

INFORME SEOM DE EVALUACIÓN DE FÁRMACOS

ATEZOLIZUMAB EN COMBINACIÓN CON NABPACLITAXEL EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO LOCALMENTE AVANZADO IRRESECCABLE O METASTÁSICO

1. RESUMEN

El cáncer de mama triple negativo (CMTN) representa el 10-20% de los CM diagnosticados globalmente, en estadios avanzados menos del 15% de las pacientes sobreviven más allá de 5 años con lo cual se trata de una entidad considerada como necesidad médica no cubierta con las terapias actualmente disponibles. Atezolizumab es la primera inmunoterapia que ha demostrado en un estudio fase III (IMpassion130) que añadida a quimioterapia basada en nab-paclitaxel mejora la supervivencia libre de progresión (SLP) en pacientes con CMTN localmente avanzado no resecable o metastásico con expresión de PD-L1. Existe una tendencia favorable no estadísticamente significativa en términos de supervivencia global (SG) en la población por intención de tratar (ITT), que si bien no puede ser formalmente testada para el subgrupo PD-L1 positivo pudiera ser clínicamente relevante de confirmarse con mayor seguimiento.

Las pacientes con CMTN avanzado globalmente consideradas independientemente del estado de expresión de PD-L1, de acuerdo con los datos de práctica clínica reciente en contexto europeo (1), tienen una mediana de SG de 14.8 meses con lo cual se trata de pacientes con un pronóstico peor que otros subtipos de CM. En la misma serie la mediana de SLP fue de 4.8 meses (4.6-5.1) en primera línea de tratamiento por práctica clínica habitual. Con la combinación de inmuno-quimioterapia, la mediana de SLP para la población ITT es de 7.2 meses frente a 5.5. meses en el brazo control del estudio, y específicamente en el subgrupo de pacientes con CMTN/PD-L1 positivo aquellas pacientes tratadas con atezolizumab obtienen una mediana de SLP de 7.5 meses frente a los 5.0 meses del brazo control (2).

Por lo tanto, la combinación de inmuno-quimioterapia con atezolizumab y Nab-paclitaxel puede ser considerada en base a los resultados del estudio IMpassion130, para el tratamiento de las pacientes adultas con cáncer de mama triple negativo localmente avanzado irresecable o metastásico con expresión de

PD-L1 $\geq$ 1% conforme al anticuerpo SP142 (plataforma VENTANA) que no han recibido tratamiento previo con quimioterapia para la enfermedad avanzada.

2. TÍTULO: INFORME SEOM DE EVALUACIÓN DE ATEZOLIZUMAB EN COMBINACIÓN CON NABPACLITAXEL EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO LOCALMENTE AVANZADO IRRESECABLE O METASTÁSICO

3. FECHA DE EVALUACIÓN: Junio de 2020

4. FICHA TÉCNICA DEL FÁRMACO

Según la ficha técnica del fármaco vigente atezolizumab está indicado en pacientes adultos con CMTN localmente avanzado irresecable o metastásico cuyos tumores tengan una expresión de PD-L1 $\geq$ 1% y que no hayan recibido quimioterapia previa frente a la metástasis, además de en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico y en monoterapia para pacientes con carcinoma de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico (3). La dosis recomendada de atezolizumab es de 840 mg administrados mediante perfusión intravenosa, seguida de 100 mg/m² de nab-paclitaxel. Para cada ciclo de 28 días, atezolizumab se administra los días 1 y 15 y nab-paclitaxel se administra los días 1, 8 y 15, de acuerdo con el esquema utilizado en el estudio IMpassion130 (2).

5. RELEVANCIA CLÍNICA Y APLICABILIDAD

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

Según la última versión de la escala ESMO v1.1(4), atezolizumab en combinación con nab-paclitaxel obtiene una categoría 3 de acuerdo al formulario 2b para terapias probablemente no curativas, en base a la mejora en supervivencia libre de progresión (SLP) estratificada por la expresión de PD-L1 (objetivo co-primario) de 2.5 meses (HR 0.62, IC95% 0.49-0.78) (2), sin datos maduros de supervivencia global (SG) donde la ganancia absoluta es de 7.0 meses con respecto al brazo control (HR 0.74, IC95% 0.54-0.94) en un análisis exploratorio no planificado *post hoc* no elegible para la clasificación ESMO-MCBS (5), y sin beneficio observado en calidad de vida (QoL) (6).

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

- a. Evaluación de la metodología y de la validez de los ensayos (endpoints, diseño, poblaciones, líneas posteriores, utilidad clínica)

El ensayo clínico pivotal en el que se basa la indicación de atezolizumab para el tratamiento del CMTN avanzado es el IMpassion130 (NCT02425891). Se trata de un ensayo clínico fase III multicéntrico, aleatorizado controlado con placebo en el que se asignó a las pacientes diagnosticadas de CMTN metastásico no pre-tratado (1:1) a tratamiento

combinado de atezolizumab (840 mg días 1 y 15) y nab-paclitaxel (100 mg/m² días 1, 8 y 15 cada 28 días) o placebo y nab-paclitaxel en la misma pauta hasta toxicidad o progresión. Se realizó una estratificación de las pacientes en función de terapia (neo) adyuvante con taxanos, la presencia o no de metástasis hepáticas basalmente y la expresión de PD-L1 basal ($\geq$ 1% positiva o <1% negativa) (2).

Dentro de las condiciones para la elegibilidad destacan como criterios de inclusión: la disponibilidad de tejido fresco o parafinado para la determinación prospectiva y central de la expresión de PD-L1 (SP142 PD-L1 para inmunohistoquímica (IHQ) con la plataforma VENTANA) en células inmunes infiltrantes de tumor, que las pacientes fueran elegibles para la terapia con taxano en monoterapia y no hubieran recibido quimioterapia previa o terapia dirigida en el escenario metastásico, la quimioterapia/radioterapia en el contexto curativo se permitía si se completó $\geq$ 12 meses previos a la aleatorización, y la presencia de enfermedad medible de acuerdo con los criterios RECIST 1.1. Entre los criterios de exclusión fundamentales estaban la presencia de enfermedad no controlada en el SNC, el pre-tratamiento con inmunoterapia dirigida a *inmuno-checkpoints* y las terapias recientes con inmuno-estimuladores, necesidad de glucocorticoides o terapia inmunosupresora (2).

Mención específica merece el diseño estadístico para la interpretación de los resultados. El tamaño muestral inicialmente calculado de 350 pacientes considerando la SLP como objetivo principal, se amplió hasta 900 pacientes al incluir la SG como segundo objetivo primario del estudio. Su primer análisis interino se realizó en el momento del análisis definitivo planificado de SLP en la ITT y el subgrupo con CMTN/PD-L1 positivo, y el análisis final del a SG se planificó a los 53 meses tras la inclusión del primer paciente. Error tipo I se dividió en p 0.01 para SLP y 0.04 para SG, con una evaluación jerárquica para la SG primero en la población ITT y después en el subgrupo con CMTN/PD-L1 positivo. El poder estadístico del estudio era del 95% para el análisis primario de SLP en las pacientes ITT y del 88% para el análisis de la SG (2).

Las características basales de las 451 pacientes incluidas entre 2015 y 2017 en cada brazo de tratamiento se resumen en la tabla 1 (2), el 38.6% reclutadas en Europa, 25.5% en US y Canadá y 16.1% en Asia. El subgrupo con CMTN/PD-L1 positivo incluyó 369 pacientes (40.9% del total; 185 en el brazo experimental y 184 en el brazo control) y las características de las pacientes eran representativas de la población ITT. Aproximadamente la mitad de las pacientes fueron pre-tratadas con antraciclinas y taxanos en (neo)adyuvancia. La mediana de duración del tratamiento con atezolizumab en el primer análisis era de 24.1 semanas y la de nab-paclitaxel de 22.1 semanas. La dosis total acumulada de nab-paclitaxel era de 1980.0 mg/m² en el grupo experimental y 1764.4 mg/m² en el grupo control de la población ITT, 2060.8 mg/m² en el grupo experimental y 1629.8 mg/m² en el grupo control del grupo con CMTN/PD-L1 positivo.

