Farmacia
HOSPITALARIA
Órgano oficial de expresión científica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

ORIGINALES
Artículo bilingüe inglés/español

Efectividad y seguridad en la práctica clínica de anticuerpos anti PD-1/PD-L1 en monoterapia en el cáncer de pulmón no microcítico

Clinical efficacy and safety of anti PD-1/PD-L1 antibodies as monotherapy in patients with non-small-cell lung cancer

Marta Zayas-Soriano, Manuel Bonete-Sánchez, Juan Campillo-López, Borja Marcos-Ribes, Ana Hernández-Guio, Mª Teresa Aznar-Saliente

Servicio de Farmacia, Hospital Universitario San Juan de Alicante, Alicante. España.

Autor para correspondencia
Marta Zayas Soriano
Servicio de Farmacia del Hospital Universitari Sant Joan d'Alacant
Ctra N-332, s/n.
03550 Sant Joan d'Alacant (Alicante), España.

Correo electrónico:
martazayas@live.com

DOI: 10.7399/fh.11478

Resumen

Objetivo: Evaluación de la efectividad y seguridad de inmunoterapia anti-PD-1 y anti-PD-L1 en monoterapia para pacientes con cáncer de pulmón no microcítico.
Método: Estudio observacional retrospectivo que incluyó a pacientes con cáncer de pulmón no microcítico tratados con nivolumab, pembrolizumab y atezolizumab, durante 4 años en un hospital de tercer nivel. Se recogieron variables demográficas, clínicas (clasificación en la escala del *Eastern Cooperative Oncology Group,* estadio de la enfermedad, determinación y valor de PD-1), de tratamiento (fármaco, fecha de inicio, línea de tratamiento y número de ciclos), de efectividad (fecha y estado a fin de seguimiento) y de toxicidad. Los datos se extrajeron de la historia clínica informatizada. Se calcularon las tasas de supervivencia global y de supervivencia libre de progresión para diferentes tiempos de seguimiento.
Resultados: Se incluyeron 80 pacientes, 35 con nivolumab, 32 con pembrolizumab y 13 con atezolizumab. No se alcanzaron medianas de supervivencia global. En los pacientes tratados con nivolumab, la supervivencia a los 6, 12, 18 y 49 meses fue del 79,7%, 74,0%, 65,8% y 65,8%, respectivamente. La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 15 meses. El 85,7% presentó toxicidad, siendo astenia (45,7%), hipoti-

PALABRAS CLAVE
Anticuerpo monoclonal humanizado; Cáncer de pulmón no microcítico; Nivolumab; Atezolizumab; Pembrolizumab; Inmunoterapia.

KEYWORDS
Humanized monoclonal antibody; Non-small cell lung carcinoma; Nivolumab; Atezolizumab; Pembrolizumab; Immunotherapy.

Abstract

Objective: To evaluate the efficacy and safety of anti-PD-1 and anti-PD-L1 immunotherapy agents as monotherapy in patients with non-small cell lung cancer.
Method: This was a four-year retrospective observational study that included all patients with non-small cell lung cancer treated with nivolumab, pembrolizumab, and atezolizumab in a third level hospital. Demographic, clinical (ECOG status, stage, PD-L1 expression level), therapeutic (drug, start date, line of treatment and number of cycles), efficacy (date and status at the end of follow-up) and toxicity variables were collected. Data was extracted from the patient's electronic medical record. Overall survival and progression-free survival rates for different monitoring times were calculated.
Results: The study included 80 patients, 35 on nivolumab, 32 on pembrolizumab and 13 on atezolizumab. The median overall survival was not achieved. Overall survival at 6, 12, 18 and 49 months in patients treated with nivolumab was 79.7%, 74.0%, 65.8% and 65.8%, respectively. Median progression-free survival was 15 months. Adverse events were observed in 85.7% of cases, the most common being asthenia (45.7%), hypothyroidism (25.7%) and cough (20.0%). For pembrolizumab, the ove-

BY NC SA

Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia
Articles published in this journal are licensed with a
Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.
http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos, ni tampoco por la publicación de sus artículos.

