

VIÑETA DEL ENSAYO CLÍNICO:

IMpower 110: Supervivencia global y Libre de progresión en 15 meses con Atezolizumab frente a QMT estándar en 1ª Línea, en Cáncer de pulmón no microcítico metastásico, y expresión PD-L1 > 1%.

Herbst RS, Giaccone G, de Marinis F, on behalf of the IMpower 110 investigators. Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1-Selected Patients with NSCLC. *N Engl J Med.* 2020 Oct 1;383(14):1328-1339.

Abreviaturas: CPNM: cáncer de pulmón no microcítico; EA: efecto adverso; gen ALK: gen que codifica la proteína receptor ALK de tirosín kinasa; gen EGFR: gen que codifica la proteína receptor del factor de crecimiento epidérmico; PD-1 (Programmed Death-1): molécula 1 de muerte programada, que expresan en su superficie los linfocitos T para inducir la apoptosis en la célula tumoral; PD-L1: ligando que se expresa en la superficie de la célula tumoral para inactivar la molécula 1 de muerte programada PD-1 de los linfocitos T; QMT: quimioterapia; HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza; NNT: número necesario a tratar para evitar 1 evento más con la intervención que con el control; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo; tS: tiempo medio de supervivencia; PtS: prolongación del tiempo medio de supervivencia; tSLEv: tiempo de supervivencia libre de evento; PtSLEv: prolongación del tiempo de supervivencia libre de evento.

NOTA: Todos los intervalos de confianza (IC) que mostramos entre paréntesis están calculados para un nivel de confianza del 95%. Por ejemplo, si expresamos HR 0,83 (0,65-1,07), quiere decir HR 0,83 (IC 95%, 0,65-1,07).

INTRODUCCIÓN: A día de hoy no se conoce a través de ensayo clínico la eficacia y seguridad, en primera línea de tratamiento, del anticuerpo monoclonal atezolizumab (en su función como bloqueador del Ligando de molécula 1 de muerte programada, PD-L1, expresado por las células tumorales) en comparación la quimioterapia a base de platino, como tratamiento de primera línea para pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) metastásico, con expresión de PD-L1 en las células tumorales. El IMpower 110 se ha diseñado implementado para intentar averiguarlo.

OBJETIVO: Comparar la supervivencia global y libre de progresión en 15 meses con Atezolizumab frente a QMT estándar en 1ª Línea, en cáncer de pulmón no microcítico (CPNM), metastásico, con expresión de PD-L1 en las células tumorales¹.

MÉTODOS: Ensayo aleatorizado, controlado, multicéntrico, abierto, estratificado por sexo (mujer y varón), escala funcional ECOG (0 y 1), tipo histológico (sí y no escamoso) y los 3 estatus PD-L1. De los 572 pacientes incluidos, 554 tenían genes EGFR y ALK sin mutación (salvajes). De estos últimos se asignaron 277 a atezolizumab (1200 mg por vía intravenosa) y 277 a quimioterapia basada en platino (4 ó 6 ciclos) una vez cada 3 semanas. Los criterios de valoración primarios fueron la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión.

RESULTADOS: En una mediana de seguimiento de 13,4 a 15,7 meses, se evaluaron 277 pacientes con Atezolizumab frente a 277 con QMT. Las características sociodemográficas y clínicas en el inicio (baseline) pueden consultarse en el **suplemento 1**, y la graduación GRADE de la validez de las evidencias en el **suplemento 2**.

POR QUÉ PRACTICAMOS TRES PUNTOS DE CORTE TEMPORAL

Para la “Mortalidad global” hemos calculado los NNT y/o las Áreas Bajo las Curvas Kaplan-Meier en los siguientes puntos de corte temporales:

¹ Se requirió la expresión de PD-L1 en al menos el 1% de las células tumorales o las células inmunes que infiltran el tumor que cubren al menos el 1% del área del tumor según lo determinado por el ensayo SP142.

1) En la media (o mediana) de seguimiento hasta la parada: a) 13,4 meses en la cohorte completa PD-L1 > 1%; b) 15,2 meses en el subgrupo PD-L1 > 5%; y c) 15,7 meses en el subgrupo PD-L1 > 50%. Para estos tiempos hemos calculado los NNT desde los HR obtenidos por los investigadores, y los mostramos detalladamente en la **tabla nnt-1**.

2) A los 15 meses, para que pueda ser comparable la Mortalidad global entre la cohorte completa y los subgrupos, tomando los porcentajes de supervivencia desde las curvas de Kaplan-Meier. Para esta comparación sólo contamos con las estimaciones puntuales pues no podemos calcular los intervalos de confianza. Lo mostramos en las **tablas t-1, 2 y 3**.

3) A los 12 meses, para coincidir con el punto de corte temporal de la “Progresión o muerte”, a fin de poder comparar ambos tratamientos en sus respectivos: Tiempos de Supervivencia vivido sin enfermedad, vivido con enfermedad, y de Mortalidad. Lo mostramos en las **tablas t-7, 8 y 9**.

Para la “Progresión o muerte” hemos calculado los NNT y/o las Áreas Bajo las Curvas Kaplan-Meier en el corte temporal de 12 meses. Lo mostramos en la **tabla nnt-1** y en las **tablas t-4, 5 y 6**.

1º Mortalidad global [en 15 meses]

1. Subgrupo expresión PD-L1 > 50%: En 15 meses, sobre la curva Kaplan-Meier, se observa un 40% de eventos en el brazo de Atezolizumab y un 53% en el brazo de Quimioterapia, lo que implica un NNT 8 en su estimación puntual. La validez de la evidencia GRADE de este resultado es MODERADA.

