

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de atezolizumab (Tecentriq®) en combinación con quimioterapia en cáncer de pulmón microcítico en primera línea

IPT, 41/2021. V1

Fecha de publicación: 28 de septiembre de 2021¹

El cáncer de pulmón (CP) es uno de los tipos de cáncer más frecuente en los países desarrollados (1), es la segunda neoplasia más frecuente tras el cáncer de piel no melanocítico y es la primera causa de muerte por cáncer a nivel mundial. Supone el 12% de todas las neoplasias malignas y el 20% de las muertes por cáncer en España. En 2018, el CP ha seguido siendo la principal causa de muerte por tumor a nivel europeo, aunque ha experimentado un descenso del 10,7% desde 2012. En el caso de las mujeres, en cambio, la mortalidad ha aumentado un 5,1%. En Europa, la incidencia anual estimada es de 470.000 casos (2). En España, el CP es el cuarto tipo de cáncer más frecuente situándose por detrás del cáncer colorrectal, de próstata y de mama, con 29.638 casos esperables para 2020 (21.847 en hombres y 7.791 en mujeres), siendo el tercero más frecuente en hombres y en mujeres (3). La edad media de aparición del CP oscila entre los 55 y los 75 años (4).

Los tumores pulmonares se clasifican en dos grandes grupos, carcinomas de pulmón microcíticos o de células pequeñas, que representan aproximadamente un 15-20% de los CP, y carcinomas de pulmón no microcíticos o de células no pequeñas, los cuales representan el 80-85% de los CP (5). El cáncer de pulmón microcítico (CPM) se distingue del cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) por su rápido crecimiento, el desarrollo temprano de la enfermedad metastásica y la capacidad de respuesta inicial a la quimioterapia doble basada en platino (6). Aunque la incidencia del CPM está en descenso, la incidencia en mujeres se encuentra en aumento, con una relación hombre/mujer de 1:1 (7, 8). El tabaco sigue siendo la principal causa de cáncer de pulmón en la mayoría de los pacientes (71%) (2, 9).

De todos los tumores pulmonares, el CPM es el de peor pronóstico (10). Si bien este tumor presenta una elevada tasa de respuesta inicial, prácticamente todos los pacientes se hacen refractarios al tratamiento al cabo de un tiempo corto, por lo que este tipo histológico presenta una elevada mortalidad (10), con una supervivencia a 5 años del 10% en estadios I-III, y del 4,6% a 2 años en estadio IV, siendo la tasa de supervivencia ligeramente mayor en mujeres que en hombres (12,25% vs. 7,51% en estadios I-III y 5,94% vs. 3,57% en estadio IV) (11).

Clásicamente se ha distinguido entre el CPM con enfermedad limitada (CPM-EL) y CPM con enfermedad extendida (CPM-EE) según si la enfermedad se encuentra confinada a un hemitórax con o sin afectación hiliar, mediastínica o linfática supraclavicular ipsilateral o, por el contrario, su extensión no es abarcable por los campos de radioterapia, lo que incluye la enfermedad metastásica (12). El CPM-EE es la forma más frecuente de presentación (60-75%), con mediana de supervivencia de 9-10 meses, con supervivencia del 40% al año del diagnóstico y menor del 5% a los 5

años y la mediana de supervivencia sin tratamiento es apenas de 1,5 meses (13). En el caso del CPM-EL la mediana de supervivencia es de 12-20 meses con una supervivencia a 5 años menor del 20% y sin tratamiento de sólo 3 meses (13).

El tratamiento del CPM-EL en pacientes seleccionados con buen estado general se basa en la administración concomitante de quimioterapia basada en etopósido y platino con radioterapia torácica y posterior radioterapia holocraneal profiláctica (PCI), debido a la gran capacidad de generar metástasis a nivel cerebral. Si el paciente no es candidato a tratamiento concomitante se puede valorar realizar quimioterapia y radioterapia de manera secuencial o bien cuidados paliativos. En el caso de CPM-EE la quimioterapia basada en platino con etopósido es el tratamiento estándar en primera línea (14, 15). La combinación de cisplatino o carboplatino con etopósido ha mostrado tasas de respuesta que varían del 60% al 70% en pacientes con CPM-EE (16). Varios estudios con cisplatino o carboplatino en combinación con etopósido (a diferentes dosis) han mostrado resultados consistentes, lo que sugiere que su eficacia es equivalente en pacientes con CPM-EE. En aquellos casos en los que se produce una respuesta parcial o completa tras la quimioterapia, la PCI ha demostrado que disminuye el riesgo de progresión cerebral y que aumenta la SG, además la radioterapia torácica de consolidación tras la quimioterapia puede aumentar el tiempo libre de progresión y la SG en pacientes seleccionados.

En el tratamiento del CPM están estudiándose nuevas estrategias de tratamiento basadas en el conocimiento de las alteraciones moleculares y en el uso de nuevos biomarcadores. De todas ellas, la que más se ha desarrollado a nivel clínico es la inmunoterapia. Atezolizumab, en combinación con carboplatino y etopósido, es la primera inmunoterapia en combinación con quimioterapia autorizada para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPM-EE.

En primera línea de tratamiento del CPM, en base a los resultados de los estudios y las opciones de tratamiento disponibles, la elección más adecuada para cada paciente requiere tener en cuenta variables tales como el tipo de tumor, el tipo de paciente, factores predictivos, toxicidad y calidad de vida en una situación no curativa. Y al igual que en el resto de pacientes con cáncer, las intervenciones psicológicas constituyen una parte esencial de los cuidados de estos pacientes (17). Es frecuente, además, que el paciente se vea afectado emocionalmente (miedo, ira, dolor, ansiedad, depresión, soledad, etc.), requiriendo ser atendido psicológicamente (17).

ATEZOLIZUMAB (TECENTRIQ®)

Atezolizumab, en combinación con carboplatino y etopósido, está autorizado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células pequeñas en estadio extenso (18). Esta indicación es el objeto de este informe de posicionamiento. A lo largo del documento, nos referiremos al cáncer de pulmón de células pequeñas en estadio extenso como cáncer de pulmón microcítico en estadio extenso (CPM-EE).

Además, atezolizumab en combinación con quimioterapia está autorizado en cáncer de mama triple negativo localmente avanzado o metastásico, y en CPNM no escamoso metastásico. Atezolizumab, también está autorizado en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con CPNM localmente avanzado o metastásico y en carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico (18).

En la fase de inducción, la dosis recomendada de atezolizumab es de 1.200 mg administrados por infusión intravenosa seguida de

¹ Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 10 de marzo de 2020.

carboplatino y etopósido el día 1 de cada ciclo de tres semanas. El etopósido también se administra los días 2 y 3 de cada ciclo de tres semanas. Este régimen se administra cada tres semanas por cuatro ciclos. La fase de inducción es seguida por una fase de mantenimiento sin quimioterapia en la que se administran 1.200 mg de atezolizumab cada tres semanas.

No se recomienda escalar ni disminuir la dosis de atezolizumab, pero se puede retrasar o suspender la administración de acuerdo con la seguridad y tolerabilidad individual. Atezolizumab se puede administrar hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad inmanejable.

Las mujeres en edad fértil tienen que utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante y 5 meses después de haber finalizado el tratamiento con atezolizumab.

Farmacología

Atezolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo inmunoglobulina G1 (IgG1), Fc-modificado, que se une directamente al ligando 1 de muerte celular programada PD-L1 y proporciona un bloqueo doble de los receptores PD-1 y B7.1. Atezolizumab promueve la interacción PD-L2/PD-1 permitiendo que persistan las señales inhibitorias mediadas por PD- L2/PD-1 (18).

PD-L1 puede expresarse en las células tumorales y/o células inmunes infiltrantes de tumor, y puede contribuir a la inhibición de la respuesta inmune antitumoral en el microambiente tumoral. La unión de PD-L1 a los receptores PD-1 y B7.1 que se encuentran en las células T y las células presentadoras de antígenos suprime la actividad citotóxica de las células T, la proliferación de células T y la producción de citoquinas (18). La interrupción de las vías PD-L1/PD-1 y PD-L1/B7.1 anula la inhibición de la actividad de las células T antitumorales e incluye la reactivación de la respuesta inmunitaria antitumoral sin inducir citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo.

