

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
IPT-147/V1/18082023

Informe de Posicionamiento Terapéutico de atezolizumab (Tecentriq®) en adyuvancia tras resección completa y quimioterapia basada en platino en cáncer de pulmón no microcítico con alto riesgo de recidiva y expresión PD-L1 $\geq 50\%$ sin mutación EGFR ni ALK positivo

Fecha de publicación: 18 de agosto de 2023

Introducción

El cáncer de pulmón (CP) es el segundo cáncer más común y la principal causa de muerte por cáncer a nivel mundial. (1). En España las cifras estimadas para 2022 son de 30.948 nuevos casos de CP (22.316 en hombres y 8.632 en mujeres) y la mortalidad más reciente publicada, correspondiente a 2020, fue de 21.918 personas (16.615 de las muertes en varones y 5.303 en mujeres) (2). La edad media al diagnóstico oscila entre los 55 y los 75 años (3). El tabaco sigue siendo la principal causa de CP en la mayoría de los pacientes (71%) (1).

En función de su histología, los tumores pulmonares se clasifican en carcinomas de pulmón microcíticos o de células pequeñas (CPM), que representan aproximadamente un 15-20% de los CP; y carcinomas de pulmón no microcíticos o de células no pequeñas (CPNM), los cuales representan el 80-85% (4, 5). En el CPNM se distinguen a su vez distintos subtipos histológicos, siendo los más prevalentes: adenocarcinoma (37-47%), carcinoma epidermoide o de células escamosas (25-32%) y carcinoma de células grandes (10-18%) (6).

A pesar de los avances en la detección y el tratamiento del CPNM en estadios tempranos, se diagnostica con mayor frecuencia en estadios avanzados (7). El diagnóstico del CP incluye un estudio morfológico, histológico y molecular, con implicaciones en el pronóstico y en el tratamiento (3, 4).

El objetivo del tratamiento en pacientes con CP en estadio temprano es la curación. El tratamiento adyuvante se administra para disminuir el riesgo de recaída y aumentar la supervivencia. El tratamiento del CPNM en estadio temprano consiste en un tratamiento que incluye cirugía y quimioterapia. La radioterapia puede ser una alternativa a la cirugía

en poblaciones específicas de pacientes con cáncer de pulmón localizado. Después de la cirugía radical se puede administrar quimioterapia adyuvante en pacientes cuyos tumores tienen un tamaño ≥ 4 cm o si hay afectación ganglionar en la pieza operatoria (8, 9). La quimioterapia adyuvante se basa en un doblete de cisplatino (10). Se aceptan diferentes combinaciones con cisplatino, reservando pemetrexed sólo para histologías no escamosa (11). La quimioterapia adyuvante aumenta aproximadamente un 5% la supervivencia a los 5 años respecto la cirugía sola (12).

Aproximadamente el 30% de los pacientes con CPNM presentan enfermedad resecable en el momento del diagnóstico (13); para estos pacientes, la resección quirúrgica completa del tumor y las cadenas ganglionares loco regionales es el tratamiento de elección (14, 15). La radioterapia puede proporcionar un control local adecuado de la enfermedad y es el tratamiento de elección en pacientes médicamente inoperables. Sin embargo, un 10-15% de los pacientes sufren una recaída local y un 15-60% recidiva a distancia.

A pesar de múltiples esfuerzos ninguna estrategia ha conseguido cambiar el estándar de tratamiento. Sin embargo, recientemente, el estudio ADAURA ha demostrado que en pacientes con cáncer de pulmón resecado estadio IB-IIIa portadores de la mutación del gen de EGFR (deleción del exón 19 o mutación puntual del exón 21 L858R, el osimertinib adyuvante (inhibidor de la tirosina quinasas de EGFR de tercera generación) durante 3 años aumenta la supervivencia libre de progresión respecto a placebo (16)

Dada la eficacia de la inmunoterapia en pacientes con cáncer de pulmón avanzado sin alteración oncogénica, la inmunoterapia se ha evaluado en los pacientes con CPNM sin mutaciones en EGFR ni reordenamiento en ALK. En este sentido, atezolizumab como tratamiento adyuvante durante 1 año tras la quimioterapia, se ha aprobado en base a los resultados del estudio de fase III IMpower 010 en pacientes con cáncer de pulmón resecado estadio II-IIIa sin alteraciones en EGFR ni en ALK, y con expresión de PD-L1 $\geq 50\%$ (17). Este estudio, es el objeto de este informe. Hay otros estudios en marcha con pembrolizumab, durvalumab y nivolumab adyuvante.

En los pacientes con cáncer, las intervenciones multidisciplinares y psicosociales constituyen una parte esencial de los cuidados.

Atezolizumab (Tecentriq®)

Atezolizumab en monoterapia ha sido autorizado como tratamiento adyuvante tras resección completa y quimioterapia basada en platino en pacientes adultos con CPNM con alto riesgo de recidiva, cuyos tumores expresen PD-L1 $\geq 50\%$ en células tumorales (CT) que no presentan mutaciones de EGFR o ALK positivo (18). Esta indicación es objeto de este informe.

Atezolizumab en monoterapia fue aprobado previamente como tratamiento de primera línea en CPNM metastásico (PDL1 \geq 50% en células tumorales o \geq 10% de células inmunes infiltrantes de tumor) en pacientes adultos que no tengan mutaciones de EGFR o reordenamiento ALK y en combinación con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino, o bien con nab-paclitaxel y carboplatino, para el tratamiento de primera línea del CPNM no escamoso metastásico (17).

Atezolizumab en monoterapia o en combinación tiene otras indicaciones aprobadas: cáncer de pulmón microcítico en estado extendido, carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico, hepatocarcinoma avanzado o irresecable y cáncer de mama triple negativo (17).

La dosis recomendada de atezolizumab en monoterapia es de 840 mg cada 2 semanas administrados por vía intravenosa (IV), o bien 1.200 mg cada 3 semanas, o 1.680 mg cada 4 semanas (17), durante 1 año a menos que haya recidiva de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La dosis de atezolizumab en el estudio IMpower 010 fue de 1200 mg cada 3 semanas (18). La primera administración se realizará en 60 minutos y las siguientes en 30 minutos si no se han producido reacciones infusionales durante la primera dosis. No precisa premedicación. No se recomienda escalar ni disminuir la dosis de atezolizumab, pero sí puede ser necesario retrasar o suspender la administración de alguna dosis de acuerdo con la seguridad y tolerabilidad individual.

Los pacientes se deben seleccionar de acuerdo a la expresión de PD-L1 confirmada mediante una prueba validada.

Las mujeres en edad fértil tienen que prevenir de forma fiable el embarazo durante y 5 meses después de haber finalizado el tratamiento con atezolizumab.

Tecentriq® se presenta como concentrado para solución para perfusión, en viales de 14 ml y 20 ml, que contienen 840 mg y 1.200 mg de atezolizumab, respectivamente.

Farmacología (17)

Atezolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de la inmunoglobulina G1 (IgG1) kappa, que se une directamente a PD-L1 y proporciona un doble bloqueo de los receptores PD-1 y B7.1, generando la inhibición mediada por PD-L1/PD-1 de la respuesta inmune, incluyendo la reactivación de la respuesta inmune antitumoral sin inducir la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo. Atezolizumab promueve la interacción PD-L2/PD-1 permitiendo que persistan las señales inhibitorias mediadas por PD-L2/PD-1.

El ligando 1 de muerte celular programada PD-L1 puede expresarse en células tumorales (CT) y/o en células inmunitarias (CI) que infiltran tumores, y puede contribuir a la inhibición de la respuesta inmune antitumoral en el microambiente tumoral. 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 (17, 18, 19)

La eficacia y seguridad de atezolizumab para el tratamiento adyuvante de pacientes con CPNM en estadio temprano, estadios IB a IIIA de la 7ªEd AJCC/UICC o estadios IIA a IIIA de la 8ªEd AJCC, tras resección completa del tumor (R0) y quimioterapia basada en cisplatino, con expresión de PD-L1 \geq 50% en CT y sin alteraciones en EGFR ni reordenamiento en ALK, se basa en los resultados de un subgrupo de pacientes del ensayo pivotal de fase III GO29527 (IMpower010), multicéntrico, aleatorizado, abierto, que compara atezolizumab frente al mejor tratamiento de soporte (BSC, por siglas en inglés, best supportive care).

Se incluyeron en el estudio pacientes adultos con CPNM confirmado, sometidos a resección quirúrgica completa (4-12 semanas previas) y con estadio postquirúrgico IB (tumores \geq 4 cm), II o IIIA (T2-3 N0, T1-3 N1, T1-3 N2, T4 N0-1) según la clasificación 7ª AJCC. Los pacientes debían tener recuperación completa de la cirugía y de la quimioterapia postoperatoria estándar basada en platino en el momento de la aleatorización, con adecuada función hematológica y orgánica.

El estudio no incluye pacientes con estatus N2 con tumores que invadían el mediastino, el corazón, los grandes vasos, la tráquea, el nervio laríngeo recurrente, el esófago, el cuerpo vertebral, la carina, o con nódulos tumorales separados en un lóbulo ipsilateral diferente, localizaciones consideradas irresecables. También se excluyeron pacientes con infecciones activas (como VIH, VHB, VHC), con antecedentes de enfermedad autoinmune, enfermedad cardiovascular significativa o neumonitis, neumonía o fibrosis pulmonar idiopática, o cualquier afección que a criterio del investigador le hiciera no candidato a recibir el tratamiento del estudio. Además, se excluyeron pacientes que habían recibido una vacuna con virus vivos atenuados en los 28 días previos a la aleatorización, o fármacos inmunoestimuladores sistémicos en las 4 semanas previas o inmunosupresores sistémicos en las 2 semanas previas a la aleatorización, así como los pacientes que habían recibido tratamiento previo con agonistas CD137 o inhibidores de los puntos de control inmunitario, anti-PD-1 o anti-PD-L1.

Los siguientes criterios de selección definen a los pacientes con CPNM estadio II-IIIa según la clasificación 7ª AJCC:

- tamaño del tumor \geq 5 cm; o
- tumores de cualquier tamaño que se acompañan de un estado N1 o N2; o

- tumores que son invasivos de las estructuras torácicas (invaden directamente la pleura parietal, la pared torácica, el diafragma, el nervio frénico, la pleura mediastínica, el pericardio parietal, el mediastino, el corazón, los grandes vasos, la tráquea, el nervio laríngeo recurrente, el esófago, el cuerpo vertebral, la carina); o
- tumores que afectan al bronquio principal < 2 cm distal a la carina pero sin afectación de la carina; o
- tumores que se asocian a atelectasia o neumonitis obstructiva de todo el pulmón; o
- tumores con nódulo(s) separado(s) en el mismo lóbulo o en un lóbulo ipsilateral diferente al primario.

La aleatorización se estratificó en función del sexo (mujer vs. hombre), histología del tumor (escamoso vs. no escamoso), estadio de la enfermedad según la clasificación 7ª AJCC (estadio IB vs. estadio II vs. estadio IIIA) y por la expresión tumoral de PD-L1 determinada por inmunohistoquímica (IHQ), según el resultado de la prueba SP142 IHQ (TC2/3 y cualquier IC vs. TC0/1 y IC2/3 vs. TC0/1 y IC0/1).

Las evaluaciones del tumor se realizaron al inicio de la fase de aleatorización y cada 4 meses durante el primer año después del ciclo 1, día 1, y luego cada 6 meses hasta el quinto año, y después anualmente. Se realizaron exploraciones adicionales si se sospechaba recurrencia de la enfermedad. Ante la primera evidencia de recurrencia radiográfica de la enfermedad se realizó una biopsia tumoral, a menos que no fuera clínicamente posible.

Se incluyeron un total de 1280 pacientes que se sometieron a una resección completa del tumor y fueron elegibles para recibir hasta 4 ciclos de quimioterapia basada en cisplatino. La selección del régimen de quimioterapia fue a criterio del investigador previo a la inscripción en el estudio. Los regímenes de quimioterapia con cisplatino se describen en la tabla 1.

Tabla 1. Regímenes de quimioterapia adyuvante (IMpower010).

| | |
|---|--|
| <p>Quimioterapia adyuvante basada en cisplatino:</p> <p>Cisplatino 75 mg/m² intravenoso el día 1 de cada ciclo de 21 días con uno de los siguientes regímenes de tratamiento:</p> | Vinorelbina 30 mg/m ² intravenosa, días 1 y 8 |
| | Docetaxel 75 mg/m ² intravenoso día 1 |
| | Gemcitabina 1250 mg/m ² intravenosa días 1 y 8 |
| | Pemetrexed 500 mg/m ² intravenoso, día 1 (no escamosos) |

Un total de 1005 pacientes fueron asignados aleatoriamente (1:1) mediante un método de bloques permutados (tamaño de bloque de cuatro) para recibir atezolizumab adyuvante el día 1 de cada ciclo de 21 días (1200 mg cada 21 días; durante 16 ciclos o 1 año) o el mejor tratamiento de soporte (observación y exploraciones periódicas para detectar la recurrencia de la enfermedad) después de la resección completa (R0) y de recibir entre uno y cuatro ciclos de quimioterapia adyuvante basada en platino. No se permitió el cruce de pacientes del brazo BSC al brazo de atezolizumab.

La variable principal de eficacia fue la supervivencia libre de enfermedad (SLE) evaluada por el investigador, en tres subpoblaciones de pacientes:

- 1) pacientes con estadio II-IIIa y expresión de PD-L1 $\geq 1\%$ en células tumorales según el resultado de la prueba SP263 por IHQ (SP263 IHQ);
- 2) todos los pacientes aleatorizados con estadio II-IIIa y cualquier grado de expresión de PD-L1 y
- 3) pacientes por intención de tratar (ITT), pacientes con estadio IB-IIIa y cualquier grado de expresión de PD-L1.

Aunque la estratificación se realizó por la expresión tumoral de PD-L1 según el resultado de la prueba SP142 por IHQ (SP142 IHQ), el análisis principal de la SLE en el subgrupo de pacientes con expresión de PD-L1 en CT se determinó por la prueba SP263 IHQ.