Comparando las áreas bajo las curvas de la estimación puntual de la supervivencia de Kaplan-Meier, hallamos los 15 meses distribuidos en 3 tiempos biográficos: **a)** 10,2 meses de *tiempo medio de Supervivencia (tS)* tanto con el control como con la intervención; **b)** 1 mes (30 días) de *Prolongación del tiempo medio de Supervivencia (PtS)* gracias a la intervención; y **c)** 3,8 meses de *tiempo de mortalidad*, y por tanto sin éxito ni con la intervención ni con el control.

Al cruzar estos tres tiempos biográficos, con los tres destinos del NNT, tomando sólo la estimación puntual NNT = 8, encontramos que, de cada 8 pacientes tratados: **a)** 1 evitará el evento muerte durante los 15 meses si los ocho se tratan con la intervención, mientras que sufrirá el evento muerte a los 6 meses si los ocho se tratan con el control; **b)** 4 no tendrán el evento muerte en 15 meses ni siquiera con el control; y **c)** 3 tendrán el evento muerte tras 5 meses con la intervención y con el control.

2. Subgrupo expresión PD-L1 > 5%: En 15 meses, sobre la curva Kaplan-Meier, se observa un 45% de eventos en el brazo de Atezolizumab y un 50% en el brazo de Quimioterapia, lo que implica un NNT 20 en su estimación puntual. La validez de la evidencia GRADE de este resultado es MODERADA.

Comparando las áreas bajo las curvas de la estimación puntual de la supervivencia de Kaplan-Meier, hallamos los 15 meses distribuidos en 3 tiempos biográficos: **a)** 10,9 meses de *tiempo medio de Supervivencia (tS)* tanto con el control como con la intervención; **b)** 0,4 meses (13 días) de *Prolongación del tiempo medio de Supervivencia (PtS)* gracias a la intervención; y **c)** 3,7 meses de *tiempo de mortalidad*, y por tanto sin éxito ni con la intervención ni con el control.

Al cruzar estos tres tiempos biográficos, con los tres destinos del NNT, tomando sólo la estimación puntual NNT = 20, encontramos que, de cada 20 pacientes tratados: **a)** 1 evitará el evento muerte durante los 15 meses si los veinte se tratan con la intervención, mientras que sufrirá el evento muerte a los 7 meses si los veinte se tratan con el control; **b)** 10 no tendrán el evento muerte en 15 meses ni siquiera con el control; y **c)** 9 tendrán el evento muerte tras 7 meses con la intervención y con el control.

3. Cohorte completa expresión PD-L1 > 1%: Como a los 13,4 meses no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre el 42,7% de eventos con Atezolizumab frente al

48,9% con Quimioterapia, HR 0,83 (0,65-1,07), tampoco lo es a los 15 meses, porque hay menos pacientes en riesgo con una diferencia aún menor: 46,6% vs 50% de eventos.

Análisis de subgrupos: Se encontró una diferencia estadísticamente significativa en el Subgrupo con PD-L1 <1% y en el Subgrupo con PD-L1 de 1 a 49%, con NNTs similares a la cohorte completa. No se encontró diferencia en el Subgrupo con PD-L1 > 50%

2º Progresión de enfermedad o muerte [en 12 meses].

1. Subgrupo expresión PD-L1 > 50%: En 12 meses se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre el 63,6% de eventos en el brazo de Atezolizumab frente al 79,9% en el grupo de Quimioterapia; HR 0,63 (0,45-0,88); **NNT 6 (4 a 23) en 12 meses**. La validez de la evidencia GRADE de este resultado es MODERADA.

Comparando las áreas bajo las curvas de la estimación puntual de la supervivencia de Kaplan-Meier, hallamos los 12 meses distribuidos en 3 tiempos biográficos: **a)** 6 meses de *tiempo medio de Supervivencia (tS)* tanto con el control como con la intervención; **b)** **1,3 meses (41 días) de Prolongación del tiempo medio de Supervivencia Libre de Evento (PtSLEv)** gracias a la intervención; y **c)** 4,7 meses de *tiempo con Evento*, y por tanto sin éxito ni con la intervención ni con el control.

Al cruzar estos tres tiempos biográficos, con los tres destinos del NNT, tomando sólo la estimación puntual NNT = 6, encontramos que, de cada seis pacientes tratados: **a)** 1 evitará el evento muerte durante los 12 meses si los seis se tratan con la intervención, mientras que sufrirá el evento muerte a los 5 meses si los seis se tratan con el control; **b)** 1 no tendrá el evento en 12 meses ni siquiera con el control; y **c)** 4 tendrán el evento tras 5 meses con la intervención y con el control.

2. Subgrupo expresión PD-L1 > 5%: En 12 meses se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre el 68,9% de eventos en el brazo de Atezolizumab frente al 82,5% en el grupo de Quimioterapia; HR 0,67 (0,52-0,88); **NNT 7 (4 a 25) en 12 meses**. La validez de la evidencia GRADE de este resultado es MODERADA.

Comparando las áreas bajo las curvas de la estimación puntual de la supervivencia de Kaplan-Meier, hallamos los 12 meses distribuidos en 3 tiempos biográficos: **a)** 6,1 meses de *tiempo medio de Supervivencia (tS)* tanto con el control como con la intervención; **b)** **1,1 meses (32 días) de Prolongación del tiempo medio de Supervivencia Libre de Evento (PtSLEv)** gracias a la intervención; y **c)** 4,8 meses de *tiempo con Evento*, y por tanto sin éxito ni con la intervención ni con el control.

Al cruzar estos tres tiempos biográficos, con los tres destinos del NNT, tomando sólo la estimación puntual NNT = 7, encontramos que, de cada siete pacientes tratados: **a)** 1 evitará el evento muerte durante los 12 meses si los siete se tratan con la intervención, mientras que sufrirá el evento muerte a los 6 meses si los siete se tratan con el control; **b)** 1 no tendrá el evento en 12 meses ni siquiera con el control; y **c)** 5 tendrán el evento tras 5 meses con la intervención y con el control.