Eficacia (18, 19, 20, 21)

Los datos de eficacia de atezolizumab en combinación con carboplatino y etopósido en CPM-EE en primera línea, proceden del ensayo clínico pivotal IMpower133 (GO30081) de fase I/III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. El estudio incluyó un período de prueba de seguridad de Fase I para establecer la tolerabilidad del tratamiento del estudio. Después de que un mínimo de 12 pacientes se inscribieron en cada brazo de tratamiento y recibieron al menos dos ciclos de tratamiento del estudio, los datos de seguridad no cegados fueron revisados por un comité independiente de monitorización de datos (IDMC, por sus siglas en inglés). Posteriormente, el IDMC revisó los datos de seguridad aproximadamente cada 6 meses durante el estudio.

En el estudio IMpower133 se incluyeron pacientes adultos con CPM-EE confirmado histológica o citológicamente (según el sistema de estadificación Veterans Affairs Study Group, VALG) y con enfermedad medible según criterios RECIST versión 1.1. Los pacientes no debían haber recibido tratamiento previo para el CPM-EE, y tenían que tener un estado funcional de 0 o 1 según la escala Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), y una adecuada función hematológica y del órgano terminal. Los pacientes que recibieron quimiorradioterapia previa para CPM-EL debían haber sido tratados con intención curativa y con intervalo sin tratamiento de al menos 6 meses desde el último ciclo de quimioterapia, radioterapia o quimiorradioterapia desde el diagnóstico de CPM-EE. Los pacientes con antecedentes de metástasis cerebrales tratadas previamente y asintomáticas, se incluyeron en el estudio siempre que cumplieran con los siguientes criterios: metástasis supratentoriales y cerebelosas (es decir, sin metástasis en el mesencéfalo, protuberancia, médula o médula espinal), sin requerimientos de corticosteroides y sin evidencia de progresión entre la finalización de la terapia dirigida al

SNC y la aleatorización. Los pacientes con nuevas metástasis cerebrales asintomáticas detectadas en la exploración tuvieron que recibir radioterapia y/o cirugía para las metástasis cerebrales. Después del tratamiento, estos pacientes podían ser elegibles sin la necesidad de un escáner cerebral adicional antes de la aleatorización, si se cumplieran todos los demás criterios.

Se excluyeron del ensayo pacientes con antecedentes de enfermedad autoinmune, antecedentes de neumonitis, fibrosis pulmonar idiopática, bronquiolitis obliterante, derrame pleural no controlado, derrame pericárdico o ascitis y con hipercalcemia no controlada o sintomática. También se excluyeron pacientes con metástasis cerebrales activas o cortico-dependientes o no tratadas, pacientes con enfermedad leptomeníngea, con compresión medular, VIH, infección por hepatitis B o hepatitis C, tuberculosis activa o infecciones graves y con estado funcional basal ECOG ≥ 2 . Además, se excluyeron pacientes con enfermedades cardiovasculares significativas, enfermedad cardíaca clase II o superior según la clasificación New York Heart Association, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular en los 3 meses previos a la aleatorización, arritmias o angina inestable y pacientes con neoplasias malignas en los 5 años previos a la aleatorización, con la excepción de aquellos con muy bajo riesgo de metástasis o muerte. Tampoco se incluyeron pacientes con trasplante alogénico previo de médula ósea o trasplante de órganos sólidos, y pacientes que hubiesen recibido una vacuna de virus vivos atenuados dentro de las 4 semanas previas a la aleatorización, la administración de medicamentos inmunosupresores sistémicos en la semana previa a la aleatorización, intervención quirúrgica mayor en los 28 días previos a la aleatorización, tratamiento previo con agonistas de CD137 o terapias de bloqueo del punto de control inmunitario, anti-PD-1 y anti-PD-L1.

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. En los pacientes que recibieron tratamiento de mantenimiento con atezolizumab más allá de la progresión de la enfermedad radiográfica según criterios RECIST v1.1, se llevaron a cabo evaluaciones tumorales cada 6 semanas.

La aleatorización se estratificó por sexo (masculino vs. femenino), estado funcional ECOG (0 vs. 1) y presencia de metástasis cerebrales (sí vs. no).

Se incluyeron en total 403 pacientes que fueron aleatorizados (1:1) a recibir atezolizumab en combinación con quimioterapia (n=201) o quimioterapia solo (N=202). El esquema de tratamiento se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1. Régimen de tratamiento intravenoso (IMpower133)

Régimen de tratamiento	Fase de inducción (4 ciclos de 21 días)	Mantenimiento (ciclos de 21 días)
A (N=201)	Brazo ACE (ATZ+CE) atezolizumab (1.200 mg) ^a + carboplatino (AUC 5) ^b + etopósido (100 mg/m ²) ^{b,c}	atezolizumab (1.200 mg) ^a
B (N=202)	Brazo PCE (PBO+CE) placebo + carboplatino (AUC 5) ^b + etopósido (100 mg/m ²) ^{b,c}	placebo

^a Atezolizumab se administra hasta pérdida del beneficio clínico, según la evaluación del investigador.

^b Carboplatino y etopósido se administraron hasta finalizar los 4 ciclos, progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable, lo que ocurra antes.

^c Etopósido se administró los días 1, 2 y 3 de cada ciclo de 21 días, hasta finalizar los 4 ciclos, progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable, lo que ocurra antes.

Abreviaturas: ATZ: atezolizumab; PBO: placebo; CE: carboplatino + etopósido.

No se permitieron reducciones de dosis para atezolizumab ni placebo, pero sí de carboplatino y etopósido. Tampoco se permitió el cruce del brazo control (brazo PCE) al brazo experimental con atezolizumab (brazo ACE).

Los pacientes podían suspender temporalmente el tratamiento con atezolizumab/placebo si experimentaban efectos adversos (EA) que requiriesen la suspensión de una dosis. Se permitieron modificaciones de la dosis de carboplatino y etopósido por toxicidad. Una vez reducida, la dosis no pudo aumentarse nuevamente al 100%. Se recomendó suspender el tratamiento con carboplatino o etopósido si un paciente experimentaba alguna toxicidad hematológica o no hematológica de grado 3 o 4 después de dos reducciones de dosis o si el tratamiento se retrasó por más de 63 días debido a toxicidades.

En la fase de inducción, si uno de los fármacos del esquema de tratamiento era suspendido permanentemente por problemas de tolerabilidad, se permitió al paciente continuar con los otros fármacos del estudio hasta la progresión de la enfermedad. Durante la fase de mantenimiento, se permitió la irradiación craneal profiláctica según el estándar de atención local. No se permitió la radiación torácica con intención curativa o la intención de eliminar la enfermedad residual. Se permitió la radiación torácica paliativa. El tratamiento debía suspenderse en los pacientes (en ambos brazos de tratamiento) que mostraran evidencia de progresión de la enfermedad según RECIST v1.1, si bien se permitió el tratamiento de mantenimiento con atezolizumab, más allá de la progresión de la enfermedad radiográfica según RECIST v1.1, con evaluaciones cada 6 semanas o antes si deterioro sintomático, y suspendido si se producía deterioro clínico por progresión de la enfermedad, o progresión persistente.

El análisis de eficacia se llevó a cabo en la población con intención de tratar (ITT).

Las variables co-primarias de eficacia fueron la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada por el investigador. Como variables secundarias se incluyeron la tasa de respuesta objetiva (TRO) y la duración de la respuesta (DR), evaluadas por el investigador según criterios RECIST v1.1, la tasa de SLP a los 6 meses y al año, y la tasa de SG al año y a los 2 años. Otras variables secundarias fueron el tiempo hasta el deterioro en los síntomas de cáncer de pulmón informados por el paciente (tos, disnea, dolor de pecho, dolor de brazo/hombro o fatiga) utilizando el cuestionario de calidad de vida de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC) QLQ-C30 y el módulo complementario de cáncer de pulmón QLQ-LC13. Como variables exploratorias, la SLP, TRO y DR evaluados por el investigador de acuerdo con criterios RECIST modificados, biomarcadores y resultados informados por el paciente (PRO, por sus siglas en inglés) relativos a la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) en los síntomas relacionados con el cáncer de pulmón, el funcionamiento físico y el estado de salud evaluados con los cuestionarios EQ-5D-3L, QLQ-C30 y QLQ-LC13.

