vs. 12,1 meses; HR 0,92; IC 95%: 0,77-1,11). Esos resultados están en línea con los resultados del estudio KEYNOTE 024, llevado a cabo en el mismo tipo de pacientes pero que debían cumplir el criterio de tener expresión PD-L1  $\geq 50\%$ . En ambos estudios (KEYNOTE 024 y 042), pembrolizumab como agente único demostró una menor toxicidad con respecto al grupo de quimioterapia (EA grado  $\geq 3$ ; 27 frente a 53%) incluyendo neumonitis severa (2,6%). Hasta el momento no existen estudios comparativos entre pembrolizumab como agente único frente a su asociación con quimioterapia, por lo que se desconoce si la combinación es superior en pacientes con alta expresión de PD-L1.

Recientemente, la EMA ha aprobado el uso de pembrolizumab en combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino en primera línea del CPNM no escamoso metastásico en adultos cuyos tumores no tengan mutaciones activadoras de EGFR o reordenamientos de ALK. Pembrolizumab en combinación con quimioterapia basada en platino y pemetrexed, en pacientes con CPNM no escamoso, sin mutaciones en EGFR o reordenamiento de ALK y no seleccionados por expresión de PD-L1, ha demostrado superioridad a la quimioterapia en términos de SG, SLP y TRO en el ensayo clínico de fase III, KEYNOTE-189 (28, 29). La mediana de SG no se había alcanzado a fecha del corte de datos en el brazo de pembrolizumab en combinación con quimioterapia y fue de 11,3 meses con quimioterapia (HR 0,49;  $p < 0,00001$ ) independientemente de la expresión de PD-L1. La mediana de SLP (con 66% de eventos) fue de 8,8 meses vs. 4,9 meses (HR= 0,51;  $p < 0,00001$ ), con TRO de 47,6% vs. 18,9% y mediana de DR de 11,2 vs. 7,8 meses para la combinación de pembrolizumab con quimioterapia vs. quimioterapia respectivamente en la población global del estudio. Se obtuvieron

mejores resultados en el subgrupo de pacientes con alta expresión de PD-L1 (TPS  $\geq 50\%$ ) con la combinación de pembrolizumab con quimioterapia en términos de SG (HR= 0,42;  $p = 0,00012$ ), SLP (HR= 0,36;  $p < 0,00001$ ) y TRO (61% vs. 23%). En pacientes con PD-L1 TPS  $< 1\%$ , la mejora en la SG en el brazo de pembrolizumab en combinación con quimioterapia fue estadísticamente significativa (HR=0,59;  $p=0,00951$ ), no así la SLP (HR= 0,75;  $p=0,04756$ ), si bien la ventaja significativa en términos de SG del tratamiento experimental frente a la quimioterapia en la subpoblación PD-L1  $< 1\%$  hace que los resultados tengan valor clínico. En pacientes con PD-L1 TPS de 1 a 49% también el brazo con pembrolizumab mejoró la SG respecto a la quimioterapia (HR 0,55; IC 95%: 0,34-0,90). En el subgrupo de pacientes  $\geq 75$  años se observó una disminución en SG (HR = 2,09 [0,84-5,23] y en SLP (HR = 1,73 [0,77-3,90] y un aumento en la TRO (diferencia del 14,4%) con la combinación de pembrolizumab con quimioterapia, si bien dado el tamaño de muestra limitado, estos resultados deben tenerse en cuenta con la debida cautela y no permite establecer conclusiones definitivas al respecto. Los pacientes tratados con pembrolizumab y quimioterapia mostraron un peor perfil de seguridad que los pacientes que sólo recibieron quimioterapia, con mayor incidencia de diarrea relacionada con el fármaco, trombocitopenia, erupción cutánea, disgeusia, edema periférico, pirexia, neutropenia febril o fallo renal agudo. La combinación de pembrolizumab y quimioterapia presenta un perfil de seguridad que es el esperado con este tipo de tratamientos, no aumenta de forma significativa, no deteriora la calidad de vida y es manejable clínicamente. En pacientes mayores de 75 años el tratamiento con pembrolizumab en combinación debe usarse con precaución después de la valoración cuidadosa de la relación riesgo-beneficio de forma individualizada.