3. Cohorte completa, expresión PD-L1 > 1%: En 12 meses se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre el 73,9% de eventos en el brazo de Atezolizumab frente al 82,5% en el grupo de Quimioterapia; HR 0,77 (0,62-0,94); **NNT 12 (6 a 52) en 12 meses**. La validez de la evidencia GRADE de este resultado es MODERADA.

Comparando las áreas bajo las curvas de la estimación puntual de la supervivencia de Kaplan-Meier, hallamos los 12 meses distribuidos en 3 tiempos biográficos: **a)** 6 meses de *tiempo medio de Supervivencia (tS)* tanto con el control como con la intervención; **b)** **0,6 meses (17 días) de Prolongación del tiempo medio de Supervivencia Libre de Evento (PtSLEv)** gracias a la intervención; y **c)** 5,4 meses de *tiempo con Evento*, y por tanto sin éxito ni con la intervención ni con el control.

Al cruzar estos tres tiempos biográficos, con los tres destinos del NNT, tomando sólo la estimación puntual NNT = 12, encontramos que, de cada doce pacientes tratados: **a)** 1 evitará el evento muerte durante los 12 meses si los doce se tratan con la intervención, mientras que sufrirá el evento muerte a los 5 meses si los doce se tratan con el control; **b)** 2 no tendrán el evento en 12 meses ni siquiera con el control; y **c)** 9 tendrán el evento tras 5 meses con la intervención y con el control.

3º Efectos adversos:

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en: **a) todos los EA grado 5 totales** (3,9% vs 4,2%); **b) EA grado 5 relacionados con el tratamiento** (0% vs 0,4%); **c) todos los EA “serious”** (28% vs 28%).

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor de Atezolizumab en: **a) todos los EA grado 3 ó 4** (30% vs 52%); **b) EA grado 3 ó 4 relacionados con el tratamiento** (13% vs 44%); y **c) EA “serious” relacionados con el tratamiento** (8,4% vs 15,6%).

Todos estos datos pueden verse en detalle en las **tablas nnt** (con los NNT); **tablas t** (con los tres tiempos biográficos); y **gráficos g** (que cruzan los 3 tiempos biográficos con los 3 destinos del NNT).

Hoja de información al usuario (FACT BOX): Para ayuda a la toma de decisiones con usuarios mostramos los resultados de beneficios y efectos adversos en un Fact Box a derecha de nuestras tablas de resultados.

Tabla nnt-1a: Pacientes de 64 años [29-88] con Cáncer de pulmón de células no pequeñas, escamosas y metastásico, no tratados previamente.

| Hoja información al usuario que no se maneja con los IC | |
|---|---------|
| Nº de pacientes con evento por cada 100 tratados con | |
| Intervención | Control |

| ECA KEYNOTE 407, Mediana de seguimiento 7,8 a 9,5 meses | QMT + Pembrolizumab | QMT + Placebo | Medidas del efecto, calculadas desde los HR ajustados obtenidos por los investigadores | | |
|---|---------------------|------------------|--|--------------|--------------|
| | % Eventos ajustados | % Eventos crudos | HR (IC 95%) | RAR (IC 95%) | NNT (IC 95%) |

| COHORTE COMPLETA | QMT + Pembrol, n= 278 | QMT + Plac, n= 281 | | | |
|--------------------------------------|------------------------------|---------------------------|------------------|--------------------------|------------|
| Mortalidad global, a los 9,5 m | 29,98% (23,88%-37,71%) | 42,7% | 0,64 (0,49-0,85) | 12,72% (4,99% a 18,82%) | 8 (5 a 20) |
| Progresión o muerte, a los 7,8 meses | 55,03% (47,39%-63,17%) | 76% | 0,56 (0,45-0,7) | 20,97% (12,83% a 28,61%) | 5 (3 a 8) |

| | |
|----|----|
| 30 | 43 |
| 55 | 76 |

| Subgrupo con PD-L1 < 1% | QMT + Pembrol, n= 95 | QMT + Plac, n= 99 | | | |
|--------------------------------------|-----------------------------|--------------------------|------------------|-------------------------|-------------|
| Mortalidad global, a los 9,5 m | 30,1% (19,99%-43,74%) | 44,4% | 0,61 (0,38-0,98) | 14,3% (0,66% a 24,41%) | 7 (4 a 152) |
| Progresión o muerte, a los 7,8 meses | 53,63% (41,21%-66,96%) | 67,7% | 0,68 (0,47-0,98) | 14,07% (0,74% a 26,49%) | 7 (4 a 135) |

| | |
|----|----|
| 30 | 44 |
| 54 | 68 |

| Subgrupo con PD-L1 de 1 a 49% | QMT + Pembrol, n= 103 | QMT + Plac, n= 104 | | | |
|--------------------------------------|------------------------------|---------------------------|-----------------|-------------------------|------------|
| Mortalidad global, a los 9,5 m | 27,63% (18,48%-39,99%) | 43,3% | 0,57 (0,36-0,9) | 15,67% (3,31% a 24,82%) | 6 (4 a 30) |
| Progresión o muerte, a los 7,8 meses | 49,24% (37,63%-62,04%) | 70,2% | 0,56 (0,39-0,8) | 20,96% (8,16% a 32,57%) | 5 (3 a 12) |

| | |
|----|----|
| 28 | 43 |
| 49 | 70 |

| Subgrupo con PD-L1 ≥50% | QMT + Pembrol, n= 73 | QMT + Plac, n= 73 | | | |
|--------------------------------------|-----------------------------|--------------------------|------------------|--------------------------|-------------|
| Mortalidad global, a los 9,5 m | 28,74% (17,79%-44,14%) | 41,1% | 0,64 (0,37-1,1) | 12,36% (-3,04% a 23,31%) | 8 (4 a -33) |
| Progresión o muerte, a los 7,8 meses | 40,39% (28,51%-55,56%) | 75,3% | 0,37 (0,24-0,58) | 34,91% (19,74% a 46,79%) | 3 (2 a 5) |

