

Informe de evaluación SEOM de atezolizumab como tratamiento adyuvante después de quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localizado reseccionado estadios IB-IIIa con expresión de PD-L1 $\geq 50\%$ en las células tumorales

1. RESUMEN DEL POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

- a. Nombre del fármaco genérico (comercial): Atezolizumab (Tecentriq®)
- b. Indicación: Tecentriq como monoterapia está indicado como tratamiento adyuvante después de una resección completa y quimioterapia basada en platino para pacientes adultos con CPNM con alto riesgo (estadios II-IIIa según la 7ª clasificación TNM, tumores ≥ 5 cm y/o afectación ganglionar N1 o N2) de recurrencia cuyos tumores tienen expresión de PD-L1 en $\geq 50\%$ de las células tumorales (TC) y que no tienen mutación del gen de *EGFR* o ALK-positivo.
- c. Dosificación: La dosis recomendada de atezolizumab es de 1200 mg endovenoso cada 3 semanas, 16 infusiones (1 año de tratamiento).
- d. Destacar si hay biomarcador predictivo para la selección de paciente: Atezolizumab adyuvante ha sido sólo aprobado en pacientes con CPNM localizado estadios II-IIIa según la 7ª clasificación TNM que presentan una alta expresión de PD-L1 en las células tumorales, definidos como una expresión \geq al 50%.
- e. Aprobación EMA. Atezolizumab ha sido aprobado por la EMA el 22 abril de 2022, siendo el primer fármaco de inmunoterapia aprobado en la UE como tratamiento adyuvante para pacientes con CPNM post-cirugía y quimioterapia adyuvante en tumores con expresión de PD-L1 $\geq 50\%$. (Nivel de evidencia: IA; clasificación escalas de beneficio clínico de la ESMO: A -formulario 1-). Así mismo, atezolizumab ha sido aprobado por la FDA el 15 de Octubre de 2021, para la misma población con la diferencia que la aprobación es en tumores con PD-L1 positivo, PD-L1 $\geq 1\%$ determinado por un test aprobado por la FDA

2. FECHA DE PRESENTACIÓN DEL INFORME: 25 de Octubre de 2022

3. INTRODUCCIÓN

Entre los pacientes diagnosticados con un CPNM, aproximadamente el 50% tienen una enfermedad localizada (estadios I y II) o localmente avanzada (estadios III).¹ La cirugía curativa es el tratamiento de elección para los pacientes con estadios I y II y casos

seleccionados de CPNM estadio IIIA de NSCLC en estadio IIIA.² Sin embargo, las tasas de supervivencia a 5 años disminuyen del 92% en pacientes con enfermedad en etapa IA1 reseca al 36% en pacientes con enfermedad en estadio IIIA³. Desde el 2003, la quimioterapia adyuvante basada en un doblete de platino es el tratamiento estándar en CPNM reseca estadios IIB según la 8ª clasificación TNM (tumores > 5cm y/o con ganglios positivos) siendo también una opción en tumores con estadio IIA (tumores > 4cm)⁴. Sin embargo, la quimioterapia adyuvante aporta un beneficio modesto en supervivencia a los 5 años del 4%-5% comparado con la observación^{5,6}.

El ensayo ADAURA mostró un beneficio de supervivencia libre de enfermedad (SLE) con osimertinib adyuvante en pacientes con tumores pulmonares operados portadores de la mutación de *EGFR*.^{7,8} Sin embargo, para la mayoría de los pacientes con CPNM localizados sin mutación de *EGFR*, no ha habido ninguna estrategia más allá de la quimioterapia adyuvante que haya permitido modificar el pronóstico de estos pacientes en los últimos 20 años.

Los bloqueadores de puntos de control inmunitarios (ICB, por sus siglas en inglés) han cambiado el paradigma del tratamiento y el resultado del CPNM avanzado, particularmente cuando las células tumorales expresan PD-L1.⁹ Con este éxito, los esfuerzos se han centrado en llevar estos agentes a etapas más tempranas de la enfermedad.

Atezolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 anti-PD-L1. Atezolizumab en monoterapia ha mostrado eficacia en CPNM avanzado en primera y segunda línea, así como combinado con quimioterapia, aumentando la supervivencia respecto al tratamiento de quimioterapia estándar.¹⁰⁻¹² Ante dicha eficacia, el estudio fase 3 aleatorizado IMpower 010 evaluó la eficacia de atezolizumab como tratamiento adyuvante durante 1 año respecto al mejor tratamiento de soporte en pacientes con cáncer de pulmón reseca estadio IB (tumores > 4 cm) -IIIA (T2-3 N0, T1-3N1, T1-3 N2 y T4 N0-1 según la 7ª clasificación TNM) *EGFR* y *ALK*-negativos, después de quimioterapia adyuvante.¹³

4. EFICACIA

En la primera fase del estudio, los pacientes elegibles que cumplían las características de estadios de CPNM requeridas en el estudio eran incluidos entre los 28 y 84 días post cirugía y recibían los 4 ciclos de quimioterapia adyuvante cada 3 semanas propuestos en el estudio (cisplatino con vinorelbina o docetaxel o gemcitabina o pemetrexed, este último sólo en pacientes con histología no escamosa). La mayoría de los pacientes se sometió a lobectomía (78%) mientras que las neumonectomías se realizaron en un 16% de los pacientes y la linfadenectomía en un 80%.

En la segunda fase del estudio, la fase de aleatorización, los pacientes recibieron 1200 mg de atezolizumab por vía intravenosa el día 1 de cada ciclo de 21 días hasta 16 ciclos (o 1 año), o el mejor tratamiento de soporte (rama control) que incluyó observación y exploraciones radiológicas periódicas para detectar la recurrencia de la enfermedad (cada 4 meses el primer año, cada 6 meses el segundo año). El cruzamiento de la rama control a la rama de atezolizumab no estaba permitido en el estudio.

El criterio de valoración primario del estudio fue la supervivencia libre de enfermedad (SLE) evaluada por el investigador y se evaluó en la subpoblación de pacientes con CPNM estadio II-IIIa cuyos tumores expresaron PD-L1 $\geq 1\%$ de las células tumorales por el ensayo de inmunohistoquímica SP263, en todos los pacientes en la población en estadio II-IIIa, y en la población por intención de tratar (ITT), definida como todos los pacientes asignados aleatoriamente en la población en estadio IB-IIIa. Los criterios de valoración secundarios de la eficacia fueron la supervivencia global (SG) en la población

ITT; SLE en los pacientes en la población en estadio II-IIIa cuyos tumores expresaron PD-L1 $\geq 50\%$ de las células tumorales según el ensayo SP263; y las tasas de SLE a 3 y 5 años en pacientes en la población en estadio II-IIIa cuyo tumores expresaron PD-L1 $\geq 1\%$, en todos los pacientes de la población en estadio II-IIIa, y en la población ITT. La aleatorización se estratificó por sexo, histología del tumor, estadio, expresión de PD-L1.

De los 1280 paciente incluidos en la primera fase del estudio, se aleatorizaron 1005 (78.5%) pacientes a atezolizumab (N=507) o tratamiento de soporte (n=498). Los pacientes aleatorizados tenían una edad media de 62 años, 67% eran hombres, 66% con histología no escamosa, 12% estadio IB, 47% estadio II, 41% estadio IIIa, y el 55% tenían tumores PD-L1 $\geq 1\%$. La mediana de duración del tratamiento con atezolizumab fue 10.4 meses. El número medio de ciclos de atezolizumab fue de 16, con 323 pacientes (65%) completando los 16 ciclos, 125 (25%) completando de cero a siete ciclos de atezolizumab, y 47 pacientes (9%) completando de ocho a 15 ciclos.