La SLE se definió como el tiempo desde la aleatorización hasta el evento más temprano definido como recurrencia de la enfermedad determinada por tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RM), enfermedad patológica en la biopsia, o ambas, cualquier cáncer de pulmón nuevo (incluso en el pulmón contralateral) o muerte por cualquier causa en ausencia de recurrencia. La SLE se evaluó jerárquicamente primero en el subgrupo con CPNM estadio II-IIIa y PD-L1 $\geq 1\%$ en CT, si este era estadísticamente significativo, se analizaba el siguiente grupo, todos los pacientes aleatorizados con CPNM con estadio II-IIIa con cualquier grado de expresión de PD-L1 y si este también era estadísticamente significativo, se evaluó en la población ITT (estadios IB-IIIa independientemente del PD-L1). Para poder estudiarse en cada subgrupo debía ser estadísticamente significativo en los grupos anteriores.

Las variables secundarias fueron la supervivencia global (SG) en la población ITT, la SLE en pacientes con estadio II-IIIa y expresión de PD-L1 $\geq 50\%$ en CT y la tasa de SLE a los 3 y 5 años en las 3 poblaciones predefinidas (población II-IIIa con PD-L1 $\geq 1\%$ CT; todos los pacientes aleatorizados con estadio II-IIIa, y población ITT).

Como variables exploratorias se determinaron la SG en pacientes con estadio II-IIIa y expresión PD-L1 $\geq 1\%$ en CT, SG en pacientes con estadio II-IIIa y expresión de PD-L1 $\geq 50\%$

en CT y la SG en toda la población aleatorizada con estadio II-III A. Otras variables exploratorias fueron la SLE en pacientes con CPNM estadio II-III A, la SLE y SG en la población con CPNM estadio II-III A y expresión PD-L1 de 1-49% en CT y la SLE y SG en pacientes con estadio IB.

Resultados

El primer paciente fue aleatorizado el 26 de febrero de 2016 y el último el 16 de enero de 2019.

Se incluyeron 1280 pacientes que se sometieron a una resección completa del tumor y fueron elegibles para recibir hasta 4 ciclos de quimioterapia basada en cisplatino. Finalmente 1269 pacientes recibieron quimioterapia adyuvante y después de completar hasta 4 ciclos de quimioterapia basada en cisplatino, un total de 1005 pacientes fueron aleatorizados (1:1) a recibir atezolizumab (n=507) o el mejor tratamiento de soporte (BSC) (n=498), de los que 495 pacientes en cada grupo recibieron el tratamiento asignado.

En la población ITT (estadio IB-III A y cualquier grado de expresión de PD-L1), el 54,6%, 28,3% y 26,4%, de los pacientes tenían tumores con una expresión de PD-L1 $\geq 1\%$, entre 1-49% y $\geq 50\%$ en CT, respectivamente. En el subgrupo de pacientes con estadio II-III A, el 55,4%, 28,8% y 26,7% tenían tumores con una expresión de PD-L1 $\geq 1\%$, entre 1-49% y $\geq 50\%$ en CT, respectivamente.

En el momento del corte de datos de 21 enero de 2021 en la población ITT, el 98,5% de los pacientes había recibido tratamiento, el 75,3% continuaban en el estudio, y del 24,7% que lo suspendieron, el 17,8% había fallecido, sólo 1 paciente (<1%) suspendió el tratamiento por recaída de la enfermedad (en el brazo de atezolizumab) y el 5,9% lo fue por decisión del paciente. El 75% (373/498) de los pacientes en el brazo de BSC completaron el período de observación y el 64% (323/507) en el brazo de tratamiento recibieron las 16 dosis planificadas de atezolizumab. En cuanto al tratamiento antitumoral posterior que recibieron los pacientes de la población ITT, hubo más pacientes en el brazo de BSC (27%) en comparación con el brazo de atezolizumab (21%) que recibieron al menos una terapia sistémica antitumoral no incluida en el protocolo, siendo el más frecuente carboplatino (12% vs. 9%). Hubo mayor proporción de pacientes que recibieron radioterapia en el brazo de BSC (17%) en comparación con el brazo de atezolizumab (11%), principalmente en cerebro, pulmones, huesos y ganglios linfáticos, mientras que la cirugía fue similar en ambos brazos de tratamiento (7% BSC vs. 5% atezolizumab), principalmente en cerebro (2%) y pulmones (3%).

Aunque el beneficio en SLE de atezolizumab vs. BSC se observó en pacientes con CPNM estadio II-III A PD-L1 $\geq 1\%$ sin alteraciones en EGFR ni ALK, este beneficio fue mayor en pacientes con expresión de PD-L1 $\geq 50\%$, por lo que la indicación aprobada por la EMA se

circunscribió a esta población. En el corte de datos de 21 de enero de 2021 se obtuvo una HR de 0,81 (IC 95%: 0,67-0,89) en la variable principal, SLE en la población ITT independientemente de la expresión de PD-L1. En la población con CPNM estadios II-IIIa y PD-L1 de 1-49%, la mediana de la SLE fue de 32,8 meses con atezolizumab y de 31,44 meses con BSC, con el 45,1% y 46,5% de eventos respectivamente (HR 0,85; IC 95%: 0,58-1,23; $p=0,3826$). Se exponen los resultados del análisis intermedio (IA) de este subgrupo de pacientes ($n=209$, 106 en el brazo de atezolizumab y 103 en el brazo de BSC), con fecha de corte de datos de 21 de enero de 2021 y mediana de seguimiento de 32 meses. Los resultados de las variables de eficacia en los diferentes subgrupos evaluados se muestran en las tablas del anexo.

Las características demográficas y basales de la enfermedad en la población con expresión de PD-L1 $\geq 50\%$ en CT estaban equilibradas entre los grupos de tratamiento, con algunas excepciones. La mediana de edad fue de 62 años (rango: 34 a 84), el 39,7% eran ≥ 65 años, y un 3,5% ≥ 75 años (1,7% en el grupo de atezolizumab y el 5,3% en el grupo de BSC), el 72,9% fueron del sexo masculino (77,4% en el grupo de atezolizumab y 68,4% en el grupo de BSC). La mayoría de los pacientes eran de raza blanca (70,3%), el 27,1% asiáticos. La mayor parte de los pacientes eran fumadores o lo habían sido (86,5%). El 99,6% de los pacientes tenía estado funcional ECOG 0 o 1 (57,2% ECOG 0 y 42,4% ECOG 1). En cuanto al estadio de la enfermedad, 0,4% (1 paciente) estadio IB, 50,2% estadio II y el 49,3% estadio IIIa. Por histología, el 59,4% de los pacientes presentaba CPNM no escamoso, 40,6% CPNM escamoso. Ningún paciente presentaba metástasis a distancia (100% M0). En relación a la mutación de EGFR, se detectó en el 6,1% de los pacientes, en el 54,1% no se detectó la mutación EFGR y no se conocía en el 39,7% de los pacientes. El 2,6% eran ALK positivo, el 54,1% ALK negativo y en el 43,2% no se disponía de resultados de ALK. La mutación KRAS se detectó en el 4,8% de los pacientes, en el 5,7% no se detectó y no se dispuso de información en el 89,5% de los pacientes. La mediana de tiempo desde el diagnóstico hasta el primer tratamiento en aleatorización fue de 5,29 meses (rango 2,6 a 10,1). En cuanto la expresión de PD-L1 basal, el 10,5% de los pacientes presentaban TC0/1 y IC0/1 por el test SPI42 ICH, el 16,6% TC0/1 y IC2/3 y el 72,9% TC2/3 y cualquier IC. En el momento del análisis intermedio de SLE, el estudio alcanzó el objetivo primario.

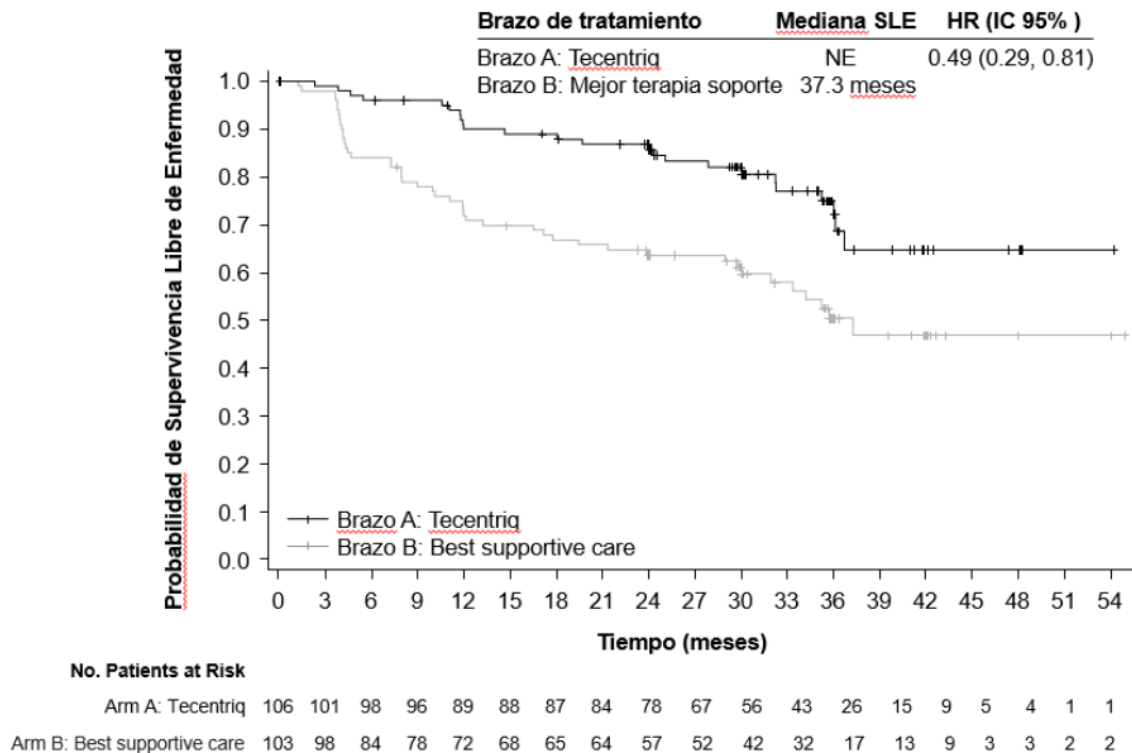
El análisis de los pacientes con estadio II-IIIa y PD-L1 $\geq 50\%$ en CT sin mutaciones EGFR o reordenamiento ALK (objeto de la indicación autorizada), mostró un beneficio clínicamente significativo en SLE en el brazo de atezolizumab comparado con el brazo de mejor terapia soporte (tabla 2). Los datos de SG eran inmaduros en el momento que se realizó el análisis intermedio de SLE con aproximadamente el 16,3% de muertes totales informadas. Un análisis exploratorio de SG sugiere una tendencia a favor de atezolizumab vs. BSC, con una HR estratificada de 0,388 (IC 95%: 0,184-0,818), $p= 0,0100$ en esta población de pacientes. Los principales resultados de eficacia se muestran en la tabla 2. La curva de Kaplan-Meier para SLE se muestra en la figura 1.

Tabla 2. Resumen de resultados de eficacia para la población PD-L1 \geq 50% CT estadios II-IIIa sin mutaciones EGFR o reordenamiento ALK (IMpower010) (21-enero-2021)

| Variables de eficacia | Atezolizumab | BSC |
|--|---------------------|----------------|
| SLE | N=106 | N=103 |
| Nº acontecimientos (%) | 24 (22,6%) | 45 (43,7%) |
| Mediana de duración de SLE (meses) (IC 95%) | NE (NE, NE) | 37,3 (30,1-NE) |
| HR estratificado (IC 95%) | 0,49 (0,29 - 0,81) | |
| Valor de p | 0,0045 | |
| Tasa SLE a los 3 años (%) | 75,1 | 50,4 |
| Tasa SLE a los 5 años (%) | NE | NE |
| SG | N=106 | N=103 |
| Nº acontecimientos (%) | 10 (9,4%) | 24 (23,3%) |
| Mediana de duración de SG (meses) (IC 95%) | NE (NE; NE) | NE (NE; NE) |
| Hazard ratio estratificado (IC 95%) | 0,388 (0,184-0,818) | |
| Valor de p | 0,0100 | |
| Tasa SG a los 3 años (%) | 91,05 | 76,37 |
| Tasa SG a los 5 años (%) | NE | NE |

BSC = mejor terapia de soporte; SLE = supervivencia libre de enfermedad; SG = supervivencia global; HR = hazard ratio; IC = intervalo de confianza; NE = no estimable.

Figura 1. Curva de Kaplan-Meier para supervivencia libre de enfermedad en la población



PD-L1 \geq 50% CT estadios II-III A sin mutaciones EGFR o reordenamiento ALK (IMpower010).

En pacientes con PD-L1 \geq 50% en CT estadios II-III A (n=229, 115 en el grupo atezolizumab y 114 en el grupo BSC), la mediana de SLE no se había alcanzado en el grupo de atezolizumab y fue de 35,7 meses en el grupo BSC con el 24,3% y 45,6% de eventos, respectivamente (HR 0,43; IC 95%: 0,27-0,68; p=0,0002)

Las tasas de SLE a 3 años fueron más altas (incremento del 25%; 75,1% vs 50,4% en población PD-L1 \geq 50%) en el brazo de atezolizumab en comparación con el brazo de BSC en todas las poblaciones analizadas. La tasa de SLE a los 5 años no se había alcanzado en ninguna de las poblaciones evaluadas ni en ninguno de los grupos de tratamiento.

Dado que se trata de un estudio abierto y que los resultados fueron evaluados por el investigador, no habiendo previsto un análisis de datos independiente, durante el procedimiento se solicitó una evaluación de la SLE por revisión central independiente enmascarada (BICR=*blinded independent central review*, por sus siglas en inglés). Los resultados de SLE por BICR sólo están disponibles para un grupo reducido de pacientes. Los resultados actualizados de la SLE con fecha de corte de 22 de diciembre de 2021 se muestran en la tabla 3.

