



ORIGINAL BREVE

Artículo bilingüe inglés/español

Efectividad y seguridad de atezolizumab, nivolumab y pembrolizumab en cáncer de pulmón no microcítico metastásico

Effectiveness and safety of atezolizumab, nivolumab and pembrolizumab in metastatic non-small cell lung cancer

Amparo Burgos-San José¹, Claudia Colomer-Aguilar¹,
Daniel Martínez-Caballero¹, Bartomeu Massutí-Sureda²

¹Servicio de Farmacia. ²Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario de Alicante, Alicante. España.

Autor para correspondencia

Amparo Burgos-San José
C/ Nasa 5, 6.º E
03016 Alicante, España.

Correo electrónico:
burgos_amp@ga.es

Recibido el 24 de mayo de 2020;
aceptado el 6 de enero de 2021.

DOI: 10.7399/fh.11509

Cómo citar este trabajo

Burgos-San José A, Colomer-Aguilar C, Martínez-Caballero D, Massutí-Sureda B. Efectividad y seguridad de atezolizumab, nivolumab y pembrolizumab en cáncer de pulmón no microcítico metastásico. Farm Hosp. 2021;45(3):121-5.

Resumen

Objetivo: Efectividad y seguridad de atezolizumab, nivolumab y pembrolizumab en cáncer de pulmón no microcítico metastásico.

Método: Estudio observacional retrospectivo en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico metastásico tratados en segunda línea o posteriores. La efectividad fue evaluada mediante supervivencia global y supervivencia libre de progresión. La toxicidad mediante los Criterios Comunes de Terminología de Efectos Adversos v5.0.

Resultados: Se incluyeron 8 pacientes con atezolizumab, 19 con nivolumab y 16 con pembrolizumab. La mediana de supervivencia libre de progresión con atezolizumab fue 9,6 meses (intervalo de confianza del 95% [IC95%] 2-17,2), 12,6 meses (IC95% 6,9-18,2) para nivolumab y 8,5 meses (IC95% 0-19) para pembrolizumab. La mediana de supervivencia global con nivolumab fue 13,4 meses (IC95% 6-20,9) y no se alcanzó para atezolizumab y pembrolizumab. Ambas fueron superiores para los pacientes con 0-1 metástasis para nivolumab y en los pacientes con ECOG 0-1 para pembrolizumab. Alrededor de un 85% de los pacientes sufrieron efectos adversos. Dos pacientes tratados con nivolumab experimentaron vitiligo, con una supervivencia global mayor de 2,5 años.

Conclusiones: En la muestra analizada, la efectividad de nivolumab es menor en pacientes con dos o más metástasis, y la de pembrolizumab es menor en pacientes con ECOG 2. La aparición de vitiligo se relacionó con una respuesta duradera.

Abstract

Objective: To determine the effectiveness and safety of atezolizumab, nivolumab and pembrolizumab in patients with non-small cell lung cancer.

Method: This is a retrospective observational study including patients treated in second line and beyond. The effectiveness of treatment was assessed by means of overall survival and progression free survival measurements. Toxicity was described according to the Common Criteria for Adverse Event Terminology v5.0.

Results: The study included 8 patients treated with atezolizumab, 19 with nivolumab, and 16 with pembrolizumab. Median progression free survival with atezolizumab was 9.6 months (95%CI 2-17.2), 12.6 months (95%CI 6.9-18.2) for nivolumab, and 8.5 months (95%CI 0-19) for pembrolizumab. Median overall survival was 13.4 months (95%CI 6-20.9) for nivolumab. Both PFS and OS were statistically higher in patients with grade 0-1 metastasis in the case of nivolumab, and in ECOG 0-1 patients for pembrolizumab. Median overall survival was not reached for atezolizumab or pembrolizumab. Around 85% of patients suffered adverse effects of some degree. Two of the patients treated with nivolumab developed vitiligo. Overall survival of both was higher than 2.5 years.

Conclusions: For the patients included in the sample, nivolumab was less effective in those with two or more metastases; the effectiveness of pembrolizumab was lower in ECOG-2 patients. Vitiligo was related to a more durable response to treatment.

PALABRAS CLAVE

Atezolizumab; Nivolumab; Pembrolizumab; Efectividad; Seguridad; Cáncer de pulmón.

KEYWORDS

Atezolizumab; Nivolumab; Pembrolizumab; Effectiveness; Safety; Lung cancer.



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.