En el estudio KEYNOTE-189 se permitió el cruce de pacientes del brazo de quimioterapia al de pembrolizumab en combinación como segunda línea de tratamiento en caso de progresión con la quimioterapia convencional, sin embargo, no hubo repercusión en la eficacia (29). Similares resultados se obtuvieron en el estudio de fase II KEYNOTE-021 (30) con el mismo diseño aunque con menor número de pacientes que en el estudio KEYNOTE-189. Al igual que en el estudio KEYNOTE-024, tampoco se incluyeron en este ensayo pacientes con mutaciones activadoras de EGFR o translocación de ALK, por lo que se desconoce la eficacia de pembrolizumab en este grupo de pacientes y por tanto no es posible hacer comparaciones con las terapias dirigidas a estas dianas.

No existen comparaciones directas de pembrolizumab en combinación con quimioterapia y atezolizumab en combinación con quimioterapia, en estos pacientes. En un meta-análisis (31), se comparó la eficacia relativa de pembrolizumab en combinación con pemetrexed y platino frente a otros regímenes de inmunoterapia, para el tratamiento en primera línea de CPNM en pacientes sin mutación EGFR/ALK, con cualquier nivel de expresión de PD-L1. La comparación indirecta de interés, ABCP frente a pembrolizumab más quimioterapia, no mostró diferencias estadísticamente significativas en SLP (HR 0,85; IC 95%: 0,47-1,48) ni en SG (HR 0,65; IC 95% 0,43-1,01).

Nivolumab no dispone de indicación en CPNM en primera línea de tratamiento. Los resultados preliminares presentados con nivolumab en combinación con ipilimumab frente a quimioterapia en pacientes con carga mutacional (TMB)  $> 10$  (299 de 679 pacientes evaluables) demuestran una mediana de SLP superior a favor de la inmunoterapia (7,2 meses vs. 5,4 meses; HR 0,58; IC 95%: 0,41-0,81). Las TRO también favorecen a la combinación de nivolumab con ipilimumab (45% vs. 27%). Este beneficio fue independiente de la expresión de PD-L1, lo que sugiere una mejor selección predictiva del TMB para esta combinación como alternativa a la quimioterapia (30). De igual manera, los resultados de 363 pacientes tratados con

quimioterapia sola frente a nivolumab en combinación con quimioterapia, ha resultado ser mejor con este último esquema, pero sólo en aquellos pacientes con TMB alto ( $\geq 10$  mutaciones  $\times$  megabase) con una mediana de SLP de 5,6 meses vs. 4,7 meses en el grupo de quimioterapia sola (HR 0,74; IC 95%: 0,58-0,94). Sin embargo, el doble bloqueo inmunológico anti-CTLA4 y anti-PD-L1/PD-L1 ha demostrado resultados dispares, ya que para la combinación de nivolumab con ipilimumab en pacientes con tumores con alta carga mutacional (TMB  $\geq 10$  mut/Mb) aumenta la SLP frente a quimioterapia en el estudio CheckMate-227 (32), y con resultados aún inmaduros de SG (objetivo secundario), no ha demostrado significación estadística (HR: 0,79; IC 95%: 0,56-1,10) y no muestra diferencias en el beneficio entre los brazos de tratamiento hasta los 7 meses. La combinación de durvalumab con tremelimumab no ha conseguido incrementar ni la SLP ni la SG en pacientes cuyos tumores expresan PD-L1  $> 25\%$  en el estudio MYSTIC (33).

El estudio de fase III IMpower132 (34) en pacientes con CPNM no escamoso sin mutaciones de EGFR o ALK, compara la combinación de quimioterapia basada en platino con pemetrexed (4-6 ciclos) asociada o no a atezolizumab, seguido en caso de no progresión por un mantenimiento con pemetrexed con atezolizumab o sólo con pemetrexed. Los datos preliminares muestran una ventaja en SLP (mediana de 7,6 meses vs. 5,2 meses; HR 0,60; IC 95%: 0,49-0,72) y SG (18 meses vs. 13 meses; HR 0,81; IC 95%: 0,64-1,03,  $p = 0,07$ ) a favor de la asociación con atezolizumab. La quimioterapia basada en atezolizumab más pemetrexed mejoró la mediana de la SLP en relación con la quimioterapia sola, sin diferencias estadísticamente significativas en SG. Esta indicación no está autorizada.