roidismo (25,7%) y tos (20,0%) las más frecuentes. Para pembrolizumab, la tasa de supervivencia global al final del seguimiento fue del 100% en primera línea y del 70,9% en segunda línea de tratamiento. La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 17 meses en primera línea y 24 meses en segunda línea de tratamiento. El 84,4% presentó toxicidad, siendo disnea (31,3%), artralgias (28,1%) y astenia (25,0%) las más frecuentes. Para atezolizumab la tasa de supervivencia global se mantuvo en 75,8% desde los 3 hasta los 7 meses. No se alcanzó la mediana de supervivencia libre de progresión; a los 3 y 6 meses, el 49,5% había progresado. El 69,2% presentó toxicidad, siendo astenia (30,8%) y tos, disnea y toxicidad cutánea (15,4%, para cada una) las más frecuentes.
Conclusiones: Se observa una tendencia de la muestra a la estabilización y cronificación de la enfermedad, hallándose una positiva y considerable tasa de supervivencia, en comparación con estudios previos. Se precisa ampliar el tamaño muestral y el tiempo de seguimiento para confirmar dicha tendencia.

rall survival rate at the end of follow-up for first- and second-line treatment was 100% and 70.9%, respectively. Median progression-free survival was 17 months in the first-line and 24 months in the second-line setting. Adverse events were observed in 84.4% of subjects, the most common ones being dyspnea (31.3%), arthralgia (28.1%) and asthenia (25.0%). The overall survival rate from 3 to 7 months remained at 75.8% for atezolizumab. Median progression-free survival could not be determined. At 3 and 6 months, 49.5% of subjects had made some progress. The most frequent adverse events included toxicity (69.2%), asthenia (30.8%), and cough, dyspnea, and skin toxicity (15.4% each).
Conclusions: Subjects showed a trend toward stabilization and chronification of the disease. A positive and considerable survival rate was observed, as compared with previous studies. Further studies are required with larger sample sizes and longer follow-up times to confirm these findings.

Introducción

El cáncer de pulmón es la principal causa de muerte por cáncer[1]. El subtipo más frecuente es el cáncer de pulmón no microcítico (CPNM), y representa aproximadamente el 85% de éstos[2]. En los últimos años, la aparición de terapias dirigidas —como los inhibidores de tirosina quinasa frente a mutaciones del receptor del factor de crecimiento epidérmico o quinasa del linfoma anaplásico— ha supuesto un incremento en el arsenal terapéutico contra el cáncer. No obstante, muchos de los tumores no presentan esas mutaciones específicas y, por ello, no se plantea tratamiento con estos fármacos[3]. En estos casos, la quimioterapia basada en platino sigue siendo el estándar de tratamiento en primera línea, con resultados limitados[4].

La inmunoterapia tiene como diana puntos de control del sistema inmune para la modulación de la proliferación celular. Algunos de estos mecanismos se encuentran inhibidos en las células tumorales. Los anticuerpos frente a receptor de muerte programada (PD-1) y ligando de muerte programada (PD-L1) inhiben uno de los mecanismos de evasión inmunológica, permitiendo así la apoptosis de las células tumorales[5]. Estos fármacos han demostrado superioridad a la quimioterapia clásica[6] y han conseguido regresiones sostenidas del tumor en algunos pacientes[7].

Los ensayos clínicos llevados a cabo en las diferentes fases de desarrollo de los fármacos aportan datos de eficacia y seguridad. Estos estudios se realizan bajo condiciones óptimas o experimentales en pacientes seleccionados y se les otorga validez universal. No obstante, existe una tendencia a la realización de estudios en vida real de efectividad y seguridad en los centros donde se utilizan estos fármacos, con el fin de obtener resultados propios de cada centro.

En base a lo anteriormente expuesto, el objetivo del estudio es evaluar la efectividad y seguridad de nivolumab, pembrolizumab y atezolizumab en monoterapia como tratamiento de los pacientes con CPNM en uso real.

Métodos

Estudio observacional y retrospectivo que forma parte de la actualización de la guía farmacoterapéutica del hospital, englobado dentro de un programa de calidad y autorizado por la gerencia del centro y por el Comité de Ética de Investigación con Medicamentos del Hospital de Elda. Los datos han sido anonimizados y tratados estadísticamente.

Se seleccionaron todos los pacientes diagnosticados con CPNM que recibieron al menos una dosis de tratamiento dirigido anti-PD-1 o anti-PD-L1 en monoterapia desde el 01/07/2015 hasta el 21/08/2019 en el Hospital Universitario San Juan de Alicante y se clasificaron según el fármaco recibido. Ninguno de los pacientes era candidato a recibir terapia dirigida contra otras mutaciones genéticas (EGFR, ALK y ROS1), ya que no las presentaban.

Los datos clínicos de cada paciente se extrajeron de forma retrospectiva de la historia clínica. Se recogieron variables demográficas, clínicas, determinación y valor de PD-L1 y variables de tratamiento.

Se calcularon las tasas de supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) en cada caso, con el intervalo de tiempo desde el inicio de tratamiento hasta la fecha de progresión radiológica de la enfermedad según criterios RECIST, determinada mediante tomografía computarizada (TC) y/o *exitus*.

