

INFORME SEOM DE EVALUACIÓN DE FÁRMACOS

Atezolizumab (Tecentriq®) para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico que hayan recibido al menos un tratamiento de quimioterapia previo y en los pacientes con mutaciones activadoras de EGFR o tumores ALK positivos que hayan recibido adicionalmente una terapia dirigida

1. RESUMEN

En España se diagnosticaron 26.715 casos de cáncer de pulmón en el año 2012, de los que el 80-85% se corresponden con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) o de célula no pequeña. Más de dos tercios de los pacientes son diagnosticados en un estadio avanzado o metastásico de la enfermedad (estadio IIIB y estadio IV), sin opciones de tratamiento potencialmente curativo, y su pronóstico es muy desfavorable, con medianas de supervivencia de 9-10 meses y tasa de supervivencia a 5 años del 9-13%. De hecho, el carcinoma de pulmón es la primera causa de muerte por cáncer tanto a nivel mundial como en España, donde se registraron 21.118 muertes durante el año 2012.

El tratamiento del CPNM avanzado consiste en la administración de quimioterapia de primera línea basada en la combinación de platino, cisplatino o carboplatino, con un segundo agente quimioterápico que puede ser docetaxel, gemcitabina, paclitaxel, pemetrexed o vinorelbina. En casos seleccionados de CPNM no escamoso, la quimioterapia se puede combinar con bevacizumab. También, después de la administración de los 4-6 ciclos de quimioterapia, en pacientes con CPNM no escamoso que alcanzan un beneficio y que no presentan toxicidad inaceptable, se puede contemplar continuar con una terapia de mantenimiento con pemetrexed o bevacizumab hasta progresión o toxicidad. Cuando se detectan tumores que presentan mutación del receptor de crecimiento epidérmico (EGFR) o translocación de la quinasa del linfoma anaplásico (ALK), están disponibles fármacos dirigidos que han demostrado eficacia superior a la quimioterapia de primera línea por lo que debería ser el estándar de tratamiento para este tipo de pacientes.

A pesar de ello, la mayoría de pacientes acaba sufriendo progresión de la enfermedad tumoral tras el tratamiento de primera línea y, en esta situación, su pronóstico es pésimo. El tratamiento de segunda línea establecido consiste en la administración de monoterapia con docetaxel, pemetrexed, o erlotinib, con tasas de respuesta inferiores al 20%,

medianas de supervivencia libre de progresión de 1.5 a 4.2 meses y de supervivencia global de 5.4 a 14.8 meses.

Recientemente, dos fármacos antiangiogénicos han demostrado un beneficio significativo en supervivencia cuando se añaden al docetaxel en el tratamiento de segunda línea tras quimioterapia. Nintedanib, un inhibidor oral multiquinasa, fue aprobado en segunda línea en combinación con docetaxel para pacientes con CPNM del tipo de adenocarcinoma, al haber logrado un beneficio significativo sobre el docetaxel, tanto en supervivencia libre de progresión (HR 0.84, mediana 4.2 vs. 2.8 meses) como en supervivencia global (HR 0.83, mediana 12.6 vs. 10.3 meses). De igual modo, ramucirumab, un anticuerpo monoclonal contra el receptor vascular endotelial tipo 2, (VEGFR-2), ha sido también aprobado por la EMA ya que al ser combinado con docetaxel demostró un pequeño pero significativo beneficio en supervivencia libre de progresión (HR 0.76, mediana 4.5 vs. 3.0 meses) y supervivencia global (HR 0.86, mediana 10.5 vs. 9.1 meses). Sin embargo, en España ramucirumab no ha conseguido aprobación de financiación por la Dirección general de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia.

Más recientemente, el tratamiento con inmunoterapia ha demostrado su mayor eficacia frente a docetaxel en segunda línea de tratamiento de CPNM, consiguiendo dos nuevos fármacos la indicación de las agencias reguladoras FDA y EMA. Estos estudios implican un nuevo grupo de agentes terapéuticos denominados inhibidores del punto de control inmune (*“immune check-point inhibitors”*). Los inhibidores del punto de control inmune actúan sobre el receptor de muerte programada 1 (*Programmed Death-1*; PD1) y sus ligandos PD-L1 y PD-L2, interfiriendo la inhibición de sistemas de autocontrol de nuestro propio sistema inmune que son activados anormalmente por las células tumorales, logrando así restaurar la respuesta inmune frente a las células tumorales.

Nivolumab, un anticuerpo dirigido contra PD-1, ha sido el primer fármaco inmunoterápico inhibidor del punto de control inmune aprobado para el tratamiento de pacientes con CPNM avanzado con histología escamosa y no escamosa que progresan a una primera línea de quimioterapia. En pacientes con histología no-escamosa, nivolumab mejoró la supervivencia global frente a docetaxel (HR 0.73, mediana 12,2 vs 9,4 meses), y el beneficio estaba asociado con el aumento de los niveles de expresión de PD-L1 en el tumor. En pacientes con histología escamosa, nivolumab mejoró la supervivencia global frente a docetaxel (HR 0.59, mediana 9,2 vs 6 meses), y el beneficio no estaba asociado a los niveles de expresión de PD-L1 en el tumor.

Pembrolizumab, un anticuerpo dirigido contra PD-1, fue el segundo agente inmunoterápico aprobado para el tratamiento de los pacientes con CPNM avanzado que han progresado a una primera línea de tratamiento basada en platino (adicionalmente tras progresión a un inhibidor tirosina quinasa específico para aquellos pacientes cuyos tumores presentan mutaciones de EGFR o translocaciones de ALK) y cuyos tumores tienen una expresión positiva de PD-L1. Pembrolizumab mejoró la supervivencia global frente a docetaxel independientemente de la dosis de pembrolizumab (dosis 2 mg/kg: HR 0.71, mediana 10,4 meses; dosis 10 mg/kg: HR 0.61, mediana 12.7 meses vs 8.5 meses para docetaxel). En la población con expresión de PD-L1 >50% el beneficio en supervivencia global fue significativamente mayor (HR 0.50).

En este informe se va a analizar la indicación de atezolizumab, **TECENTRIQ®**, un anticuerpo dirigido contra PD-L1, para el tratamiento de pacientes con CPNM avanzado o

metastásico que hayan recibido al menos un tratamiento de quimioterapia previo. En aquellos pacientes cuyos tumores presentan mutaciones de EGFR o translocaciones de ALK deben haber recibido además un inhibidor tirosina quinasa específico, antes de ser tratados con atezolizumab.

2. TÍTULO: Atezolizumab (Tecentriq®)

Atezolizumab (Tecentriq®) en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico que hayan recibido al menos un tratamiento de quimioterapia previo, y en los pacientes con mutaciones activadoras de EGFR o tumores ALK positivos que hayan recibido adicionalmente una terapia dirigida.

3. FECHA DE EVALUACIÓN:

Febrero 2018

4. CONTENIDO:

4.1. Identificación y descripción del fármaco

4.1.1. Nombre genérico

Atezolizumab (previamente MPDL3280A, RO5541267)

4.1.2. Nombre comercial

Tecentriq®

4.1.3. Estructura química

Atezolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado, Fc modificado mediante ingeniería genética, producido en células de ovario de hámster chino por tecnología del 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. Atezolizumab es una inmunoglobulina kappa IgG1 no glicosilada con una masa molecular de 145 kDa.

4.1.4. Indicación clínica evaluada

Atezolizumab en monoterapia para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico en pacientes que han recibido un tratamiento previo de quimioterapia. Los pacientes con mutaciones activadoras de EGFR o tumores ALK positivos deben haber recibido además previamente una terapia dirigida.

4.1.5. Laboratorio

F. Hoffmann-La Roche Ltd. Basilea, Suiza

4.1.6. Grupo terapéutico y código ATC

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, anticuerpos monoclonales.

Código ATC: L01XC (No se ha asignado aún)

4.1.7. Vía de administración

Mediante infusión intravenosa durante 60 minutos cada 3 semanas.

4.1.8. Tipo de dispensación (hospitalaria/oficinas de farmacia)

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

4.1.9. Presentaciones y precios.

Presentación: Solución para administración intravenosa en viales de 20 ml de un único uso, estéril, sin conservantes. Cada vial contiene 1200 mg de Atezolizumab (60 mg/ml) en solución incolora o amarillo pálido. Atezolizumab se formula con ácido acético glacial (16.5 mg), L-histidina (62 mg), sacarosa (821.6 mg) y polisorbato 20 (8 mg), pH 5.8.

Precio: No fijado precio en el momento actual.

4.2. Área de acción farmacológica

4.2.1. Mecanismo de acción

PD-L1 hace referencia al ligando 1 del receptor de muerte celular programada y que puede expresarse en células tumorales y/o en células inmunes infiltrantes de tumores 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 encontrados en células T y células presentadoras de antígeno suprime la actividad de células T citotóxicas, la proliferación de células T y la producción de citoquinas. Atezolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG1, Fc modificado, que se une directamente a PD-L1 y bloquea sus interacciones con los receptores PD-1 y B7.1. Atezolizumab libera la inhibición mediada por PD-L1/PD-1 de la respuesta inmune, incluyendo la activación de la respuesta inmune antitumoral sin inducir citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo. En modelos de ratones singénicos, el bloqueo de la actividad de PD-L1 dio como resultado una disminución del crecimiento tumoral. Atezolizumab no produce bloqueo de PD-1, permitiendo la interacción de PD-L2 con PD-1 y la señalización inhibitoria mediada por dicha unión.

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

Food and Drug Administration (FDA), Estados Unidos:

- El **18 de Mayo de 2016** y en base a los resultados del estudio fase II IMvigor210, la FDA dio la aprobación acelerada a Atezolizumab (Tecentriq®) para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico tras progresión durante o después de la quimioterapia basada en platino, o para aquellos pacientes con recaída de la enfermedad en los 12 meses posteriores a haber recibido tratamiento neoadyuvante o adyuvante con quimioterapia basada en platino.
- El **18 de Octubre de 2016**, la FDA aprueba atezolizumab (Tecentriq®) para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPNM) metastásico que han progresado durante o después de

quimioterapia basada en platino. Los pacientes con alteraciones genéticas tumorales en EGFR o ALK deben tener progresión de la enfermedad a un tratamiento previo con terapias dirigidas contra estas alteraciones que hayan sido aprobadas por la FDA.

- El **17 de Abril de 2017** la FDA dio la aprobación acelerada al uso de Atezolizumab (Tecentriq®) en primera línea de tratamiento con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico en pacientes no candidatos a cisplatino.

Agencia Europea del Medicamento (EMA):

- El **20 de Julio de 2017**, el Comité para Productos Medicinales de Uso Humano (CHMP) emitió una primera valoración positiva, recomendando la aprobación de una autorización para la comercialización de Atezolizumab (Tecentriq®) como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPNM) localmente avanzado o metastásico después de quimioterapia previa. Los pacientes con mutaciones activadoras de EGFR o mutaciones tumorales positivas para ALK también deben haber recibido terapia dirigida antes de recibir Tecentriq®.
- El día **29 de Septiembre de 2017** la EMA emitió la aprobación final de acuerdo a las indicaciones previamente referidas y se publica el informe de evaluación pública Europea (EPAR) **EMA/505694/2017**.

“National Institute for Health and Care Excellence” (NICE), Reino Unido:

- No se ha emitido todavía un informe sobre la indicación de atezolizumab en cáncer de pulmón no microcítico. Se espera para Diciembre de 2017.

4.2.3. Posología, forma de preparación y forma de administración (incluida premedicación)

Posología

La dosis recomendada de Tecentriq® es de 1.200 mg (dosis fija) administrados por vía intravenosa cada tres semanas. No precisa premedicación.

Duración del tratamiento

Se recomienda que los pacientes sean tratados con Tecentriq® hasta la pérdida del beneficio clínico o aparición de toxicidad inmanejable.

Retrasos u omisiones de dosis

En caso de olvidar una dosis planificada de Tecentriq®, se debe administrar lo antes posible; se recomienda no esperar hasta la siguiente dosis planificada. La pauta de administración se debe ajustar para mantener un intervalo de 3 semanas entre dosis.

Modificación de la dosis durante el tratamiento

No se recomiendan las reducciones de dosis de Tecentriq®.

Tecentriq® se debe de suspender de forma permanente:

- En toxicidad de Grado 4 excepto para las endocrinopatías que se controlan con hormonas de sustitución
- En cualquier acontecimiento recurrente de gravedad de Grado ≥ 3
- Si una toxicidad relacionada con el tratamiento no se resuelve hasta Grado 0 o Grado 1 dentro de las 12 semanas posteriores a la fecha de inicio de la reacción adversa
- Si se requiere una dosis de corticosteroides > 10 mg de prednisona o equivalente al día para tratar la toxicidad ligada al tratamiento durante más de 12 semanas después de la fecha de inicio de la reacción adversa.

Los pacientes tratados con Tecentriq® deben recibir la Tarjeta de Información para el Paciente y deben ser informados sobre los riesgos de Tecentriq® (ver también el prospecto).

Retraso o suspensión de la dosis.

Seguir recomendaciones de modificaciones de dosis en caso de reacciones adversas específicas.

Instrucciones para la dilución

Se deben extraer veinte ml de concentrado de Tecentriq® del vial y diluirse en una bolsa de perfusión de 250 ml de PVC, polietileno (PE) o poliolefina que contiene 9mg/ml (0,9%) de cloruro de sodio para solución inyectable. Después de la dilución, un ml de solución debe contener aproximadamente 4,4 mg de Tecentriq® (1.200 mg/270 ml). La bolsa se debe invertir suavemente para mezclar la solución con el fin de evitar la formación de espuma. Una vez preparada la perfusión se debe administrar inmediatamente.

Los medicamentos parenterales se deben inspeccionar visualmente para detectar la presencia de partículas y decoloración antes de su administración. Si se observan partículas o decoloración, no debe usarse la solución.

No han sido observadas incompatibilidades entre Tecentriq® y la bolsa de perfusión de cloruro de polivinilo (PVC), polietileno (PE) o poliolefina (PO). Además, no han sido observadas incompatibilidades con filtro en línea con membranas compuestas de polietersulfona o polisulfona, ni con sets de perfusión ni con otras herramientas de perfusión de PVC, PE, polibutadieno, o polieteruretano. El uso del filtro en línea con membranas es opcional.

Solución diluida

Se ha demostrado una estabilidad química y física en uso de entre 2°C y 8°C durante no más de 24 horas o de 8 horas a temperatura ambiente ($\leq 30^\circ\text{C}$) a partir del momento de la preparación.

Desde el punto de vista microbiológico, la solución de perfusión preparada se debe utilizar inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos de almacenamiento en uso y las condiciones previas a su uso son responsabilidad del usuario.

Forma de administración

Tecentriq® se utiliza por vía intravenosa. Las perfusiones no se deben administrar en perfusión o bolo intravenoso.

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

Eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

4.2.4. Farmacocinética

La exposición a atezolizumab aumentó proporcionalmente la dosis por encima del rango de dosis de 1 mg/kg a 20 mg/kg incluyendo la dosis fija de 1.200 mg administrados cada 3 semanas. Un análisis de la población que incluía 472 pacientes describió la farmacocinética de atezolizumab para el rango de dosis: 1 a 20 mg/kg con un modelo lineal bicompartimental con eliminación de primer orden. Un análisis farmacocinético de la población sugiere que 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.

4.2.4.1. Absorción

Atezolizumab se administra como una perfusión intravenosa. No hay estudios realizados con otras vías de administración.

4.2.4.2. Distribución

Un análisis farmacocinético de la población indica que el volumen de distribución del compartimento central es de 3,28 l y el volumen en el estado estacionario es de 6,91 l en el paciente habitual.

4.2.4.3. Metabolismo

No se ha estudiado directamente el metabolismo de atezolizumab. Los anticuerpos se eliminan principalmente por catabolismo.

4.2.4.4. Eliminación

Un análisis farmacocinético de la población indica que el aclaramiento de atezolizumab es de 0,200 l/día y la semivida de eliminación terminal habitual es de 27 días.

4.3. Evaluación de la eficacia

4.3.1. Ensayos clínicos disponibles e informes de las agencias evaluadoras

La aprobación por la FDA y la EMA estuvo basada en 2 ensayos clínicos multicéntricos, internacionales, aleatorizados, abiertos (OAK y POPLAR) que demostraron de manera consistente resultados de eficacia y seguridad en 1137 pacientes con CPNM. Comparado con docetaxel, el tratamiento con atezolizumab en la población con intención a tratar (ITT), resultó en ambos estudios con un aumento en supervivencia global (SG) de 4,2 y 2,9 meses, respectivamente.

4.3.2. Resultados de ensayos clínicos

Estudio FIR (NCT01846416; Spigel et al., 2015)

Objetivo y metodología

El ensayo FIR fase 2 es un estudio multicéntrico, no aleatorizado, de un solo brazo, con 3 cohortes que evaluó la eficacia y seguridad de atezolizumab en pacientes PD-L1 positivos, con CPNM localmente avanzado o metastásico.

Los pacientes se incluyeron en tres cohortes de pacientes (primera línea sin metástasis cerebrales, segunda línea o posteriores sin metástasis cerebrales y con metástasis cerebrales). Los pacientes previamente tratados fueron incluidos en las cohortes 2 y 3 (n=106) y recibieron atezolizumab 1.200 mg intravenoso cada 3 semanas hasta la pérdida del beneficio clínico. La cohorte 2 incluía pacientes previamente tratados sin metástasis cerebrales (n=93) y la cohorte 3 incluía pacientes previamente tratados con metástasis cerebrales (n=13).