La inmunoterapia, tanto en monoterapia como combinada con quimioterapia, ha demostrado ser una estrategia efectiva en primera línea de CPNM. Dado que no existen estudios comparativos entre las dos estrategias, es necesario valorar subgrupos a la hora de definir qué pacientes se benefician más de cada una. Parece que cuando valoramos pacientes con cualquier expresión de PD-L1 (incluyendo, por tanto, todos los rangos de expresión), así como aquellos con expresión de PD-L1  $< 50\%$ , la inmunoterapia en combinación con quimioterapia resulta más efectiva con respecto a la monoterapia con cualquiera de los fármacos disponibles (35). Sin embargo, si analizamos los subgrupos con PD-L1  $> 50\%$ , pembrolizumab ofrece datos similares en cuanto al porcentaje de pacientes vivos al año tanto en monoterapia como combinada, con 73% con la combinación frente a 70% en monoterapia. Esta similitud no se extrapola de forma tan evidente a la SLP (HR 0,50 para la monoterapia vs. HR 0,36, para la combinación) ni a la SG (HR 0,63 vs. HR 0,42, para la monoterapia y la combinación respectivamente). Estas características podrían justificar el uso de combinación en pacientes con PD-L1  $> 50\%$  y alta carga tumoral donde se busca una respuesta rápida y efectiva. Sin embargo, el perfil de toxicidad es mayor con la combinación (67,2% vs. 26%). Por tanto, aunque en pacientes con expresión PD-L1  $< 50\%$  la combinación resulta más efectiva, en pacientes con alta expresión PD-L1  $> 50\%$ , la mayor toxicidad es un factor a tener en cuenta a la hora de decidir la estrategia de tratamiento, por lo que la inmunoterapia en combinación con quimioterapia estaría recomendada en pacientes con mejor situación basal o menor edad, capaces de tolerar un perfil más tóxico (35).

En la actualidad, el tratamiento de elección en pacientes con mutaciones de EGFR son los EGFR-TKI de primera/segunda/tercera generación (afatinib, erlotinib, gefitinib, osimertinib) consiguiendo más de un 70% de respuestas radiológicas y medianas de supervivencia libre de progresión (SLP) entre 10 y 19 meses. A la progresión a los EGFR-TKI de primera y segunda generación se han descrito, en el 50-60% de los casos, mutaciones localizadas en el exón 20, consistentes en una sustitución de metionina por treonina en la posición 790 (T790M). Los pacientes que progresan tras tratamiento

con un EGFR-TKI pueden beneficiarse de la continuación con el EGFR TKI (36). Si presentan mutación T7M90, osimertinib ha demostrado mayor eficacia sobre la quimioterapia basada en platino (37). En pacientes con progresión sintomática sistémica en los que no se detecte T790M o que han progresado a osimertinib, la quimioterapia basada en platino ha sido el estándar de tratamiento. En este contexto, la combinación de atezolizumab con bevacizumab y quimioterapia con carboplatino y paclitaxel ha demostrado beneficio en SLP en el subgrupo de pacientes con mutación EGFR (17), mientras que la continuación de un EGFR TKI con quimioterapia basada en platino no afecta a la SLP ni a la SG (38). En la actualidad un aspecto de controversia en el manejo de los pacientes con mutación de EGFR es la mejor secuencia de tratamiento.