Atezolizumab adyuvante aumentó la SLE respecto a la rama control en pacientes con estadios II-IIIa cuyos tumores expresaban PD-L1 $\geq 1\%$ (HR 0.66, 95% CI 0.50-0.88, $p=0.0039$, con una SLE a los 3 años del 60% con atezolizumab versus 48% en la rama control), así como en todos los pacientes con estadios II-IIIa (HR 0.79, 95% CI: 0.64-0.96, $p=0.020$, con una SLE a los 3 años del 56% con atezolizumab versus 49% en la rama control), pero no en la población por ITT (estadios IB-IIIa), ya que la diferencia no alcanzó los límites de significación estadística establecidos en el estudio (HR 0.81, 95% CI: 0.67-0.99, $p=0.040$, habiendo sido establecida una HR de 0.78). **Figura 1.**

Entre todos los pacientes con CPNM estadio II-IIIa, el beneficio de atezolizumab parece proporcional a la expresión de PD-L1 (PD-L1 $< 1\%$: HR 0.97 [0.72-1.31]; PD-L1 1-49%: HR 0.87 [0.60-1.26]; and PD-L1 $\geq 50\%$: HR 0.43 [0.27-0.68]), con máximo beneficio en los tumores con alta expresión de PD-L1, con una SLE a los 3 años del 74% con atezolizumab versus el 49% en la rama control.

Recientemente se han presentado los resultados del primer análisis pre-especificado de SG después de un seguimiento de 45 meses¹⁴. En pacientes con estadios II-IIIa cuyos tumores expresaban PD-L1 $\geq 1\%$ se observó una tendencia de beneficio en SG a favor de atezolizumab respecto de la rama control (HR 0.71 [0.49-1.03] con una SG a los 5 años del 77% versus el 68%, respectivamente), no siendo así para todos los pacientes con CPNM estadio II-IIIa (HR 0.95 [0.74-1.24]). De nuevo, entre todos los pacientes con estadio II-IIIa, el beneficio en SG fue proporcional a la expresión de PD-L1 (PD-L1 $< 1\%$: HR 1.36 [0.93-1.99]; PD-L1 1-49%: HR 0.95 [0.59-1.54]; and PD-L1 $\geq 50\%$: HR 0.43 [0.24-0.78]), siendo los tumores con PD-L1 $\geq 50\%$ los que más se beneficiaron de esta estrategia adyuvante, con una SG a los 5 años del 88% versus el 68% con atezolizumab versus el control, respectivamente. **Figura 2.**

5. SEGURIDAD

Los eventos adversos (EA) de cualquier grado ocurrieron en 459 (93%) de 495 pacientes que recibieron atezolizumab y en 350 (71%) de 495 pacientes aleatorizados a la rama de mejor tratamiento de soporte. Los EA grado 3-4 se observaron en un 22% de los pacientes de la rama de atezolizumab versus 12% en la rama control.

Los EA relacionados con el tratamiento ocurrieron en 335 (68 %) de 495 pacientes, y en grado 3 o 4 de gravedad en 53 pacientes (11%) en el grupo de atezolizumab siendo los más comunes el hipotiroidismo (11%), el prurito (9%) y el exantema (9%). Hubo un 1% de EA relacionados con el tratamiento grado 5. El 18% de los pacientes suspendió el

tratamiento con atezolizumab a causa de los EA relacionados con el tratamiento (neumonitis, hipotiroidismo y aumento de las enzimas hepáticas). En la rama de atezolizumab un 52% de los pacientes (N=256) tuvo EA inmunomediados siendo de grado 3-4 en el 8% de los casos y un 12% requirió tratamiento con corticoesteroides sistémicos.¹³