El objetivo primario fue la tasa de respuesta objetiva (TRO) evaluada por el investigador, medida según los criterios RECIST modificados. Los objetivos secundarios incluyeron duración de respuesta (DdR), supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) medidos de acuerdo a la versión 1.1 de RECIST y los criterios RECIST modificados. Los niveles de expresión de PD-L1 se midieron mediante inmunohistoquímica (IHQ).

Tabla 1. Estratificación según la expresión de PD-L1.

Table 1: Tumor Cell and Tumor-Infiltrating Immune Cell Scoring Definitions*1			
PD-L1 IHC TC Scoring		PD-L1 IHC IC Scoring	
TC Score	Percent of PD-L1 Expressing TC	IC Score	Percent of PD-L1 Expressing IC
TC3	≥50%	IC3	≥10%
TC2	≥5% and <50%	IC2	≥5% and <10%
TC1	≥1% and <5%	IC1	≥1% and <5%
TC0	<1%	IC0	<1%
Notes: * As measured by the VENTANA PD-L1 (SP142) assay. Abbreviations: IC=tumor-infiltrating immune cell; IHC=immunohistochemistry; PD-L1=programmed death-ligand 1; TC=tumor cell.			

Resultados de eficacia

Los resultados se evaluaron según el estado de expresión de PD-L1 y la línea de tratamiento. Se obtuvo una mediana de SG de 9,5, 9,7 y 10,4 meses, respectivamente, para las cohortes 1, 2 y 3. Las TRO por RECIST modificado fueron de 29%, 17% y 23%, respectivamente. En el momento del análisis, aún no se habían alcanzado en ninguna de las cohortes la mediana de DdR.

Tabla 2. Eficacia en los pacientes previamente tratados

Table 7: Efficacy Results in FIR ^{*7}				
Endpoint	Cohort 2 – Second Line + Without CNS Metastases		Cohort 3 – Second Line + History of CNS Metastases	
	TC2/3 or IC2/3 (n=92)†	TC3 or IC3 (n=38)	TC2/3 or IC2/3 (n=13)	TC3 or IC3 (n=8)
Objective Response Rate per Modified RECIST				
ORR, %	17	26	23	25
Objective Response Rate per RECIST Version 1.1				
ORR, %	16	24	23	25
Progression-Free Survival per Modified RECIST				
Median, mo (range)	3.5 (0.03+-18.6+)	5.8 (0.03+-18.6+)	4.3 (1.1-16.2)	5.6 (1.4-16.2)
Progression-Free Survival per RECIST Version 1.1				
Median, mo (range)	2.7 (0.03+-18.6+)	4.1 (0.03+-18.6+)	2.5 (1-11.3+)	2.3 (1.1-11.3+)
Overall Survival				
Median, mo (95% CI)	10.6 (5.8-NE)	NE (5.8-NE)	6.8 (3.2-16.2)	7 (2.5-16.2)
Notes: * Data cutoff: January 7, 2015. † 1 patient did not have measurable disease at baseline and was excluded from the ORR analysis. Abbreviations: IC=tumor-infiltrating immune cell; NE=not estimable; ORR=objective response rate; RECIST=Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; TC=tumor cell.				

Resultados de seguridad

Después de mediana de duración tratamiento de 2,9 meses, se notificaron eventos adversos de cualquier grado en el 99% de los pacientes en todas las cohortes de tratamiento. En el 67% de los casos se produjeron eventos adversos (EAs) relacionados con el tratamiento, siendo más frecuentes la fatiga (26%), la náusea (15%) y la disminución del apetito (14%). Se registraron eventos adversos de grado 3-4 relacionados con el tratamiento en el 15 % de los pacientes. Los EAs de grado 3-4 potencialmente relacionados con el tratamiento incluyeron diabetes, síndrome de Guillain-Barré, herpes zoster diseminado y neumonitis (n = 1, respectivamente).

Conclusiones

El tratamiento con atezolizumab se asoció a beneficio clínico en pacientes con CPNM tratados previamente, incluso en aquellos con metástasis cerebrales. Atezolizumab presentó un perfil de seguridad aceptable, incluidos los pacientes con metástasis cerebrales tratadas.

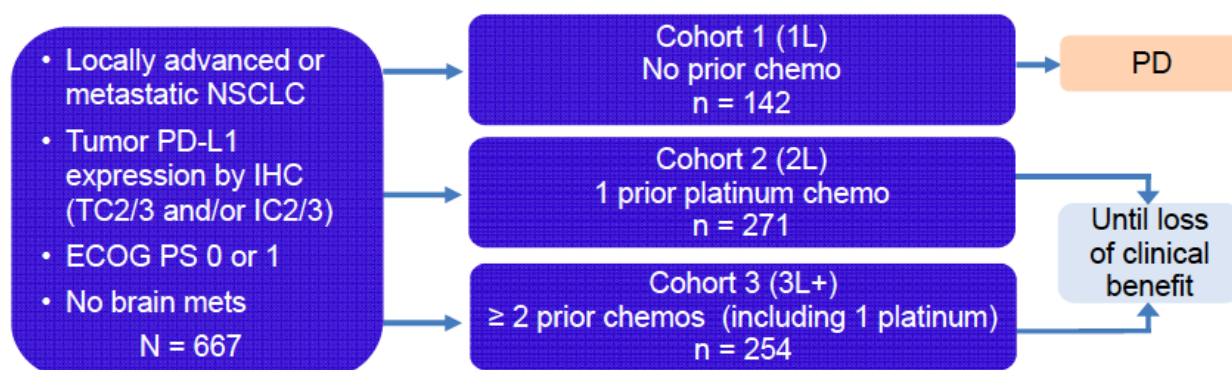
Estudio BIRCH (NCT02031458; Besse et al, 2015, Wakelee et al, 2016)

Objetivo y metodología

El ensayo fase 2 BIRCH, es un estudio multicéntrico de 3 cohortes (n=667 pacientes), que evalúa la eficacia y seguridad de Atezolizumab en pacientes PD-L1 positivos con CPNM localmente avanzado o metastásico.

Se incluyeron tres cohortes (primera línea, segunda línea, tercera o posteriores). Los pacientes previamente tratados fueron incluidos en las cohortes 2 y 3 (n=520) y recibieron Atezolizumab 1.200 mg IV cada 3 semanas hasta la pérdida del beneficio clínico. La cohorte 2 incluía pacientes previamente tratados con 1 régimen de quimioterapia que contenía platino y la cohorte 3 incluía a pacientes previamente tratados con ≥ 2 regímenes de quimioterapia (incluido 1 platino). El objetivo principal era TRO según los criterios de RECIST Versión 1.1.

Figura 1. Diseño del estudio BIRC



Resultados de eficacia

En el análisis de eficacia se compararon las TRO en los subgrupos pre-especificados de acuerdo con el estado de PD-L1 según IHQ y la línea de tratamiento. Los objetivos secundarios incluyeron SLP evaluado por el investigador, SG, DdR y seguridad.

La TRO fue del 22 %, 19 % y 18 % para las cohortes 1, 2 y 3, respectivamente.

La mediana de DdR fue de 11,8 meses en la cohorte 3 y no estimable para la cohorte 2.

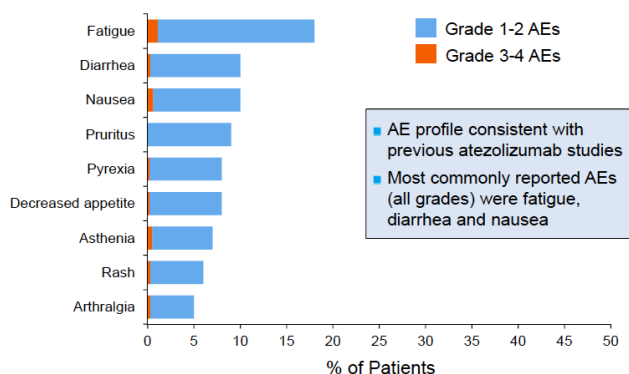
Tabla 3. Resultados de eficacia del estudio BIRCH.

Table 6: Efficacy Results in BIRCH* ⁶				
Endpoint	Cohort 2 – Second Line		Cohort 3 – Third Line +	
	TC2/3 or IC2/3 (n=267)	TC3 or IC3 (n=122)	TC2/3 or IC2/3 (n=253)	TC3 or IC3 (n=115)
Objective Response Rate				
ORR, % (95% CI)	19 (15-25)	26 (19-35)	18 (13-23)	27 (19-36)
Overall Survival				
Median, mo (95% CI)	15.5 (12.3-NE)	15.1 (12-NE)	13.2 (10.3-17.5)	17.5 (11.1-NE)
Progression-Free Survival				
Median, mo (95% CI)	2.8 (1.5-3.9)	4 (1.5-5.5)	2.8 (2.7-3)	4.1 (2.8-5.6)
Notes: * Data cutoff: December 1, 2015.				
Abbreviations: IC=tumor-infiltrating immune cell; NE=not estimable; ORR=objective response rate; TC=tumor cell.				

Resultados de seguridad

Se registraron EAs de cualquier grado en el 94% de los pacientes en todas las cohortes de tratamiento. Se produjeron EAs de grado 3-4 relacionados con el tratamiento en el 12% de los pacientes. El EA de grado 3-4 de interés especial más frecuente fue neumonitis. Se registró neumonía de grado 5 relacionada con el tratamiento en 1 paciente de la cohorte 3.

Figura 2. Efectos adversos en el ensayo BIRCH



Conclusiones

El tratamiento con atezolizumab demostró tener eficacia clínicamente significativa en pacientes seleccionados PD-L1 positivos con CPNM avanzado. El perfil de seguridad fue consistente con los ensayos previos de monoterapia con atezolizumab, sin eventos adversos inesperados o diferencias en la toxicidad entre cohortes.

Estudio POPLAR (NCT01903993; Fehrenbacher et al, 2016)

Objetivo y metodología

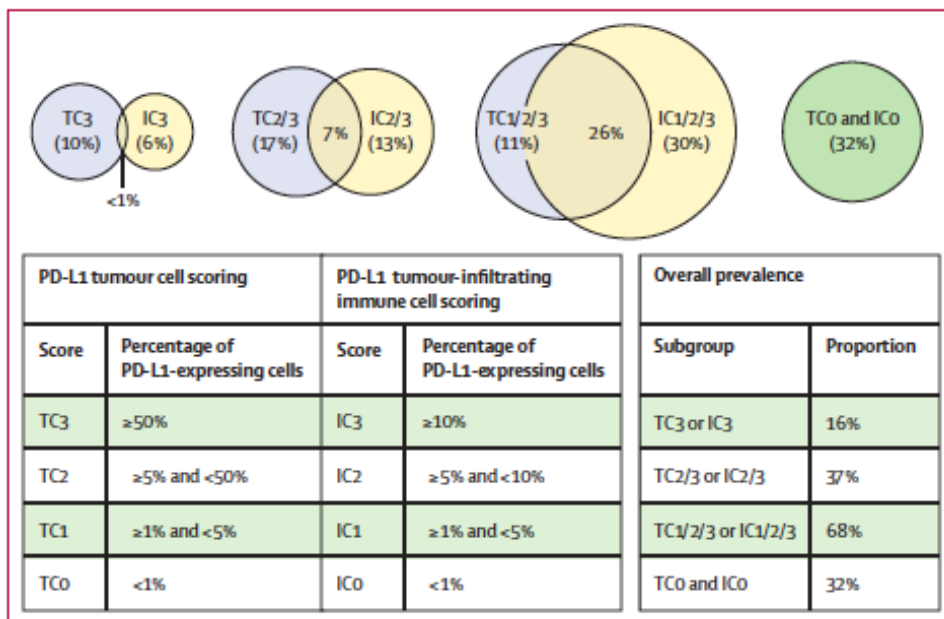
El ensayo fase 2 POPLAR es un estudio multicéntrico, abierto y aleatorizado que comparó la eficacia y seguridad de atezolizumab con docetaxel en pacientes con CPNM avanzado o metastásico previamente tratados con quimioterapia que contenía un platino.

Un total de 287 pacientes fueron asignados al azar a recibir atezolizumab 1.200 mg IV o docetaxel 75 mg/m² cada 3 semanas, y se estratificaron de acuerdo con el estado PD-L1, líneas anteriores de quimioterapia (1 versus 2) e histología (no escamosa vs. escamosa). El tratamiento con atezolizumab continuó hasta pérdida de beneficio clínico, toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad, y docetaxel se administró hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. No se permitía el cruce del brazo docetaxel al brazo atezolizumab.

El objetivo primario fue SG en población con intención de tratamiento (ITT) y en los subgrupos de pacientes en función del nivel de expresión de PD-L1. Los objetivos secundarios seleccionados incluyeron TRO, SLP y DdR evaluados por el investigador según RECIST Versión 1.1. La expresión de PD-L1 fue medida tanto en célula tumoral

(CT) como célula inmune (CI) de manera prospectiva analizado mediante inmunohistoquímica por VENTANA con el clon SP142.

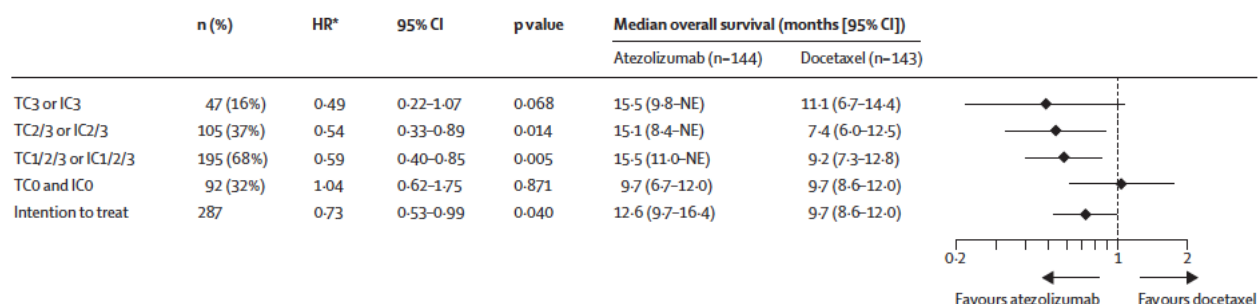
Figura 3. Estratificación de los pacientes según la expresión de PD-L1



Resultados de eficacia

Con un seguimiento de 13 meses, la mediana de SG en la población con intención de tratar (ITT, n=144 para atezolizumab y n=143 para docetaxel) fue de 12,6 meses para atezolizumab y de 9,7 meses para docetaxel (HR 0,73; 95% IC 0,53-0,99; $p = 0,04$).

Figura 4. Supervivencia global por subgrupos de pacientes en función de la expresión de PD-L1



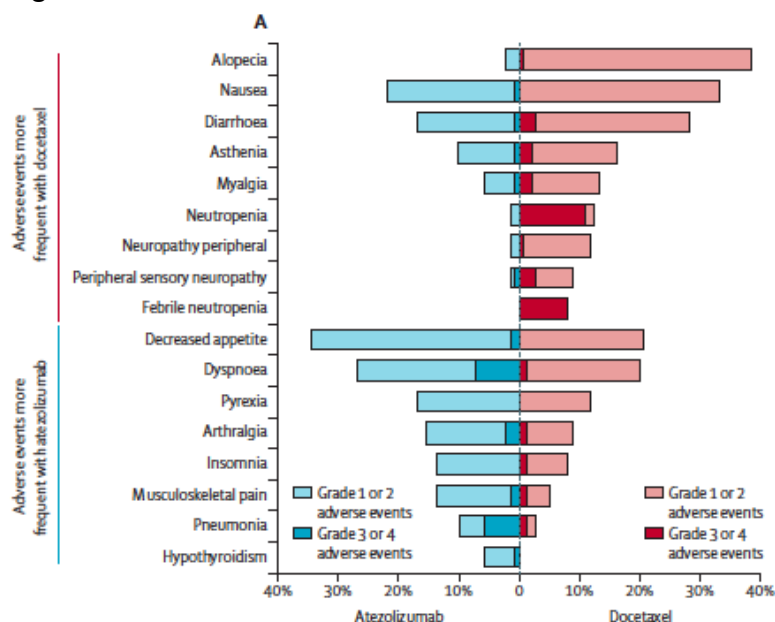
El aumento de la mejora de la supervivencia global se asoció con el aumento de la expresión de PD-L1, con la excepción del subgrupo de pacientes en los que no se detectó expresión de PD-L1 en células tumorales ni en células inmunes.

Resultados de seguridad

En el análisis de seguridad se incluyeron todos los pacientes que recibieron al menos 1 dosis del fármaco en estudio, 142 pacientes en el brazo Atezolizumab y 135 pacientes en el brazo docetaxel.

Después de una mediana de tratamiento de 3.7 meses en el brazo atezolizumab y 2.1 meses en el brazo docetaxel, un total de 11% de los pacientes tratados con atezolizumab y 39% de los pacientes tratados con docetaxel experimentaron un EA grado 3-4 relacionado con el tratamiento.

Figura 5. EAs en el estudio POPLAR



Conclusiones

El tratamiento con atezolizumab mejoró significativamente la supervivencia en comparación con docetaxel en pacientes con CPNM previamente tratados y no seleccionados en función del nivel de expresión de PD-L1.

El atezolizumab fue bien tolerado, con un perfil de seguridad mejor tolerado que la quimioterapia.

Estudio OAK (NCT02008227; Barlesi et al, 2016; Rittmeyer et al, 2017)

Objetivo y metodología

El ensayo fase 3 OAK es un estudio multicéntrico, abierto y aleatorizado que comparó la eficacia y seguridad de atezolizumab con docetaxel en pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico después del fracaso de 1-2 regímenes de quimioterapia previos, incluyendo al menos 1 quimioterapia basada en platino. Este estudio excluyó a los pacientes que tenían historia de enfermedad autoinmune, metástasis cerebrales activas o dependientes de corticosteroides, si se les había administrado una vacuna viva, atenuada dentro de los 28 días anteriores al reclutamiento, si se les habían administrado agentes inmunoestimuladores sistémicos en las 4 semanas anteriores al reclutamiento o medicamentos inmunosupresores sistémicos en las 2 semanas anteriores al reclutamiento.

