

Original Article

Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1– Selected Patients with NSCLC

Roy S. Herbst, M.D., Ph.D., Giuseppe Giaccone, M.D., Ph.D., Filippo de
Marinis, M.D., Niels Reinmuth, M.D., Alain Vergnenegre, M.D., Carlos H.
Barrios, M.D., Masahiro Morise, M.D., Enriqueta Felip, M.D., Zoran Andric, M.D.,
Sarayut Geater, M.D., Mustafa Özgüroğlu, M.D., Wei Zou, Ph.D., Alan Sandler, M.D.,
Ida Enquist, Ph.D., Kimberly Komatsubara, M.D., Yu Deng, Ph.D., Hiroshi
Kuriki, M.Sc., Xiaohui Wen, M.D., Mark McClelland, Ph.D., Simonetta Mocci, M.D.,
Ph.D., Jacek Jassem, M.D., Ph.D., and David R. Spigel, M.D.

N Engl J Med
Volume 383(14):1328-1339
October 1, 2020



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

INTRODUCCIÓN

- INHIBIDORES DE PDI Y SU LIGANDO PDL1: MONOTERAPIA O EN COMBINACION CON QUIMIOTERAPIA SON NUEVO ESTANDAR DE TRATAMIENTO.
- PEMBROLIZUMAB 1° LINEA EN MONOTERAPIA EN CPNCP EGFR Y ALK WILD TYPE EN PDL1 +50 % (APROBACION ANMAT MAYO 2020 +1%).
- 3 ESTUDIOS MOSTRARON BENEFICIO EN SG CON ATEZOLIZUMAB EN MONOTERAPIA en CPNCP AVANZADO.

Estudio OAK (NCT02008227; Barlesi et al, 2016; Rittmeyer et al, 2017): [aprobacion atezolizumab 2 linea en monoterapia, independientemente de expresion PDL1.](#)

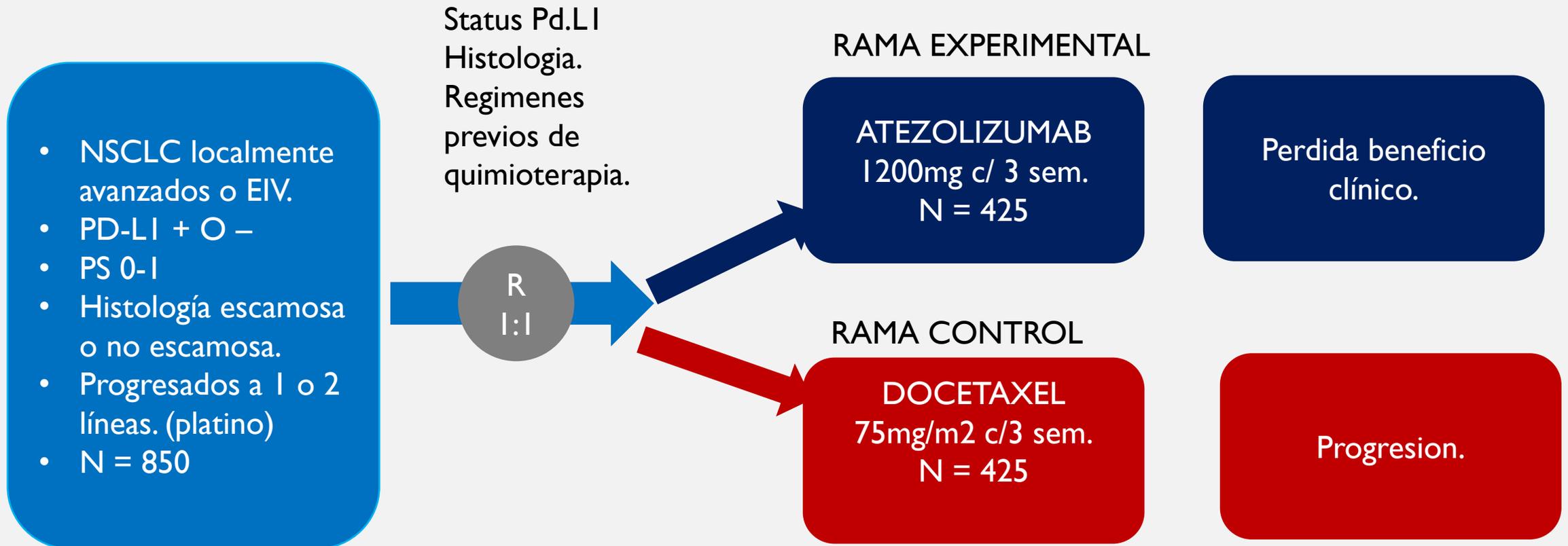
BIRCH : fase II

POPLAR : fase II

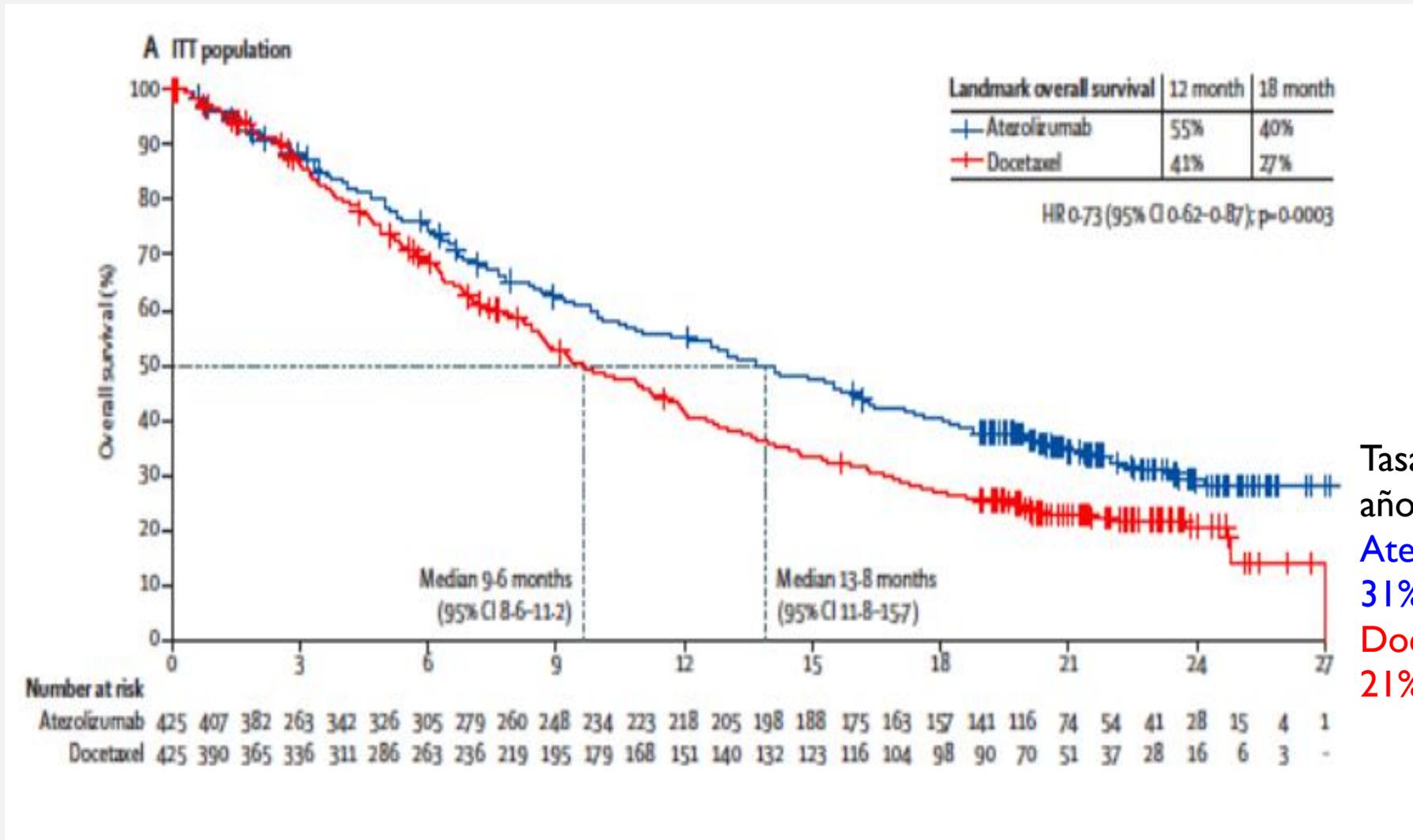
OAK:

INHIBIDOR de PDL1 en NSCLC AVANZADO, PREVIAMENTE TRATADOS.

FASE III, ABIERTO, ALEATORIZADO.