A fecha del primer corte de datos (4-Abril-2018), un 69,9% de los pacientes del brazo control (PCE) vs. 60,6% del brazo experimental (ACE) habían suspendido el tratamiento del estudio, siendo la principal razón la muerte (65,8% PCE vs. 50,5% ACE).

Las características demográficas y basales de la enfermedad en la población del estudio estuvieron en general bien equilibradas entre los brazos de tratamiento. La mediana de edad fue de 64 años (rango: 26 a 90), un 46,2% eran mayores de 65 años y un 10,2% tenían 75 años o más años. La mayoría de los pacientes eran hombres (64,8%), de raza blanca (79,9%) y fumadores (37%) o ex fumadores (60%). El estado funcional ECOG fue de 0 (34,7%) o 1 (65,3%). El 60,4% de pacientes prestaba expresión del biomarcador carga mutacional tumoral sanguínea bTMB ≥ 10 y el 22,8% bTMB ≥ 16 . El 99,5% de los pacientes tenían CPM-EE y hubo un paciente (0,5%) con CPM-

EL. El 8,7% de los pacientes presentaba metástasis cerebrales, el 37% metástasis hepáticas y el 86,6% metástasis pulmonares. Sólo un 5,2% de los pacientes había recibido tratamiento previo para la enfermedad limitada (19). Entre los tratamientos previos recibidos, un 4% vs. 5,9%, habían recibido quimioterapia, un 12,4% vs. 13,9% radioterapia y un 16,4% vs. 12,4% cirugía previa, en los brazos experimental (ACE) y control (PCE), respectivamente (20).

Nueve pacientes no recibieron ningún tratamiento de estudio (5 en del brazo PCE y 4 del brazo ACE). A fecha de primer corte de datos (24-Abril-2018), los 9 pacientes no tratados habían suspendido el estudio, bien por decisión del paciente (4), muerte (4) o decisión del médico (1).

No se planificaron análisis intermedios para la variable coprimaria SLP. A fecha de corte de datos de 24-Abril-2018, se presentó el análisis final de SLP y análisis primario de la SG. El análisis final de la SG se realizó a fecha de corte de datos 24-Enero-2019. En el momento del análisis primario (24-Abril-2018), la mediana de tiempo de seguimiento fue de 13,9 meses. En el análisis final (24-Enero-2019), la mediana del tiempo de seguimiento fue de 22,9 meses. Los resultados clave de eficacia se resumen en la Tabla 2. Las curvas de Kaplan-Meier para SG y SLP se presentan en las Figuras 1 y 2.

Tabla 2: Resumen de eficacia en la población ITT del Ensayo IMpower133

Variables de eficacia	Brazo A (ACE) (Atezolizumab + carboplatino + etopósido)	Brazo B (BCE) (Placebo + carboplatino + etopósido)
Variables co-primarias		
Supervivencia global	n=201	n=202
Fecha corte: 24-Enero-2019		
Nº muertes (%)	142 (70,6%)	160 (79,2%)
Mediana SG (meses)	12,3	10,3
IC 95% CI	(10,8 – 15,8)	(9,3 – 11,3)
HR estratificado [‡] (IC 95%)	0,76 (0,60 – 0,95)	
Valor-p	0,0154	
Tasa SG a 12 meses (%)	51,7	38,2
(IC 95%)	(44,4 – 59,0)	(31,2 – 45,3)
Tasa SG a 24 meses (%)	NE	NE
(IC 95%)	(NE – NE)	(NE – NE)
SLP-INV (RECIST v1.1)	n=201	n=202
Fecha corte: 24-Abril-2018		
Nº eventos (%)	171 (85,1%)	189 (93,6%)
Mediana SLP (meses)	5,2	4,3
(IC 95%)	(4,4 – 5,6)	(4,2 – 4,5)
HR estratificado [‡] (IC 95%)	0,77 (0,62 – 0,96)	
Valor-p	0,0170	
Tasa SLP a 6 meses (%)	30,9	22,4
Tasa SLP a 12 meses (%)	12,6	5,4
Variables secundarias		
Fecha corte: 24-Abril-2018		
TRO-INV (RECIST 1.1)	n=201	n=202
Nº Respondedores (%)	121 (60,2%)	130 (64,4%)
(IC 95%)	(53,1 – 67,0)	(57,3 – 71,0)
Nº Respuestas completas (%)	5 (2,5%)	2 (1,0%)
Nº Respuestas parciales (%)	116 (57,7%)	128 (63,4%)
DR-INV (RECIST 1.1)	n = 121	n = 130
Mediana DR (meses)	4,2	3,9
(IC 95%)	(4,1 – 4,5)	(3,1 – 4,2)
Enfermedad estable (%)	42 (20,9%)	43 (21,3%) (15,9-27,6)
(IC95%)	(15,5-27,2)	
Enfermedad progresiva (%)	22 (10,9%)	14 (6,9%)
(IC95%)	(7,0-16,1)	(3,8-11,4)

Abreviaturas: SLP = supervivencia libre de progresión; INV = investigador; TRO = tasa de respuesta objetiva; DR = duración de la respuesta; SG = supervivencia global; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v1.1; IC = intervalo de confianza; NE = no estimable; RC = respuesta completa; RP = respuesta parcial.

[‡] Estratificado por sexo y estado funcional ECOG

A fecha de corte de datos de 24-Enero-2019, se habían producido 142 muertes (70,6%) en el brazo experimental (ACE) y 160 (79,2%) en el brazo control (BCE), mediana de SG de 12,3 meses vs. 10,3 meses, respectivamente (HR: 0,76; IC 95%: 0,60-0,95, p=0,0154) tras un seguimiento de 22,9 meses, y tasa de SG a los 18 meses del 34% (IC 95%: 27,1-40,9) y del 21% (IC 95%: 15,2-26,8) (21). Si bien, los datos de SG aún son inmaduros, se estimó una tasa de SG a los 2 años del 22% (IC 95%: 15,7-28,3) y 16,8% (IC 95%: 11,3-22,2) para ACE y PCE respectivamente. Un 13% más de pacientes estaban vivos en el brazo de ACE que en el brazo PCE a los 12 y 18 meses.

Figura 1: Curva de Kaplan-Meier para supervivencia global en la población ITT en el estudio IMpower133. Análisis estratificado (Corte de datos: 24 Enero 2019) (21)

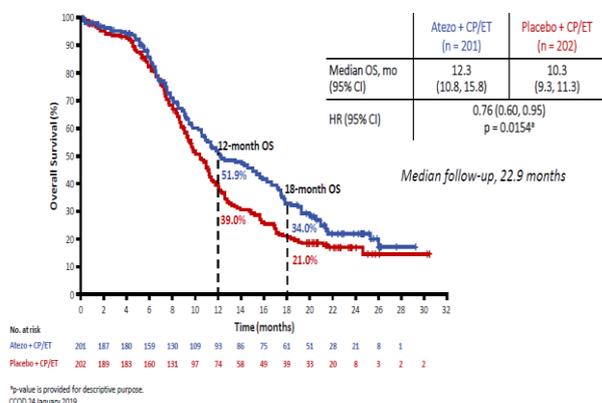
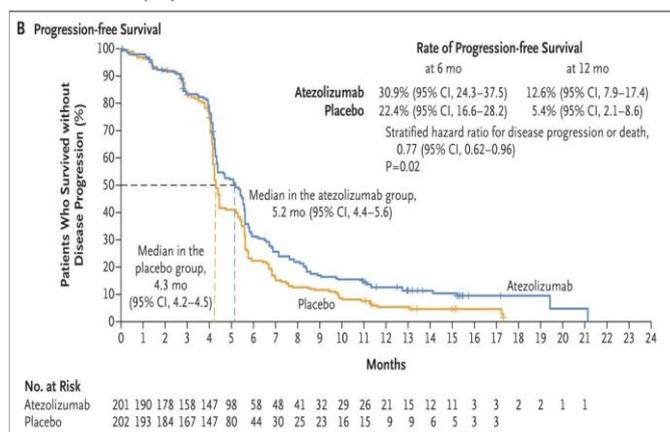


Figura 2: Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de progresión evaluada por el investigador en la población ITT (IMpower133) (Fecha corte de datos: 24-Abril -2018). Análisis estratificado (20).

