

INFORME SEOM DE EVALUACIÓN DE FÁRMACOS

Atezolizumab (Tecentriq®), en combinación con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino para el tratamiento de primera línea de cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) no escamoso metastásico en pacientes adultos cuyos tumores no expresen alteraciones genómicas en EGFR o ALK.

1. RESUMEN

El cáncer de pulmón (CP) ocupa el primer lugar en incidencia a nivel mundial con 1.824.701 casos diagnosticados en 2012 y es la primera causa de muerte por cáncer en países desarrollados (1). En España se diagnosticaron 26.715 casos de cáncer de pulmón en el año 2012, lo que representa un 12% de todas las neoplasias malignas y el 20% de las muertes por cáncer en nuestro país. Se espera que, tanto la incidencia como la mortalidad, sigan aumentando de forma casi paralela en los próximos 10 años con lo que queda patente la magnitud del problema sanitario, social y económico del CP(2). La edad media de aparición del CP oscila entre los 55 y los 75 años y el tabaco sigue siendo la principal causa de CP en la mayoría de los pacientes (3).

El CP se clasifica en dos grandes grupos; los carcinomas de pulmón microcíticos o de células pequeñas (CPM) que representan un 15-20% de los CP y los carcinomas de pulmón no microcíticos o de células no pequeñas (CPNM) que constituyen el 80-85% de los CP. El adenocarcinoma es el subtipo más frecuente de CPNM, aproximadamente un 40% de los CP(4). El siguiente subtipo más frecuente de CPNM es el carcinoma epidermoide que constituye el 25-30% de todos los CP (5), seguido de carcinoma de células grandes que representa el 5-10% y cuya incidencia tiende a descender debido a los avances en las técnicas de diagnóstico histológico (3).

Más de dos tercios de los pacientes con CPNM son diagnosticados en un estadio localmente avanzado o metastásico de la enfermedad (estadios IIIB-IV), sin opciones de tratamiento potencialmente curativo, con un pronóstico muy desfavorable, con unas medianas de supervivencias entorno a los 9-10 meses y con tasas de supervivencia a los 5 años que no suelen superar el 5% (6). Hasta hace poco tiempo el tratamiento de elección del CPNM avanzado ha sido la quimioterapia (QT) basada en una combinación de platino (cisplatino o carboplatino) con otros agentes quimioterápicos como la gemcitabina, la vinorelbina, el paclitaxel, el docetaxel o el pemetrexed (7, 8). En casos seleccionados de CPNM no escamoso la combinación de quimioterapia con bevacizumab se ha sumado a las estrategias de tratamiento de primera línea y, las modalidades de mantenimiento con pemetrexed o bevacizumab serán adecuadas para un grupo de pacientes(9-11).

Los mayores avances en el tratamiento del CPNM se han producido en las dos últimas décadas y proceden de la identificación de alteraciones moleculares “diana” susceptibles de tratamientos dirigidos. Estas alteraciones moleculares como las mutaciones en *EGFR*, los reordenamientos de *ALK* y *ROS1* o la mutación V600E en *BRAF* están presentes en aproximadamente un 30% de pacientes con CPNM. Los tratamientos dirigidos a estas alteraciones presentan tasas de eficacia superiores a la quimioterapia convencional y se han convertido en los tratamientos de elección de primera línea para la enfermedad avanzada en los pacientes cuyos tumores expresan estas dianas(12).

Sin embargo, la mayoría de los pacientes de origen caucásico diagnosticados de un CPNM no expresarán estas alteraciones diana. Por tanto, hasta hace poco tiempo, la quimioterapia convencional o las estrategias de combinación de quimioterapia con antiangiogénicos han seguido siendo el pilar fundamental de los tratamientos sistémicos disponibles para el CPNM en estadios avanzados (13).

La inmunoterapia y, en concreto, la introducción de tratamientos dirigidos a inhibir determinados puntos reguladores de la inmunidad o puntos de control inmunológico (ICI) como los anticuerpos frente al receptor de muerte programada (anti-PD-1) y su ligando (anti-PD-L1) ha producido un cambio en el paradigma del tratamiento de estos tumores al conseguir, al menos en un subgrupo de pacientes, una tasa de respuestas duraderas asociadas a una supervivencia superior a la obtenida con los tratamientos convencionales.

Estos tratamientos se han incorporado al tratamiento del CPNM desde los escenarios más desfavorables. En este sentido, Nivolumab, Pembrolizumab y Atezolizumab fueron los primeros anti-PD-1/L1 que demostraron beneficio en términos de supervivencia como tratamiento de segunda línea del CPNM avanzado tras la progresión a un tratamiento de quimioterapia de primera línea (14-16).

En un escenario más favorable como la primera línea de tratamiento, pembrolizumab fue superior en tasas de supervivencia global (SG) a la quimioterapia convencional de primera línea (dobletes de platino) en la población de pacientes con CPNM avanzado cuyos tumores presentaban una alta expresión de PD-L1. Así lo demostró el ensayo KEYNOTE-024 que obtuvo no solo un beneficio en términos de eficacia, sino también un perfil de toxicidad más favorable y una mejoría en la calidad vida frente a la quimioterapia citotóxica estándar (17). Dos estudios posteriores demostraron la superioridad de la combinación de pembrolizumab y quimioterapia (dobletes de platino) frente a la quimioterapia como tratamiento de primera línea del CPNM independientemente de la expresión de PD-L1, tanto en tumores no escamosos (ensayo KEYNOTE-189), como en tumores escamosos (ensayo KEYNOTE-407) (18, 19). La combinación de atezolizumab con un doblete de platino y bevacizumab también fue superior al doblete de platino con bevacizumab (ensayo IMpower 150) (20).

En general, los pacientes cuyos tumores expresan alteraciones moleculares diana como las mutaciones en *EGFR* y los reordenamientos de *ALK*, ha sido excluidos de los ensayos de inmunoterapia como tratamiento de primera línea. Cuando estos pacientes progresan a sus tratamientos dirigidos, la eficacia de los tratamientos con quimioterapia convencional suele ser limitada. De forma similar, el tratamiento de estos pacientes con fármacos anti-PD-1/PD-L1 en monoterapia cuando han progresado al tratamiento dirigido y a una primera línea de quimioterapia no ha demostrado ser superior al tratamiento con docetaxel (21). Es evidente que estos pacientes necesitan estrategias de tratamiento más eficaces cuando fracasan a los tratamientos dirigidos.

El 6 de diciembre de 2018 la FDA aprobó atezolizumab (Tecentriq®, Genentech, Inc.) en combinación con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino como tratamiento de primera

línea para pacientes con un CPNM no escamoso avanzado cuyos tumores no expresaran mutaciones de *EGFR* o reordenamientos en *ALK*.

En marzo de 2019, la Agencia Europea del Medicamento autorizó atezolizumab (Tecentriq®) en combinación con bevacizumab, paclitaxel, y carboplatino para el tratamiento de primera línea de cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) no escamoso metastásico en pacientes adultos. En pacientes con mutaciones de *EGFR* o *ALK* positivo, Tecentriq en combinación con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino está indicado solamente tras fallo de las terapias dirigidas.

En este informe, se va a evaluar la indicación aprobada de atezolizumab, Tecentriq®, en combinación con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino para el tratamiento de primera línea del CPNM no escamoso metastásico en pacientes adultos.

2. TÍTULO:

Atezolizumab (Tecentriq®), en combinación con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino, está indicado para el tratamiento de primera línea de cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) no escamoso metastásico en pacientes adultos cuyos tumores no expresen alteraciones genómicas en *EGFR* o *ALK* (22).

3. FECHA DE EVALUACIÓN:

Marzo 2020

4. FICHA TÉCNICA DEL FÁRMACO (22)

a. Nombre Genérico:

Atezolizumab

b. Marca comercial:

TECENTRIQ®

c. Estructura química:

Atezolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 modificado mediante ingeniería genética en la secuencia estabilizadora de la región Fc, anti ligando del receptor de muerte programada 1 (anti-PD-L1), producido en células de ovario de hámster chino por tecnología del ADN recombinante.

d. Indicación clínica evaluada:

Atezolizumab, en combinación con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino, ha recibido indicación para el tratamiento de primera línea del CPNM no escamoso metastásico en pacientes adultos. En pacientes con mutaciones *EGFR* o *ALK* positivo, atezolizumab en combinación con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino está indicado solamente tras fallo de las terapias dirigidas.

e. Laboratorio:

Roche

f. Grupo terapéutico y código ATC:

Anatomical main group L: Agente neoplásico e inmunomodulador

Therapeutic subgroup. L01-Citostáticos

Pharmacological subgroup: L01X-otros citostáticos

Chemical Group: L01XC- Anticuerpo monoclonal

Chemical Substance: L01XC32-Atezolizumab

g. Vía de administración:

Atezolizumab se administra mediante perfusión intravenosa en 30 minutos cada 3 semanas. Las perfusiones no se deben administrar en perfusión rápida o bolo intravenoso. La dosis inicial de atezolizumab se debe administrar durante 60 minutos. Si se tolera bien la primera perfusión, las perfusiones posteriores pueden administrarse durante 30 minutos.

h. Tipo de dispensación (hospitalaria/oficinas de farmacia):

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

i. Presentación:

Atezolizumab está disponible en viales de 20 ml de concentrado que contiene 1.200 mg de atezolizumab. Tras realizar la dilución, 1 ml de solución contiene aproximadamente 4,4 mg de atezolizumab.

5. RELEVANCIA CLÍNICA Y APLICABILIDAD

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

De acuerdo a la versión 1.1 de la escala ESMO de magnitud de beneficio clínico, ESMO-MCBS (23), el tratamiento con atezolizumab y quimioterapia se clasifica, con un score de 3, de acuerdo con la valoración 2a de la escala para pacientes con enfermedad cuyo tratamiento no es curativo. Según esta valoración, el objetivo primario de supervivencia global se supera de forma significativa al obtener una HR de 0.78 (95% IC, 0.64 – 0,96 p=0,0164.

Atezolizumab for first-line treatment of metastatic non-squamous NSCLC Added: 18 September 2019	
Therapy	Atezolizumab with combination chemotherapy and bevacizumab WT population per primary endpoint
Disease setting	Advanced
Trial	Atezolizumab for first-line treatment of metastatic non-squamous NSCLC [97] Phase III NCT02366143
Phase	III
Control	Bevacizumab, paclitaxel and carboplatin Control PFS: 6.8 months; Control OS: 14.7 months
Absolute survival gain	PFS gain: 1.5 months; OS gain: 4.5 months
HR (95% CI)	PFS: HR 0.62 (0.52–0.74); OS: HR 0.78 (0.64–0.96)
QoL/toxicity	Similar toxicity
ESMO-MCBS score ^b	3 (Form 2a)

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)

La evaluación del perfil de eficacia y seguridad de atezolizumab para el tratamiento de primera línea del CPNM no escamoso metastásico en adultos, se ha basado en los estudios fase I cuyo objetivo fue evaluar la seguridad del tratamiento con atezolizumab, en estudios fase II que incluyeron subgrupos de pacientes con CPNM avanzado que recibieron tratamiento de primera línea en monoterapia con atezolizumab, en ensayos fase I que evaluaron el tratamiento de combinación de atezolizumab con quimioterapia y

finalmente, en ensayo fase III IMpower 150 sobre el que se sustenta la aprobación de atezolizumab como tratamiento de primera línea para el CPNM avanzado:

- Ensayo clínico fase I PCD4989g(24): demuestra que el tratamiento en monoterapia con atezolizumab se tolera bien y aporta datos eficacia en términos de respuestas prolongadas y supervivencia en pacientes con CPNM avanzado pretratado.
- Ensayos clínicos fase II BIRCH (25) y FIR (26): aportan datos sobre la eficacia y la seguridad del tratamiento con atezolizumab como estrategia de primera línea para pacientes con CPNM avanzado.
- Ensayo clínico fase IB GP28328 (27); que evalúa el tratamiento de combinación de atezolizumab con quimioterapia como tratamiento de primera línea en tumores avanzados.
- Ensayo IMpower150 (20): Constituye el ensayo pivotal y es un estudio de fase III, abierto, multicéntrico, aleatorizado que evalúa la eficacia de Tecentriq® (atezolizumab) en combinación con QT (carboplatino y paclitaxel), con o sin Avastin® (bevacizumab), en pacientes con CPNM no escamoso en estadio IV que no han sido tratados con QT, e incluye pacientes que presentan mutaciones *EGFR* o reordenamientos del gen *ALK*.

Ensayo clínico fase I PCD4989g (24)

El estudio fase I PCD4989g evaluó el tratamiento con atezolizumab en monoterapia en tumores sólidos o hematológicos avanzados y contemplaba diferentes cohortes de escalada de dosis, seguida de un reclutamiento de pacientes con expresión positiva de PD-L1 en distintas cohortes de expansión para tumores específicos. El objetivo principal fue la evaluación de la tolerancia y la seguridad del tratamiento con atezolizumab. Durante la fase de escalada de dosis los objetivos principales incluyeron la evaluación de las toxicidades limitantes de dosis, la evaluación de la máxima dosis tolerable y la identificación de la dosis recomendada para los estudios fase II.

En este estudio fase I, los pacientes con CPNM incluidos recibieron atezolizumab 1-20 mg/kg o 1200 mg por vía intravenosa cada 3 semanas. En ellos, se determinó la expresión basal de PD-L1 en células tumorales (TC) y células inmunes infiltrantes del tumor (IC) mediante inmunohistoquímica (IHC) (test VENTANA SP142).

Se incluyeron 89 pacientes con CPNM que fueron evaluables para determinar la seguridad y actividad antitumoral. Un 85% de los pacientes habían recibido tratamientos previos y hasta un 58% habían recibido 2 o más líneas de tratamiento. Un 11%, 2% y 16% de los pacientes presentaban mutaciones de *EGFR*, reordenamiento *ALK* y mutaciones *KRAS* respectivamente. La tolerancia al tratamiento fue buena. Los efectos adversos relacionados con el tratamiento (EART) más frecuentes descritos en más de un 10% de pacientes fueron la astenia, las náuseas y la anorexia.

Un 11% de pacientes presentó EART grado 3-4. Los EART grado 3-4 descritos en más de un 2% de pacientes fueron la astenia, la disnea, la hiponatremia y la hipoxia. Un paciente falleció por una muerte no relacionada con el tratamiento.