Tabla 3. Resumen de la evaluación de la SLE por el investigador (SLE-INV) y por el BICR (SLE-BICR) en pacientes con CPNM estadio II-IIIa y expresión de PD-L1 \geq 50 % en CT por test SP263 IHC.

| | Análisis actualizado BICR (22 diciembre 2021) | | | |
|--|---|---------------|-------------------|---------------|
| | Investigador (INV) | | BICR | |
| | BSC N=58 | Atezo N=63 | BSC N=58 | Atezo N=63 |
| Pacientes con evento, n (%) | 26 (44,8%) | 16 (25,4%) | 25 (43,1%) | 16 (25,4%) |
| Mediana SLE (IC 95%), meses | NA (23,9; NA) | NA (36,1; NA) | 50,3 (28,8; NA) | NA (38,5; NA) |
| HR (IC 95%)* No estratificado | 0,50 (0,27; 0,94) | | 0,53 (0,28; 0,99) | |

Atezo = atezolizumab; BICR = comité de revisión independiente ciego; BSC = mejor tratamiento de soporte; IC = intervalo de confianza; SLE = supervivencia libre de enfermedad; HR = hazard ratio; INV = investigador; NA = no alcanzada.

*HR no estratificada por el pequeño tamaño de la muestra.

Los resultados de SG eran inmaduros en el momento del análisis, no habiéndose alcanzado la mediana de la SG en ninguno de los brazos de tratamiento y en ninguna de las poblaciones analizadas. En pacientes con PD-L1 \geq 50% en CT, con el 9,6% y 22,8% de eventos en el grupo de atezolizumab y BSC respectivamente, la HR fue 0,398 (IC 95%: 0,195-0,812; p=0,0089). Hay resultados de un seguimiento a más largo plazo (45 meses) presentados a congresos en 2022 pendientes de publicar, en línea con los análisis previos.

Los resultados de la variable exploratoria post-hoc supervivencia libre de metástasis (SLM) eran también inmaduros en el momento del corte de datos de 21 enero 2021. En el subgrupo con expresión de PD-L1 \geq 50% en CT, la HR de la SLM fue de 0,42 (IC 95%: 0,24-0,74) con 15,7% de eventos en el grupo de atezolizumab y 34,2% en el grupo BSC.

Del total de pacientes con estadio II-IIIa y expresión de PD-L1 \geq 50% en CT con recurrencia de enfermedad o fallecimiento (24,3% vs 45,6% grupo atezolizumab y BSC, respectivamente), en el 15,7% vs. 34,2% en el grupo de atezolizumab vs. BSC la recaída fue en otro órgano.

Los pacientes con estadio II-IIIa y expresión de PD-L1 \geq 50% CT que recibieron al menos un tratamiento posterior fue del 16,5% en el brazo de atezolizumab y del 26,3% en el de BSC,

siendo mayoritariamente quimioterapia (13 vs. 14%), seguido de inmunoterapia (3,5% vs. 16,7%), ITK (4,3 vs. 4,4%) y anticuerpos monoclonales (1,7 vs. 1,8%). La mediana de la supervivencia libre de progresión tras el siguiente tratamiento (SLP2) no se había alcanzado en ninguno de los brazos de tratamiento (HR no estratificado 0,37; IC 95%: 0,19-0,72) con el 11,3% y 25,4% de los eventos en el brazo de atezolizumab y BSC, respectivamente, 10 vs. 20 pacientes habían fallecido y 3 vs. 9 presentaban progresión de la enfermedad en el momento del análisis de resultados.

Análisis de subgrupos

La mejora de la SLE observada en el brazo de atezolizumab en comparación con el brazo de BSC fue consistente en la mayoría de los subgrupos preespecificados en la población de pacientes con PD-L1 \geq 50% en CT estadio II-III A sin mutaciones de EGFR o reordenamientos de ALK, incluidos los pacientes con CPNM no escamoso (HR no estratificado 0,35, IC 95%: 0,18-0,69; mediana de SLE no alcanzada en el grupo de atezolizumab vs. 35,7 meses en el grupo BSC) y en pacientes con CPNM escamoso (HR no estratificado 0,60, IC 95%: 0,29, 1,26; mediana de SLE de 36,7 meses vs. no alcanzada). El Forest-Plot del análisis de subgrupos de SG en pacientes con estadio II-III A y PD-L1 \geq 50% mostró consistencia para todos los subgrupos. En la figura 2 se muestra el Forest-Plot del análisis de subgrupos para la SG, en la población de pacientes con CPNM estadio II-III A y expresión de PD-L1 50% en CT con el test SP263 ICH y en las figuras 3 y 4 el Forest-Plot del análisis de subgrupos de SLE y SG en pacientes con CPNM estadio II-III A y expresión de PD-L1 \geq 50% en CT con el test SP263 ICH por biomarcador (EGFR, ALK y ALK o EGFR), respectivamente.

Figura 2. Forest-Plot del análisis de subgrupos de supervivencia global en la población PD-L1 SP263 ≥ 50% en CT en estadio II-IIIa (21 de enero de 2021).

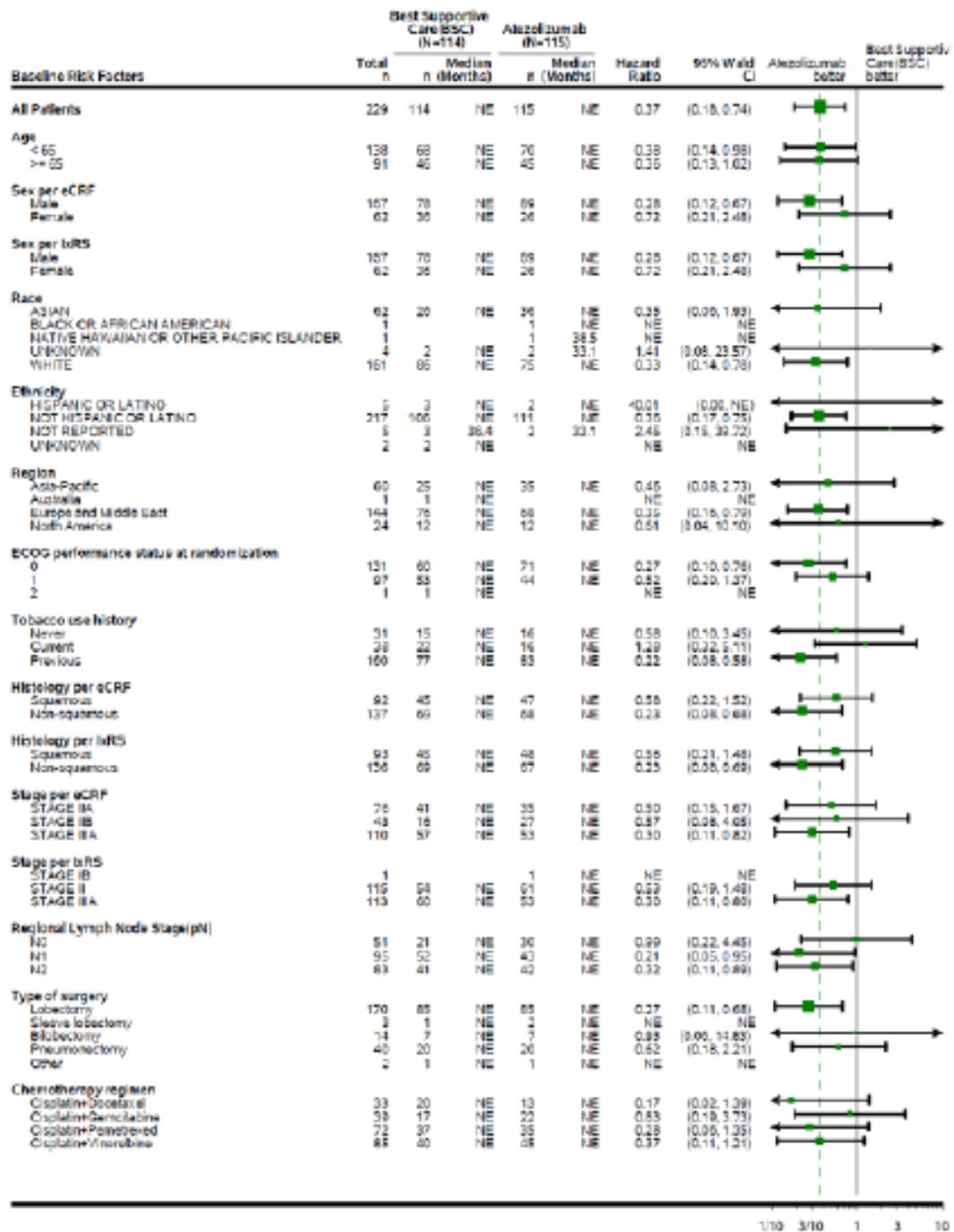


Figura 3. Forest-Plot del análisis de subgrupos de supervivencia libre de enfermedad en pacientes con PD-L1 SP263 \geq 50% en CT y estadio II-IIIa por estado de biomarcador.

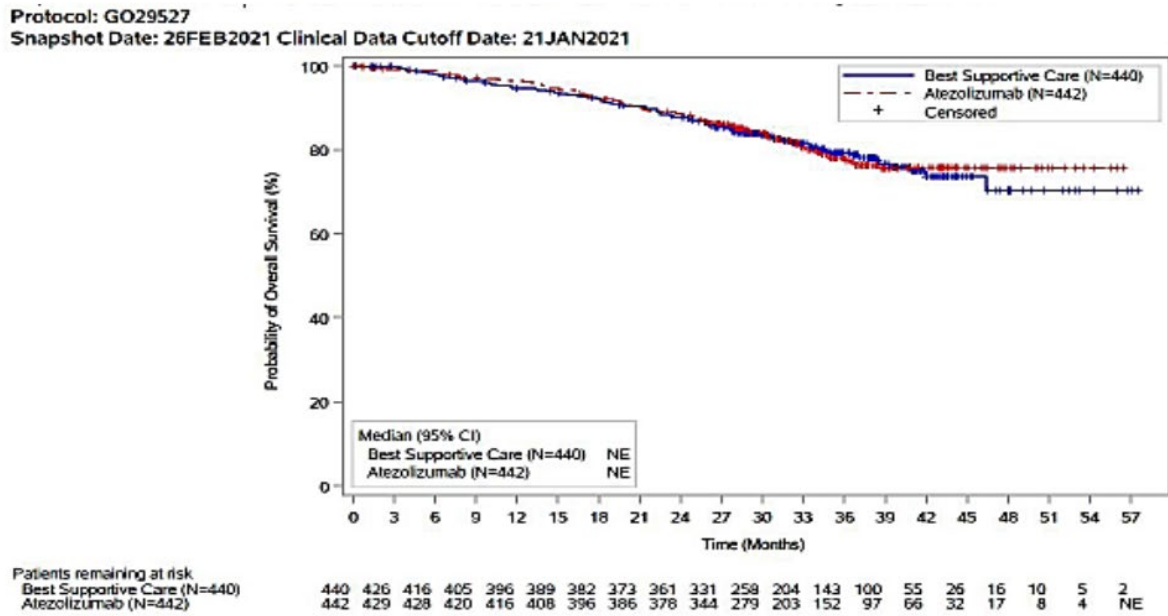
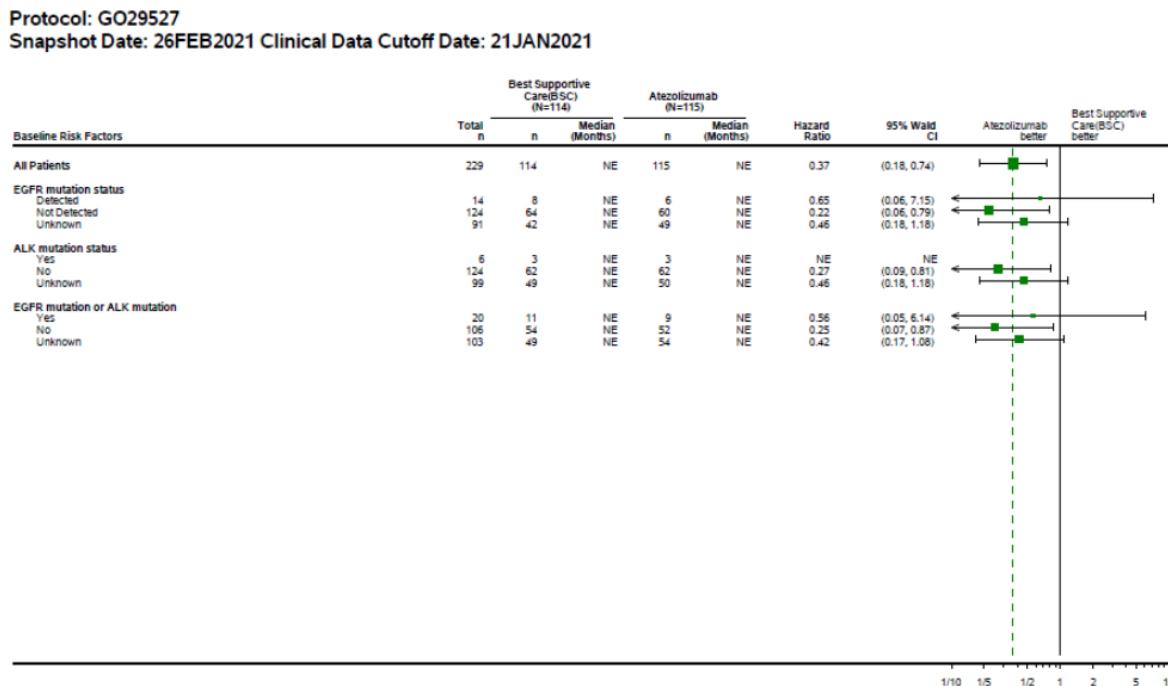


Figura 4. Forest-Plot del análisis de subgrupos de supervivencia global en la población con PD-L1 SP263 \geq 50% en CT y estadio II-IIIa por estado de biomarcador.



El análisis por subgrupos PD-L1 1-49% y PD-L1>50% mostró interacción significativa, en el que hay plausibilidad biológica de mayor eficacia en población PD-L1 >50% como se ha demostrado en otros ensayos para otros fármacos en esta población.

En la tabla 3 se muestran los resultados de SLE y SG en el subgrupo de pacientes con expresión de PD-L1 \geq 50% con histología no escamosa y escamosa en estadio II vs. estadio III.