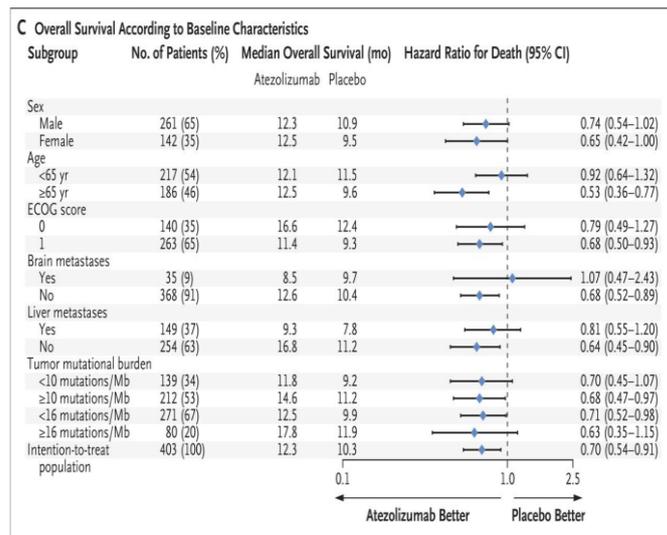


El 95% de los 198 pacientes que recibieron atezolizumab en el estudio IMpower 133 (19) fueron evaluables para anticuerpos anti-fármaco (ADA). La mediana de SG (fecha de corte 24-Enero-2019) fue de 14,1 meses en el subgrupo ADA negativo y 10,9 meses en el subgrupo ADA positivo, si bien, estos resultados son limitados y no concluyentes debido al pequeño tamaño del subgrupo ADA positivo (n = 35).

Análisis de subgrupos

El análisis de subgrupos para la SG (Figura 3) no mostró diferencias apreciables entre subgrupos preespecificados por sexo, ECOG, presencia de metástasis cerebrales, hepáticas o carga mutacional, salvo una posible diferencia por edad, según la cual el resultado podría favorecer a pacientes mayores de 65 años. No obstante, la falta de plausibilidad biológica y consistencia de este hallazgo hace que no sea fiable para su aplicación a la práctica clínica.

Figura 3. Análisis de subgrupos para la supervivencia global. Estudio IMpower 133 (20).



En la Figura 4 se muestra el Forest-Plot para SG por el estado de la expresión de PD-L1 y en la Figura 5 las curvas de Kaplan-Meier para SG. La población evaluable para biomarcadores PD-L1 IHC (BEP) comprendía el 42% de la población ITT. El ensayo VENTANA SP263 se utilizó para determinar el estado de PD-L1. La expresión de PD-L1 se observó principalmente en células inmunes (CI), con expresión limitada en células tumorales (CT). Los análisis de eficacia se llevaron a cabo utilizando límites de expresión PD-L1 de 1% y 5%. El análisis de PD-L1 se basó en los datos de un limitado grupo de pacientes (42% de la población ITT), no observándose correlación entre los resultados y la expresión de PD-L1.

Figura 4: Forest plot – análisis de subgrupos para SG por el estado de la expresión de PD-L1. Análisis estratificado. Corte datos: 24-Enero-2019 (21)

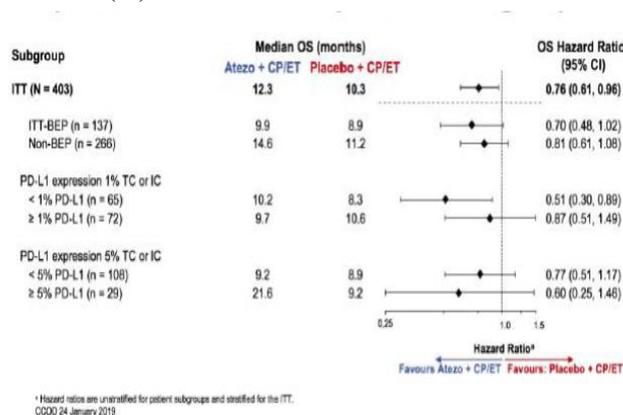
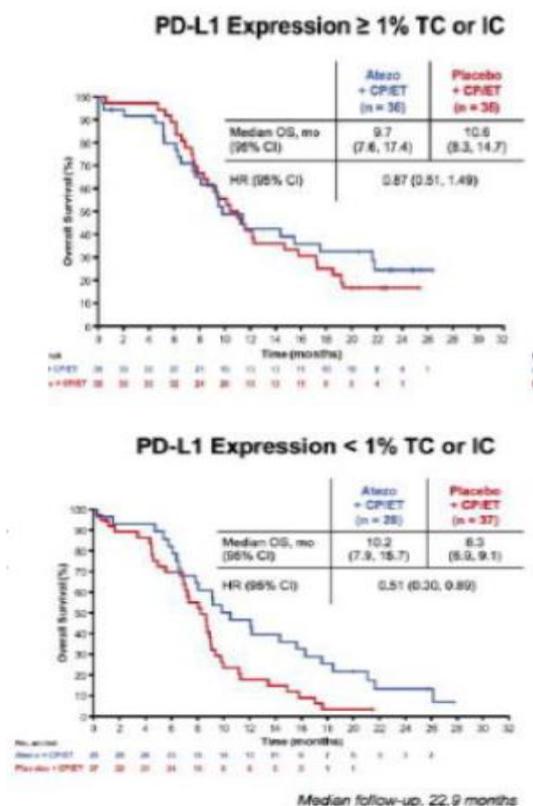


Figura 5: Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia global en función de la expresión de PD-L1 (Fecha corte de datos: 24-Enero-2019). Análisis estratificado (21).



Seguridad (18, 19)

La seguridad de atezolizumab en combinación con carboplatino y etopósido, se ha evaluado en 198 pacientes con CPM-EE. Los EA relacionados con el tratamiento en el brazo de atezolizumab en combinación con carboplatino y etopósido ($\geq 20\%$) fueron: anemia (38,9%), neutropenia (36,4%), náuseas (31,8%), alopecia (34,8%), fatiga (21,2%) y disminución del apetito (20,7%).

La mediana de dosis recibidas de atezolizumab en el brazo experimental (ACE) del estudio IMpower 133 fue de 7 (rango: 1-30), con una mediana de duración del tratamiento de 4,7 meses. En la mayoría de los pacientes (43,9%), la duración del tratamiento fue entre 4 y 6 meses y fue ≤ 3 meses en el 20,7% de los pacientes que recibieron atezolizumab. La mediana de dosis recibidas de carboplatino fue de 3 y 12 de etopósido.

El total de pacientes con al menos un efecto adverso (EA), relacionado con el tratamiento en el estudio IMpower 133, fue elevado y similar en ambos brazos de tratamiento (94,9% vs. 92,3% con atezolizumab en combinación con quimioterapia y quimioterapia, respectivamente), así como los EA grado 3-4 relacionados con el tratamiento (56,6% brazo ACE vs. 56,1% brazo PCE), los EA grado 5 relacionados con el tratamiento (1,5% en cada brazo) y los EA graves (EAG) que fueron del 37,4% en el brazo de atezolizumab en combinación con carboplatino y etopósido y del 34,7% en el brazo con quimioterapia sola. Las discontinuaciones del tratamiento por EA por atezolizumab en el brazo experimental fueron del 10,6%, del 2,5% con carboplatino y del 4% con etopósido. Las interrupciones/modificaciones del tratamiento también fueron mayores en el brazo experimental (59,1% atezolizumab, 56,1%

carboplatino y 57,1% etopósido) que en el control (52% placebo, 49% carboplatino y 48,5% etopósido).