Table 1. Characteristics of the Patients at Baseline.*				
Characteristic	Intention-to-Treat Population		PD-L1–Positive Subgroup	
	Atezolizumab + Nab-Paclitaxel (N = 451)	Placebo + Nab-Paclitaxel (N = 451)	Atezolizumab + Nab-Paclitaxel (N = 185)	Placebo + Nab-Paclitaxel (N = 184)
Age				
Median (range) — yr	55 (20–82)	56 (26–86)	53 (26–82)	53 (28–85)
Distribution — no. (%)				
18–40 yr	63 (14.0)	51 (11.3)	31 (16.8)	24 (13.0)
41–64 yr	284 (63.0)	285 (63.2)	111 (60.0)	117 (63.6)
≥65 yr	104 (23.1)	115 (25.5)	43 (23.2)	43 (23.4)
Female sex — no. (%)	448 (99.3)	450 (99.8)	184 (99.5)	184 (100)
Race or ethnic group — no. (%)†				
White	308 (68.3)	301 (66.7)	125 (67.6)	129 (70.1)
Asian	85 (18.8)	76 (16.9)	38 (20.5)	28 (15.2)
Black	26 (5.8)	33 (7.3)	9 (4.9)	14 (7.6)
Native American	17 (3.8)	23 (5.1)	8 (4.3)	9 (4.9)
Hawaiian or other Pacific Islander	1 (0.2)	0	0	0
Multiple	2 (0.4)	3 (0.7)	0	0
Unknown	12 (2.7)	15 (3.3)	5 (2.7)	4 (2.2)
ECOG performance-status score — no./total no. (%)‡				
0	256/450 (56.9)	270/450 (60.0)	107/185 (57.8)	112/184 (60.9)
1	193/450 (42.9)	179/450 (39.8)	77/185 (41.6)	72/184 (39.1)
2	1/450 (0.2)	1/450 (0.2)	1/185 (0.5)	0
Metastatic disease — no./total no. (%)	404/450 (89.8)	408/450 (90.7)	162/185 (87.6)	159/183 (86.9)
No. of sites of metastatic disease — no./total no. (%)				
0–3	332/450 (73.8)	341/449 (75.9)	149/185 (80.5)	140/183 (76.5)
≥4	118/450 (26.2)	108/449 (24.1)	36/185 (19.5)	43/183 (23.5)
Site of metastatic disease				
Liver — no. (%)§	126 (27.9)	118 (26.2)	44 (23.8)	39 (21.2)
Bone — no. (%)	145 (32.2)	141 (31.3)	54 (29.2)	49 (26.6)
Brain — no. (%)	30 (6.7)	31 (6.9)	15 (8.1)	11 (6.0)
Lung — no. (%)	226 (50.1)	242 (53.7)	86 (46.5)	98 (53.3)
Lymph node only — no./total no. (%)	33/450 (7.3)	23/449 (5.1)	18/185 (9.7)	13/183 (7.1)
Previous therapy — no. (%)				
Neoadjuvant or adjuvant therapy	284 (63.0)	286 (63.4)	125 (67.6)	117 (63.6)
Taxane§	231 (51.2)	230 (51.0)	96 (51.9)	94 (51.1)
Anthracycline	243 (53.9)	242 (53.7)	109 (58.9)	101 (54.9)

Tabla 1. Características de la población, obtenida de la primera publicación de IMpassion130 (2).

A continuación, resumimos los datos de eficacia para los diferentes objetivos planteados en el estudio IMpassion130:

- **Objetivo co-primario 1**, de acuerdo con el análisis final de **supervivencia libre de progresión (SLP)**, con una mediana de seguimiento de 12.9 meses en la población por intención de tratar (ITT) y un 79.4% de eventos en el brazo experimental vs 83.8% en el brazo control, se demostró un beneficio estadísticamente significativo a favor de la combinación de atezolizumab con nab-paclitaxel (mediana de SLP 7.2 vs 5.5 meses, HR 0.80, IC95% 0.69-0.92, p=0,002). En el subgrupo con CMTN/PD-L1 positivo se contaba con 74.6% de los eventos en el

brazo experimental y 85.3% en el brazo control y se mantiene la mejora en SLP para el brazo de inmuno-quimioterapia (mediana de SLP 7.5 vs 5.0 meses, HR 0.62, IC95% 0.49-0.78, $p<0.001$) ver figura 1. Los datos se confirmaron en su revisión central en ambos casos. El análisis de subgrupos demostró que la mediana de SLP era mayor en el grupo tratado con inmuno-quimioterapia en la mayoría de ellos incluyendo los definidos por los criterios de estratificación tanto en la población ITT como en el subgrupo con CMTN/PD-L1 positivo.

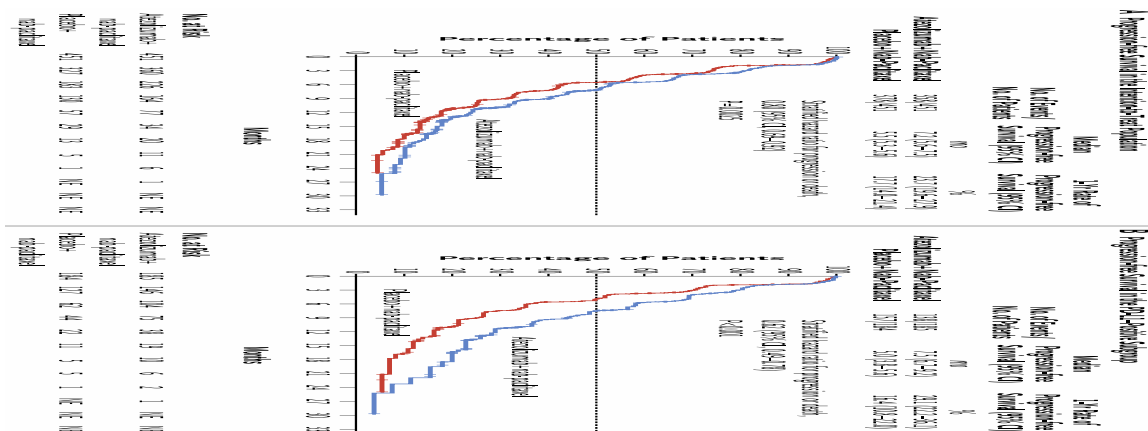


Figura 1. A y B corresponden con los datos de primer análisis publicados del IMpassion130 para la población ITT y el subgrupo de pacientes con CMTN/PD-L1 positivo (2).

En el segundo análisis interino de SG con una mediana de seguimiento de 18.5 meses en el brazo experimental y 17.5 meses en el control el análisis *post hoc* de SLP para la población ITT mantenía el beneficio para la combinación de atezolizumab con nab-paclitaxel (mediana de SLP 7.2 vs 5.5 meses, HR 0.80, IC95% 0.69-0.92, $p=0.0021$), como también en el subgrupo de pacientes con CMTN/PD-L1 positivo (mediana de SLP 7.5 vs 5.3 meses, HR 0.63, IC95% 0.50-0.80, $p<0.001$). Sin embargo, en el subgrupo de pacientes con CMTN/PD-L1 negativo la quimio-inmunoterapia no demostró un beneficio significativo (mediana de SLP 5.6 vs 5.6 meses, HR 0.93, IC95% 0.77-1.11) (5).