La tasa de respuesta objetiva (TRO) fue de 50% (IC95%, 28%-72%), 33% (IC95%, 20%-48%), 29% (IC95%, 18%-41%) y 11% (IC95%, 1%-35%) para los subgrupos TC3 o IC3, TC2/3 o IC2/3, TC1/2/3 o IC1/2/3 y TC0 e IC0, respectivamente. La TRO para la población total fue del 23% (IC95%, 14%-33%). Las tasas de respuesta fueron inferiores en los pacientes con mutaciones en *EGFR* y *KRAS* comparadas con los pacientes "wild-type" para estas mutaciones; 0% (IC95%, 0-31%) versus 27% (IC95%, 16%-41%) para los

pacientes *EGFR* mutados frente a los “wild-type para esta mutación y 14% (IC95%, 2%-43%) versus 35% (IC95%, 20%-53%) para los pacientes *KRAS* mutados frente a los “wild-type”. La duración media de la respuesta fue de 16.4 meses (rango, 7.2-53.4+). Las tasas de supervivencia a 1, 2 y 3 años fueron del 63% (IC95%, 53%-73%), 37% (26%-47%) y 28% (18%-38%), respectivamente.

Se pudo concluir que el tratamiento con atezolizumab en los pacientes con un CPNM avanzado previamente tratados fue bien tolerado dando lugar a beneficios clínicos a largo plazo, incluyendo respuestas y tasas de supervivencia duraderas. Se observaron mejores tasas de respuesta y cifras de supervivencia en la población que mostraba cifras mayores de expresión de PD-L1 al inicio del estudio.

Estudios fase II: Se describen a continuación los resultados del tratamiento con atezolizumab como estrategia de tratamiento de primera línea para el CPNM avanzado.

Estudio FIR (26)

El estudio FIR es un estudio fase 2, multicéntrico, no aleatorizado, de un solo brazo, con 3 cohortes, que evaluó la eficacia y seguridad de atezolizumab en pacientes con CPNM avanzado PD-L1 positivos (pacientes con tumores PD-L1 TC2/3 o IC2/3 determinado mediante inmunohistoquímica con el anticuerpo SP142).

Los pacientes se incluyeron de forma paralela en 3 cohortes de pacientes (primera línea sin metástasis cerebrales, segunda línea/sucesivas sin metástasis cerebrales y segunda línea/sucesivas con metástasis cerebrales tratadas). Todas las cohortes recibieron tratamiento con atezolizumab 1.200 mg iv cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad, la presencia de toxicidad inaceptable o la muerte.

El objetivo principal fue la TRO evaluada por el investigador según criterios RECIST modificados (mRECIST). Los objetivos secundarios incluyeron la TRO según criterios RECIST v1.1, la supervivencia libre de progresión (SLP), la duración de la respuesta (DR) por criterios RECIST v1.1 y mRECIST, la SG y la seguridad. Los niveles de expresión de PD-L1 se midieron mediante IHC con el clon SP142, y se estratificaron en 4 subcategorías según el porcentaje de expresión analizado tanto en TC como en IC.

Los resultados se evaluaron teniendo en cuenta el porcentaje de expresión de PD-L1 y la línea de tratamiento. En total fueron incluidos 138 pacientes (137 evaluables). Se incluyeron 31 pacientes en la cohorte 1 (primera línea sin metástasis cerebrales). Las TRO evaluadas por el investigador según criterios mRECIST en esta cohorte fueron un 32% (95% CI: 17%-51%). En los pacientes con expresión elevada de PD-L1 (IC3 o TC3) la TRO evaluada por criterios mRECIST fue de 43% (95% CI: 10%-82%).

Un 81% de pacientes en esta cohorte 1 presentaron EART. Se comunicaron EART grado 3-4 en un 16% de los pacientes.

La mediana de SG para los 31 pacientes con tumores TC2/3 o IC2/3 que recibieron atezolizumab en primera línea fue de 14.4 meses.

En conclusión, en el estudio fase II FIR, el tratamiento con atezolizumab en los pacientes sin tratamiento previo se asoció a unas tasas de respuesta, toxicidad y supervivencia favorables.

Estudio BIRCH (25)

El estudio BIRCH es un estudio fase 2 multicéntrico, de brazo único de tratamiento con atezolizumab 1200 mg ev cada 3 semanas en pacientes con CPNM avanzado. Se incluyeron 3 cohortes de pacientes dependiendo de la línea de tratamiento (primera línea n=139 pacientes, segunda línea n=268 pacientes, tercera o posteriores n= 252 pacientes) con expresión positiva de PD-L1 (clon SP142) moderada y altamente positivos (TC2/3 y/o IC2/3).

El objetivo principal fue la TRO según criterios RECIST v1.1 evaluada por un grupo independiente. Los objetivos secundarios incluyeron la evaluación independiente de la SLP y la duración de la respuesta, así como la TRO, la SLP, la SG, la duración de la respuesta y la seguridad evaluadas por el investigador.

Por lo que respecta a la cohorte 1(139 pacientes que recibieron atezolizumab como primera línea de tratamiento), la TRO evaluada de forma independiente fue de un 22%. Este análisis de eficacia se comparó con TRO predefinidas en controles históricos mediante un procedimiento jerárquico de secuencia fija y los resultados obtenidos con atezolizumab fueron superiores a las TRO predefinidas para los controles históricos. Para los grupos TC3 o IC3 las tasas de respuesta evaluadas de forma independiente fueron de un 31% para la cohorte 1.

La mayoría de los pacientes seguían en respuesta en la fecha de la publicación. Las respuestas se produjeron independientemente del estado de mutación de EGFR o KRAS. La mediana de SG para la cohorte 1según un análisis de supervivencia actualizado (seguimiento de al menos 20 meses) fue de 23.5 meses (95% CI, 18.1-NA). La mediana de SG fue mayor para los pacientes TC3 o IC3, 26.9 meses (95% CI, 12.0-NA)

El perfil de seguridad fue similar en las 3 cohortes y concordante con el observado en los ensayos previos de tratamiento con atezolizumab en monoterapia

En conclusión, en el estudio fase 2 BIRCH, el tratamiento con atezolizumab como modalidad de primera línea logró demostrar una eficacia clínicamente relevante en cuanto a respuesta y supervivencia en los pacientes con CPNM avanzado seleccionados con niveles de expresión de PD-L1 junto con datos de toxicidad favorables.

Ensayo clínico fase IB GP28328 (27)

Es un ensayo fase IB multicéntrico, no aleatorizado, con varios brazos que examina la combinación de atezolizumab con quimioterapia en varios tipos de tumores.

Se incluyeron 76 pacientes diagnosticados de un CPNM avanzado que recibieron como tratamiento de primera línea para enfermedad avanzada una combinación que incluía atezolizumab/carboplatino con paclitaxel (brazo C), con pemetrexed (brazo D) o con nab-paclitaxel (brazo E). Se contemplaba la administración de 6 ciclos de la combinación y, a criterio del investigador se permitía proseguir con atezolizumab en estrategia de mantenimiento si existía beneficio clínico. El objetivo principal fue la seguridad. Se evaluaron como objetivos secundarios la TRO, la duración de la respuesta, la tasa de control de la enfermedad, la SLP y la SG.

Se produjeron un 76%, un 52% y un 89% de EART grado 3-4 en los brazos C, D y E respectivamente. Los EART grado 3-4 más frecuentes fueron la neutropenia (36% en el brazo C y D y 42% en el brazo E) y la anemia (16% en el brazo C y D y 31% en el brazo E). Se produjeron 4 efectos adversos grado 5 que se consideraron relacionados con el tratamiento con atezolizumab (una neumonía y una neumonitis en el brazo C, una candidiasis sistémica en el brazo D y una hepatitis autoinmune en el brazo E).

Presentaron efectos adversos graves relacionados con el tratamiento un 32% de pacientes en el brazo C, un 24% de pacientes en el brazo D y un 23 % de pacientes en el brazo E.

La TRO confirmada fue de un 36% en el brazo C, un 68% en el brazo D y un 46% en el brazo E. La mediana de SG fue de 12.9 meses (95% CI 8.8-21.3), 18.9 meses (95% CI 9.9-27.4) y 17 meses (95% CI 12.7-NA) para los brazos C, D y E respectivamente.

Pese a las limitaciones derivadas de un tamaño muestral pequeño el estudio confirma que la combinación de atezolizumab y quimioterapia presenta datos de toxicidad favorable y una eficacia prometedora

Estudio fase III IMpower150 (20): a continuación se describe con detalle el ensayo pivotal sobre el que se sustenta la aprobación de la combinación para la que se emite este informe.

Diseño del estudio

El ensayo IMpower150 es un estudio de fase III, abierto, multicéntrico, aleatorizado que evalúa la eficacia y seguridad de Tecentriq® (atezolizumab) en combinación con QT (carboplatino y paclitaxel), con o sin Avastin® (bevacizumab), en pacientes con CPNM no escamoso en estadio IV que no habían sido tratados con QT.

Criterios de inclusión/exclusión

Se incluyeron pacientes diagnosticados de un CPNM no escamoso estadio IV, que no habían recibido tratamiento para su enfermedad metastásica. Los pacientes debían presentar en el momento de la inclusión una puntuación ECOG entre 0 y 1, tejido tumoral para la determinación de biomarcadores, ser candidatos a recibir bevacizumab, cualquier nivel de expresión de PD-L1 IHC. Podían incluirse pacientes con alteraciones genómicas en EGFR o ALK si habían presentado progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable tras recibir tratamiento con al menos un inhibidor de tirosina-quinasa autorizado.

Fueron excluidos aquellos pacientes con antecedentes de enfermedad autoinmune, administración de una vacuna con virus vivos atenuados en los 28 días previos a la aleatorización, administración de fármacos inmunoestimuladores sistémicos en las 4 semanas previas o medicamentos inmunodepresores sistémicos en las 2 semanas previas a la aleatorización, metástasis en el SNC activas o no tratadas, infiltración tumoral clara en grandes vasos torácicos o cavitación clara de lesiones pulmonares observadas en las pruebas de diagnóstico por imagen. Se llevaron a cabo evaluaciones tumorales cada 6 semanas durante las primeras 48 semanas tras el día 1 del ciclo 1 y cada 9 semanas en adelante. Se evaluaron muestras tumorales para la expresión de PD-L1 en las TC e IC y los resultados se utilizaron para definir los subgrupos de expresión de PD-L1 y así llevar a cabo los análisis deseados.

Tratamiento del estudio

Los participantes fueron aleatorizados (1:1:1) a recibir uno de los tres posibles regímenes de tratamiento. La aleatorización se estratificó por sexo, presencia de metástasis hepáticas y expresión tumoral de PD-L1 en CT y CI.

Tabla 1. Regímenes de tratamiento intravenoso

Régimen de tratamiento	Inducción (4-6 ciclos de 21 días)	Mantenimiento (ciclos de 21 días)
A (grupo ACP)	Atezolizumab ^a (1.200 mg) + Paclitaxel (200 mg/m ²) ^{b,c} + Carboplatino ^c (AUC 6)	Atezolizumab ^a (1.200 mg)
B (grupo ABCP)	Atezolizumab ^a (1.200 mg) + Bevacizumab ^d (15 mg/kg) + Paclitaxel (200 mg/m ²) ^{b,c} + Carboplatinoc (AUC 6)	Atezolizumab ^a (1.200 mg) + Bevacizumab ^d (15 mg/kg)
C (grupo BCP-brazo control)	Bevacizumab ^d (15 mg/kg) + Paclitaxel (200 mg/m ²) ^{b,c} + Carboplatino ^c (AUC 6)	Bevacizumab ^d (15 mg/kg)

a Atezolizumab se administra hasta pérdida del beneficio clínico, según criterio del investigador.

b La dosis inicial de paclitaxel en los pacientes de raza/etnia asiática fue de 175 mg/m² debido a que el nivel global de toxicidad hematológica era más alto en estos pacientes.

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

d. Bevacizumab se administra hasta progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable.

Diseño y objetivos

Objetivos Principales: se definieron dos objetivos co-primarios:

1-Evaluación de la SLP valorada por el investigador según criterios RECIST versión 1.1 en dos grupos de pacientes:

-La población de pacientes por intención de tratar (ITT) con un genotipo wild-type (WT) (quedaban, por tanto, excluidos los pacientes con mutaciones en *EGFR* o reordenamientos del gen *ALK*)

-La población de pacientes WT con alta expresión de la firma genética T-efectora (definida por la expresión de RNA-mensajero de *PD-L1*, *CXCL9* e *IFN- γ* determinada de forma basal al inicio del estudio mediante RNA tumoral).

2-Evaluación de la (SG) en la población WT

Objetivos Secundarios:

-En la población WT se evaluaron los siguientes objetivos secundarios

-La SLP evaluada por un grupo independiente.

-La SLP evaluada por el investigador en los distintos subgrupos de expresión de

PD-L1.

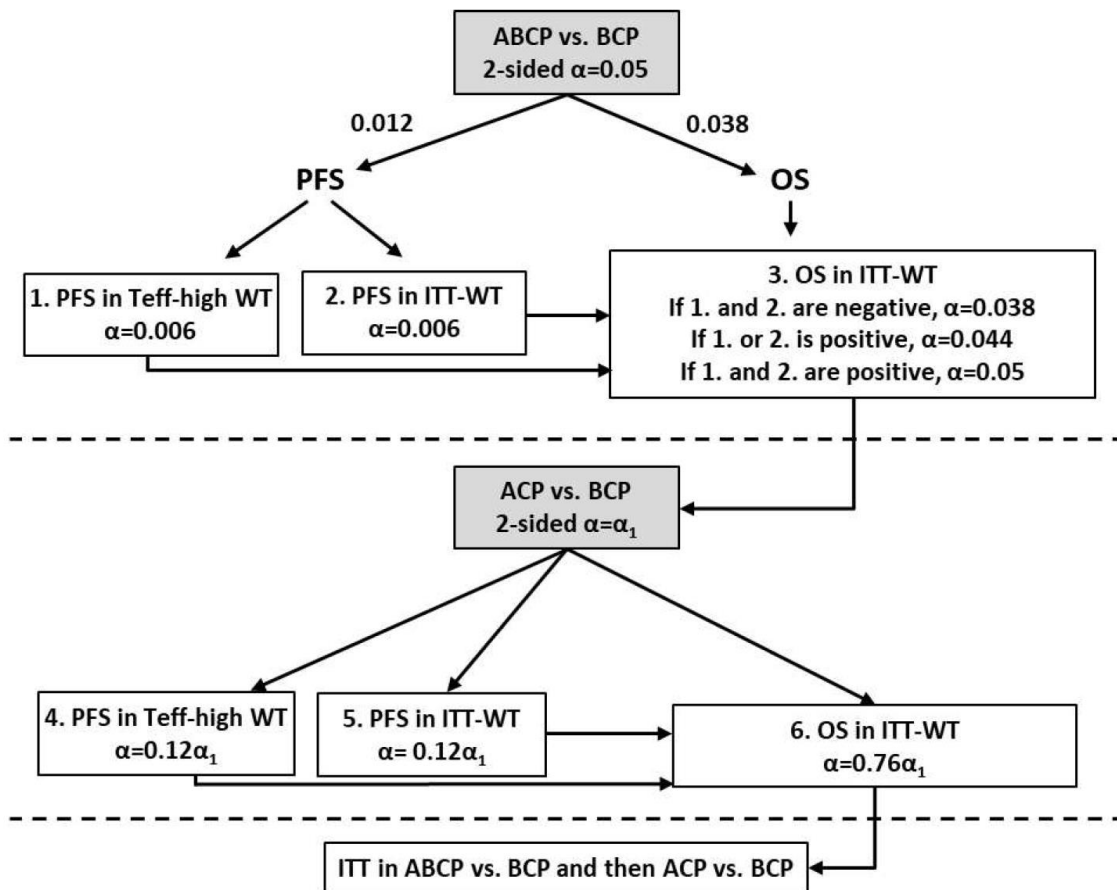
- La TRO evaluada por investigador
- La duración de la respuesta (DR)

-Evaluación de la SLP valorada por el investigador y la SG en el total de la población del estudio (incluyendo pacientes con alteraciones genómicas en *EGFR* y *ALK*) por intención de tratar (ITT)

-Análisis de seguridad en todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de tratamiento.