6. VALORACIÓN DEL BENEFICIO CLÍNICO:

En el estudio fase 3 aleatorizado IMpower 010, atezolizumab adyuvante ha demostrado aumentar de forma estadísticamente significativa la SLE respecto al mejor tratamiento de soporte en pacientes con CPNM resecao estadio II-IIIa PD-L1 $\geq 1\%$ y en todos los pacientes con estadio II-IIIa una vez completada la quimioterapia adyuvante. Sin embargo, este beneficio en SLE en tumores PD-L1 positivos ($\geq 1\%$) parece que es debido al subgrupo de tumores con alta expresión de PD-L1 ($\geq 50\%$, un 30% de todos los tumores PD-L1 positivos) ya que no se observa este beneficio en tumores con expresión intermedia de PD-L1 (1-49%). Así mismo en el primer análisis interino pre-especificado de SG atezolizumab adyuvante ha demostrado una tendencia de beneficio en SG en pacientes con CPNM resecao estadio II-IIIa PD-L1 $\geq 1\%$, pero no en el total de pacientes con CPNM resecao estadio II-IIIa y de nuevo parece que el beneficio en tumores PD-L1 positivos es a expensas de los tumores con alta expresión de PD-L1. El beneficio en SLE es a expensas de una toxicidad manejable y conocida por parte de los investigadores.

El estudio IMpower 010 es el primer estudio que demuestra la eficacia de la inmunoterapia adyuvante en pacientes con CPNM resecao, y ha supuesto un avance en la estrategia terapéutica de estos pacientes sin mutación EGFR, una población huérfana de avances terapéuticos y de impacto en supervivencia desde la introducción de la quimioterapia adyuvante en el año 2003.

El tratamiento adyuvante con atezolizumab ha conseguido la valoración A según la escala de beneficio clínico de la ESMO (MCBS v.1.1), la valoración más alta en las estrategias adyuvantes según esta escala. La discrepancia en el criterio de aprobación de dicha estrategia por parte de la EMA (sólo en tumores PD-L1 $\geq 50\%$) y de la FDA (en tumores con PD-L1 $\geq 1\%$) es debida probablemente al momento temporal de la aprobación por ambas agencias reguladoras. Mientras que la FDA aprobó atezolizumab con la primera valoración de beneficio en SLE en tumores PD-L1 $\geq 1\%$, la EMA realizó la valoración y la aprobación una vez que se conoció el beneficio en SLE en función de los diferentes puntos de corte de expresión de PD-L1. Se desconoce si después de estos datos y del análisis interino en SG si la FDA va a revalorar dicha indicación.

7. DISCUSIÓN

Los pacientes con CPNM resecao estadio II-IIIa sin mutación en el gen de EGFR podría considerarse una población huérfana de tratamiento ya que después de la introducción de la quimioterapia adyuvante, con un beneficio limitado en SG, ninguna otra estrategia ha conseguido aumentar el pronóstico de esta población. El estudio IMpower 010 es el primer estudio que ha demostrado que un tratamiento adyuvante, el atezolizumab, después de la quimioterapia adyuvante consigue aumentar la SLE y la SG en pacientes con CPNM resecao estadio II-IIIa con alta expresión de PD-L1 ($\geq 50\%$). Este beneficio

justifica que atezolizumab adyuvante se considere un tratamiento estándar en esta población.

Recientemente otro estudio aleatorizado fase 3, el estudio KEYNOTE-091/ PEARLS, ha demostrado que el tratamiento adyuvante con pembrolizumab respecto a placebo aumenta la SLE en pacientes con CPNM resecao estadio IB-IIIa según la 7ª clasificación TNM después de quimioterapia adyuvante (a criterio del investigador) y sin selección por nivel de expresión de PD-L1 en el tumor (SLE: 53.6 meses con pembrolizumab versus 42.0 meses con placebo, HR 0.76 [0.63-0.91], p=0.0014).¹⁵ Estos datos refuerzan el papel de la inmunoterapia como una estrategia en el tratamiento adyuvante del CPNM resecao. Actualmente se encuentran pendientes los resultados de otros dos estudios fase 3 evaluando la inmunoterapia adyuvante en CPNM resecao: el estudio BR31 (NCT02273375) con durvalumab adyuvante; y el estudio ANVIL (NCT02595944) con nivolumab adyuvante.

Por el momento atezolizumab adyuvante se posiciona como el primer fármaco de inmunoterapia adyuvante en pacientes con CPNM resecao aprobado por las agencias reguladoras.

Conclusión

Dada la eficacia y el perfil de seguridad, atezolizumab (1200 mg cada 3 semanas durante 1 año) debería considerarse como un nuevo tratamiento adyuvante en pacientes con CPNM resecao estadio II-IIIa con alta expresión de PD-L1 ($\geq 50\%$) una vez completada la quimioterapia adyuvante con un doblete de platino.

