

INFORME SEOM DE EVALUACIÓN DE FÁRMACOS

Atezolizumab (Tecentiq®) en el tratamiento de primera línea del carcinoma no microcítico de pulmón avanzado o metastásico con elevada expresión de PDL1

1. RESUMEN

El cáncer de pulmón es, globalmente, la primera causa de muerte por cáncer en el mundo, con 1.800.000 fallecimientos estimados en 2020 (1). En parte, el mal pronóstico es debido a que más de la mitad de los casos se diagnostican en estadio IV y, hasta hace poco, las opciones terapéuticas para estos pacientes eran limitadas.

El tratamiento de estos casos avanzados depende del tipo histológico y al menos un 80% de ellos son carcinomas no microcíticos (CPNM). Dentro de este grupo es importante separar los carcinomas no escamosos, que actualmente suponen más del 60% de los CPNM, de los carcinomas escamosos o epidermoides que constituyen el resto. La selección del tratamiento en los CPNM no escamosos se basa, en primer lugar, en la búsqueda de alteraciones moleculares tratables en carcinomas no escamosos, mediante tratamientos dirigidos que deben ser la primera elección en esos casos.

Cuando no existe ninguna de estas alteraciones, la siguiente distinción se basa en la determinación de PDL1 para seleccionar los pacientes candidatos a la combinación de quimioterapia (QT) e inmunoterapia (IT) (cuyos tumores muestran una expresión de PDL1 en <50% de las células) de aquellos que pueden recibir IT en monoterapia (cuando la expresión de PDL1 es $\geq 50\%$) (2). Esta selección de pacientes ha permitido reducir la mortalidad por cáncer de pulmón más allá de la reducción de su incidencia (3).

En concreto, en los pacientes con CNMP con expresión elevada de PDL1 la recomendación actual se basa en utilizar, como primera opción, Pembrolizumab en monoterapia ya que demostró beneficio, incluyendo mejor supervivencia, respecto de QT en un ensayo aleatorizado (4).

Atezolizumab ha demostrado en un ensayo Fase III, IMpower110, beneficio frente a QT basada en platino. En este estudio se incluyeron 572 pacientes con CPNM, tanto escamosos como no escamosos, cuyos tumores mostrasen expresión de PDL1 en al menos un 1% de las células tumorales o el 1% de las células inmunológicas infiltrantes. El objetivo primario, la supervivencia global (OS), se analizó de forma jerarquizada en función del nivel de expresión de PDL1. En primer lugar, se analizó la OS para los pacientes cuyos tumores tenían la mayor expresión y que, además, fueran EFGR y ALK negativos (205 pacientes). En este grupo de pacientes la mediana de la OS fue de 7,1 meses mayor (20,2 frente a 13,1 meses, HR 0,59, $p= 0,01$) en el grupo de Atezolizumab. También se evidenció el aumento del tiempo hasta la progresión (8,1 y 5,0 meses, HR 0,63) y la tasa de respuestas (38,3 frente a 28,6%) con Atezolizumab. En los tumores con menor expresión de PDL1 el beneficio en supervivencia no llegó a alcanzar diferencias significativas. Los efectos secundarios de Atezolizumab fueron semejantes a los ya conocidos a partir de otros ensayos de primera y segunda línea e inferiores de los de QT (Grados 3-4 en 30,1 y 52,5%).

Como consecuencia de este ensayo Atezolizumab en monoterapia ha recibido la aprobación para su uso en primera línea para pacientes con CPNM metastásico cuyos tumores sean EGFR y ALK negativos y muestren una expresión elevada de PDL1 ($\geq 50\%$ de las células tumorales o $\geq 10\%$ de las células inmunes infiltrantes del tumor).

2. TÍTULO: Atezolizumab en el tratamiento de primera línea del carcinoma no microcítico de pulmón avanzado o metastásico con elevada expresión de PDL1.

3. FECHA DE EVALUACIÓN: Septiembre de 2021

4. FICHA TÉCNICA DEL FÁRMACO

4.1. Identificación y descripción del fármaco

4.1.1. Nombre genérico

Atezolizumab

4.1.2. Nombre comercial

Tecentriq®

4.1.3. Estructura química

Atezolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de la inmunoglobulina G1 (IgG1) kappa, con Fc modificado mediante ingeniería genética, anti-ligando del receptor de muerte programada 1 (anti PD-L1), producido en células de ovario de hámster chino por tecnología del ADN recombinante con una masa molecular de 145 kDa.

4.1.4. Indicación clínica evaluada.

Atezolizumab en monoterapia para el tratamiento de primera línea del cáncer de pulmón o microcítico (CPNM) avanzado o metastásico cuando el tumor muestra una expresión elevada de PDL1 ($\geq 50\%$ de las células tumorales (TC) o $\geq 10\%$ de las células inmunitarias que infiltran el tumor (IC)) y no presentan mutaciones de EGFR ni reordenamientos de ALK.