En el análisis de los objetivos primarios se comparó inicialmente el grupo tratado con ABCP frente al grupo control tratado con BCP. El algoritmo 1 ilustra el diseño jerarquizado del ensayo. Este diseño tiene como objetivo mejorar la potencia estadística al considerar que, si al añadir atezolizumab al brazo control de tratamiento con BCP no se produjera un beneficio, sería muy improbable obtener un beneficio con rama de tratamiento con ACP. Este diseño jerarquizado excluye la posibilidad de evaluar la SLP y la SG de ABCP vs BCP en el global de la población por ITT si no se obtiene una diferencia significativa en SG entre ACP y BCP en la población por ITT-WT.

Algoritmo 1: diseño estadístico del ensayo



Características demográficas y basales

Se incluyeron un total de 1.202 pacientes (población ITT) en 240 centros de 26 países. Las características demográficas y basales de la población de estudio estaban bien equilibradas en los tres brazos de tratamiento. La mediana de edad fue de 63 años y el 60% eran varones. La mayoría de los pacientes eran de raza blanca (82%). En cuanto a mutaciones, aproximadamente el 10% de los pacientes presentaba una mutación conocida de EGFR y un 4% presentaba reordenamientos de ALK (86.5% de la población WT) El 14% tenía metástasis hepáticas en el momento de la inclusión y la mayoría de los pacientes eran fumadores o exfumadores (80%). El PS/ ECOG basal era 0 (43%) o 1 (57%). El 51% de los tumores de los pacientes tenía expresión para PD-L1 $\geq 1\%$ en TC o $\geq 1\%$ en IC y el 49% tenía expresión para PD-L1 de $< 1\%$ TC y $< 1\%$ IC.

Tabla 2: Características de la población del estudio (28)

	ABCP group (n=400)	ACP group (n=402)	BCP group (n=400)
Age, years			
Median	63	63	63
Range	31–89	32–85	31–90
Sex			
Male	240 (60%)	241 (60%)	239 (60%)
Female	160 (40%)	161 (40%)	161 (40%)
Race			
White	322 (81%)	331 (82%)	335 (84%)
Asian	56 (14%)	48 (12%)	46 (12%)
Black	3 (1%)	9 (2%)	12 (3%)
American Indian or Alaska Native	3 (1%)	0	1 (<1%)
Multiple	3 (1%)	4 (1%)	0
Unknown	13 (3%)	10 (3%)	6 (1%)
ECOG performance status			
0	159 (40%)	180 (45%)	179 (45%)
1	238 (60%)	222 (55%)	218 (55%)
Smoking history			
Never	82 (21%)	77 (19%)	77 (19%)
Current or previous smoker	318 (80%)	325 (81%)	323 (81%)
Liver metastases at enrolment			
Absent	348 (87%)	349 (87%)	343 (86%)
Present	52 (13%)	53 (13%)	57 (14%)
EGFR mutation status			
Positive	34 (9%)	45 (11%)	45 (11%)
Sensitising mutations*	26 (77%)	33 (73%)	32 (71%)
Negative	353 (88%)	348 (87%)	345 (86%)
Unknown	13 (3%)	9 (2%)	10 (3%)
EML4-ALK rearrangement status			
Positive	11 (3%)	9 (2%)	20 (5%)
Negative	386 (96%)	388 (97%)	376 (94%)
Unknown	3 (1%)	5 (1%)	4 (1%)
PD-L1 subgroups†			
TC3 or IC3	75 (19%)	68 (17%)	73 (18%)
TC1/2 or IC1/2	135 (34%)	148 (37%)	127 (32%)
TC0 and IC0	190 (48%)	185 (46%)	200 (50%)

Resultados de las variables de eficacia

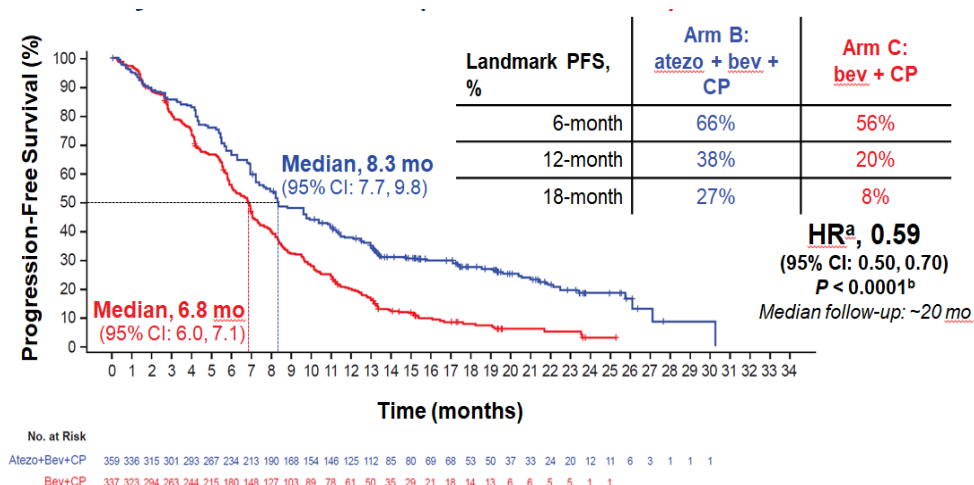
Objetivos primarios para la comparación del brazo de tratamiento ABCP frente a BCP

1. Supervivencia Libre de Progresión en población WT

Con una mediana de seguimiento de 15.5 meses, ABCP demuestra un beneficio significativo frente al brazo control sin atezolizumab (BCP) en términos de SLP (mediana 8.3 meses frente a 6.8 meses; HR 0.62; 95% CI 0.52-0.74) en la población por intención de tratar (ITT) y “wild-type”) (20).

En el momento de corte de análisis de los datos el 22/01/2018, según el investigador y en la población ITT-WT tras un seguimiento de aproximadamente 20 meses, hubo una mejoría en las cifras de SLP en el brazo ABCP en comparación con el brazo BCP (mediana de SLP 8.3 versus 6.8 meses, HR= 0.59 (IC 95% 0.50-0.70 p<0.0001) (29)

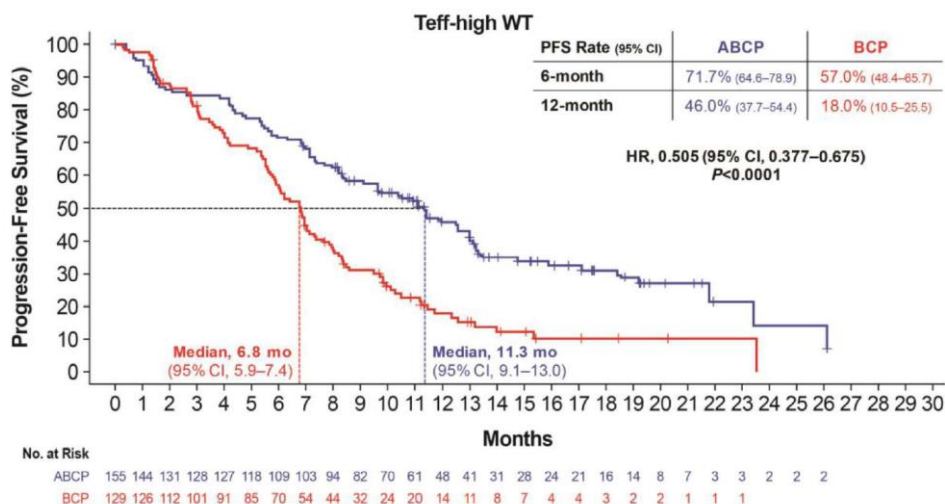
Figura 1. SLP en los grupos ABCP y BCP Población ITT-WT Curva Kaplan Meyer (29)



2. Supervivencia Libre de Progresión en población WT con alta expresión de la firma genética T-efectora

La SLP fue significativamente superior en los pacientes asignados al grupo de tratamiento ABCP comparada con la obtenida en los pacientes tratados con BCP (mediana de SLP 11.3 versus 6.8 meses, HR= 0.51 (IC 95% 0.37-0.68 p<0.0001)(20)

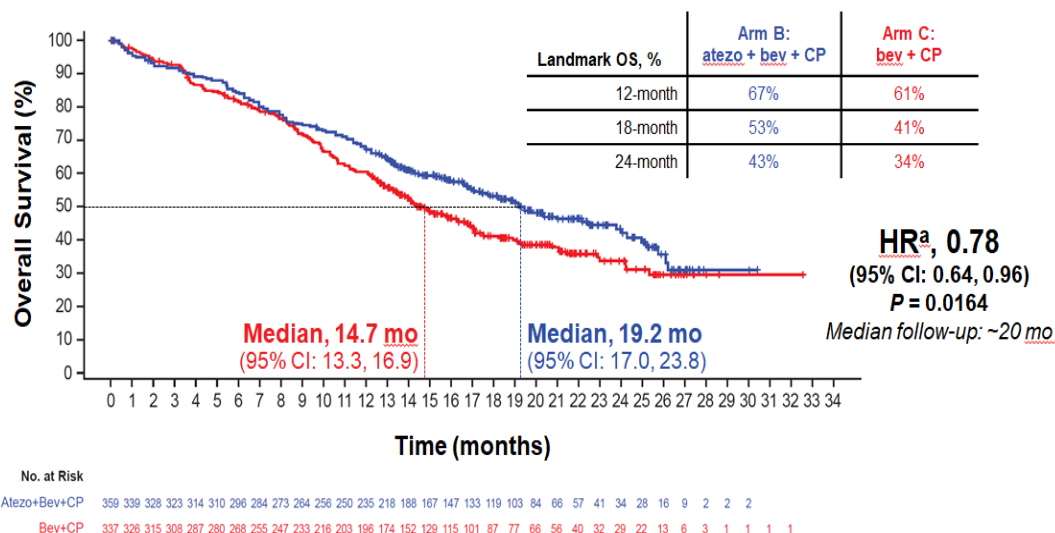
Figura 2. SLP en los grupos ABCP y BCP Población ITT-WT Curva Kaplan Meyer con expresión elevada de firma genética T-efectora(20)



3. Supervivencia Global en la población por ITT WT

En el momento del análisis intermedio de la SG (fecha del análisis 22/01/2018), los pacientes de la población ITT-WT asignados al grupo de tratamiento ABCP mostraron mejores cifras de SG con respecto del grupo BCP (mediana de 19.2 versus 14.7 meses, HR 0.78 (IC 95% 0.64-0.96) p=0.0164) (29)

Figura 3. SG en los grupos ABCP y BCP en población ITT-WT Curva Kaplan Meyer (29)

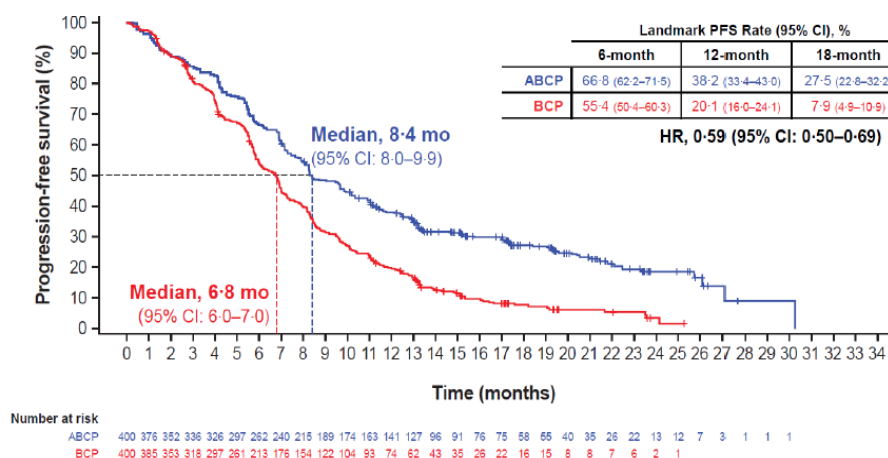


Objetivos secundarios para la comparación del brazo de tratamiento ABCP frente a BCP en la población global del estudio por intención de tratar

1. Evaluación de la SLP valorada por el investigador y la SG en el total de la población del estudio por intención de tratar.