Tabla 4. Resumen de los resultados de SLE y SG en la población de pacientes con PD-L1 SP263 \geq 50% TC en estadio II y estadio III con histología no escamosa y escamosa.

| Estadio | Estadio II | | Estadio III | |
|------------------------------------|------------------------|----------------------|------------------------|----------------------|
| CPNM histología no escamosa | atezo n = 32 | BSC n = 34 | Atezo n = 36 | BSC n = 35 |
| Mediana SLE (meses) | NA | NA | NA | NA |
| HR (IC 95%) | 0,33 (0,12; 0,93) | | 0,35 (0,17; 0,74) | |
| Mediana SG (meses) | NA | NA | NA | NA |
| HR (IC 95%) | 0,12 (0,01; 0,93) | | 0,33 (0,09; 1,24) | |
| CPNM histología escamosa | atezo n = 30 | BSC n = 23 | Atezo n = 17 | BSC n = 22 |
| Mediana SLE (meses) | 36,7 | NA | NA | 35,3 |
| HR (IC 95%) | 0,80 (0,31; 2,09) | | 0,40 (0,11; 1,46) | |
| Mediana SG (meses) | NA | NA | NA | NA |
| HR (IC 95%) | 1,88 (0,36; 9,68) | | 0,28 (0,06; 1,31) | |

atezo = atezolizumab; BSC = mejor tratamiento de soporte; CPNM = cáncer de pulmón no microcítico; HR = hazard ratio; IC = intervalo de confianza; SLE = supervivencia libre de evento; SG = supervivencia global.

Seguridad (17-19)

Un aspecto de especial relevancia en el tratamiento adyuvante es la evaluación de la toxicidad. Los datos de seguridad de atezolizumab en adyuvancia en pacientes con CPNM estadio IB-III A (7^a UICC/AJCC) después de una resección completa del tumor y tras haber recibido hasta 4 ciclos de quimioterapia adyuvante basada en cisplatino proceden de todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de atezolizumab y al menos una dosis de quimioterapia (cisplatino, vinorelbina, docetaxel, gemcitabina o pemetrexed), independientemente de si se aleatorizaron posteriormente o no en el ensayo pivotal IMpower010.

A fecha de corte de 21 de enero de 2021, el 77% vs. 74,7% de los pacientes del brazo de atezolizumab y BSC respectivamente continuaban en el estudio, 91/495 (18,4%) y 88/495 (17,8%) pacientes habían fallecido, 21 (4,2%) vs. 30 (6,1%) pacientes habían retirado su consentimiento, un paciente del grupo de atezolizumab tuvo recaída del cáncer. El 64% de los pacientes en el brazo de atezolizumab recibieron las 16 dosis programadas, con una mediana de 16 ciclos de atezolizumab (rango 1-16), máximo de ciclos permitidos por protocolo, con mediana de duración del tratamiento de 10,4 meses (rango de 0-16). En el 70,5% de los pacientes la duración del tratamiento fue de 6 a 12 meses, hubo 13 (2,6%) pacientes que prolongaron el tratamiento entre 12-18 meses.

El 92,7% de los pacientes en el brazo de atezolizumab tuvieron al menos un efecto adverso (EA) en comparación con el 70,7% en el brazo de BSC. El 67,7% de los EA se relacionaron con atezolizumab. Los EA de cualquier grado más frecuentes ($\geq 10\%$) por grupo de tratamiento fueron para el grupo de atezolizumab vs. BSC: tos (13,3 vs. 9,3%), pirexia (13,1 vs. 2,2%), hipotiroidismo (11,1 vs. 0,6%), aumento de alanina aminotransferasa (ALT) (10,7 vs. 3,2%), aumento de aspartato aminotransferasa (AST) (10,7 vs. 3,2%), artralgia (10,5 vs. 5,3%), prurito (10,3 vs. 0,6%) y nasofaringitis (6,7 vs. 10,1%).

Los EA de grado 3-4 se notificaron en el 21,8% vs. 11,5% de los pacientes del brazo de atezolizumab y BSC, respectivamente, un 10,7% estuvieron relacionados con atezolizumab. Los más frecuentes fueron (brazo BSC vs. brazo atezolizumab, respectivamente): neumonía (0,6% vs. 1,4%), aumento de ALT (0,2% vs. 1,6%), aumento de AST (0% vs. 1,4%), erupción cutánea (0% vs. 1%) e hipertensión (0,4% vs. 1%).

Los EA graves (EAG) se notificaron en el 17,6% y 8,5% de los pacientes tratados con atezolizumab y BSC respectivamente y el 7,5% estuvieron relacionados con atezolizumab. Los principales EAG notificados en el grupo de atezolizumab vs. BSC fueron: neumonía (1,6 vs. 1,0%) y pirexia (1,2 vs. 0,2%).

La frecuencia de cambios clínicamente relevantes en los parámetros de laboratorio fue similar entre los brazos, excepto por una mayor incidencia ($\geq 2\%$) de elevación de ALT y AST y disminución de linfocitos en el brazo de atezolizumab. En general, la mayoría de los

pacientes (79,0%) que recibieron atezolizumab mantuvieron niveles normales de hormona estimulante de la tiroides (TSH).

Los EA de especial interés (EAEI) se comunicaron en el 51,7% de los pacientes del brazo de atezolizumab, y estuvieron relacionados con atezolizumab en el 45,1%. La mayoría de los EAEI relacionados con atezolizumab fueron de grado 1-2, en el 6,3% fueron de EAEI de grado 3-4 y 2 pacientes (0,4%) fallecieron por EAEI relacionados con atezolizumab. En el 10,5%, 11,7% y 12,1% los EAEI llevaron a discontinuar, interrumpir o requirieron la administración de corticoides, respectivamente. La mayoría de los EAEI fueron endocrinopatías inmunomediadas de bajo grado, en 3 pacientes fueron de grado 3 (aumento de AST, neumonitis y síndrome de Guillain-Barré inmunomediado). Un 12,1% de los pacientes requirieron tratamiento con corticosteroides sistémicos, siendo principalmente EAEI de grado 1-2. La mayoría de los pacientes con EAEI graves (19 de 21) en el brazo de atezolizumab se resolvieron.

Los EA inmunorrelacionados más frecuentes ($\geq 5\%$) con atezolizumab vs. BSC fueron: erupción cutánea (18,4 vs. 2,2%), hepatitis (17,4 vs. 4,4%), hipotiroidismo (17,4 vs. 0,6%) e hipertiroidismo (6,5 vs. 0,8%). En los ensayos clínicos con atezolizumab, se han observado casos de neumonitis, hepatitis, miocarditis, miositis, incluyendo casos mortales. La mayoría de los EA inmunomediados fueron de grado 1 o 2 y se resolvieron con la interrupción del tratamiento o el tratamiento adecuado. El tratamiento con atezolizumab debe interrumpirse permanentemente en cualquier reacción adversa recurrente inmunorrelacionada de grado 3 y en cualquier reacción adversa inmunorrelacionada de grado 4, exceptuando las endocrinopatías controladas con hormonas de sustitución.

El 34,7% vs. 24,6% de los pacientes en el brazo de atezolizumab y BSC, respectivamente había interrumpido el tratamiento, en el 11,1% vs. 18,2%, respectivamente, fueron por recaída de la enfermedad, y en un 18,2% vs. 1,0% fue por EA, respectivamente. La incidencia de EA que llevaron a la interrupción del tratamiento en el estudio fue mayor que la informada en el entorno metastásico (34,7 vs. 7,1%). Del 18,2% de los pacientes que interrumpieron atezolizumab debido a EA, en el 0,8% fueron EA de grado 5 (fatales), en el 8,7% EA de grado 3-4 y en el 8,7% EA de grado 1-2. El 28,7% de los pacientes que recibieron atezolizumab suspendieron el tratamiento por EA.

Se notificaron 95 (19,2%) y 90 (18,2%) muertes en los brazos de atezolizumab y BSC respectivamente, de las que 91 (18,4%) y 85 (17,2%), respectivamente ocurrieron después de más de 30 días de la última dosis.

En 8 (1,6%) pacientes del brazo de atezolizumab y 3 (0,6%) pacientes del brazo de BSC, la causa de la muerte estuvo relacionada con EA y en 63 (12,7%) y 77 (15,6%) fue por recaída de la enfermedad. En 4 (0,8%) pacientes los EA de grado 5 fueron relacionados con atezolizumab (frente al 0,3% en el contexto metastásico). Las causas de las muertes

relacionadas con atezolizumab fueron arritmia, fallo cardiaco, miocarditis, neumonitis intersticial, neumotórax, fallo multiorgánico, leucemia mieloide aguda y accidente cerebrovascular.

El perfil de seguridad de atezolizumab en el entorno adyuvante en la población de pacientes con CPNM (IMpower010) fue generalmente consistente con el perfil de seguridad conocido de la monoterapia en el entorno avanzado/metastásico, aunque se han observado algunas diferencias. Los EAG con atezolizumab en la población combinada de seguridad con CP avanzado/metastásico fue del 41,2% vs. 17,6% en adyuvancia, y 34,5% vs. 51,7% EA inmunomediados, con menor frecuencia de EA de grado 3-4 y EA graves con atezolizumab en adyuvancia.

No se han identificado nuevos hallazgos de seguridad o inesperados en el periodo postcomercialización de atezolizumab en monoterapia.

Inmunogenicidad

A lo largo de los estudios de fase II y III, del 13,1% al 54,1% de los pacientes desarrollaron anticuerpos anti-atezolizumab (AAFs) durante el tratamiento. Los pacientes que desarrollaron AAFs, presentaban en general peores características basales relacionadas con su salud y su enfermedad. No se ha descartado que pueda haber disminución del beneficio de la eficacia en los pacientes que desarrollaron AAFs en comparación con los pacientes que no los desarrollan. Los datos disponibles no permiten sacar conclusiones al respecto (17).

Limitaciones, validez y utilidad práctica

Aunque un diseño doble ciego frente a placebo hubiera sido más adecuado, el ensayo pivotal fue un estudio abierto con BSC como brazo de control. No se propuso un comité de revisión independiente ciega (BICR) que revisara los datos, pero el CHMP recomendó realizar al menos una evaluación ciega en la recaída de acuerdo con las Directrices de la EMA sobre la evaluación de medicamentos para el cáncer en humanos (20), realizándose en un grupo reducido de pacientes (514 pacientes de 1005 incluidos en la ITT) una BICR retrospectiva de la SLE. La tasa de concordancia entre la evaluación de la SLE por el investigador (SLE-INV) y por el BICR (SLE-BICR) en términos de ocurrencia de un evento fue del 92,6% y al considerar el momento de los eventos de SLE, la concordancia fue del 86,8%. Los resultados de estos análisis preliminares son comparables a los informados mediante la evaluación del investigador.

El resultado en la variable principal, que incluía a la población con CPNM estadio II-IIIa y PD-L1 $\geq 1\%$ obtuvo un resultado favorable pero modesto, y los análisis de subgrupos indicaron un mayor beneficio en pacientes con PD-L1 $\geq 50\%$. Los resultados en la

subpoblación objeto de la indicación con PD-L1 \geq 50% y sin alteraciones en EGFR ni reordenamiento de ALK, son exploratorios. Además, el tamaño de la muestra de dicho subgrupo (n=209; 106 y 103 pacientes en el brazo de atezolizumab y BSC, respectivamente) es relativamente pequeño, representa alrededor de una cuarta parte de la población ITT (n=1005), si bien, es la que se podría esperar en práctica clínica.

Aunque la SLE es una medida directa de la enfermedad, una recurrencia (local o metastásica) indica un cambio en el estado de la enfermedad y puede considerarse como subrogada de la supervivencia (21), sin embargo, en un entorno curativo como el CP adyuvante, los datos de supervivencia deben confirmar que no haya un efecto perjudicial. Los resultados de SG en el primer análisis intermedio de SLE, se han obtenido con el 22,6% de eventos en el brazo de atezolizumab y 43,7% en el brazo BSC, si bien, en el momento del análisis todos los pacientes habían superado el periodo previsto de tratamiento con atezolizumab. Por tanto, es necesario obtener una evaluación adecuada de la SG. Un análisis demasiado temprano puede dar lugar a una sobreestimación del efecto y no reflejar la tasa de curación.

Por otro lado, la SLE y SG en la población objeto de la indicación fueron objetivos secundarios, ya que el estudio estaba dirigido a la población con expresión de PD-L1 \geq 1% en CT y, de forma jerarquizada, a las poblaciones con CPNM estadio II-III A y a la población ITT. Por el momento, atezolizumab adyuvante ha mostrado aumentar de forma estadísticamente significativa la SLE respecto al mejor tratamiento de soporte en pacientes con CPNM resecaado estadio II-III A PD-L1 \geq 1% y en todos los pacientes con estadio II-III A una vez completada la quimioterapia adyuvante. Sin embargo, este beneficio en SLE en tumores PD-L1 positivos (\geq 1%) parece que es debido al subgrupo de tumores con alta expresión de PD-L1 (\geq 50%, un 30% de todos los tumores PD-L1 positivos) ya que no se observa este beneficio en tumores con expresión intermedia de PD-L1 (1-49%). Así mismo en el primer análisis interino pre-especificado de SG atezolizumab adyuvante ha mostrado una tendencia de beneficio en SG en pacientes con CPNM resecaado estadio II-III A PD-L1 \geq 1%, pero no en el total de pacientes con CPNM resecaado estadio II-III A y de nuevo parece que el beneficio en tumores PD-L1 positivos es a expensas de los tumores con alta expresión de PD-L1 (22). Existe incertidumbre en la magnitud del beneficio clínico de atezolizumab adyuvante en la SG de los pacientes con CPNM en estadios iniciales con alto riesgo de recaída, con una toxicidad que debe considerarse en cada paciente.

Con los datos disponibles, no se puede establecer si atezolizumab como tratamiento adyuvante mejora la supervivencia de los pacientes en comparación con quienes no recibieron el tratamiento.

Los datos inmaduros respecto a la SLE dificultan la interpretación de los resultados y el significado clínico del efecto, y sin datos confirmatorios en lo que respecta a la SG (variable

exploratoria). El TAC presentará el análisis final de SLE y análisis intermedios y final de SG, en el momento que estén disponibles, lo que permitirá conocer la magnitud del beneficio clínico a largo plazo. Se han planificado 4 análisis intermedios (IA) antes del análisis final de SG. El primer IA de SG en la población de pacientes con PD-L1 \geq 50% en estadio II-III A 7^a AJCC se llevará a cabo cuando se hayan observado aproximadamente 254 eventos de SG en la población ITT (fracción de información de aproximadamente el 45%). Los resultados de un seguimiento a más largo plazo (45 meses) han sido presentados a congresos en 2022 aún pendientes de publicar, están en línea con los análisis previos.