Un total de 1.225 pacientes fueron asignados al azar (1:1) para recibir atezolizumab 1.200 mg o docetaxel 75 mg/m² i.v. cada 3 semanas. De acuerdo con el plan del análisis, los primeros 850 pacientes aleatorizados se incluyeron en el análisis primario de eficacia. La aleatorización se estratificó según el estado de expresión de PD-L1, el número de líneas anteriores de quimioterapia y la histología. Las muestras de tumor se evaluaron prospectivamente para la detección de la expresión de PD-L1 en células tumorales (CT) y células inmunes infiltrantes del tumor (CI).

El tratamiento con atezolizumab continuó hasta la progresión radiográfica o clínica, toxicidad inaceptable o pérdida de beneficio clínico, y el tratamiento con docetaxel continuó hasta la progresión de la enfermedad. Las evaluaciones del tumor se realizaron cada 6 semanas durante las 36 primeras semanas, y cada 9 semanas después.

Las características demográficas y basales de la enfermedad en la población del análisis primario estuvieron bien balanceadas entre los diferentes brazos de tratamiento. La mediana de edad fue de 64 años (rango: 33 a 85), y el 61% de los pacientes eran hombres. La mayoría de los pacientes eran blancos (70%). Aproximadamente tres cuartas partes de los pacientes tuvieron histología no escamosa (74%), el 10% tuvieron mutación EGFR conocida, el 0,2% tuvieron reordenamiento de ALK conocidas, el 10% tuvieron metástasis del SNC al inicio, y la mayoría de los pacientes eran fumadores actuales o previos (82%). El estado funcional ECOG inicial fue 0 (37%) o 1 (63%). El 75% de los pacientes recibieron solo un régimen terapéutico previo basado en platino.

El objetivo primario fue la mediana de SG medido tanto en la población de intención de tratar como en un subgrupo basado en el estado de PD-L1 $\geq 1\%$ en CT o CI. Los objetivos secundarios del estudio incluyeron TRO y DdR evaluados por el investigador (medidos por RECIST Versión 1.1), SLP y seguridad. El análisis de eficacia principal se basó en los primeros 850 pacientes, y el análisis de eficacia secundaria incluyó a los 1.225 pacientes incluidos en el estudio.

Tabla 4. Características basales de la población por intención a tratar del estudio OAK.

	Atezolizumab (n=425)	Docetaxel (n=425)	Overall (N=850)
Age (years)			
Median (range)	63.0 (33.0–82.0)	64.0 (34.0–85.0)	64.0 (33.0–85.0)
Age ≥65 years	190 (45%)	207 (49%)	397 (47%)
Sex			
Male	261 (61%)	259 (61%)	520 (61%)
Female	164 (39%)	166 (39%)	330 (39%)
Race			
White	302 (71%)	296 (70%)	598 (70%)
Asian	85 (20%)	95 (22%)	180 (21%)
Black	5 (1%)	11 (3%)	16 (2%)
Other*	13 (3%)	9 (2%)	22 (3%)
Unknown	20 (5%)	14 (3%)	34 (4%)
ECOG performance status			
0	155 (36%)	160 (38%)	315 (37%)
1	270 (64%)	265 (62%)	535 (63%)
Tobacco use history			
Never	84 (20%)	72 (17%)	156 (18%)
Current	59 (14%)	67 (16%)	126 (15%)
Previous	282 (66%)	286 (67%)	568 (67%)
EGFR mutation			
Positive	42 (10%)	43 (10%)	85 (10%)
Negative	318 (75%)	310 (73%)	628 (74%)
Unknown	65 (15%)	72 (17%)	137 (16%)
EML4-ALK translocation			
Positive	2 (<1%)	0	2 (<1%)
Negative	223 (52%)	201 (47%)	424 (50%)
Unknown	200 (47%)	224 (53%)	424 (50%)
KRAS mutation			
Positive	26 (6%)	33 (8%)	59 (7%)
Negative	99 (23%)	104 (24%)	203 (24%)
Unknown	300 (71%)	288 (68%)	588 (69%)
Histology			
Non-squamous	313 (74%)	315 (74%)	628 (74%)
Squamous	112 (26%)	110 (26%)	222 (26%)
PD-L1 subgroups			
TC3 or IC3	72 (17%)	65 (15%)	137 (16%)
TC2/3 or IC2/3	129 (30%)	136 (32%)	265 (31%)
TC1/2/3 or IC1/2/3†	241 (57%)	222 (52%)	463 (54%)
TC0 and IC0	180 (42%)	199 (47%)	379 (45%)
Number of previous therapies in the locally advanced or metastatic setting			
1	320 (75%)	320 (75%)	640 (75%)
2	105 (25%)	105 (25%)	210 (25%)
Data are median (range) and n (%), unless otherwise indicated. ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group. IC=tumour-infiltrating immune cell.			
PD-L1=programmed death-ligand 1. TC=tumour cell. *Other includes American Indian, Alaska native, Hawaiian native, other Pacific Islander, other, and multiple.			
†Tumour tissue for eight patients was not evaluable for TC1/2/3 or IC1/2/3.			
Table 1: Baseline characteristics of the intention-to-treat primary population			

Resultados de eficacia

Con un seguimiento mínimo de 19 meses, en la población de intención a tratar, la supervivencia global mejoró con atezolizumab en comparación con docetaxel, 13,8 meses (IC 95% 11,8-15,7) vs. 9,6 meses (IC 95% 8,6-11,2); HR 0,73 (95 % IC 0,62-0,87; $p = 0,0003$), y tasa de supervivencia a los 12 y 18 meses fue 55% vs 41%, y 40% vs 27% respectivamente.

La SG en la población TC 1/2/3 o IC 1/2/3 mejoró con atezolizumab ($n = 241$) en comparación con docetaxel ($n = 222$), mediana de SG 15,7 meses 95% IC 12,6-18,0) con atezolizumab vs 10,3 meses (95% IC 8,8-12) con docetaxel, HR 0,74 (95% IC: 0,58-0,93; $p = 0,0102$).

Figura 6. Mediana de supervivencia en el estudio OAK en población ITT

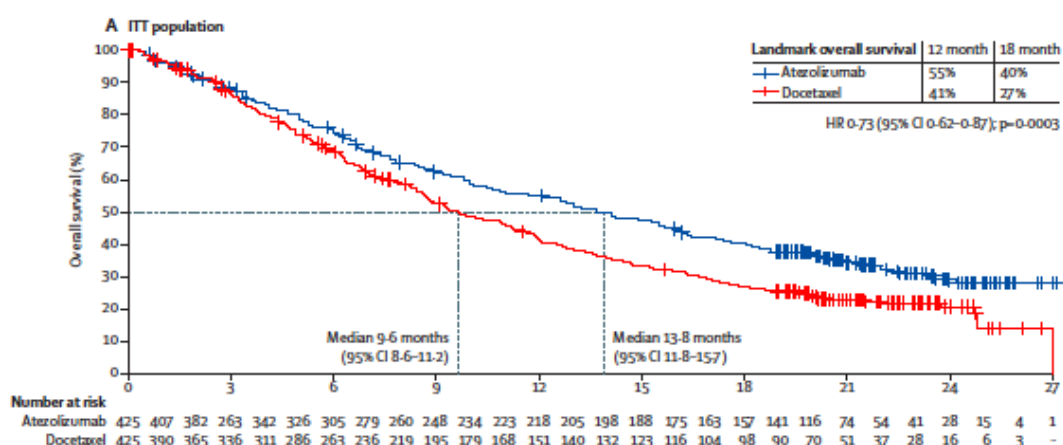
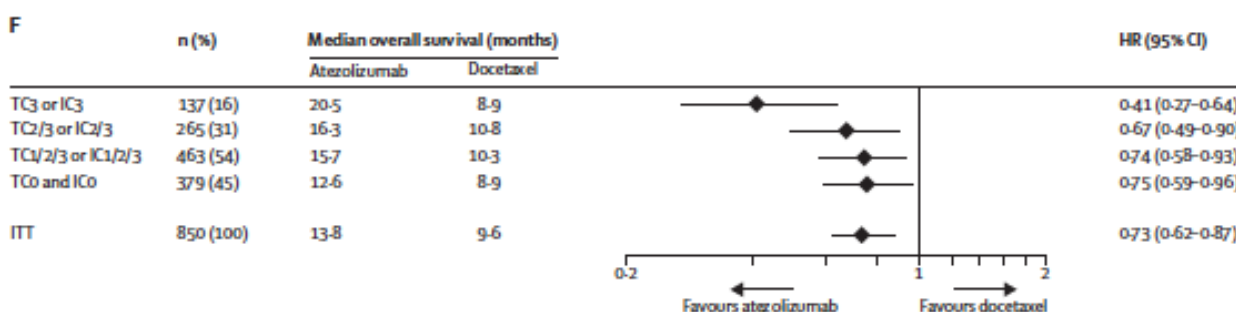


Figura 7. Mediana de supervivencia por subgrupos de expresión de PD-L1



El subgrupo de pacientes con PD-L1 bajo o indetectable (TC0 e IC0) también mejoró la supervivencia con atezolizumab de manera estadísticamente significativa [Mediana SG 12,6 meses vs. 8,9 meses; HR 0,75 (95% IC: 0,59 - 0,96; p=0,0205)].

El subgrupo de pacientes con PD-L1 alto (TC $\geq 50\%$ ó IC $\geq 10\%$) es el que más mejoró la supervivencia con atezolizumab de manera estadísticamente significativa [Mediana SG 20,5 meses vs. 8,9 meses; HR 0,41 (95% IC: 0,27 - 0,64; p<0,0001)].

El análisis del test de interacción del tratamiento con los grupos de PD-L1 mutuamente excluyentes indicaba un efecto modificador de PD-L1 sobre la supervivencia global. Este efecto se atribuyó al gran impacto en ganancia de supervivencia global que tenía el subgrupo de más alto nivel de expresión de PD-L1 (TC 3 o IC3). Por ese motivo, con el objeto de evaluar la contribución independiente de la expresión PD-L1 en células tumorales o células inmunes infiltrantes en tumor, se analizaron subgrupos no superpuestos. En el subgrupo TC1/2/3 e IC0, la mediana de supervivencia global fue 13.2 meses (IC 95% 7.8 – 20.5) con atezolizumab y 12.0 meses (3.7 – 14.7) con docetaxel (HR 0.72 [IC 95% 0.36 -1. 45]). En el subgrupo TC0 e IC1/2/3, la mediana de supervivencia global fue de 14.3 meses (IC 95% 10.6 - 18.4) con atezolizumab y 9.8 meses (7.3 - 13.7) con docetaxel (HR 0.73, IC 95% 0.52 – 1.02). Estas estimaciones de HR de supervivencia global en ambos subgrupos fueron similares a las observadas para la población por ITT, los tamaños de muestra fueron más pequeños y los IC del 95% cruzaron el 1, por lo tanto, los resultados de beneficio en estos subgrupos no pueden ser considerados como concluyentes.

Figura 8. Mediana de supervivencia en el estudio OAK en población TC1/2/3 o IC1/2/3

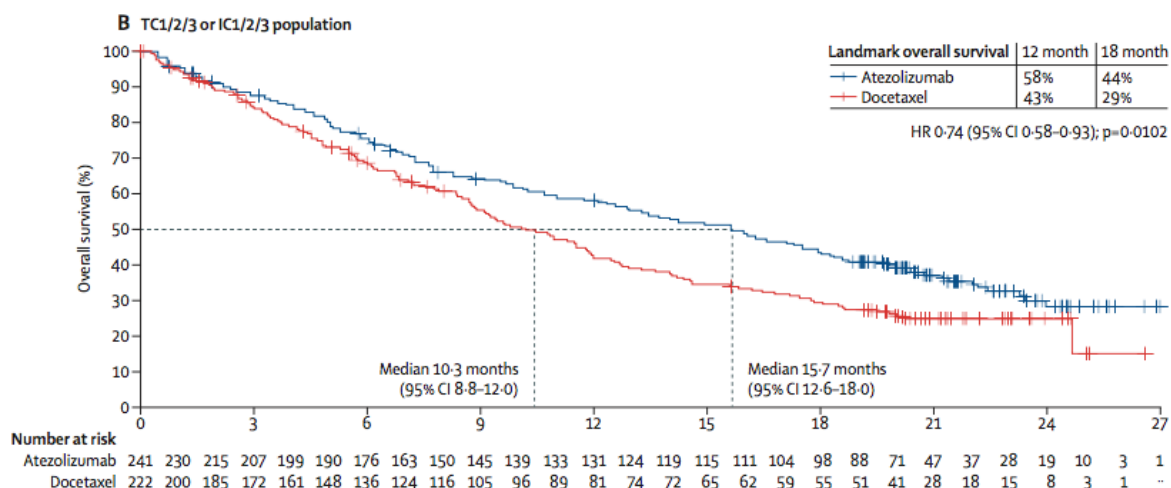
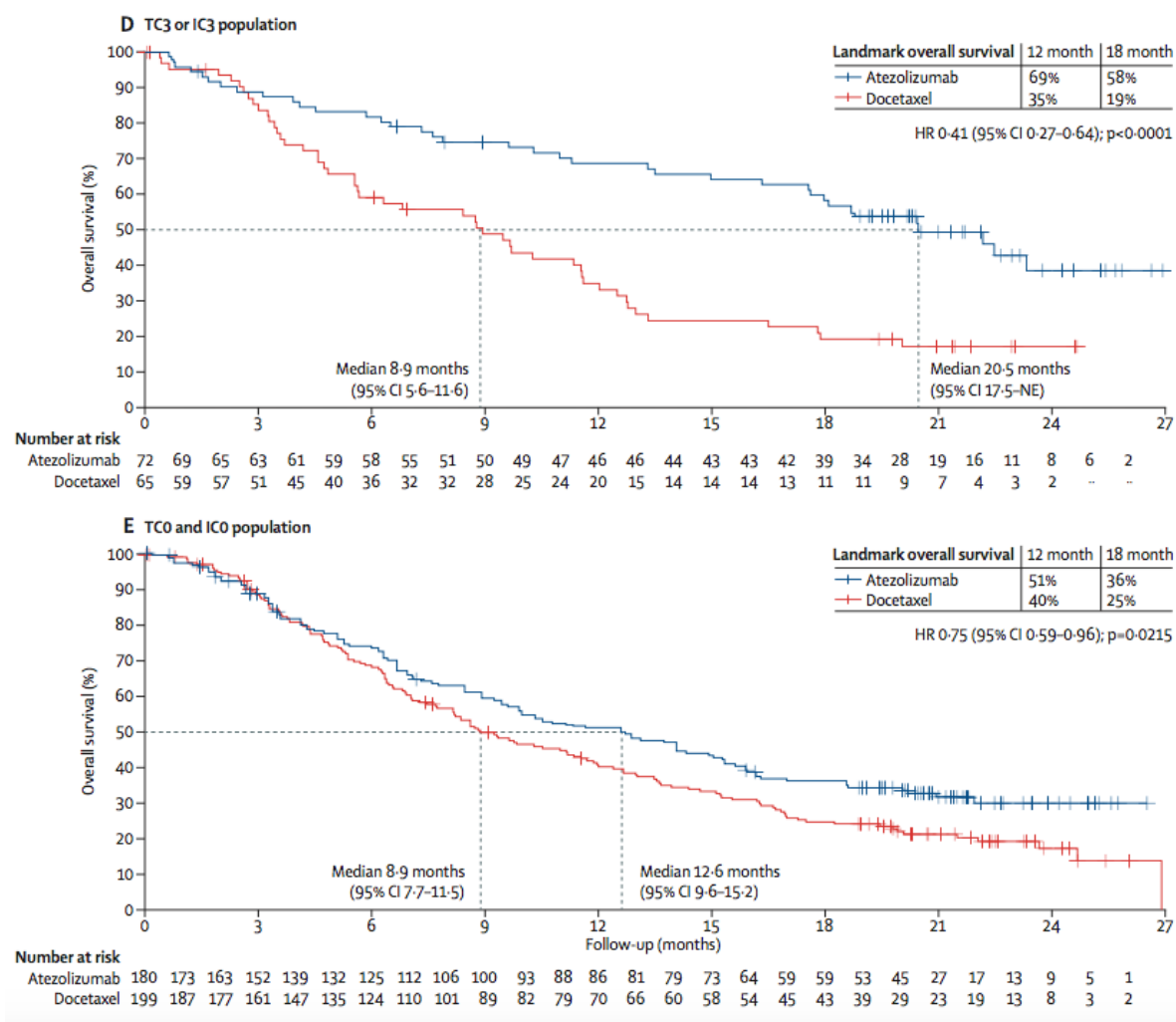
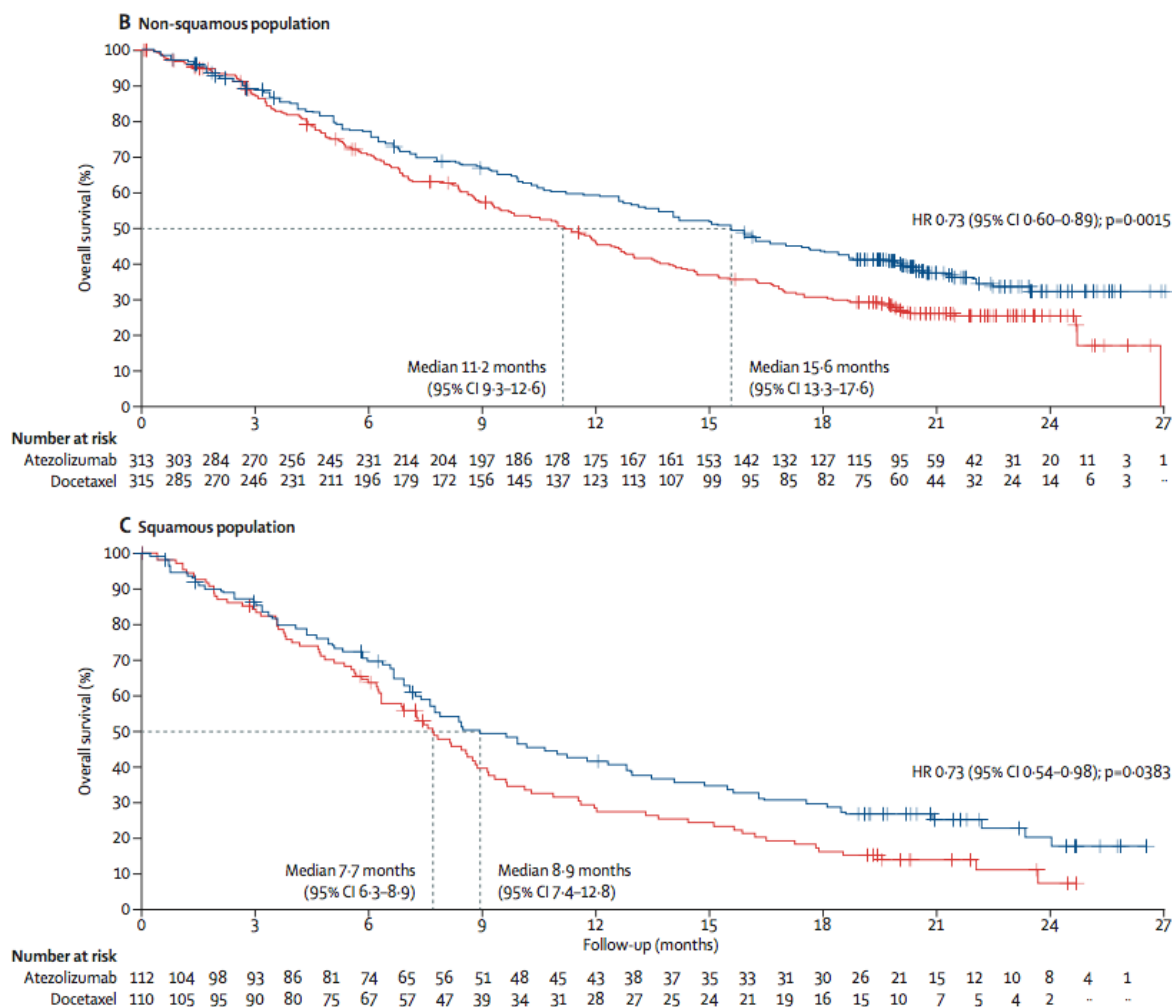