OAK: SOBREVIDA GENERAL



Tasa SG: a 2 años.
Atezolizumab
 31%.
Docetaxel
 21%

SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESION:

- No hubo diferencias estadísticamente significativas.



TASA DE RTA OBJETIVA

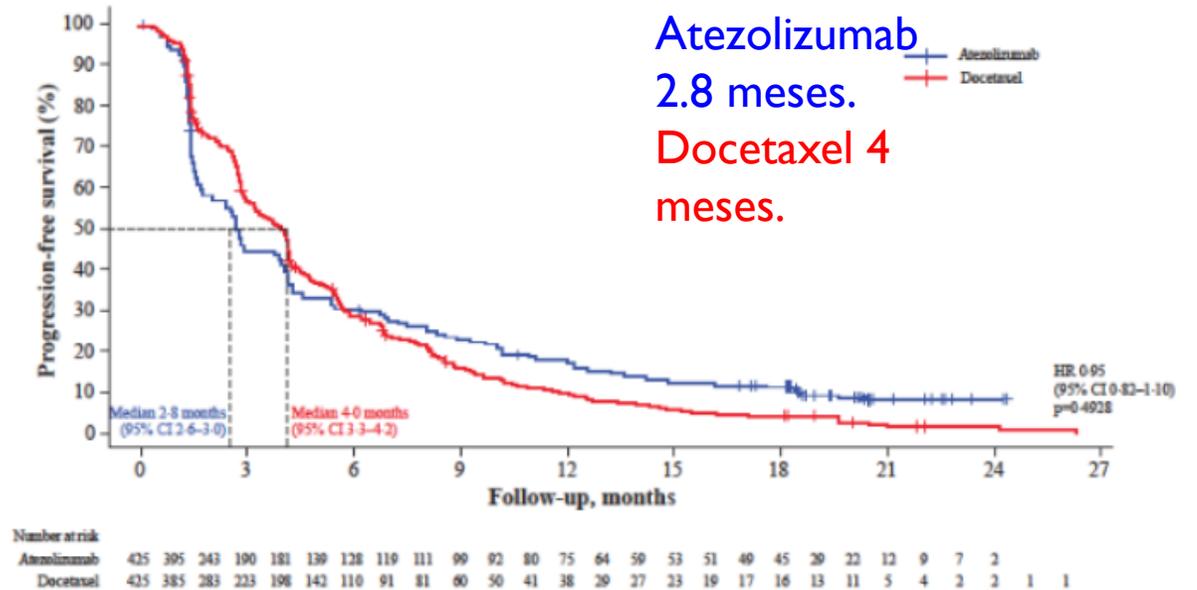
- Fue similar en ambos grupos:
13,6 % en Atezolizumab
Vs
13,4% En Docetaxel.

DURACION DE LA RTA:

Mayor en grupo
Atezolizumab 16.3 meses Vs.
6.2 meses Docetaxel.

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

A
ITT



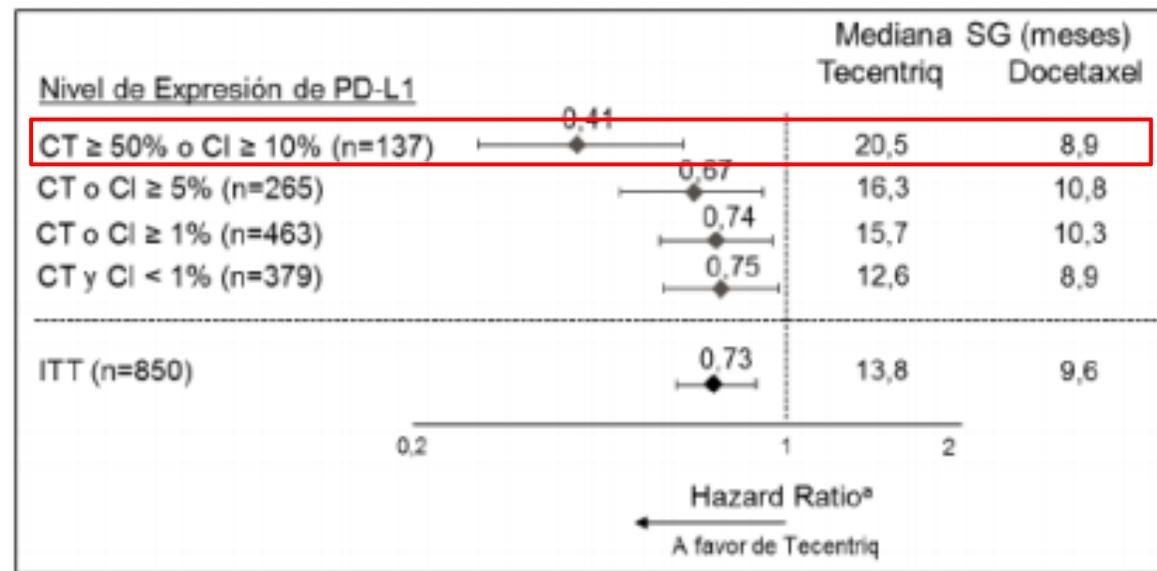
SOBREVIDA GENERAL EN **SUBGRUPO**

PDL1

Beneficio de atezolizumab sobre la quimioterapia se observa en todos los subgrupos analizados de acuerdo al nivel de expresión de PD-L1

Este beneficio aumenta a medida que lo hace la expresión del biomarcador, siendo mayor en aquellos pacientes con una expresión de PD-L1 $\geq 10\%$ en CI o $\geq 50\%$ en CT, donde se alcanzaron medianas de SG de 20,5 meses con atezolizumab vs. 8,9 meses con docetaxel (HR 0,45 [IC 95% 0,27-0,64]), lo que supone un incremento de 11,6 meses en la mediana de SG (14).

Figura 3. Forest plot de SG por subgrupos de expresión de PD-L1 (Ensayo OAK)



OAK CONCLUSIONES

- Atezolizumab: estándar de tratamiento en 2 línea en CPNCP progresados a platino.
- Mejoría en SG.
- Indicación para Histología escamosos y no escamosos.
- Beneficio en PDLI expresores y no expresores.

IMPOWER 110

- FASE III
- ALEATORIZADO
- ABIERTO
- OBJETIVO: Eficacia y seguridad de ATEZOLIZUMAB VS. QUIMIOTERAPIA a base de platino, en 1 línea, en pacientes PDL1 positivo, EGFR y ALK wild-type.
- Se utilizo ensayo IHQ Sp-142
- Análisis de eficacia por subgrupos:
 - Sp-142
 - Sp-263
 - 22C3.
 - TMB en sangre.