4.1.5. Laboratorio

Roche Registration GmbH

4.1.6. Grupo terapéutico y código ATC

Es un agente antineoplásico englobado en el grupo "Otros Citostáticos" con el código L01XC32

4.1.7. Vía de administración

Atezolizumab se administra mediante perfusión intravenosa.

4.1.8. Tipo de dispensación

Atezolizumab se administrará en un hospital bajo la supervisión de un médico especialista experimentado en el tratamiento del cáncer.

4.2. Área de acción farmacológica

4.2.1. Mecanismo de acción

Atezolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado, Fc modificado, producido por tecnología de ADN recombinante que se une al ligando del receptor de muerte programada (anti-PD-L1) y bloquea las interacciones con los receptores PD-1 y B7.1.

4.2.2. Indicaciones clínicas aprobadas por Agencias Regulatoras y fecha de aprobación.

Atezolizumab ha sido aprobado también para su utilización en combinación con quimioterapia en carcinoma de pulmón (tanto microcítico como no microcítico), carcinoma urotelial, hepatocarcinoma y carcinoma de mama triple negativo.

La primera autorización para su comercialización fue concedida por la Comisión Europea en septiembre de 2017 y, para esta indicación específica, en mayo de 2021.

4.2.3. Posología, forma de preparación y forma de administración

Está disponible en viales de 20 ml de concentrado que contiene 1.200 mg de Atezolizumab. Tras diluir, un mL de solución contiene aproximadamente 4,4 mg de fármaco.

La dosis recomendada es de 1200 mg en perfusión de cada 21 días. La primera administración se realizará en 60 minutos y las siguientes en 30 minutos si no se han producido reacciones infusionales durante la primera dosis. No precisa premedicación.

4.2.4. Farmacocinética.

Atezolizumab sigue un modelo lineal bicompartimental con eliminación de primer orden. Se obtiene el estado estable después de 6 a 9 semanas (2 a 3 ciclos) de la administración repetida. La acumulación sistémica en el área bajo la curva, la concentración máxima y la concentración mínima fue de 1,91; 1,46 y 2,75 veces, respectivamente.

El volumen de distribución en el estado estacionario es de 6,91L. No se ha estudiado específicamente el metabolismo de atezolizumab, pero los anticuerpos se eliminan principalmente por catabolismo con una semivida de eliminación terminal de 27 días

4.3 Evaluación de la eficacia

4.3.1. Ensayos clínicos disponibles e informes de las agencias evaluadoras

La aprobación de Atezolizumab en esta indicación se basa en el ensayo clínico GO29431 (IMpower110, NCT:02409342) que comparó Atezolizumab en monoterapia frente a quimioterapia (QT) basada en platino en primera línea, en pacientes con carcinoma no microcítico de pulmón (CNMP) metastásico, EGFR y ALK negativos y que tenían una alta expresión de PDL1 ($\geq 50\%$ en células tumorales o $\geq 10\%$ de células inmunológicas infiltrantes).

4.3.2. Resultados de ensayos clínicos

El citado IMpower 110 fue un ensayo abierto en el que se incluyeron pacientes con CPNM estadio IV, tanto escamoso como no escamoso, ECOG 0-1 y enfermedad medible. PDL1 debía positivo en, al menos, un 1% de las células tumorales o inmunológicas infiltrantes, utilizando el test SP142 de VENTANA. Inicialmente se incluyeron algunos pacientes con EGFR o ALK positivo que debían haber recibido previamente tratamiento con un inhibidor específico, pero posteriormente se consideró un criterio de exclusión del ensayo. Las metástasis en el SNC podían ser incluíbles con determinadas opciones (ser supratentoriales o cerebelosas, no precisar corticoides y haber finalizado RT al menos 14 días antes).

Los pacientes fueron aleatorizados a recibir Atezolizumab 1.200mg cada 21 días o quimioterapia (QT): en los carcinomas no escamosos el esquema era Pemetrexed 500mg/m² más platino (Cisplatino 75 mg/m² o Carboplatino AUC 6) cada 21 días; en los escamosos, Gemcitabina 1.250 mg/m² días 1^o y 8^o y platino (Cis o Carboplatino igual que en los no escamosos). El número de ciclos de QT podía ser 4 o 6 (determinado para cada paciente antes de la aleatorización) y en el caso de Pemetrexed se podía continuar como mantenimiento. No se permitía el crossover. Atezolizumab se administraba hasta

progresión, pero se podía mantener después de la progresión Recist si, a criterio del investigador, existía beneficio clínico y no toxicidad.