Para el análisis de seguridad se recogieron todos los efectos adversos registrados en la historia clínica durante el tratamiento, independientemente del grado de toxicidad según los criterios CTCAE. También se recogieron las hospitalizaciones, retrasos o suspensiones del tratamiento por toxicidad.

Los datos se obtuvieron del programa corporativo de historia clínica (Orion Clinic®) y de la prescripción electrónica oncohematológica (Farmis_Oncofarm®).

Se utilizó el programa de estadística Stata® para el análisis descriptivo de datos y el método Kaplan-Meier para estimar los resultados de supervivencia. Los resultados de SG y SLP se expresan como la mediana y su intervalo de confianza al 95%. Las tasas de supervivencia para un determinado tiempo de seguimiento se presentan en porcentaje junto con su intervalo de confianza al 95%. Aquellos resultados expresados como media se presentan junto con el error estándar (SE).

Resultados

Se incluyeron 80 pacientes, 43,7% (35) fueron tratados con nivolumab, 40% (32) con pembrolizumab y 16,3% (13) con atezolizumab. La edad media fue de 66,2 ± 1,0 años, y 76,3% (61) fueron hombres. El 83,8% (67) se encontraban en estadio IV según la clasificación TNM. El 80% (64) de los pacientes tenían un estadio en la clasificación en la escala del *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) entre 0-1. Las características de la muestra clasificada por fármacos se detallan en la tabla 1.

Las tasas de SG por fármacos se presentan en la figura 1. Las tasas de SLP se muestran por fármacos en la figura 2.

En el 28,6% (10) de los pacientes tratados con nivolumab se determinó la expresión de PD-L1. Un 30% (3) de éstos presentó alta expresión (≥ 50%).

Se presentan los datos de supervivencia a diferentes tiempos de seguimiento, ya que no se alcanzó la mediana de SG. La tasa de SG fue del 84,4% (66,5%; 93,2%) a los 3 meses de seguimiento, 79,7% (59,7%; 90,5%) a los 6, 74,0% (51,7%; 87,2%) a los 12, y 65,8% (39,8; 82,7%) desde el mes 18 hasta fin de seguimiento (mes 49). La mediana de SLP se alcanzó a los 15 (5; no determinado [ND]) meses. No se produjo ningún abandono del tratamiento por razones diferentes a progresión o toxicidad.

Ninguno de los pacientes tratados con nivolumab requirió ingreso por problemas de toxicidad, un 20% (7) sufrió retraso en el día de la administración debido a problemas de toxicidad y el 2,8% (1) tuvo que abandonar el tratamiento debido a reacción adversa grave (penfigoide ampolloso). Como reacción adversa no descrita en FT, se detectaron acúfenos en uno de los pacientes, lo que podría estar relacionado con el tratamiento previo con cisplatino.

En el caso de pembrolizumab, se determinó la expresión tumoral de PD-L1, que fue positiva en el 100% de los casos y con alta expresión (≥ 50%) en el 75% (24) de los pacientes. Como requisito explícito de ficha técnica (FT), todos los pacientes en primera línea de tratamiento presentaron alta expresión de PD-L1, excepto un paciente que presentaba expresión tumoral de PD-L1 < 50%.

Tabla 1. Características de la muestra por fármacos

	Nivolumab	Pembrolizumab	Atezolizumab
Edad media	65,9 ± 1,7 años	67,2 ± 1,4 años	64,2 ± 2,4 años
Hombres	77,1% (27)	71,9% (23)	84,6% (11)
ECOG 0	0,0% (0)	12,5% (4)	7,7% (1)
ECOG 1	74,3% (26)	68,8% (22)	84,6% (11)
ECOG 2	25,7% (9)	18,8% (6)	7,7% (1)
Estadio IV	82,9% (29)	87,5% (28)	76,9% (10)
Posología	228 ± 4,7 mg c/14 días	189,4 ± 4,1 mg c/21 días	1.200 ± 0 mg c/21 días
Uso expandido	14,3% (5)	31,3% (10)	0
Ciclos recibidos	26,3 ± 5,1	10,9 ± 1,8	5,2 ± 0,9
Días tratamiento	387 ± 74	224 ± 42	97 ± 19
1ª línea	0,0% (0)	53,1% (17)	0,0% (0)
2ª línea	71,4% (25)	43,8% (14)	69,3% (9)
3ª línea	14,3% (5)	3,1% (1)	30,7% (4)
4ª línea	14,3% (5)	0,0% (0)	0,0% (0)
Adenocarcinoma	28,6% (10)	56,3% (18)	61,5% (8)
Carcinoma escamoso	54,3% (19)	28,1% (9)	38,5% (5)
Carcinoma de células grandes	8,6% (3)	9,4% (39)	0
Carcinoma indiferenciado	8,6% (3)	6,3% (2)	0
Fumador	34,3% (12)	50,0% (16)	53,8% (7)
Exfumador	60,0% (21)	43,8% (14)	38,5% (5)
Metástasis óseas	20,0% (7)	28,1% (9)	30,8% (4)
Metástasis hepáticas	8,6% (3)	18,8% (6)	15,4% (2)

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group.