Introducción

La introducción de los anticuerpos monoclonales inhibidores del receptor de muerte celular programada (PD-1) y del ligando L1 del PD-1 (PD-L1) y los anti-CTLA-4 (antígeno 4 del linfocito T citotóxico) ha señalado una nueva dirección en el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico (CPNM).

Un avance importante se produce cuando las agencias reguladoras autorizan el uso de nivolumab, pembrolizumab y atezolizumab en el tratamiento de pacientes con CPNM cuya enfermedad ha progresado durante o después del tratamiento con un doblete de platino, debido al incremento de supervivencia global (SG) frente a docetaxel^{1,4}.

La toxicidad principal asociada al tratamiento con estos fármacos está relacionada con el sistema inmunitario, existiendo un riesgo aumentado para el desarrollo de efectos adversos relacionados con el sistema inmune (irAEs)⁵.

En líneas generales, los tres fármacos presentan un perfil de seguridad similar y son mejor tolerados que docetaxel^{1,4}.

Nuestro objetivo es evaluar la efectividad y seguridad de atezolizumab, nivolumab y pembrolizumab en pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico que han recibido al menos un tratamiento previo.

Métodos

Estudio observacional retrospectivo que incluyó pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico en un hospital de tercer nivel.

El periodo de inclusión abarcó desde abril de 2016 hasta diciembre de 2018.

Se incluyeron pacientes ≥ 18 años con CPNM estadio IIIB o IV tratados con atezolizumab, nivolumab o pembrolizumab y que habían recibido tratamiento antineoplásico previo para la enfermedad avanzada. No fueron incluidos los pacientes tratados en el contexto de un ensayo clínico o en un programa de acceso expandido.

Se recogieron para cada uno de los pacientes las variables relacionadas con el paciente, tumor y tratamiento reflejadas en la tabla 1.

La efectividad se evaluó mediante dos variables de resultado: SG y supervivencia libre de progresión (SLP).

La evaluación de la seguridad se realizó según los Criterios Comunes de Terminología de Eventos Adversos v5.0 del Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos.

Los datos se obtuvieron de la historia clínica digital Orion-Clinic v11.0 y el sistema de gestión del proceso farmacoterapéutico del paciente oncohematológico Farmis-Oncofarm v3.0.

Análisis de los datos

Las variables categóricas se describieron mediante frecuencias y las cuantitativas mediante medidas de tendencia central y de dispersión. El análisis de supervivencia se realizó mediante el método Kaplan-Meier. El análisis univariante de los factores asociados con la SLP y la SG fue estimado mediante Kaplan-Meier, realizándose la comparación de las curvas mediante el test log-rank. El modelo de riesgos proporcionales de Cox se utilizó para calcular la razón de riesgos y el intervalo de confianza 95% (IC95%). Se consideró como nivel de significación estadística $p < 0,05$. Para la ejecución del análisis se utilizó el paquete estadístico SPSS v25.0.

Aspectos éticos y legales

Este estudio observacional fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación con Medicamentos del hospital donde se desarrolló la investigación.

Resultados

Se incluyeron 8 pacientes en tratamiento con atezolizumab, con una mediana de 55,6 años (rango 53,3-67,4); 19 pacientes con nivolumab, con una mediana de 66,3 años (rango 59,4-73,5), y 16 pacientes con pembrolizumab, con una mediana de 59,1 años (rango 54,5-65,9) (Tabla 1).

Los datos referidos a las medianas de SLP y SG de los tres fármacos aparecen reflejados en la figura 1. La mediana de SG no se alcanzó para atezolizumab y pembrolizumab.

Con respecto a atezolizumab, no se encontraron diferencias estadísticas significativas ni en la mediana de la SLP ni en la SG en relación con ninguna de las variables analizadas.

En cuanto a nivolumab, ambas medianas fueron estadísticamente superiores en pacientes con 0-1 metástasis, con valores para la mediana de la SLP de: 16,6 meses (IC95% 7,2-26) *versus* 0,8 meses (IC95% 0-6); $p = 0,004$; HR = 5,5 (IC95% 1,5-20) y de mediana aún no alcanzada *versus* 0,8 meses (IC95% 0-5,9), respectivamente; $p = 0,002$; HR = 6,4 (IC95% 1,7-24,7) para la SG. Aunque no estadísticamente significativa, se apreció una tendencia que favorece a la SG en la histología no epidermoide ($p = 0,278$); HR = 2,3 (IC95% 0,5-11,4).