Los EA más frecuentes con atezolizumab en combinación con quimioterapia ($\geq 20\%$) vs. quimioterapia en el estudio IMpower 133 fueron: anemia (43,4% vs. 35,2%), náuseas (37,9% vs. 32,7%), neutropenia (37,4% vs. 35,2%), alopecia (36,9% vs. 34,7%), disminución del apetito (27,3% vs. 18,4%), fatiga (27,3% vs. 25%) y estreñimiento (25,8% vs. 29,6%). Los EA de grado 3-4 más frecuentes con atezolizumab en combinación con quimioterapia ($\geq 10\%$) vs. quimioterapia fueron: neutropenia (22,7% vs. 25%), disminución del recuento de neutrófilos (15,7% vs. 16,8%), anemia (15,7% vs. 13,3%) y trombocitopenia (10,1% vs. 8,7%). Los EAG más frecuentes con atezolizumab en combinación con quimioterapia ($\geq 2\%$) vs. quimioterapia fueron respectivamente: neutropenia (3,5% vs. 4,1%), neutropenia febril (2,5% vs. 4,6%), trombocitopenia (2,5% vs. 2%), neumonía (4,5% vs. 3,6%) e hiponatremia (0,5% vs. 2%).

Los EA de especial interés (EAEI) son principalmente de tipo inmunológico. El total de los EA de tipo inmunológico fue 41,4% en el brazo ACE vs. 24,5% en el brazo PCE, requirieron tratamiento con esteroides o terapia sustitutiva hormonal el 20,2% del brazo experimental y el 5,6% del brazo control (21). Los EAEI relacionados con el tratamiento fueron del 32,3% en el brazo experimental ACE (30,8% por atezolizumab) vs. 18,4% en el control PCE, de los que un 7,1% fueron EAEI de grado 3-4 relacionados con el tratamiento en el brazo experimental ACE (7,1% por atezolizumab) vs. 2% en el brazo control. No hubo EAEI de grado 5. Los EAEI graves relacionados con el tratamiento ocurrieron en el 5,6% de los pacientes del brazo experimental y en el 2,6% del brazo control, siendo del 11,1% vs. 5,6% respectivamente, los que llevaron a modificar/interrumpir el tratamiento y a suspenderlo en el 4% y 1% de los pacientes, respectivamente. Las principales reacciones adversas inmunomediadas fueron: erupción cutánea (18,7% vs. 10,2%), hipotiroidismo (12,6% vs. 0,5%), hepatitis (7,1% vs. 4,6%), hipertiroidismo (5,6% vs. 2,6%) reacciones a la perfusión (5,6% vs. 5,1%), neumonitis (2% vs. 2,6%) y colitis (1,5% vs. 0%), en los brazos ACE y PCE respectivamente.

Un paciente en el brazo de atezolizumab en combinación con carboplatino y etopósido tuvo anomalías sugestivas de la ley de Hy's (hepatotoxicidad por fármacos).

La principal causa de fallecimiento en los pacientes fue la progresión de la enfermedad, en el brazo experimental y en el brazo control (45,5% vs. 58,7%). La mayor parte de las muertes se produjeron en los 30 días posteriores a la última administración del tratamiento del estudio (48% brazo ACE vs. 59,7% brazo PCE). Hubo 4 pacientes (2%) en el brazo de atezolizumab en combinación con quimioterapia y 11 pacientes en el brazo control (5,6%) que fallecieron por EA. Los EA que produjeron la muerte en el brazo con atezolizumab en combinación fueron neutropenia, infecciones, fallo respiratorio y las reacciones relacionadas con la perfusión.

La proporción de pacientes que suspendieron cualquiera de los fármacos que componen el tratamiento por EA fue del 11,1% en el brazo ACE y del 3,1% en el brazo PCE, siendo principalmente por reacciones adversas a la perfusión (2,5% ACE vs. 0% PCE), alteraciones gastrointestinales (2% vs. 1%) e infecciones (1,5% vs. 0,5%), en los brazos ACE y PCE, respectivamente. Del mismo modo, la proporción de pacientes que requirieron modificación y/o interrupción de la dosis de atezolizumab en el brazo ACE fue mayor que en el brazo PCE (59,1% frente a 52%). Esta diferencia parece principalmente debida a la incidencia de neutropenia (21,7% vs. 17,9%).

En relación a la inmunogenicidad, entre el 18,6% y el 33,3% de los pacientes en los estudios de fase III con atezolizumab, desarrollaron anticuerpos anti-atezolizumab (AAA), si bien no parece

tener un impacto clínicamente relevante en la farmacocinética, la eficacia o la seguridad. No hay datos disponibles que permitan sacar conclusiones sobre los posibles efectos de los anticuerpos neutralizantes.

DISCUSIÓN

El CPM generalmente es metastásico en el momento del diagnóstico y aunque inicialmente responde a la terapia citotóxica y la radioterapia, los pacientes se hacen refractarios al tratamiento al cabo de un tiempo corto y con resistencia a otras terapias (19). A pesar de los numerosos ensayos clínicos de fase III que se han realizado, el tratamiento sistémico en pacientes con CPM no ha cambiado significativamente en las últimas décadas (14). En consecuencia, la tasa de supervivencia a 5 años sigue siendo baja (<5%), con una mediana de supervivencia de 9-10 meses después del diagnóstico en los ensayos clínicos randomizados (13).

El CPM aparece casi exclusivamente en pacientes fumadores y es una de las neoplasias que presentan más carga mutacional tumoral (tumor mutation burden [TMB]), generando un mayor número de neoantígenos, por lo que estos pacientes se podrían beneficiar del tratamiento con inmunoterapia. Sin embargo, los resultados de los estudios realizados hasta la fecha son discordantes, lo que en parte puede ser debido a que el CPM presenta un fenotipo inmunosupresor (disminución de antígenos de presentación como HLA, B2M y TAP-1, reducción de receptores implicados en la muerte celular, y aumento de células inmunosupresoras Tregs [T regulatory cells]). Con respecto al posible valor del biomarcador PD-L1, la expresión en células tumorales es inferior a otros tumores, aproximadamente del 16%, y en algunos estudios su expresión no se correlaciona con los resultados (22).

El estándar de tratamiento en CPM-EE es la quimioterapia basada en platino y radioterapia, que logra el control inicial de la enfermedad, si bien la mayoría de los pacientes progresa. El esquema más utilizado es la asociación de platino con etopósido (4-6 ciclos de tratamiento). Las guías actuales, recomiendan un máximo de 6 ciclos de quimioterapia con platino (23, 24). En caso de respuesta completa al tratamiento quimioterápico se valora la posibilidad de dar tratamiento radioterápico profiláctico holocraneal (PCI), ya que puede disminuir la incidencia de metástasis cerebrales y prolongar la supervivencia. Un metaanálisis de 7 ensayos estudió el valor de la PCI en pacientes en remisión completa y observó mejoría en la tasa de recaídas cerebrales, en supervivencia libre de enfermedad, y en SG, y la supervivencia a 3 años mejoró del 15 al 21% (25).

Un metaanálisis de cuatro estudios aleatorizados comparó regímenes basados en cisplatino y en carboplatino en pacientes con CPM, no encontrando diferencias estadísticamente significativas a favor de cisplatino en SG, SLP o tasa de respuestas (16). De los 663 pacientes incluidos en este metaanálisis, el 68% tenía enfermedad en estadio extenso. En los pacientes que recibieron regímenes que contenían cisplatino y carboplatino, no se observaron diferencias significativas en la tasa de respuesta (67% frente a 66%), SLP (mediana: 5,5 frente a 5,3 meses; HR 1,10; IC 95%: 0,94-1,29) o SG (mediana: 9,6 frente a 9,4 meses; HR: 1,08; IC 95%: 0,92-1,27), lo que sugiere una eficacia similar en pacientes con CPM-EE. En intolerancia a cisplatino se utiliza carboplatino (reduce el riesgo de emesis, neuropatía y nefropatía) y en casos de sobrecarga de líquidos por protocolos de hidratación intravenosa con cisplatino que el paciente no pueda tolerar. En concreto, en pacientes ancianos, la sustitución de cisplatino por carboplatino se ha sugerido como una alternativa menos tóxica, excepto para la trombocitopenia grado 3-4 que es mayor con carboplatino comparada con cisplatino (56% vs. 16%) (26). Con la sustitución de etopósido por camptotecinas en varios estudios aleatorizados no se han obtenido mejoras. La combinación de cisplatino con irinotecán ha obtenido resultados contradictorios en CPM-EE, respecto a la combinación de etopósido