El CHMP recomendó al TAC que considerara el genotipado (p. ej., ALK y EGFR) de todos los pacientes para posibilitar futuros análisis exploratorios en diferentes subgrupos específicos de pacientes definidos por estas aberraciones genéticas. Sin embargo, una gran fracción de los pacientes incluidos (en el 40,3% de los pacientes no se informa el estado de mutación de EGFR o ALK) no se ha genotipado, lo que deja sin determinar el estado de ALK y EGFR.

Los pacientes con estadio IB (7^a AJCC), pacientes con expresión de PD-L1 de $<$ 50% o pacientes con mutaciones de EGFR o ALK positivo no mostraron beneficio en SLE/SG estadísticamente significativo y han sido excluidos de la indicación autorizada. En el subgrupo de pacientes con CPNM estadio IB-III y con mutación de EGFR, osimertinib en adyuvancia ha mostrado ser eficaz.

No se dispone de datos de calidad de vida. Los criterios de valoración posteriores a la recurrencia fueron exploratorios, y se dispone de datos limitados sobre el tipo de tratamiento después de la recurrencia.

Otra de las limitaciones es que se desconoce si hubo pacientes con episodios de recurrencia en el SNC. El análisis de pacientes con metástasis no estaba preespecificado.

Aunque la seguridad de atezolizumab no generó preocupaciones importantes, se esperan datos de un seguimiento más prolongado.

Se debe considerar que habría una proporción de pacientes que no se podrían beneficiar del tratamiento con atezolizumab en la recaída (23). El tratamiento óptimo después de la recaída con atezolizumab adyuvante requerirá de una mayor investigación.

A pesar de las limitaciones e incertidumbres, atezolizumab ha mostrado un aumento relevante en la SLE, que podría traducirse en una reducción de las recaídas frente a BSC.

Valoración del beneficio clínico

La ESMO ha desarrollado una escala que evalúa la magnitud del beneficio clínico (ESMO-MCBS v1.1) de las terapias antineoplásicas (24). Esta escala aporta una orientación para

considerar la relevancia del beneficio clínico de forma sistematizada, si bien, su ajuste a cada situación concreta puede ser variable. En este caso se aplicaría el formulario para tratamientos adyuvantes o terapias potencialmente curativas, con la consideración de que se trata de un nuevo enfoque en la terapia adyuvante y teniendo en cuenta los resultados del ensayo clínico pivotal IMpower010. Aplicando el formulario 1 (Form 1), atezolizumab como tratamiento adyuvante en CPNM después de una resección completa y quimioterapia basada en platino en pacientes con estadio II-IIIa con expresión de PD-L1 $\geq 1\%$ en CT obtiene la "categoría A", el valor más alto de una escala de 3 (A-B-C) (25), considerado beneficio clínico relevante, con los datos disponibles aún inmaduros. Habrá que esperar a análisis más maduros para confirmar la magnitud del beneficio.

El perfil de seguridad es coherente con el previo conocido en CP avanzado y no se han generado nuevas señales de seguridad. No se dispone de datos de calidad de vida.

Sin embargo, se debe tener en cuenta que con el uso precoz de la inmunoterapia podría no ser una opción en líneas posteriores, y que no se dispone de resultados confirmatorios SG, que podría cuestionar la relevancia del posible beneficio clínico.

Evaluaciones por otros organismos

Las guías SEOM de CPNM (4) aún no han incorporado recomendaciones en la adyuvancia con los nuevos tratamientos al ser anteriores a la aprobación de atezolizumab u osimertinib en este contexto. Es esperable que, en próximas ediciones se incorporen recomendaciones al respecto.

Las más recientes guías ESMO (11) para el tratamiento del CPNM en estadios tempranos y localmente avanzados, recomiendan el tratamiento con osimertinib adyuvante en pacientes con CPNM en estadio IB-IIIa con mutación EGFR positiva completamente reseca hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o un máximo de 3 años. No hay recomendaciones en relación a atezolizumab en adyuvancia al ser anteriores a su aprobación.

Las guías NCCN del manejo del CPNM, en su versión de 2022 (v3) (26), recomiendan quimioterapia en pacientes de alto riesgo y considerar atezolizumab u osimertinib en adyuvancia en pacientes con CPNM en estadio temprano según el resultado de test de biomarcadores. Atezolizumab está recomendado en pacientes con resección completa (R0) en CPNM estadio IIB-IIIa o estadio IIA de alto riesgo y PD-L1 $\geq 1\%$ que hayan recibido previamente quimioterapia cuando no existan alteraciones activadoras en EGFR ni ALK y osimertinib en adyuvancia está recomendado en pacientes con CPNM en estadio IB-IIIa con mutación EGFR positiva completamente reseca que han recibido previamente quimioterapia adyuvante o en pacientes en los que la quimioterapia basada en platino no esté recomendada.

La evaluación del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) recomienda el tratamiento adyuvante con atezolizumab para el tratamiento de adultos con CPNM tras resección completa estadio II-IIIa y expresión del PD-L1 $\geq 50\%$ tras quimioterapia adyuvante basada en platino ().

La FDA aprobó en octubre de 2021 atezolizumab en adyuvancia tras resección y quimioterapia basada en platino en pacientes adultos con CPNM estadios II a IIIa con tumores que expresan PD-L1 $\geq 1\%$ en CT (28).

Discusión

A pesar de los avances recientes en el tratamiento del CP, sigue siendo la principal causa de muerte por cáncer en todo el mundo. El CPNM tiene una alta tasa de recidivas locales y especialmente a distancia, incluso en estadios tempranos y con resección completa. Alrededor del 25% de los pacientes con CPNM se diagnostican con una enfermedad en etapa temprana y son candidatos para recibir tratamiento quirúrgico con intención curativa (29). El porcentaje de pacientes que tienen recurrencia de la enfermedad o que mueren después de la cirugía sigue siendo alto, desde aproximadamente el 35% entre los pacientes con enfermedad en estadio IB hasta el 65% entre aquellos con enfermedad en estadio III tras un seguimiento de aproximadamente 5 años (30, 31, 32).

Con la adición de quimioterapia doble con platino en el entorno perioperatorio, ya sea adyuvante o neoadyuvante, se ha conseguido un aumento del 5% en la SG a 5 años en comparación con la cirugía sola (12). Cuatro ciclos de quimioterapia basada en cisplatino se ha considerado el abordaje adyuvante estándar en pacientes con CPNM reseccionados cuyos tumores primarios tienen ≥ 4 cm o afectación ganglionar después de una disección ganglionar adecuada (estadio IB-IIIa 7ª AJCC) (15). Los datos disponibles respecto al uso de quimioterapia adyuvante en los estadios II y IIIa muestran una reducción del riesgo de muerte tanto en estadio II como en estadio IIIa (15, 33, 34, 35). El proyecto LACE (12) reunió datos de cinco grandes ensayos de quimioterapia basada en cisplatino en 4584 pacientes con CPNM completamente reseccionados. Durante un período de seguimiento medio de 5,2 años, al comparar la quimioterapia con ninguna quimioterapia, la HR para la SG fue de 0,89 (IC 95%: 0,82-0,96; $p=0,005$), con un beneficio de supervivencia a 5 años del 5,4% con la quimioterapia. Se observaron diferencias entre los diferentes estadios de la enfermedad según la clasificación 7ª UICC/AJCC ($p=0,04$), con un mayor beneficio para los pacientes con CPNM en estadios II y III (HR: 0,83 para cada uno), un efecto más moderado en el estadio IB (HR: 0,93; IC 95%: 0,78-1,10), y un potencial efecto deletéreo en estadio IA (HR: 1,40; IC 95%: 0,95-2,06) (12).

El ensayo clínico de fase III ECOG E1505 mostró que la adición de un año de tratamiento con bevacizumab a los 4 ciclos de quimioterapia adyuvante con doblete de cisplatino (vinorelbina (25%), docetaxel (23%), gemcitabina (19%) o pemetrexed (33%)), éste último sólo

en no escamoso) no aumentaba la SG ni la supervivencia libre de recaída y se asociaba a mayor toxicidad (36), por tanto, bevacizumab no tiene un papel en este contexto y no debe considerarse como terapia adyuvante en pacientes con CPNM en etapa temprana reseca (36).

De este modo, y de acuerdo con lo que contemplan las principales guías clínicas y consensos internacionales actuales, se recomienda quimioterapia adyuvante basada en doblete con cisplatino para los pacientes con CPNM estadios II y IIIA (4, 11, 26). Los estudios más recientes muestran en general, que ningún doblete de quimioterapia basado en platino es superior a otro, sin embargo, en el estudio JIPANG (37) el doblete de cisplatino + pemetrexed tiene un mejor perfil de seguridad que cisplatino + vinorelbina en CPNM no escamoso, y que parece haberse alcanzado un techo para la quimioterapia adyuvante (36, 37).

El ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, abierto de fase III IMpower010, evaluó la eficacia y seguridad de un año de tratamiento adyuvante con atezolizumab en monoterapia frente al mejor tratamiento de soporte, después de la resección radical y quimioterapia adyuvante estándar basada en platino en pacientes adultos con CPNM con expresión de PD-L1 $\geq 1\%$ (18). No ha sido estudiada la duración de tratamiento mayor de 1 año. La población del estudio se puede considerar representativa de los pacientes en práctica clínica con CPNM estadio II-IIIa que se han sometido a resección quirúrgica y recibido tratamiento con quimioterapia adyuvante estándar basada en platino. En el ensayo se definieron los criterios de selección de pacientes con alto riesgo de recurrencia según el sistema de estadificación de la 7ª AJCC. En general, el diseño y la realización del estudio son aceptables. La población de pacientes se seleccionó adecuadamente sin un límite de edad para la inclusión, y el brazo de comparación se consideró apropiado. Los pacientes en estadio IA fueron excluidos del estudio, al presentar menor riesgo de recurrencia, y no se recomienda el tratamiento adyuvante en práctica clínica. El período planificado de 16 ciclos de tratamiento con atezolizumab fue consistente con el utilizado en otros estudios en adyuvancia (12, 38, 39, 40) y el 64% de la población del estudio recibió las 16 dosis.

Se realizaron 7 enmiendas al protocolo que llevaron a hacer cambios en la población a evaluar en el estudio, a la modificar el criterio principal de valoración y la jerarquía de evaluación, a incluir análisis intermedios y modificar el método de prueba de PD-L1 (de SP142 a SP263), si bien, estas modificaciones no plantearon preocupaciones con respecto a los resultados obtenidos. Los factores de estratificación (estadio, sexo, histología y estado de PD-L1) se consideran relevantes. El número de pacientes en los subgrupos de PD-L1 según SP263 ICH estuvo en general equilibrado entre los brazos de tratamiento en la población ITT (n= 1005).

El estudio IMpower010 alcanzó el criterio principal de valoración de SLE en pacientes que recibieron atezolizumab adyuvante frente a BSC en la población con CPNM en estadio II-III A con tumores que expresan PD-L1 $\geq 1\%$ en CT (evaluado mediante el ensayo SP263) (mediana no alcanzada vs. 35,3 meses, HR 0,66, IC 95% 0,50-0,88, $p = 0,004$) y en todos los pacientes con estadio II-III A con cualquier grado de expresión de PD-L1 (mediana 42,3 vs. 35,3 meses, HR 0,79, IC 95% 0,64-0,96, $p=0,020$). Sin embargo, no se cumplió el criterio principal de valoración de SLE en la población ITT (estadio IB (tamaño del tumor ≥ 4 cm)-III A y cualquier grado de PD-L1), a falta de los resultados del análisis final. Los datos de SG eran inmaduros y de acuerdo con las pruebas jerárquicas, la SG como criterio de valoración secundario no se probó formalmente ya que la SLE en la población ITT no alcanzó la significación estadística (19). Tampoco se observó beneficio en pacientes con enfermedad en estadio IB (7ª AJCC) ni en pacientes con expresión de PD-L1 $< 50\%$ ni en pacientes con mutaciones en EGFR y ALK positivo.

La mejora observada en SLE con atezolizumab en adyuvancia fue mayor en el subgrupo de pacientes con CPNM estadio II-III A (7ª AJCC) con expresión de PD-L1 $\geq 50\%$ en CT sin mutaciones de EFGR ni ALK positivo ($n=209$; 106 y 103 pacientes en el brazo de atezolizumab y BSC, respectivamente), mediana de la SLE no alcanzada en el brazo de atezolizumab y de 37,3 meses en el brazo BSC (HR estratificada = 0,49, IC 95% 0,29-0,81), tasa de SLE a 3 años del 75,1% y 50,4%, respectivamente y tasa de SLE a los 5 años no alcanzada en ninguno de los brazos de tratamiento. Aunque este análisis fue un criterio de valoración secundario y no incluido en el control alfa de las pruebas estadísticas, que representa solo alrededor del 20% de la población ITT ($n=1005$), se requería que fuera respaldado por los resultados de SG. Los resultados de SG aunque exploratorios e inmaduros (tasas de eventos del 9,5% y 23% en los brazos de atezolizumab y BSC, respectivamente), la mediana no se había alcanzado en ninguno de los brazos de tratamiento (HR estratificada de 0,39; IC 95%: 0,18-0,82) (18). En base a estos resultados se acordó restringir la indicación a este subgrupo de pacientes.

Los datos actualizados y finales de SLP y SG deberán presentarse tan pronto estén disponibles. El análisis final de SLE está previsto que se realice cuando se hayan observado aproximadamente 237 eventos de SLE en la subpoblación con CPNM con estadio II-III A y expresión de PD-L1 $\geq 1\%$ en CT por SP263. Se espera que esto ocurra aproximadamente 68 meses después de la aleatorización del primer paciente. Este número de eventos corresponde a una diferencia mínima detectable en HR de aproximadamente 0,758 en la subpoblación PD-L1 dentro de la población en estadio II-III A. Se propusieron cuatro análisis intermedios de SG, uno en el momento del análisis intermedio de SLE, el segundo en el momento del análisis final de SLE y los otros dos cuando se hayan producido aproximadamente el 73% y el 88% del total de eventos de SG requeridos para el análisis final. Dado el tamaño de la muestra de 1005 pacientes, el análisis de SG final se realizará cuando hayan ocurrido aproximadamente 564 eventos de SG en toda la población aleatorizada en estadio IB-III A, lo que se espera aproximadamente 121 meses después de la

aleatorización del primer paciente. Los datos del análisis final de SLE y del segundo análisis intermedio (2IA) de SG están previstos para agosto de 2024.