Para pembrolizumab, las medianas de la SLP y de la SG fueron estadísticamente superiores en pacientes con ECOG 0-1, con valores para la mediana de la SLP de: 11,8 meses (IC95% 6,4-17,2) *versus* 1 mes (IC95% 0,1-1,8); $p = 0,002$; HR = 0,097 (IC95% 0,02-0,6) y de mediana aún no alcanzada para ECOG 0-1 *versus* 1 mes (IC95% 0,1-1,8), $p = 0,002$; HR = 0,097 (IC95% 0,02-0,6) para la SG. Aunque no se hallaron diferencias estadísticamente significativas en la SG atendiendo al tiempo transcurrido desde el tratamiento anterior, sí que se apreció una tendencia favorable cuando este era ≥ 6 meses, $p = 0,208$; HR = 2,5 (IC95% 0,6-11,4).

Seguridad

El 87,5%, 94,7% y 75% de los pacientes tratados con atezolizumab, nivolumab y pembrolizumab, respectivamente, sufrieron efectos adversos de cualquier grado. Los más frecuentes con atezolizumab fueron infección respiratoria (4; 50%) y astenia (3; 37,5%), con nivolumab, astenia (12; 63,2%), anemia (7; 36,8%), artralgia (4; 21%) y a destacar dos casos de vitíligo relacionados con una respuesta duradera al tratamiento, y con pembrolizumab astenia (5; 31,3%) y prurito (5; 31,3%). En el grupo de atezolizumab se registraron dos eventos G ≥ 3 (hipertermia y hepatotoxicidad), cuatro con pembrolizumab (astenia, prurito, diarrea y nefrotoxicidad) y cinco con nivolumab (hipertermia, elevación de enzimas hepáticas y tres casos de astenia). En lo que respecta a aplazamientos/suspensiones del tratamiento y atención en urgencias y/o ingreso hospitalario, se produjeron en un 25% de los pacientes tratados con atezolizumab y pembrolizumab y en un 42,1% de los pacientes tratados con nivolumab.

Discusión

En general, la efectividad observada con los tres fármacos fue mayor en nuestro estudio que en los ensayos clínicos publicados.

En concreto, la mediana de la SLP de los pacientes tratados con atezolizumab, nivolumab y pembrolizumab (Figura 1) fue mayor que esa misma variable en los ensayos clínicos pivotaes: 2,8 meses (IC95% 2-6,3) para atezolizumab⁴, 2,33 meses (IC95% 2,1-3,3) para nivolumab en histología no epidermoide¹, 3,48 meses (IC95% 2,1-4,9) en histología epidermoide² y 3,9 meses (IC95% 3,1-4,1) para pembrolizumab³.

Estas diferencias en parte podrían ser explicadas por el distinto modo de evaluación de la respuesta tumoral; mientras que en los ensayos clínicos se han utilizado de modo general los criterios RECIST (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*) 1.1⁶, en la práctica clínica se emplearon los IrRC (Criterios de respuesta relacionados con el sistema inmunitario)⁷, en los que incrementos del tamaño de las lesiones debidas a necrosis o hemorragia no se consideran progresión de la enfermedad y donde la estabilización de la enfermedad puede verse como un marcador de la SLP y por tanto de actividad. Otro motivo que podría justificar estas diferencias es el distinto momento de evaluación de la repuesta. Mientras que en los ensayos clínicos las pruebas de imagen se realizaron cada 6 semanas, en nuestra práctica clínica el intervalo osciló entre las 9-16 semanas.