| | |
|----|----|
| 35 | 35 |
| 40 | 75 |

Tabla nnt-1: Pacientes de 64 años [IQR, 33 a 87] con cáncer de pulmón no microcítico metastásico, y expresión PD-L1 > 1% [sin mutaciones EGFR ni ALK]

| ECA IMpower 110, mediana de seguimiento 13,4 a 15,7 meses | Atezolizumab, n= 277 | Quimioterapia; n= 277 | Medidas del efecto, calculadas desde los HR ajustados obtenidos por los investigadores | | |
|---|--------------------------|-----------------------|--|--------------|--------------|
| | Nº Eventos ajustados (%) | Nº Eventos crudos (%) | HR (IC 95%) | RAR (IC 95%) | NNT (IC 95%) |

Muerte por cualquier causa

| | | | | | |
|--|------------------------|--------|------------------|-------------------------|--------------|
| Cohorte completa, expresión PD-L1 > 1% (n= 277 vs 277) (*) | 42,73% (35,37%-51,26%) | 48,91% | 0,83 (0,65-1,07) | 6,18% (-2,35% a 13,54%) | 16 (7 a -43) |
| Subgrupo con expresión PD-L1 > 50%, (n= 107 vs 98) (*) | 40,65% (29,79%-54,48%) | 58,70% | 0,59 (0,4-0,89) | 18,05% (4,22% a 28,91%) | 6 (3 a 24) |
| Subgrupo con expresión PD-L1 > 5%, (n= 166 vs 162) (*) | 41,23% (31,88%-51,85%) | 52,20% | 0,72 (0,52-0,99) | 10,97% (0,35% a 20,32%) | 9 (5 a 282) |

Progresión de enfermedad o muerte

| | | | | | |
|--|------------------------|--------|------------------|------------------------|-------------|
| Cohorte completa, expresión PD-L1 > 1% (n= 277 vs 277) (*) | 73,87% (66,06%-80,57%) | 82,50% | 0,77 (0,62-0,94) | 8,63% (1,93% a 16,44%) | 12 (6 a 52) |
| Subgrupo con expresión PD-L1 > 50%, (n= 107 vs 98) (*) | 63,57% (51,38%-75,6%) | 79,87% | 0,63 (0,45-0,88) | 16,3% (4,27% a 28,48%) | 6 (4 a 23) |
| Subgrupo con expresión PD-L1 > 5%, (n= 166 vs 162) (*) | 68,89% (59,6%-78,43%) | 82,50% | 0,67 (0,52-0,88) | 13,61% (4,07% a 22,9%) | 7 (4 a 25) |

| Hoja información al usuario (FACT BOX) | |
|---|-----|
| Nº de pacientes con evento entre los 12 y 15,7 meses por cada 100 tratados con: | |
| Atezolizumab | QMT |

| | | |
|-----------|-----------|---------------|
| 46 | 46 | En 13,4 meses |
| 41 | 59 | En 15,7 meses |
| 41 | 52 | En 15,2 meses |

| | | |
|-----------|-----------|-------------|
| 74 | 83 | En 12 meses |
| 64 | 80 | En 12 meses |
| 69 | 83 | En 12 meses |

Abreviaturas: HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza; NNT: número necesario a tratar para proteger a 1 paciente más que sin tratar; QMT: quimioterapia; RAR: reducción absoluta del riesgo.

(*) El resultado es polémico porque las curvas de supervivencia de ambos grupos se cruzan en una porción tal que, en este caso, ha implicado el no cumplimiento del requisito del modelo de Cox de que los riesgos deben ser proporcionales. Se exige metodológicamente el cálculo de las áreas bajo las curvas en este corte temporal para estimar el efecto.

Tabla t-1: [OS, 15m, Subgrupo Expr PD1 >50%] : Cálculo del "Tiempo medio de Supervivencia"(tS) por las áreas bajo las curvas

| En un área de: 15 meses | Atezolizum, n= 107 | QMT, n= 98 | | |
|----------------------------|--------------------|--------------------|----------------------------|-----------------------------|
| | Media tS, meses | Media tS; meses | Dif Medias = PtS, meses | Dif Medias = PtSEv, días |
| Supervivencia global | 11,17 | 10,20 | 0,97 | 29,6 |

Abreviaturas: tS: tiempo medio de supervivencia; PtS: prolongación del tiempo medio de supervivencia.

| MEDIANAS DE SUPERVIVENCIA GLOBAL | | |
|----------------------------------|-----------------------|--|
| Atezolizum, n= 107 | QMT, n= 98 | |
| Mediana de S meses | Mediana de S meses | Prolongación de la Mediana S meses |
| 20,2 | 13,1 | 7,1 |

| Los 3 tiempos biográficos (3tB) | meses | días |
|---------------------------------|--------------|------------|
| Resto de t sin éxito | 3,8 | 117 |
| PtS por la intervención | 1,0 | 30 |
| tS sin la intervención | 10,2 | 310 |
| | 15,00 | 457 |