con derivados de platino. En un estudio aleatorizado de fase III, en población asiática, en el que comparaba la combinación irinotecán y cisplatino con etopósido y cisplatino en pacientes CPM-EE, la mediana de supervivencia fue de 12,8 meses en el grupo de irinotecán más cisplatino y 9,4 meses en el grupo de etopósido más cisplatino ($p = 0,002$ por la prueba de log-rank no ajustada). A los dos años, la proporción de pacientes que sobrevivieron fue del 19,5% en el grupo de irinotecán más cisplatino y del 5,2% en el grupo de etopósido más cisplatino. La mielosupresión grave o potencialmente mortal fue más frecuente en el grupo etopósido más cisplatino que en el grupo irinotecán más cisplatino (27). En el estudio SWOG 0124, en población caucásica, con diseño idéntico al anterior, en 671 pacientes con CPM-EE, no se detectaron diferencias en la mediana de SLP, SG, ni tasa de respuestas (5,8 vs. 5,2 meses, 9,9 vs. 9,1 meses, 60% vs. 57% para la combinación irinotecán-cisplatino vs. etopósido-cisplatino, respectivamente) (28). En otro estudio de fase III en pacientes con CPM-EE sin tratamiento previo, no hubo diferencias significativas en las tasas de respuesta (48,0% vs. 43,6%), en la mediana de tiempo hasta la progresión (4,1 vs. 4,6 meses) ni SG (mediana de 9,3 meses vs. 10,2 meses; $p = 0,74$) para la combinación de irinotecán-cisplatino y la combinación de etopósido-cisplatino, respectivamente. Las reacciones adversas de grado 3-4 fueron: neutropenia (36,2% vs. 86,5%), neutropenia febril (3,7% vs. 10,4%), anemia (4,8% vs. 11,5%), trombocitopenia (4,3% vs. 19,2%), vómitos (12,5% vs. 3,8%) y diarrea (21,3% vs. 0%) (29). La combinación de topotecán con cisplatino no ha demostrado ventaja frente a la combinación etopósido con platinos, ni en respuesta ni en supervivencia (30). Otra estrategia ha sido la combinación de cisplatino con antraciclinas en CPM, que obtiene similar tasa de respuestas, mediana de tiempo a la progresión y SG, con menor toxicidad hematológica que la combinación etopósido y platinos (31).

Los primeros estudios con inmunoterapia en pacientes con CPM-EE se realizaron con ipilimumab (anti-CTLA-4). Un estudio de fase III aleatorizado, doble ciego, evaluó la eficacia y seguridad de ipilimumab o placebo con etopósido y platino, seguido de mantenimiento con ipilimumab o placebo en pacientes con CPM-EE recién diagnosticado, pero no se encontraron diferencias significativas en la respuesta global (RG), en la mediana de SG ni en la mediana de la SLP (32). La mediana de SG (variable principal del estudio) fue de 11,0 meses para quimioterapia más ipilimumab vs. 10,9 meses para quimioterapia más placebo (HR: 0,94; IC 95%: 0,81 - 1,09; $p = 0,3775$), no estadísticamente significativa. La mediana de SLP fue de 4,6 meses para quimioterapia más ipilimumab vs. 4,4 meses para quimioterapia más placebo (HR: 0,85; IC 95%: 0,75 - 0,97). Las tasas y la gravedad de los EA relacionados con el tratamiento fueron similares entre los brazos, excepto la diarrea, erupción cutánea y colitis, que fueron más frecuentes con quimioterapia en combinación con ipilimumab. La tasa de interrupción relacionada con el tratamiento fue mayor con quimioterapia más ipilimumab (18% vs. 2% con quimioterapia más placebo). En el estudio hubo 5 muertes relacionadas con el tratamiento en el brazo de quimioterapia con ipilimumab y 2 en el brazo de quimioterapia y placebo. Otros estudios, aún en curso, están evaluando ipilimumab en combinación con inhibidores PD-1 en CPM, si bien no se encuentra autorizado en Europa en esta indicación (32).

La inmunoterapia, actualmente autorizada en Europa en CPM-EE, es atezolizumab, en combinación con quimioterapia. El estudio IMpower 133 (19) es el primer ensayo de fase III que muestra una mejora estadísticamente significativa en sus dos objetivos primarios (SG y SLP), con un inhibidor de PD-L1 (atezolizumab) en pacientes con CPM-EE que no han recibido tratamiento previo con quimioterapia. Este estudio compara atezolizumab administrado en combinación con carboplatino y etopósido frente a placebo con carboplatino y etopósido en la fase de inducción y posterior mantenimiento con atezolizumab y placebo respectivamente. Se

permitió el tratamiento más allá de la enfermedad progresiva, si bien, no se ha establecido el beneficio (3 de 49 pacientes que continuaron atezolizumab más allá de la progresión mostraron una respuesta parcial).

En el primer corte de datos del estudio IMpower 133 (24-Abril-2018), con 238 eventos de muerte (59%) y 360 eventos de SLP (89%), tras una mediana de seguimiento de 13,9 meses, la mediana de SLP fue de 5,2 meses con atezolizumab en combinación con quimioterapia y de 4,3 meses con quimioterapia (HR estratificado 0,77; IC 95%: 0,62-0,96, $p=0,0170$). Los resultados del análisis de SG (24-Enero-2019), después de una mediana de seguimiento de 22,9 meses (75% (302/403) de los eventos), mostraron una ganancia en la mediana de SG de 2 meses (HR estratificado 0,76; IC: 0,60-0,95, $p=0,0154$). La SG no cumple la asunción de riesgos proporcionales, como se ve en la Figura 1, por lo que en este caso la diferencia de medianas podría subestimar el efecto. Los resultados de SG del brazo control son comparables con los datos de estudios previos en CPM. Sin embargo, el beneficio de añadir atezolizumab a la quimioterapia no fue respaldado por los resultados de las variables secundarias del estudio. La TRO fue numéricamente algo más alta en el brazo placebo con quimioterapia (64,4% brazo PCE vs. 60,2% brazo ACE) y la DR fue similar en ambos brazos (3,9 meses brazo PCE vs. 4,2 meses brazo ACE). Los datos PRO (tiempo hasta el deterioro de los síntomas relacionados con el cáncer de pulmón) no demostraron diferencias clínicamente significativas. No está claro si el efecto del tratamiento está relacionado con el uso de atezolizumab durante la inducción o la fase de mantenimiento. Sólo el 7,4% de los pacientes del grupo control recibieron atezolizumab en progresión, por lo que se desconoce si la combinación inicial es más efectiva que el tratamiento secuencial en los pacientes con CPM. Aproximadamente el 50% de los pacientes con CPM-EE no llega a recibir terapia de segunda línea después de combinaciones de platino, debido al rápido empeoramiento de los pacientes, lo que podría sugerir que atezolizumab en primera línea podría beneficiar a un mayor número de pacientes que si se usa en líneas posteriores de tratamiento.

Con respecto a la efectividad de la combinación de inmuoquimioterapia en pacientes con CPM con metástasis cerebrales (8%), el bajo número de pacientes no permite sacar conclusiones definitivas.

En el estudio IMpower 133 (19) no se requirió desde el inicio la toma de tejido tumoral para la determinación de biomarcadores. Los resultados de PD-L1 IHC (Ventana SP263) estuvieron disponibles para 168 pacientes (42% de ITT), 93 en el brazo PCE y 75 en el brazo ACE. La positividad de PD-L1, definida como la tinción de $\geq 1\%$ de las células tumorales, fue del 55% en el brazo de PCE y del 56% en el brazo de ACE. En pacientes con PD-L1 positivo ($n = 93$), la mediana de SG fue de 10,6 meses en el brazo ACE y 11,1 meses en el brazo PCE. En pacientes con PD-L1 negativo ($n = 75$), la mediana de SG fue de 10,5 meses en el brazo ACE y de 8,8 en el brazo PCE. Se debe tener en cuenta que los resultados por expresión de PD-L1 proceden de un análisis exploratorio post-hoc, en un limitado grupo de pacientes, y no se pueden considerar concluyentes.