El objetivo primario del estudio era Supervivencia Global (OS). Los objetivos secundarios fueron el tiempo hasta progresión (PFS), tasa de respuestas objetivas (RO), duración de la respuesta (DoR), OS en función de la expresión de PDL1 y carga mutacional del tumor (TMB) y por último tiempo hasta el deterioro de la calidad de vida. El objetivo primario se analizó de forma jerarquizada en tres poblaciones en función de la expresión de PDL1, siendo la primera en ser analizada el subgrupo de alta expresión (TC3IC3): $\geq 50\%$ de las células tumorales o $\geq 10\%$ de células inmunológicas infiltrantes del tumor). Los otros subgrupos predeterminados fueron los de expresión alta e intermedia (TC3IC3 + TC2IC2: $\geq 5\%$ de células tumorales o células inmunes) y el tercero todos los pacientes incluidos ($\geq 1\%$ de células tumorales o inmunes).

Después de eliminar 18 pacientes EGFR o ALK positivos, se analizaron 554 pacientes (205 en el subgrupo TC3IC3) para tener una potencia del 99% de detectar una Hazard Ratio (HR) de 0,45 en este subgrupo TC3IC3.

El ensayo fue financiado por Genetech y la inclusión se realizó entre julio de 2015 y febrero de 2018 en 19 países. En el momento del análisis (septiembre de 2018) se habían producido un 45% de fallecimientos en total (47,0% en el subgrupo de expresión alta e intermedia y 49,3% en el de alta expresión) y la mediana de seguimiento era respectivamente de 13,4, 15,2 y 15,7 meses.

En el primer análisis preespecificado, la OS era favorable al grupo de Atezolizumab frente a QT (20,2 y 13,1 meses respectivamente, un aumento de 7,1 meses, con una HR 0,59 (IC95% 0,40-0,89, $p = 0,001$) (Figura 1). La supervivencia a 12 meses fue de 64,9 y 50,6% respectivamente. El siguiente análisis, que incluía las poblaciones con expresión alta e intermedia, no fue significativo en los límites preestablecidos (Atezolizumab 18,2, QT 14,9 meses, HR 0,72, 95%IC 0,52-0,99, $p = 0,04$). Por tanto, el análisis del total de los pacientes no se llegó a realizar (OS 17,1 y 14,1 meses). Un análisis exploratorio posterior, realizado en febrero de 2020 para actualizar OS con un seguimiento de 31,3 meses mostro datos equiparables: OS mediana 20,2 y 14,7 meses respectivamente; supervivencia a 12 meses 70,4 y 52,3% (5).

Al realizar el análisis de PFS un 71,2% de los pacientes del grupo de alta expresión habían progresado. La mediana de PFS fue de 8,1 para Atezolizumab y 5,0 para QT (HR= 0,63). La PFS a 2 años fue de 25,7% para Atezolizumab y 7,9% para QT.

Englobando los pacientes con expresión alta e intermedia de PDL1 estas cifras eran respectivamente de 7,2 y 5,5 meses (HR= 0,67). Por lo que se refiere a la RO, fue 38,3% con Atezolizumab y 28,6% con QT en el grupo de alta expresión, mientras que en el conjunto de alta e intermedia fue 30,7 y 32,1 respectivamente (en el global de los pacientes, 29,2 y 32,1). En el momento del análisis actualizado, la duración de la respuesta era de 38,9 meses en los pacientes del grupo de Atezolizumab y 8,3 meses en los que recibieron QT. Aunque el crossover no estaba permitido, un 34,7% de los pacientes con QT en primera línea recibieron posteriormente inmunoterapia (en el brazo de Atezolizumab este porcentaje fue del 3,7%).

Se realizó un análisis adicional analizando las muestras con otras determinaciones de PDL1 disponibles comercialmente: 22C3 de DAKO® en 534 pacientes y SP263 de VENTANA en 546 pacientes. La prevalencia fue similar (expresión $\geq 50\%$ con 22C3 en el 49% de los casos y con SP263 en el 54%) con gran solapamiento entre ellos. Analizando la OS en función de la expresión de estos marcadores se encontraron los siguientes resultados para los pacientes con expresión de PDL1 $\geq 50\%$: con 22C3 la mediana de OS fue 20,2 meses con Atezolizumab y 11,0 meses con QT; para SP263: 19,5 y 16,1 meses respectivamente. En ambos casos, muy semejantes al análisis original.