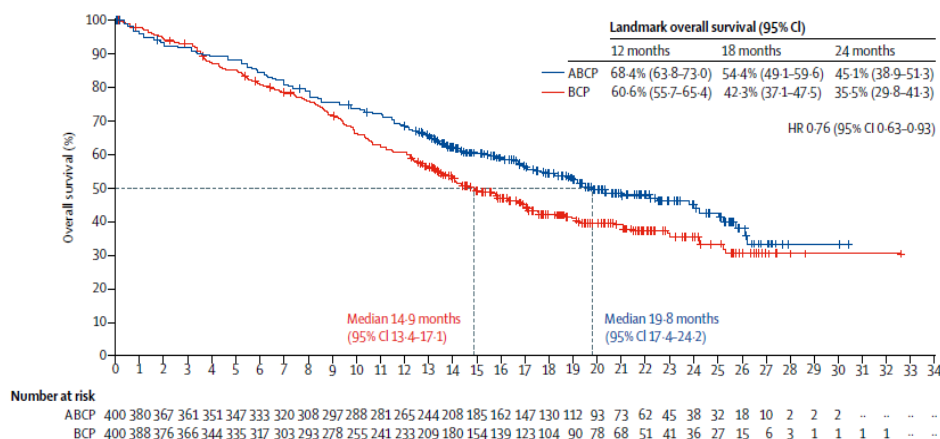
En la población ITT, hubo una mejoría en las cifras de SLP en el brazo ABCP en comparación con el brazo BCP (mediana de SLP 8.4 versus 6.8 meses, HR= 0.59 (IC 95% 0.50-0.69) (28)

Figura 4. SLP en los grupos ABCP y BCP Población ITT Curva Kaplan Meyer (28)



En la población ITT, aquellos pacientes asignados al grupo de tratamiento ABCP mostraron mejores cifras de SG con respecto del grupo BCP (mediana de 19,8 versus 14,9 meses, HR 0.76 (IC 95% 0.63-0.93) (28)

Figura 5. SG en los grupos ABCP y BCP Población por ITT Curva Kaplan Meyer (28)



En la población WT se evaluaron los siguientes objetivos secundarios:

1. La SLP evaluada por el investigador en los distintos subgrupos de expresión de PD-L1:

Se constató una SLP mayor en el brazo tratado con ABCP frente al brazo de tratamiento con BCP independientemente del nivel de expresión de PD-L1.

Tabla 3: Análisis de SLP en la población WT en función de la expresión de PD-L1(20)

Population	No. of Patients (%)	Median Progression-free Survival (mo)		Hazard Ratio (95% CI)
		ABCP	BCP	
PD-L1 subgroups (in the WT population)				
TC3 or IC3	135 (20)	12.6	6.8	0.39 (0.25–0.60)
TC1/2/3 or IC1/2/3	354 (51)	11.0	6.8	0.50 (0.39–0.64)
TC1/2 or IC1/2	224 (32)	8.3	6.6	0.56 (0.41–0.77)
TC0/1/2 and IC0/1/2	557 (80)	8.0	6.8	0.68 (0.56–0.82)
TC0 and IC0	338 (49)	7.1	6.9	0.77 (0.61–0.99)

2. La TRO y la duración de la respuesta:

En el grupo de población WT la TRO evaluadas por el investigador y no confirmadas fue de un 63.5% en el grupo tratado con ABCP y de un 48% en el brazo de BCP. La mediana de duración de la respuesta fue 9 meses en brazo de tratamiento con ABCP y 5.7 meses en brazo de BCP (20)

3. El análisis de seguridad

Se realizó en todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de tratamiento. Un 94.4% de pacientes en el grupo de tratamiento con ABCP y un 95.4% en el grupo de BCP presentaron algún efecto adverso relacionado con el tratamiento (EART). La incidencia de EART grados 1-2 fue de un 35.9 % en el brazo de tratamiento con ABCP y de un 45.4% en el grupo de tratamiento con BCP. Los EART grado 3-4 más frecuentes fueron la neutropenia, el recuento bajo de neutrófilos, la neutropenia febril y la hipertensión. Entre los pacientes que recibieron ABCP se detectó una incidencia más elevada (aunque no fue un 10% superior a la del brazo con BCP) de hemoptisis, erupción cutánea, mucositis y neutropenia febril. Un 2.8% y un 2.3% de pacientes fallecieron por causas relacionadas con el tratamiento en brazo de ABCP y BCP respectivamente. Un 25.4% de pacientes en el grupo de tratamiento con ABCP presentaron efectos adversos graves (EAG) relacionados con el tratamiento frente a un 19.3% en el grupo BCP. Un 77.4% de los efectos adversos de origen inmune relacionados con el tratamiento ABCP fueron grado 1-2.(20)

Cuando se analiza la toxicidad de los 3 brazos de tratamiento se observa una mayor frecuencia de efectos adversos (EA) en el régimen de cuatro fármacos (ABCP) en comparación con el de tres (ACP y BCP). Los EART se produjeron en un 94,1% del brazo

ABCP vs. 94,3% ACP vs. 95,7% BCP. Los EART de grado 3-4 se comunicaron en un 56,7% del brazo ABCP vs. 43,0% ACP vs. 48,5% BCP. Los EART de grado 5 fueron del 2,8% en el brazo ABCP vs. 1,0% ACP vs. 2,3% BCP. Un total de 24 pacientes fallecieron por EART. Los EAs graves (EAG) relacionados con el tratamiento se describieron en un 26,2% en el brazo ABCP vs. 19,5% ACP vs. 19,8% BCP. La neutropenia febril fue el EAG más frecuente con ABCP (6,9%) en comparación con los otros brazos de tratamiento (3,3% ACP y 4,3% BCP). Los EAs de especial interés (EAEI) para atezolizumab se documentaron en un 52,4% del brazo ABCP vs. 48,0% del brazo ACP. En términos generales, los EA de cualquier grado fueron más frecuentes en la fase de inducción que en la fase de mantenimiento (30).

Debido al aumento de las toxicidades hematológicas observadas en pacientes asiáticos en el estudio IMpower150, se recomienda que la dosis inicial de paclitaxel sea de 175 mg/m² cada tres semanas en estos pacientes. También en este estudio se observó un peor perfil de seguridad en pacientes ≥65 años, en comparación con pacientes <65 años en los brazos con bevacizumab. Los datos en pacientes ≥75 años fueron muy limitados para extraer conclusiones en esta población. En el brazo ABCP fue donde se observaron diferencias relevantes entre pacientes con ECOG PS 0 o 1. Parece haber una tendencia hacia un peor perfil de seguridad en mujeres que en hombres en todos los brazos de tratamiento (20, 30).

Una vez alcanzados los objetivos principales del ensayo en la comparación del brazo ABCP frente a BCP, se prosiguió según el diseño jerarquizado descrito con el análisis de eficacia para comparar ACP frente a BCP.

Supervivencia global en la población WT (brazo ACP vs brazo BCP)

En el momento del análisis intermedio de la SG (fecha del análisis 22/01/2018), los pacientes de la población ITT-WT asignados al grupo de tratamiento ACP mostraron mejores cifras de SG con respecto del grupo BCP (mediana de 19.4 versus 14.7 meses, HR 0.88 (IC 95% 0.72-1.08) p=0.2041. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas (28)

Figura 6: SG en los grupos ACP y BCP Población por ITT-WT Curva Kaplan Meyer (28)

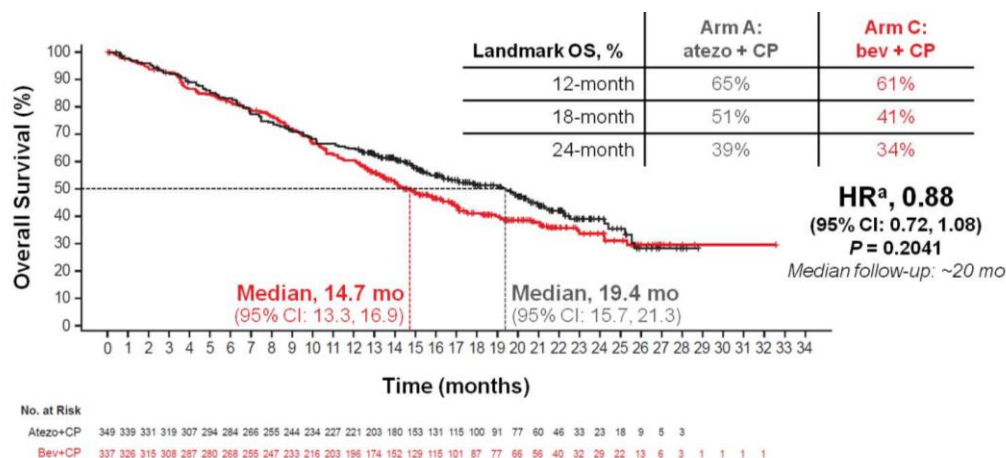


Tabla 4: Resumen de los objetivos co-primarios de eficacia del Ensayo IMpower150 (fecha corte datos 22-Enero-2018) (31)

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

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

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

Abreviaturas:

ITT= por intención de tratar; ABCP= atezolizumab+bevacizumab+carboplatino+paclitaxel;

ACP= atezolizumab+carboplatino+paclitaxel; BCP= bevacizumab+carboplatino+paclitaxel;

IC= intervalo de confianza

Tabla 5: Resumen de eficacia actualizada en la población ITT (objetivos secundarios) del Ensayo IMpower150 (30)

Criterio de valoración de la eficacia	Brazo A (Atezolizumab + Paclitaxel + Carboplatino)	Brazo B (Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatino)	Brazo C (Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatino)
Criterios de valoración secundarios[#]			
SLP evaluada por el investigador (RECIST v1.1)*	n = 402	n = 400	n = 400
N.º de acontecimientos (%)	330 (82,1%)	291 (72,8%)	355 (88,8%)
Mediana de la duración de la SLP (meses)	6,7	8,4	6,8
IC 95%	(5,7; 6,9)	(8,0 ; 9,9)	(6,0; 7,0)
Hazard ratio estratificada [‡] ^ (IC 95%)	0,91 (0,78 ; 1,06)	0,59 (0,50 ; 0,69)	---
Valor de p ^{1,2}	0,2194	< 0,0001	
SLP a 12 meses (%)	24	38	20
Análisis intermedio de la SG*	n = 402	n = 400	n = 400
N.º de muertes (%)	206 (51,2%)	192 (48,0%)	230 (57,5%)
Mediana del tiempo hasta los acontecimientos (meses)	19,5	19,8	14,9
IC 95%	(16,3 ; 21,3)	(17,4 ; 24,2)	(13,4 ; 17,1)
Hazard ratio estratificada [‡] ^ (IC 95%)	0,85 (0,71 ; 1,03)	0,76 (0,63 ; 0,93)	---
Valor de p ^{1,2}	0,0983	0,006	
SG a 6 meses (%)	84	85	81
SG a 12 meses (%)	66	68	61
Mejor respuesta global evaluada por el investigador³ (RECIST 1.1)	n = 401	n = 397	n = 393
N.º de pacientes con respuesta (%)	163 (40,6%)	224 (56,4%)	158 (40,2%)
IC 95%	(35,8 ; 45,6)	(51,4 ; 61,4)	(35,3 ; 45,2)
N.º de respuestas completas (%)	8 (2,0%)	11 (2,8%)	3 (0,8%)
N.º de respuestas parciales (%)	155 (38,7%)	213 (53,7%)	155 (39,4%)
DOR* evaluada por el investigador (RECIST v1.1)	n = 163	n = 224	n = 158
Mediana en meses	8,3	11,5	6,0
IC 95%	(7,1 ; 11,8)	(8,9 ; 15,7)	(5,5 ; 6,9)

[#] Las variables primarias de eficacia fueron la SLP y la SG que se analizaron en la población ITT.

1Basado en la prueba del orden logarítmico estratificada

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

3 Mejor respuesta global para la respuesta completa y la respuesta parcial

[‡] Estratificado por sexo, presencia de metástasis hepáticas y expresión tumoral de PD-L1 en CT y CI

[^]El Brazo C es el grupo de comparación para todos los hazard ratios

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

SLP = supervivencia libre de progresión; RECIST = Criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos, v1.1; IC = intervalo de confianza; DOR = duración de la respuesta; SG = supervivencia global.

El estudio contempló análisis exploratorios por subgrupos:

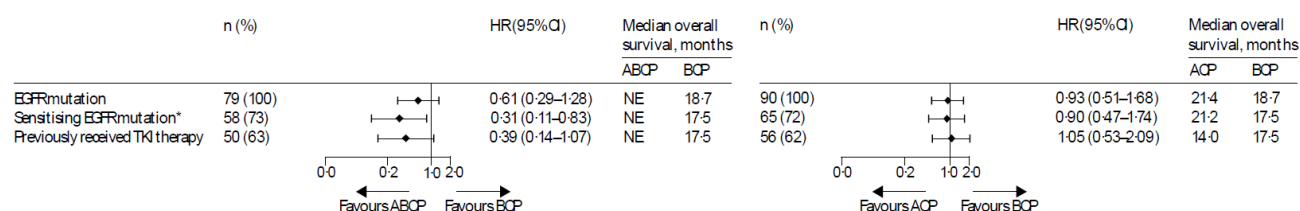
Entre los análisis exploratorios realizados destaca el análisis realizado en la población *EGFR* mutada. Se incluyeron un total de 120 pacientes con mutaciones en *EGFR* (34, 45 y 45 en los grupos de tratamiento ABCP, ACP y BCP respectivamente). La mayoría de estas mutaciones correspondían a deleciones en el exón 19 o mutaciones puntuales L858R en el exón 21 (26, 33 y 32 pacientes en los grupos ABCP, ACP y BCP respectivamente).

La mediana de supervivencia para los pacientes *EGFR* mutados fue de 18.7 meses en el grupo de pacientes tratados con BCP (95%CI; 13.4-NA) y no se alcanzó en el grupo de pacientes tratados con ABCP (95%CI; 17.0-NA). Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas, HR 0.61(95%CI; 0.29-1.28). En el subgrupo de pacientes con mutaciones en el exón 19 o el exón 21 la SG fue significativamente superior para el grupo tratado con ABCP frente al grupo tratado con BCP, HR 0.31 (95%CI; 0.11-0.83).

La SG no fue significativamente diferente en los pacientes con mutaciones *EGFR* tratados con ACP frente a BCP (28).

Los pacientes con metástasis hepáticas presentaron una SG significativamente superior con ABCP frente a BCP (13.3 meses con ABCP (52 pacientes/400) vs 9.4 meses con BCP (57 pacientes/400); HR 0.52; 95%CI 0.33-0.82).

Tabla 6: Análisis de SG en la población *EGFR* mutada (28)



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

IMpower 150 es un ensayo fase III aleatorizado, abierto, multicéntrico e internacional en el que se han seguido los procedimientos habitualmente exigidos para asegurar la validez necesaria en cuanto a la selección de los pacientes, la aleatorización y la evaluación de los resultados. Evalúa por primera vez la eficacia como estrategia de primera línea de la combinación de atezolizumab con paclitaxel y carboplatino con o sin bevacizumab y la compara con el brazo estándar de tratamiento carboplatino, bevacizumab y atezolizumab

El estudio alcanza los objetivos principales planteados: la SLP en la población por ITT-WT, la SLP en población WT con alta expresión de la firma T-efectora y la SG en la población por ITT-WT fueron significativamente superiores en el brazo de tratamiento ABCP frente al brazo de tratamiento control BCP

La utilidad práctica del estudio IMpower150 es relevante, ya que los resultados muestran cómo la adición de atezolizumab al esquema de quimioterapia estándar que combina bevacizumab/carboplatino/paclitaxel se convierte en una nueva estrategia de tratamiento de primera línea del CPNM avanzado, no escamoso (sin alteraciones de *EGFR* o *ALK*) al mostrar un beneficio significativo en términos de SG y SLP.