En el análisis de subgrupos de SG y SLP (incluido el biomarcador bTMB) no se identificó ningún subgrupo particular de tamaño apropiado que obtuviera mayor beneficio con ACE respecto a PCE.

La correlación entre la TMB y la actividad de la inmunoterapia observada en pacientes pretratados con CPM (33) no se confirmó en el ensayo IMpower133, ya que el análisis de los niveles de TMB en sangre no fue predictivo del beneficio de atezolizumab en términos de SLP y SG (20). El papel predictivo de la expresión tumoral PD-L1 no se evaluó en el ensayo IMpower133, pues los datos procedentes de los estudios de fase I (34, 35) demostraron que PD-L1 tiene una baja expresión en las células tumorales y no se correlacionó con la eficacia de la inmunoterapia.

En cuanto a la seguridad, se observaron EA en casi todos los sujetos del estudio IMpower 133 (19). La proporción de pacientes con EA grado 3-4 fue alta, aunque comparable entre ambos brazos de tratamiento (67% ACE y 64% PCE), al igual que la tasa de EAG (37% y 35%, respectivamente), no así los EA de grado 5 (6% PCE frente a 2% ACE). Por otro lado, la mayoría de los pacientes con EA que llevaron a la retirada del tratamiento fueron del brazo ACE (22 de 28). Los EA más comunes de cualquier grado que ocurrieron en el ensayo fueron anemia (39%), neutropenia (36%), alopecia (36%), náuseas (35%), estreñimiento (27%) y fatiga (26%). La proporción de pacientes con neutropenia febril fue mayor en el brazo PCE (4,6% frente a 2,5%) y las infecciones del tracto respiratorio graves fue mayor en el brazo ACE (7,6% frente a 4,6%). Los EA con una frecuencia considerablemente mayor en el brazo ACE fueron hipotiroidismo (12,6% frente a 0,5%), disminución del apetito (27% frente a 18%), anemia (43% frente a 35%) y náuseas (38% frente a 33%). Los EAEI ocurrieron con más frecuencia en el brazo PCE (40% PCE frente a 24% ACE), estando principalmente relacionados con el sistema inmunitario, siendo los más frecuentes: erupción cutánea, los relacionados con el tiroides y hepatitis, pero solo una cuarta parte de los pacientes de cada brazo requirieron corticosteroides sistémicos. En un 3% vs. 11% de los pacientes en el brazo PCE y ACE, respectivamente se suspendió el tratamiento por EA (reacciones relacionadas con la perfusión y los trastornos gastrointestinales en el brazo ACE), y un 59% frente a 52% de los pacientes en el brazo ACE y PCE requirieron modificación /interrupción de la dosis.

Actualmente, estudios en curso, están evaluando diferentes esquemas con inhibidores de puntos de control inmunitario y quimioterapia en el tratamiento de pacientes con CPM-EE en un entorno de primera línea, (CASPIAN (36), KEYNOTE-604 (37) o REACTION (22)). Resultados preliminares no han demostrado un impacto relevante en la supervivencia de los pacientes.

El tratamiento recibido como primera opción se ha analizado como factor predictor de supervivencia. Un estudio retrospectivo sobre la evolución de la supervivencia en el CPM a lo largo de 15 años, mostró que la administración de radioterapia torácica además de quimioterapia así como la administración de PCI se relacionaba con una mejora de la supervivencia en CPM-EE (38).

El tratamiento estándar del CPM no ha cambiado en las dos últimas décadas, la quimioterapia con la combinación de un platino más etopósido asociado a radioterapia torácica y PCI en respondedores. El mayor conocimiento de la biología molecular está permitiendo el diseño de nuevas estrategias, siendo la inmunoterapia la estrategia con más desarrollo actualmente, si bien, se debe tener en cuenta que los criterios de respuesta convencionales pueden no evaluar adecuadamente la actividad de los agentes inmunoterapéuticos, ya que la enfermedad progresiva (EP) mediante la evaluación radiográfica inicial puede no reflejar necesariamente el fracaso terapéutico. Por ello, la decisión de tratar más allá de la progresión radiográfica de la enfermedad según criterios RECIST v1.1, debe ser individualizada, siempre que haya evidencia de beneficio clínico, que no haya disminución del estado funcional ECOG PS y ausencia de progresión tumoral en sitios anatómicos críticos (enfermedad leptomeníngea). En primera línea, la combinación carboplatino-etopósido con atezolizumab ha mostrado por primera vez el beneficio de la inmunoterapia en un estudio fase III. La estrategia de mantenimiento ha mostrado resultados negativos tanto con pembrolizumab como con la combinación nivolumab-iplimumab. En pacientes pretratados los datos de monoterapia han mostrado resultados inferiores a las combinaciones con quimioterapia.

CONCLUSIÓN

La combinación de atezolizumab con quimioterapia basada en platino y etopósido obtuvo una mediana de SG (variable co-primaria)

de 12,3 meses vs. 10,3 meses con el tratamiento estándar (quimioterapia a base de platino), HR estratificado 0,76; IC 95%: 0,60-0,95, $p=0,0154$. También en SLP (variable co-primaria) hubo mejora, aunque modesta (5,2 vs. 4,3 meses, HR estratificado 0,77; IC 95%: 0,62-0,96, $p=0,0170$). La TRO fue menor (64,4% brazo PCE vs. 60,2% brazo ACE) y la DR fue similar en ambos brazos (3,9 meses brazo PCE vs. 4,2 meses brazo ACE). No se ha observado reducción de eficacia en los diferentes subgrupos pronósticos analizados aunque los datos disponibles en pacientes con metástasis cerebrales son muy limitados. Hasta el momento no se han identificado biomarcadores predictivos que puedan condicionar la selección de los pacientes para la combinación de atezolizumab con platino-etopósido en la primera línea de tratamiento del CPM-EE.

Desde el punto de vista de seguridad, la toxicidad de atezolizumab no es diferente de la esperada para una inmunoterapia, y está en línea con la de otros anti-PD-L1, destacando los EA inmunorrelacionados y los abandonos del tratamiento por EA elevados. No se han comunicado nuevas alertas de seguridad. Los EA más comunes fueron: anemia, náuseas, fatiga y neutropenia.

Estos resultados muestran un beneficio modesto en supervivencia de la combinación de atezolizumab con quimioterapia, por ello, se considera una opción a la quimioterapia en pacientes con CPM-EE en primera línea. El tratamiento con atezolizumab se mantendrá hasta progresión radiológica confirmada o clínica o hasta toxicidad inaceptable.

Los datos disponibles en pacientes con metástasis cerebrales son muy limitados.

Hasta el momento no se han identificado biomarcadores que seleccionen el grupo de pacientes que más puedan beneficiarse del tratamiento.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia ha emitido resolución de financiación para la indicación de TECENTRIQ® (atezolizumab) en combinación con carboplatino y etopósido para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células pequeñas en estadio extenso, mediante un acuerdo de pago por resultados en base a los criterios establecidos en el Protocolo Farmacoclínico del uso de atezolizumab en el SNS.

Dicho protocolo se elaborará por la DGCCSSNSYF y se publicará en la página web del Ministerio de Sanidad, a través del siguiente enlace:
<https://www.msbs.gob.es/profesionales/farmacia/valtermed/home.htm>

La elección entre TECENTRIQ® (atezolizumab) y las alternativas existentes, deberá basarse en criterios de eficiencia.