Figura 9. Mediana de supervivencia en el estudio OAK en población TC3 o IC3 y TC0 y IC0



La mejora global de la supervivencia fue similar en pacientes con enfermedad de histología escamosa (HR 0,73 [95% IC 0,54 - 0,98; p=0,038; mediana de SG de 8,9 frente a 7,7 meses para atezolizumab y docetaxel, respectivamente], y no escamosa (HR 0,73 [95% IC 0,60 – 0,89; p=0,0015; mediana de SG de 15,6 frente a 11,2 meses para atezolizumab y docetaxel, respectivamente]).

Figura 10. Medianas de supervivencia en el estudio OAK según histología.



La mejora en SG observada fue consistente con la demostrada a través de los subgrupos de pacientes incluyendo aquellos con metástasis cerebrales al inicio (HR de 0,54, IC 95%: 0,31; 0,94; mediana de SG de 20,1 frente a 11,9 meses para atezolizumab y docetaxel respectivamente) y pacientes que nunca fueron fumadores (HR de 0,71, IC 95%: 0,47; 1,08; mediana de SG de 16,3 frente a 12,6 meses para atezolizumab y docetaxel, respectivamente). Sin embargo, los pacientes con mutaciones de EGFR no mostraron mejoría en la SG con atezolizumab en comparación con docetaxel (HR de 1,24, IC 95%: 0,71; 2,18; mediana de SG de 10,5 frente a 16,2 meses para atezolizumab y docetaxel, respectivamente).

Para todos los pacientes tratados, la mediana de duración del tratamiento fue de 2,1 meses para el brazo de docetaxel y 3,4 meses para el brazo de atezolizumab. La SLP

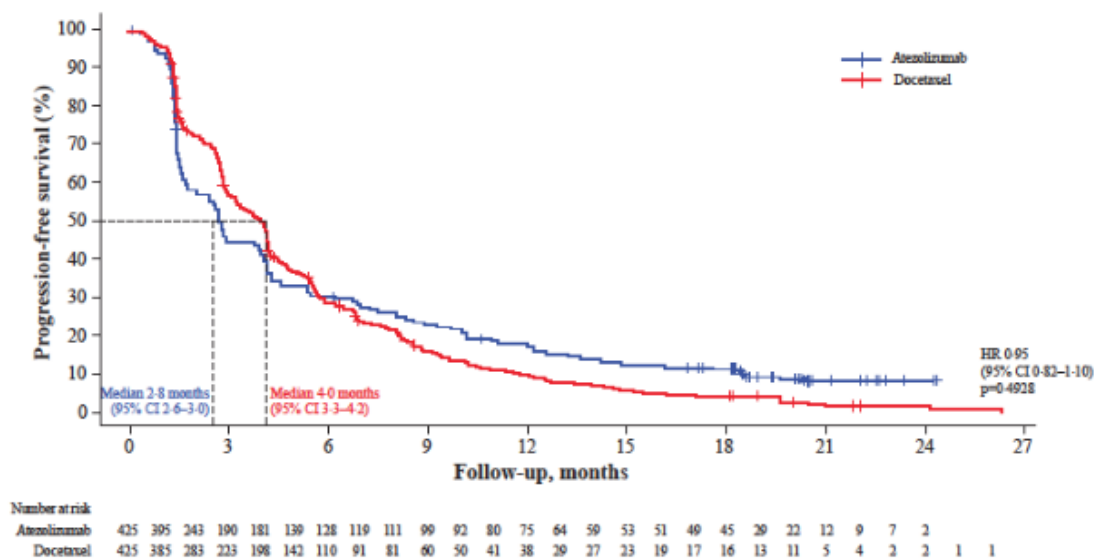
evaluada por el investigador (RECIST v1.1), fue de 2,8 meses para atezolizumab frente a 4 meses para docetaxel (HR 0,95 [95% IC 0,82 - 1,10], con un porcentaje de eventos alcanzados del 89% y 88%, respectivamente. Respecto a la TRO en la población ITT fue de 14 vs 13%, con una mediana de DdR de 16,3 vs 6,2 meses para atezolizumab y docetaxel, respectivamente.

Tabla 5. Resumen de la eficacia de atezolizumab vs. docetaxel en el estudio OAK

	Atezolizumab (n=425)	Docetaxel (n=425)	HR (95% CI)	p value
Progression-free survival (ITT population)				
Patients with event (%)	380 (89%)	375 (88%)	0.95 (0.82-1.10)	0.49
Median (months; 95% CI)	2.8 (2.6-3.0)	4.0 (3.3-4.2)	..	..
Objective response rate (ITT population)				
Objective response (%)	58 (14%)	57 (13%)	..	..
Complete response (%)	6 (1%)	1 (<1%)	..	..
Partial response (%)	52 (12%)	56 (13%)	..	..
Stable disease (%)	150 (35%)	177 (42%)	..	..
Progressive disease (%)	187 (44%)	117 (28%)	..	..
Missing or unevaluable (%)	30 (7%)	74 (17%)	..	..
Duration of response (ITT population)*				
Median (months; 95% CI)	16.3 (10.0-NE)	6.2 (4.9-7.6)	0.34 (0.21-0.55)	<0.0001
Progression-free survival (TC1/2/3 or IC1/2/3)				
Patients with event (%)	216/241 (90%)	193/222 (87%)	0.91 (0.74-1.12)	0.38
Median (months; 95% CI)	2.8 (2.6-4.0)	4.1 (2.9-4.3)	..	..
Objective response (TC1/2/3 or IC1/2/3)				
Objective response	43/241 (18%)	36/222 (16%)	..	..
Complete response	5/241 (2%)	1/222 (<1%)	..	..
Partial response	38/241 (16%)	35/222 (16%)	..	..
Stable disease	79/241 (33%)	85/222 (38%)	..	..
Progressive disease	102/241 (42%)	59/222 (27%)	..	..
Missing or unevaluable	17/241 (7%)	42/222 (19%)	..	..
Duration of response (TC1/2/3 or IC1/2/3)†				
Median (months; 95% CI)	16.0 (9.7-NE)	6.2 (4.9-9.2)	0.38 (0.22-0.65)	0.0003
HR was stratified for progression-free survival in the ITT and TC1/2/3 or IC1/2/3 populations; unstratified for other subgroups and duration of response. *n=58 for the atezolizumab group and n=57 for the docetaxel group. †n=43 for the atezolizumab group and n=36 for the docetaxel group. HR=hazard ratio. IC=tumour infiltrating immune cells. ITT=intention-to-treat. NE=not evaluable. TC=tumour cell.				
Table 2: Summary of key efficacy results				

Figura 11. Supervivencia libre de progresión en el estudio OAK en población ITT

A
ITT

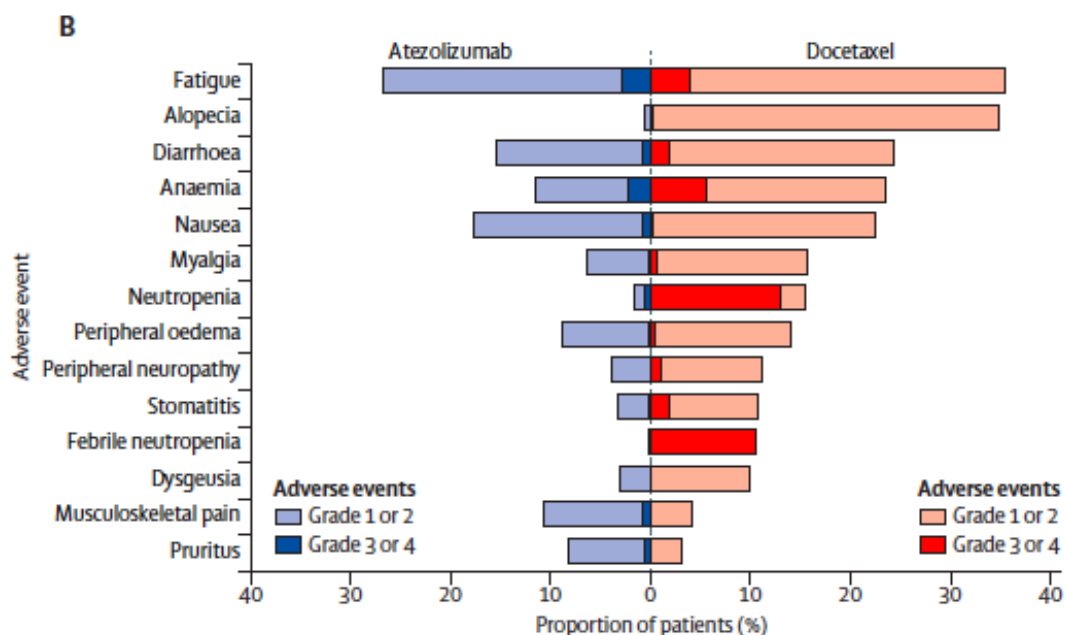


Atezolizumab prolongó el tiempo hasta el deterioro del dolor en el tórax referido por el paciente por la escala EORTC QLQ-LC13 en comparación con docetaxel (HR de 0,71, IC 95%: 0,49; 1,05; la mediana no se alcanzó en ninguno de los dos brazos). El tiempo hasta el deterioro en otros síntomas del cáncer de pulmón (p.ej. tos, disnea, y dolor de brazo/hombro) medido por la escala EORTC QLQ-LC13 fue similar entre atezolizumab y docetaxel. Estos resultados deben ser interpretados con cautela debido al diseño abierto del estudio.

Resultados de seguridad

Con una mediana de duración de tratamiento de 3,4 meses con atezolizumab y 2,1 meses para docetaxel, los eventos adversos de cualquier causa y grado fueron del 94% y 96% para atezolizumab y docetaxel, respectivamente, de los cuales se relacionaron con el tratamiento el 64% y el 86%, respectivamente. Los eventos adversos de cualquier causa de grado 3 o 4 se notificaron en 227 (37%) de 609 pacientes tratados con atezolizumab y 310 (54%) de 578 pacientes tratados con docetaxel. Hubo menos EAs relacionados con el tratamiento con atezolizumab que con docetaxel, incluyendo eventos de grado 3 o 4 (90 [15%] de 609 pacientes vs. 247 [43%] de 578 pacientes).

Figura 12. EAs en el estudio OAK



En relación a los EAs inmuno-mediados, se incluyeron neumonitis (seis [1%] pacientes en cualquier grado; cuatro [0,7%] pacientes de grado 3), hepatitis (dos [0,3%] pacientes, ambos de grado 3) y colitis (dos [$<1\%$] pacientes, ambos de grado 2).

Ocurrieron EAs que condujeron al abandono del tratamiento en 46 (8%) de 609 pacientes con atezolizumab y en 108 (19%) de 578 pacientes con docetaxel. No hubo muertes relacionadas con atezolizumab y una relacionada con docetaxel (infección del tracto respiratorio).

Conclusiones

El estudio OAK es el primer estudio fase 3 aleatorizado que muestra resultados de una terapia dirigida contra PD-L1, atezolizumab, y resultando en una mejora clínicamente relevante en la SG en comparación con docetaxel en pacientes con CPNM previamente tratados, independientemente de la expresión de PD-L1 o de la histología del tumor (estadísticamente significativa en estos subgrupos de pacientes), con un perfil de seguridad más favorable comparado con docetaxel.

Atezolizumab es el primer inhibidor del punto de control inmunitario en proporcionar un beneficio de supervivencia global en poblaciones de pacientes que históricamente son menos sensibles a estos agentes, incluyendo pacientes con niveles bajos o no detectables de expresión de PD-L1.

4.3.3. Evaluación de la validez del ensayo y utilidad práctica de los resultados

Los estudios BIRCH y FIR incluyeron pacientes seleccionados por su positividad en PD-L1 en distintas líneas de tratamiento (1L, 2L, 3L +), mientras que el estudio OAK, POPLAR y FIR incluyeron pacientes con enfermedad localmente avanzada o metastásica que había progresado durante o después de un régimen de tratamiento que contenía platino, pero independientemente de su expresión de PD-L1. Además, se incluyeron pacientes con mutación de EGFR o translocación de ALK que habían sido previamente tratados con un inhibidor específico.

Los criterios de elegibilidad son los habituales para estudios en esta indicación y para los fármacos del grupo de los inhibidores del punto de control inmunológico. Los ensayos excluyen a pacientes con un ECOG mayor de 1, hecho que no siempre se ajusta a la práctica clínica, ya que muchos pacientes con CPNM metastásico pueden presentar un ECOG >1. No obstante, esta exclusión no es infrecuente en estudios de estas características. De la misma manera, y al igual que otros medicamentos comparados con docetaxel para la misma indicación, se desconoce el efecto de atezolizumab en pacientes con metástasis cerebrales activas.

El BIRCH y el FIR fueron estudios de un solo brazo que evaluaron como objetivo primario la ORR. La ORR en estudios de un único brazo es un objetivo válido y que se obtiene más fácilmente que la SLP o la SG y permite dar una idea inicial de la eficacia del fármaco. Los estudios OAK y POPLAR son estudios de fase III y II, respectivamente, aleatorizados, abiertos, a dos brazos de tratamiento. Se eligió docetaxel como brazo comparador en ambos estudios, porque se consideraba en esos momentos el estándar para esta población de pacientes en segunda línea de tratamiento y tiene que ser considerado como el comparador adecuado. El objetivo primario de ambos estudios fue la supervivencia global, por lo que el diseño abierto del estudio se considera adecuado en esta situación, debido a la dificultad de enmascarar el tratamiento con docetaxel. Se utilizaron pocos factores de estratificación (la expresión de PD-L1, la histología y el número de líneas de quimioterapia previa).

La aleatorización de los estudios POPLAR y OAK utilizó el sistema de "aleatorización por bloques permutados". A pesar de los tamaños de bloques grandes y aleatoriamente variados, este procedimiento de aleatorización aún puede conducir a sesgos y conducir a un desequilibrio en los factores que no están incluidos en la estratificación. Sin embargo, dado que los factores clínicos más importantes se incluyen en la estratificación, no debería preocupar el uso de la aleatorización por bloques permutados en los estudios POPLAR y OAK.

En los estudios POPLAR y OAK se incluyeron varios objetivos secundarios de eficacia, además de análisis tanto por ITT como exploratorio de biomarcadores. También se incluyeron los resultados de salud reportado por pacientes (PRO).

Los inhibidores del punto de control inmunológico pueden requerir tiempo adicional para confirmar un efecto medible o clínico en comparación con la quimioterapia citotóxica tradicional. Con el fin de evitar casos de pseudoprogresión, que es un problema reconocido con los inhibidores de punto de control inmune, se implementaron los criterios RECIST modificados. Se realizó una evaluación consecutiva ≥ 4 semanas a partir de la fecha en la que se documenta progresión por primera vez. Esta evaluación consecutiva

debería ser capaz de detectar casos de pseudoprogresión y se considera adecuada en el diseño del estudio.