Los datos de tratamientos posteriores para la población ITT y subgrupos, mostraron en general, que una mayor proporción de pacientes recibió al menos una terapia de seguimiento para el cáncer en el brazo de BSC en comparación con el brazo de atezolizumab, con mayor diferencia en la proporción de inmunoterapia (16,7% frente a 3,5% en el brazo BSC frente al brazo de atezolizumab en la población con estadio II-IIIa y PD-L1 ≥ 50 %) y 29 (25,4%) pacientes en el brazo de BSC y 13 (11,3%) pacientes en el brazo de atezolizumab tuvieron eventos de SLP2 (HR no estratificado 0,37; IC 95% 0,19, 0,72). Aunque se basan en tasas bajas de eventos, estos resultados pueden considerarse como un apoyo para el beneficio de atezolizumab en el subgrupo de pacientes con expresión alta de PD-L1.

Se proporcionaron datos de supervivencia libre de metástasis (SLM) inmaduros y se consideran exploratorios. En la población PD-L1 ≥ 50 % TC en estadio II-IIIa, los resultados respaldaron el beneficio en SLE (SLM: HR de 0,42; IC 95%: 0,24-0,74; tasas de eventos del 34,2% frente al 15,7% en el brazo BSC frente al brazo de atezolizumab).

Estos resultados son congruentes con los de otros estudios con inhibidores de puntos de control inmunitario, que mostraron que los pacientes con tumores avanzados cuyas células tumorales expresan PD-L1 se benefician más del tratamiento que los pacientes cuyas células tumorales no expresan esta proteína.

La estadificación ganglionar dentro del tratamiento quirúrgico sigue siendo hasta la fecha uno de los principales problemas para seleccionar adecuadamente a los pacientes. De hecho, un informe del estudio ALCHEMIST muestra que entre 2833 pacientes con resección en estadio IB (≥ 4 cm)-IIIa (15), solo el 53% tuvo una disección adecuada de los ganglios linfáticos (41). A los pacientes del ensayo IMpower010 se les exigió una disección de los ganglios linfáticos mediastínicos (80%) o un muestreo (18%) a niveles específicos para ser incluidos en el estudio (19). Por lo tanto, se requiere un tratamiento quirúrgico adecuado con una estadificación ganglionar adecuada para identificar pacientes con ganglios patológicamente positivos que cumplan criterios para recibir atezolizumab adyuvante.

En cuanto al perfil de seguridad, no se detectaron nuevas señales de seguridad y el perfil de toxicidad de atezolizumab en adyuvancia fue consistente con el informado previamente con la monoterapia con atezolizumab (42, 43, 44, 45, 46). Se observaron EA de grado 5 con desenlace fatal en 2 pacientes (0,4 %), mientras que en la población agrupada de seguridad con cáncer avanzado se informó en 5 pacientes (0,2%). En relación a los EA inmunomediados, se informaron tasas más altas en el brazo de atezolizumab del estudio IMpower010 en comparación con los de la población agrupada de atezolizumab,

especialmente EA relacionados con el sistema inmunitario poco comunes, pero clínicamente relevantes, como insuficiencia suprarrenal relacionada con el sistema inmunitario (1,2% vs. 0,4%), miositis (0,8% vs. 0,3%), diabetes mellitus (0,8% vs. 0,3%), meningoencefalitis (0,8% vs. 0,4%), encefalitis (0,4% vs. < 0,1%), miocarditis (0,4% vs. 0%) y anemia hemolítica autoinmune (0,4% vs. 0,1%). En relación a los EAEI inmunorrelacionados se presentarán análisis actualizados con el análisis final de SLE.

La proporción de pacientes con al menos un EAG fue del 17,6% en el brazo de atezolizumab del ensayo pivotal frente al 41,2% en la población agrupada de seguridad. Los EAG más frecuentes fueron las infecciones/infestaciones (5,7% de los pacientes tratados con atezolizumab en el ensayo pivotal y 11,6 % en la población agrupada de seguridad). La infección más frecuente en el brazo de atezolizumab fue neumonía. Las muertes estuvieron equilibradas entre los 2 brazos de IMpower010 (19,2% en el brazo de atezolizumab frente a 18,2% en el brazo de BSC), la mayoría ocurrieron después de 30 días desde la última visita de tratamiento/seguridad del estudio (18,4% y 17,2%, respectivamente). La causa principal de muerte más frecuente fue la recaída de la enfermedad (12,7% frente a 15,6%). Los EA fueron la causa en 8 (1,6%) y 3 (0,6%) pacientes. En 4 pacientes del brazo de BSC y en 8 pacientes del brazo de atezolizumab, la causa de la muerte fue desconocida. La proporción de muertes relacionadas con atezolizumab en el estudio pivotal en comparación con el 0,3% en el entorno metastásico es motivo de preocupación en un entorno donde la mayoría de los pacientes son tratados sin inmunoterapia adyuvante con intención curativa. Las causas de la muerte con atezolizumab en el estudio pivotal fueron: miocarditis, enfermedad pulmonar intersticial, síndrome de disfunción orgánica múltiple y leucemia mieloide aguda (n = 1 cada uno). Todos los EA relacionados con desenlace fatal fueron ocurrencias de eventos únicos. Es posible que los pacientes que reciben tratamiento adyuvante, al tener probablemente mejor estado funcional, sean más susceptibles a desarrollar EA inmunomediados.

También los EA que llevaron a suspender el tratamiento con atezolizumab se informaron con una frecuencia más alta en el brazo de atezolizumab del estudio pivotal (18,2%, incluido el 10,5% de EAEI que llevaron a suspender el tratamiento) que en la población agrupada de seguridad en el entorno metastásico (7,1%), si bien, la mitad de los EA que dieron lugar a la interrupción fueron de grado 1 o 2. Los EA más frecuentes fueron neumonitis (1,4%), hipotiroidismo (1,4%), aumento de AST (1,4 %), hipertiroidismo (0,8%) y artralgia (0,8%).

En ausencia de tratamiento neoadyuvante, los pacientes sometidos a resección completa deben ser evaluados por un equipo multidisciplinar para seleccionar aquellos que se beneficiarán del tratamiento adyuvante (47).

En la práctica clínica, una proporción de pacientes que se someten a resección quirúrgica por CPNM presenta comorbilidades importantes o deterioro de la función respiratoria,

pacientes que no serían buenos candidatos a quimioterapia estándar, y podrían no recibir indicación para tratamientos adyuvantes, o incluso recibir quimioterapia basada en carboplatino a dosis más bajas. En estos casos, hay gran incertidumbre para la administración de atezolizumab en adyuvancia, y sólo está autorizado como tratamiento adyuvante después de una resección completa y quimioterapia estándar basada en platino en pacientes adultos con CPNM estadio II-IIIa con alto riesgo de recurrencia cuyos tumores tienen expresión de PD-L1 $\geq 50\%$ en las células tumorales y sin mutaciones EGFR ni ALK-positivo.

No hay datos disponibles sobre la eficacia de la reexposición a un inhibidor del punto de control inmunitario (ICI) en caso de recurrencia de la enfermedad en pacientes que reciben atezolizumab en adyuvancia. En este contexto, el momento y el patrón de la recaída (48), así como los niveles de PD-L1 y, potencialmente, una nueva biopsia para evaluar la biología del tumor en la recurrencia, ayudarán a definir los tumores sensibles o resistentes a la ICI (47).

Hay en marcha otros estudios de fase III en adyuvancia con inhibidores de PD-L1 y PD-1: con pembrolizumab (PEARLS (49), con nivolumab (ANVIL) (40), con durvalumab MERMAID-1 (50) y MERMAID-1 (51) que podrían dilucidar aún más el papel de la inmunoterapia en el entorno adyuvante del CPNM resecable en etapa temprana.

Se han presentado los primeros resultados del ensayo KEYNOTE-091/PEARLS (IA2; fecha de corte de datos de 20 de septiembre de 2021) (52). En este estudio multicéntrico, aleatorizado de fase III, en pacientes con CPNM en estadio IB (T ≥ 4 cm), II o IIIa completamente resecado según 7ª AJCC seguido de quimioterapia adyuvante estándar, ECOG PS 0-1 y cualquier expresión de PD-L1, se aleatorizaron 1:1 a recibir pembrolizumab 200 mg o placebo cada 3 semanas (18 dosis (~1 año)). Los criterios de valoración primarios duales fueron la SLE en todos los pacientes aleatorizados y en pacientes con PD-L1 TPS $\geq 50\%$. Pembrolizumab administrado durante un año mostró una mejora significativa en la SLE en la población global aleatorizada con CPNM en estadio IB resecado (≥ 4 cm)-IIIa (7ª AJCC) independientemente de la expresión de PD-L1 (mediana de 53,6 frente a 42,0 meses; HR 0,76, IC 95% 0,63-0,91, p = 0,0014), pero no en el subgrupo con alta expresión de PD-L1 (no se alcanzó la mediana de SLE en ninguno de los brazos con expresión de PD-L1 TPS $\geq 50\%$, HR 0,82; IC 95%: 0,57-1,18; p= 0,14) (52). Con solo 209 eventos, la SG en la población global aleatorizada no alcanzó la significación estadística (tasa de SG a los 18 meses del 91,7% vs. 91,3%; HR 0,87; IC 95% 0,67-1,15; p= 0,17). El perfil de seguridad de pembrolizumab fue el esperado. Los EA fueron de grado ≥ 3 en el 34,1% de los pacientes del grupo de pembrolizumab frente al 25,8% del grupo de placebo y llevaron a la suspensión en el 19,8% frente al 5,9%; y los EA relacionados con el tratamiento de grado 5 fueron del 0,7% frente al 0% (52).

Para una población seleccionada de pacientes con CPNM resecable en etapa temprana, dirigidos a un factor oncogénico específico, se pueden lograr mejoras sobre el modesto beneficio de la quimioterapia basada en platino en el entorno adyuvante. El ensayo ADAURA mostró que los pacientes con CPNM con mutación del EGFR lograron mejoras significativas en la SLE (HR = 0,20; $p < 0,001$) con la adición de osimertinib adyuvante con o sin quimioterapia basada en platino después de la cirugía (13). Osimertinib es el primer EGFR-TKI aprobado como tratamiento adyuvante en pacientes adultos con CPNM estadios IB-III A tras la resección completa del tumor que presenta mutaciones activadoras del EGFR (Ex19del o L858R), con o sin quimioterapia adyuvante previa, hasta la recurrencia de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta 3 años, en base a los resultados del ensayo clínico ADAURA de fase III aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (13). En este ensayo, osimertinib mostró una mejora estadística y clínicamente significativa en la SLE en la población objetivo primaria (estadios II y III A), con una mediana de SLE no alcanzada en el grupo de osimertinib y de 19,6 meses en el grupo de placebo, tras una mediana de seguimiento de 22,1 meses y de 14,9, respectivamente (11,2% de eventos en el grupo de osimertinib y 54,9% en el grupo de placebo) y una HR de 0,17; IC del 99,06%, 0,11 a 0,26; $p < 0,0001$. En pacientes con enfermedad en estadios IB-III A, la HR fue de 0,20; IC del 99,12%, 0,14 a 0,30; $p < 0,0001$ (mediana de SLE no alcanzada en el brazo de osimertinib y de 27,5 meses en el brazo de placebo, tras una mediana de seguimiento de 22,5 y de 18,7, respectivamente). Los datos de SG en el momento del análisis de resultados eran muy inmaduros (HR 0,48; IC del 99,98%: 0,12, 1,98; $p=0,0553$) y se consideran exploratorios, atendiendo al procedimiento de prueba jerárquico realizado. Los pacientes con enfermedad en estadio II (HR: 0,17) y III A (HR: 0,12) parecen beneficiarse más que los pacientes con enfermedad en estadio IB (HR: 0,39). El beneficio en SLE con osimertinib se observó independientemente de si los pacientes recibieron quimioterapia adyuvante o no. Osimertinib representa la primera opción de tratamiento dirigida por biomarcadores en cáncer de pulmón con mutación de EGFR en etapa temprana. No existe evidencia de eficacia de su uso en sustitución de la adyuvancia basada en platino para pacientes que son candidatos y pueden recibirla.

Hasta el momento, IMpower010 es el primer estudio aleatorizado de fase III que muestra una mejora significativa en la SLE con inmunoterapia adyuvante después de quimioterapia adyuvante en pacientes con CPNM resecado en etapa temprana. La selección del subgrupo de pacientes con PD-L1 $\geq 50\%$ para la indicación aprobada puede justificarse por la falta de consistencia del resultado en los pacientes con PD-L1 entre 1% y 49%, que no parecen beneficiarse del tratamiento. La diferencia según PD-L1 presenta una clara plausibilidad biológica y consistencia con los resultados previos de la inmunoterapia en pacientes con enfermedad avanzada. Sin embargo, las limitaciones del estudio ya comentadas por el momento, no permiten poner de manifiesto un posible beneficio clínico relevante para los pacientes a largo plazo, si bien, aunque los resultados de SG son

inmaduros, en tumores con alta expresión de PD-L1 la supervivencia con atezolizumab respecto a placebo es mayor a los 3 años (89% vs. 78%) y a los 5 años (85% vs. 68%) (22).