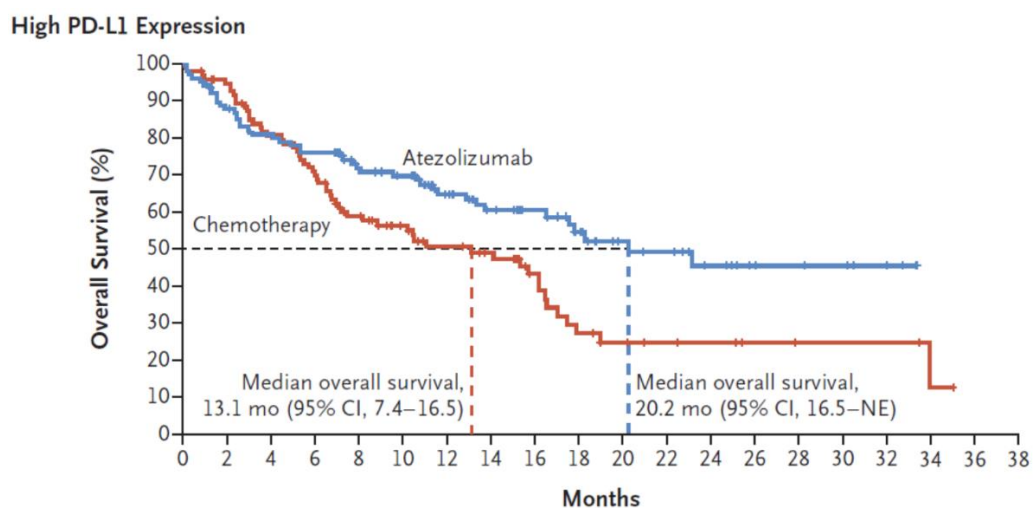
En 389 pacientes, cuyas características eran semejantes al global de la serie, se analizó también la supervivencia en función de la carga tumoral (TMB). Con un TMB >16 (16

mutaciones por 1,1 megabase) se definía una población de características diferentes a la de altos expresores de PDL1 y en este grupo la OS fue de 13,9 meses con Atezolizumab y 8,5 con QT (HR= 0,75) y la PFS fue respectivamente 6,8 y 4,4 meses.

Tabla 1. Características de los pacientes del Grupo con alta expresión de PDL1 (TC3IC3) en el ensayo IMpower110 tratados con QT o Atezolizumab (A).

Características	QT	A
N/ (%)	98/ 35,4	107/ 38,6
Edad (años)	66	63
>65 años (%)	56,1	54,0
Varones (%)	65,3	73,8
Caucásicos (%)	83,7	81,3
ECOG 0/ 1 (%)	38,8/ 61,2	30,8/ 69,2
Fumador/ Ex fumador (%)	29,6/ 55,1	18,7/ 72,9
Escamoso/ No escamoso (%)	23,5/ 76,5	25,2/ 74,8
Metastásico (%)	100	99,1
Mediana loc. metastásicas	3	3
Met. Hepáticas (%)	17,3	16,8
Met. SNC	11,2	11,0
Mantenimiento Pemetrexed	55,7	-

Figura 1. Curvas de supervivencia para el Grupo de pacientes con alta expresión de PDL1.



Para el análisis de seguridad se incluyeron todos los pacientes incluidos, independientemente del nivel de expresión de PDL1. La duración mediana del tratamiento con Atezolizumab fue 5,3 meses. Con QT fue: Cisplatino 2,1 meses, Carboplatino 2,3 meses, Gemcitabina 2,6 meses y Pemetrexed 3,5 meses. Se produjeron efectos adversos en el 90,2% de los pacientes con Atezolizumab y el 94,7% con QT. Estos efectos adversos fueron Grado 3-4 en el 30,1 y 52,5% respectivamente, fueron graves en el 28,3 con Atezolizumab y 28,5% con Qt, alcanzando un Grado 5 en 3,8 y 4,2%. Aparecieron efectos

que se consideraron inmuno-mediados en el 40,2% del grupo de Atezolizumab y 16,7% con QT (Grado 3-4 6,6 y 1,5%, ninguno fue Grado 5), requiriendo corticoterapia un 10,5% de los pacientes con Atezolizumab y en 1,1% con QT. La Tabla 2 recoge los efectos adversos más frecuentes en ambos grupos y la Tabla 3 recoge específicamente los efectos inmunorrelacionados.

Tabla 2. Efectos secundarios en el conjunto de pacientes incluidos en el ensayo IMpower 110 tratados con QT o Atezolizumab (A).

	QT		A	
	Global (%)	Grado 3-4 (%)	Global (%)	Grado 3-4 (%)
Total	94,7	52,2	90,2	30,1
Anemia	47,5	18,3	15,4	1,7
Anorexia	19,0	0,0	15,4	0,7
Náuseas	33,8	1,9	13,6	0,3
Astenia	35,0	4,2	25,8	10,4
Estreñimiento	21,7	0,8	12,2	1,0
Hiponatremia	4,6	2,3	5,9	2,1
Neumonía	6,5	3,4	4,9	2,4
Hiperpotasemia	3,0	1,1	4,2	2,1
Trombocitopenia	25,1	11,4	2,7	0,3
Neutropenia	35,3	21,3	1,4	0,7
Fiebre neutropénica	3,4	3,4	0,0	0,0

Se han presentado datos de calidad de vida proporcionados por los pacientes (PRO), en los que se consiguió una alta tasa de cumplimentación, superior al 80%. De acuerdo con ellos, los síntomas y el impacto en la capacidad funcional de los pacientes eran moderados y semejantes en ambos brazos al inicio del tratamiento. No se encontraron diferencias entre ambos brazos a lo largo del estudio si bien numéricamente el descenso en calidad de vida entre las semanas 24 a 57 fue menor con Atezolizumab en la mayor parte de las visitas (6).