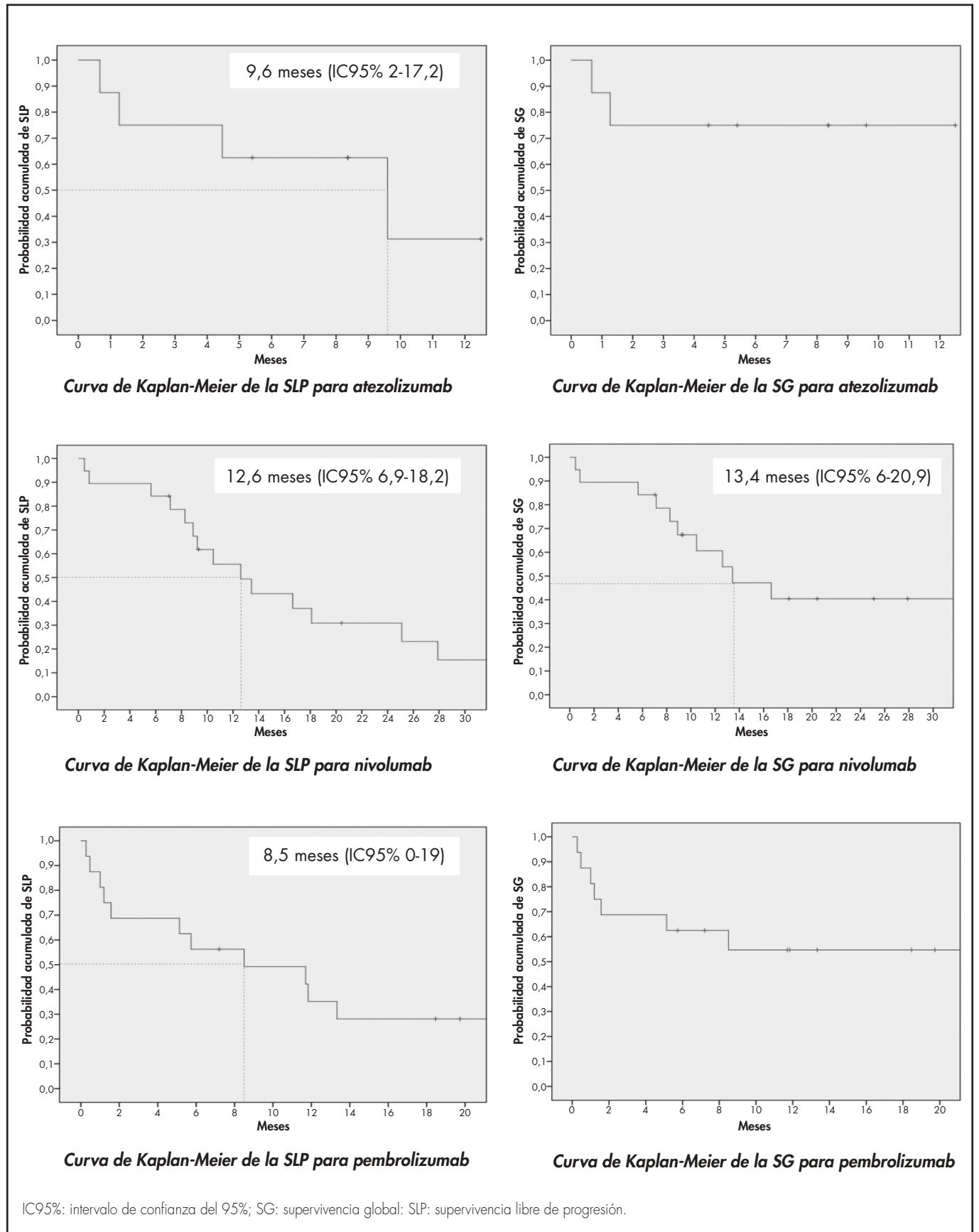
En cuanto a la mediana de la SG, ésta no se alcanzó para atezolizumab y pembrolizumab durante el tiempo del estudio y para nivolumab (Figura 1) fue superior a la obtenida en los estudios pivotaes para histología epidermoide 9,2 meses (IC95% 7,3-13,3) y similar a la encontrada en histología no epidermoide 12,2 meses (IC95% 9,7-15). La distribución de la histología pulmonar en nuestro estudio no justificó esta diferencia, puesto que es precisamente en los pacientes con histología epidermoide (68,4% en nuestro estudio) en los que la SG en los ensayos clínicos es peor.