Un aspecto relevante del ensayo IMpower150 es la inclusión de pacientes con mutaciones en *EGFR* y reordenamientos en *ALK* tras el fracaso al tratamiento dirigido. Aunque el tamaño muestral es pequeño y los resultados proceden de un estudio exploratorio, existen señales prometedoras sobre la eficacia del tratamiento ABCP en este subgrupo de pacientes.

Una de las críticas a la metodología de este ensayo fue la enmienda que dio lugar al cambio de los objetivos primarios del ensayo. Aunque inicialmente la evaluación de eficacia estaba dirigida a la población global del ensayo (incluyendo los pacientes con alteraciones moleculares en *EGFR* y *ALK*) en función de la expresión de PD-L1, una enmienda durante el estudio redefinió los objetivos principales y la eficacia se evaluó en la población WT y en la población con expresión elevada de la firma genética T-efectora.

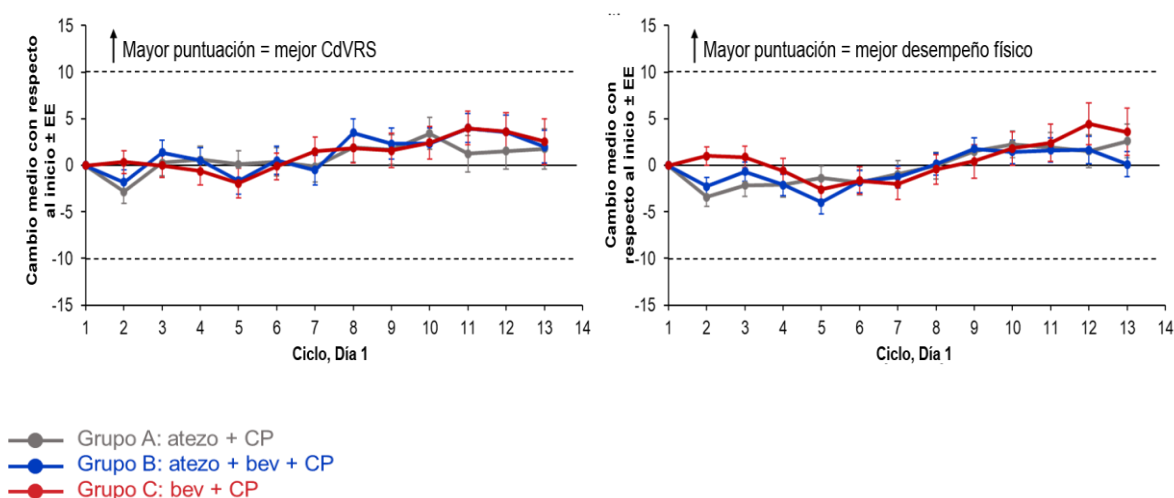
c. Evaluación de los resultados de calidad de vida (32)

Teniendo en cuenta los datos de eficacia anteriormente citados, la SLP se prolongó y la SG mejoró en el Grupo B frente al Grupo C. A pesar de la presencia de una mayor tasa de EART para el tratamiento ABCP, se mantuvieron las funciones físicas iniciales y la Calidad de Vida Relacionada con la Salud (CdVRS).

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

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

Figura 7. Calidad de vida y desempeño físico (32)



d. Revisiones sistemáticas y metanálisis disponibles

PRIMER AUTOR	CITA BIBLIOGRÁFICA
Melosky, B. et al. 2019(33)	<i>Amplifying Outcomes: Checkpoint Inhibitor Combinations in First-Line Non-Small Cell Lung Cancer. The Oncologist</i> 2019;24: 1–14. (16)
Rossi A. et al. 2019(34)	<i>PD-L1 for selecting non-small-cell lung cancer patients for first-line immuno-chemotherapy combination: a systematic review and meta-analysis. Immunotherapy. 2019; Vol 11, N° 10. (17)</i>
Dafni U. et al. 2019(35)	<i>Immune checkpoint inhibitors, alone or in combination with chemotherapy at first-line treatment for advanced non-small cell lung cancer. A systematic review and network meta-analysis. Lung cancer</i> 2019. Vol 134; 127-140. (18)

Melosky, B., Juergens R., Hirsh V. et al. Amplifying Outcomes: Checkpoint Inhibitor Combinations in First-Line Non-Small Cell Lung Cancer. The Oncologist 2019;24:1–14 (33)

La inmunoterapia, y en concreto los ICI, han cambiado los paradigmas de tratamiento del CPNM. Existe un interés creciente en seguir mejorando los resultados a través de la combinación de estos fármacos con otras terapias. Esta revisión sistemática analiza los datos recientes de estudios fase III que evalúan la eficacia y la seguridad de las combinaciones de ICI en primera línea en el abordaje del CPNM avanzado.

Con ese objetivo se revisó la literatura publicada utilizando los términos ‘non-small cell lung cancer’, ‘check point inhibitors’ y estudios fase III. Se analizaron 7 ensayos clínicos en cuyo diseño se incluía el empleo de ICI combinados con quimioterapia como estrategia de tratamiento de primera línea del CPNM metastásico. Cuatro de los ensayos eran en histología no escamosa.

Los tratamientos de QT con pembrolizumab, QT con atezolizumab y atezolizumab-bevacizumab-QT mostraron una SG significativamente mejor frente a los brazos control en pacientes *EGFR* negativo y *ALK* negativo. La combinación de nivolumab-ipilimumab en ambas histologías no logró aumentar la SG en comparación con QT, independientemente de la carga mutacional del tumor.

Según esta revisión, y en base a los resultados de supervivencia y seguridad, los autores concluyen que la mejor opción de tratamiento es administrar pembrolizumab en monoterapia o en combinación con QT según los niveles de expresión de PD-L1 e histología. Los resultados de la combinación de atezolizumab-bevacizumab QT en pacientes *EGFR* positivo y *ALK* positivo son prometedores y requieren estudios confirmatorios.

Como conclusión, el estudio establece que el tratamiento combinado de quimioterapia e ICI para pacientes con CPNM avanzado, no escamoso, en pacientes *EGFR* negativo y *ALK* negativo, mejora la SG y debería convertirse en la estrategia de elección de primera línea.

Rossi A., Di Noia, V., Gkountakos A. et al. PD-L1 for selecting non-small-cell lung cancer patients for first-line immuno-chemotherapy combination: a systematic review and meta-analysis. Immunotherapy. 2019; Vol 11, N° 10 (34).

Los autores llevaron a cabo una revisión sistemática y un metanálisis basado en la literatura disponible acerca de las distintas combinaciones de inmunoterapia o esquemas estándar basados en QT. El objetivo era analizar las opciones de tratamiento de primera línea para todos los pacientes con CPNM y según el nivel de expresión de PD-L1.

La búsqueda se realizó utilizando *PubMed*, *Embase*, *Web of Science* y las actas de las principales reuniones internacionales (Sociedad Americana de Oncología Clínica, Sociedad Europea de Oncología Médica y *World Conference on Lung Cancer*) desde 2015 con el fin de seleccionar todos los ensayos aleatorizados relacionados. Se analizaron los resultados de los distintos tratamientos: inmunoterapia en combinación con quimioterapia versus esquemas estándar de QT.

Se identificaron siete estudios con 4.278 pacientes. Gracias a ello se pudo concluir que añadir inmunoterapia a los esquemas de QT estándar daba lugar a una mejoría significativa en SG (HR= 0,74; p = 0,001) y SLP (HR= 0,61 p < 0,0001) comparado con el estándar de tratamiento en pacientes con CPNM no tratados previamente.

Dafni U., Tsourti Z., Vervita K., Peters S. Immune checkpoint inhibitors, alone or in combination with chemotherapy at first-line treatment for advanced non-small cell lung cancer. A systematic review and network meta-analysis. Lung cancer 2019. Vol 134; 127-140 (35).

Este metaanálisis en red (NMA) de 12 estudios fase III con 9.236 pacientes con CPNM metastásico, tuvo como objetivo comparar la eficacia de tratamientos de primera línea que incluían al menos un ICI con o sin quimioterapia.

El NMA incluyó pruebas de evidencia aleatorizada directa sobre los tratamientos de interés junto con evidencia indirecta procedente de estudios aleatorizados con quimioterapia como brazo control.

Los estudios se identificaron mediante la búsqueda en *PubMed* además de los resúmenes de los principales congresos de oncología más recientes.

El criterio de valoración primario, el HR de la SLP, se estimó mediante un enfoque frecuentista. Los resultados se expresaron en la cohorte total (el global de los pacientes o pacientes PD-L1 positivos), independientemente de la histología, y según la histología, el nivel de expresión de PD-L1 y el sexo.

Según los resultados de SLP en la población total, la combinación de quimioterapia, en primer lugar, con pembrolizumab, y luego con atezolizumab, muestran un beneficio significativamente superior al demostrado por otros esquemas de tratamiento. Estos resultados de beneficio en SLP se observan tanto en pacientes con histología escamosa como no escamosa. De manera similar para la SG, la combinación de pembrolizumab/quimioterapia, y atezolizumab/bevacizumab/quimioterapia, seguido de monoterapia con pembrolizumab y atezolizumab/quimioterapia, son los mejores tratamientos en la población total, con mejores resultados en histología no escamosa.

El metaanálisis concluye que la adición de los ICI a la quimioterapia mejora la eficacia del tratamiento en primera línea de pacientes con CPNM avanzado. Las combinaciones de quimioterapia más pembrolizumab o atezolizumab muestran una eficacia significativamente mayor que la quimioterapia sola o con cualquier otra combinación de ICI o monoterapia, particularmente en pacientes con histología no escamosa.

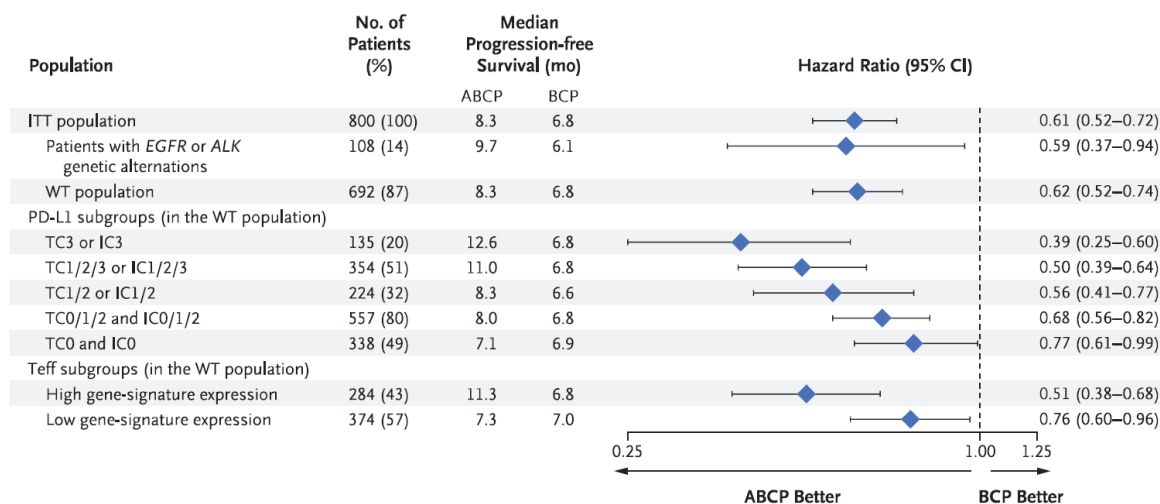
5.3. Biomarcadores: interpretación clínica de su valor y de la definición de grupos con distinto nivel de beneficio de acuerdo a ellos.

El análisis de la SLP en los distintos subgrupos fue significativamente superior en el grupo de tratamiento ABCP comparado con el grupo de tratamiento con BCP. La SLP en el grupo de pacientes con mutaciones en *EGFR* y reordenamientos en *ALK* fue superior en la rama tratada con ABCP frente a BCP (mediana de 9.7 meses vs 6.1 meses, HR no estratificada 0.59; 95% CI 0.37-0.94) (20).

En el subgrupo de pacientes con expresión baja o negativa de PD-L1 la SLP también fue significativamente superior en el grupo de tratamiento ABCP frente a BCP (mediana 8 meses vs 6.8 meses, HR no estratificada 0.68; 95%CI, 0.56-0.82). El tratamiento con ABCP también asoció una SLP superior frente a BCP en el grupo de pacientes con alta expresión de PD-L1 (mediana 12.6 meses frente a 6.8 meses, HR no estratificada 0.39; 95%CI, 0.25-0.60). El grupo de pacientes con una expresión baja de la firma genética T-efectora, también presentó una SLP superior con el tratamiento ABCP (mediana de 7.3 meses frente a 7.0 meses, HR no estratificada 0.76; 95% CI 0.60-0.96)(20).

También se constató beneficio en SLP en el grupo de pacientes con metástasis hepáticas tratados con ABCP vs BCP (mediana 7.4 meses vs 4.9 meses, HR no estratificada 0.42; 95% CI, 0.26-0.66) y en el grupo de pacientes con mutaciones KRAS (mediana 8.1 vs 5.8 meses; HR no estratificada 0.50; 95%CI, 0.29-0.84)(20).

Tabla 6: análisis de la SLP en los diferentes subgrupos (20)



En análisis de SG por subgrupos también constató mejores datos en los pacientes asignados al grupo de tratamiento ABCP frente a BCP. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa para algunas variables, lo que probablemente pueda atribuirse a los tamaños muestrales.

Tabla 7: análisis de la SG en los diferentes subgrupos (31)

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

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 esquema de tratamiento atezolizumab/bevacizumab/carboplatino/paclitaxel constituye una nueva estrategia de tratamiento de primera línea para los pacientes con un CPNM avanzado, no escamoso, sin alteraciones moleculares en *EGFR* o *ALK* independientemente del nivel de expresión de PD-L1.

En la actualidad dispondríamos de esta indicación en los siguientes grupos de pacientes y se suscitarían las siguientes cuestiones en la elección del tratamiento óptimo:

1. Tratamiento de primera línea para pacientes con CPNM avanzado, no escamoso, PD-L1 negativos y PD-L1 $\geq$ 1-49%.

En estos pacientes, hasta ahora, hemos contado con la aprobación de la combinación de pembrolizumab con un doblete de platino y pemetrexed. Los resultados del ensayo KEYNOTE-189 (18) muestran un beneficio en términos de SG del tratamiento de combinación con pembrolizumab vs. QT, con una reducción del riesgo de muerte que se aproxima al 50 % (HR 0.49; CI 95% 0.38-0.64) y un incremento de un 20% de pacientes vivos al año del inicio de tratamiento a favor del tratamiento de combinación con pembrolizumab.