Tabla 3. Efectos secundarios inmunorrelacionados en los pacientes tratados con QT o Atezolizumab (A).

	QT		A	
	Global (%)	Grado 3-4 (%)	Global (%)	Grado 3-4 (%)
Hepatitis	8,4	0,4	16,1	4,2
Rash	7,2	0,8	15,4	1,0
Hipo/Hipertiroidismo	1,5/ 0,8	0,0/ 0,0	9,4/ 4,5	0,0/ 0,0
Neumonitis	0,4	0,0	3,8	0,7
Colitis	0,0	0,0	1,0	0,7
Reac. infusionales	0,0	0,0	1,4	0,0

Algunos pacientes recibieron líneas posteriores de tratamiento: 40,4% de los pacientes en el brazo de Atezolizumab y 58,8% en el de QT. Este tratamiento fue QT (27,8% para atezo y 24,5 para QT), Inmunoterapia (4,7% y 34,3%) y terapia dirigida (5,1% y 4,3%). En el grupo de alta expresión, los pacientes del grupo de Atezolizumab recibieron Inmunoterapia 3,7% y QT 34,7%.

5. RELEVANCIA CLÍNICA Y APLICABILIDAD

5.1. ESCALA ESMO (v 1.1) de valoración de beneficio clínico.

En la escala de Magnitud de Beneficio Clínico de ESMO (ESMO-MCBS) se valora esta indicación con una puntuación de 5/5 en la escala de tratamientos no curativos en base a la ganancia en supervivencia y la reducción de efectos secundarios Grado 3-4 (7).

5.2. Valoración crítica de la metodología y resultados de los ensayos y de otros estudios disponibles:

Los primeros ensayos con inmunoterapia en CPNM ya demostraron que la mayor expresión de PDL1 en el tumor se correlacionaba con una mayor supervivencia para los pacientes no tratados previamente y que tenían una expresión en $\geq 50\%$ de las células del tumor (8).

El primer ensayo que analizó el valor de un inhibidor de la vía PD1/PDL1 en los pacientes con CPNM y elevada expresión de PDL1 en sus células fue Keynote024 que utilizó Pembrolizumab 200mg cada 21 días hasta un máximo de 2 años (4). Se trata de un ensayo que incluyó 305 pacientes con expresión elevada de PDL1 ($\geq 50\%$ de las células tumorales, analizado con el test 22C3 de DAKO). Los pacientes tenían una mediana de edad de 64,5 años, 59,7% eran varones, el PS era 0/ 1 (35,1/ 64,3%) y la histología tanto escamosa (18,8%) como no escamosa (81,2%); un 11,7% tenían metástasis en SNC. El objetivo primario fue PFS y fue favorable a Pembrolizumab (10,3 meses (62,1% a 6 meses)) frente a los 6 meses de mediana obtenidos con QT. El análisis de la OS se ha actualizado ⁹ y con un seguimiento de 25,2 meses la mediana se sitúa en 30 meses frente a 14 con QT (HR 0,63, IC95% 0,47-0,86, p=0,002). A 12 meses la OS fue 70,3%. La tasa de RO fue 44,8% (27,8% con QT). El beneficio se mantenía en todos los subgrupos, independientemente de la edad, sexo, PS o histología. Con una mediana de duración del tratamiento de Pembrolizumab de 7,9 meses aparecieron efectos adversos en 73% de los pacientes (graves 21,4%) y fueron Grado 3-5 en el 26,6% (graves 18,8%). Un 7,1%

obligaron a interrumpir el tratamiento y se produjo una muerte relacionada con el tratamiento.

Existe otro ensayo con Pembrolizumab (Keynote042) cuyo diseño es más parecido al IMpower110 puesto que incluyó igualmente pacientes con PDL1 positivo (expresión en las células del tumor a partir del 1%) en el que también los pacientes EGFR y ALK positivos fueron excluidos (10). Fue un estudio muy amplio, con 1.274 pacientes incluidos, 599 de ellos (47%) eran PDL1≥50%. En este subgrupo la OS fue favorable al brazo del inhibidor PD1 (20,0 frente a 12,2 meses) si bien la PFS no fue significativamente superior (7,1 frente a 6,4 meses); la RO fue 39% y la duración de la respuesta 10,8 meses. La mediana de dosis administradas de Pembrolizumab fue 9 y aparecieron efectos adversos Grado ≥3 en el 18% de los pacientes. De igual forma a lo sucedido en este ensayo con Atezolizumab, el beneficio de Pembrolizumab en el Keynote042 no fue significativo para OS en el grupo de PDL1 con expresión 1-49% (HR 0,92, 13,4 y 12,1 meses respectivamente).