Figura 1. Supervivencia libre de enfermedad en CPNM estadio II-IIIa y PD-L1 $\geq 1\%$, todos los tumores estadio II-IIIa, y en la población por intención de tratar (estadio IB-IIIa).¹³

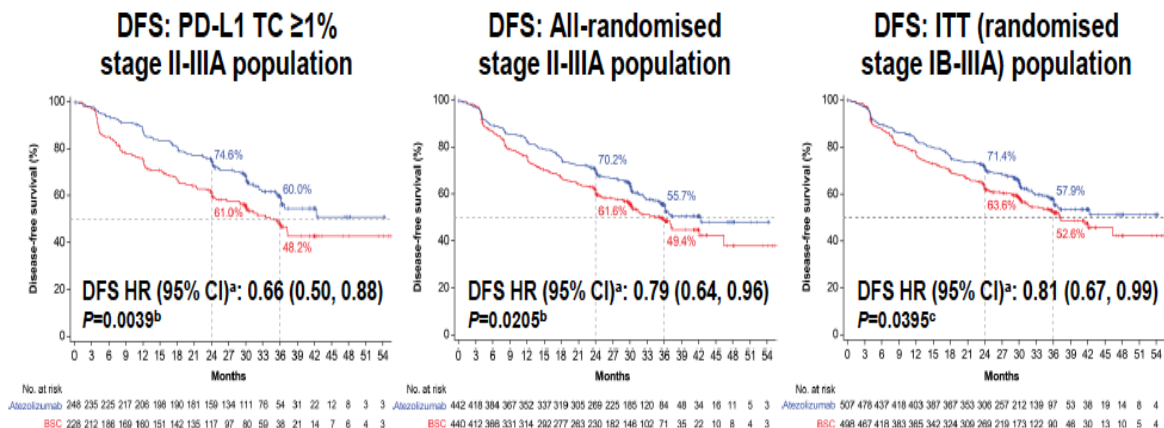
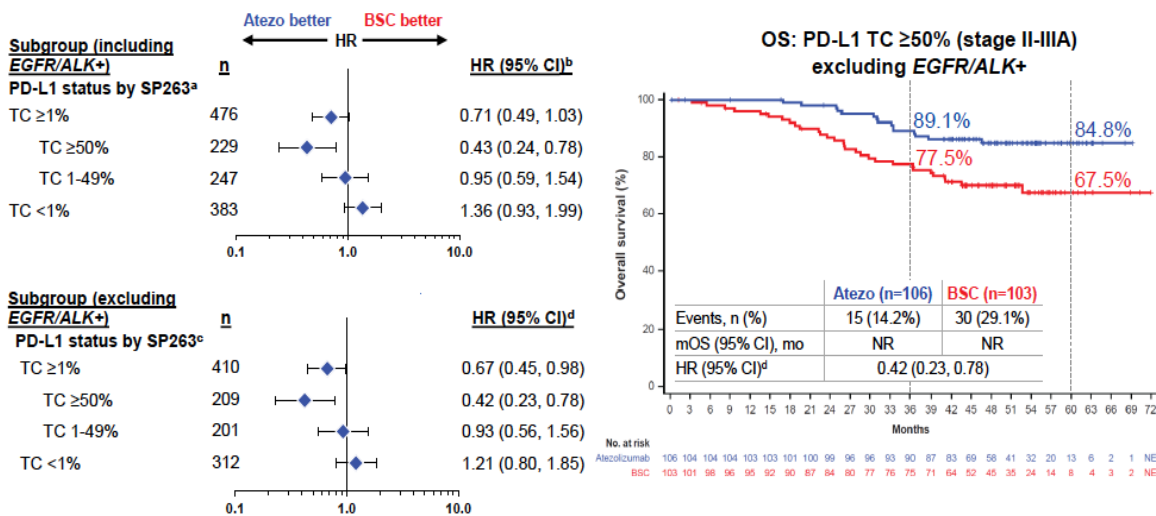