METODOS

CRITERIOS INCLUSIÓN

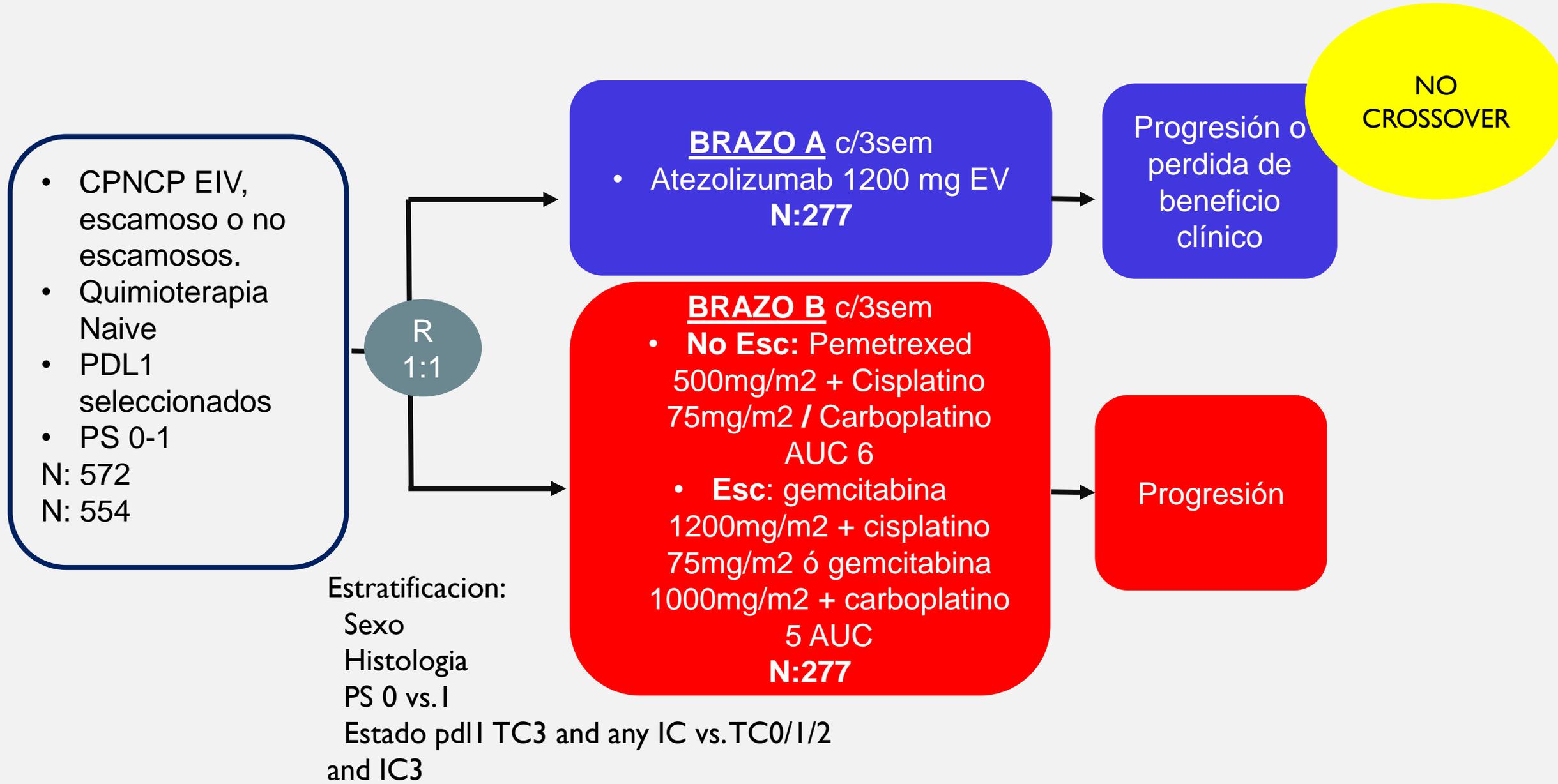
- ≥ 18
- CPNCP EIV
- Histología escamosa y no escamosa.
- PS 0-1
- Enfermedad medible por criterios RECIST.
- Sin quimioterapia previa.
- Expresión PDL1 por ensayo SP-142: $\geq 1\%$ en células tumorales, o células inmunes infiltrantes cubriendo al menos 1% del tumor.

CRITERIOS EXCLUSIÓN

- Mts. Cerebrales activas o no tratadas.
- Dolor no controlado.
- Mujeres embarazadas o lactantes
- Historia de enfermedad autoinmune
- VIH, VHB, VHC.
- Enfermedades malignas distintas del NSCLC dentro de los 5 años anteriores a la aleatorización

Inicialmente pacientes con mutaciones EGFR y ALK (debían haber recibido terapia target) fueron incluidos, pero posteriormente se los excluyo (18 pacientes) debido a que datos emergentes evidenciaron que podían no beneficiarse de tratamiento con Inhibidores de punto de control inmunitario.

IMPOWER 110: Diseño de estudio.



OBJETIVOS

OBJETIVO PRIMARIO:

1. SOBREVIDA GLOBAL en pacientes PDL1 seleccionados.
Excluyo pacientes con mutaciones EGFR y translocaciones ALK.

OBJETIVOS SECUNDARIOS:

1. SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESION: acorde con criterios RECIST 1.1
2. TRO Y DURACION DE LA RESPUESTA
3. SG Y SLP EN GRUPOS PREEESPECIFICADOS:
 - Respecto a expresión PDL1 por Ensayo SP 263.
 - Respecto a expresión PDL1 por Ensayo 22C3.
 - Respecto a tasa mutacional tumoral (TMB) en sangre.

Evaluación:

Al inicio de estudio, cada 6 semanas durante 48 semanas, y cada 9 semanas hasta:

- * PROGRESION,
- * MUERTE,
- * RETIRADA DE CONSENTIMIENTO.

DETECCION DE PDLI POR IHQ:

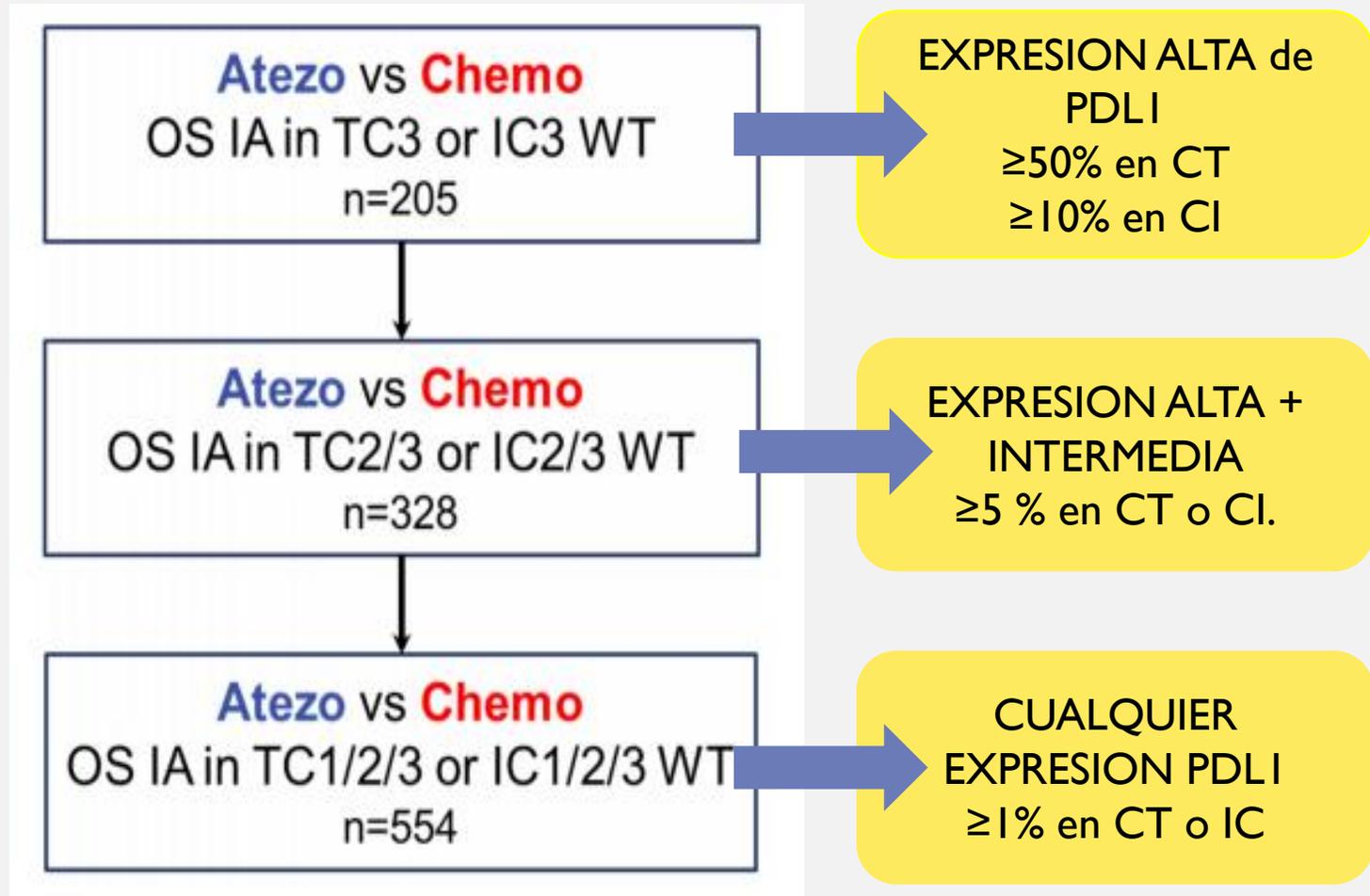
ENSAYOS:

- **Ventana SP 142:** Mide expresión de PDLI en Celulas tumorales (CT) y en células inmunes infiltrantes de tumor (CI)
- **Dako 22C3:** Mide la expresión de PDLI en Celulas tumorales.
- **Ventana SP 263:** Mide la expresiona de PDLI en Celulas tumorales.

DETECCION DE CARGA MUTACIONAL EN SANGRE

ANALISIS ESTADISTICO

- Para controlar la tasa de error de tipo I general a un nivel de significancia bilateral de 0.05, EL OBJETIVO PRIMARIO, SOBREVIDA GENERAL, SE EVALUO DE FORMA JERARQUICA.
- OBJ. SECUNDARIO: SLP solo podría ser evaluado si el objetivo primario era positivo en las 3 primeras subpoblaciones.