Un tercer fármaco con indicación aprobada en este subgrupo de pacientes con alta expresión de PDL1 es Cemiplimab en base al ensayo Empower-Lung1 (11). Tras incluir 563 pacientes y aleatorizarlos a recibir Cemiplimab 350mg o QT, ambos cada 21 días, existió un aumento de la OS (No Alcanzada frente a 14,2 meses; HR 0,57, IC95% 0,42-0,77) y de la PFS (8,2 frente a 5,7 meses) con un 28% de los pacientes que presentaron efectos adversos Grado ≥3 con Cemiplimab.

Todos los ensayos clínicos que han permitido dar esta indicación a estos fármacos en esta indicación ha sido ensayos amplios y bien diseñados. Se trata de ensayos Fase III aleatorizados frente a QT en los que los esquemas de QT utilizados, aunque varían ligeramente entre ellos, son estándar e incluyeron la utilización de mantenimiento con Pemetrexed. Los resultados de los brazos con QT en estos ensayos no son inferiores a lo esperable y reflejan el beneficio de este tratamiento.

En el caso de Atezolizumab el objetivo primario ha sido la OS puesto que, aunque no se permitía el entrecruzamiento entre los brazos, la inmunoterapia con inhibidores de puntos de control ya estaba claramente establecida y utilizada en segunda línea cuando se realizó este estudio, por lo que el resultado refleja el beneficio real de esta primera línea.

Se han publicado resultados de calidad de vida mediante PRO en los que, si bien no se encuentran diferencias significativas, el mantenimiento de la capacidad funcional medida con la escala QLQ-C30 se mantuvo durante más tiempo con Atezolizumab que con QT.

No existen revisiones sistemáticas ni metaanálisis disponibles en esta indicación.

5.3. Biomarcadores: interpretación clínica de su valor y de la definición de grupos con distinto nivel de beneficio de acuerdo a ellos.

La selección de los pacientes con CPNM avanzado que fueron incluidos en el estudio se basó en la determinación de PDL1, una vez descartadas otras alteraciones moleculares como EGFR y ALK. La determinación de este marcador es básica para la elección adecuada del tratamiento de primera línea de estos pacientes y hoy en día del umbral para la elección de monoterapia con un inhibidor de PD1/PDL1 o la combinación del inhibidor más QT se sitúa en la tinción de al menos el 50% de las células del tumor.

En este sentido hay que destacar que en el ensayo IMpower110 para la determinación de PDL1 se ha utilizado un marcador, SP142, que no es el más habitual en la práctica clínica y que muestra ciertas diferencias respecto del resto, especialmente el 22C3 y SP263 (12). Este marcador se cuantifica tanto para la expresión de PDL1 en las células tumorales (CT) como en las células inmunitarias (CI) que lo infiltran. Tiene una menor sensibilidad para la detección de PDL1 que el resto y parece especialmente difícil en la cuantificación del marcador en las células inmunológicas.

Este inconveniente se ha intentado justificar analizando en una amplia muestra de los pacientes incluidos en el IMpower110 otras determinaciones: tanto el test 22C3 de DAKO (534 pacientes), como SP263 de VENTANA (546 pacientes). Cuando se ha analizado la

OS en función de estos marcadores se han encontrado resultados muy semejantes al obtenido mediante el SP142 original: medianas de 20,2 meses con 22C3 y 19,5 meses con SP263. Para la PFS sucede algo semejante: 7,3 y 7,0 meses respectivamente. Este análisis permite asumir que el beneficio de Atezolizumab en los pacientes del ensayo se reproduce independientemente del marcador utilizado para su determinación.

La selección de pacientes mediante marcadores de beneficio más precisos que PDL1 sería beneficiosa. En el ensayo IMpower 110 se analizó el valor de la carga mutacional del tumor medida en suero (TMB) que se encontró elevada en el 22% de los pacientes. Este valor permitió identificar una población ligeramente diferente pero no mejoraba la selección de pacientes.

5.4. Posicionamiento del fármaco y su indicación a lo largo de la trayectoria de la enfermedad, especialmente en los casos en los que pueda tener varias indicaciones.

Atezolizumab en esta indicación se puede considerar una alternativa a Pembrolizumab en los pacientes con CPNM, escamosos y no escamosos, con tumores con expresión elevada ($\geq 50\%$) de PDL1 y sin mutaciones de EGFR ni reordenamientos de ALK. En este subgrupo de pacientes la indicación preferida es utilizar un inhibidor PD1/PDL1 en monoterapia en base a la mejora en supervivencia y la reducción de efectos secundarios respecto de QT. Los datos de los inhibidores publicados hasta ahora (Tabla 4) son muy semejantes entre sí y en ausencia de comparaciones directas no se puede establecer una clara preferencia entre ellos.

Tabla 4. Comparación de los datos de eficacia de los inhibidores PD1/PDL1 en monoterapia para el tratamiento de CPNM PDL1 $\geq 50\%$ y EGFR/ALK-.