En pacientes con reordenamientos de ALK, el tratamiento de elección es la terapia dirigida con un ALK-TKI. En pacientes que progresan o desarrollan intolerancia a un ALK-TKI previo, puede estar indicado otro ALK-TKI (ceritinib, alectinib, brigatinib o lorlatinib) (39). Ceritinib y alectinib en estos pacientes mostraron una mejora significativa en la mediana de SLP y menos EA que la quimioterapia, mientras que lorlatinib ha mostrado actividad en pacientes que han progresado a ceritinib, alectinib o brigatinib (39, 40). El retratamiento secuencial con anti-ALK parece ser un factor crítico para la obtención de larga supervivencia en el CPNM ALK+, en este sentido, la posibilidad de realizar un tratamiento secuencial impacta en la SG (41, 42), si bien aún está por determinar qué subgrupos de pacientes pueden beneficiarse de los diferentes anti-ALK y si la secuencialidad después de iniciar con un inhibidor de segunda generación es posible y si esta estrategia tiene un impacto en la SG. Hasta ahora, en pacientes con progresión sintomática sistémica a un ALK-TKI, la quimioterapia basada en platino ha sido el estándar de tratamiento (39). En este contexto, la combinación de atezolizumab con bevacizumab más quimioterapia ha demostrado un beneficio significativo de SLP (17), si bien podría ser adecuado el retratamiento con otros ALK antes de inmunoterapia, ya los datos de atezolizumab proceden de un grupo reducido de pacientes y para los que aún no están disponibles datos de SG.

Los resultados del meta-análisis comentado (31) sugieren que la combinación de atezolizumab con bevacizumab, carboplatino y paclitaxel podría ser una alternativa terapéutica a la combinación de pembrolizumab en combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino en el tratamiento de primera línea del CPNM no escamoso metastásico, en adultos cuyos tumores no tengan mutaciones tumorales positivas de EGFR o ALK, si bien se debe tener en cuenta que en pacientes con metástasis hepáticas basal, la combinación de atezolizumab con bevacizumab carboplatino y paclitaxel ha mostrado beneficio estadísticamente significativo en SLP y SG (HR 0,52; IC95%: 0,33-0,82). Aunque en el estudio IMpower 150 se estratificó por metástasis hepáticas, sólo un 13% de pacientes presentaban metástasis hepáticas al diagnóstico y el análisis de SLP y SG en este subgrupo no fue parte de los objetivos del ensayo. Por otra parte, un análisis no planificado en el ensayo KEYNOTE 189 demostró que la población con metástasis hepáticas se beneficiaban de forma similar a los pacientes que no las presentaban de la combinación de pembrolizumab y quimioterapia.

Pembrolizumab en monoterapia continuaría siendo la opción terapéutica a considerar en pacientes con CPNM no escamoso cuyos tumores tengan un alto nivel de expresión de PD-L1 (TPS  $\geq 50\%$ ), si bien, en pacientes con una rápida progresión de la enfermedad o extensión de la enfermedad importante, podría considerarse la combinación de quimioterapia convencional basada en platino asociada a pembrolizumab o atezolizumab más bevacizumab, y en aquellos pacientes con una determinación de PD-L1  $<$  al 50%, negativa o que no sea posible realizarla.

Para pacientes que ya hubieran iniciado quimioterapia y no hayan recibido inmunoterapia en primera línea de tratamiento sistémico, el tratamiento secuencial de segunda línea con nivolumab, pembrolizumab o atezolizumab ha conseguido demostrar un incremento en la supervivencia global comparada con docetaxel, con una reducción del riesgo de muerte del 25% en los distintos estudios. No existen estudios comparativos directos de eficacia y seguridad entre los distintos fármacos aprobados para recomendar ninguna de estas alternativas terapéuticas sobre otras y la evidencia que proviene de meta-análisis en red bayesianos no aportan resultados concluyentes (43).

## CONCLUSIÓN

Atezolizumab en combinación con bevacizumab, carboplatino y paclitaxel (ABCP) ha demostrado una eficacia superior a la quimioterapia con bevacizumab, carboplatino y paclitaxel (BCP), en términos de SG y SLP como tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPNM no escamoso metastásico, independientemente de los niveles de PD-L1 y sin alteraciones genéticas EGFR o ALK, al mejorar la SG, SLP y TRO en un ensayo clínico de fase III abierto. La combinación ABCP en la población ITT-WT, obtuvo una diferencia estadísticamente significativa en SLP, con una mediana de 8,3 meses con ABCP vs. 6,8 meses con la combinación de BCP (HR 0,59; IC 95%: 0,52, 0,72). También se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa en SG: mediana 19,2 vs 14,7 meses (HR estratificado de 0,76;  $p = 0,0060$ ). La TRO, aunque disminuyó después de la confirmación de la respuesta, fue del 56% vs. 40% y la mediana de duración de la respuesta fue de 11,5 vs. 6,0 meses respectivamente. En el subgrupo de pacientes con metástasis hepáticas los resultados fueron consistentes.