La mediana de SG no fue alcanzada. Se observó una tasa de SG del 84,6% (63,8%; 94,0%), mantenida desde el mes 2 hasta fin de seguimiento (mes 24). La mediana de SLP se alcanzó a los 24 (5; ND) meses.

Debido a que la FT del medicamento restringe el tratamiento en primera línea a los tumores con expresión de PD-L1 ≥ 50% y en segunda línea a los tumores con expresión de PD-L1 ≥ 1%, se realizó una estratificación de los resultados de SG y SLP según la línea de tratamiento.

Para los pacientes en primera línea se halló una tasa de SG del 100%, mantenida desde el mes 1 hasta fin de seguimiento (mes 23). El paciente en primera línea con baja expresión de PD-L1 falleció antes de concluir el primer mes de seguimiento. La mediana de SLP fue de 17 (2; ND) meses.

En los pacientes en segunda línea o posteriores la tasa de SG fue del 70,9% (39,5%; 88,0%) desde el mes 2 hasta fin de seguimiento (mes 24). La mediana de SLP fue alcanzada a los 24 (5; ND) meses.

El 12,5% (4) de los pacientes presentó retraso en el tratamiento debido a problemas de toxicidad. El 6,3% (2) requirió ingreso debido a toxicidad relacionada con la inmunoterapia: uno por pirexia relacionada con la

Figura 1. *Supervivencia global por fármacos.*

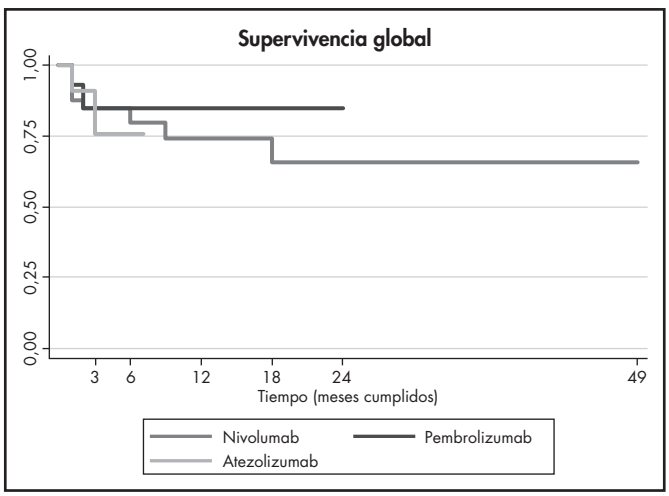
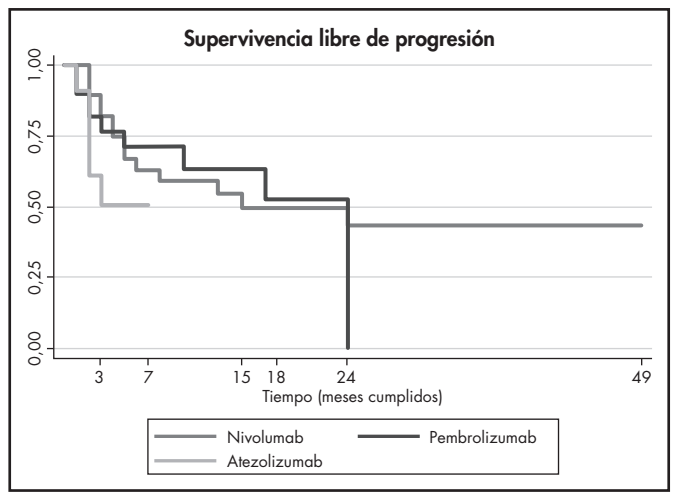


Figura 2. *Supervivencia libre de progresión por fármacos.*



infusión del fármaco y otro por nefropatía. Este último debió suspender el tratamiento por toxicidad grave.

En los pacientes tratados con atezolizumab se determinó el PD-L1 en el 100% de los casos, que fue positivo en el 23,1% (3). Para todos, la expresión tumoral de PD-L1 fue ≥ 50%.