- **Objetivo co-primario 2, supervivencia global (SG)** en la población ITT y si este era significativo se evaluaría en el subgrupo con CMTN/PD-L1 positivo. El primer análisis interino con 40.1% de eventos en el brazo experimental vs 46.1% en el brazo control en la población por intención de tratar (ITT), demostró una mediana de SG de 21.3 meses en las pacientes del brazo de combinación frente a 17.6 meses en las pacientes tratadas con mono-quimioterapia (HR 0.84, IC95% 0.69-1.02, $p=0.08$ no significativa). En el subgrupo de pacientes con CMTN/PD-L1 positivo la mediana de SG era de 25.0 vs 15.5 meses en el brazo control (HR 0.62, IC95% 0.45-0.86), pero el plan de análisis estadístico jerárquico del estudio no contemplaba un análisis formal para estas

pacientes (2). Posteriormente, de acuerdo con el segundo análisis interino de SG, con una mediana de seguimiento de 18.5 meses para el grupo de la combinación vs 17.5 meses para el grupo control y un 57% de eventos en el grupo experimental vs 62% en el grupo control en la población ITT, las pacientes tratadas con atezolizumab y nab-paclitaxel obtuvieron una mediana de SG de 21.0 meses vs a los 18.7 meses del grupo control (HR 0.86, IC95% 0.72-1.02, $p=0.078$). El análisis exploratorio asociado en las pacientes con CMTN/PD-L1 positivo mostró una mediana de SG de 25.0 meses para las pacientes tratadas con inmuno-quimioterapia vs 18.0 meses con mono-quimioterapia (HR 0.71, IC95% 0.54-0.94), el 50.5% de las pacientes tratadas con la combinación estaban vivas a los 24 meses vs 36.9% de las tratadas solo con nab-paclitaxel (ver figura 2). Por su parte, en el subgrupo de pacientes con CMTN/PD-L1 negativo la inmuno-quimioterapia la mediana de SG fue de 19.7 meses vs 19.6 meses en el brazo control (HR 0.97, IC95% 0.78-1.20) (5).

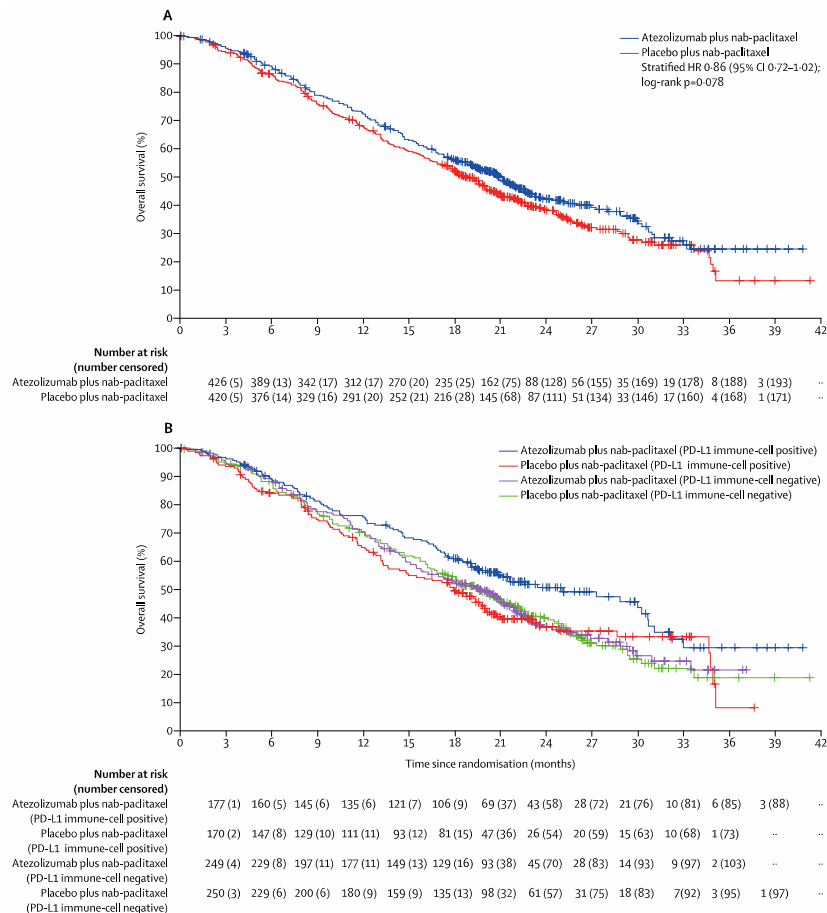


Figura 2. A y B corresponden con los datos del segundo análisis interino de SG publicados del IMpassion130 para la población ITT y para las pacientes con CMTN según la expresión de PD-L1 (5).

En la valoración de los datos de SG hay que tener en cuenta que el 61% de las pacientes en el grupo experimental y 65% en el grupo control,

recibieron al menos otra línea de tratamiento ulteriormente. 4% de las pacientes en el grupo experimental y 6% en el control recibieron inmunoterapia posterior, y entre las quimioterapias recibidas, capecitabina, gemcitabina, flourouracilo y metotrexato fueron las más empleadas, seguidas de los platinos (5).

- **Objetivo secundario de tasa de respuestas objetivas (ORR)** evaluada por el investigador fue de 56.6% vs 45.9% (OR 1.52, IC95% 1.16-1.97, p=0.002) en el brazo de inmuno-quimioterapia vs control para la población ITT y en el subgrupo de pacientes con CMTN/PD-L1 positivo 58.9% vs 42.6% (OR 1.96, IC95% 1.29-2.98, p=0.002) en el brazo de inmuno-quimioterapia vs control.
- **Objetivo secundario de duración de la respuesta (DoR)** confirma la tendencia de una mediana de DoR de 7.4 vs 5.6 meses (HR 0.78, IC95% 0.63-0.98) mayor en las pacientes tratadas con atezolizumab y nab-paclitaxel tanto en la población ITT como en el subgrupo de de pacientes con CMTN/PD-L1 positivo 8.5 vs 5.4 meses (HR 0.60, IC95% 0.43-0.86).

Los datos de seguridad para las pacientes tratadas en el estudio IMpassion130 han sido actualizados con una mediana de 15.6 meses recientemente, 4.5 meses más de seguimiento con respecto a la comunicación inicial (2) y se resumen en las tablas 2 y 3 (5).

Eventos adversos de especial interés clínicamente relevantes	Intervención (n=100)		Control (n=100)	
	Intervención	Control	Intervención	Control
Grado 1-2	30 (30%)	30 (30%)	30 (30%)	30 (30%)
Grado 3-4	10 (10%)	10 (10%)	10 (10%)	10 (10%)
Grado 5	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Grado 6	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Grado 7	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Grado 8	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Grado 9	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Grado 10	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Grado 11	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Grado 12	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Grado 13	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Grado 14	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Grado 15	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Grado 16	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Grado 17	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Grado 18	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Grado 19	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Grado 20	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Grado 21	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Grado 22	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Grado 23	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Grado 24	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Grado 25	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Grado 26	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Grado 27	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Grado 28	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Grado 29	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Grado 30	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Grado 31	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Grado 32	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Grado 33	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Grado 34	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Grado 35	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Grado 36	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Grado 37	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Grado 38	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Grado 39	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Grado 40	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Grado 41	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Grado 42	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Grado 43	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Grado 44	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Grado 45	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Grado 46	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Grado 47	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Grado 48	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Grado 49	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Grado 50	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Grado 51	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Grado 52	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Grado 53	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Grado 54	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Grado 55	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Grado 56	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Grado 57	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Grado 58	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Grado 59	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Grado 60	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Grado 61	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Grado 62	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Grado 63	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Grado 64	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Grado 65	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Grado 66	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Grado 67	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Grado 68	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Grado 69	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Grado 70	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Grado 71	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Grado 72	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Grado 73	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Grado 74	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Grado 75	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Grado 76	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Grado 77	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Grado 78	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Grado 79	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Grado 80	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Grado 81	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Grado 82	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Grado 83	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Grado 84	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Grado 85	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Grado 86	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Grado 87	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Grado 88	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Grado 89	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Grado 90	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Grado 91	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Grado 92	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Grado 93	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Grado 94	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Grado 95	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Grado 96	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Grado 97	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Grado 98	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Grado 99	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Grado 100	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

Tabla 2. Eventos adversos de especial interés clínicamente relevantes, obtenido de la segunda publicación de IMpassion130 (5).