	N (PDL1$\geq 50\%$)	OS (meses)	HR (vs QT)	PFS (meses)	RO (%)	G3 (%)
Atezolizumab	205	20,2	0,59	8,1	38,3	30,1
Pembrolizumab 024	305	30,0	0,62	10,3	44,8	26,6
Pembrolizumab 042	599	20,0	0,69	7,1	39	18
Cemiplimab	563	NR	0,57	8,2	36,6	28

5.5. Posicionamiento según agencias reguladoras y guías internacionales.

- La FDA aprobó en mayo de 2020 la indicación de Atezolizumab en primera línea para los pacientes con CPNM metastásico EGFR y ALK negativos y con expresión de PDL1 $\geq 50\%$ en CT o $\geq 10\%$ en CI determinado mediante un test validado por la FDA (13).
- NICE publicó en junio pasado la recomendación para Atezolizumab como una opción en pacientes con CPNM no tratados con expresión de PDL1 en el tumor mayor del 50% de CT o del 10% de CI cuando no existan alteraciones activadoras en EGFR ni ALK (14).
- ESMO recoge Atezolizumab en esta indicación como una opción prometedoras, si bien en la fecha que fue publicada la versión actual no había sido todavía aprobada por la EMA (15).
- La última actualización de la Guía SEOM de CPNM avanzado, elaborada en 2018, no recoge Atezolizumab en esta indicación (16).

5.6. Coste-oportunidad desde una vertiente clínica.

Respecto de QT, los inhibidores de PD1/PDL1 han demostrado un mayor beneficio clínico y una menor toxicidad tanto en el subtipo de tumores escamosos como no escamosos, que son negativos para EGFR y ALK. El uso de Pembrolizumab se halla consolidado en esta indicación, por lo que este nuevo fármaco no va a modificar el

manejo de estos pacientes, sino que incorpora la posibilidad de elegir un nuevo inhibidor como alternativa.

Por el momento no existen datos que comparen en este subgrupo la monoterapia con la combinación de un inhibidor más QT si bien datos indirectos no sugieren que añadir QT pueda mejorar significativamente el beneficio y sí incrementar la toxicidad.

No se han definido subgrupos de pacientes dentro del ensayo que se beneficien de forma diferente. La selección de los pacientes candidatos debe ajustarse a las características de los pacientes incluidos en el ensayo y, en particular, a que su PS sea 0-1. Es necesario insistir en la necesidad de realizar la determinación de PDL1 mediante una técnica validada a todos los pacientes con CNMP avanzado dentro del proceso diagnóstico inicial.

5.7. Valoración desde una perspectiva social:

La utilización de tratamientos innovadores que mejoren el control del tumor y reduzcan los efectos secundarios del tratamiento van a redundar en una menor carga para los pacientes en términos de síntomas debidos al tumor y de efectos secundarios debidos al tratamiento. Indirectamente esto se puede trasladar a los cuidadores y al sistema sanitario. En este último caso cabe mencionar específicamente la reducción de efectos secundarios hematológicos que se produce con estos tratamientos respecto de QT y que reduce las necesidades de transfusiones, factores estimuladores de precursores hematopoyéticos y de ingresos.

En los diferentes estudios realizados la frecuencia de expresión en inmunohistoquímica de PDL1 \geq 50% es de alrededor del 25% (13-33% en el ensayo más amplio que comparó diferentes test diagnósticos)¹⁷. En estos pacientes la aprobación de este fármaco no supone una modificación sustancial de su tratamiento actual, ni en supervivencia ni en toxicidad, ya que la primera opción hasta ahora ha sido un inhibidor PD1 ya asentado en esta indicación.

6. CONCLUSIONES

- En los pacientes con carcinomas de pulmón no microcíticos avanzados, tanto escamosos como no escamosos, que no presentan mutación de EGFR ni reordenamiento de ALK el tratamiento de primera línea se basa en la determinación de la expresión de PDL1 en el tumor.
- Cuando PDL1 se expresa en \geq 50% de las células del tumor el tratamiento inicial se basa en la utilización de inhibidores de puntos de control inmunológico en primera línea puesto que ha demostrado, respecto de QT, beneficio en términos de supervivencia global, tiempo hasta la progresión y respuesta con una menor toxicidad.
- Atezolizumab en monoterapia ha demostrado en el ensayo IMpower110 beneficio frente a QT con un incremento de la mediana de supervivencia global, que era el objetivo primario del ensayo, de 7,1 meses en términos absolutos (20,2 frente a 13,1 meses, HR 0,59).
- Además de una mayor eficacia, este beneficio se consiguió con una menor tasa de efectos secundarios que los producidos con QT lo que el balance riesgo-beneficio resulta más beneficioso. Los efectos secundarios que aparecieron en el ensayo fueron cualitativa y cuantitativamente semejantes a los que ya se conocían previamente en el fármaco.
- En resumen, Atezolizumab se constituye en una nueva opción de tratamiento de primera línea para los pacientes con ECOG 0-1, diagnosticados de carcinomas no microcíticos de pulmón metastásicos EGFR y ALK negativos y cuyos tumores tengan una expresión elevada, igual o mayor del 50% de las células, de PDL1. Esta

determinación deberá realizarse con alguno de los test validados disponibles comercialmente.