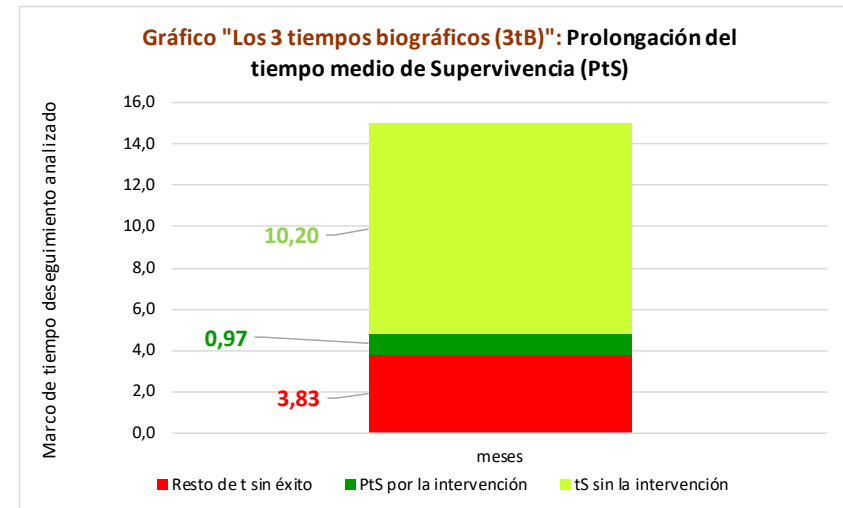
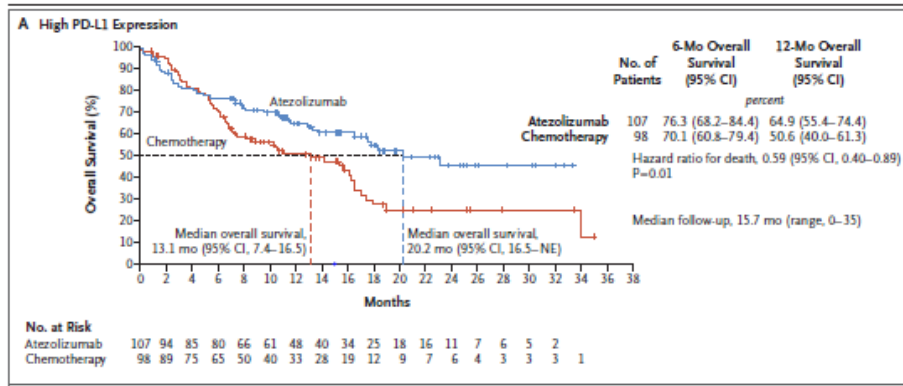


Gráfico g-1 (Subgrupo Expr PD1 >50%): Cruce de los “3 tiempos biográficos” con los “3 destinos del NNT” en Mortalidad global, a los 15 meses

| | | | | | | | | | | | | |
|---|-------|---------------------------------|--------------------------------|------|--|--|--|--|--|--|--|---|
| Los 3 destinos del NNT (3dNNT) | 8,0 | 3 | 1 | 4 | | | | | | | | 20201001-ECA IMp110 15m, CPNM-met-IV, PDL1+ [Atez vs 5QMTpt], |
| | | | | | | | | | | | | Herbst RS, Giaccone G, de Marinis F, on behalf of the IMpower 110 i |
| Los 3 tiempos biográficos (3tB) | meses | meses de los 8 del grupo Interv | meses de los 8 del grupo Contr | | | | | | | | | |
| Resto de t sin éxito | 3,83 | 31 | | | | | | | | | | |
| PtS por la intervención | 0,97 | | | 38 | | | | | | | | |
| tS sin la intervención | 10,20 | 89 | | 82 | | | | | | | | |
| | 15,00 | 120 | | 120 | | | | | | | | |
| | | 75 | | 60 | | | | | | | | |
| Distribuir cuadros verdes tras todos los supervivientes al evento | | 14,4 | | 21,6 | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | NOTA: puede representarse llegando los 8 pacientes, a los 15 meses |

Supervivencia global

Subgrupo expresión PD-L1 alta (≥ 50%)

Atezolizum, n= 107

QMT, n= 98

En 15 meses por lectura directa en curva Kaplan-Meier

| RA interv | RA contr | RAR | NNT |
|----------------|----------|-----|-----|
| 40,00% | 53% | 13% | 7,7 |
| 3 destinos NNT | 3,1 | 1,0 | 3,6 |

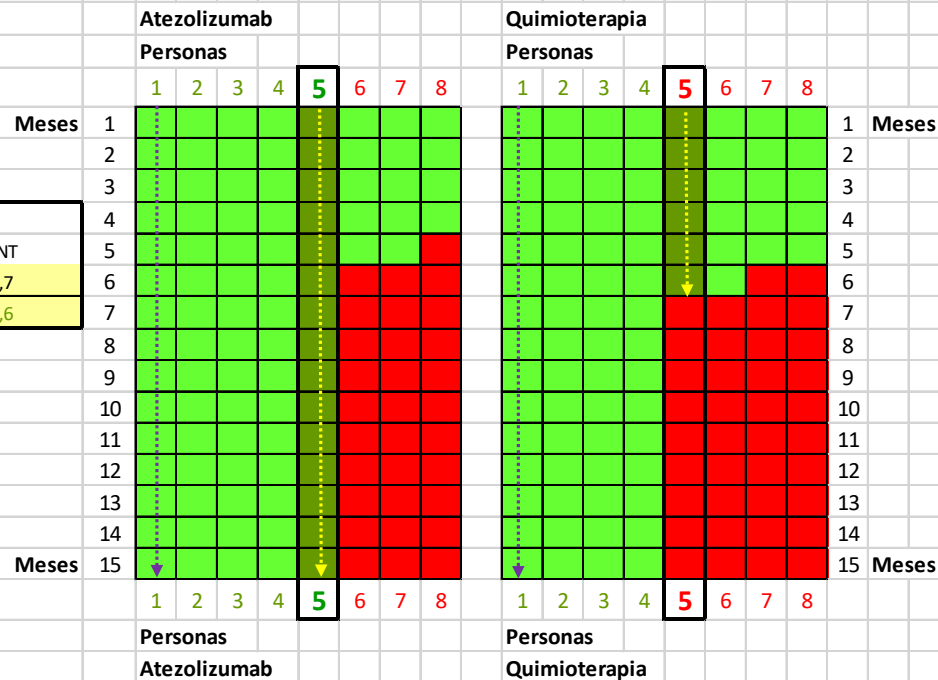


Tabla t-2: [OS, 15m, Subgrupo Expr PD1 >5%] : Cálculo del "Tiempo medio de Supervivencia"(tS) por las áreas bajo las curvas

| En un área de: 15 meses | Atezolizum, n= 166 | QMT, n= 162 | | |
|----------------------------|--------------------|--------------------|----------------------------|------------------------------|
| | Media tS, meses | Media tS; meses | Dif Medias = PtS, meses | Dif Medias = PtSLEv, días |
| Supervivencia global | 11,33 | 10,89 | 0,44 | 13,3 |