	Atezolizumab plus nab-paclitaxel group (n=453)				Placebo plus nab-paclitaxel group (n=437)			
	Grade 1–2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 1–2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Any adverse event	223 (49%)	197 (44%)	24 (5%)	6 (1%)	240 (55%)	157 (36%)	28 (6%)	3 (1%)
Alopecia	256 (57%)	2 (<1%)	0	0	249 (57%)	1 (<1%)	0	0
Nausea	204 (45%)	5 (1%)	0	0	160 (37%)	8 (2%)	0	0
Fatigue	195 (43%)	17 (4%)	0	0	180 (41%)	15 (3%)	0	0
Diarrhoea	139 (31%)	8 (2%)	0	0	143 (33%)	9 (2%)	0	0
Cough	114 (25%)	0	0	0	85 (20%)	0	0	0
Constipation	113 (25%)	3 (1%)	0	0	106 (24%)	1 (<1%)	0	0
Anaemia	112 (25%)	14 (3%)	0	0	105 (24%)	13 (3%)	0	0
Headache	106 (23%)	2 (<1%)	0	0	91 (21%)	4 (1%)	0	0
Decreased appetite	87 (19%)	3 (1%)	0	0	77 (18%)	3 (1%)	0	0
Vomiting	85 (19%)	4 (1%)	0	0	70 (16%)	5 (1%)	0	0
Pyrexia	85 (19%)	3 (1%)	0	0	48 (11%)	0	0	0
Arthralgia	81 (18%)	1 (<1%)	0	0	70 (16%)	1 (<1%)	0	0
Rash	76 (17%)	2 (<1%)	0	0	71 (<16%)	2 (1%)	0	0
Neuropathy peripheral	74 (16%)	25 (6%)	0	0	86 (20%)	12 (3%)	0	0
Dyspnoea	69 (15%)	3 (1%)	0	0	62 (14%)	3 (1%)	0	0
Peripheral oedema	68 (15%)	1 (<1%)	0	0	62 (14%)	6 (1%)	0	0
Back pain	66 (15%)	6 (1%)	0	0	57 (13%)	2 (1%)	0	0
Myalgia	65 (14%)	2 (<1%)	0	0	64 (15%)	3 (1%)	0	0
Dysgeusia	65 (14%)	0	0	0	59 (14%)	0	0	0
Dizziness	64 (14%)	0	0	0	46 (11%)	0	0	0
Peripheral sensory neuropathy	63 (14%)	9 (2%)	0	0	44 (10%)	8 (2%)	0	0
Pruritus	63 (14%)	0	0	0	45 (10%)	0	0	0
Hypothyroidism	63 (14%)	0	0	0	16 (4%)	0	0	0
Neutropenia	59 (13%)	28 (6%)	10 (2%)	0	32 (7%)	23 (5%)	13 (3%)	0
Asthenia	54 (12%)	3 (1%)	0	0	46 (11%)	4 (1%)	0	0
Urinary tract infection	52 (12%)	4 (1%)	0	0	43 (10%)	3 (1%)	0	0
Insomnia	52 (12%)	0	0	0	50 (11%)	3 (1%)	0	0
Pain in extremity	50 (11%)	2 (0.4)	0	0	42 (10%)	1 (<1%)	0	0
Nasopharyngitis	48 (11%)	0	0	0	37 (9%)	0	0	0
Abdominal pain	45 (10%)	2 (<1%)	0	0	52 (12%)	1 (<1%)	0	0
Aspartate aminotransferase increased	36 (8%)	8 (2%)	1 (<1%)	0	34 (8%)	8 (2%)	1 (<1%)	0
Neutrophil count decreased	35 (8%)	17 (4%)	5 (1%)	0	33 (8%)	13 (3%)	3 (1%)	0
Hypertension	18 (4%)	4 (1%)	0	0	15 (3%)	10 (2%)	1 (<1%)	0
Hypokalaemia	17 (4%)	8 (2%)	3 (1%)	0	6 (1%)	4 (1%)	0	0
Pneumonia	12 (3%)	10 (2%)	0	1 (<1%)	4 (1%)	3 (1%)	0	0

Data are n (%). All grade 1–2 adverse events that occurred in at least 10% of patients in either group, and grade 3–5 events that occurred in at least 2% of patients in either group, are shown. A full list of all adverse events in the safety population is in appendix pp 10–14.

Table 3: Adverse events in the safety population

Tabla 3. Principales eventos adversos en la población de seguridad, obtenido de la segunda publicación de IMpassion130 (5).

El 49% de las pacientes tratadas con atezolizumab vs 43% en el brazo control presentaron eventos adversos grado 3-4. Globalmente las toxicidades grados 3-4 más frecuentes fueron neutropenia (8% vs 8% en el grupo experimental y control respectivamente), neuropatía periférica (6% vs 3%), descenso en el recuento de neutrófilos (5% vs 4%) y fatiga (4% vs 3%), estando balanceados entre ambos grupos de tratamiento todos salvo la neuropatía. Hasta 16% de las pacientes del grupo experimental discontinuaron cualquiera de los fármacos por efectos secundarios (mayoritariamente por neuropatía periférica 4% de las pacientes), el 7% de las pacientes en el grupo experimental y el 1% en el brazo control discontinuaron atezolizumab o placebo respectivamente. Se produjeron 6 muertes tóxicas en el brazo experimental (1%) y 3 en el brazo control (1%), una en cada grupo por hepatitis. Los eventos adversos de especial interés recogidos en la tabla 3 fueron diferentes en

ambos grupos, principalmente rash, hipotiroidismo, neumonitis e insuficiencia adrenal (5). El seguimiento a largo plazo de estas toxicidades será de gran interés para poder ponderar el riesgo/beneficio del tratamiento de inmuno-quimioterapia en las pacientes con CMTN.

b. Evaluación de los resultados de calidad de vida

Recientemente el estudio IMpassion130 ha publicado datos de calidad de vida que constituyen un objetivo secundario del estudio (6). Las variables evaluadas en términos de calidad de vida que han sido publicadas son el tiempo al deterioro de la calidad de vida (TTD en HRQoL) definida como objetivo secundario en el protocolo del estudio, y como objetivos exploratorios reportados por el paciente (PROs) el tiempo al deterioro en la funcionalidad física, cognitiva y en el desempeño de roles, así como el estado basal y el cambio en las puntuaciones de HRQoL, funcionalidad, síntomas relacionados con la enfermedad y con el tratamiento. Los instrumentos de evaluación empleados fueron el cuestionario de la EORTC de calidad de vida QLQ-C30 módulo QLQ-BR23 auto administradas al paciente. Las evaluaciones de PROs se realizaban basalmente, en ciclo 1 día 1, posteriormente el primer día de cada ciclo, a la discontinuación del tratamiento, y cada 28 días durante el año posterior a la discontinuación de la terapia. El deterioro se definió por un descenso en ≥ 10 puntos con respecto al basal por ≥ 2 ciclos consecutivos.

Con un 92% de cumplimentación basal del cuestionario QLQ-C30 en ambos brazos, y un 89% vs 88% del QLQ-BR23 en los brazos experimental y control respectivamente, que se mantuvieron por encima del 80% en la población ITT y PD-L1 positiva hasta el 20 ciclo de tratamiento, no se identifican diferencias entre ambos brazos en términos de TTD en HRQoL ni para la población ITT (HR 0.97, IC95% 0.80-1.18) ni en las pacientes con CMTN/PD-L1 positivo (HR 0.94, IC95% 0.64-1.28). Los valores medios de HRQoL fueron comparables entre ambos brazos de tratamiento, y permanecieron estables a lo largo del tiempo en ambos tratamientos y ambas poblaciones (ver figura 3).