7. RECOMENDACIONES FINALES

La selección de pacientes candidatos, la administración del tratamiento y el control de la respuesta y la toxicidad debe ser realizado por especialistas en el manejo de tratamientos antineoplásicos y de pacientes oncológicos.

8. BIBLIOGRAFÍA

1 Cancer today [Internet]. [citado 1 de septiembre de 2021]. Disponible en: <http://gco.iarc.fr/today/home>

2 Garrido P, Conde E, de Castro J, Gómez-Román JJ, Felip E, Pijuan L, et al. Updated guidelines for predictive biomarker testing in advanced non-small-cell lung cancer: a National Consensus of the Spanish Society of Pathology and the Spanish Society of Medical Oncology. *Clin Transl Oncol*. 2020;22(7):989-1003.

3 Howlader N, Forjaz G, Mooradian MJ, Meza R, Kong CY, Cronin KA, et al. The Effect of Advances in Lung-Cancer Treatment on Population Mortality. *N Engl J Med*. 2020;383:640-649

4 Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1–Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375:1823-1833

5 Jassem J, de Marinis F, Giaccone G, Vergnenegre A, Barrios CH, Morise M, et al. Updated overall survival analysis from IMpower110: Atezolizumab vs Platinum-Based Chemotherapy in treatment-naïve programmed death-ligand 1-Selected NSCLC. *J Thoracic Oncol*. (in press). DOI:<https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.06.019>.

6 de Marinis F, Giaccone G, Herbst RS, Oprean C-M, Szczesna A, Boukovinas I, et al. Patient-reported outcomes (PROs) in the randomized, phase III IMpower110 study of atezolizumab (atezo) vs chemotherapy in 1L metastatic NSCLC. *JCO*. 20 de mayo de 2020;38(15_suppl):9594-9594.

7 ESMO-MCBS Scorecards: Atezolizumab. [Internet]. [citado 24 de agosto de 2021]. Disponible en <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-235-1>

8 Hui R, Gandhi L, Carcereny Costa E, Felip E, Ahn M-J, Eder JP, et al. Long-term OS for patients with advanced NSCLC enrolled in the KEYNOTE-001 study of pembrolizumab (pembro). *J Clin Oncol*. 2016;34(15suppl):9026-9026.

9 Reck M, Rodríguez–Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum–Based Chemotherapy for Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. *J Clin Oncol*. 2019;37(7):537-546.

10 Mok TSK, Wu Y-L, Kudaba I, Kowalski DM, Cho BC, Turna HZ, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2019;393(10183):1819-1830.

11 Sezer A, Kilickap S, Gümüş M, Bondarenko I, Özgüroğlu M, Gogishvili M, et al. Cemiplimab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 of at least 50%: a multicentre, open-label, global, phase 3, randomised, controlled trial - *Lancet* 2021. 397(10274):592-604.

12 Tsao MS, Kerr KM, Kockx M, Beasley M-B, Borczuk AC, Botling J, et al. PD-L1 Immunohistochemistry Comparability Study in Real-Life Clinical Samples: Results of Blueprint Phase 2 Project. *J Thorac Oncol*. 2018;13:1302-1311.

13 FDA approves atezolizumab for first-line treatment of metastatic NSCLC with high PD-L1 expression. FDA [Internet]. 18 de mayo de 2020 [citado 1 de septiembre de 2021]; Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-atezolizumab-first-line-treatment-metastatic-nsclc-high-pd-l1-expression>.

14 Atezolizumab monotherapy for untreated advanced non-small-cell lung cancer: Technology appraisal guidance. [Internet]. 2 de junio de 2021. [citado 28 de agosto de 2021]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta705/resources/atezolizumab-monotheapy-for-untreated-advanced-nonsmallcell-lung-cancer-pdf-82611074786245>

15 Planchard D, Poppat 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. [Internet]. [citado 28 de agosto de 2021]. Disponible en <https://www.esmo.org/content/download/347819/6934778/1/ESMO-CPG-mNSCLC-15SEPT2020.pdf>

16 Majem M, Juan O, Insa A, Reguart N, Trigo JM, Carcereny E, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (2018). *Clin Transl Oncol*. 2019;21(1):3-17.

17 Velcheti V, Patwardhan PD, Liu FX, Chen X, Cao X, Burke T. Real-world PD-L1 testing and distribution of PD-L1 tumor expression by immunohistochemistry assay type among patients with metastatic non-small cell lung cancer in the United States. *PLoS One*. 2018;13(11):e0206370.

9. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

El autor ha recibido honorarios por parte de Roche por la participación en charlas y conferencias, así como en Advisory Boards.