Tabla 1. Características basales de los pacientes tratados con inmunoterapia

	Atezolizumab (n = 8)	Nivolumab (n = 19)	Pembrolizumab (n = 16)
	N (%)	N (%)	N (%)
Sexo			
Hombres	6 (75)	13 (68,4)	10 (62,5)
Mujeres	2 (25)	6 (31,6)	6 (37,5)
Edad			
< 70 años	6 (75)	11 (57,9)	14 (87,5)
≥ 70 años	2 (25)	8 (42,1)	2 (12,5)
Hábito tabáquico			
Nunca/exfumador	4 (50)	10 (52,6)	7 (43,75)
Fumador activo	4 (50)	9 (47,4)	9 (56,25)
ECOG			
0	2 (25)	1 (5,3)	4 (25)
1	6 (75)	15 (78,9)	9 (56,25)
2	–	3 (15,8)	2 (12,5)
3	–	–	1 (6,25)
Histología			
Epidermoide	3 (37,5)	13 (68,4)	4 (25)
Adenocarcinoma NOS	4 (50)	6 (31,6)	11 (68,75)
	1 (12,5)	–	1 (6,25)
Estadio			
III	1 (12,5)	4 (21,1)	2 (12,5)
IV	7 (87,5)	15 (78,9)	14 (87,5)
N.º localizaciones metastásicas			
1	2 (25)	11 (57,9)	7 (43,75)
2	4 (50)	1 (5,3)	4 (25)
3	1 (12,5)	3 (15,8)	2 (12,5)
> 3	–	–	1 (6,25)
Tipo de localizaciones metastásicas			
Pulmonares	5 (62,5)	10 (52,6)	7 (43,75)
Ganglionares	3 (37,5)	2 (10,5)	3 (18,75)
Suprarrenales	2 (25)	2 (10,5)	2 (12,5)
Cerebrales	1 (12,5)	2 (10,5)	4 (25)
Óseas	1 (12,5)	4 (21,1)	4 (25)
Hepáticas	1 (12,5)	–	–
Esplénicas	–	1 (5,3)	1 (6,25)
Pleurales	–	–	2 (12,5)
Mediastínicas	–	–	1 (6,25)
Mutaciones (adenocarcinoma)			
Negativas	4 (100)	5 (83,3)	10 (62,5)
EGFR +, T790+	–	1 (16,7)	1 (6,25)
Expresión PDL-1			
Negativa (< 1%)	7 (87,5)	5 (26,3)	1 (6,25)
Baja (1-49%)	–	6 (31,6)	7 (43,75)
Alta (> 50%)	–	–	8 (50)
No valorable	1 (12,5)	–	–
Sin datos	–	8 (42,1)	–
N.º tratamientos previos			
1	5 (62,5)	17 (89,5)	12 (75)
2	–	1 (5,3)	4 (25)
3	2 (25)	–	–
4	1 (12,5)	1 (5,3)	–
Tiempo transcurrido desde tratamiento anterior			
< 6 meses	1 (12,5)	2 (10,5)	6 (37,5)
≥ 6 meses	7 (87,5)	17 (89,5)	10 (62,5)
Ciclos administrados			
Mediana (rango intercuartílico)	7,5 (4,75-13)	10 (4-18,5)	4,5 (2-11)
Radioterapia			
Previa	3 (37,5)	7 (36,8)	5 (31,25)
Concomitante	1 (12,5)	1 (5,3)	2 (12,5)
Corticoterapia basal			
Sí	3 (37,5)	4 (21,1)	7 (43,75)
No	5 (62,5)	15 (78,9)	9 (56,25)
Antibióterapia			
Durante tratamiento	4 (50)	9 (47,4)	5 (31,25)

NOS: not otherwise specified.

Figura 1. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión y supervivencia global.



No hubo tampoco diferencias en la mediana de edad, porcentaje de pacientes ≥ 70 años, ECOG y/o porcentaje de pacientes en estadio IV entre el presente estudio y los ensayos clínicos pivotaes que pudieran explicar estas diferencias.

Nuestros resultados de SLP y SG no fueron uniformes en todos los subgrupos de pacientes. En los pacientes tratados con pembrolizumab estos valores fueron superiores de una forma estadísticamente significativa para los pacientes con ECOG 0-1, resultados que están en la misma línea que otros estudios publicados^{8,9}.

Por lo que respecta a nivolumab, ambas medianas fueron superiores de manera estadísticamente significativa para los pacientes con 0-1 metástasis, resultados coincidentes con los obtenidos por Garde *et al.*¹⁰.

La frecuencia y características de los efectos adversos fue similar a la de los ensayos clínicos.

Dos de los pacientes tratados con nivolumab desarrollaron vitiligo. Uno de ellos aún se encontraba en tratamiento después de casi 3 años desde el inicio. El segundo, tras un año de tratamiento, tuvo que interrumpirlo debido a nefrotoxicidad G3. Cuatro meses después de dicha suspensión apareció vitiligo facial, que ha ido aumentando progresivamente. Casi 2 años después, la enfermedad permanece estable radiológicamente. La importancia de estos hallazgos estriba en que son muy pocos los casos publicados que describen la aparición de vitiligo en pacientes con CPNM tratados con inmunoterapia¹¹⁻¹³, todos ellos relacionados con una respuesta duradera al tratamiento.