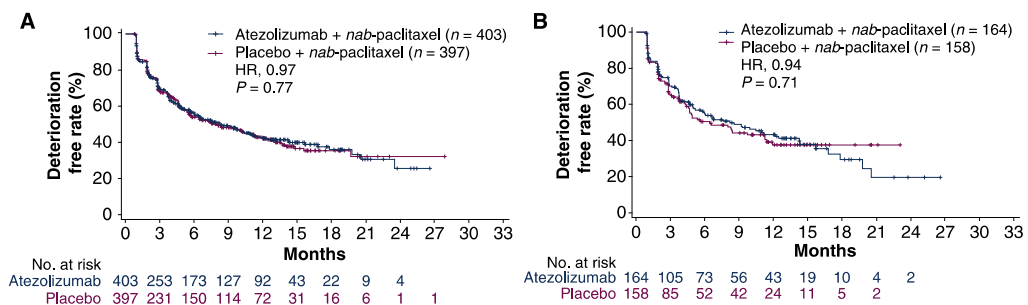


Figura 3. A y B corresponden con los datos de HRQoL para la población ITT y para el subgrupo de pacientes con CMTN/PD-L1 positivo de acuerdo con la publicación original de IMpassion130 (6).

En la población ITT no se observaron diferencias entre los brazos de tratamiento en el TTD de la funcionalidad física (HR 1.04, IC95% 0.86-1.26), en el desempeño de roles (HR 1.01, IC95% 0.83-1.22) o cognitiva (HR 0.93, IC95% 0.76-1.14), tampoco en las pacientes con CMTN/PD-L1 positivo se advirtieron diferencias significativas entre los brazos de tratamiento en el TTD de la funcionalidad física (HR 1.02, IC95% 0.76-1.37), en el desempeño de roles (HR 0.77, IC95% 0.57-1.04) con una ventaja numérica, ni en la funcionalidad cognitiva (HR 0.95, IC95% 0.69-1.29). A lo largo del tratamiento los valores medios de funcionalidad física y desempeño de roles eran comparables entre brazos de tratamiento, permaneciendo estables sin cambios considerables respecto al basal a lo largo del estudio, y sin deterioro clínicamente significativo en ninguno de los brazos. Los valores medios en cuanto a síntomas (fatiga, diarrea y náuseas/vómitos) tampoco cambiaron considerablemente a lo largo del tiempo entre brazos de tratamiento o poblaciones consideradas.

En base a lo anterior se puede concluir que la mejora en eficacia con la combinación de atezolizumab con nab-paclitaxel no compromete la funcionalidad, la calidad de vida (HRQoL), ni empeora los síntomas asociados al tratamiento, sin observarse un impacto favorable añadido en términos de calidad de vida en relación con el tipo de tratamiento recibido.

c. Revisiones sistemáticas y metanálisis disponibles

La compañía ha documentado, en ausencia de un ensayo que compare directamente atezolizumab con diferentes esqueletos de quimioterapia (nab-paclitaxel, docetaxel o paclitaxel), un *network* meta-análisis o comparación indirecta ajustada por población. Dicho estudio adolece de problemas metodológicos como la falta de información sobre las características basales de los pacientes incluidos, la dificultad en la definición de la población PD-L1 positiva o los amplios intervalos de confianza de los HR y la heterogeneidad entre los ensayos clínicos considerados en el mismo, tal como señala el documento NICE de evaluación de atezolizumab en esta indicación (7,8). No se dispone en la actualidad de más documentación actualizada al respecto.

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

El estudio fase III IMpassion130 ha sido el primer estudio en demostrar el beneficio clínico de la inmunoterapia en CMTN avanzado en pacientes con CMTN/PD-L1 positivo. Este subgrupo de pacientes se ha definido evaluando la expresión de PD-L1 en células inmunes empleando el anticuerpo SP142 para la detección IHQ con la plataforma VENTANA, estableciendo el umbral de positividad en $\geq 1\%$. Es esta la prueba que cuenta con validación clínica y está aprobada por la FDA para identificar a las pacientes candidatas a esta combinación de inmuno-

quimioterapia. Sin embargo, comercialmente hay otros tests disponibles que tienen aprobación en indicaciones diferentes del CMTN, como son el anticuerpo 22C3 en la plataforma Dako (de acuerdo con el algoritmo de evaluación CPS que considera la enumeración de células tumorales, linfocitos y macrófagos divididas por el número total de células tumorales viables x100 y establece su umbral en 1) y el SP263 en la plataforma VENTANA (de acuerdo, como el SP142, con el algoritmo de evaluación en células inmunes de cualquier intensidad en $\geq 1\%$ del área tumoral ocupada por células tumorales y estroma intra y peritumoral continuo). En este contexto, se llevó a cabo un subestudio exploratorio *post hoc* en las pacientes del IMpassion130 en que se evaluaron los tests en términos de prevalencia, concordancia y capacidad de estimación de beneficio clínico (9).

Se dispuso de tejido para analizar en este subestudio de 614 pacientes (68% de la población ITT), procedentes en un 62% de tumor primario (TP) que identificó 44% CMTN/PD-L1 positivo, y en un 38% tejido metastásico (pulmón 6%, hígado 5%, piel 48%, tejidos blandos 4%) donde la proporción de pacientes con CMTN/PD-L1 positivo desciende al 36%, especialmente al analizar biopsias hepáticas (CMTN/PD-L1 positivo 13%). La eficacia en términos de SLP se demostró tanto en pacientes con CMTN/PD-L1 positivo en TP (HR 0.61, IC95% 0.47-0.81) como en tejido metastásico (HR 0.69, IC95% 0.46-1.03), lo cual indica que ambos son informativos en la predicción del beneficio de atezolizumab no que aporten exactamente la misma información pues la heterogeneidad espacio temporal puede tener un papel.

En términos generales como hemos comentado previamente, el estado de PD-L1 determinado por SP142 predice el beneficio en SLP con atezolizumab y nab-paclitaxel (mediana SLP 7.5 vs 5.3 meses, HR 0.63, IC95% 0.50-0.80 en CMTN/PD-L1 positivo vs mediana SLP 5.6 vs 5.6 meses, HR 0.93, IC95% 0.77-1.11 en CMTN/PD-L1 negativo). La prevalencia de pacientes con CMTN/PD-L1 positivo es variable, 46%, 81% y 75% con SP142, 22C3 y SP263 respectivamente. La concordancia en positividad entre SP142 y 22C3 era del 45% y del 18% en negatividad (concordancia global 64%), mientras que la concordancia en positividad entre SP142 y SP263 era igualmente del 45% pero del 24% en negatividad (concordancia global 69%), lo cual resulta subóptimo y los ensayos no pueden considerarse intercambiables, 22C3 y SP263 identifican una población mayor de pacientes en la que los identificados por SP142 representan a un subgrupo (9). Específicamente para cada anticuerpo los datos de eficacia en SLP eran en la población analizada: SP142 (mediana SLP 8.3 vs 4.1 meses, HR 0.60, IC95% 0.47-0.78), 22C3 (mediana SLP 7.5 vs 5.4 meses, HR 0.68, IC95% 0.56-0.82) y SP263 (mediana SLP 7.5 vs 5.3 meses, HR 0.64, IC95% 0.53-0.79), en la población SP142/22C3 concordante positiva (mediana SLP 8.3 vs 3.9 meses, HR 0.60, IC95% 0.46-0.78) y en la población SP142/SP263 concordante positiva (mediana SLP 8.3 vs 4.1 meses, HR 0.61, IC95% 0.47-0.79). En base a lo cual, el ensayo SP142 según la definición previa es la prueba que permite seleccionar a las pacientes con CMTN avanzado que más se benefician de la adición de atezolizumab a nab-paclitaxel. En análisis previos se constató que la mayoría de las pacientes con CMTN con expresión de PD-L1 en células tumorales (9%) se incluían en la población PD-L1 positiva en células inmunes (34%), solapamiento

del 7%, y por otra parte que a partir de $\geq 1\%$ de positividad no había diferencia en la magnitud del efecto de atezolizumab con expresión más alta de PD-L1 (10).