El tamaño muestral inicial del estudio OAK fue de 850 pacientes y posteriormente se incrementó hasta 1300 pacientes para aumentar la potencia estadística y demostrar un beneficio en supervivencia en pacientes con alta expresión de PD-L1 (TC3 o IC3), asumiendo una prevalencia del 20%. El número de pacientes reclutados finalmente fue de 1225. También se incrementó el tiempo de seguimiento para permitir el análisis de la separación tardío de las curvas de supervivencia, por lo que el protocolo se enmendó el 28 de Enero de 2016 para determinar la supervivencia global en la población por intención a tratar y en la población TC1/2/3 o IC1/2/3 en un objetivo co-primario (se dividió el alfa en la población ITT [alfa=3%] y en la población TC1/2/3 o IC1/2/3 [alfa=2%]), lo que permitía una potencia estadística con los primeros 850 pacientes del 95.3% en la población por ITT y del 98.6% en la población TC1/2/3 o IC1/2/3. Por este motivo el análisis de eficacia se realizó con 850 pacientes aleatorizados y el primer análisis de supervivencia global se planificó cuando el 70% de los pacientes hubieran fallecido. Un comité independiente monitorizó los datos de seguridad.

De los 2050 pacientes elegibles para el estudio OAK, 825 pacientes no superaron el screening, la mayoría (612 pacientes) por no cumplir los criterios de elegibilidad del estudio, pero no se especifican los motivos. Es posible que, al igual que ocurre con otros estudios de población seleccionada, un porcentaje significativo de estos pacientes no tuvieran material tumoral suficiente para determinar la expresión de PD-L1 o que este material no fuera válido para el análisis de PD-L1.

Las tasas de respuesta observadas en el estudio BIRCH estaban en el rango de 17% a 27% en la cohorte 2 y 3 (2L y 3L respectivamente) que son superiores en comparación con las tasas de control históricas. En el estudio POPLAR y OAK, las tasas de respuestas de atezolizumab eran del 15% y 14%, respectivamente, similares a las del brazo control, docetaxel. Sin embargo, la duración de respuesta era significativamente más prolongada con atezolizumab que con docetaxel. Por otro lado, la mediana de SLP no difirió entre docetaxel y atezolizumab en los estudios POPLAR y OAK. Únicamente el grupo con alta expresión de PD-L1 presentaba una mejoría en SLP con atezolizumab frente a docetaxel: era una tendencia no significativa en el estudio POPLAR y fue estadísticamente significativa en el estudio OAK. En definitiva, existe consistencia en términos de eficacia a lo largo de los diferentes estudios de atezolizumab en CPNM, pero no parece que la eficacia medida en términos de tasa de respuesta o SLP sean buenos subrogados de beneficio de supervivencia a atezolizumab. Esto es algo que también se ha observado con otros inhibidores del punto de control inmunológico como nivolumab y pembrolizumab.

El estudio OAK mostró una mediana de SG para atezolizumab de 13.8 meses frente a 9.6 meses para docetaxel y una HR de 0.73 (IC 95%: 0.62, 0.87, $p < 0.0003$) para la población general. El estudio POPLAR mostró una mediana de SG para atezolizumab de 12.6 meses frente a 9.7 meses para docetaxel y una HR de 0.73 (IC del 95%: 0,56, 0,80, $p < 0,0404$) para la población general. A pesar de que no estaba contemplado el sobrecruzamiento de tratamiento tras progresión en los estudios, hubo diferencias en las terapias posteriores recibidas por los pacientes. En el estudio OAK, un 17% de los pacientes asignados a docetaxel recibió posteriormente tratamiento con inmunoterapia, en su mayoría nivolumab, comparado con el 4% de los pacientes asignados al brazo de atezolizumab. Por el contrario, la proporción de pacientes que recibieron quimioterapia (fundamentalmente docetaxel) fue mayor en el grupo de tratamiento asignado a

atezolizumab que en el brazo de docetaxel (41% vs 31%, respectivamente). Cada vez hay más facilidad para que los pacientes puedan acceder a tratamientos con inmunoterapia, por lo que es previsible que sea cada vez más frecuente que los pacientes que reciben quimioterapia en el brazo control reciban inmunoterapia posterior. Esto puede generar desbalances que pueden aminorar el beneficio en SG del brazo experimental. En concreto, este hecho pudo favorecer la SG de los pacientes asignados a la rama de docetaxel y está en línea con lo observado en el estudio KEYNOTE-010, donde el 13% de los pacientes asignados a docetaxel recibió inmunoterapia posterior, frente al 1% que lo hizo después de recibir tratamiento con pembrolizumab.

En el estudio POPLAR, el análisis de subgrupos muestra resultados consistentes en la mayoría de los subgrupos. Se observa que el efecto del atezolizumab parece ser independiente del sexo, la edad y el ECOG. Los pacientes en el grupo de atezolizumab con un tratamiento previo tuvieron una mejor supervivencia que aquellos en el grupo de docetaxel (HR no estratificada de 0,56; IC del 95%: 0,39; 0,79) pero este beneficio en SG no fue significativo para los pacientes con dos terapias anteriores, pero el estudio no contaba con la potencia para este análisis de subgrupos, por lo tanto, este resultado puede no ser válido. Además, el efecto del atezolizumab parece ser mayor en los pacientes con histología no escamosa. La HR en el subgrupo escamoso es de 0,8, pero el IC del 95% (0,49, 1,30) es amplio como resultado del bajo número de pacientes en este subgrupo y los resultados deben ser interpretados con precaución.

En el estudio OAK, los subgrupos de histología escamosa y no escamosa, los subgrupos TC3 o IC3, TC2/3 o IC2/3, TC1/2/3 o IC1/2/3 y TC0 e IC0 tratados con atezolizumab mostraron una mejora de la SG en comparación con los pacientes tratados con docetaxel. En todos los subgrupos de expresión PD-L1 definidos por diferentes puntos de corte TC o IC, las estimaciones individuales de los HR para supervivencia global fueron iguales o inferiores a 0,82. No obstante, al tomar en cuenta el subgrupo TC0/IC0, la inspección visual de las curvas de supervivencia global muestra una separación de las curvas más tardía que la observada en la población por ITT o que en la población TC1/2/3 ó IC1/2/3 y empieza a separarse más allá de los 3 meses por lo que los datos de supervivencia global pueden que sean aún inmaduros y sea necesario actualizarlos en el tiempo. La magnitud del beneficio en supervivencia, sin embargo, es similar a la observada en la población por ITT.

En conjunto, los estudios POPLAR y OAK están metodológicamente bien diseñados y ejecutados, con resultados consistentes y válidos. Los resultados de los estudios OAK y POPLAR han demostrado una mejoría clínicamente significativa de la SG en comparación con docetaxel en pacientes adultos con CPNM avanzado que tienen progresión de la enfermedad tras quimioterapia previa. El efecto del atezolizumab parece no depender del nivel de expresión de PD-L1, la histología o el número de terapias previas.

4.3.4. Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones

En el momento actual, no hay revisiones sistemáticas salvo las que realizaron las agencias reguladoras (FDA y EMA) para dar la indicación.

4.3.5. Guías de Práctica clínica y evaluación de otras fuentes secundarias

Guías de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN), versión 8.2017:

El panel del NCCN recomienda preferentemente la terapia con agentes reguladores de puntos de control inmunológico basándose en la mejora de supervivencia, mayor duración

de la respuesta, y menos efectos adversos (EAs) en comparación con los agentes quimioterápicos citotóxicos.

Desde la actualización de 2017 (versión 4), el panel de NCCN elevó el grado de recomendación de Atezolizumab a categoría 1 con respecto a la anterior versión basado en los resultados del ensayo clínico fase 3 OAK. Anteriormente la recomendación era de categoría 2A basada en datos preliminares de un ensayo aleatorizado fase 2, (POPLAR), y en la reciente aprobación de atezolizumab por parte de la FDA. Se recomienda el uso de Atezolizumab (categoría 1) en progresión a una primera línea de terapia sistémica, en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (histología escamosa o no escamosa) con PS 0-2 y que no hayan recibido previamente Pembrolizumab. Los niveles de expresión de PD-L1 no son requeridos para la prescripción de atezolizumab aunque pueden proporcionar información útil.

Guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO), 2016

La inmunoterapia con inhibidores del punto de control inmunológico anti-PD1/PD-L1 son incorporadas en la última edición de las guías ESMO. Las guías clínicas de ESMO de 2016 recomiendan el tratamiento con anticuerpos anti-PD-1 como tratamiento de segunda línea en aquellos pacientes que presentan progresión tras la quimioterapia. Nivolumab representa una opción de tratamiento en cáncer de pulmón avanzado con histología no-escamosa y recomienda su uso en segunda línea basado en los datos del estudio Checkmate-057 [recomendación I, B; ESMO-MCBS v1.0 score: 5]. Los pacientes con expresión positiva de PD-L1 obtienen una ganancia en supervivencia frente a docetaxel [I, B], mientras que en los tumores PD-L1 negativos, docetaxel y nivolumab muestran similares resultados de supervivencia global, si bien el perfil de toxicidad es más favorable a nivolumab [II, A]. Basado en el estudio KEYNOTE-010, pembrolizumab es otra opción de tratamiento en segunda línea, pero también en tercera línea cáncer de pulmón avanzado con histología no-escamosa, y que tenga una expresión de PD-L1 positiva [I, A; ESMO-MCBS v1.0 score: 3 si PD-L1 <1%; 5 si PDL1 >50%].

En pacientes con histología escamosa, Nivolumab se recomienda en segunda línea sin necesidad de determinar PD-L1, basado en los resultados del ensayo clínico Checkmate-017 [I, A; ESMO-MCBS v1.0 score: 5]. Basado en el estudio KEYNOTE-010, pembrolizumab es otra opción de tratamiento en segunda línea en pacientes con histología escamosa de pulmón con expresión positiva de PD-L1, pero también en tercera línea [I, A; ESMO-MCBS v1.0 score: 3 si PD-L1 <1%; 5 si PDL1 >50%].

Las guías ESMO publicadas en Septiembre de 2016 no recogen todavía la recomendación de Atezolizumab al ser anteriores a la publicación de los resultados del ensayo OAK.

4.4. Características comparadas con otros medicamentos en la misma indicación

Tabla 6. Comparación con otros medicamentos similares				
Nombre	Atezolizumab	Nivolumab	Pembrolizumab	Nintedanib
Presentación	Viales de 20 ml con 1200 mg (60 mg/ml)	Viales 40 mg/4 mL (10 mg/mL) y 100 mg/10 mL (10 mg/mL)	Viales de 50mg como polvo liofilizado (25mg/ml una vez reconstituido)	Cápsulas blandas de 100 mg y 150 mg
Posología	1.200 mg IV cada 21 días	3 mg/Kg IV cada 2 semanas	2 mg/Kg IV cada 21 días	200 mg/12 horas VO d+2 a +21 en combinación con docetaxel 75 mg/m2 IV cada 21 días.
Características diferenciales	IgG1 anti-PD-L1	IgG4 anti-PD1	IgG4 anti-PD1	Inhibidor tirosina kinasa anti-VGFR, PDGFR, FGFR
Histología escamosa y no escamosa	Escamoso/no-escamoso (OAK)	Escamoso (CM 017) /no-escamoso (CM 057)	Escamoso/no-escamosos (KN-010)	Adenocarcinoma (LUME Lung 1)
Línea de tratamiento	2L-3L (25%)	2L	2L-3L (29%)	2L
Selección por PD-L1 (clon)	Prospectiva (SP142) TC 0/1/2/3 IC 0/1/2/3	Ninguna Retrospectiva (22-8)	Prospectiva (22C3) TPS $\geq 1\%$	Ninguna PD-L1 no disponible

4.5. Características comparadas con otros medicamentos en la misma indicación

Actualmente, existen dos tratamientos inhibidores del punto de control inmunológico autorizados en España para el tratamiento del CPNM que han progresado a quimioterapia de primera línea basada en platino. Los dos fármacos autorizados son nivolumab y pembrolizumab y ambos son inhibidores de PD-1, a diferencia del atezolizumab que es un inhibidor de PD-L1. No existen estudios comparativos entre ninguno de estos fármacos entre sí, por lo que las comparaciones deben ser realizadas de forma indirecta y, por tanto, son difíciles y deben ser consideradas con cautela. Los datos disponibles para revisar son los obtenidos de los ensayos CheckMate 017 y 057 (nivolumab) y el estudio KEYNOTE-010 (pembrolizumab). Son todos ensayos clínicos aleatorizados fase III en los que el tratamiento estándar que se utiliza como brazo comparador es docetaxel 75 mg/m². Sin embargo, existen diferencias en la población incluida en los diferentes ensayos. La mayor diferencia entre los distintos inmunoterápicos a comparar estriba en la determinación de PD-L1 como posible biomarcador, el sobrecruzamiento posterior a recibir docetaxel y la estratificación de histologías escamosa/no escamosa y el número de líneas previas recibidas por el paciente.

En histología no escamosa, tanto nivolumab como la combinación de docetaxel con nintedanib, consiguen por primera vez medianas de supervivencia global superiores a los 12 meses en la indicación de segunda línea de CPNM frente a los históricos 9 meses de docetaxel. La combinación de docetaxel con el triple inhibidor angiokinasas nintedanib se evaluó en 1314 pacientes en segunda línea de CPNM en el estudio LUME Lung 1. Comparado con docetaxel, la combinación de nintedanib con docetaxel reportó un

aumento significativo en supervivencia global para pacientes con histología adenocarcinoma (SG 12.6 vs. 10.3 meses, HR 0,82 IC 95%: 0,7-0,99). La tasa de supervivencia a 24 meses fue de 25,7% para nintedanib + docetaxel vs. 19,1% para docetaxel. Este beneficio era más notable en pacientes que progresaron en menos de 9 meses desde el inicio de tratamiento de primera línea (objetivo secundario; HR 0,75 IC 95%: 0,60-0,92) o con enfermedad refractaria a primera línea (análisis exploratorio; HR 0,62 IC 95%: 0,41-0,94). La combinación de nintedanib con docetaxel se asociaba a mayor incidencia de eventos adversos gastrointestinales y elevación transitoria de transaminasas, aunque no existía un impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes. No es posible determinar la magnitud de la eficacia en función de la expresión de PD-L1 dado que el desarrollo de estudio LUME Lung 1 fue anterior al desarrollo de la inmunoterapia.

Nivolumab se evaluó en CPNM histología no escamosa en pacientes que habían progresado a tratamiento previo en un ensayo clínico fase 3 (CheckMate 057). La mediana de supervivencia fue de 12.2 meses con nivolumab vs. 9,4 meses para docetaxel (HR 0,73, IC 95%: 0,59-0,89). La tasa de supervivencia a 24 meses fue de 29% para nivolumab vs. 16% para docetaxel. Nivolumab se asociaba a menos efectos secundarios grado 3-5 que docetaxel (10% vs. 54%, respectivamente). Aunque la mayoría de pacientes con histología no escamosa se beneficiaban de nivolumab, existía un pequeño exceso de progresiones precoces/muertes con nivolumab durante los primeros 3 meses, que se traducían en un sobrecruzamiento de las curvas de supervivencia a los 6 meses. En estudios post-hoc se identificaron posibles factores de riesgo de muerte precoz que incluían factores de peor pronóstico y/o enfermedad más agresiva combinada con una nula o baja expresión de PD-L1. Además, para aquellos pacientes con expresión baja o negativa para PD-L1 no existían diferencias en supervivencia global respecto a docetaxel, aunque sí presentaban una mejor tolerancia al tratamiento. El subgrupo que más se beneficiaba de nivolumab era el de los pacientes con elevada expresión de PD-L1 ($\geq 50\%$), si bien en el estudio CheckMate 057 existía un desbalance a favor de nivolumab, cuyo brazo de tratamiento contaba con un 43% más de pacientes con expresión PD-L1 $\geq 50\%$ que el brazo de docetaxel.

El único ensayo clínico de inmunoterapia desarrollado exclusivamente para histología epidermoide es el estudio fase 3 CheckMate 017, en el que nivolumab demostró una mejoría en supervivencia de 3,2 meses frente a docetaxel (9,2 meses vs. 6 meses, HR 0,59, IC 95% 0,44-0,79) y que representa la mejor HR reportada para este grupo de pacientes hasta la fecha de las opciones terapéuticas disponibles. La tasa de supervivencia a 24 meses fue de 23% para nivolumab frente al 8% con docetaxel. La expresión de PD-L1 determinada en el tumor no fue ni predictiva ni pronóstica para estos pacientes, independientemente del punto de corte utilizado. Los efectos secundarios grado 3 ó 4 se reportaron en 7% de los pacientes tratados con nivolumab frente al 55% con docetaxel.

Pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal anti-PD1. En el estudio KEYNOTE-010 se evaluaron 1034 pacientes a tratamiento con pembrolizumab (dosis de 2 mg/kg y 10 mg/kg) frente a docetaxel en pacientes con CPNM previamente tratados, tanto con histología escamosa como no escamosa, cuyos tumores fueran PD-L1 positivos (TPS $\geq 1\%$). La mayoría de pacientes tenían antecedentes de hábito tabáquico. La supervivencia global fue más prolongada para pembrolizumab que con docetaxel (pembrolizumab 2 mg/kg: HR 0,71, IC95%: 0,58-0,88; pembrolizumab 10 mg/kg: HR 0,61, IC95%: 0,58-0,88). El beneficio en supervivencia fue mayor para los pacientes con alta expresión de PD-L1

(TPS $\geq$ 50%): 14,9 vs 8,2 meses (HR 0,54; P=0.0002). Los efectos secundarios grado 3-5 fueron menores con pembrolizumab (13% a dosis de 2 mg/kg y 16% a dosis de 10 mg/kg) que con docetaxel (35%).