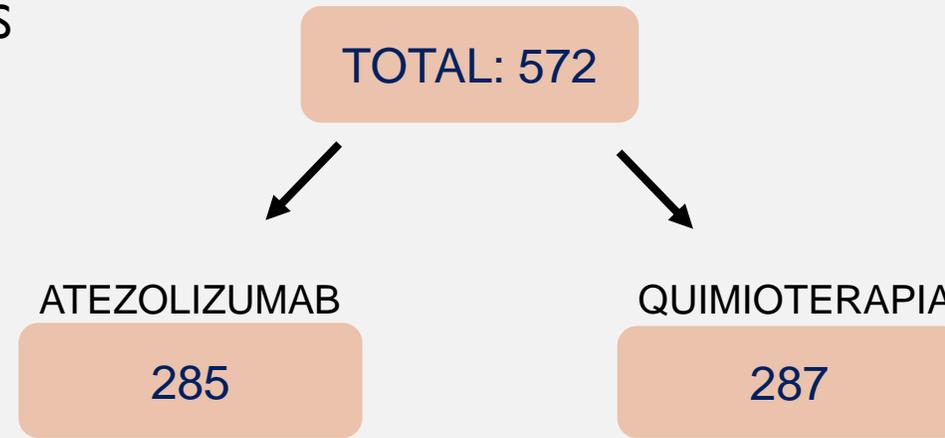
ANALISIS ESTADISTICO

- ✓ SE REALIZO ANALISIS INTERMEDIO DE SG CUANDO SE PRODUJERON APROX. 96% DE MUERTES Y UNA RELACION ENTRE EVENTOS Y PACIENTES DE 45% EN SUBPOBLACION CON ALTA EXPRESION PD-L1.
- ✓ ANALISIS DE SG Y SLP FUE ANALIZADO CON LOG-RANK TEST.
- ✓ MODELO DE REGRESION DE COX FUE UTILIZADO PARA EVALUAR HAZARD RATIO CON IC DE 95%.
- ✓ KAPLAN MEYER FUE UTILIZADO PARA ESTIMAR LAS MEDIANAS Y DURACION DE LA RESPUESTA.

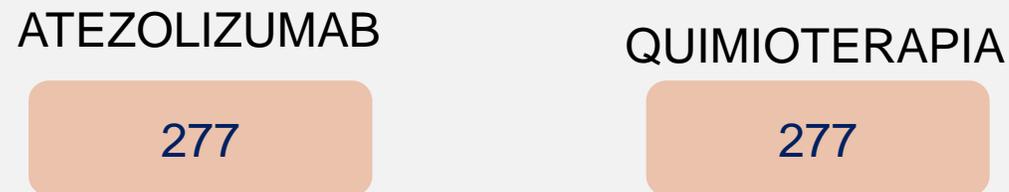
RESULTADOS

PACIENTES

- ✓ ALEATORIZACION SE REALIZO ENTRE JULIO 2015 Y FEBRERO 2018.
- ✓ EN 144 CENTROS, EN 19 PAISES.
- ✓ TOTAL DE 572 PACIENTES



18 PACIENTES (MUTACIONES EGFR Y ALK) FUERON EXCLUIDOS DE ANALISIS PRIMARIO, PERO INCLUIDOS EN ANALISIS DE SEGURIDAD.



RESULTADOS

CARACTERISTICAS DE BASE

Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of the Patients at Baseline (Population with EGFR and ALK Wild-Type Tumors).^a

Characteristic	Any PD-L1 Expression		High or Intermediate PD-L1 Expression		High PD-L1 Expression	
	Atezolizumab (N=277)	Chemotherapy (N=277)	Atezolizumab (N=166)	Chemotherapy (N=162)	Atezolizumab (N=107)	Chemotherapy (N=98)
Median age (range) — yr	64 (30–81)	65 (30–87)	63 (33–81)	65 (33–87)	63 (33–79)	66 (33–87)
Male sex — no. (%)	196 (70.8)	193 (69.7)	122 (73.5)	107 (66.0)	79 (73.8)	64 (65.3)
Race — no. (%) [†]						
White	227 (81.9)	240 (86.6)	133 (80.1)	139 (85.8)	87 (81.3)	82 (83.7)
Asian	45 (16.2)	30 (10.8)	31 (18.7)	20 (12.3)	20 (18.7)	15 (15.3)
Black	2 (0.7)	2 (0.7)	1 (0.6)	0	0	0
Unknown	2 (0.7)	5 (1.8)	1 (0.6)	3 (1.9)	0	1 (1.0)
ECOG performance-status score — no. (%) [‡]						
0	97 (35.0)	102 (36.8)	60 (36.1)	62 (38.3)	35 (32.7)	38 (38.8)
1	180 (65.0)	175 (63.2)	106 (63.9)	100 (61.7)	72 (67.3)	60 (61.2)
History of tobacco use — no. (%)						
Never	37 (13.4)	35 (12.6)	21 (12.7)	17 (10.5)	9 (8.4)	15 (15.3)
Current	74 (26.7)	81 (29.2)	38 (22.9)	52 (32.1)	20 (18.7)	29 (29.6)
Previous	166 (59.9)	161 (58.1)	107 (64.5)	93 (57.4)	78 (72.9)	54 (55.1)
Histologic type at diagnosis — no. (%)						
Nonsquamous	192 (69.3)	193 (69.7)	122 (73.5)	116 (71.6)	80 (74.8)	75 (76.5)
Squamous	85 (30.7)	84 (30.3)	44 (26.5)	46 (28.4)	27 (25.2)	23 (23.5)

RESULTADOS SG

ANALISIS INTERMEDIO DE SOBREVIDA GENERAL

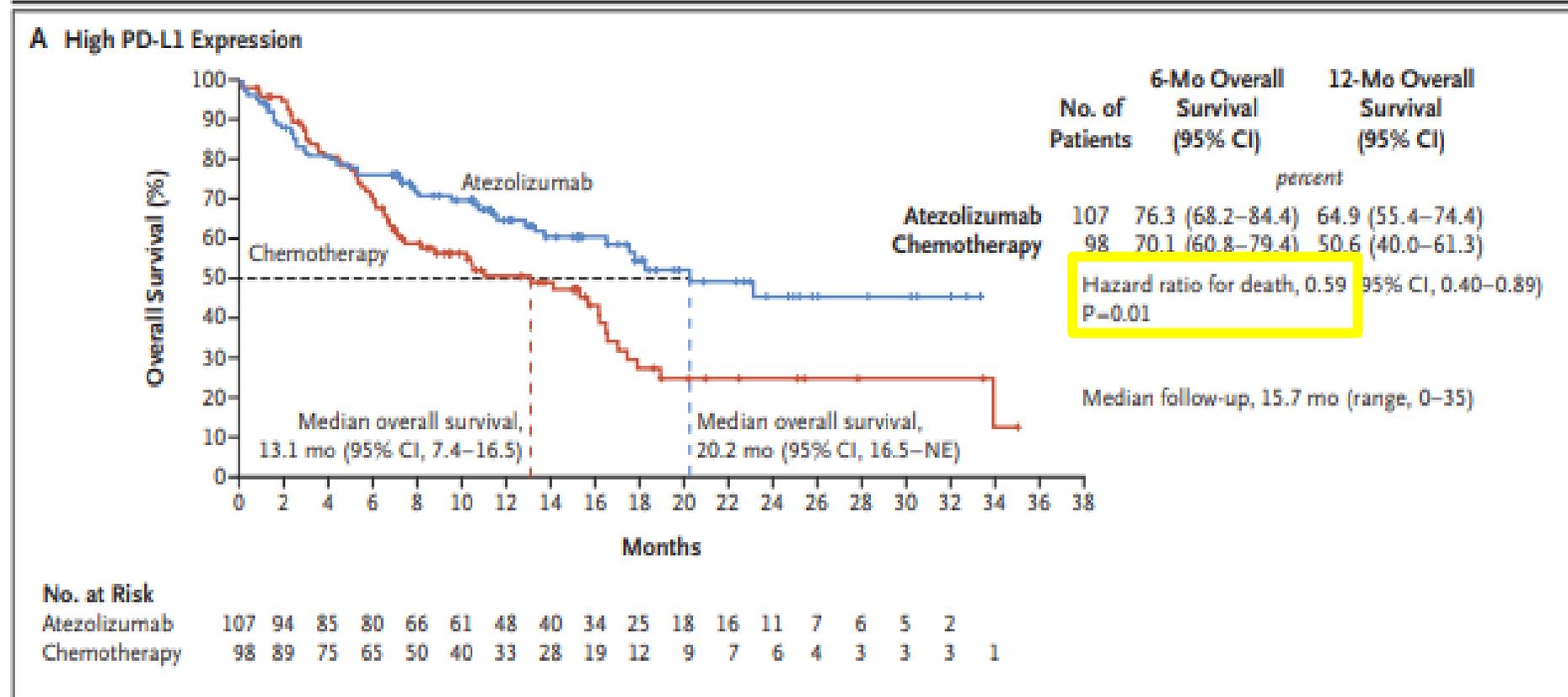
Fecha de corte 10 Septiembre 2018.