El análisis de otros biomarcadores en el estudio IMpassion130 demostró que las pacientes con TILs estromales o células T citotóxicas (CD8+) derivaban beneficio clínico de la inmuno-quimioterapia solo si sus tumores eran también PD-L1 positivos. Por su parte, el beneficio del tratamiento era consistente en SLP y SG independientemente del estado mutacional de BRCA1/2 (10).

Quedan aun cuestiones abiertas en la búsqueda del biomarcador o biomarcadores óptimos para la selección de las pacientes con CMTN candidatas al tratamiento con inmuno-quimioterapia sobre cuál es el anticuerpo, el ensayo, el tipo de células a evaluar, la puntuación y el punto de corte adecuados en la determinación de la expresión de la proteína PD-L1. Parece necesario un enriquecimiento inmune pre-existente en el CM avanzado para lograr un beneficio de la combinación de inmuno-quimioterapia y más allá de la expresión de PD-L1, la presencia de CD8+, de TILs, la definición de firmas genéticas inmunes, marcadores como la carga mutacional (y su caracterización), factores relacionados con el HLA, la clonalidad de los TCR se encuentran en estudio en este sentido y eventualmente pudieran ayudar a seleccionar a aquellas pacientes se benefician más de estrategias de inmunoterapia individualizada.

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

El CMTN es un subgrupo heterogéneo globalmente considerada de mal pronóstico, en el que los resultados de las terapias disponibles en reducción de la mortalidad son más limitados (11,12). Las pacientes con CMTN avanzado globalmente consideradas independientemente del estado de expresión de PD-L1, de acuerdo con los datos de práctica clínica del estudio ESME (1), tienen una mediana de SG de 14.8 meses, siendo la mediana de SLP de 4.8 meses (4.6-5.1) en primera línea de tratamiento por práctica clínica habitual. Los datos del estudio CASCADE (13), en población española, nos indican que solo el 31.4% de las pacientes con CMTN llegan a 4 línea de tratamiento y el 27.8% se pierden entre la primera y segunda líneas, su supervivencia tras el diagnóstico de enfermedad metastásica es corta (12). El tratamiento estándar de primera línea recomendado para pacientes con CMTN avanzado es para pacientes quimio-naïve un régimen basado en antraciclinas y/o taxanos, taxanos en pacientes taxano-naïve pre-tratados con antraciclinas o no candidatos a retratamiento con las mismas preferiblemente como agente único, y otras opciones como vinorelbina o capecitabina en pacientes pre-tratadas con antraciclinas y taxanos en enfermedad precoz (14,15). La evidencia que apoya el uso de poliquimioterapia frente a la monoterapia secuencial en este contexto es limitada pero las guías recomiendan considerarla especialmente en casos de enfermedad rápidamente progresiva, alta carga tumoral o crisis visceral (16). Las medianas de SG obtenidas con los diferentes esquemas de quimioterapia disponibles en primera línea de CMTN

avanzado (incluyendo platinos) oscilan entre los 9 y 19 meses (hasta 30 meses en pacientes seleccionadas portadoras de mutación BRCA1/2 de acuerdo a la reciente comunicación del estudio BROCADE3 (17)). En este sentido, agentes biológicos como bevacizumab en combinación con quimioterapia obtienen medianas de SG en torno a los 18.9 meses (18), y los recientemente aprobados inhibidores de PARP en monoterapia en pacientes portadoras de mutación germinal BRCA1/2 alcanzan los 17.4 meses con olaparib (19).

En este contexto y con los datos de eficacia/toxicidad previamente expuestos del estudio IMpassion130 parece razonable ajustar la recomendación de uso de inmuno-quimioterapia con atezolizumab y nab-paclitaxel a pacientes con CMTN/PD-L1 positivo localmente avanzado irresecable o metastásico sin tratamiento previo para la enfermedad avanzada (primera línea). El uso de la combinación en líneas posteriores debe ser explorado específicamente para evaluar el verdadero impacto en supervivencia, al tratarse de una combinación con inmunoterapia que puede no comportarse como la quimioterapia en etapas más avanzadas de la historia de la enfermedad. Es en primera línea por el momento el escenario en que ha demostrado obtener beneficio, y donde a su vez es precisa una intervención eficaz para mejorar los resultados en este subtipo particularmente agresivo de CM. La aportación en términos de SLP es significativa, y quedamos pendientes de conocer el impacto en supervivencia global en futuros análisis del estudio IMpassion130. En el momento actual la aprobación de la primera combinación de inmuno-quimioterapia en cáncer de mama no desplaza, sino que complementa el estándar previo, y posiciona de momento como esquema de quimioterapia preferente de primera línea para la combinación con atezolizumab a nab-paclitaxel.

5.5. Posicionamiento según agencias reguladoras y guías internacionales.

a. Aprobaciones FDA

La FDA aprobó por primera vez atezolizumab en 2016 y en marzo de 2019 concedió la aprobación acelerada en cáncer de mama. Su indicación vigente para CMTN es en combinación con nab-paclitaxel en pacientes adultos con CMTN localmente avanzado irresecable o metastásico cuyos tumores expresen PD-L1 (células tumorales infiltrantes que tiñen con cualquier intensidad representando $\geq 1\%$ del área tumoral) con una prueba aprobada por la FDA. Se trata de una indicación aprobada bajo el procedimiento de la aprobación acelerada basada en los datos de SLP, la continuidad de la aprobación para esta indicación depende de la verificación y descripción del beneficio clínico en estudios confirmatorios como IMpassion131 (NCT03125902) y los resultados definitivos de SG del IMpassion130 (20,21). Considerando el contexto del CMTN y sus alternativas terapéuticas, la indicación FDA no está restringida a la primera línea de tratamiento, en base a un análisis de riesgo-beneficio (21).

b. Guías de práctica clínica internacionales

A nivel norteamericano, las guías NCCN (versión 4.2020 de 8 mayo) (22) recomiendan evaluar el estado del biomarcador PD-L1 por inmunohistoquímica

en pacientes con CMTN en las células inmunes infiltrantes del tumor (estableciendo el umbral de positividad en $\geq 1\%$) para identificar a aquellas pacientes que se pudieran potencialmente beneficiar de la combinación de atezolizumab y nab-paclitaxel (categoría de evidencia NCCN 2A, preferencia NCCN opción preferida).

A nivel europeo, globalmente las guías ESMO (2018) (16) no recomiendan el uso de inmunoterapia en CM con un inhibidor de *inmuno-checkpoint* para ningún subtipo de CM fuera del contexto del ensayo clínico con un 85% de consenso y un nivel de evidencia III, grado de recomendación D. Estas recomendaciones fueron establecidas con anterioridad a la publicación de los datos de IMpassion130, posteriormente en la reunión de consenso ABC5 esta nueva alternativa ha sido considerada y esperamos recomendaciones al respecto en la futura actualización de la guía. Localmente, las guías alemanas AGO (versión 2020.1) (23) incluyen la inmunoterapia sistémica con atezolizumab y nab-paclitaxel en pacientes con CMTN/PD-L1 positivo, independientemente del estado mutacional germinal de BRCA1/2, en primera línea con un nivel de evidencia 1b, grado de recomendación B y recomendación positiva de AGO (+).

c. Guía SEOM más reciente (2018)

En la guía SEOM en cáncer de mama avanzado y recurrente de 2018 (15), se incluyen los datos inicialmente publicados del estudio IMpassion 130 (2) y se hace referencia a esperar resultados adicionales antes de hacer poder realizar una recomendación formal al respecto para la primera línea de tratamiento de las pacientes con CMTN.