Abreviaturas: tS: tiempo medio de supervivencia; PtS: prolongación del tiempo medio de supervivencia.

| MEDIANAS DE SUPERVIVENCIA GLOBAL | | |
|----------------------------------|-----------------------|--|
| Atezolizum, n= 166 | QMT, n= 162 | |
| Mediana de S meses | Mediana de S meses | Prolongación de la Mediana S meses |
| 18,2 | 14,9 | 3,3 |

| Los 3 tiempos biográficos (3tB) | meses | | días |
|---------------------------------|--------------|-------|------------|
| Resto de t sin éxito | 3,7 | 24,5% | 112 |
| PtS por la intervención | 0,4 | 2,9% | 13 |
| tS sin la intervención | 10,9 | 72,6% | 332 |
| | 15,00 | | 457 |

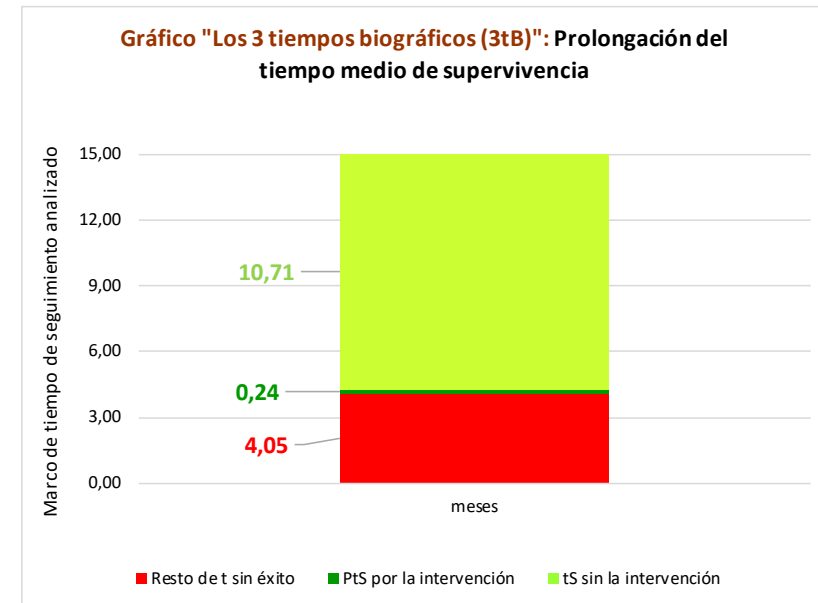
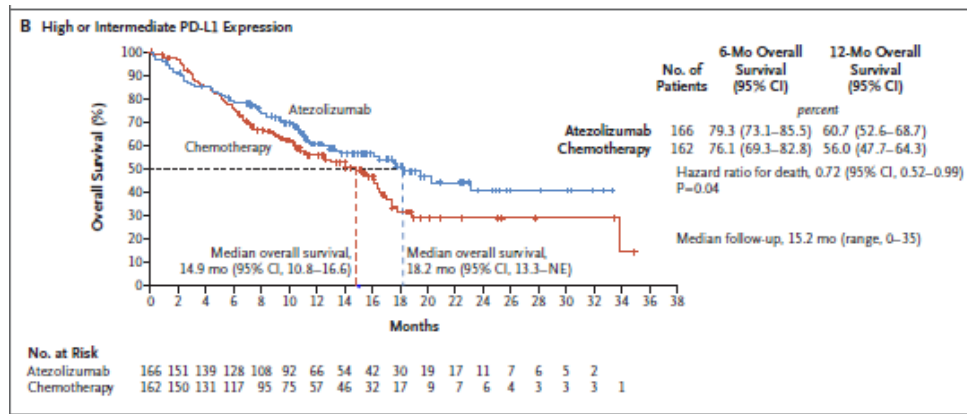


Gráfico g-2 (Subgrupo Expr PD1 >5%): Cruce de los "3 tiempos biográficos" con los "3 destinos del NNT" en Mortalidad global, a los 15 meses

| | | | | |
|---------------------------------|-------|----------------------------------|---------------------------------|-----|
| Los 3 destinos del NNT (3dNNT) | 20,0 | 9 | 1 | 10 |
| Los 3 tiempos biográficos (3tB) | meses | meses de los 20 del grupo Interv | meses de los 20 del grupo Contr | |
| Resto de t sin éxito | 3,67 | 73 | | 82 |
| TS por la intervención | 0,44 | 227 | | |
| TS sin la intervención | 10,89 | | | 218 |
| | 15,00 | 300 | | 300 |

20201001-ECA IMP110 15m, CPNM-met-IV, PDL1+ [Atez vs 5QMTpt],+SLE =+SG. Hebst

Herbst RS, Giaccone G, de Marinis F, on behalf of the IMpower 110 investigators. Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1-Selected Patients with NSCLC. N Engl J M

| | | |
|---|------|------|
| Distribuir cuadros verdes tras todos los supervivientes al evento | 165 | 150 |
| | 61,5 | 67,8 |