En el subgrupo de pacientes con mutaciones EGFR o ALK después de la progresión con un TKI, las diferencias en SG con ABCP respecto a la combinación BCP no fueron estadísticamente significativas (mediana de SG no alcanzada con ABCP vs. 17,5 meses con BCP; HR 0,54; IC 95%: 0,29-1,03) y se alcanzaron diferencias estadísticamente significativas en SLP (HR 0,55; IC 95%: 0,35-0,87; mediana de SLP 10,0 vs. 6,1 meses). Si bien, se debe tener en cuenta el pequeño tamaño muestral y el hecho de que estos datos proceden de un análisis exploratorio. Además, no se dispone de datos sobre la eficacia de ABCP en pacientes con EGFR positivo que hayan progresado previamente con erlotinib más bevacizumab, si bien esta combinación no se encuentra financiada.

En cuanto al perfil de seguridad, la combinación ABCP mostró mayor toxicidad, con una mayor incidencia de EA, EA de grado 3-4, EAG y EA de grado 5. Las reacciones adversas más frecuente fueron anemia, náuseas, diarrea, fatiga, estreñimiento, erupción cutánea, neutropenia, pérdida de apetito, trombocitopenia, disnea y artralgia y reacciones inmunomediadas.

En primera línea de tratamiento, de acuerdo con los resultados de los estudios y las opciones de tratamiento disponibles, la elección más adecuada para cada paciente requiere tener en cuenta variables tales como factores pronósticos, toxicidad y calidad de vida y expresión de PD-L1 en el tumor.

En pacientes con CPNM no escamoso metastásico sin mutaciones EGFR o translocaciones ALK que no han recibido tratamiento previo, pembrolizumab en monoterapia en pacientes con alta expresión de PD-L1 (TPS  $\geq 50\%$ ), sería la opción inicial a considerar, excepto en pacientes con una rápida progresión de la enfermedad o extensión de la enfermedad importante, en los cuales podría considerarse la combinación de quimioterapia convencional basada en platino asociada a inmunoterapia. En pacientes con expresión PD-L1  $< 50\%$ , negativa o no posible de realizar, la combinación de atezolizumab con carboplatino, paclitaxel y bevacizumab, es una opción terapéutica a

la combinación de pembrolizumab con quimioterapia, después de realizar una evaluación individualizada del beneficio/riesgo.

En pacientes con CPNM no escamoso metastásico con mutaciones de EGFR o ALK positivo, que han recibido tratamiento previo con terapia dirigida, teniendo en cuenta que la evidencia disponible hasta el momento es limitada (con escaso número de pacientes y resultados de SG aún inmaduros), que aún está por determinar la mejor secuencia de tratamiento en estos pacientes, que se desconoce el impacto en las terapias de siguiente línea y el peor perfil de seguridad, la combinación de atezolizumab, carboplatino, paclitaxel más bevacizumab, sería una opción terapéutica después de agotar la terapia dirigida.

Los datos de atezolizumab en combinación con quimioterapia, en pacientes  $\geq 75$  años son muy limitados para extraer conclusiones en esta población y los pacientes con metástasis cerebrales activas (sintomáticas) y con un estado funcional ECOG  $\geq 2$ , con enfermedad cardiovascular significativa y pacientes con función hematológica inadecuada fueron excluidos de los estudios. Atezolizumab no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.

No se ha determinado el beneficio de mantener el tratamiento con atezolizumab más allá de la progresión o de su reinstauración en aquellos pacientes que lo han suspendido tras una respuesta completa o tras 2 años de tratamiento y que posteriormente vuelven a presentar progresión de la enfermedad.

## CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

*La Dirección general de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia ha financiado Tecentriq® (atezolizumab) en combinación con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino, para el tratamiento de primera línea de CPNM no escamoso metastásico en pacientes adultos que cumplan los siguientes requisitos:*

- *pacientes con expresión PD-L1  $< 50\%$ , negativa o no posible de realizar.*
- *pacientes cuyos tumores no tengan mutaciones tumorales positivas de EGFR o ALK ante la existencia de otras alternativas de terapias dirigidas más costeefectivas.*

*En aquellas situaciones clínicas en que los pacientes sean candidatos adecuados para recibir quimioterapia combinada con pembrolizumab o con atezolizumab y bevacizumab, la selección deberá considerar criterios de eficiencia*

*No se encuentra financiado en pacientes con mutaciones de EGFR o ALK positivo tras fallo de las terapias dirigidas*

## REFERENCIAS

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. CA Cancer J Clin 2013; 63: 11–30
2. Globocan 2018. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. <http://globocan.iarc.fr>.
3. Las cifras del cáncer en España 2019. Sociedad Española de Oncología Médica. Disponible en: <https://seom.org/dmccancer/wp-content/uploads/Informe-SEOM-cifras-cancer-2019.pdf>
4. Peters S, Adjei AA, Gridelli C et al. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 23 (Supplement 7): vii56–vii64, 2012

5. Organización Mundial de la Salud. Datos y cifras sobre el cáncer. Disponible en: <http://www.who.int/cancer/about/facts/es/> (Acceso octubre 2018).
6. García-Campelo R, Bernabé R, Cobo M, Corral J, Coves J, Dómine M et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC). *Clin Transl Oncol*, 2015; 17(12):1020-9.
7. American Cancer Society. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-pulmon-no-microcitico/acerca/que-es-cancer-de-pulmon-no-microcitico.html> (último acceso octubre 2018).
8. Sos ML, Thomas RK. Genetic insight and therapeutic targets in squamous-cell lung cancer. *Oncogene*. 2012; 31:4811-14.
9. Kerr KM, Bubendorf L, Edelman MJ, Marchetti A, Mok T, Novello S et al. 2nd ESMO consensus conference on lung cancer: pathology and molecular biomarkers for non-small-cell lung cancer. *Annals of Oncology* 2014; 25:1681-1690.
10. Maureen F, Zakowski MD. Analytic Inquiry: molecular testing in lung cancer. *Cancer cytopathol*, 2017; 125(S6):470-476.
11. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 2018; 29(4):iv192-iv237.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. Ficha técnica Tecentriq® (atezolizumab). Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information_es.pdf).
17. European Public Assessment Report de Tecentriq® (atezolizumab). Variación II/007/G. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tecentriq-h-c-004143-ii-0007-g-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tecentriq-h-c-004143-ii-0007-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf).
18. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med* 2018;378 (24):2288-2301. doi:10.1056/NEJMoa1716948.
19. Brahmer JR, Pardoll DM. Immune checkpoint inhibitors: making immunotherapy a reality for the treatment of lung cancer. *Cancer Immunology Research* 2013;1:85-91.
20. Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2006;355(24):2542-50.
21. Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, Ramlau R, Gorbounova V et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAIL. *J Clin Oncol*. 2009 Mar 10;27(8):1227-34.
22. Ficha técnica de bevacizumab (Avastin®). Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000582/WC500029271.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000582/WC500029271.pdf).
23. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2016;375:1823.
24. Informe de Posicionamiento de pembrolizumab (Keytruda®) en combinación con quimioterapia en el tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico no escamoso en primera línea. IPT, 46/2019. V1. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-pembrolizumab-Keytruda-quimioterapia-CPNM.pdf?x61259>.
25. Spigel, *Ann Oncol* 2019;30 suppl\_5:v851-v934
26. European Public Assessment Report de Tecentriq® (atezolizumab). Variación II/019. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tecentriq-h-c-004143-ii-0019-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tecentriq-h-c-004143-ii-0019-epar-assessment-report-variation_en.pdf).
27. Lopes G, Wu YL, Kudaba I, et al. Pembrolizumab (pembro) versus platinum-based chemotherapy (chemo) as first-line therapy for advanced/metastatic NSCLC with a PD-L1 tumor proportion score (TPS) ≥ 1%: Open-label, phase 3 KEYNOTE-042 study. *J Clin Oncol* 2018;36S:ASCO#LBA4.
28. European Public Assessment Report Variación 43 de pembrolizumab (Keytruda®). Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/keytruda-h-c-3820-ii-0043-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/keytruda-h-c-3820-ii-0043-epar-assessment-report-variation_en.pdf).
29. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018;378:2078.
30. Langer CJ, Gadgeel SM, Borghaei H, et al. Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study. *Lancet Oncol* 2016;17:1497.
31. Frederickson AM, Arndorfer S, Zhang I, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy for first-line treatment of metastatic nonsquamous non-small-cell lung cancer: a network meta-analysis. *Immunotherapy* 2019;11:407-28.
32. Borghaei H, Hellman MD, Paz-Ares LG, et al. Nivolumab (Nivo) + platinum-doublet chemotherapy (Chemo) vs chemo as first-line (1L) treatment (Tx) for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with <1% tumor PD-L1 expression: Results from CheckMate 227. *J Clin Oncol* 2018;36S:ASCO #9001.
33. Rizvi NA, Chul Cho B, Reinmuth N, Lee KH, Ahn M, Luft A et al. Durvalumab with or without tremelimumab vs platinum-based chemotherapy as first-line treatment for metastatic non-small cell lung cancer: MYSTIC. Abstract LBA6. ESMO Immuno-Oncology Congress 2018
34. Barlesi F, Nishio M, Cobo M, et al. Imponer 132: Atezolizumab in combinatio with pemetrexed and platinum-base chemotherapy in advanced Nonsquamous, ESMO 2018 Congress. *Ann Oncol* 2018;29(Suppl. 4):iv192-iv237.
35. Rodríguez-García JA, González-Rodríguez E, Rodríguez-Abreu D. Perfiles de pacientes en primera línea de CPNM sin mutaciones driver: monoterapia frente a combinación. *Rev. Cáncer* 2019;Vol.33(Supl.1):41-44
36. Park K, Yu CJ, Kim SW, Lin MC, Sriuranpong V, Tsai CM, et al. First-Line erlotinib therapy until and beyond response evaluation criteria in solid tumors progression in Asian patients with epidermal growth factor receptor mutation-positive non-small-cell lung cancer: the ASPIRATION study. *JAMA Oncol*. 2016;2(3):305-12.
37. Mok TS, Wu YL, Ahn MJ, Garassino MC, Kim HR, Ramalingam SS, et al. Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790 M-positive lung cancer. *New Engl J Med*.2017;376(7):629-40.
38. Mok TSK, Kim SW, Wu YL, Nakagawa K, Yang JJ, Ahn MJ, et al. Gefitinib plus chemotherapy versus chemotherapy in epidermal growth factor receptor mutation-positive non-small-cell lung