EN GRUPO DE ALTA
EXPRESION DE PD-L1

ATEZOLIZUMAB:
Mediana de SG fue de 20.2
meses.

QUIMIOTERAPIA:
Mediana de SG fue de 13.3
meses.

Diferencia de 7.1 meses a
favor de grupo de
Atezolizumab.



RESULTADOS SG

GRUPO DE ALTA O INTERMEDIA EXPRESION PD-L1



- No cruzaron el límite alfa preestablecido.

Atezolizumab SG mediana 18,2 meses.
Quimioterapia mediana de 14,9 meses.

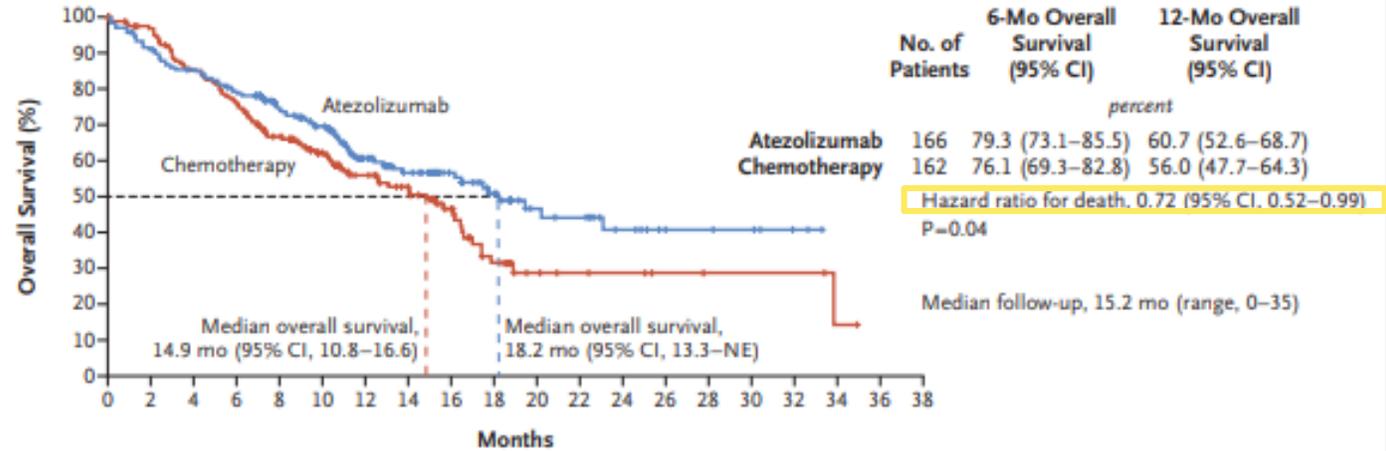
- Por lo tanto, de acuerdo con el plan de análisis estadístico, no se probó formalmente la SG entre los pacientes que tenían alguna expresión de PD-L1

CUALQUIER EXPRESION PD-L1



Atezolizumab SG mediana 17,5 meses.
Quimioterapia mediana de 14,1 meses.

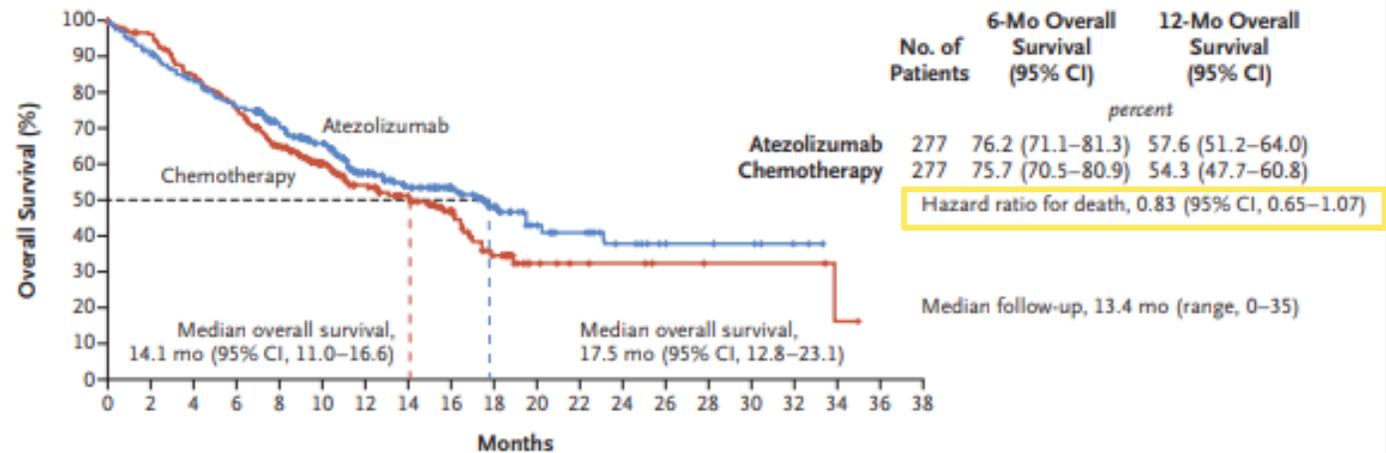
B High or Intermediate PD-L1 Expression



No. at Risk

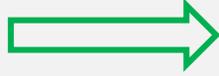
Atezolizumab	166	151	139	128	108	92	66	54	42	30	19	17	11	7	6	5	2
Chemotherapy	162	150	131	117	95	75	57	46	32	17	9	7	6	4	3	3	1

C Any PD-L1 Expression



SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESION

EN GRUPO DE
ALTA EXPRESION
DE PD-LI



Atezolizumab SLP mediana 8,1
meses.

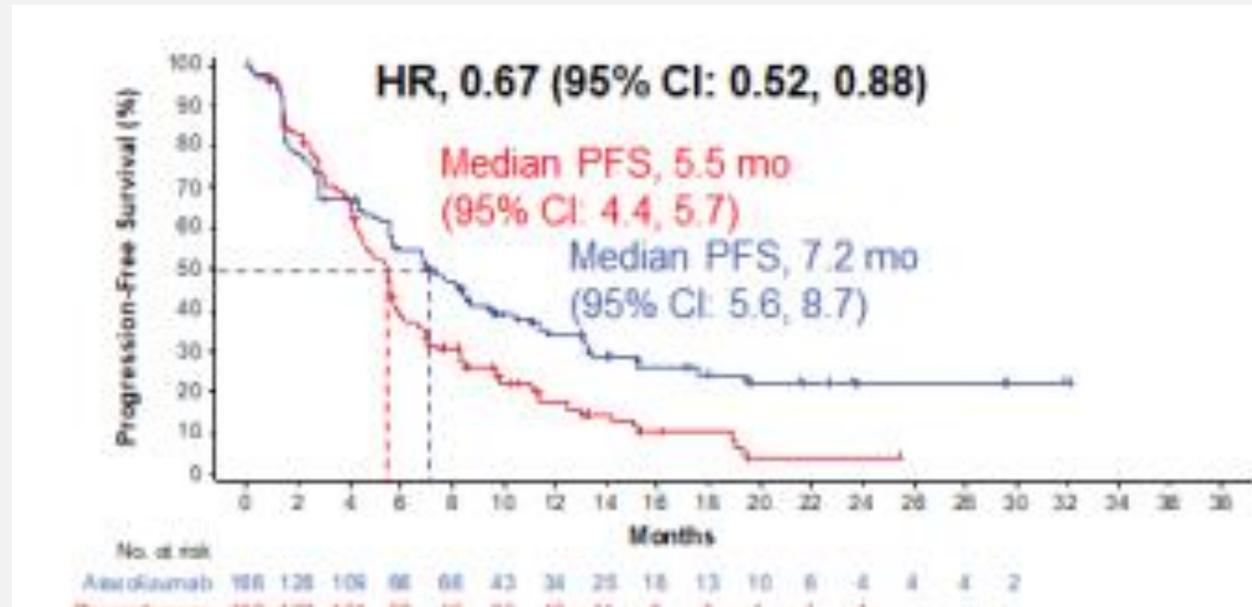
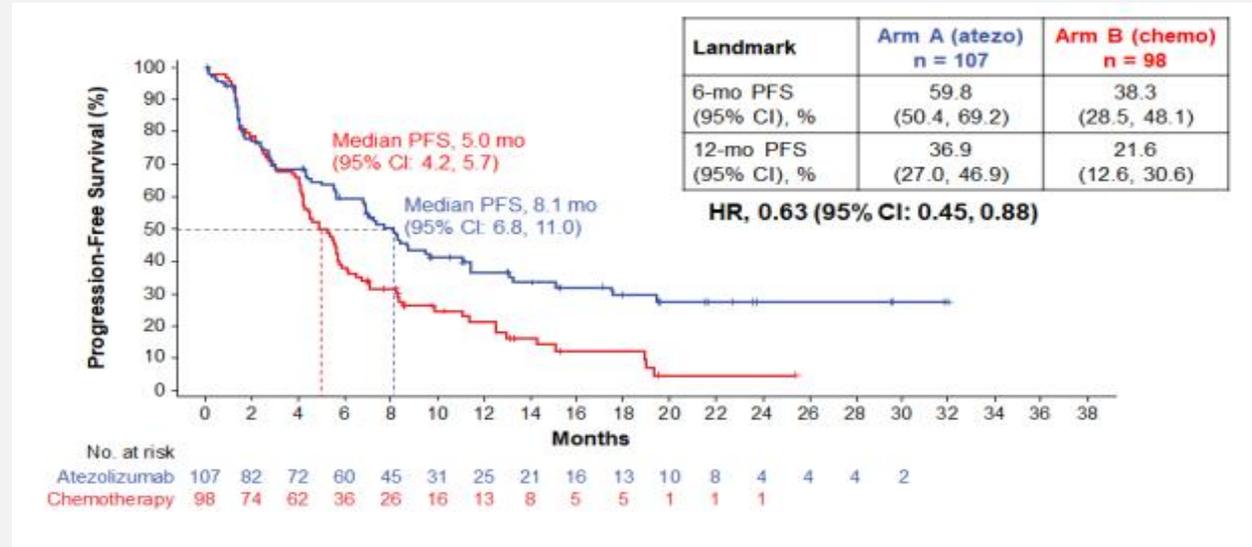
Quimioterapia mediana de 5,0
meses.