5.6. Coste-oportunidad desde una vertiente clínica, definido por la Comisión como “qué pierden los pacientes que no lo reciben” y adicionalmente “qué cuesta para los que lo reciben”:

a. Coste-oportunidad general

El beneficio absoluto en términos de SLP para las pacientes con CMTN/PD-L1 positivo tratadas con la combinación de atezolizumab y nab-paclitaxel es de 2.2 meses, 13% SLP a 12 meses. De modo que las pacientes tratadas con la combinación de inmuno-quimioterapia obtienen un control mas duradero de su enfermedad, cuya magnitud es clínicamente limitada, manteniendo la calidad de vida (6). Los datos definitivos de SG serán fundamentales para validar la tendencia favorable confirmada en el segundo análisis interino para el mismo subgrupo de pacientes (beneficio absoluto de 7 meses en mediana de SG frente a los 2.3 meses en la población ITT que no pudo ser formalmente comparada atendiendo al diseño estadístico del ensayo clínico IMpassion130) que haría que estos datos sean verdaderamente relevantes desde una perspectiva clínica para un subgrupo de pacientes sin alternativas terapéuticas eficaces (5).

b. Balance entre beneficio y toxicidad

Los datos de toxicidad de la combinación de atezolizumab y nab-paclitaxel son consistentes con los datos conocidos de los inhibidores de *inmuno-checkpoints* como grupo farmacológico, no se han identificado toxicidades acumulativas o

señales de alarma a largo plazo con el actual seguimiento del estudio. En todo caso es necesaria su identificación precoz y manejo apropiado para optimar la combinación de inmuno-quimioterapia (2,5). El balance beneficio clínico frente a la toxicidad en esta población parece favorable con el nuevo abordaje terapéutico.

- c. Definición de subgrupos, de acuerdo a los datos de los estudios y las alternativas disponibles, en los que puede ser prioritario el uso del fármaco por motivos clínicos (pero manteniendo el rigor metodológico en la definición de subgrupos)

Actualmente el subgrupo en el que se ha demostrado un beneficio clínico de la combinación de atezolizumab y nab-paclitaxel frente a la monoterapia con nab-paclitaxel es el de pacientes con CMTN/PD-L1 positivo (SP142, plataforma VENTANA, umbral $\geq 1\%$ en células inmunes). En el análisis de subgrupos para SLP el beneficio quedó patente en la mayoría de ellos incluyendo los definidos por criterios de estratificación y basales en la población ITT y PD-L1 positiva (2). Los resultados para subgrupos no pre-especificados y estratificados en el estudio han de ser interpretados con máxima cautela (5).

5.7. Valoración desde una perspectiva social:

- a. Innovación

Atezolizumab es la primera inmunoterapia que demuestra beneficio en cáncer de mama, en particular en el subtipo de CMTN que obtiene un beneficio limitado con las alternativas terapéuticas actualmente disponibles.

- b. Impacto en cuidadores y en la carga económica para el paciente y familia, con referencia a los datos de calidad de vida del paciente

El uso de atezolizumab en combinación con nab-paclitaxel retrasa la progresión de la enfermedad sin comprometer la funcionalidad cotidiana o la calidad de vida de las pacientes y sin empeorar los síntomas relacionados con el tratamiento (6).

- c. Impacto para el sistema sanitario, en el uso de otros recursos como hospitalización o fármacos de soporte.

El uso de la combinación de atezolizumab y nab-paclitaxel no implica un aumento en el uso de fármacos de soporte asociados al esquema terapéutico. El tratamiento se pauta en régimen ambulatorio y el exceso de hospitalizaciones vendrá determinado por los eventos adversos inmunes comunes a otros fármacos de este grupo terapéutico (7.5% vs 4.3% de eventos adversos de especial interés en el grupo experimental frente al control respectivamente), además el exceso de discontinuaciones de tratamiento en el grupo experimental no comprometió la intensidad de dosis de nab-paclitaxel (2).

- d. Estimación del número de pacientes candidatos a tratamiento y del beneficio en esos pacientes.

El CM es el tumor más frecuente en mujeres, con más de 260000 nuevos casos y 40000 muertes anuales en USA. En España de acuerdo con los datos del informe SEOM se estiman 32953 nuevos casos de CM en 2020, con 6621 fallecimientos totales por CM en 2018 (24). El CMTN representa un 10-20% de los nuevos

diagnósticos de cáncer de mama y la tasa de recaída se encuentra entre el 20-30% para pacientes en estadios precoces (I-III). Dentro de las pacientes con CMTN localmente avanzado o metastásico, el 41% expresan PD-L1 de acuerdo con los criterios definidos en el estudio de registro IMpassion130 y constituirán la población candidata al tratamiento, de la cual habrá que detraer las pacientes no candidatas a tratamiento con cualquiera de los dos fármacos (nab-paclitaxel o atezolizumab). Si se selecciona a los pacientes bajo estos criterios sería esperable obtener un beneficio paralelo por atezolizumab en el estudio pivotal en términos de SLP de acuerdo con la información disponible.

5.8. Aspectos en los que es necesaria más información, tanto en cuanto a su posicionamiento, como a toxicidad/calidad de vida o biomarcadores, incluyendo propuesta de estudios observacionales relevantes.

Los datos definitivos de SG del estudio IMpassion130, mas allá de los dos análisis interinos disponibles, son claves para poder concluir sobre la relevancia clínica del beneficio del fármaco en una población globalmente considerada de mal pronóstico como son las pacientes con CMTN localmente avanzado irsecable o metastásico, en las que este es el objetivo final por alcanzar.

Algunas de las limitaciones del estudio son la exclusión de pacientes que hubieran recibido radioterapia o quimioterapia previa en el escenario curativo menos de 12 meses antes de la aleatorización, situación que está siendo explorada en el estudio IMpassion132 (NCT03371017) para pacientes con progresión rápida, o la valoración de la eficacia de la combinación de atezolizumab con otros regímenes de quimioterapia como paclitaxel evaluada en el estudio IMpassion131 (NCT03125902), y capecitabina o carboplatino-gemcitabina en el mencionado IMpassion132.

Otra cuestión que está por resolver en cuanto a la selección de pacientes es definir la mejor alternativa terapéutica en primera línea para pacientes portadoras de mutación germinal en BRAC1/2 con CMTN/PD-L1 positivo.

El análisis de biomarcadores más allá de la expresión de PD-L1, e incluso la integración en forma de biomarcador combinado, es un aspecto que sin duda aportará información de interés permitiendo eventualmente definir el inmunograma de cada paciente que ayude a seleccionar con mayor precisión quien obtendrá mayor beneficio de la combinación de atezolizumab y nab-paclitaxel, y otras potenciales estrategias que impliquen inmunoterapia a medio plazo.

Acaban de comunicarse los primeros datos de vida real tras la aprobación de acelerada de la FDA a través de la revisión de registros de historias clínicas electrónicas Flatiron, indicando el uso de atezolizumab en primera línea en el 57% de las pacientes, y hasta en un 18% en tercera y sucesivas líneas, y habiendo evaluado la expresión de PD-L1 en el 95% de los casos de las pacientes que recibieron atezolizumab, mediante SP142 en el 62% de ellas (25). En base a lo cual parece interesante evaluar el un contexto de práctica clínica real la combinación de atezolizumab y nab-paclitaxel a través de estudios observacionales en nuestro medio.

6. CONCLUSIONES

La indicación de atezolizumab en combinación con nab-paclitaxel para el tratamiento de pacientes con CMTN/PD-L1 positivo localmente avanzado irresecable o metastásico en primera línea de tratamiento se basa en los resultados del estudio pivotal IMpassion130 que demuestran beneficio estadísticamente significativo en SLP para la inmuno-quimioterapia, apoyado por una mejora en la tasa de respuesta y duración de esta. La tendencia favorable identificada en términos de SG para la población ITT, no estadísticamente significativa con el actual seguimiento del estudio, impide por su programa jerarquizado de análisis estadístico la comparación formal para la población PD-L1 positiva, que de confirmarse la tendencia, sería clínicamente relevante al demostrarse que atezolizumab no solo retrasa el tiempo al empeoramiento de la enfermedad, sino que prolonga la supervivencia. Los datos de toxicidad asociados a la combinación y de calidad de vida no contrarrestan la eficacia del nuevo abordaje. Considerando las limitadas alternativas terapéuticas disponibles en este subgrupo de pacientes, consideradas como una prioridad en la investigación del tratamiento del CM, el apoyo al uso de atezolizumab en pacientes que se ajusten a los criterios de inclusión del estudio IMpassion130 parece razonable, condicionando su mantenimiento a los resultados definitivos de SG para la población de interés (PD-L1 positiva).