Conclusión

Atezolizumab en monoterapia como tratamiento adyuvante después de una resección completa y quimioterapia estándar basada en platino en pacientes adultos con CPNM estadio II-IIIa con alto riesgo de recurrencia cuyos tumores tienen expresión de PD-L1 \geq 50% en las células tumorales y sin mutaciones EGFR ni ALK-positivo, ha mostrado mejorar la supervivencia libre de enfermedad (SLE) respecto al mejor tratamiento de soporte (BSC, por siglas en inglés, *best supportive care*) en el estudio de fase III IMpower010. Tras una mediana de seguimiento de 32 meses, la mediana de SLE no se alcanzó en el brazo de atezolizumab y fue de 37,3 meses en el brazo de BSC (HR = 0,49; IC 95%: 0,29 - 0,81; p = 0,0045). Las tasas de SLE de atezolizumab vs. BSC a los tres años fueron del 75,1% vs. 50,4%, respectivamente. Estos resultados se consideran relevantes, aunque todavía son inmaduros. Los resultados de SG (exploratorios) son aún muy inmaduros (HR = 0,388 (IC 95%: 0,184-0,818); p = 0,0100). Las tasas de SG de atezolizumab vs. BSC a los tres años fueron del 91,05% vs. 76,3%, respectivamente.

Por el momento, se desconoce si el retraso en el tiempo hasta recurrencia tiene un impacto en términos de SG. Sin embargo, debe tenerse presente que en este escenario adyuvante, el beneficio en SG tardaría mucho en ponerse de manifiesto.

El perfil de seguridad de atezolizumab en el entorno adyuvante fue el esperado y en línea con el previo conocido en el contexto avanzado, sin que se hayan detectado nuevas reacciones adversas. No obstante, las reacciones adversas que llevaron a suspender, modificar o interrumpir alguna dosis, así como las reacciones adversas inmunomediadas fueron más frecuentes que en la población con CPNM avanzado/metastásico. Las reacciones adversas más frecuentes fueron: tos, pirexia, hipotiroidismo, aumento de AST/ALT, artralgia y prurito y los EA inmunomediados más comunes fueron: erupción cutánea, hipotiroidismo, anomalías hepáticas de laboratorio e hipertiroidismo.

No se disponen de datos de calidad de vida. El impacto y la aceptabilidad de los efectos adversos en un entorno adyuvante, debe valorarse individualmente.

Con los datos disponibles, teniendo en cuenta las limitaciones de los análisis de subgrupos, que se trata de un análisis provisional sin datos de SLE a largo plazo y sin datos confirmatorios de SG, atezolizumab en monoterapia podría ser una opción de tratamiento adyuvante en pacientes adultos con CPNM reseccionado estadio II-IIIa con alta expresión de PD-L1 (\geq 50%), una vez completada la quimioterapia adyuvante estándar basada en platino, y sin mutaciones activadoras de EGFR o ALK positivo y con buen estado funcional (ECOG 0-1). En el entorno adyuvante, el tratamiento con atezolizumab se mantendrá en ausencia

de recaída o toxicidad inaceptable, durante un periodo máximo de un año. Dadas las incertidumbres, es necesario valorar en cada paciente la necesidad de adelantar el tratamiento con inmunoterapia o dejarlo para más líneas posteriores.

En los pacientes que no sean subsidiarios de quimioterapia adyuvante, atezolizumab no estaría indicado. Atezolizumab no debe sustituir a la adyuvancia con quimioterapia.

La selección de los pacientes candidatos debe ajustarse a los pacientes con alto riesgo de recidiva que se incluyen en la indicación terapéutica y reflejan la población de pacientes candidatos al tratamiento con atezolizumab en adyuvancia:

- CPNM estadio II-III A 7^a AJCC: tamaño del tumor ≥ 5 cm;
- o tumores de cualquier tamaño que se acompañan de un estado N1 o N2;
- o tumores que son invasivos de las estructuras torácicas (invaden directamente la pleura parietal, la pared torácica, el diafragma, el nervio frénico, la pleura mediastínica, el pericardio parietal, el mediastino, el corazón, los grandes vasos, la tráquea, el nervio laríngeo recurrente, el esófago, el cuerpo vertebral, la carina);
- o tumores que afectan al bronquio principal < 2 cm distal a la carina pero sin afectación de la carina;
- o tumores que se asocian a atelectasia
- o neumonitis obstructiva de todo el pulmón; o tumores con nódulo(s) separado(s) en el mismo lóbulo o en un lóbulo ipsilateral diferente al primario.

El estudio no incluyó pacientes con estado N2 con tumores que invadían el mediastino, el corazón, los grandes vasos, la tráquea, el nervio laríngeo recurrente, el esófago, el cuerpo vertebral, la carina o con nódulos tumorales separados en un lóbulo ipsilateral diferente.

Se debe tener en cuenta que por el momento, hay incertidumbre en la magnitud del beneficio de atezolizumab en el entorno adyuvante en términos de supervivencia y del impacto en las recurrencias posteriores dada la inmadurez de los resultados. Se deberán proporcionar los resultados del análisis final de SLE, y datos más maduros de SG.

Se espera que datos más maduros de SLE y SG y a más largo plazo podrán confirmar si añadir un año de tratamiento con atezolizumab a la terapia basada en platino disminuye el riesgo de recidiva o retrasa su aparición y asignarle su lugar en terapéutica.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

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

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), el Grupo Español de Cáncer de Pulmón (GECP), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Alianza General de Pacientes (AGP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), el Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPAC), la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC), y la Asociación Española de Afectados de Cáncer de Pulmón (AEACaP) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla A. Resultados de eficacia del estudio IMpower010 (fecha corte datos: 21 de enero de 2021).

| | Atezolizumab | BSC |
|--|-------------------|-------------------|
| Primary Endpoint | | |
| DFS in PD-L1 SP263 ≥ 1% TC Stage II-III A | n = 248 | n = 228 |
| Patients with event (%) | 88 (35,5%) | 105 (46,1%) |
| Median DFS (95% CI), months | NE (36,1; NE) | 35,3 (29,0; NE) |
| Stratified HR (95% CI) | 0,66 (0,50; 0,88) | |
| p-value (Stratified Log-rank) | 0,0039 | |
| 3-year DFS % (95% CI) | 60,0 (52,8; 67,1) | 48,2 (40,7; 55,7) |
| DFS in Stage II-III A | n = 442 | n = 440 |
| Patients with event (%) | 173 (39,1%) | 198 (45,0%) |
| Median DFS (95% CI), months | 42,3 (36,0; NE) | 35,3 (30,4; 46,4) |
| Stratified HR (95% CI) | 0,79 (0,64; 0,96) | |
| p-value (Stratified Log-rank) | 0,0205 | |
| DFS in ITT (Stage IB-III A) | n = 507 | n = 498 |
| Patients with event (%) | 187 (36,9%) | 212 (42,6%) |
| Median DFS (95% CI), months | NE (36,1; NE) | 37,2 (31,6; NE) |
| Stratified HR (95% CI) | 0,81 (0,67; 0,99) | |
| p-value (Stratified Log-rank) | 0,0395 | |

| Key Secondary Endpoints | | |
|---|-------------------|-----------------|
| OS ITT (Stage IB-III A) | n = 507 | n = 498 |
| Patients with event (%) | 97 (19,1%) | 90 (18,1%) |
| Median OS (95% CI), months | NE (NE) | NE (NE) |
| Stratified HR (95% CI) | 1,07 (0,80; 1,42) | |
| DFS in PD-L1 SP263 ≥ 50% TC Stage II-III A | n = 115 | n = 114 |
| Patients with event (%) | 28 (24,3%) | 52 (45,6%) |
| Median DFS (95% CI), months | NE (42,3; NE) | 35,7 (29,7; NE) |
| Unstratified HR (95% CI) | 0,43 (0,27; 0,68) | |
| Key Exploratory Endpoint | | |
| OS in PD-L1 SP263 ≥ 1% TC Stage II-III A | n = 248 | n = 228 |
| Patients with event (%) | 42 (16,9%) | 48 (21,1%) |
| Median OS (95% CI), months | NE (NE) | NE (NE) |
| Stratified HR (95% CI) | 0,77 (0,51; 1,17) | |

BSC = best supportive care; DFS = disease-free survival; HR = hazard ratio; INV = investigator; ITT = intent-to-treat; NE = not estimable; OS = overall survival; TC = tumor cell; IC = intervalo de confianza.

Tabla B. Resumen de los resultados en supervivencia libre de metástasis y supervivencia libre de enfermedad en pacientes en las diferentes poblaciones estudiadas en el ensayo clínico IMpower010 (fecha corte datos: 21 de enero de 2021): Summary of Metastasis-Free Survival and Disease-Free Survival in PD-L1 SP263 50% TC Stage II-IIIa, PD-L1 SP263 1% TC Stage II-IIIa, Stage II-IIIa, ITT, PD-L1 SP263 1-49% TC Stage II-IIIa Populations (COD: 21 January 2021).

| | Metastasis-Free Survival | | Disease-Free Survival | |
|--|--------------------------|----------------|-----------------------|----------------|
| | BSC | Atezolizumab | BSC | Atezolizumab |
| PD-L1 SP263 ≥ 50% TC Stage II-IIIa population | | | | |
| | n = 114 | n = 115 | n = 114 | n = 115 |
| Patients with event (%) | 39 (34,2%) | 18 (15,7%) | 52 (45,6%) | 28 (24,3%) |
| Median (months) (95% CI) | NE (35,3; NE) | NE (42,3; NE) | 35,7 (29,7; NE) | NE (42,3; NE) |
| Stratified HR (95% CI) | 0,42 (0,24; 0,74) | | 0,47 (0,29; 0,75) | |
| PD-L1 SP263 ≥ 1% TC Stage II-IIIa population | | | | |
| | n = 228 | n = 248 | n = 228 | n = 248 |
| Patients with event (%) | 72 (31,6%) | 66 (26,6%) | 105 (46,1%) | 88 (35,5%) |
| Median (months) (95% CI) | NE (38,3; NE) | NE (42,3; NE) | 35,3 (29,0; NE) | NE (36,1; NE) |
| Stratified HR (95% CI) | 0,72 (0,51; 1,01) | | 0,66 (0,50; 0,88) | |
| Stage II-IIIa population | | | | |
| | n = 440 | n = 442 | n = 440 | n = 442 |
| Patients with event (%) | 144 (32,7%) | 138 (31,2%) | 198 (45,0%) | 173 (39,1%) |

| | | | | |
|--|-------------------|-----------------|-------------------|-----------------|
| Median (months) (95% CI) | 46,4 (40,9; NE) | NE (38,5; NE) | 35,3 (30,4; 46,4) | 42,3 (36,0; NE) |
| Stratified HR (95% CI) | 0,86 (0,68; 1,09) | | 0,79 (0,64; 0,96) | |
| ITT population | | | | |
| | n = 498 | n = 507 | n = 498 | n = 507 |
| Patients with event (%) | 155 (31,1%) | 151 (29,8%) | 212 (42,6%) | 187 (36,9%) |
| Median (months) (95% CI) | NE (41,9; NE) | NE (42,3; NE) | 37,2 (31,6; NE) | NE (36,1; NE) |
| Stratified HR (95% CI) | 0,90 (0,72; 1,13) | | 0,81 (0,67; 0,99) | |
| PD-L1 SP263 1-49% TC Stage II-IIIa population | | | | |
| | n = 114 | n = 133 | n = 114 | n = 133 |
| Patients with event (%) | 33 (28,9%) | 48 (36,1%) | 53 (46,5%) | 60 (45,1%) |
| Median (months) (95% CI) | NE (38,3; NE) | 36,5 (32,8; NE) | 31,4 (24,0;;NE) | 32,8 (29,4; NE) |
| Stratified HR (95% CI) | 1,00 (0,64; 1,57) | | 0,85 (0,58; 1,23) | |

BSC = best supportive care; CI = confidence interval; HR = hazard ratio; ITT = intent-to-treat; NE = not estimable; PD L1 = programmed death-ligand 1; TC = tumor cells.

Tabla C. Resumen de seguridad en la población evaluable de seguridad.

| | Atezolizumab group (n = 495) | Best supportive care group (n = 495) |
|---|---|---|
| Adverse event | | |
| Any grade | 459 (93%) | 350 (71%) |
| Grade 3–4 | 108 (22%) | 57 (12%) |
| Serious | 87 (18%) | 42 (8%) |
| Grade 5 | 8 (2%)* | 3 (1%)† |
| Led to dose interruption of atezolizumab | 142 (29%) | |
| Led to atezolizumab discontinuation | 90 (18%) | |
| Immune-mediated adverse events | | |
| Any grade | 256 (52%) | 47 (9%) |
| Grade 3–4 | 39 (8%) | 3 (1%) |
| Required the use of systemic corticosteroids‡ | 60 (12%) | 4 (1%) |
| Led to discontinuation | 52 (11%) | 0 |

Data are n (%).

* Interstitial lung disease, multiple organ dysfunction syndrome, myocarditis, and acute myeloid leukaemia (all four events related to atezolizumab), and pneumothorax, cerebrovascular accident, arrhythmia, and acute cardiac failure.

† Pneumonia; pulmonary embolism; and cardiac tamponade and septic shock in the same patient.

‡ Atezolizumab-related.

Tabla D. Efectos adversos informados con mayor frecuencia en los grupos de atezolizumab o mejor atención de apoyo en el ensayo IMpower010*

| | Atezolizumab group (n = 495) | | | Best supportive care group (n = 495) | | |
|---|---------------------------------|--------------------|---------------|---|--------------------|---------------|
| | All grades EA | EA Grade 3-4 | EA Grade 5 | All grades EA | EA Grade 3-4 | EA Grade 5 |
| Any cause | 459 (93%) | 108 (22%) | 8 (2%)† | 350 (71%) | 57 (12%) | 3 (1%)‡ |
| Cough | 66 (13%) | 0 | 0 | 46 (9%) | 0 | 0 |
| Pyrexia | 65 (13%) | 4 (1%) | 0 | 11 (2%) | 1 (<1%) | 0 |
| Hypothyroidism | 55 (11%) | 0 | 0 | 3 (1%) | 0 | 0 |
| Alanine aminotransferase increased | 53 (11%) | 8 (2%) | 0 | 16 (3%) | 1 (<1%) | 0 |
| Arthralgia | 52 (11%) | 2 (<1%) | 0 | 26 (5%) | 0 | 0 |
| Pruritus | 51 (10%) | 0 | 0 | 3 (1%) | 0 | 0 |
| Nasopharyngitis | 33 (7%) | 0 | 0 | 50 (10%) | 0 | 0 |

Data are n (%).