REFERENCIAS

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2013; 63: 11–30.
2. Globocan 2018. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. <http://globocan.iarc.fr>.
3. Las cifras del cáncer en España 2020. Sociedad Española de Oncología Médica. Disponible en:

- https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Cifras_del_cancer_2020.pdf.
- <https://seom.org/dmccancer/wp-content/.../Informe-SEOM-cifras-cancer-2019.pdf>
4. Peters S, Adjei AA, Gridelli C et al. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2012; 23 (Supplement 7): vii56–vii64.
5. Dómine, T. Moran, · D. Isla, J. L. Martí, · I. Sullivan, · M. Provencio, M. E. Olmedo, S. Ponce, A. Blasco, M. Cobo. Clinical and Translational Oncology. SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (SCLC) (2019). *Clin Transl Oncol*, 2015; 17(12):1020-9. <https://doi.org/10.1007/s12094-020-02295-w>
6. Stupp R, Monnerat C, Turrisi AT 3rd, et al: Small cell lung cancer: State of the art and future perspectives. *Lung Cancer*. 2004; 45:105-117.
7. Govindan R, Page N, Morgensztern D et al. Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the United States over the last 30 years: analysis of the surveillance, epidemiologic, and end results database. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4539–4544. DOI: 10.1200/JCO.2005.04.4859.
8. Navada S, Lai P, Schwartz AG, Kalemkerian GP. Temporal trends in small cell lung cancer: Analysis of the National Surveillance, Epidemiology, and End-Results (SEER) database. *J Clin Oncol*. 2006;24 18 Suppl.:7082.
9. Organización Mundial de la Salud. Datos y cifras sobre el cáncer. Disponible en: <http://www.who.int/cancer/about/facts/es/> (Acceso octubre 2019).
10. Rodríguez-Martínez A, Ruano-Ravina A, Torres-Durán M, Vidal-García I, Leiro-Fernández V, Hernández-Hernández J, et al. Cáncer de pulmón microcítico. Metodología y resultados preliminares del estudio SMALL CELL. *Arch Bronconeumol*. 2017;53(12):675–681.
11. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, Francisci S, Baili P, Pierannunzio D, et al. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: Results of EURO CARE–5-a population-based study. *Lancet Oncol*. 2014;15:23–34.
12. Barrado Los Arcos M, Rico Osés M, Errasti Viader M, Campo Vargas M, Zelaya Huerta, Martínez López E. Larga evolución de un paciente diagnosticado de cáncer microcítico de pulmón con afectación del sistema nervioso central. *An. Sist. Sanit. Navar*. 2016, Vol. 39, N° 2, mayo-agosto.
13. Christodoulou C, Skarlos DV. Treatment of small cell lung cancer. *Semin Respir Crit Care Med* 2005; 26: 333-341.
14. Früh M, De Ruysscher D, Popat S, Crinò L, Peters S and Felip E. Small-cell lung cancer (SCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2013; 24 (Supplement 6): vi99-vi105. doi:10.1093/annonc/mdt178.
15. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology. Small Cell Lung Cancer. version 2.2018. Disponible en: <https://www2.tri-kobe.org/nccn/guideline/lung/english/small.pdf>.
16. Rossi A, Di Maio M, Chiodini P, Rudd RM, Okamoto H, Skarlos DV, et al. Carboplatin or cisplatin based chemotherapy in first-line treatment of Small-Cell Lung Cancer: The COCIS meta-analysis of individual patient data. *J Clin Oncol* 2012; 10; 30 (14): 1692-8.
17. Barre PV, Padmaja G, Rana S, Tiamongla. Stress and quality of life in cancer patients: medical and psychological intervention. *Indian J Psychol Med*. 2018 May-Jun;40(3):232-238.
18. Ficha técnica de Tecentriq® (atezolizumab). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1171220001/FT_1171220001.pdf. (Acceso octubre 2019).

19. European Public Assessment Report Tecentriq® (atezolizumab). Variación II/018. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004143/WC500235780.pdf (Acceso octubre 2019).
20. Horn L, Mansfield AS, Szczechsna A, Havel L, Krzakowski M, Hochmair MJ, et al. IMpower133 Study Group. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018; 379(23):2220-2229. doi: 10.1056/NEJMoa1809064.
21. Reck M. IMpower133: updated overall survival (OS) analysis of first-line (1L) atezolizumab + carboplatin + etoposide in extensive-stage SCLC (ES-SCLC). *Annals of Oncology* (2019) 30 (suppl_5): v710-v717. 10.1093/annonc/mdz264.
22. Dómine Gómez M, Martínez Salas I, Pedregal M Zenzola V. Inmunoterapia: nuevo paradigma en el tratamiento del cáncer de pulmón microcítico. *Rev. Cáncer* 2019. Vol. 33, Supl. 1, pp. 149-153.
23. Kalemkerian GP, Loo BW, Akerley W, et al. NCCN Guidelines Insights: Small Cell Lung Cancer, Version 2.2018. *J Natl Compr Canc Netw* 2018;16:1171-82.
24. Planchard D, Popat S, Kerr K, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018;29:iv192-237.
25. Auperin A, Arriagada R, Pignon JP et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small cell lung cancer in complete remission. *Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group*. *N Engl J Med*. 1999;341(7):476-84.
26. Okamoto H, Watanabe K, Kunikane H et al. Randomized phase III trial of carboplatin plus etoposide vs Split doses of cisplatin plus etoposide in elderly or poor risk patients with extensive disease small cell lung cancer. *Br J Cancer*. 2007, 16; 97 (2): 162-9.
27. Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M et al. Carboplatin o Cisplatin compared with Etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 10; 346 (2): 85-91.
28. Lara PN, Natale R, Crowley J, Redman MW, Carleton JE, et al. Phase III trial of irinotecan/cisplatin compared with etoposide/cisplatin in extensive-stage small-cell lung cancer: clinical and pharmacogenomic results from SWOG S0124. *J Clin Oncol*. 2009 May 20;27(15):2530-5. doi: 10.1200/JCO.2008.20.1061. Epub 2009 Apr 6.
29. Hanna N, Bunn PA, Jr, Langer C et al. Randomized phase III trial comparing irinotecan/ cisplatin with etoposide/cisplatin in patients with previously untreated extensive stage disease small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006; 1; 24 (13): 2038-43.
30. Eckardt JR, Von Paewl J, Papai Z et al. Open label, multicenter, randomized, phase III study comparing oral topotecan/cisplatin versus etoposide/cisplatin as treatment for chemotherapy naive patients with extensive-disease small-cell lung cancer *J Clin Oncol* 2006; 1; 24 (13): 2044-51.
31. Valdivia Bautista J. Tratamiento del Cáncer de Pulmón de Células Pequeñas. *Rev Esp Patol Torac* 2017; 29 (2) Suplemento 1: 11-116.
32. Reck M, Luft A, Szczechsna A, Havel L, Kim SW, Akerley W, et al. Phase III Randomized Trial of Ipilimumab Plus Etoposide and Platinum Versus Placebo Plus Etoposide and Platinum in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2016 Nov 1;34(31):3740-3748. doi: 10.1200/JCO.2016.67.6601.
33. Hellmann MD, Callahan MK, Awad MM, et al. Tumor Mutational Burden and Efficacy of Nivolumab Monotherapy and in Combination with Ipilimumab in Small-Cell Lung Cancer. *Cancer Cell* 2018;33:853-61.e4.
34. Antonia SJ, López-Martín JA, Bendell J, et al. Nivolumab alone and nivolumab plus ipilimumab in recurrent small-cell lung cancer (CheckMate 032): a multicentre, open-label, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:883-95.
35. Ott PA, Elez E, Hirt S, et al. Pembrolizumab in Patients With Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer: Results From the Phase Ib KEYNOTE-028 Study. *J Clin Oncol* 2017;35:3823-9.
36. Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, Reinmuth N, Hotta K, Trukhin D, et al. Durvalumab plus platinum–etoposide versus platinum–etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2019;394(10212):1929-1939.
37. Rudin CM, Shen L, Pietanza MC. KEYNOTE-604: Phase 3 trial of pembrolizumab plus etoposide/platinum (EP) for first-line treatment of extensive stage small-cell lung cancer (ES-SCLC). *Annals of Oncology* (2017) 28 (suppl_5): v539-v542. 10.1093/annonc/mdx386
38. Gaspar LE, McNamara EJ, Gay EG, Putnam JB, Crawford J, Herbst RS et al. Small-cell lung cancer: prognostic factors and changing treatment over 15 years. *Clin Lung Cancer* 2012; 13: 115-122.



GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

**Sección de Evaluación, Asesoría del Medicamento e Investigación
Servicio de Gestión de la Prestación Farmacéutica Subdirección
de Farmacia Servicio Navarro de Salud**

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Oncología Médica, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, el Foro Español de Pacientes, el Grupo Español de Pacientes con Cáncer, Alianza General de Pacientes y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GC RevalMed SNS.