En el estudio KEYNOTE-010, en el análisis del subgrupo con histología no escamosa, la SG presentó un beneficio a favor de pembrolizumab siendo este beneficio mayor en aquellos pacientes con TPS $\geq$ 50% [HR 0,49 (IC95% 0,32-0,75) para pembrolizumab 2mg/kg vs. docetaxel] que en la población global TPS $\geq$ 1%; [HR 0,67 (IC95% 0,52-0,87)]. La SG en los pacientes con TPS 1-49% para esta misma histología y dosis de pembrolizumab fue de HR 0,77 (IC95% 0,55-1,08). En los pacientes con histología escamosa no se llega a alcanzar diferencia estadísticamente significativa en SG [HR: 0.88 (IC95% 0.55-1.39)], y el efecto parece independiente de la expresión de PD-L1. Por tanto, la evidencia es más robusta con nivolumab para histología escamosa, si bien con la información actualmente disponible sobre ambos medicamentos podrían ser alternativas de tratamiento válidas.

A pesar de existir una selección de pacientes con tumores positivos para PD-L1, pembrolizumab presenta en términos numéricos una supervivencia global inferior a la reportada con nivolumab en los estudios fase III. Esto puede ser explicado en parte por las diferencias en los tratamientos previos recibidos por los pacientes. En el estudio KEYNOTE-010 se incluyeron hasta un 29% de pacientes tratados con dos o más líneas previas de tratamiento, mientras que en los estudios CheckMate 017 y CheckMate 057 este porcentaje fue de solo un 1% y un 11%, respectivamente.

Atezolizumab, es un anticuerpo monoclonal anti-PD-L1, y a diferencia de pembrolizumab y nivolumab, demuestra un beneficio en supervivencia global en la población por intención a tratar de similar magnitud tanto para pacientes con tumores PD-L1 positivos (TC1/2/3 ó CI1/2/3) como negativos (TC0 y IC0). La mayor parte de los pacientes incluidos en el ensayo fase III OAK tenían antecedentes de tabaquismo, a pesar de lo cual, y a diferencia de los inhibidores de PD-1, en el análisis por subgrupos los no fumadores también podrían tener la misma magnitud de beneficio con atezolizumab que los fumadores. Al igual que en el estudio KEYNOTE-010, un 25% de los pacientes habían recibido 2 líneas de tratamiento previas. Los pacientes con histología no escamosa que recibieron atezolizumab tuvieron una mayor supervivencia global que los que recibieron docetaxel (15,6 vs. 11,2 meses, respectivamente; HR 0,73, IC 95% 0,6-0,89). La supervivencia global con atezolizumab solo fue levemente mejor en pacientes con histología epidermoide (8,9 vs. 7,7 meses, HR 0,73, IC 95% 0,54-0,98), si bien el número de pacientes con histología escamosa era inferior que el de no escamosa (222 vs. 628, respectivamente). Comparado con docetaxel, la toxicidad grado 3-4 fue favorable para atezolizumab (15% vs. 43%). No existen comparaciones directas de la toxicidad de los inhibidores anti-PD1 frente a los anti-PD-L1, y únicamente se desprenden de meta-análisis que sugieren una leve pero menor incidencia de neumonitis para los agentes anti-PD-L1 como atezolizumab (Khunger, Chest 2017; Pillai, Cancer 2018)

Finalmente, existe una diferencia en cuanto a la posología y administración de estos fármacos. Aunque nivolumab, pembrolizumab y atezolizumab son fármacos de administración intravenosa que deben ser iniciados y monitorizados por médicos especialistas con experiencia en el tratamiento del cáncer y que deberían ser administrados hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable, existen dos diferencias importantes que podrían afectar a la calidad de vida del paciente e impactar en el uso de recursos y en la carga asistencial a nivel hospitalario.

Por un lado, pembrolizumab se debe administrar mediante perfusión intravenosa durante 30 minutos, atezolizumab en 60 minutos la primera infusión y posteriormente si se tolera, en 30 minutos en sucesivas infusiones, mientras que el tiempo de perfusión recomendado para nivolumab es de 60 minutos (Ficha técnica EMA Nivolumab, Ficha técnica EMA Pembrolizumab, Ficha técnica EMA Atezolizumab). Por otro lado, la pauta posológica aprobada de nivolumab es de una administración cada 2 semanas, mientras que para pembrolizumab y atezolizumab es cada 3 semanas (Ficha técnica EMA). Por último, mientras que la dosis de nivolumab y pembrolizumab se ajustan al peso del paciente, la dosis de atezolizumab es fija, lo que minimiza riesgos de errores en la dosificación y variaciones a lo largo del tratamiento.

En definitiva, existen limitaciones de las comparaciones indirectas no ajustadas, y de las diferencias en los estudios CheckMate 057, CheckMate 017, KEYNOTE-010 y OAK, por lo que no permiten ser comparados en profundidad ni sacar mayores conclusiones. Junto a los anticuerpos inhibidores de PD-1, nivolumab y pembrolizumab, el anticuerpo anti-PD-L1 atezolizumab, muestra unos resultados válidos y consistentes de mejoría en la supervivencia de pacientes con CPNM que han fracasado a quimioterapia previa, que se consideran clínicamente relevantes y con un perfil de tolerancia mejor que docetaxel, independientemente de la expresión de PD-L1 y la histología.

4.6. Aplicabilidad y relevancia clínica

4.6.1. Posicionamiento según guías reguladoras internacionales

En Octubre de 2016 la FDA otorga la aprobación a atezolizumab para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico que han progresado a una terapia previa basada en platino. Los pacientes con alteraciones en EGFR o ALK deben haber progresado previamente además a una terapia específica para dichas alteraciones.

El día 29 de septiembre de 2017 la EMA publica el informe de evaluación pública Europea (EPAR) que emitió la aprobación final de atezolizumab como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPNM) localmente avanzado o metastásico después de quimioterapia previa. Los pacientes con mutaciones activadoras de EGFR o mutaciones tumorales positivas para ALK también deben haber recibido terapia dirigida antes de recibir atezolizumab.

La evaluación del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) de Reino Unido no ha emitido todavía un informe sobre la indicación de atezolizumab en cáncer de pulmón no microcítico. Se esperaba inicialmente para Diciembre de 2017.

4.6.2. Categorización

Las guías NCCN otorgan a Atezolizumab el más alto nivel de evidencia, categoría 1. Las guías ESMO aún no están actualizadas por lo que no se dispone de una evaluación.

4.6.3. Innovación

Al contrario que los tratamientos citostáticos convencionales para el manejo de los pacientes con CPNM avanzado, atezolizumab, actúa sobre el propio sistema inmune del paciente potenciando la capacidad del propio organismo para eliminar el tumor.

El sistema inmune ejerce una actividad transversal presente en todo el organismo, lo que dota a atezolizumab de un gran potencial terapéutico a lo largo de una gran variedad de tumores en los que el fármaco ya ha mostrado señales positivas de actividad entre los que destacan carcinoma urotelial, cáncer renal, cáncer de mama triple negativo, melanoma, y pulmón (clinicaltrials.gov).

A diferencia de los fármacos del punto de control inmunológico ya existentes para el tratamiento del cáncer de pulmón que ejercen su acción actuando sobre PD-1, atezolizumab es el primer anticuerpo dirigido contra PD-L1. El bloqueo selectivo de PD-L1 tiene el beneficio potencial de no actuar sobre la interacción PD-L2 con PD-1, por lo que podrían potencialmente disminuir los problemas de autoinmunidad. Por otro lado, PD-L1 es un punto de control inmunológico que se expresa no solo en células tumorales sino también en células inmunes infiltrantes en el tumor, y atezolizumab bloquea la interacción de PD-L1 con B7-1 con lo que puede aumentar las respuestas inmunes por activación de linfocitos T.

En la indicación de cáncer de pulmón, los datos disponibles en términos de mediana de supervivencia son superiores a los reportados tanto para quimioterapia como para otros inhibidores del punto de control inmunológico, y aunque todavía no son maduros para las largas supervivencias, se muestran muy prometedores, con tasas de supervivencia a 18 meses del 40%. Asimismo, atezolizumab ha tenido un desarrollo asociado a la búsqueda de un biomarcador, fundamentalmente pero no limitado a la expresión de PD-L1, que ayuda a la identificación del perfil del paciente con mayor probabilidad de obtener una mejora significativa en supervivencia global en comparación con el estándar de tratamiento, y, por tanto, contribuyendo a la optimización del manejo de los pacientes con CPNM. En este sentido, es de destacar que el beneficio de atezolizumab se observó también en subgrupos de CPNM en los que otros agentes inmunoterápicos dirigidos contra PD1 no han mostrado un claro beneficio en supervivencia global, especialmente en histología no escamosa, como aquellos con expresión baja o nula de PD-L1 o en pacientes nunca fumadores (en los que se ha asociado a una baja carga mutacional tumoral e inmunogenicidad).

4.6.4. Presencia o no de biomarcador asociado

Existe un intenso programa de búsqueda de biomarcador a lo largo del desarrollo clínico de atezolizumab en cáncer de pulmón.

Expresión de PD-L1 por inmunohistoquímica

La expresión de PD-L1 se determinó por inmunohistoquímica mediante el test de SP142 de VENTANA (Ventana Medical Systems, Tucson, AZ, USA). Se utilizaron de criterios de puntuación del test de inmunohistoquímica de PD-L1, el porcentaje de células tumorales que expresaban PD-L1 y el porcentaje de área tumoral con células inmunes infiltrantes del tumor que expresaban PD-L1. La puntuación de expresión de PD-L1 en células tumorales se definió: TC3 $\geq$ 50%, TC2 $\geq$ 5% y <50%, TC1 $\geq$ 1% y <5%, y TC0<1%; Células inmunes infiltrantes del tumor puntuado como porcentaje del área tumoral: IC3 $\geq$ 10%, IC2 $\geq$ 5% y <10%, IC1 $\geq$ 1% y <5%, y IC0<1%. Esta puntuación fue altamente reproducible entre patólogos y no se demostraron diferencias entre muestras de archivo o muestras recientes.

En los estudios fase II FIR y BIRCH que únicamente se incluyeron pacientes con tumores con expresión positiva para PD-L1, el grupo con alta expresión de PD-L1 (TC3 o IC3) se asoció a una mayor tasa de respuestas, así como una SLP y SG más prolongadas.

En el estudio fase II POPLAR, se incluyeron todos los pacientes independientemente de la expresión de PD-L1. Se objetivó un aumento progresivo en la mejora de la supervivencia global asociado con el aumento de la expresión de PD-L1, con la excepción del subgrupo de pacientes en los que no se detectó expresión de PD-L1 en células tumorales ni en células inmunes (Figura 4).

En el estudio fase III OAK, las muestras de tumor se evaluaron de manera central y prospectiva para la determinación de la expresión de PD-L1 en células tumorales (CT) y células inmunes infiltrantes del tumor (CI). Se trataba de muestras tumorales en tejido archivado o muestras tumorales recientes. El diseño del estudio OAK incluía una estratificación en función de la expresión de PD-L1 para el análisis co-primario de la supervivencia global por lo que los datos aportados por este estudio presentan validez.

Si bien a diferencia del estudio OAK, el subgrupo de pacientes con PD-L1 bajo o indetectable (TC0 e IC0) también mejoró la supervivencia con atezolizumab de manera estadísticamente significativa [Mediana SG 12,6 meses vs. 8,9 meses; HR 0,75 (95% IC: 0,59 - 0,96; $p=0,0205$)], el subgrupo de pacientes con PD-L1 alto (TC $\geq 50\%$ ó IC $\geq 10\%$) es el que más mejoró la supervivencia con atezolizumab [Mediana SG 20,5 meses vs. 8,9 meses; HR 0,41 (95% IC: 0,27 - 0,64; $p<0,0001$); Figura 7].

Adicionalmente a la validación prospectiva del test de PD-L1 por SP142, se ha realizado un estudio de validación retrospectiva de la expresión de PD-L1 determinada mediante el test 22C3 (Agilent/Dako) aprobado por la FDA. Este estudio presenta limitaciones metodológicas por su carácter retrospectivo y el número de pacientes que se incluyeron para la evaluación de este biomarcador (400 vs 850 en población por ITT). El 77% de las muestras negativas por SP142 resultaron también negativas por el test del 22C3 (TPS $< 1\%$). Se seguía demostrando un beneficio en supervivencia global con atezolizumab en pacientes con PD-L1 negativo por 22C3 (TPS $< 1\%$) comparado con docetaxel: TPS $< 1\%$ (22C3) con HR para SG de 0.61 (95% CI: 0.45 - 0.84) y TC0 + IC0 (SP142) con HR para SG de 0.55 (95% CI: 0.37 - 0.8). Los subgrupos que más se beneficiaban de atezolizumab con respecto a docetaxel seguían siendo los que más expresaban PD-L1 por cualquier de las dos metodologías: SP142 TC3 o IC 3 [$n = 73$; HR 0.37 (95% CI: 0.20 - 0.66) o 22C3 TPS $\geq 50\%$ [$n = 100$; HR 0.49 (95% CI: 0.29 - 0.80)]

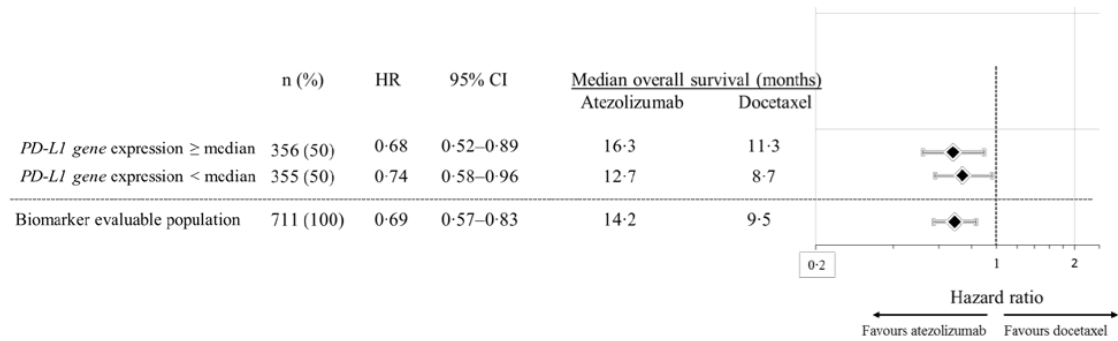
Expresión de PD-L1 por expresión génica

Además de determinar la expresión de PD-L1 por inmunohistoquímica en la muestra tumoral pretratamiento, también se analizó la expresión de PD-L1 por expresión génica en los estudios POPLAR y OAK.

Para determinar los niveles de expresión génica de PD-L1 en tejido tumoral se utilizó la plataforma de Fluidigm (Fluidigm, San Francisco, CA, USA). Se definió expresión alta el nivel medio o superior a la media de las muestras analizadas. En el estudio OAK, al igual que ocurriera con la expresión de PD-L1 por

inmunohistoquímica, el análisis de expresión génica de PD-L1 en tejido tumoral mostró una mejoría en supervivencia global independiente de los niveles de expresión (50% de prevalencia para el subgrupo de expresión de PD-L1 por debajo de la media; HR 0.74 [95% CI 0.58 - 0.96])

Figura 13. Supervivencia global según los niveles de expresión génica de PD-L1.

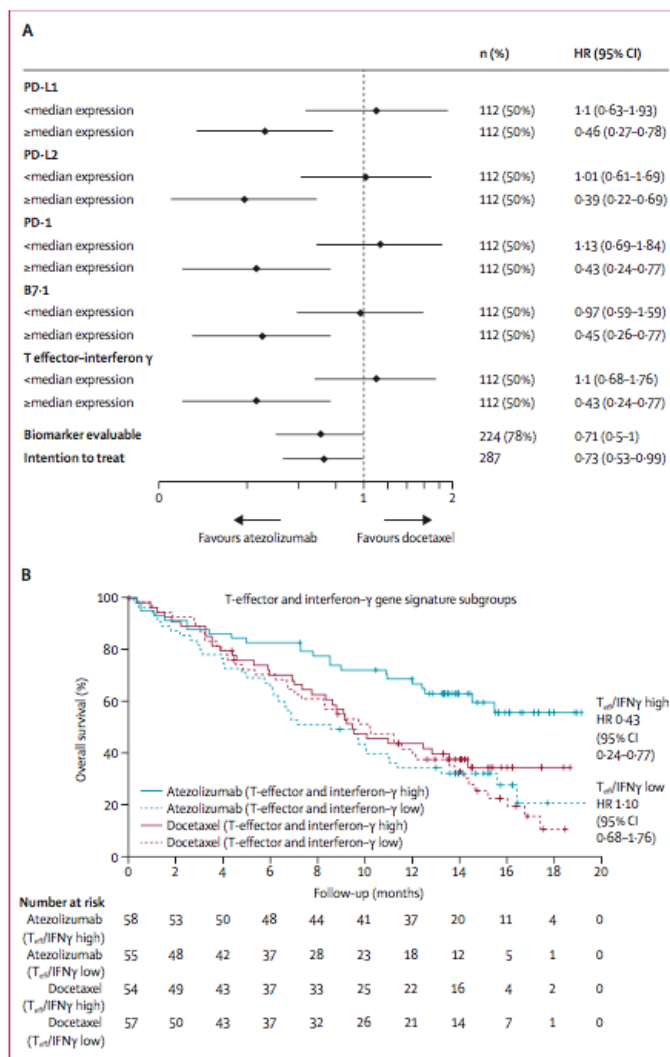


Firma génica de inmunidad pre-existente

Para determinar los niveles de expresión génica en tejido tumoral se utilizó la plataforma de Fluidigm (Fluidigm, San Francisco, CA, USA). Las firmas de expresión génica de célula T efectora y la firma génica de interferón- γ incluían los genes CD8A, GZMA, GZMB, IFN γ , EOMES, CXCL9, CXCL10 y TBX21. Todos estos genes han sido previamente relacionados con células T activadas, actividad citotóxica inmune y expresión de interferón- γ . Adicionalmente se analizó la expresión génica de PD-L1, PD-1, PD-L2 y B7.1.