7. RECOMENDACIONES FINALES

El beneficio obtenido en términos de SLP (2,5 meses: 7.5 vs 5.0 meses, HR 0.62, IC95% 0.49-0.78, $p < 0.001$) para las pacientes con tumores PD-L1 +, es insuficiente para hacer una recomendación favorable a la combinación experimental del estudio IMPASSION 130. Sin embargo, los datos de SG, aún inmaduros, sí supondrían para esta subpoblación un avance sustancial para este grupo de pacientes con tan escasas oportunidades terapéuticas, en caso de confirmarse. Sin mejora en la calidad de vida y con mayor toxicidad, aunque manejable, los datos maduros de SG son imprescindibles para hacer una recomendación sobre el esquema del estudio IMPASSION 130. Esta situación, con las limitaciones de recursos terapéuticos para esas pacientes, hacen especialmente necesario el diseño de fórmulas de financiación y riesgos compartidos que puedan permitir que las pacientes con cáncer de mama triple negativo PD-L1 + en primera línea de tratamiento para la enfermedad metastásica no dejen de acceder a una combinación con potencial beneficio —pendiente de confirmar— sobre la supervivencia global.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Deluche E, Antoine A, Bachelot T, Lardy-Cleaud A, Dieras V, Brain E, et al. Contemporary outcomes of metastatic breast cancer among 22,000 women from the multicentre ESME cohort 2008–2016. *European Journal of Cancer*. 1 de abril de 2020;129:60-70.
2. Schmid P, Adams S, Rugo HS, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 29 de noviembre de 2018;379(22):2108-21.
3. FICHA TÉCNICA TECENTRIQ 840 MG CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION [Internet]. [citado 24 de mayo de 2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171220002/FT_1171220002.html#4-1-indicaciones-terap-uticas

4. scorecard 171 1 | ESMO [Internet]. [citado 24 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-magnitude-of-clinical-benefit-scale/scorecard-171-1>
5. Schmid P, Rugo HS, Adams S, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, et al. Atezolizumab plus nab-paclitaxel as first-line treatment for unresectable, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (IMpassion130): updated efficacy results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 1 de enero de 2020;21(1):44-59.
6. Adams S, Diéras V, Barrios CH, Winer EP, Schneeweiss A, Iwata H, et al. Patient-reported outcomes from the phase III IMpassion130 trial of atezolizumab plus nab-paclitaxel in metastatic triple-negative breast cancer. *Annals of Oncology*. 1 de mayo de 2020;31(5):582-9.
7. Project documents | Atezolizumab with nab-paclitaxel for treating PD L1-positive, triple-negative, advanced breast cancer [ID1522] | Guidance | NICE [Internet]. NICE; [citado 30 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10433/documents>
8. Pletscher M. Network meta-analysis of treatments for previously untreated metastatic PD-L1-positive triple-negative breast cancer - Basel Biometric Section Seminar. :31.
9. Rugo HS, Loi S, Adams S, Schmid P, Schneeweiss A, Barrios CH, et al. Performance of PD-L1 immunohistochemistry assays in unresectable locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer: post hoc analysis of IMpassion130. :13.
10. Emens LA, Loi S, Rugo HS, Schneeweiss A, Diéras V, Iwata H, et al. Abstract GS1-04: IMpassion130: Efficacy in immune biomarker subgroups from the global, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of atezolizumab + nab-paclitaxel in patients with treatment-naïve, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer. *Cancer Res*. 15 de febrero de 2019;79(4 Supplement):GS1-04-GS1-04.
11. Plevritis SK, Munoz D, Kurian AW, Stout NK, Alagoz O, Near AM, et al. Association of Screening and Treatment With Breast Cancer Mortality by Molecular Subtype in US Women, 2000-2012. *JAMA*. 9 de enero de 2018;319(2):154-64.
12. Gong Y, Liu Y-R, Ji P, Hu X, Shao Z-M. Impact of molecular subtypes on metastatic breast cancer patients: a SEER population-based study. *Scientific Reports*. 27 de marzo de 2017;7(1):45411.
13. Zamora P, Servitja S, Santaballa A, García J, Paz L de, Plata Y, et al. Abstract P3-07-39: CASCADE study: Treatment and clinical outcomes of metastatic breast cancer by tumor immunophenotypes. *Cancer Res*. 15 de febrero de 2016;76(4 Supplement):P3-07-39-P3-07-39.
14. Guías de práctica clínica [Internet]. Geicam - Investigación en Cáncer de Mama. [citado 7 de junio de 2020]. Disponible en: <https://www.geicam.org/profesionales/investigacion/guias-de-practica-clinica>
15. Chacón López-Muñiz JI, de la Cruz Merino L, Gavilá Gregori J, Martínez Dueñas E, Oliveira M, Seguí Palmer MA, et al. SEOM clinical guidelines in advanced and recurrent breast cancer (2018). *Clin Transl Oncol*. enero de 2019;21(1):31-45.
16. Cardoso F, Senkus E, Costa A, Papadopoulos E, Aapro M, André F, et al. 4th ESO–ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4). *Annals of Oncology*. agosto de 2018;29(8):1634-57.
17. Ayoub J-P, Friedlander M, Diéras V, Wildiers H, Arun K, Han HS, et al. Veliparib plus carboplatin-paclitaxel in patients with HER2-negative advanced/metastatic gBRCA-associated breast cancer: Results in hormone receptor-positive and triple-negative breast cancer subgroups from the phase 3 BROCADE3 trial. :15.
18. Miles DW, Diéras V, Cortés J, Duenne A-A, Yi J, O'Shaughnessy J. First-line bevacizumab in combination with chemotherapy for HER2-negative metastatic breast cancer: pooled and subgroup analyses of data from 2447 patients. *Annals of Oncology*. 1 de noviembre de 2013;24(11):2773-80.
19. Robson ME, Tung N, Conte P, Im S-A, Senkus E, Xu B, et al. OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. *Annals of Oncology*. abril de 2019;30(4):558-66.
20. 761034s018lbl.pdf [Internet]. [citado 31 de mayo de 2020]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/761034s018lbl.pdf
21. Narayan P, Wahby S, Gao JJ, Amiri-Kordestani L, Ibrahim A, Bloomquist E, et al. FDA Approval Summary: Atezolizumab Plus Paclitaxel Protein-bound for the Treatment of Patients with Advanced or Metastatic TNBC Whose Tumors Express PD-L1. *Clin Cancer Res*. 15 de mayo de 2020;26(10):2284-9.
22. Gradishar WJ, Anderson BO, Abraham J. NCCN Guidelines Index Table of Contents Discussion. *Breast Cancer*. 2019;215.
23. Kommission Mamma | Leitlinien & Empfehlungen | Leitlinien & Stellungnahmen | AGO - Die Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie [Internet]. [citado 30 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.ago-online.de/leitlinien-empfehlungen/leitlinien-empfehlungen/kommission-mamma>
24. Cifras_del_cancer_2020.pdf [Internet]. [citado 7 de junio de 2020]. Disponible en: https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Cifras_del_cancer_2020.pdf
25. Emens LA, Craggs C, Debiase M, Kent M, Luhn P, Hamilton EP. 12-month uptake of PD-L1 testing and atezolizumab (atezo) + nab-paclitaxel (nab-pac) treatment in metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC) following accelerated FDA-approval in the United States. *JCO*. 20 de mayo de 2020;38(15_suppl):e13103-e13103.

9. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

Participación en reuniones de asesoría, ponencias remuneradas y viajes y estancias en cursos y congresos: AstraZeneca, Celgene, Eisai, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Pierre Fabre y Roche.