La combinación de atezolizumab/bevacizumab/carboplatino/paclitaxel produce una reducción del riesgo de muerte de un 22% (HR: 0.78; CI 95% 0,64-0.96) en la población de pacientes WT. Aunque la reducción del riesgo de muerte asociada a esta combinación es inferior a la obtenida con la combinación de pembrolizumab y quimioterapia, no parece metodológicamente adecuado realizar comparaciones de resultados procedentes de estudios cuyo diseño, esquemas de tratamiento y poblaciones de estudio fueron diferentes. Una razón que podría explicar que la magnitud de reducción del riesgo de muerte sea inferior en el ensayo IMpower 150 es una eficacia superior de la rama control (bevacizumab/carboplatino/paclitaxel). De hecho, la mediana de supervivencia de la rama control del ensayo IMpower 150 es 14.7 meses (superior a los 11.3 meses de mediana de supervivencia de la rama control del ensayo KEYNOTE 189).

No existen comparaciones directas de pembrolizumab en combinación con quimioterapia y atezolizumab en combinación con quimioterapia, en estos pacientes. En un meta-análisis (36), se comparó la eficacia relativa de pembrolizumab en combinación con pemetrexed y platino frente a otros regímenes de inmunoterapia, para el tratamiento en primera línea de CPNM en pacientes sin mutación *EGFR/ALK*, con cualquier nivel de expresión de PD-L1. La comparación indirecta de interés, ABCP frente a pembrolizumab más quimioterapia, mostró una SG numéricamente superior para la combinación con pembrolizumab aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas: SG (HR 0,65; IC 95% 0,43-1,01).

Por tanto, consideramos que la combinación ABCP sería una alternativa de tratamiento óptima de primera línea en pacientes con CPNM avanzado, no escamoso, sin alteraciones genómicas en *EGFR* o *ALK* y sin contraindicaciones para el tratamiento con bevacizumab PD-L1 negativos o PD-L1 $\geq$ 1-49%.

2. Tratamiento de primera línea para pacientes con CPNM avanzado, no escamoso, con expresión elevada de PD-L1 ($\geq$ 50%).

Los pacientes altos expresores de PD-L1 disponen desde 2017 de la opción de tratamiento en primera línea con pembrolizumab en estrategia de monoterapia (17). La

combinación de inmunoterapia y quimioterapia ofrecería una alternativa más de tratamiento en este subgrupo de pacientes. Este subgrupo de pacientes representa un área de incertidumbre al no existir ensayos que comparen en la población de pacientes con alta expresión de PD-L1 el tratamiento con inmunoterapia en monoterapia frente a una combinación de quimioterapia e inmunoterapia.

En el ensayo IMpower 150 se realizaron análisis de eficacia en función de la expresión de PD-L1. La mediana de supervivencia en pacientes con expresión elevada de PD-L1 fue de 25.2 meses en la rama ABCP frente a 13.2 meses en la rama de tratamiento con BCP (HR 0.67; 95% CI 0.42-1.06), aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa probablemente debido al tamaño muestral. Esta combinación de tratamiento podría ser una alternativa al tratamiento con pembrolizumab en monoterapia en pacientes muy sintomáticos o con elevada carga de tumoral, aunque no existen criterios predictivos objetivos que sustenten esta aproximación y el tratamiento de combinación aportaría mayor toxicidad que la monoterapia con pembrolizumab.

3. Tratamiento para pacientes con mutaciones *EGFR* o reordenamientos en *ALK* tras fracaso a tratamientos dirigidos.

Los pacientes con mutaciones *EGFR* o reordenamientos en *ALK* se han excluido de la mayoría de los ensayos que evalúan las combinaciones de quimioterapia e inmunoterapia. El ensayo IMpower 150 permite la inclusión de estos pacientes tras el fracaso a sus tratamientos diana.

Entre los análisis exploratorios realizados destaca que La SLP en el grupo de pacientes con mutaciones en *EGFR* y reordenamientos en *ALK* fue superior en la rama tratada con ABCP frente a BCP (mediana de 9.7 meses vs 6.1 meses, HR no estratificada 0.59; 95% CI 0.37-0.94) (20).

Se incluyeron un total de 120 pacientes con mutaciones en *EGFR* (34, 45 y 45 en los grupos de tratamiento ABCP, ACP y BCP respectivamente). La mediana de supervivencia para los pacientes *EGFR* mutados fue de 18.7 meses en el grupo de pacientes tratados con BCP (95%CI; 13.4-NA) y no se alcanzó en el grupo de pacientes tratados con ABCP (95%CI; 17.0-NA). Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas, HR 0.61(95%CI; 0.29-1.28). En el subgrupo de pacientes con mutaciones en el exón 19 o el exón 21 la SG fue significativamente superior para el grupo tratado con ABCP frente al grupo tratado con BCP, HR 0.31 (95%CI; 0.11-0.83).

La SG no fue significativamente diferente en los pacientes con mutaciones *EGFR* tratados con ACP frente a BCP (28).

El ensayo fase III IMpower 130 (37) demostró un beneficio en términos de SG y SLP a favor de la combinación de atezolizumab/carboplatino/nabpaclitaxel frente a carboplatino/nabpaclitaxel en pacientes con CPNM avanzado, no escamoso sin alteraciones moleculares en *EGFR* o *ALK*. Este ensayo también incluyó en su población de estudio pacientes con mutaciones *EGFR* o reordenamientos en *ALK* tras fracasar a tratamientos dirigidos. Aunque el estudio demostró beneficio de la combinación con atezolizumab en la mayoría de los subgrupos, los pacientes con mutaciones *EGFR* o alteraciones de *ALK* no obtuvieron un beneficio mayor del tratamiento de combinación con atezolizumab.

Por tanto, la combinación atezolizumab/bevacizumab/carboplatino/paclitaxel podría considerarse una opción de tratamiento en este grupo de pacientes. Esta afirmación se sustenta en un nivel de evidencia bajo ya que es importante destacar que estos pacientes quedaron excluidos de los objetivos primarios y secundarios de ensayo y que sólo fueron

objeto de análisis exploratorios. Es importante destacar también que el tamaño muestral es pequeño y se desconocen algunos aspectos de los tratamientos previos administrados.

5.5. Posicionamiento según agencias reguladoras y guías internacionales.

a. Aprobaciones FDA

En diciembre de 2018, la Food and Drug Administration de Estados Unidos (FDA) autorizó atezolizumab (Tecentriq®) en combinación con bevacizumab, paclitaxel, y carboplatino para el tratamiento en primera línea del CPNM metastásico de células no escamosas en pacientes sin alteraciones génicas tumorales en EGFR o ALK (38)

b. Aprobaciones EMA

En marzo de 2019, la Agencia Europea del Medicamento autorizó atezolizumab (Tecentriq®) en combinación con bevacizumab, paclitaxel, y carboplatino para el tratamiento en tratamiento de primera línea de cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) no escamoso metastásico en pacientes adultos. En pacientes con mutaciones de EGFR o ALK positivo, Tecentriq en combinación con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino está indicado solamente tras fallo de las terapias dirigidas (31)

c. Aprobaciones AEMPS

En febrero de 2020, la AEMPS autorizó “Tecentriq® en combinación con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino, para el tratamiento de primera línea de CPNM no escamoso, metastásico en pacientes adultos que cumplan los siguientes requisitos: Pacientes con expresión PD-L1 < 50% o desconocido en los que la alternativa actual es la quimioterapia, y cuyos tumores no tengan mutaciones tumorales positivas de EGFR o ALK.

d. Guías de práctica clínica internacionales

1. Guías ESMO

D. Planchard, S. Popat, K. Kerr et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2018; 29 (Supplement 4): iv192–iv237 (39).

En el ámbito del estudio fase III IMpower150, la adición de atezolizumab a bevacizumab más QT mejoró significativamente la SLP y la SG en los pacientes con CPNM metastásico de células no escamosas, independientemente de la expresión de PD-L1. La SLP y SG fueron superiores en el brazo de atezolizumab/bevacizumab/QT en comparación con bevacizumab/QT.

Estos resultados sitúan la combinación de atezolizumab y bevacizumab con carboplatino y paclitaxel como una opción terapéutica en pacientes con PS 0-1 con CPNM metastásico no escamoso, en ausencia de contraindicaciones para el uso de inmunoterapia [nivel de evidencia I, A]. Cabe destacar que éste es el único ensayo hasta la fecha que también incluye pacientes con alteraciones genéticas de EGFR o ALK y que demuestra un beneficio relevante en la SG y SLP en estas poblaciones. Este esquema se posiciona como una alternativa de tratamiento para pacientes con CPNM EGFR o ALK positivos tras

el fracaso terapéutico a las terapias dirigidas (III, A). Las guías ESMO establecen esta combinación de tratamiento como una oportunidad de tratamiento de primera línea para pacientes con CPNM avanzado, no escamoso, incluyendo pacientes EGFR y ALK positivos [I, A: MCBS v 1.1 score: 3], y más específicamente [III, A: MCBS v 1.1 score: 3] para el subgrupo con mutaciones EGFR y [III, B: MCBS v 1.1 score: 3] para el subgrupo con reordenamiento ALK tras el fracaso a los tratamientos diana en estos dos últimos grupos.

2. Guías NCCN

NCCN Guidelines Updates: New Immunotherapy Strategies for Improving Outcomes in Non-Small Cell Lung Cancer (40)

Las Guías Clínicas del organismo de Estados Unidos National Comprehensive Cancer Network recomiendan atezolizumab, bevacizumab y QT (carboplatino/paclitaxel) como tratamiento de primera línea (categoría 1) en pacientes con CPNM de células no escamosas (incluido adenocarcinoma) basado en la evidencia demostrada por el ensayo clínico IMpower 150. Este régimen de tratamiento está recomendado en pacientes con resultados negativos o desconocidos de la mutación EGFR o reordenamientos de ALK, independientemente del nivel de expresión de PD-L1. La terapia de mantenimiento recomendada en estos pacientes es atezolizumab, bevacizumab, o ambos (categoría 1).

3. Recomendaciones internacionales (grupos de trabajo): National Institute for Health and Care Excellence- NICE (41).

En febrero de 2019, el instituto británico NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) publica un documento de consulta sobre los resultados de atezolizumab en combinación en CPNM metastásico.

Dicho documento asegura que la evidencia de una comparación indirecta de estudios sugiere que los pacientes que reciben atezolizumab más bevacizumab, carboplatino y paclitaxel presentan cifras de supervivencia mayores que aquellos que se tratan con pemetrexed más carboplatino o cisplatino con o sin mantenimiento con pemetrexed. Esta evidencia también sugiere que viven más tiempo antes de que su condición empeore.

Atezolizumab en combinación con bevacizumab, carboplatino y paclitaxel cumple con los criterios de NICE para ser considerado un esquema de tratamiento que prolonga la vida en la etapa final de la vida de estos pacientes. Pero las estimaciones de rentabilidad más plausibles, en comparación con pemetrexed más carboplatino o cisplatino con mantenimiento con pemetrexed, están por encima de lo que NICE normalmente considera aceptable para un tratamiento paliativo. Por lo tanto, no se recomienda el uso de atezolizumab más bevacizumab, carboplatino y paclitaxel en el NHS para el CPNM no escamoso metastásico. Además, no cumple con los criterios de NICE para ser incluido en el *Cancer Drugs Fund*.

4. Última actualización de las guías ASCO

Hanna et al. Therapy for Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer Without Driver Alterations: ASCO and OH (CCO) Joint Guideline Update (42).

Esta última actualización ofrece las siguientes recomendaciones para la combinación atezolizumab/bevacizumab/paclitaxel/carboplatino:

-Para aquellos pacientes con un CPNM avanzado, no escamoso con elevada expresión de PD-L1 ($\geq 50\%$), con ausencia de contraindicaciones para bevacizumab y PS 0-1, la recomendación de realizar un tratamiento con esta combinación tendría una calidad de evidencia “intermedia” y la fuerza de la recomendación sería “moderada”.

-Para aquellos pacientes con un CPNM avanzado, no escamoso con expresión de PD-L1 negativa (0%) o baja (1% al 49%), con ausencia de contraindicaciones para bevacizumab y PS 0-1, la recomendación de realizar un tratamiento con esta combinación tendría una calidad de evidencia “intermedia” y la fuerza de la recomendación sería “moderada”

e. Guía SEOM más reciente

Majem et al. Multidisciplinary consensus statement on the clinical management of patients with stage III non-small cell lung cancer. Clin Transl Oncol. 2018 (43).

En la fecha de publicación de las Guías clínicas de la SEOM (octubre de 2018), atezolizumab en combinación en primera línea de tratamiento del CPNM no estaba autorizado por las autoridades sanitarias europeas/nacionales. No obstante, las Guías SEOM señalan que existen ensayos fase III aleatorizados recientes que han demostrado que añadir inmunoterapia (atezolizumab) a la QT estándar de primera línea (combinación de platino con pemetrexed o bevacizumab más QT) da lugar a una SG $\pm$ SLP significativamente más prolongada que con QT sola, independientemente de la expresión de PD-L1.

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

Hasta la introducción de la inmunoterapia en el escenario del tratamiento de primera línea, el tratamiento estándar para el CPNM avanzado ha sido la QT con dobletes de platino en aquellos pacientes sin alteraciones moleculares susceptibles de tratamientos dirigidos. Las combinaciones de platino con fármacos de tercera generación (paclitaxel, vinorelbina, gemcitabina, docetaxel) exhiben una eficacia similar (44, 45). En los subtipos de CPNM no escamoso se considera la incorporación de pemetrexed y bevacizumab en las combinaciones de quimioterapia de primera línea. Las combinaciones de platino y pemetrexed se posicionaron con un nivel de evidencia IIA como una estrategia de primera línea en el subtipo no escamoso de CPNM sustentadas por los resultados de un meta-análisis que demostró un incremento en la SG pequeño, pero significativo, de esta combinación comparada con las combinaciones de platino con gemcitabina o docetaxel y en los resultados de un análisis de subgrupos no planificado de un ensayo fase III (46, 47). Posteriormente un estudio confirmó el beneficio de continuar con pemetrexed como estrategia de mantenimiento, después de los 4 ciclos de combinación con platino (48). Por otra parte, la asociación de bevacizumab a un esquema con carboplatino y paclitaxel demostró en dos estudios fase III aleatorizados un beneficio significativo en tasas de SG, de SLP y en tasas de respuesta (11, 49), por lo que se recomienda este esquema con un

nivel de evidencia IA en los pacientes con CPNM no escamosos sin contraindicaciones para el tratamiento con bevacizumab. En el tipo de adenocarcinoma este beneficio se amplió hasta los 14 meses de mediana de supervivencia. Sin embargo, el estudio AVAIL no pudo demostrar beneficio en SG de la combinación de bevacizumab, cisplatino y gemcitabina (10).