La mediana de SG no fue alcanzada durante el tiempo de estudio. Se halló una tasa de SG del 75,8% (30,5%; 93,7%), que se mantuvo en el tiempo desde el mes 3 hasta fin de seguimiento (mes 7). La mediana de SLP tampoco fue alcanzada. A pesar de ello, se obtuvo una tasa de SLP, sostenida desde el mes 3 hasta fin de seguimiento (mes 7), del 50,5% (18,7%; 75,7%).

Ningún paciente abandonó el tratamiento ni sufrió retrasos debido a problemas de toxicidad. Sin embargo, un paciente (7,7%) requirió hospitalización debido a pirexia asociada al tratamiento. Es importante destacar la presencia de parestesia como reacción adversa no descrita en FT, en uno de los pacientes, lo que podría estar relacionado con el tratamiento previo con paclitaxel y carboplatino.

Del total de pacientes estudiados, presentaron toxicidad el 85,7% (30), el 84,4% (27) y el 69,2% (9) de los pacientes tratados con nivolumab, pembrolizumab y atezolizumab, respectivamente. Las reacciones se detallan en la tabla 2.

Discusión

En cuanto a la SG de nivolumab, los datos muestran un elevado porcentaje (65,8%) de pacientes llamados "largos supervivientes" o con "respuesta mantenida", ya que se mantiene la tasa de SG desde el mes 18 hasta el fin del estudio (mes 49). Se podría decir que, hasta el momento, se ha conseguido estabilizar y cronificar la enfermedad. Éste sería el principal motivo por el que no se ha alcanzado la mediana de SG, que debe ser superior a 49 meses. Este resultado contrasta con el ensayo de Brahmer *et al.*[8], en fase III aleatorizado, donde se compara nivolumab frente a docetaxel en CPNM de histología escamosa, avanzado y en estado funcional ECOG 0-1, que mostró una mediana de SG de 9,2 meses. Nuestro resultado también difiere del de Borghaei *et al.*[9], de características similares en histología no escamosa, que presenta una mediana de SG de 12,2 meses.

En 2018, Merino *et al.*[10] publicaron un estudio retrospectivo multicéntrico, llevado a cabo en 15 hospitales españoles, que evaluó eficacia y seguridad de nivolumab como tratamiento de pacientes con CPNM, cuyos pacientes presentaban características comparables, y en el que se alcanzó una mediana de SG de 9,7 meses.

En nuestro estudio la mediana de SLP obtenida fue de 15 meses para la muestra estudiada. En las tres referencias anteriores se obtuvieron cifras de 3,5 meses en el estudio de Brahmer[8], de 2,3 meses en el caso de Borghaei[9] y de 5,3 meses para el estudio español[10].

En resumen, respecto a la efectividad de nivolumab, los resultados obtenidos en esta cohorte son superiores a los hallados en los estudios pivotales[8,9] y en la referencia citada[10]. Sin embargo, no se han detectado diferencias relevantes en las características basales de la muestra respecto a las de tales referencias. La búsqueda bibliográfica en PubMed y ClinicalTrials.gov reveló la inexistencia de estudios con tasas de SG y/o SLP similares o superiores. Los resultados se podrían justificar debido a un alto porcentaje de pacientes largos respondedores en la muestra. Otros estudios sugieren la existencia de este perfil de pacientes. Por ejemplo, Vokes *et al.*[11] obtuvieron una tasa de SLP a los 3 años del 10% en el grupo de nivolumab, mientras que Gettinger *et al.*[12] cuantificaron una tasa de SG a los 5 años del 16% sin obtener diferencias basales significativas entre estos pacientes y los que presentaron una menor tasa de SG.

En lo que se refiere a la seguridad, se observó que un 85,7% de los pacientes presentó toxicidad, de cualquier grado. Este dato difiere de la toxicidad hallada en las referencias anteriores, 58% en el estudio de histología escamosa[8], 69% en no escamoso[9] y 71% en el estudio español[10]. Los eventos adversos más frecuentes fueron astenia (45,7%), hipotiroidismo (25,7%), diarrea (17,1%) y reacciones cutáneas (17,1%), coincidiendo con algunos citados por Merino *et al.*[10]: astenia (38,5%), disnea (14,9%) y diarrea (11,8%).

En general, los eventos adversos más frecuentes son comparables con los registrados en los ensayos clínicos fase III[8,9]. Las diferencias en las frecuencias de toxicidad entre estudios pueden atribuirse a su naturaleza retrospectiva y no intervencionista. El hecho de no tener de manera prospectiva y exhaustivamente discriminadas las reacciones adversas inherentes al medicamento de aquellas que son consecuencia de la propia enfermedad, dificulta la posterior recogida de datos, incurriendo así en un posible sesgo de información.