GRUPO DE ALTA O
INTERMEDIA
EXPRESION PD-LI



Atezolizumab SLP mediana 7,2
meses.

Quimioterapia mediana de 5,5
meses.

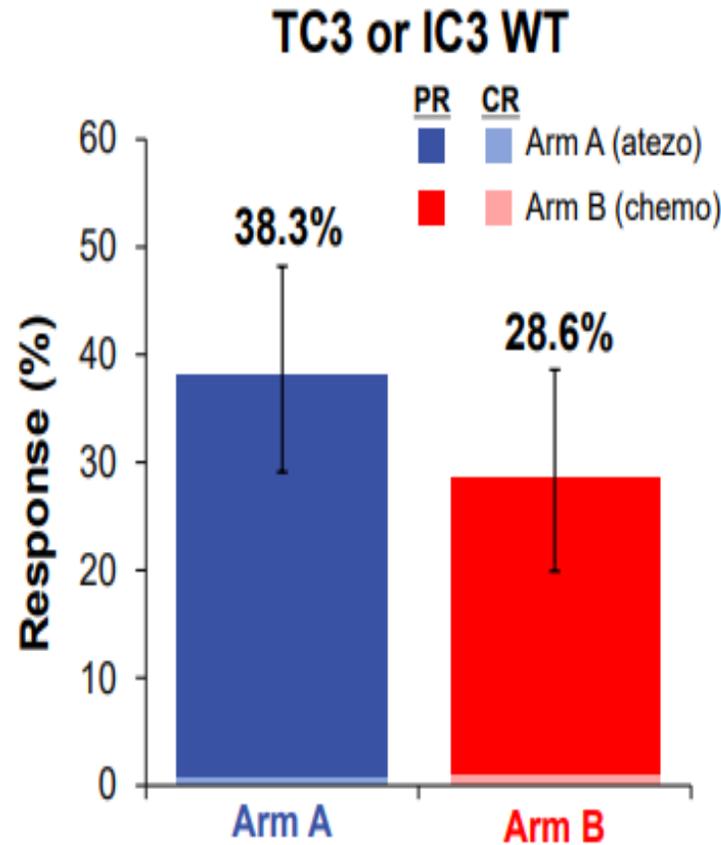


TRO Y DDR

**ALTA EXPRESION:
MAYOR TRO Y DDR EN
GRUPO ATEZOLIZUMAB**
**TRO: 38.3% en grupo
atezolizumab vs. 28,6%**
grupo quimioterapia.

**DDR: media no se ha
alcanzado en grupo de
atezolizumab, vs. 6.7
meses quimioterapia.**

Confirmed ORR and DOR



Median DOR (range), mo	Arm A (atezo)	Arm B (chemo)
Median DOR (range), mo	NE (1.8+ to 29.3+)	6.7 (2.6 to 23.9+)

	Arm A (atezo)	Arm B (chemo)
TC2/3 or IC2/3 WT	n = 166	n = 162
ORR (95% CI), %	30.7 (23.8, 38.3)	32.1 (25.0, 39.9)
Median DOR (range), mo	NE (1.8+ to 29.3+)	5.8 (2.6 to 23.9+)
TC1/2/3 or IC1/2/3 WT	n = 277	n = 277
ORR (95% CI), %	29.2 (24.0, 35.0)	31.8 (26.3, 37.6)
Median DOR (range), mo	NE (1.8+ to 29.3+)	5.7 (2.4 to 23.9+)

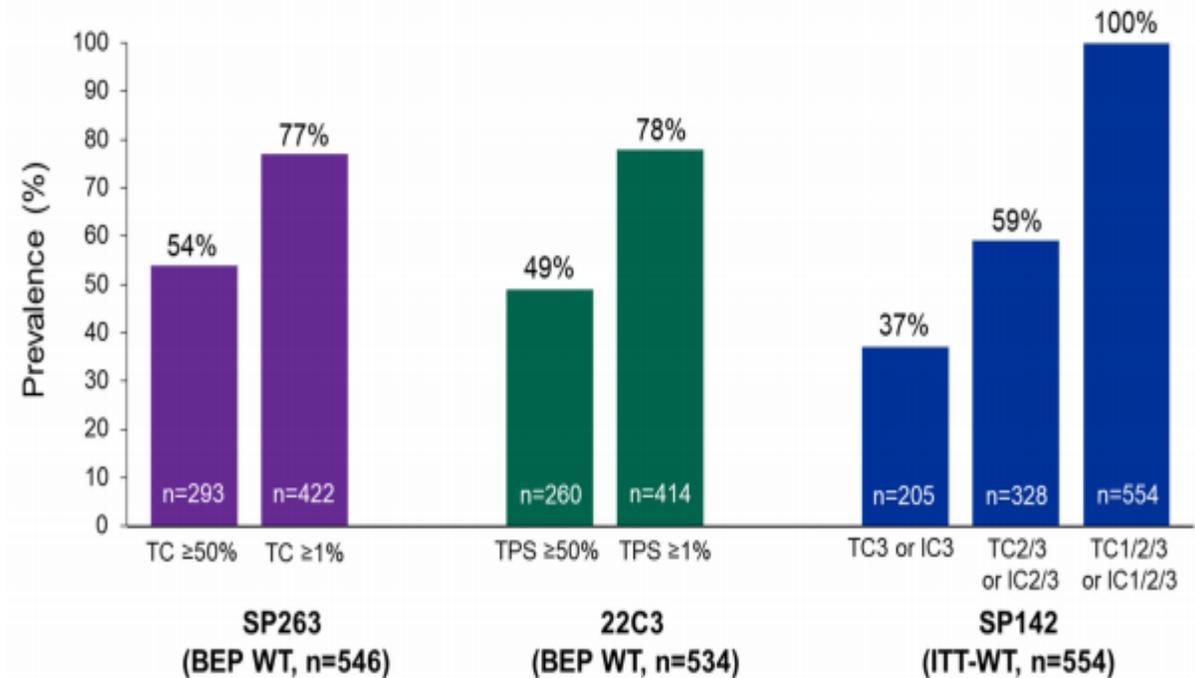
ANÁLISIS DE PDL1 POR IHQ

SE REALIZO ANALISIS DE DETECCION DE PD-L1 POR 3 ENSAYOS:

- SP 142
- SP 263
- 22C3

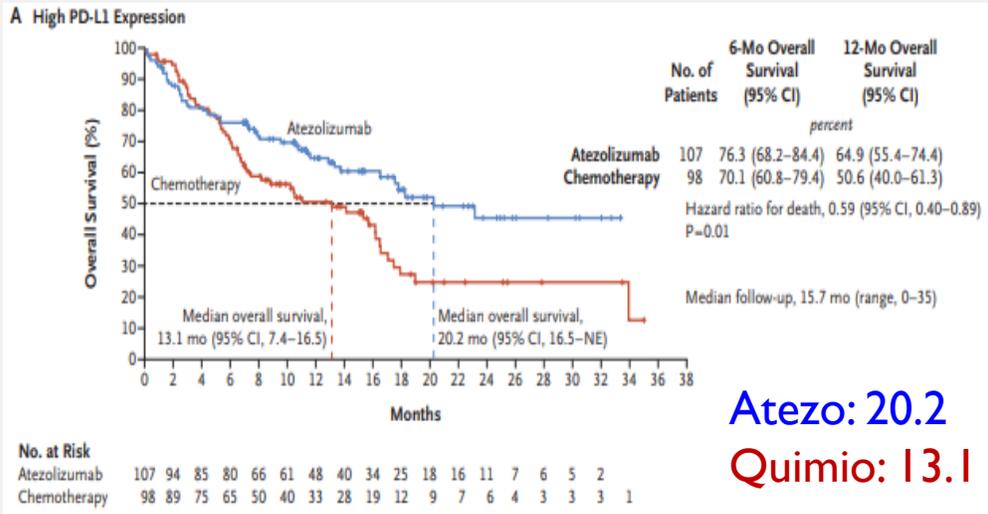
LA PREVALENCIA DE LA EXPRESION DETERMINADA POR LOS ENSAYOS **SP263** Y **22C3** FUE SIMILAR.

SP142 ES MENOS SENSIBLE PARA LA TINCION EN COMPARACION CON OTROS METODOS.

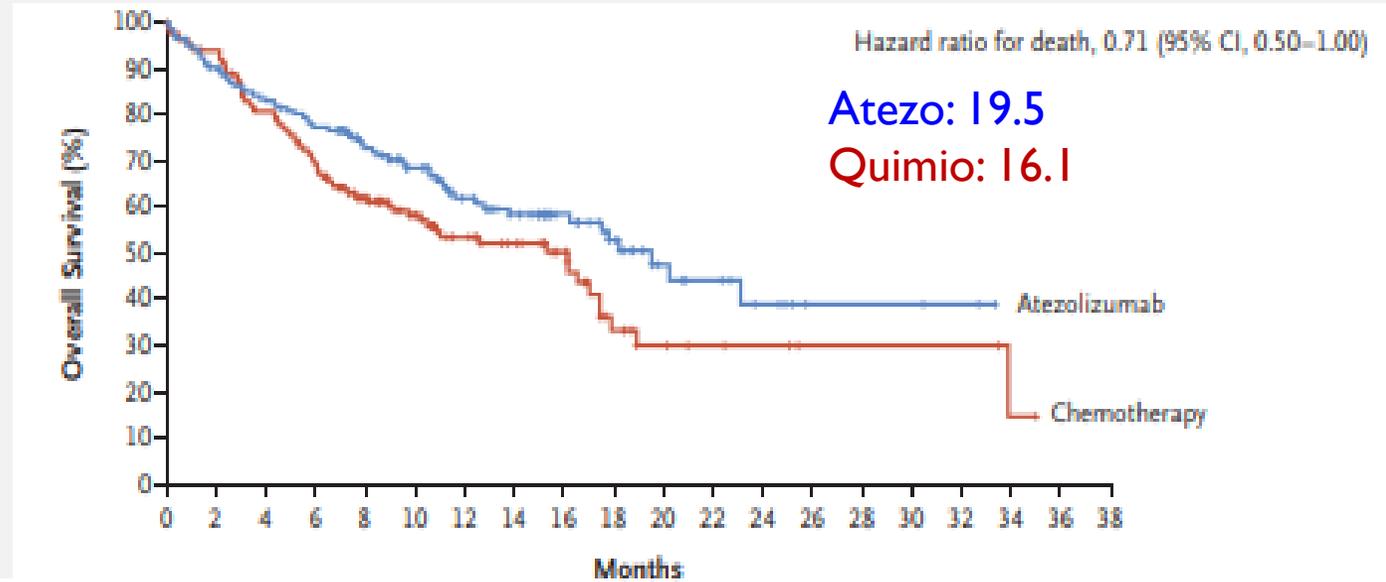


ANALISIS DE SOBREVIDA GENERAL EN PACIENTES CON ALTA EXPRESION PD-L1 SP142 vs. SP 263 vs. 22C3

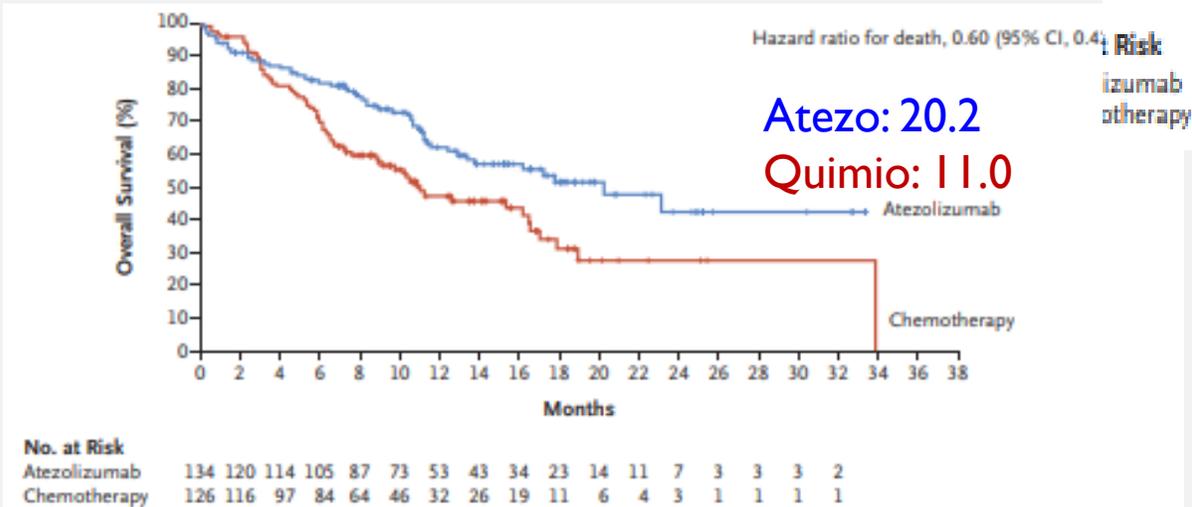
SP 142



SP263



22C3



ANÁLISIS DE LA CARGA MUTACIONAL DEL TUMOR EN SANGRE

De los 554 pacientes

389 pudieron evaluarse para determinar la carga mutacional del tumor de origen sanguíneo.

22,4% obtuvieron un bTMB de al menos 16 mutaciones/1.1 megabase (=14,5mut/mb)

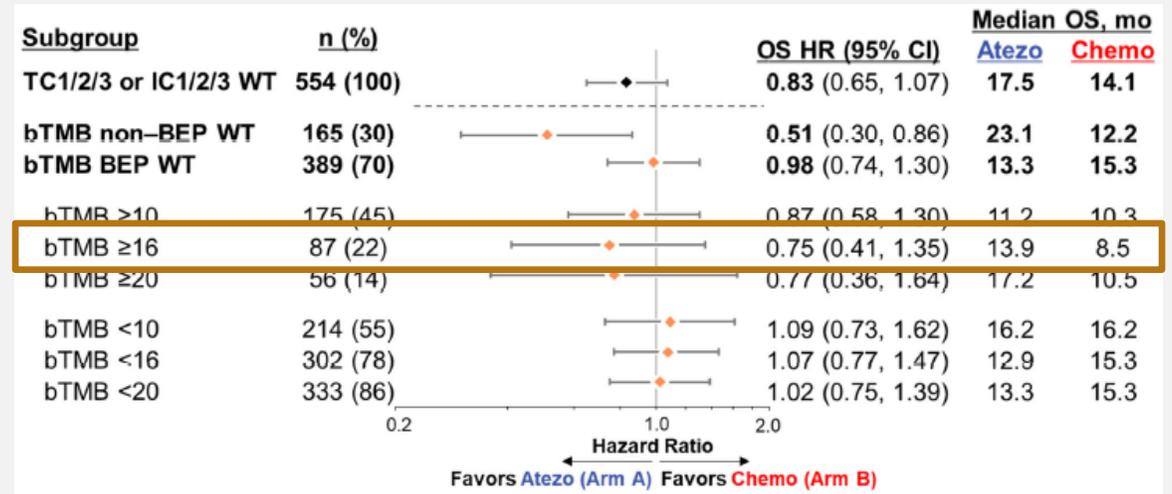


UNA POBLACIÓN DISTINTA
EN COMPARACIÓN CON LA POBLACIÓN IDENTIFICADA
COMO DE ALTA EXPRESIÓN DE PD-L1 EN EL ENSAYO
INMUNOHISTOQUÍMICO SP142 O 22C3