En 2017 pembrolizumab fue autorizado para el tratamiento de primera línea en pacientes con CPNM avanzado con expresión elevada de PD-L1 ($\geq 50\%$) en base a los resultados del estudio KEYNOTE 024(17) y en septiembre de 2018 la EMA aprobó el tratamiento con pembrolizumab en combinación con pemetrexed y platino como tratamiento de primera línea del CPNM no escamoso metastásico, sin alteraciones tumorales moleculares en *EGFR* o *ALK* tras los resultados del ensayo KEYNOTE 189 (18).

La nueva indicación de atezolizumab/bevacizumab/carboplatino/paclitaxel (ABCP) se sustenta en los resultados del ensayo IMpower150 (20) y confirma que esta combinación de tratamiento constituye un nuevo estándar de tratamiento de primera línea para pacientes diagnosticados de un CPNM avanzado, no escamoso, sin alteraciones moleculares en *EGFR* o *ALK*. El estudio alcanza sus dos objetivos principales. Con una mediana de seguimiento de 15.5 meses, la nueva combinación demuestra un beneficio significativo frente al brazo control sin atezolizumab (BCP) en términos de SLP (mediana 8.3 meses frente a 6.8 meses; HR 0.62; 95% CI 0.52-0.74) en la población por intención de tratar (ITT) y sin alteraciones en *EGFR* o *ALK*. El análisis intermedio de SG para la población por ITT-WT también se traduce en un beneficio estadísticamente significativo (mediana 19.2 meses frente a 14.7 meses; HR 0.78; 95% CI 0.64-0.96) para la rama ABCP frente a BCP. La actualización de los datos de SG confirma este beneficio (mediana 19.8 meses para ABCP frente a 14.9 meses para BCP; HR 0.76; 95% CI 0.063-0.93) (28). Por tanto, esta nueva indicación permitirá tratar en primera línea a pacientes con CPNM avanzado, no escamoso, sin alteraciones moleculares en *EGFR* o *ALK* y sin contraindicaciones para recibir bevacizumab, independientemente de la expresión de PD-L1.

Uno de los aspectos relevantes de este estudio es la inclusión de pacientes con mutaciones *EGFR* y reordenamientos en *ALK*. Aunque el análisis de estos pacientes no formó parte de los objetivos principales, se realizaron estudios exploratorios. La mediana de supervivencia para los pacientes *EGFR* mutados fue de 18.7 meses en el grupo de pacientes tratados con BCP (95%CI; 13.4-NA) y no se alcanzó en el grupo de pacientes tratados con ABCP (95%CI; 17.0-NA). Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas, HR 0.61(95%CI; 0.29-1.28). En el subgrupo de pacientes con mutaciones en el exón 19 o el exón 21 la SG fue significativamente superior para el grupo tratado con ABCP frente al grupo tratado con BCP, HR 0.31 (95%CI; 0.11-0.83). La SG no fue significativamente diferente en los pacientes con mutaciones *EGFR* tratados con ACP frente a BCP (28).

b. Balance entre beneficio y toxicidad

La combinación de atezolizumab y quimioterapia se ha explorado en diversos ensayos fase III. En el ensayo fase III IMpower 132 dirigido a pacientes con CPNM avanzado, no escamoso, se produjeron EART en un 92% de los pacientes tratados con atezolizumab/platino/pemetrexed frente a un 87% en el brazo control sin atezolizumab. Un 54% de pacientes presentaron EART grado 3-4 en la rama de tratamiento con atezolizumab frente a un 39% en la rama control (50). Se interrumpió el tratamiento como consecuencia de los EAs en la rama con atezolizumab en un 24% de pacientes frente a

un 18% de pacientes en la rama control. Los EAs inmuno-relacionados más frecuentes fueron el rash (24%), el hipotiroidismo (8%) y la neumonitis (5%).

El ensayo fase III IMpower 130 estudió la combinación de atezolizumab/carboplatino/nab-paclitaxel frente al brazo control carboplatino/nab-paclitaxel en CPNM avanzado, no escamoso. Un 96% de pacientes en la rama de atezolizumab presentaron EART frente a un 93% en la rama control. Un 73% de pacientes en la rama de atezolizumab padecieron EART grado 3-4 frente a un 60% en la rama control. Un 26% de pacientes suspendieron el tratamiento en la rama de atezolizumab como consecuencia de EAs frente a un 22% en la rama control (37)

Por lo que respecta la seguridad en el ensayo IMpower 150 (31), en general, se observó una mayor frecuencia de efectos adversos (EAs) en el régimen de cuatro fármacos (ABCP) en comparación con el de tres (ACP y BCP). Los EAs relacionados con el tratamiento se produjeron en un 94,1% del brazo ABCP vs. 94,3% en ACP vs. 95,7% en BCP. Los EAs de grado 3-4 relacionados con el tratamiento se comunicaron en un 56,7% de pacientes del brazo ABCP vs. 43,0% para ACP vs. 48,5% para BCP. Los EAs de grado 5 relacionados con el tratamiento fueron del 2,8% en el brazo ABCP vs. 1,0% en ACP vs. 2,3% en BCP. Un total de 24 pacientes fallecieron por EAs relacionados con el tratamiento. Los EAs graves (EAG) relacionados con el tratamiento se describieron en un 26,2% de pacientes en el brazo ABCP vs. 19,5% en ACP vs. 19,8% en BCP. La neutropenia febril fue el EAG más frecuente con ABCP (6,9%) en comparación con los otros brazos de tratamiento (3,3% ACP y 4,3% BCP). Los EAs de especial interés (EAEI) para atezolizumab se documentaron en un 52,4% del brazo ABCP vs. 48,0% en el brazo ACP.

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

La incidencia de eventos hemorrágicos fue significativamente mayor en los brazos con bevacizumab (32,3% ABCP y 31,2% BCP), en comparación con el 14,5% en el brazo ACP. La incidencia de hemoptisis en el brazo ABCP (6,9%) duplicó la del brazo ACP (3,5%). La hipertensión fue significativamente mayor en los brazos ABCP y BCP (24,6%) que en el brazo ACP (3,5%), y comparable con la de los estudios previos con bevacizumab. No se observaron diferencias relevantes en la incidencia de hipertensión entre los brazos ABCP y BCP. Un accidente cerebrovascular se produjo en 6 pacientes del brazo ABCP (1,5%), dos de los cuales murieron. La incidencia de tromboembolismo pulmonar (TEP) en los brazos que contienen bevacizumab (ABCP y BCP) fue mayor que en el brazo ACP (3,8% vs. 2,5%, respectivamente). Los 4 pacientes que fallecieron por TEP se encontraban en los brazos que contenían bevacizumab (2 pacientes en el brazo ABCP y 2 en el brazo BCP).

La proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento por EAs fue mayor en el brazo ABCP (33,8%) respecto al brazo ACP (13,3%) y BCP (24,9%), así como las modificaciones o interrupciones del tratamiento por EAs (62,6% ABCP vs. 51,8% ACP vs. 47,7% BCP). El tratamiento con bevacizumab tuvo un papel relevante en el perfil de toxicidad y la peor tolerancia de las terapias de combinación.

En términos generales, los EAs de cualquier grado fueron más frecuentes en la fase de inducción que en la fase de mantenimiento. En la fase de inducción los EAs relacionados con el tratamiento fueron del 95,2%, 92,1% y 91,3% en los brazos ACP, ABCP y BCP respectivamente y los EAs grado 3-4 del 51,8%, 53,7% y 49,8%, respectivamente. En la

fase de mantenimiento, los EAs relacionados con el tratamiento ocurrieron en el 54,4%, 70,8% y 56,4% en ACP, ABCP y BCP, respectivamente y los EAs grado 3-4 en el 22,6%, 36,9% y 22,3%, respectivamente.

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)

IMpower 150 es un estudio fase III bien diseñado que reúne las características necesarias para poder demostrar el beneficio de la combinación explorada.

Tal y como hemos descrito previamente, el estudio contempla una serie de criterios de inclusión y de exclusión que pueden limitar la aplicación del tratamiento de combinación de atezolizumab/bevacizumab/carboplatino/paclitaxel (ABCP) en los pacientes con CPNM no escamoso avanzado que deben ser tratados en la práctica asistencial.

El estado funcional, ECOG 0-1, que exige el estudio, siempre selecciona a los pacientes con mejor situación clínica y en la práctica asistencial podría implicar una limitación.

Como en la mayoría de ensayos con inmunoterapia, en el ensayo IMpower 150 se excluyeron una serie de pacientes como los que presentaban antecedentes de enfermedad autoinmune, administración de una vacuna con virus vivos atenuados en los 28 días previos a la aleatorización, administración de fármacos inmunoestimuladores sistémicos en las 4 semanas previas o medicamentos inmunodepresores sistémicos en las 2 semanas previas a la aleatorización, metástasis en el SNC activas o no tratadas, infiltración tumoral clara en grandes vasos torácicos o cavitación clara de lesiones pulmonares observadas en las pruebas de diagnóstico por imagen. Por ello, en pacientes con estas características no se podría hacer una recomendación sobre la relación beneficio/riesgo del uso de la combinación ABCP y sus posibles efectos secundarios.

El estudio fue estratificado por el género, la presencia de metástasis hepáticas y la expresión de PD-L1 en el tumor.

La combinación ABCP demostró una eficacia superior en SLP en todos los niveles de expresión de PD-L1 comparada con la rama control sin atezolizumab. Aunque también se constató beneficio en SG independientemente de la expresión de PD-L1, este beneficio no fue estadísticamente significativo en algunos niveles, probablemente por el tamaño de la muestral de los subgrupos.

En el análisis exploratorio realizado en el grupo de pacientes con metástasis hepáticas, ABCP demostró un beneficio significativo en SG frente a la rama control. No obstante, este beneficio también se ha demostrado en el ensayo KEYNOTE-189 con la combinación de pembrolizumab y quimioterapia (51). La presencia de metástasis hepáticas no constituiría un factor para la selección del esquema idóneo de tratamiento.

Especial interés merece el grupo de pacientes con mutaciones *EGFR* y *ALK*, donde se constatan señales prometedoras de eficacia del tratamiento con ABCP tras fracaso a tratamiento dirigido.

5.7. Valoración desde una perspectiva social:

a. *Innovación*

El estudio IMpower150 es el primer estudio en CPNM avanzado, no escamoso que combina un fármaco anti-PD-L1 con un anti-VEGF con resultados positivos para toda la población-WT (los objetivos principales se restringen a la población sin alteraciones moleculares en *EGFR* o *ALK*). Existe una base biológica que sugiere que el factor de crecimiento vasculo-endotelial (VEGF) desempeña un papel relevante en la inmunidad anti-tumoral (52). Cabe destacar, que probablemente por la combinación de los diferentes mecanismos de acción de estos fármacos y una posible sinergia de acción, los subgrupos de pacientes que históricamente presentaban peor pronóstico son aquellos que obtienen mejores resultados en el ensayo IMpower 150 (pacientes con metástasis hepáticas y con alteraciones genómicas en *EGFR/ALK*)

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*

No aplica

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

No procede

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

De acuerdo a los datos publicados por REDECAN en 2015, se diagnosticaron un total de 28.374 casos de CP en España. Un 80-85% corresponderán a CPNM y de estos, un 60% presentarán histología no escamosa. Un 70% presentarán un estadio localmente avanzado (IIIB) o metastásico (IV) de la enfermedad en el momento del diagnóstico. De la población global de pacientes con CPNM metastásico, no escamoso (aproximadamente 9.730 pacientes), determinados subgrupos no serán candidatos a recibir esta combinación de tratamiento:

- Un 15% de pacientes no reunirán criterios para recibir una quimioterapia de primera línea (pacientes con comorbilidades severas, presencia de insuficiencia renal, estado general deteriorado)

- Un 15%-20% de pacientes presentarán alteraciones moleculares en *EGFR*, *ALK* o *ROS1*

- Un 25% de pacientes presentarán una expresión elevada de PD-L1 (> 50%) y podrán ser candidatos a un tratamiento de primera línea con pembrolizumab en estrategia de monoterapia.

- Entre un 5-10% de pacientes tendrán contraindicaciones para recibir un tratamiento con bevacizumab (tumores con infiltración de grandes vasos, masas pulmonares cavitadas, presencia de hemoptisis, antecedentes de hipertensión arterial mal controlada o comorbilidades severas cardiovasculares).

- Un grupo de pacientes se excluyen de forma habitual de los ensayos con inmunoterapia (pacientes con metástasis cerebrales no controladas, pacientes con contraindicaciones formales para recibir inmunoterapia o pacientes con infecciones por VHB, VHC o VIH).

Por tanto, teniendo en cuenta estas consideraciones, la cifra aproximada de pacientes en un año candidatos a recibir esta combinación de tratamiento podría ser de unos 3.500 pacientes.

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.

El ensayo IMpower 150 proporciona la evidencia adecuada para el uso de la combinación de atezolizumab/bevacizumab/carboplatino/paclitaxel como tratamiento de primera línea para el CPNM avanzado, no escamoso, sin alteraciones genómicas en *EGFR* o *ALK*.

Consideramos que, aunque las señales de eficacia son prometedoras en la población *EGFR* mutada, se requeriría de datos adicionales (estudios observacionales, estudios de subgrupos procedentes de otros ensayos) que sustentarán de forma más robusta estos datos.

6. CONCLUSIONES

Atezolizumab en combinación con bevacizumab/carboplatino/paclitaxel (ABCP) ha demostrado ser más eficaz que la combinación sin atezolizumab (BCP) como tratamiento de primera línea para el CPNM avanzado, no escamoso, sin alteraciones diana en *EGFR* o *ALK*.

El estudio IMpower150 cumple con sus objetivos principales y demuestra que ABCP es superior a BCP en términos de SLP y SG en la población que no presenta alteraciones en *EGFR* o *ALK*: SLP (mediana 8.3 meses frente a 6.8 meses; HR 0.62; 95% CI 0.52-0.74) y SG (mediana 19.2 meses frente a 14.7 meses; HR 0.78; 95% CI 0.64-0.96) para la rama ABCP frente a BCP respectivamente.