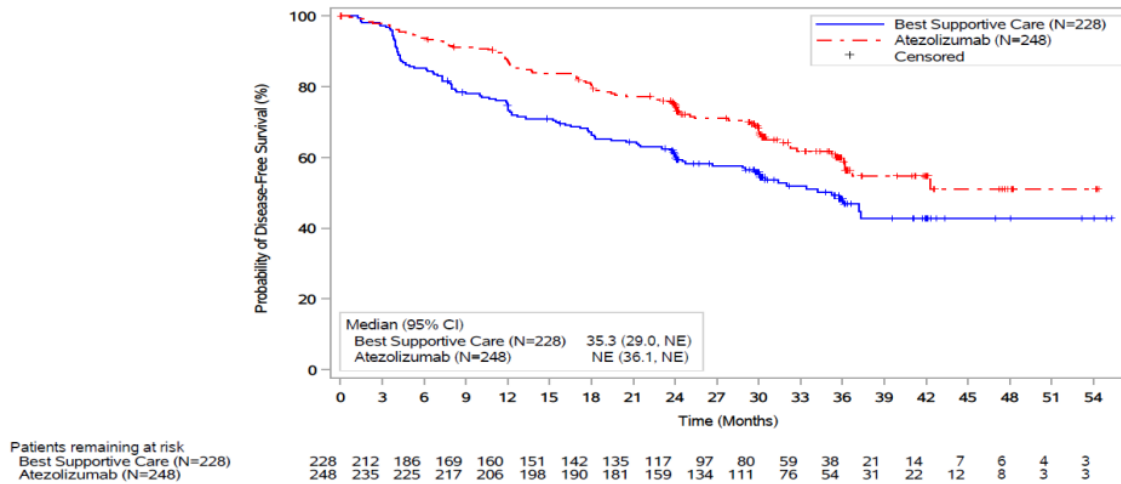
* Includes all-grade adverse events occurring in 10% or more of patients in either group, along with corresponding frequencies for grade 3–4 and grade 5 events.

† Interstitial lung disease, multiple organ dysfunction syndrome, myocarditis, and acute myeloid leukaemia (all four events related to atezolizumab), and pneumothorax, cerebrovascular accident, arrhythmia, and acute cardiac failure.

‡ Pneumonia; pulmonary embolism; and cardiac tamponade and septic shock in the same patient.

Figura A1. Análisis de Kaplan-Meier de SLE en la variable principal: Pacientes con CPNM estadio II-IIIa con expresión de PD-L1 $\geq 1\%$ de las células tumorales con el test SP263 IHC; análisis intermedio con fecha de corte 21 enero 2021.

Table 31: Kaplan-Meier Plot of Disease-Free Survival (PD-L1 SP263 $\geq 1\%$ TC, Stage II-IIIa Population, ITT population) (COD: 21 January 2021)



Referencias

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2022. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2022. Jan;72(1):7-33
2. Informe SEOM: Las cifras del Cáncer en España 2022 [Internet]. Disponible en: https://seom.org/images/LAS_CIFRAS_DEL_CANCER_EN_ESPANA_2022.pdf
3. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, et al. ESMO Guidelines. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Originally published in 2018. *Ann Oncol* 2018; 29(Suppl 4): iv192–iv237 D. Updated version published 15 September 2020 by the ESMO Guidelines Committee. Disponible en: ESMO-CPG-mNSCLC-15SEPT2020.pdf
4. Majem M, Juan O, Insa A, Reguart N, Trigo JM, Carcereny E, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (2018). *Clin Transl Oncol*. 2019 Jan;21(1):3-17. doi: 10.1007/s12094-018-1978-1.
5. Osmani L, Askin F, Gabrielson E, Li QK. Current WHO guidelines and the critical role of immunohistochemical markers in the subclassification of non-small cell lung carcinoma (NSCLC): Moving from targeted therapy to immunotherapy. *Semin Cancer Biol*. 2018 Oct;52(Pt 1):103-109. doi: 10.1016/j.semcancer.2017.11.019.
6. Travis WD, Brambilla E, Nicholson A, Yatabe Y, Austin J, Beasley MB, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors. *Journal of Thoracic Oncology* 2018, Volume 10, Issue 9, 1243-1260. DOI: <https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000630>
7. Herbst RS, Heymach JV, Lippman SM. Lung Cancer. *N Engl J Med* 2008; 359:1367-1380. DOI: 10.1056/NEJMra0802714
8. Butts CA, Ding K, Seymour L, Twumasi-Ankrah P, Graham B, Gandara D, et al. Randomized phase III trial of vinorelbine plus cisplatin compared with observation in completely resected stage IB and II non-small-cell lung cancer: updated survival analysis of JBR-10. *J Clin Oncol*. 2010 Jan 1;28(1):29-34. doi: 10.1200/JCO.2009.24.0333.
9. Kris MG, Gaspar LE, Chaft JE, Kennedy EB, Azzoli CG, Ellis PM, et al. Adjuvant Systemic Therapy and Adjuvant Radiation Therapy for Stage I to IIIA Completely Resected Non-Small-Cell Lung Cancers: American Society of Clinical Oncology/Cancer Care Ontario Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2017 Sep 1;35(25):2960-2974. doi: 10.1200/JCO.2017.72.4401.
10. Indini A, Rijavec E, Bareggi C, Grossi F. Novel treatment strategies for early-stage lung cancer: the oncologist's perspective. *J Thorac Dis*. 2020 Jun;12(6):3390-3398. doi: 10.21037/jtd.2020.02.46.
11. Remon J, Soria JC, Peters S; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer: an update of the ESMO Clinical Practice Guidelines focusing on diagnosis, staging, systemic and local therapy. *Ann Oncol*. 2021 Dec;32(12):1637-1642. doi: 10.1016/j.annonc.2021.08.1994.
12. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, Douillard JY, Shepherd FA, Stephens RJ, et al. Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation: A Pooled Analysis by the LACE Collaborative Group. *Journal of Clinical Oncology*. 2008; 26(21):3552-3559. DOI: 10.1200/JCO.2007.13.9030
13. Wu YL, John T, Grohe C, Majem M, Goldman JW, Kim SW, et al. Postoperative Chemotherapy Use and Outcomes From ADAURA: Osimertinib as Adjuvant Therapy for Resected EGFR-Mutated NSCLC. *Journal of Thoracic Oncology*. 2021;17(3): 423–433.
14. Chansky K, Detterbeck FC, Nicholson AG, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: external validation of the revision of the TNM stage groupings in the eighth edition of the TNM classification of lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2017;12:1109–1121.

15. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017;28(suppl_4):iv1-21. doi: 10.1093/annonc/mdx222.
16. Ficha técnica Tagrisso® (osimertinib). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tagrisso-epar-product-information_es.pdf. (Acceso octubre 2022).
17. Ficha técnica Tecentriq® (atezolizumab). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information_es.pdf. (Acceso agosto 2022)
18. European Public Assessment Report (EPAR). Tecentriq® (atezolizumab). Procedimiento N°. EMEA/H/C/004143/II/0064. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tecentriq-h-c-h004143-ii-0064-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
19. Felip E, Altorki N, Zhou C, et al. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB–IIIA non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2021;398: 1344–57. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02098-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02098-5). The appendix of this Article has been corrected as of Sept 23, 2021. Disponible en: [https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736\(21\)02135-8.pdf](https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(21)02135-8.pdf).
20. European Medicines Agency (EMA). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. EMA/CHMP/205/95 Rev.5. 22 September 2017. p. 23/43. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf.
21. Mauguen A, Pignon JP, Burdett S, Domerg C, Fisher D, Paulus R, et al. Surrogate Lung Project Collaborative Group. Surrogate endpoints for overall survival in chemotherapy and radiotherapy trials in operable and locally advanced lung cancer: a re-analysis of meta-analyses of individual patients' data. *Lancet Oncol.* 2013 Jun;14(7):619-26. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70158-X.
22. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Informe de evaluación SEOM de atezolizumab como tratamiento adyuvante después de quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localizado reseccionado estadios IB-IIIA con expresión de PD-L1 $\geq 50\%$ en las células tumorales. Disponible en: https://seom.org/seomcms/images/stories/Informes_SEOM/IEV_ATEZOLIZUMAB_CPNM_PDL1.pdf
23. Gyawali B, Prasad V. Making adjuvant therapy decisions with uncertain data. *Ann Oncol.* 2019 Mar 1;30(3):361-364. doi: 10.1093/annonc/mdz039.
24. ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale | Evaluation Forms v1.1 | ESMO [Internet]. [cited 2021]. Disponible en: <https://www.esmo.org/Guidelines/ESMOMCBS/Scale-Evaluation-Forms-v1.0-v1.1/ScaleEvaluation-Forms-v1.1>.
25. ESMO-MCBS Scorecards. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-305-1>.
26. NCCN Guidelines Version 3.2022 Non-Small Cell Lung Cancer. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf.
27. National Institute for Health and Care Excellence (NICE): Atezolizumab for adjuvant treatment of resected non-small-cell lung cancer. Disponible en:
28. FDA approves atezolizumab as adjuvant treatment for non-small cell lung cancer <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-atezolizumab-adjvant-treatment-non-small-cell-lung-cancer>
29. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* (2021) 71(3):209–49. doi: 10.3322/caac.21660.

30. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WE, et al. International Association for the Study of Lung Cancer Staging and Prognostic Factors Committee, Advisory Boards, and Participating Institutions; International Association for the Study of Lung Cancer Staging and Prognostic Factors Committee Advisory Boards and Participating Institutions. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2016 Jan;11(1):39-51. doi: 10.1016/j.jtho.2015.09.009.
31. The International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-Small-Cell lung cancer. *New Engl J Med* 2004;350(4):351-60. doi: 10.1056/NEJMoa031644
32. Sekihara K, Hishida T, Yoshida J, Oki T, Omori T, Katsumata S, et al. Long-term survival outcome after postoperative recurrence of non-small-cell lung cancer: who is 'cured' from postoperative recurrence? *Eur J cardio-thoracic Surg Off J Eur Assoc Cardio-thoracic Surg* 2017;52(3):522-8. doi: 10.1093/ejcts/ezx127
33. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, et al. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2004;350:351-60.
34. Winton T, Livingston R, Johnson D, et al. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005;352:2589-97.
35. Douillard JY, Rosell R, De Lena M, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIA non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006;7:719-27.
36. Wakelee HA, Dahlberg SE, Keller SM, Tester WJ, Gandara DR, Graziano SL, et al. ECOG-ACRIN. Adjuvant chemotherapy with or without bevacizumab in patients with resected non-small-cell lung cancer (E1505): an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017 Dec;18(12):1610-1623. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30691-5.
37. Kenmotsu H, Yamamoto N, Yamanaka T, Yoshiya K, Takahashi T, Ueno T, et al. Randomized Phase III Study of Pemetrexed Plus Cisplatin Versus Vinorelbine Plus Cisplatin for Completely Resected Stage II to IIIA Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2020 Jul 1;38(19):2187-2196. doi: 10.1200/JCO.19.02674
38. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2017; 377: 1919-29.
39. Chaft JE, Dahlberg SE, Khullar OV, et al. EA5142 adjuvant nivolumab in resected lung cancers (ANVIL). *J Clin Oncol* 2018; 36: TPS8581
40. Paz-Ares L, Hasan B, Dafni U, et al. A randomized, phase 3 trial with anti-PD-1 monoclonal antibody pembrolizumab (MK-3475) versus placebo for patients with early stage NSCLC after resection and completion of standard adjuvant therapy (EORTC/ETOP 1416-PEARLS). *Ann Oncol* 2017; 28: ii23.
41. Kehl KL, Zahrieh D, Yang P, Hillman SL, Tan AD, Sands JM, et al. Rates of guideline-concordant surgery and adjuvant chemotherapy among patients with early-stage lung cancer in the US ALCHEMIST study (Alliance A151216). *JAMA Oncol* 2022;8(5):717-28. doi: 10.1001/jamaoncol.2022.0039
42. Herbst RS, Giaccone G, de Marinis F, et al. Atezolizumab for firstline treatment of PD-L1-selected patients with NSCLC. *N Engl J Med* 2020; 383: 1328-393.
43. Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, et al. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387: 1837-46.
44. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2017; 389: 255-65.

45. Ardizzoni A, Azevedo S, Rubio-Viqueira B, et al. Primary results from TAIL: a global single-arm safety study of atezolizumab monotherapy in a diverse population of patients with previously treated advanced non-small cell lung cancer. *J Immunother Cancer* 2021; 9: e001865.
46. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2018; 36: 1714–68.
47. de Marinis F, Attili I, Gridelli C, Cecere F, Curcio C, Facciolo F, Spaggiari L. Incorporating atezolizumab in the adjuvant setting of non-small cell lung cancer: key discussion points from an expert multidisciplinary panel by Italian Association of Thoracic Oncology. *Front Oncol.* 2022 Jul 22;12:971042. doi: 10.3389/fonc.2022.971042.
48. Schoenfeld AJ, Antonia SJ, Awad MM, Felip E, Gainor J, Gettinger SN, et al. Clinical definition of acquired resistance to immunotherapy in patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2021;32(12):1597–607. doi: 10.1016/j.annonc.2021.08.2151
49. Paz-Ares L, O'Brien MER, Mauer M, Dafni U, Oselin K, Havel L, et al. VP3-2022: Pembrolizumab (pembro) versus placebo for early-stage non-small cell lung cancer (NSCLC) following complete resection and adjuvant chemotherapy (chemo) when indicated: Randomized, triple-blind, phase III EORTC-1416-LCG/ETOP 8-15 – PEARLS/KEYNOTE-091 study. *Ann Oncol* 2022;33(4):451–3. doi: 10.1016/j.annonc.2022.02.224
50. Peters S, Spigel D, Ahn M, et al. MERMAID-1: a phase III study of adjuvant durvalumab plus chemotherapy in resected NSCLC patients with MRD+ post-surgery. *J Thorac Oncol* 2021; 16: S258–59
51. Spigel D, Peters S, Ahn M, et al. MERMAID-2: phase 3 study of durvalumab in patients with resected, stage II-III NSCLC who become MRD+ after curative-intent therapy. *J Thorac Oncol* 2021; 16: S737–47.
52. O'Brien M, Paz-Ares L, Marreaud S, et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy for completely resected stage IB–IIIA non-small-cell lung cancer (PEARLS/KEYNOTE-091): an interim analysis of a randomised, triple-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2022;23:1274–1286. DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00518-6.