NOTA:
puede representarse llegando los 20 pacientes, a los 15 meses

Supervivencia global

Subgrupo expresión PD-L1 intermedia (≥ 5%)

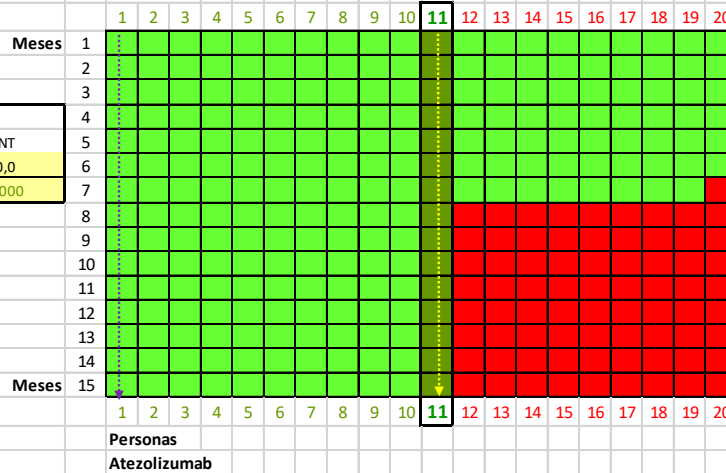
Atezolizumab, n= 166

QMT, n= 162

| | | | |
|---|----------|-----|--------|
| En 15 meses por lectura directa en curva Kaplan-Meier | | | |
| RA interv | RA contr | RAR | NNT |
| 45,00% | 50% | 5% | 20,0 |
| 3 destinos NNT | 9,0 | 1,0 | 10,000 |

Atezolizumab

Personas



Quimioterapia

Personas

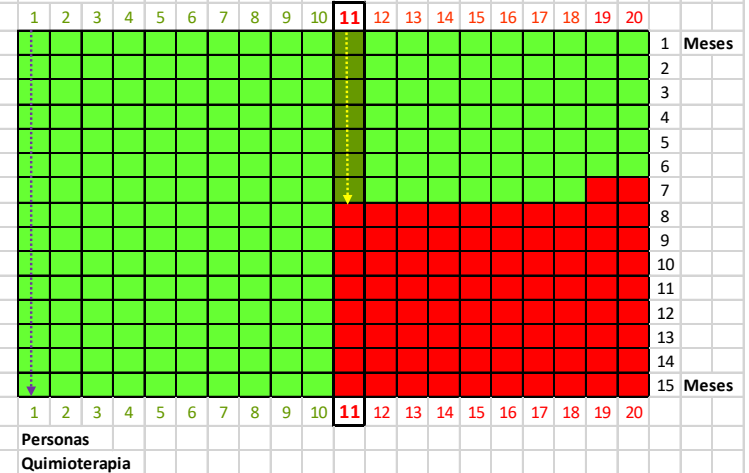


Tabla t-4 [PFS, 12m, Subgrupo PDL1 >50%]: Cálculo del "Tiempo de Supervivencia Libre de Evento" (tSLEv) por las áreas bajo las curvas

| En un área de: 12 meses | Atezolizum, n= 107 | QMT, n= 98 | | |
|-----------------------------------|-----------------------|-----------------------|-------------------------------|------------------------------|
| | Media tSLEv, meses | Media tSLEv, meses | Dif Medias = PtSLEv, meses | Dif Medias = PtSLEv, días |
| Supervivencia libre de enfermedad | 7,31 | 5,98 | 1,33 | 40,6 |

Abreviaturas: tSLEv: tiempo de supervivencia libre de evento; PtSLEv: prolongación del tiempo de supervivencia libre de evento.

MEDIANAS DE SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD

| Atezolizum, n= 107 | QMT, n= 98 | |
|--------------------------|--------------------------|--|
| Mediana de SLEv meses | Mediana de SLEv meses | Prolongación de la Mediana SLEv meses |
| 8,1 | 5 | 3,1 |

| Los 3 tiempos biográficos (3tB) | meses | | días |
|---------------------------------|--------------|-------|------------|
| Resto de t sin éxito | 4,7 | 39,1% | 143 |
| PtSLEv por la intervención | 1,3 | 11,1% | 41 |
| tSLEv sin la intervención | 6,0 | 49,8% | 182 |
| | 12,00 | | 365 |

PD1 > 50% Selección
A) IC3 or IC3 WT

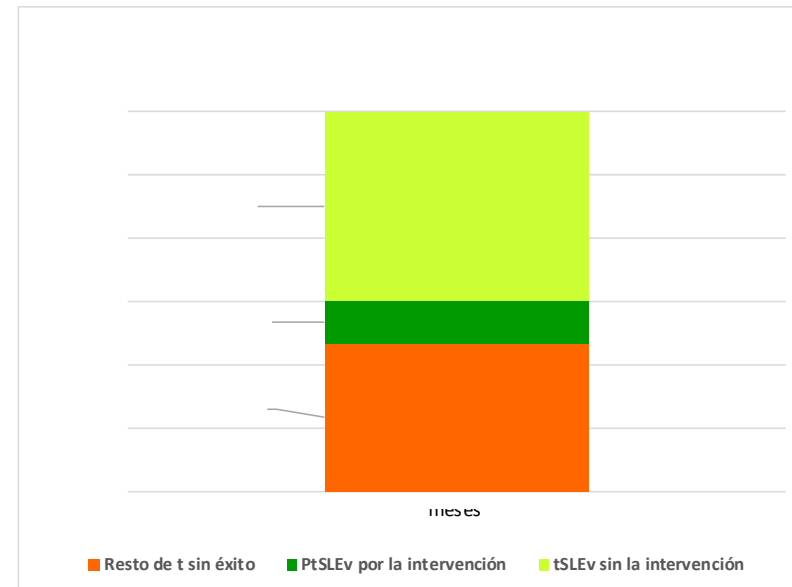
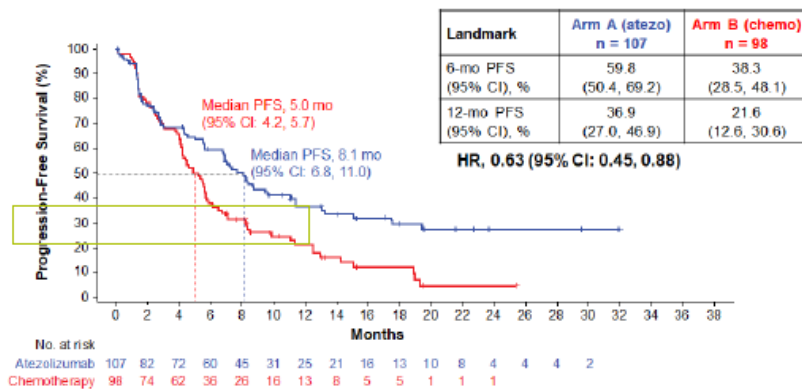