La tasa de SG de los pacientes tratados con pembrolizumab en primera línea fue del 100% y se mantuvo hasta el mes 23. De continuar con esta

Tabla 2. Frecuencia de reacciones adversas por fármaco

Reacción adversa	Nivolumab n = 35	Pembrolizumab n = 32	Atezolizumab n = 13
Acúfenos	1 (2,8%)	0	0
Artralgias	4 (11,4%)	9 (28,1%)	0
Astenia	16 (45,7%)	8 (25,0%)	4 (30,8%)
Cefalea	0	1 (3,1%)	0
Diarrea	6 (17,1%)	4 (12,5%)	0
Disnea	5 (14,3%)	10 (31,3%)	2 (15,4%)
Edemas	2 (5,7%)	1 (3,1%)	0
Fiebre	0	2 (6,3%)	1 (7,7%)
Hepatopatía	0	1 (3,1%)	0
Hipersensibilidad	1 (2,8%)	0	0
Hiporexia-Anorexia	0	4 (12,5%)	1 (7,7%)
Hipotiroidismo	9 (25,7%)	2 (6,3%)	0
Náuseas	0	3 (9,4%)	0
Nefritis	0	1 (3,1%)	0
Parestesia	0	0	1 (7,7%)
Reacciones cutáneas	6 (17,1%)	6 (18,7%)	2 (15,4%)
Serositis	0	1 (3,1%)	0
Tos	7 (20,0%)	4 (12,5%)	2 (15,4%)

tendencia, estos resultados podrían ser similares a los de Reck *et al.*[13], quienes alcanzaron una mediana de SG de 30 meses en su ensayo fase III aleatorizado en pacientes *naïve* con CPNM de alta expresión de PD-L1, y con unas características de la muestra similares. Se observa una superioridad respecto a los datos arrojados por un estudio multicéntrico francés en vida real[14], donde la SG fue de 15,2 meses para una población de características similares, en primera línea Con el fin de confirmar estas afirmaciones sería necesario un mayor tiempo de seguimiento para alcanzar la mediana de SG.

La tasa de SG de los pacientes en segunda línea o posteriores fue del 70,9%, en el mes 24; resultado que contrasta con los del ensayo aleatorizado y controlado de Herbs[7], llevado a cabo en pacientes con CPNM avanzado, PD-L1 positivo, y tratados previamente con quimioterapia. Los autores de este estudio comparan los resultados derivados de tratar, cada 3 semanas, con pembrolizumab 2 mg/kg (mediana de SG = 10,4 meses) o pembrolizumab 10 mg/kg (mediana de SG = 12,7 meses) con docetaxel, como brazo control. Simultáneamente, de manera prospectiva, plantean un análisis idéntico para el subgrupo de pacientes con tumores con una expresión de PD-L1 ≥ 50%, hallando una SG de 14,9 meses para la dosis de 2 mg/kg y de 17,3 meses para la de 10 mg/kg.

Un estudio postcomercialización realizado en seis centros de Canadá[15], con características similares a nuestra muestra, halló una SG de 13,4 meses. Destaca ECOG como único factor estadísticamente significativo para la supervivencia, siendo más favorable en ECOG 0-1 que en ECOG 2-3. Su porcentaje de ECOG ≥ 2 fue prácticamente el doble que en nuestra cohorte (34,2% *versus* 18,8%) y la SG de los pacientes con ECOG 0-1 fue de 16,7 meses.

La mediana SLP hallada en primera línea de tratamiento (17 meses) fue superior a la del estudio de Reck[16] (10,3 meses) y a la de Amrane *et al.*[14] (10,1 meses). Para los pacientes en segunda línea, se alcanzó la mediana de SLP a los 24 meses, lo que contrasta con los 3,7 meses de Ksienski *et al.*[15], con los 3,9 meses con dosis de 2 mg/kg de Herbs[7], y con los 4,0 meses para la dosis de 10 mg/kg de este último. Los pacientes con tumores con expresión de PD-L1 ≥ 50%, que subanalizó Herbs[7], presentaron una mediana de SLP de 5 y 5,2 meses para la dosis de 2 mg/kg y 10 mg/kg, respectivamente.