Figura 2. Supervivencia global en estadio II-IIIa según la expresión de PD-L1 (primer análisis interino pre-especificado, datos todavía inmaduros).¹⁴



Referencias

1. T L, X Y, Y H, et al. Trends in the incidence, treatment, and survival of patients with lung cancer in the last four decades. *Cancer management and research*. 2019;11. doi:10.2147/CMAR.S187317
2. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017;28(suppl_4):iv1-iv21. doi:10.1093/annonc/mdx222
3. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2016;11(1):39-51. doi:10.1016/j.jtho.2015.09.009
4. Remon J, Soria JC, Peters S, ESMO Guidelines Committee. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer: an update of the ESMO Clinical Practice Guidelines focusing on diagnosis, staging, systemic and local therapy. *Ann Oncol*. Published online August 28, 2021:S0923-7534(21)04279-4. doi:10.1016/j.annonc.2021.08.1994
5. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol*. 2008;26(21):3552-3559. doi:10.1200/JCO.2007.13.9030
6. NSCLC Meta-analyses Collaborative Group, Arriagada R, Auperin A, et al.

Adjuvant chemotherapy, with or without postoperative radiotherapy, in operable non-small-cell lung cancer: two meta-analyses of individual patient data. *Lancet*. 2010;375(9722):1267-1277. doi:10.1016/S0140-6736(10)60059-1

7. Wu YL, Tsuboi M, He J, et al. Osimertinib in Resected EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2020;383(18):1711-1723. doi:10.1056/NEJMoa2027071

8. Tsuboi M, Wu YL, Grohe C, et al. Osimertinib as adjuvant therapy in patients (pts) with resected EGFR-mutated (EGFRm) stage IB-IIIa non-small cell lung cancer (NSCLC): Updated results from ADAURA. *Annals of Oncology*. 2022;33:S1413-S1414. doi:10.1016/j.annonc.2022.08.047

9. Reck M, Remon J, Hellmann MD. First-Line Immunotherapy for Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2022;40(6):586-597. doi:10.1200/JCO.21.01497

10. Herbst RS, Giaccone G, de Marinis F, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1-Selected Patients with NSCLC. *N Engl J Med*. 2020;383(14):1328-1339. doi:10.1056/NEJMoa1917346

11. Mazieres J, Rittmeyer A, Gadgeel S, et al. Atezolizumab Versus Docetaxel in Pretreated Patients With NSCLC: Final Results From the Randomized Phase 2 POPLAR and Phase 3 OAK Clinical Trials. *J Thorac Oncol*. 2021;16(1):140-150. doi:10.1016/j.jtho.2020.09.022

12. Socinski MA, Nishio M, Jotte RM, et al. IMpower150 Final Overall Survival Analyses for Atezolizumab Plus Bevacizumab and Chemotherapy in First-Line Metastatic Nonsquamous NSCLC. *J Thorac Oncol*. 2021;16(11):1909-1924. doi:10.1016/j.jtho.2021.07.009

13. Felip E, Altorki N, Zhou C, et al. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. Published online September 17, 2021:S0140-6736(21)02098-5. doi:10.1016/S0140-6736(21)02098-5

14. Wakelee H, Altorki N, Felip E, et al. IMpower010: Overall Survival Interim Analysis of a Phase III Study of Atezolizumab vs Best Supportive Care in Resected NSCLC. *Journal of Thoracic Oncology*. 2022;17(9):S2. doi:10.1016/j.jtho.2022.07.013

15. O'Brien M, Paz-Ares L, Marreaud S, et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy for completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (PEARLS/KEYNOTE-091): an interim analysis of a randomised, triple-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2022;23(10):1274-1286. doi:10.1016/S1470-2045(22)00518-6

Conflictos de interés

Consultant / advisory role: Boehringer Ingelheim, Astra-Zeneca, Sanofi, Janssen, Takeda, Ose-Immunotherapeutics, MSD, BMS, Pfizer.

Talk in a company's organized public event: MSD, Boehringer Ingelheim, Astra-Zeneca, Roche.