En el estudio fase II POPLAR, la supervivencia global también mejoró en pacientes tratados con atezolizumab con alta expresión del gen PD-L1, así como en pacientes con alta expresión de otros genes de la vía PD-L1/PD-1 en tejido tumoral (receptores de PD-L1: PD-1 y B7.1, y el ligando alternativo PD-L2). Además, atezolizumab mejoró la supervivencia global en pacientes con tumores caracterizados por una alta expresión de genes asociados a célula T efectora y con el interferón γ (HR 0.43; IC 95% 0.24 – 0.77). Las firmas génicas de célula T efectora y de interferón- γ también se asociaron con la expresión de PD-L1 en células inmunes infiltrantes tumorales, lo que sugiere que la expresión de PD-L1 en células inmunes infiltrantes de tumor indica inmunidad preexistente dentro del tejido tumoral. No se demostró asociación entre las firmas génicas de célula T efectora ni de interferón- γ con la expresión de PD-L1 en células tumorales.

Figura 14. Supervivencia global en el estudio POPLAR en subgrupos definidos de expresión génica en tejido tumoral.



En el estudio fase III OAK, se validó de manera retrospectiva la firma génica de célula T efectora (Teff). Esta firma contiene la expresión génica de 3 genes: PD-L1, interferón-γ y CXCL9. En el estudio OAK, la prevalencia de PD-L1 positivo por inmunohistoquímica (TC1/2/3 o IC1/2/3) y la firma Teff alta fueron del 50% respectivamente, y mostraban un gran solapamiento (fueron positivas ambas en el 36% de las muestras), pero existiendo un 14% las muestras con firma Teff alta sin expresión de PD-L1 por IHQ. Si bien la expresión de PD-L1 por inmunohistoquímica en el estudio OAK no predecía beneficio de atezolizumab frente a docetaxel en términos de SLP salvo en el grupo de alta expresión de PD-L1 (TC3 o IC3), la firma Teff parecía ser un biomarcador más sensible de beneficio de SLP que la inmunohistoquímica de PD-L1. Por este motivo, la firma Teff se está evaluando de manera prospectiva como un potencial biomarcador de beneficio a inmunoterapia en primera línea de tratamiento de CPNM.

Carga mutacional tumoral (TMB)

Las mutaciones que sufre el CPNM generan con frecuencia neoantígenos que pueden ser reconocidos por las células T y son capaces de generar una respuesta adaptativa de células T. La carga mutacional tumoral (TMB) puede contribuir a incrementar la inmunogenicidad y puede condicionar la respuesta a la inmunoterapia en CPNM. A diferencia de su papel predictivo de beneficio a la inmunoterapia, la TMB no es un factor pronóstico reconocido.

La TMB se analiza mediante secuenciación de última generación (*Next-generation sequencing*, NGS) del genoma completo (WES, *whole-exome sequencing*), que es una metodología costosa y laboriosa y que requiere tiempo y recursos para su interpretación. FoundationOne es un panel de *targeted exome sequencing* con un panel limitado de genes habiéndose validado la correlación entre la carga mutacional de este panel con WES en muestras de tejido tumoral. Se ha estudiado la TMB determinada por el panel de FoundationOne en pacientes de los estudios fase II FIR, BIRCH y POPLAR, sugiriendo un beneficio en tasa de respuestas, SLP y SG en pacientes con alta carga mutacional que reciben tratamiento con atezolizumab. Aunque no existía una clara correlación entre TMB y expresión de PD-L1, y parecen ser biomarcadores independientes, el grupo de pacientes con alta carga mutacional y alta expresión de PD-L1 era el subgrupo que significativamente más se beneficiaba de atezolizumab.

Además de analizar la carga mutacional tumoral en tejido tumoral es posible determinarla en ADN circulante tumoral de sangre periférica. Esta determinación tiene la ventaja de no requerir material histológico de biopsia tumoral, por lo que sería especialmente útil en aquellos pacientes en los que no se disponga o no sea posible obtener una biopsia tumoral.

La carga mutacional tumoral en plasma (bTMB) se ha determinado y se ha validado retrospectivamente en los pacientes de los estudios POPLAR y OAK. Se ha evaluado la asociación entre bTMB determinada por NGS y la eficacia a atezolizumab, utilizando las muestras del estudio POPLAR como set de entrenamiento y posteriormente validándolo en los pacientes del estudio OAK. Se seleccionó el punto de corte de ≥ 16 por obtener un mayor rendimiento de predecir beneficio de SLP y SG. En el estudio OAK se observó un enriquecimiento progresivo del beneficio de SLG y SG en función de un mayor índice de carga mutacional (rango bTMB ≥ 4 a bTMB ≥ 26) y se asoció una mayor carga mutacional tumoral al consumo de tabaco. Al igual que ocurría con la determinación de TMB en tejido, no existía una correlación entre la bTMB en sangre periférica con la expresión de PD-L1 en el tumor, siendo ambos predictores independientes de beneficio a atezolizumab, si bien el subgrupo que combina una alta bTMB ≥ 16 y alta expresión de PD-L1 (TC3 o IC3) es el que más se beneficiaba de atezolizumab (SLP HR 0.38, IC 95% 0.17 – 0.85; SG HR 0.23, IC 95% 0.09 – 0.58). En la actualidad se está evaluando de manera prospectiva la carga mutacional determinada en sangre periférica (bTMB) en primera línea de tratamiento de CPNM y su asociación con el beneficio de tratamiento con atezolizumab.

4.6.5. Impacto desde el punto de vista médico. Estimación de nº de pacientes candidatos a tratamiento

En España, según los datos publicados de GLOBOCAN 2012, se diagnosticaron 26.715 casos de cáncer de pulmón, siendo el CPNM el grupo mayoritario (85%). Aproximadamente, el 70% de los pacientes son diagnosticados en un estadio avanzado (IIIb) o metastásico (IV) de la enfermedad. Considerando que el 80-85% de los pacientes será candidato a recibir un tratamiento en primera línea, partimos de una población de 13.000 pacientes con CPNM avanzado. De acuerdo con el estudio EpiClin, el 70% de los pacientes tratados en primera línea son candidatos a recibir una segunda línea de tratamiento, por lo que en España la población potencialmente candidata a ser tratada en segunda línea, se aproxima a los 9.000 pacientes. Esta cifra inicial se vería reducida al excluir de la población que presente contraindicaciones formales para recibir inmunoterapia como son enfermedades autoinmunes o que reciban medicación con corticosteroide crónico o inmunosupresores sistémicos, si bien no está definido el porcentaje de pacientes que cumplirían estos criterios en nuestra población.

4.6.7. Coste oportunidad desde una vertiente clínica (definido por la Comisión como “que pierden los pacientes que no lo reciben”)

Atezolizumab es el primer anti-PD-L1 que ha demostrado beneficio clínico en el tratamiento en segunda línea y tercera línea de pacientes con CPNM avanzado. Los resultados de atezolizumab superaban significativamente a los de docetaxel tanto en la supervivencia global de los pacientes como en el perfil de seguridad. Este beneficio es independiente del subtipo histológico (escamoso y no-escamoso), estado de fumador (fumadores y no fumadores) y grado de expresión de PD-L1. El beneficio de atezolizumab en los pacientes con tumores PD-L1 negativos (TC0 o IC0) es clínicamente relevante.

En la práctica clínica real, existe un número de pacientes en los que no se dispone de material histológico suficiente para realizar la determinación de PD-L1 en el tumor, lo que puede limitar el acceso al tratamiento con inmunoterapia en segunda o tercera línea de tratamiento de enfermedad avanzada con los anticuerpos anti-PD1 aprobados en el momento actual. Por un lado, pembrolizumab no ha sido evaluado en esta indicación con tumores negativos en expresión de PD-L1. Por otro lado, nivolumab en histología no escamosa, que cuenta con aprobación independientemente del nivel de expresión de PD-L1, en los pacientes con tumores con nula o baja expresión de PD-L1 no parecían derivar ningún beneficio de supervivencia nivolumab respecto a docetaxel, si bien presenta un perfil de tolerancia más favorable, por lo que su uso en esta indicación ha de realizarse de manera juiciosa. Por tanto, atezolizumab representa una opción que demuestra su beneficio en un aumento de supervivencia en pacientes con CPNM con tumores sin expresión de PD-L1 o que esta sea desconocida, aumentando el espectro de pacientes que se pueden beneficiar de inmunoterapia.

Por último, al igual que ocurre con pembrolizumab, la menor duración y frecuencia de administración de atezolizumab respecto a nivolumab, podría suponer un valor adicional para los pacientes, cuidadores y a nivel hospitalario, mejorando la comodidad y calidad de vida de los pacientes, la optimización de uso de recursos sanitarios y el ahorro de tiempo tanto para pacientes y cuidadores como para el personal sanitario.

4.7. Evaluación de la seguridad y tolerancia

4.7.1. Descripción de los efectos adversos más significativos por su frecuencia o gravedad

Se detalla el perfil de seguridad de atezolizumab que se recoge en la ficha técnica de la EMA. En él se agrupan los datos de 2.160 pacientes con cáncer urotelial metastásico (CU) y CPNM. Las reacciones adversas más frecuentes fueron fatiga (35,4%), disminución del apetito (25,5%), náusea (22,9%), disnea (21,8%), diarrea (18,6%), erupción cutánea (18,6%), pirexia (18,3%), vómitos (15,0%), artralgia (14,2%), astenia (13,8%) y prurito (11,3%).

Las reacciones adversas a medicamentos (RAMs) se enumeran a continuación según la clasificación de órganos del sistema MedDRA y por categoría de frecuencia. Se han utilizado las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$). Dentro de cada grupo de frecuencia, se presentan las reacciones adversas en orden decreciente de gravedad.

Tabla 7. Tabla de las reacciones adversas ocurridas en pacientes tratados con Tecentriq® en los ensayos clínicos

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Frecuente	Trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	
Frecuente	Hipersensibilidad
Trastornos endocrinos	
Frecuente	Hipotiroidismo ^a , hipertiroidismo ^b
Poco frecuente	Diabetes mellitus ^c , insuficiencia suprarrenal ^d
Raro	Hipofisitis
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuente	Disminución del apetito
Frecuente	Hipopotasemia, hiponatremia
Trastornos del sistema nervioso	
Poco frecuente	Síndrome de Guillain-Barré ^e , meningitis no infectiva ^f
Raro	Encefalitis no infectiva ^g , síndrome miasténico ^h
Trastornos vasculares	
Frecuente	Hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Muy frecuente	Disnea
Frecuente	Neumonitis ⁱ , hipoxia, congestión nasal
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuente	Náusea, vómitos, diarrea

Frecuente	Dolor abdominal, colitis ^l , disfagia
Poco frecuente	Pancreatitis ^k , elevación de lipasas
Raro	Elevación de amilasas
Trastornos hepatobiliares	
Frecuente	Elevación de AST, elevación de ALT
Poco frecuente	Hepatitis ^l
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuente	Erupción cutánea ^m , prurito

^a Incluye notificaciones de hipotiroidismo, aumento de la hormona estimulante del tiroides en sangre, tiroiditis, disminución de la hormona estimulante del tiroides en sangre, mixedema, prueba de función tiroidea anormal, tiroiditis aguda, disminución de la tiroxina.

^b Incluye notificaciones de hipertiroidismo, aumento de la hormona estimulante del tiroides en sangre, tiroiditis, disminución de la hormona estimulante del tiroides en sangre, oftalmopatía endocrina, exoftalmos, prueba de función tiroidea anormal, tiroiditis aguda, disminución de la tiroxina.

^c Incluye notificaciones de diabetes mellitus y diabetes mellitus tipo 1.

^d Incluye notificaciones de insuficiencia suprarrenal, insuficiencia suprarrenal primaria y enfermedad de Addison.

^e Incluye notificaciones del síndrome de Guillain-Barré y de polineuropatía desmielinizante.

^f Incluye notificaciones de meningitis.

^g Incluye notificaciones de encefalitis.

^h Se informó en estudios que no fueran los de pacientes con CU metastásico y CPNM. La frecuencia se basa en la exposición en 6.000 pacientes en todos los ensayos clínicos de atezolizumab.

ⁱ Incluye notificaciones de neumonitis, infiltración pulmonar, bronquiolitis, enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis por irradiación.

^j Incluye notificaciones de colitis, colitis autoinmune, colitis isquémica, colitis microscópica.

^k Incluye notificaciones de pancreatitis y pancreatitis aguda.

^l Incluye notificaciones de hepatitis autoinmune, hepatitis, hepatitis aguda.

^m Incluye notificaciones de acné, eczema, eritema, eritema de los párpados, eritema multiforme, erupción exfoliativa, erupción de los párpados, foliculitis, forúnculo, dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis bullosa, dermatitis exfoliativa, erupción por medicamentos, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, erupción, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculo-papular, erupción papular, erupción papuloescamosa, erupción prurítica, erupción pustular, dermatitis seborreica, exfoliación de la piel, toxicidad en la piel, úlceras cutáneas, erupción cutánea tóxica.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Los siguientes datos reflejan la exposición a atezolizumab en caso de reacciones adversas clínicamente significativas en estudios clínicos (ver sección 5.1 Ficha Técnica EMA).

Neumonitis inmunorrelacionada

Se produjo neumonitis en el 3,1% (68/2.160) de los pacientes que recibieron atezolizumab para el CU metastásico y CPNM. De los 68 pacientes, uno experimentó un acontecimiento mortal. La mediana de tiempo de aparición fue de 3,5 meses (rango de 3 días a 20,5 meses). La mediana de duración fue de 1,5 meses (rango de 0 días a 15,1+ meses; como valor censurado). La neumonitis provocó la suspensión de atezolizumab en 10 (0,5%) pacientes. La neumonitis que precisó del uso de corticosteroides se produjo en 1,6% (34/2.160) de los pacientes que recibieron atezolizumab.

Hepatitis inmunorrelacionada

Se produjo hepatitis en 0,3% (7/2.160) de los pacientes que recibieron atezolizumab para el CU metastásico y CPNM. La mediana de tiempo de aparición fue de 1,1 meses (rango de 9 días a 7,9 meses). La mediana de duración fue de 1 mes (rango de 9 días a 1,9+ meses; como valor censurado). La hepatitis provocó la suspensión de atezolizumab en 2 (< 0,1%) pacientes. La hepatitis que precisó del uso de corticosteroides se produjo en 0,2% (5/2.160) de los pacientes que recibieron atezolizumab.

Colitis inmunorrelacionada

Se produjo colitis en 1,1% (23/2.160) de los pacientes que recibieron atezolizumab para el CU metastásico y CPNM. La mediana de tiempo de aparición fue de 4 meses (rango de 15 días a 15,2 meses). La mediana de duración fue de 1,4 meses (rango de 3 días a 17,8+ meses; como valor censurado). La colitis provocó la suspensión de atezolizumab en 5 (0,2%) pacientes. La colitis que precisó del uso de corticosteroides se produjo en 0,5% (10/2.160) de los pacientes que recibieron atezolizumab.

Endocrinopatías inmunorrelacionadas

Se produjo hipotiroidismo en 4,7% (101/2.160) de los pacientes que recibieron atezolizumab para el CU metastásico y CPNM. La mediana de tiempo de aparición fue de 5,5 meses (rango de 15 días a 31,3 meses). Se produjo hipertiroidismo en 1,7% (36/2.160) de los pacientes que recibieron atezolizumab para el CU metastásico y CPNM. La mediana de tiempo de aparición fue de 3,5 meses (rango de 21 días a 31,3 meses).

Se produjo insuficiencia suprarrenal en 0,3% (7/2.160) de los pacientes que recibieron atezolizumab para el CU metastásico y CPNM. La mediana de tiempo de aparición fue de 5,7 meses (rango: 3 días a 19 meses). La insuficiencia suprarrenal que precisó del uso de corticosteroides se produjo en el 0,3% (6/2.160) de los pacientes que recibieron atezolizumab.

Se produjo hipofisitis en < 0,1% (1/2, 160) de los pacientes que recibieron atezolizumab para el CU metastásico y CPNM. El tiempo de aparición para estos pacientes fue de 13,7 meses.

Se produjo diabetes mellitus en 0,3% (6/2.160) de los pacientes que recibieron atezolizumab para el CU metastásico y CPNM. El tiempo de aparición varió de 3 días a 6,5 meses. La diabetes mellitus llevó a la suspensión del tratamiento con atezolizumab en 1 (< 0,1%) paciente.

Meningoencefalitis inmunorrelacionada

Se produjo meningitis en 0,1% (3/2.160) de los pacientes que recibieron atezolizumab para el CU metastásico y CPNM. El tiempo de aparición varió de 15 a 16 días. Los tres pacientes requirieron el uso de corticosteroides y suspendieron el tratamiento con atezolizumab.

Se produjo encefalitis en < 0,1% (2/2.160) de los pacientes que recibieron atezolizumab para el CU metastásico y CPNM. El tiempo de aparición fue de 14 y 16 días. La encefalitis condujo a la suspensión de atezolizumab en 1 paciente (< 0,1%). La encefalitis que precisó del uso de corticosteroides se produjo en < 0,1% (1/2, 160) de los pacientes que recibieron atezolizumab.