En resumen, respecto a la efectividad, los pacientes tratados con pembrolizumab, independientemente de la línea de tratamiento, presentan supervivencias superiores a las obtenidas en los estudios de referencia[7,13,16] y postcomercialización[14,15]. La superioridad en supervivencia puede ser derivada de un considerable porcentaje de pacientes "largos supervivientes" en este estudio. Otro factor a tener en cuenta sería la elevada presencia de pacientes con ECOG 0-1. No se encontraron otras variables a las que atribuir la superioridad de nuestros datos frente a las referencias citadas. Por tanto, se requiere un mayor tamaño muestral para confirmar estas diferencias, así como un mayor tiempo de seguimiento.

Analizando los resultados de seguridad, se observa que un 84,4% de los pacientes tuvo reacciones adversas al medicamento, de cualquier del grado; resultados que contrastan con el resto de referencias citadas previamente: 73,4% para Reck[16], 63% y 66% para Herbs[7] en dosis de 2 mg/kg y de 10 mg/kg, respectivamente.

Por lo que respecta a la SG de atezolizumab, se mantiene la misma tendencia que para los fármacos anteriores. La tasa de SG permanece constante en el 75,8% desde el mes 3 hasta fin de seguimiento (mes 7), por lo que es muy probable que se trate también de pacientes "largos supervivientes". El tiempo de seguimiento es menor que la mediana de SG hallada en otros estudios, por lo que finalmente no se ha alcanzado. Rittmeyer *et al.*[17] la cifraron en 15,7 meses en su ensayo fase III aleatorizado, para CPNM localmente avanzado o metastásico en segunda línea y PD-L1 positivo. De características similares, el ensayo en fase II de Fehrenbacher *et al.*[18] evidenció una mediana de SG de 12,6 meses. Los autores Spigel *et al.*[19], en su ensayo en fase II, de semejantes particularidades, detectaron una mediana de SG de 9,3 meses.

La mediana de SLP no se ha alcanzado. En cambio, se halló que el 49,5% de los pacientes habían progresado al finalizar el periodo de seguimiento (7 meses). Este resultado plantea que la mediana de SLP sería superior a la observada en las referencias previas, 2,8 meses para Rittmeyer *et al.*[17], 2,7 meses en el caso de Fehrenbacher *et al.*[18], y 3,7 meses para Spigel *et al.*[19]. No se encuentran motivos relevantes que expliquen esta diferencia, más allá de la inclusión de pacientes de respuesta mantenida.

Respecto a la seguridad del atezolizumab, observamos reacciones adversas en un 69,2% de los pacientes. Este porcentaje es muy similar al del resto de estudios, 64% en Rittmeyer *et al.*[17] y 67% tanto para Fehrenbacher *et al.*[18] como para Spigel *et al.*[19].

En resumen, se observa una tendencia de la muestra a la estabilización y cronificación de la enfermedad para los tres fármacos analizados. Sin embargo, dado el pequeño tamaño muestral, se desconoce si las diferencias observadas se mantendrían en una muestra más amplia y no se puede aventurar una explicación de las mismas.

Por estos motivos, sería interesante y conveniente realizar nuevos estudios en los que se clarifique este supuesto, así como definir los criterios que pronostiquen una respuesta mantenida en el tiempo a la inmunoterapia.

Hasta el momento, se dispone de escasos biomarcadores predictivos que faciliten la correcta selección de pacientes beneficiarios del tratamiento inmunoterápico. Actualmente los únicos utilizados en la practica clínica son la expresión de PD-L1 y la inestabilidad de microsatélites, mientras que la carga mutacional y las firmas génicas asociadas a interferón se postulan como biomarcadores útiles en un futuro[20].

Financiación

No requiere financiación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Aportación a la literatura científica

El presente estudio se ha desarrollado con el fin de ofrecer una visión descriptiva de la efectividad y seguridad de los anticuerpos monoclonales inhibidores del punto de control inmunitario más utilizados en el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico, en la práctica clínica. Gran parte de los trabajos publicados se realizan bajo condiciones óptimas, propias de los estudios experimentales. La observación en el contexto de uso habitual permite ampliar los resultados y generar evidencia postcomercialización.