- cancer resistant to first-line gefitinib (IMPRESS): overall survival and biomarker analyses. *J Clin Oncol*. 2017;35(36):4027-34.
39. Mjem M, Juan O, Insa A, Reguart N, Trigo JM, Carcereny E, García-Campelo R, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (2018). *Clin Transl Oncol*, 2018; Published online.
40. Informe público de evaluación (EPAR, European Public Assessment Report) de Lorviqua® (lorlatinib). Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/lorviqua-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/lorviqua-epar-public-assessment-report_en.pdf).
41. Pacheco JM, Gao D, Smith D, et al. Natural history and factors associated with overall survival in stage IV ALK rearranged non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2018. DOI:10.1016/j.jtho.2018.12.014
42. Duruisseaux M, Besse B, Cadranel J, et al. Overall survival with crizotinib and next-generation ALK inhibitors in ALK-positive non-small-cell lung cancer (IFCT-1302 CLINALK): a French nationwide cohort retrospective study. *Oncotarget* 2017;8:21903-17. DOI:10.18632/oncotarget.15746
43. Calles Blanco. ¿Cuál es el beneficio clínico de las nuevas opciones de tratamiento en CPNM sin mutaciones driver? ¿Qué dicen las guías? *Rev. Cáncer* 2019; 33 (1): 45-46.

## **GRUPO DE EXPERTOS**

(por orden alfabético)

**Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios**

**Comunidad Autónoma de Andalucía**

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 Foro Español de Pacientes, el Grupo Español de Pacientes con Cáncer, 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 GCPT.