La SLP es superior en la rama ABCP independientemente de los diferentes niveles de expresión de PD-L1. La SG es también superior en la rama de tratamiento con atezolizumab aunque en algunos subgrupos de expresión de PD-L1 no alcanza significación estadística. No existe evidencia sólida para recomendar esta combinación en el subgrupo de pacientes cuyos tumores presenten alta expresión de PD-L1 ($\geq 50\%$).

Uno de los aspectos relevantes de este estudio es la inclusión de pacientes con mutaciones *EGFR* y reordenamientos en *ALK*. Aunque el análisis de estos pacientes no formó parte de los objetivos principales, se realizaron estudios exploratorios. La mediana de supervivencia para los pacientes *EGFR* mutados fue de 18.7 meses en el grupo de pacientes tratados con BCP (95%CI; 13.4-NA) y no se alcanzó en el grupo de pacientes tratados con ABCP (95%CI; 17.0-NA). Sin embargo, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas, HR 0.61(95%CI; 0.29-1.28).

La combinación ABCP ha mostrado una toxicidad superior a la rama control aunque el incremento de toxicidades respecto al brazo de tratamiento estándar no ha superado el 10% y no se ha producido un deterioro en la calidad de vida.

El tratamiento con atezolizumab se administra a una dosis fija de 1200 mg, en una infusión de 60 minutos durante la primera administración y en 30 minutos en las sucesivas administraciones (los 4-6 primeros ciclos se combina con bevacizumab, carboplatino y paclitaxel). Posteriormente se contempla un mantenimiento con bevacizumab y atezolizumab hasta la progresión de la enfermedad o el desarrollo de toxicidad inaceptable.

7. RECOMENDACIONES FINALES

SEOM recomienda la aprobación de atezolizumab en combinación con quimioterapia (bevacizumab/carboplatino/paclitaxel) como tratamiento de primera línea para el CPNM avanzado, no escamoso, con expresión de PD-L1 < 50% o desconocida, sin alteraciones moleculares en *EGFR* o *ALK*.

Pese a las señales de eficacia que ha demostrado esta combinación de tratamiento en la población *EGFR* mutada tras fracaso a tratamiento dirigido, no se puede generalizar su aprobación en este subgrupo de población ya que la evidencia procede de estudios exploratorios y de un tamaño muestral reducido. Dado los escasos recursos terapéuticos disponibles para esta población cuando fracasan los tratamientos diana, se podría valorar la aplicación de este tratamiento en casos personalizados tras discusión en comisiones intrahospitalarias.

No podemos recomendar esta combinación de tratamiento en la población con reordenamiento de *ALK* tras fracaso a tratamiento dirigido por el pequeño tamaño de la muestra incluida en el estudio.

9. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

El autor de este informe ha participado en eventos educacionales y ha participado como consultor para Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Roche, Bristol, Merck y Pfizer.

10. ANEXOS

No aplica

BIBLIOGRAFIA

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2013 Jan;63(1):11-30. PubMed PMID: 23335087.
2. Luengo-Fernandez R, Leal J, Gray A, Sullivan R. Economic burden of cancer across the European Union: a population-based cost analysis. *The Lancet Oncology*. 2013 Nov;14(12):1165-74. PubMed PMID: 24131614.
3. Duma N, Santana-Davila R, Molina JR. Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Screening, Diagnosis, and Treatment. *Mayo Clinic proceedings*. 2019 Aug;94(8):1623-40. PubMed PMID: 31378236.
4. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. Introduction to The 2015 World Health Organization Classification of Tumors of the Lung, Pleura, Thymus, and Heart. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2015 Sep;10(9):1240-2. PubMed PMID: 26291007.
5. Takamochi K, Ohmiya H, Itoh M, Mogushi K, Saito T, Hara K, et al. Novel biomarkers that assist in accurate discrimination of squamous cell carcinoma from adenocarcinoma of the lung. *BMC cancer*. 2016 Sep 29;16(1):760. PubMed PMID: 27681076. Pubmed Central PMCID: 5041559.
6. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2019 Jan;69(1):7-34. PubMed PMID: 30620402.
7. 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. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2016 Sep;27(suppl 5):v1-v27. PubMed PMID: 27664245.
8. Scagliotti GV, De Marinis F, Rinaldi M, Crino L, Gridelli C, Ricci S, et al. Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small-cell lung cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2002 Nov 1;20(21):4285-91. PubMed PMID: 12409326.
9. Paz-Ares LG, de Marinis F, Dediu M, Thomas M, Pujol JL, Bidoli P, et al. PARAMOUNT: Final overall survival results of the phase III study of maintenance pemetrexed versus placebo immediately after induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013 Aug 10;31(23):2895-902. PubMed PMID: 23835707.
10. Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, Ramlau R, Gorbounova V, Hirsh V, et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAIL. *Journal of Clinical Oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009 Mar 10;27(8):1227-34. PubMed PMID: 19188680.
11. Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *The New England journal of medicine*. 2006 Dec 14;355(24):2542-50. PubMed PMID: 17167137.

12. Arbour KC, Riely GJ. Systemic Therapy for Locally Advanced and Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: A Review. *Jama*. 2019 Aug 27;322(8):764-74. PubMed PMID: 31454018.
13. Ackermann CJ, Reck M, Paz-Ares L, Barlesi F, Califano R. First-line immune checkpoint blockade for advanced non-small-cell lung cancer: Travelling at the speed of light. *Lung cancer*. 2019 Aug;134:245-53. PubMed PMID: 31319988.
14. 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. *The New England journal of medicine*. 2015 Jul 9;373(2):123-35. PubMed PMID: 26028407. Pubmed Central PMCID: 4681400.
15. 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 Apr 9;387(10027):1540-50. PubMed PMID: 26712084.
16. 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 Jan 21;389(10066):255-65. PubMed PMID: 27979383.
17. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Czoszi T, Fulop A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England journal of medicine*. 2016 Nov 10;375(19):1823-33. PubMed PMID: 27718847.
18. Gandhi L, Rodriguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England journal of medicine*. 2018 May 31;378(22):2078-92. PubMed PMID: 29658856.
19. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gumus M, Mazieres J, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England journal of medicine*. 2018 Nov 22;379(21):2040-51. PubMed PMID: 30280635.
20. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, Stroyakovskiy D, Nogami N, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *The New England journal of medicine*. 2018 Jun 14;378(24):2288-301. PubMed PMID: 29863955.
21. Cavanna L, Citterio C, Orlandi E. Immune checkpoint inhibitors in EGFR-mutation positive TKI-treated patients with advanced non-small-cell lung cancer network meta-analysis. *Oncotarget*. 2019 Jan 4;10(2):209-15. PubMed PMID: 30719215. Pubmed Central PMCID: 6349440.
22. European Public Assessment Report de Tecentriq® (atezolizumab). [23/02/2020]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tecentriq-h-c-004143-ii-0019-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
23. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J, Latino NJ, Pentheroudakis G, Douillard JY, et al. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2017 Oct 1;28(10):2340-66. PubMed PMID: 28945867.
24. Horn L, Gettinger SN, Gordon MS, Herbst RS, Gandhi L, Felip E, et al. Safety and clinical activity of atezolizumab monotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer: final results from a phase I study. *European journal of cancer*. 2018 Sep;101:201-9. PubMed PMID: 30077125.

25. Peters S, Gettinger S, Johnson ML, Janne PA, Garassino MC, Christoph D, et al. Phase II Trial of Atezolizumab As First-Line or Subsequent Therapy for Patients With Programmed Death-Ligand 1-Selected Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (BIRCH). *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2017 Aug 20;35(24):2781-9. PubMed PMID: 28609226. Pubmed Central PMCID: 5562171.
26. Spigel DR, Chaft JE, Gettinger S, Chao BH, Dirix L, Schmid P, et al. FIR: Efficacy, Safety, and Biomarker Analysis of a Phase II Open-Label Study of Atezolizumab in PD-L1-Selected Patients With NSCLC. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2018 Nov;13(11):1733-42. PubMed PMID: 29775807.
27. Liu SV, Camidge DR, Gettinger SN, Giaccone G, Heist RS, Hodi FS, et al. Long-term survival follow-up of atezolizumab in combination with platinum-based doublet chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *European journal of cancer*. 2018 Sep;101:114-22. PubMed PMID: 30053670.
28. Reck M, Mok TSK, Nishio M, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, et al. Atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in non-small-cell lung cancer (IMpower150): key subgroup analyses of patients with EGFR mutations or baseline liver metastases in a randomised, open-label phase 3 trial. *The Lancet Respiratory medicine*. 2019 May;7(5):387-401. PubMed PMID: 30922878.
29. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi FJ, Stroyakovskiy D, Nogami N, et al., editors. Overall Survival (OS) analysis of IMpower150, a randomized Ph 3 study of atezolizumab(atezo) + chemotherapy (chemo) +/- bevacizumab (bev) vs chemo + bev in 1L nonsquamous (NSQ) NSCLC. 2018 ASCO Annual Meeting; 2018.
30. Ficha técnica Tecentriq® (atezolizumab). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information_es.pdf.
31. European Public Assessment Report de Tecentriq® (atezolizumab). Variación II/007/G. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tecentriq-h-c-004143-ii-0007-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
32. Reck M, Karagiannis T, Wehler T, Shtivelband M, Gonzalez-Larriba JL, Rothenstein J, et al., editors. Patient-reported outcomes (PROs) in the randomized, phase III IMpower150 study of atezolizumab (atezo) + chemotherapy (chemo) +/- bevacizumab (bev) vs chemo +bev in 1L nonsquamous metastatic NSCLC (mNSCLC). 2018 ASCO Annual Meeting; 2018: J Clin Oncol.
33. Melosky B, Juergens R, Hirsh V, McLeod D, Leighl N, Tsao MS, et al. Amplifying Outcomes: Checkpoint Inhibitor Combinations in First-Line Non-Small Cell Lung Cancer. *The oncologist*. 2020 Jan;25(1):64-77. PubMed PMID: 31138727. Pubmed Central PMCID: 6964132.
34. Rossi A, Noia VD, Gkountakos A, D'Argento E, Sartori G, Vita E, et al. PD-L1 for selecting non-small-cell lung cancer patients for first-line immuno-chemotherapy combination: a systematic review and meta-analysis. *Immunotherapy*. 2019 Jul;11(10):921-30. PubMed PMID: 31155995.
35. Dafni U, Tsourti Z, Vervita K, Peters S. Immune checkpoint inhibitors, alone or in combination with chemotherapy, as first-line treatment for advanced non-small cell lung cancer. A systematic review and network meta-analysis. *Lung cancer*. 2019 Aug;134:127-40. PubMed PMID: 31319971.

36. Frederickson AM, Arndorfer S, Zhang I, Lorenzi M, Insinga R, Arunachalam A, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy for first-line treatment of metastatic nonsquamous non-small-cell lung cancer: a network meta-analysis. *Immunotherapy*. 2019 Apr;11(5):407-28. PubMed PMID: 30712477.
37. West H, McCleod M, Hussein M, Morabito A, Rittmeyer A, Conter HJ, et al. Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (IMpower130): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2019 Jul;20(7):924-37. PubMed PMID: 31122901.
38. https://www.gene.com/download/pdf/tecentriq_prescribing.pdf [23/02/2020].
39. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2018 Oct 1;29(Suppl 4):iv192-iv237. PubMed PMID: 30285222.
40. Gubens MA, Davies M. NCCN Guidelines Updates: New Immunotherapy Strategies for Improving Outcomes in Non-Small Cell Lung Cancer. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*. 2019 May 1;17(5.5):574-8. PubMed PMID: 31117034.
41. National Institute for Health and Care Excellence- NICE.
42. Hanna NH, Schneider BJ, Temin S, Baker S, Jr., Brahmer J, Ellis PM, et al. Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer Without Driver Alterations: ASCO and OH (CCO) Joint Guideline Update. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2020 Jan 28;JCO1903022. PubMed PMID: 31990617.
43. Majem M, Juan O, Insa A, Reguart N, Trigo JM, Carcereny E, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (2018). *Clinical & translational oncology : official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico*. 2019 Jan;21(1):3-17. PubMed PMID: 30446985. Pubmed Central PMCID: 6339680.
44. Grossi F, Aita M, Defferrari C, Rosetti F, Brianti A, Fasola G, et al. Impact of third-generation drugs on the activity of first-line chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a meta-analytical approach. *The oncologist*. 2009 May;14(5):497-510. PubMed PMID: 19423674.
45. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *The New England journal of medicine*. 2002 Jan 10;346(2):92-8. PubMed PMID: 11784875.
46. Li M, Zhang Q, Fu P, Li P, Peng A, Zhang G, et al. Pemetrexed plus platinum as the first-line treatment option for advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PloS one*. 2012;7(5):e37229. PubMed PMID: 22615946. Pubmed Central PMCID: 3355109.
47. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008 Jul 20;26(21):3543-51. PubMed PMID: 18506025.
48. Paz-Ares L, de Marinis F, Dediu M, Thomas M, Pujol JL, Bidoli P, et al. Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best

supportive care after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (PARAMOUNT): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*. 2012 Mar;13(3):247-55. PubMed PMID: 22341744.

49. Zhou C, Wu YL, Chen G, Liu X, Zhu Y, Lu S, et al. BEYOND: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Phase III Study of First-Line Carboplatin/Paclitaxel Plus Bevacizumab or Placebo in Chinese Patients With Advanced or Recurrent Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015 Jul 1;33(19):2197-204. PubMed PMID: 26014294.

50. Reck M, Shankar G, Lee A, Coleman S, McClelland M, Papadimitrakopoulou VA, et al. Atezolizumab in combination with bevacizumab, paclitaxel and carboplatin for the first-line treatment of patients with metastatic non-squamous non-small cell lung cancer, including patients with EGFR mutations. *Expert review of respiratory medicine*. 2020 Feb;14(2):125-36. PubMed PMID: 31829747.

51. Garassino MC, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, Speranza G, De Angelis F, et al., editors. Outcomes among patients (pts) with metastatic nonsquamous NSCLC with liver metastases or brain metastases treated with pembrolizumab (pembro) plus pemetrexed-platinum: Results from the KEYNOTE-189 study. *AACR Annual Meeting*, 2019; 219.

52. Fukumura D, Kloepper J, Amoozgar Z, Duda DG, Jain RK. Enhancing cancer immunotherapy using antiangiogenics: opportunities and challenges. *Nature reviews Clinical oncology*. 2018 May;15(5):325-40. PubMed PMID: 29508855. Pubmed Central PMCID: 5921900.