ANÁLISIS DE LA CARGA MUTACIONAL DEL TUMOR EN SANGRE

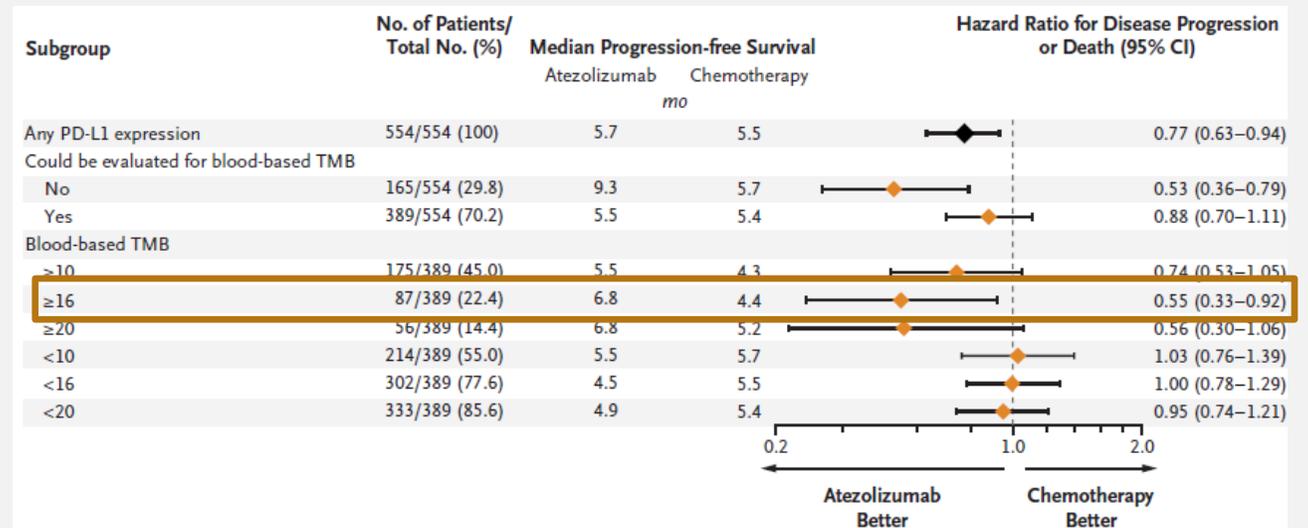
OS entre los pacientes con bTMB > 16 fue de:

13,9m EN EL GRUPO DE ATEZOLIZUMAB
8,5m EN EL GRUPO DE QUIMIOTERAPIA
 (HR 0,75; IC del 95%, 0,41 a 1,35).



PFS entre los pacientes con bTMB >16 fue de:

6,8m EN EL GRUPO DE ATEZOLIZUMAB
4,4m EN EL GRUPO DE QUIMIOTERAPIA
 (HR 0,55; IC del 95%, 0,33 a 0,92).



SEGURIDAD

EVENTOS ADVERSOS:

De cualquier grado:

90% atezolizumab

94.7% quimioterapia.

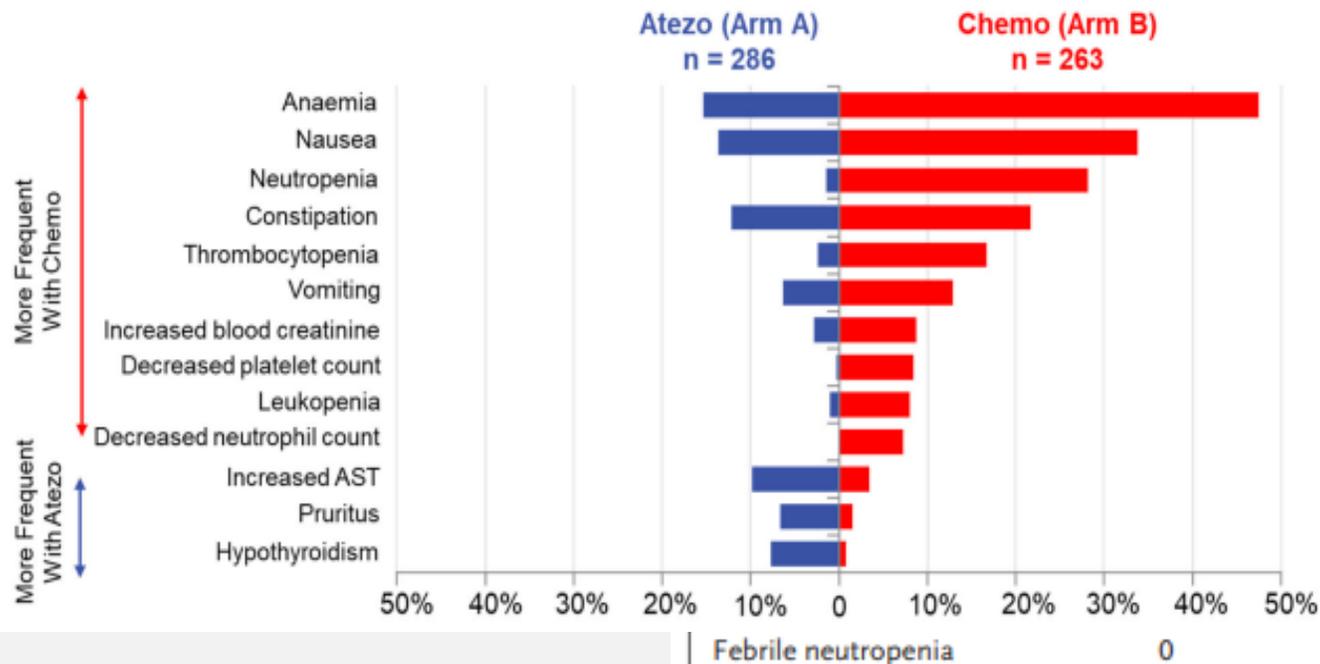
Grado 3 o 4:

30% a

52% q

Table 2. Reported Adverse Events (Safety Population).*

Adverse Event	Atezolizumab (N=286)			Chemotherapy (N=263)		
	All Grades	Grade 3 or 4	Grade 5	All Grades	Grade 3 or 4	Grade 5
	<i>number (percent)</i>					
Any adverse event	258 (90.2)	86 (30.1)	11 (3.8)	249 (94.7)	138 (52.5)	11 (4.2)
Anemia	44 (15.4)	5 (1.7)	0	125 (47.5)	48 (18.3)	0
Nausea	0	0	50 (19.0)	0	0	0
Neutropenia	0	89 (33.8)	5 (1.9)	0	5 (1.9)	0
Constipation	0	46 (17.5)	5 (1.9)	0	5 (1.9)	0
Thrombocytopenia	0	57 (21.7)	2 (0.8)	0	2 (0.8)	0
Vomiting	0	12 (4.6)	6 (2.3)	0	6 (2.3)	0
Increased blood creatinine	0	17 (6.5)	9 (3.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
Decreased platelet count	0	8 (3.0)	3 (1.1)	0	3 (1.1)	0
Leukopenia	0	44 (16.7)	19 (7.2)	0	19 (7.2)	0
Decreased neutrophil count	0	74 (28.1)	46 (17.5)	0	46 (17.5)	0
Increased AST	2 (0.7)	3 (1.1)	0	3 (1.1)	0	3 (1.1)
Pruritus	0	22 (8.4)	11 (4.2)	0	11 (4.2)	0
Hypothyroidism	0	19 (7.2)	10 (3.8)	0	10 (3.8)	0
Febrile neutropenia	0	9 (3.4)	9 (3.4)	0	9 (3.4)	0



CONCLUSIONES

- *ATEZOLIZUMAB EN I LINEA EN MONOTERAPIA, EN PACIENTES CPNCP EIV, ALTA EXPRESION PD-LI, MOSTRO SG 7.1 MESES MAYOR EN COMPARACION A QUIMIOTERAPIA.*
- MOSTRO BENEFICIO EN SLP, TRO, DDR FRENTE A QUIMIOTERAPIA.
- EL PERFIL DE SEGURIDAD OBSERVADO FUE CONSISTENTE CON EL OBSERVADO EN ESTUDIOS PREVIOS DE MONOTERAPIA CON ATEZOLIZUMAB.
- Los ensayos 22C3 y SP263 PD-LI fueron similares, mientras que el ensayo SPI42 fue menos sensible.
- El papel de CMT en sangre como un biomarcador predictivo de la respuesta a la inmunoterapia del cáncer en pacientes con CPCNP metastásico sigue siendo incierto.