Neuropatías inmunorrelacionadas

Se produjo el síndrome de Guillain-Barré y la polineuropatía desmielinizante en el 0,2% (5/2.160) de los pacientes que recibieron atezolizumab para el CU metastásico y CPNM. La mediana de tiempo de aparición fue de 7 meses (rango: 18 días a 8,1 meses). La

mediana de duración fue de 4,6 meses (0+ día a 8,3+ meses; como valor censurado). El síndrome de Guillain-Barré condujo a la suspensión de atezolizumab en 1 paciente (< 0,1%). El síndrome de Guillain-Barré que precisó del uso de corticosteroides se produjo en < 0,1% (2/2.160) de los pacientes que recibieron atezolizumab.

Síndrome miasténico

Se produjo miastenia gravis en < 0,1% (4/6.000) de los pacientes en todos los ensayos clínicos de atezolizumab en múltiples tipos de tumores. El tiempo de aparición varió de 20 días a 4 meses. En los cuatro pacientes el tratamiento con atezolizumab fue suspendido. El síndrome miasténico/miastenia gravis que precisó del uso de corticosteroides ocurrió en < 0,1% (3/6.000) de los pacientes que recibieron atezolizumab.

Pancreatitis inmunorrelacionada

Se produjo pancreatitis, incluida la elevación de amilasas y lipasas, en el 0,5% (10/2.160) de los pacientes que recibieron atezolizumab para el CU metastásico y CPNM. La mediana de tiempo de aparición fue de 5,5 meses (rango: 9 días a 16,9 meses). La mediana de duración fue de 19 días (rango de 3 días a 11,2+ meses; como valor censurado). La pancreatitis que precisó del uso de corticosteroides se produjo en < 0,1% (2/2.160) de los pacientes que recibieron atezolizumab.

Inmunogenicidad

En el estudio IMvigor210, el 43,9% de los pacientes obtuvieron resultados positivos para los anticuerpos anti-atezolizumab (AATs) en uno o más momentos post-dosis. En el estudio OAK (GO28915), la tasa de AAT debida al tratamiento fue del 30,4%. En general, la positividad AAT pareció no tener un impacto clínicamente relevante sobre la farmacocinética, eficacia o seguridad.

No se dispone de datos que permitan sacar conclusiones sobre cualquier posible efecto de los anticuerpos neutralizantes.

4.7.2. Seguridad. Ensayos clínicos comparativos

Estudio OAK

Se informaron eventos adversos de grado 3 o 4 en 227 (37%) de 609 pacientes tratados con atezolizumab y 310 (54%) de 578 pacientes tratados con docetaxel. Hubo menos eventos adversos relacionados con el tratamiento con atezolizumab que con docetaxel, incluidos los eventos de grado 3 o 4 (90 [15%] de 609 pacientes frente a 247 [43%] de 578 pacientes, figura 15). En los 609 pacientes, la fatiga (87 [14%] pacientes), náuseas (53 [9%] pacientes), disminución del apetito (52 [9%] pacientes) y astenia (51 [8%] pacientes) fueron los eventos adversos más comunes de cualquier grado relacionados con atezolizumab.

La figura 15 muestra todos los eventos adversos con una diferencia en la incidencia entre grupos de 5% o más. De ellos, el prurito fue más común con atezolizumab que con docetaxel. El dolor musculoesquelético fue más común con el atezolizumab, pero las tasas de mialgia fueron más altas con docetaxel.

En los 609 pacientes en el análisis de seguridad, los eventos adversos mediados por el sistema inmune informados con atezolizumab incluyeron neumonitis (seis [1%] pacientes en cualquier grado; cuatro [<1%] pacientes en el grado 3, hepatitis (dos [<1%] pacientes, ambos grado 3) y colitis (dos [<1%] pacientes, ambos grado 2).

Los eventos adversos que condujeron a la interrupción del tratamiento se produjeron en 46 (8%) de 609 pacientes con atezolizumab y en 108 (19%) de 578 pacientes con docetaxel. No hubo muertes relacionadas con atezolizumab y una relacionada con docetaxel (infección del tracto respiratorio).

Figura 15. Resumen de los efectos secundarios del estudio OAK

	Atezolizumab (n=609)	Docetaxel (n=578)
All adverse events	573 (94%)	555 (96%)
Treatment-related adverse events	390 (64%)	496 (86%)
Grade 3 or 4 adverse events	227 (37%)	310 (54%)
Treatment-related grade 3 or 4 adverse events	90 (15%)	247 (43%)
All deaths	10 (2%)	14 (2%)
Treatment-related death	0	1 (<1%)*
Serious adverse events	194 (32%)	181 (31%)
Adverse events leading to withdrawal from treatment	46 (8%)	108 (19%)
Adverse events leading to dose modification, delay, or interruption	152 (25%)	210 (36%)

*One death due to a respiratory tract infection.

Table 3: Summary of adverse events in the safety population

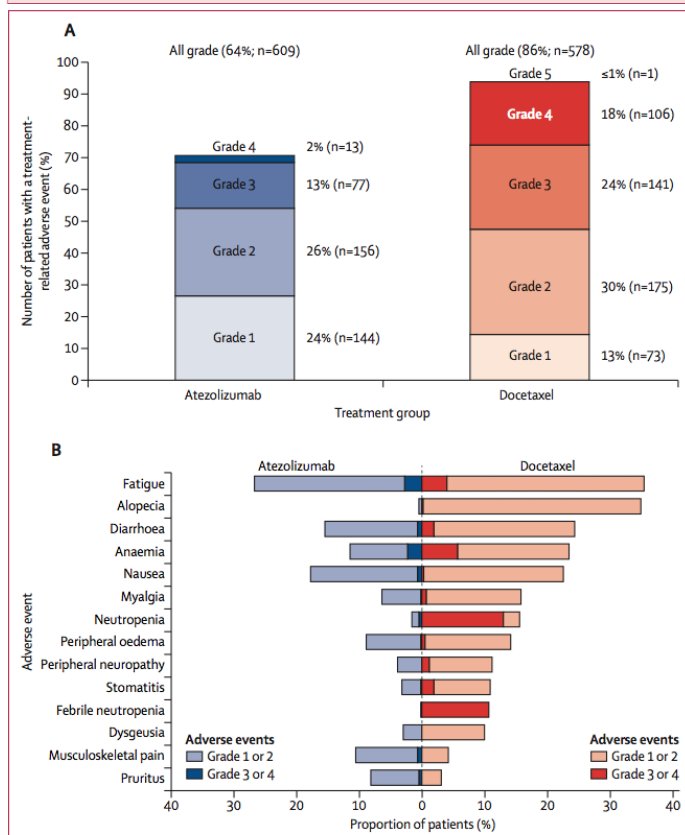


Figure 4: All-cause and treatment-related adverse events in the safety population
(A) Adverse events that occurred within 30 days from the last study treatment were included in the analysis. Proportions of patients having treatment-related adverse events, by grade. (B) All-cause adverse events that differed by 5% or more between study groups.

Supplementary Table S5. Adverse events in at least 10% of patients in any arm

Adverse event	Atezolizumab n=609		Docetaxel n=578	
	Any grade	Grade 3 or 4	Any grade	Grade 3 or 4
Fatigue	163 (26.8)	17 (2.8)	205 (35.5)	23 (4.0)
Decreased appetite	143 (23.5)	2 (0.3)	136 (23.5)	9 (1.6)
Cough	141 (23.2)	2 (0.3)	105 (18.2)	1 (0.2)
Nausea	108 (17.7)	4 (0.7)	131 (22.7)	2 (0.3)
Diarrhoea	94 (15.4)	4 (0.7)	141 (24.4)	11 (1.9)
Asthenia	116 (19.0)	8 (1.3)	114 (19.7)	13 (2.2)
Dyspnoea	118 (19.4)	15 (2.5)	112 (19.4)	14 (2.4)
Anaemia	70 (11.5)	14 (2.3)	136 (23.5)	33 (5.7)
Alopecia	3 (0.5)	0	202 (34.9)	1 (0.2)
Constipation	107 (17.6)	2 (0.3)	82 (14.2)	1 (0.2)
Pyrexia	108 (17.7)	1 (0.2)	76 (13.1)	1 (0.2)
Peripheral oedema	54 (8.9)	1 (0.2)	82 (14.2)	3 (0.5)
Vomiting	74 (12.2)	2 (0.3)	62 (10.7)	4 (0.7)
Arthralgia	73 (12.0)	3 (0.5)	58 (10.0)	1 (0.2)
Myalgia	39 (6.4)	1 (0.2)	91 (15.7)	4 (0.7)
Back pain	67 (11.0)	7 (1.1)	42 (7.3)	4 (0.7)
Neutropenia	10 (1.6)	3 (0.5)	90 (15.6)	75 (13.0)
Peripheral neuropathy	24 (3.9)	0	65 (11.2)	7 (1.2)
Musculoskeletal pain	64 (10.5)	4 (0.7)	25 (4.3)	1 (0.2)
Stomatitis	19 (3.1)	1 (0.2)	63 (10.9)	11 (1.9)
Dysgeusia	18 (3.0)	0	58 (10.0)	0
Febrile neutropenia	1 (0.2)	1 (0.2)	62 (10.7)	62 (10.7)

Data are n (%), unless otherwise indicated.

4.7.3. Poblaciones especiales

Los pacientes con las siguientes condiciones fueron excluidos de los ensayos clínicos: antecedentes de enfermedad autoinmune, antecedentes de neumonitis, metástasis cerebrales activas, VIH, infecciones por hepatitis B o hepatitis C. Los pacientes que habían recibido una vacuna viva atenuada, dentro de los 28 días previos a la entrada en el estudio; agentes inmunoestimuladores sistémicos dentro de las 4 semanas previas a la entrada en el estudio o medicamentos inmunosupresores sistémicos dentro de las 2 semanas previas a la entrada en el estudio.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Tecentriq® en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos.

Pacientes de edad avanzada

Basándose en el análisis farmacocinético poblacional, no es necesario un ajuste de dosis de Tecentriq® en pacientes ≥ 65 años de edad.

Insuficiencia renal

De acuerdo con un análisis farmacocinético poblacional, no es necesario el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Los datos de pacientes con insuficiencia renal grave son demasiado limitados para sacar conclusiones en esta población.

Insuficiencia hepática

De acuerdo con un análisis farmacocinético poblacional, no es necesario el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. Tecentriq® no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.

Puntuación de estado funcional Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≥ 2

Los pacientes con un estado funcional ECOG ≥ 2 fueron excluidos de los ensayos clínicos en CPNM.

5. CONCLUSIONES

Atezolizumab ha demostrado un beneficio en supervivencia global estadísticamente significativo y clínicamente relevante sobre docetaxel en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico que han progresado al menos a una línea de quimioterapia basada en platino, tanto para histología escamosa como no escamosa. La supervivencia global mejoró en todos los pacientes tratados con atezolizumab independientemente de la expresión de PD-L1. El beneficio más pronunciado se produjo en los pacientes que expresaron los niveles más altos de PD-L1, bien en las células tumorales o en las células inmunes infiltrantes del tumor. No se demostraron diferencias estadísticamente significativas entre atezolizumab y docetaxel en tasa de respuestas en la población por intención a tratar ni en supervivencia libre de progresión, sugiriendo que estos marcadores de eficacia no son subrogados del beneficio de supervivencia global en estos pacientes. Se desconoce el efecto de atezolizumab en pacientes con metástasis cerebrales activas o sin tratar, así como en pacientes con performance status ECOG de 2 o superior.

La dosis recomendada de atezolizumab es de 1.200 mg dosis fija en administración intravenosa cada 3 semanas.

Atezolizumab tiene un perfil de seguridad más favorable que la quimioterapia (docetaxel) tanto en frecuencia como en intensidad de eventos adversos. Los eventos adversos más frecuentes consisten en fatiga y náusea de grado leve o moderado. Los efectos adversos más frecuentes inmuno-mediados incluyen neumonitis, hepatitis y colitis. En aquellos pacientes que desarrollan eventos adversos inmuno-mediados, se recomienda el uso de corticoides a altas dosis en función de la gravedad del cuadro y se recomienda la interrupción definitiva en aquellos pacientes con toxicidades graves o amenazantes para la vida. No hay datos de comparaciones directas del perfil de toxicidad con otros inhibidores del punto de control inmunológico dirigidos contra PD-1 actualmente disponibles (nivolumab y pembrolizumab).

Se están realizando estudios para estudiar la eficacia de atezolizumab tanto en monoterapia como en combinación con otros tratamientos en pacientes con CPNM que no han sido tratados previamente.

La eficacia y buena tolerabilidad de atezolizumab, sin detrimento de la calidad de vida, permite optimizar el tratamiento para pacientes con CPNM avanzado.

6. RECOMENDACIONES FINALES

SEOM recomienda la aprobación de Atezolizumab para el tratamiento de los pacientes con cáncer de pulmón no microcítico que han progresado a una primera línea de tratamiento basada en platino, independientemente de la histología (epidermoide o no epidermoide) y de la expresión de PD-L1 (en células tumorales o inmunes infiltrantes en el tumor). En los casos en que existan mutaciones activadoras de EGFR o translocaciones de ALK los pacientes deben haber recibido también un inhibidor de tirosina quinasa

específico y quimioterapia antes de recibir tratamiento con atezolizumab.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Datos GLOBOCAN 2012 en España. International Agency for Research on Cancer. Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. [Available from: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx.]
2. Ferlay J SI, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide. Available from: <http://globocan.iarc.fr/>.
3. Bray F, Ren JS, Masuyer E, Ferlay J. Global estimates of cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *Int J Cancer*. 2013;132(5):1133-45.
4. Las Cifras del Cáncer en España 2017 [Available from: <http://www.seom.org/en/prensa/el-cancer-en-espanyacom/105941-las-cifras-del-cancer-en-espana-2017-content>].
5. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2012;12(4):252-64.
6. Dong H, Strome SE, Salomao DR, Tamura H, Hirano F, Flies DB, et al. Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion. *Nat Med*. 2002;8(8):793-800.
7. Velcheti V, Schalper KA, Carvajal DE, Anagnostou VK, Syrigos KN, Sznol M, et al. Programmed death ligand-1 expression in non-small cell lung cancer. *Lab Invest*. 2014;94(1):107-16.
8. Boland JM, Kwon ED, Harrington SM, Wampfler JA, Tang H, Yang P, et al. Tumor B7-H1 and B7-H3 expression in squamous cell carcinoma of the lung. *Clin Lung Cancer*. 2013;14(2):157-63.
9. Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, Akerley W, Bauman J, Chirieac LR, et al. Non-Small Cell Lung Cancer, Version 5.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017;15(4):504-35.
10. Novello S, Barlesi F, Califano R, Cufer T, Ekman S, Levra MG, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016;27(suppl 5):v1-v27.
11. López-Ríos F dCJ, Concha A, Garrido P, Gómez-Román J, Isla D, Ramírez J, Paz-Ares L, Sanz J, Felip E. Updated guidelines for 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. *Revista Española de Patología*. 2015;48(2):80-9.
12. Reck M, Kaiser R, Mellemaard A et al. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 143–155.
13. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crino L, Eberhardt WE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(2):123-35.
14. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(17):1627-39.
15. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, Leighl N, Balmanoukian AS, Eder JP, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015;372(21):2018-28.
16. Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Perez-Gracia JL, Han JY, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-

small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10027):1540-50.

17. Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, Kowanetz M, Vansteenkiste J, Mazieres J, et al. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10030):1837-46.

18. Barlesi F PK, Ciardiello F. Primary analysis from OAK, a randomized phase III study comparing atezolizumab with docetaxel in 2L/3L NSCLC. Primary analysis from OAK, a randomized phase III study comparing atezolizumab with docetaxel in 2L/3L NSCLC; October 7–10, 2016; Copenhagen, Denmark 2016.

19. Herbst RS, Soria JC, Kowanetz M, Fine GD, Hamid O, Gordon MS, et al. Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients. *Nature*. 2014;515(7528):563-7.

20. Spigel DR CJ, Gettinger SN, et al, editor Clinical activity and safety from a Phase II study (FIR) of atezolizumab (anti-PDL1) in PD-L1–selected patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). American Society of Clinical Oncology 2015 Annual Meeting; 2015 May 29–June 2, 2015; Chicago, Illinois.

21. Besse B JM, Janne PA, et al., editor Phase II, single-arm trial (BIRCH) of atezolizumab as first-line or subsequent therapy for locally advanced or metastatic PD-L1–selected non-small cell lung cancer (NSCLC). European Society for Medical Oncology; 2015 September 25–29, 2015; Vienna, Austria.

22. Wakelee H PJ, Heist R, et al., editor Phase II trial of atezolizumab for patients with PD-L1–selected advanced NSCLC (BIRCH): updated efficacy and exploratory biomarker results. Multidisciplinary Symposium in Thoracic Oncology; 2016 September 22–24, 2016; Chicago, Illinois.

23. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2017;389(10066):255-65.

24. Kowanetz M, Zou W, Shames DS, et al. Tumor Mutation Burden (TMB) is Associated with Improved Efficacy of Atezolizumab in 1L and 2L+ NSCLC Patients. 17th World Conference on Lung Cancer; 2016; December 4-7, 2016; Vienna, Austria.

25. Kowanetz M, Zou W, McClelland M, et al. Pre-Existing Immunity Measured by Teff Gene Expression in Tumor Tissue Is Associated With Atezolizumab Efficacy in NSCLC. 18th World Conference on Lung Cancer; 2017; October 15-18, 2017; Yokohama, Japan.

26. Khunger M, Rakshit S, Pasupuleti V, et al. Incidence of Pneumonitis With Use of Programmed Death 1 and Programmed Death-Ligand 1 Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Trials. *Chest*. 2017 Aug;152(2):271-281.

27. Pillai RN, Behera M, Owonikoko TK, et al. Comparison of the toxicity profile of PD-1 versus PD-L1 inhibitors in non-small cell lung cancer: A systematic analysis of the literature. *Cancer*. 2018 Jan 15;124(2):271-277.

8. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

No hay conflictos de interés relacionados