Las principales limitaciones del estudio derivan del bajo número de pacientes incluidos y de su carácter unicéntrico y retrospectivo.

En la muestra analizada la efectividad de nivolumab es menor en pacientes con ≥ 2 metástasis, y en pacientes con ECOG 2 la efectividad de pembrolizumab es inferior. La aparición de vitiligo como efecto adverso parece relacionada con una respuesta duradera al tratamiento.

Financiación

Sin financiación.

Bibliografía

- Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, *et al.* Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(17):1627-39. DOI: 10.1056/NEJMoa1507643
- Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt 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
- 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 randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;387(10027):1540-50. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01281-7
- 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)32517X
- Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med.* 2018;378(2):158-68. DOI: 10.1056/NEJMr1703481
- Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, *et al.* New response evaluation criteria in solid tumors: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009;45(2):228-47. DOI: 10.1016/j.ejca.2008.10.026
- Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, Weber JS, Hamid O, Lebbé C, *et al.* Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clin Cancer Res.* 2009;15(23):7412-20. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-1624
- Ksienski D, Wai ES, Croteau N, Freeman AT, Chan A, Fiorino L, *et al.* Pembrolizumab for advanced non-small cell lung cancer: Efficacy and safety in everyday clinical practice. *Lung Cancer.* 2019;133:110-6. DOI: 10.1016/j.lungcan.2019.05.005
- Lin SY, Yang CY, Liao BC, Ho CC, Liao WY, Chen KY, *et al.* Tumor PD-L1 expression and clinical outcomes in advanced-stage non-small cell lung cancer patients treated with nivolumab or pembrolizumab: Real world data in Taiwan. *J Cancer.* 2018;9(10):1813-20. DOI: 10.7150/jca.24985
- Garde-Naguera J, Martín-Martorell P, De Julián M, Pérez-Altozano J, Salvador-Coloma C, García-Sánchez J, *et al.* Predictive and prognostic clinical and pathological factors of nivolumab efficacy in non-small-cell lung cancer patients. *Clin Transl Oncol.* 2018;20(8):1072-9. DOI: 10.1007/s12094-017-1829-5
- Uenami T, Hosono Y, Ishijima M, Kanazu M, Akazawa Y, Yano Y, *et al.* Vitiligo in a patient with lung adenocarcinoma treated with nivolumab: A case report. *Lung Cancer.* 2017;109:42-4. DOI: 10.1016/j.lungcan.2017.04.019
- Nishino K, Shuichi O, Masanori K, Kunimasa K, Kimura M, Inoue T, *et al.* Nivolumab induced vitiligo-like lesions in a patient with metastatic squamous cell carcinoma of the lung. *J Thorac Dis.* 2018;10(6):E4814. DOI:10.21037/jtd.2018.05.104
- Kosche C, Mohindra N, Choi JN. Vitiligo in a patient undergoing nivolumab treatment for non-small cell lung cancer. *JAAD Case Rep.* 2018;4(10):1042-4. DOI: 10.1016/j.jidcr.2018.08.009

Agradecimientos

Al Servicio de Medicina Preventiva del Hospital General Universitario de Alicante por su valiosa colaboración en el análisis estadístico de los datos.

Conflicto de intereses

Sin conflicto de intereses.

Presentación en congresos

Los resultados de este trabajo se expusieron de forma resumida en la decimotercera reunión del Grupo Español de Cáncer de Pulmón celebrada en Valencia en noviembre de 2019.

Aportación a la literatura científica

La relevancia de este trabajo estriba en que aporta datos de la utilización de los inhibidores de punto de control inmunitario en la vida real. Como es sabido, las condiciones de empleo de los fármacos en la práctica asistencial son menos restrictivas que las de los ensayos clínicos que dieron lugar a su aprobación, motivando que los resultados de efectividad y seguridad sean diferentes a los obtenidos en los ensayos clínicos. Si además esto va unido a un elevado coste del tratamiento, como es el caso de este grupo de fármacos, se hace aún más necesario obtener datos de su utilización en la práctica clínica asistencial.

Los resultados obtenidos nos proporcionan un conocimiento real del tratamiento del cáncer de pulmón con este grupo de fármacos en nuestro centro, que unido a los resultados obtenidos por otros investigadores en centros diferentes contribuye al conocimiento de su utilización en vida real, imprescindible para adoptar estrategias de políticas sanitarias en este campo.