Bibliografía

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018;68 (6):394-424. DOI: 10.3322/caac.21492
2. Hong QY, Wu GM, Qian GS, Hu CP, Zhou JY, Chen LA, *et al.* Prevention and management of lung cancer in China. Cancer. 2015;121(S17):3080-8. DOI: 10.1002/cncr.29584
3. Xia N, An J, Jiang QQ, Li M, Tan J, Hu CP. Analysis of EGFR, EML4-ALK, KRAS, and c-MET mutations in Chinese lung adenocarcinoma patients. Exp Lung Res. 2013;39(8):328-35. DOI: 10.3109/01902148.2013.819535
4. Lee JS, Lee KH, Cho EK, Kim DW, Kim SW, Kim JH, *et al.* Nivolumab in advanced non-small-cell lung cancer patients who failed prior platinum-based chemotherapy. Clin Lung Cancer. 2018;122:234-42. DOI: 10.1016/j.lungcan.2018.05.023
5. Sanghera C, Sanghera R. Immunotherapy – Strategies for Expanding Its Role in the Treatment of All Major Tumor Sites. Cureus [revista en Internet]. 2019 [consultado 25/04/2020];11(10):e5938. Disponible en: https://www.cureus.com/articles/23384-immunotherapy---strategies-for-expanding-its-role-in-the-treatment-of-all-major-tumor-sites
6. Hu Z, Li M, Chen Z, Zhan C, Lin Z, Wang Q. Advances in clinical trials of targeted therapy and immunotherapy of lung cancer in 2018. Transl Lung Cancer Res. 2019;8(6):1091-106. DOI: 10.21037/tlcr.2019.10.17
7. Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han JY, *et al.* Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a Randomized controlled trial. The Lancet. 2016;387:1540-50. DOI: 10.1016/S0140-6736 (15)01281-7

8. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhard WEE, Poddubskaya E, *et al.* Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2015;373(2):123-35. DOI: 10.1056/NEJMoa1504627
9. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, *et al.* Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2015;373(17):1627-39. DOI: 10.1056/NEJMoa1507643
10. Merino Almazán M, Duarte Pérez JM, Marín Pozo JF, Ortega Granados AL, Muros De Fuentes B, Quesada Sanz P, *et al.* A multicentre observational study of the effectiveness, safety and economic impact of nivolumab on non-small-cell lung cancer in real clinical practice. Int J Clin Pharm. 2019;41:272-9. DOI: 10.1007/s11096-018-0772-z
11. Vokes E, Ready N, Felip E, Horn L, Burgio MA, Antonia SJ, *et al.* Nivolumab versus docetaxel in previously treated advanced non-small-cell lung cancer (CheckMate 017 and CheckMate 057): 3-year update and outcomes in patients with liver metastases. Ann Oncol. 2018;29(4):959-65. DOI:10.1093/annonc/mdy041
12. Gettinger S, Horn L, Jackman D, Spigel D, Antonia Scott, Hellmann M, *et al.* Five-Year Follow-Up of Nivolumab in Previously Treated Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer: Results From the CA209-003 Study. J Clin Oncol. 2018;36(17):1675-84. DOI: 10.1200/JCO.2017.77.0412
13. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csöszi T, Fülöp A, *et al.* Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab versus platinum-based chemotherapy for advanced non–small-cell lung cancer with PD-L1 tumor proportion score of 50% or greater. J Clin Oncol. 2019;37(7):537-46. DOI: 10.1200/JCO.18.00149
14. Amrane K, Geier M, Corre R, Léna H, Léveiller G, Gadby F, *et al.* First-line pembrolizumab for non-small cell lung cancer patients with PD-L1≥50% in a multicenter real-life cohort: The PEMBREIZH study. Cancer Med. 2020;9(7):2309-16. DOI: 10.1002/cam4.2806
15. Ksienski D, Wai ES, Croteau N, Freeman AT, Chan A, Fiorino L, *et al.* Pembrolizumab for advanced nonsmall cell lung cancer: Efficacy and safety in everyday clinical practice. Lung Cancer. 2019;133:110-6. DOI: 10.1016/j.lungcan.2019.05.005
16. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csöszi T, Fülöp A, *et al.* Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1–positive non–small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2016;375(19):1823-33. DOI: 10.1056/NEJMoa1606774
17. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, *et al.* Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. Lancet. 2017;389(10066):255-65. DOI: 10.1016/S0140-6736 (16)32517-X
18. Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, Kowanetz M, Vansteenkiste J, Mazieres J, *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(1003):1837-46. DOI: 10.1016/S0140-6736 (16)00587-0
19. Spigel DR, Chaft JE, Gettinger S, Chao BH, Dirix L, Chow LQM, *et al.* FIR: Efficacy, safety, and biomarker analysis of a phase II open-label study of atezolizumab in PD-L1–selected patients with NSCLC. J Thorac Oncol. 2018;13(11):1733-42. DOI: 10.1016/j.jtho.2018.05.004
20. Díaz Carrasco MS, González Haba E, García Soler JI, Espuny Miró A. Biomarcadores predictivos de respuesta a los inhibidores de los puntos de control inmunitario. Farm Hosp. 2020;44(4):141-8. DOI: 10.7399/fh.11328