Gráfico g-4 (SG Expr PD1 >50%): Cruce de los “3 tiempos biográficos” con los “3 destinos del NNT” en Progresión o muerte, a los 12 meses

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|-------|---------------------------------|--------------------------------|---|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| Los 3 destinos del NNT (3dNNT) | 6,0 | 4 | 1 | 1 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Los 3 tiempos biográficos (3tB) | meses | meses de los 6 del grupo Interv | meses de los 6 del grupo Contr | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Resto de t sin éxito | 4,69 | 28 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PtSLEv por la intervención | 1,33 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| tSLEv sin la intervención | 5,98 | 44 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 12,00 | 72 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | 24 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Distribuir cuadros verdes tras todos los supervivientes al evento | 19,9 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | 23,9 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

20201001-ECA IMp110 15m, CPNM-met-IV, PDL1+ [Atez vs 5QMTpt],+SLE +=SG. F Herbst RS, Giaccone G, de Marinis F, on behalf of the IMpower 110 investigators.

NOTA:
 puede representarse llegando los 6 pacientes, a los 12 meses

Supervivencia libre de enfermedad

SG expresión PD-L1 alta (≥ 50%)

Atezolizumab, n= 107

QMT, n= 98

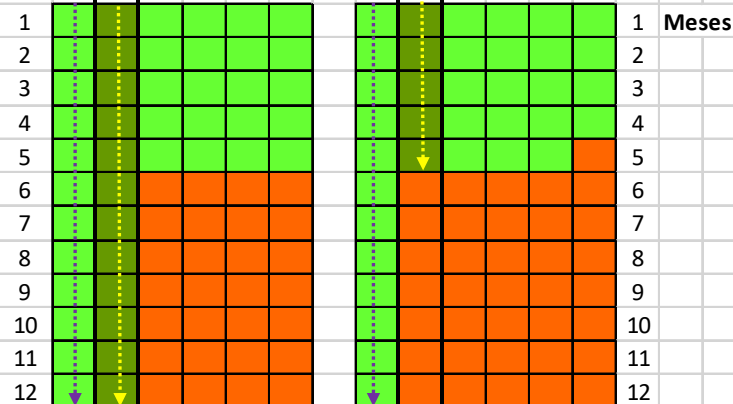
En 12 meses por HR

| RA interv | RA contr | RAR | NNT |
|----------------|----------|-----|-----|
| 63,57% | 79,87% | 16% | 6,1 |
| 3 destinos NNT | 3,9 | 1,0 | 1,2 |

Atezolizumab

Personas

1 2 3 4 5 6



1 2 3 4 5 6

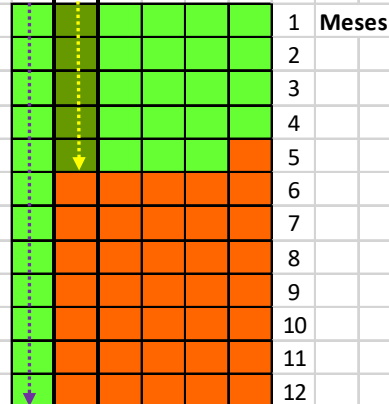
Personas

Atezolizumab

Quimioterapia

Personas

1 2 3 4 5 6



1 2 3 4 5 6

Personas

Quimioterapia

Tabla t-5 [PFS, 12m, Subgrupo PDL1 >5%]: Cálculo del "Tiempo de Supervivencia Libre de Evento" (tSLEv) por las áreas bajo las curvas

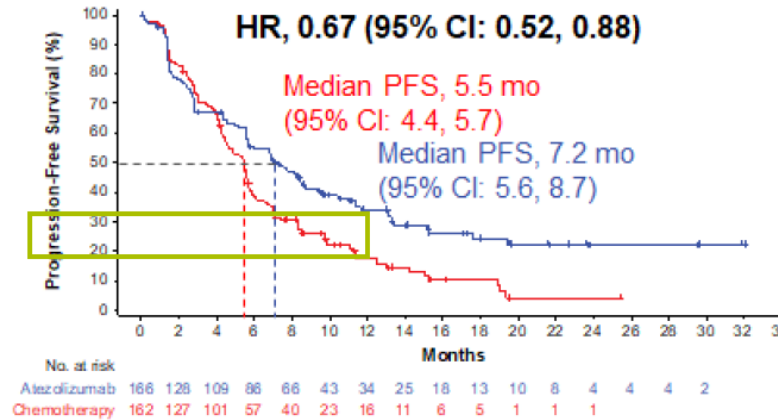
| En un área de: 12 meses | Atezolizum, n= 166 | QMT, n= 162 | Dif Medias = PtSLEv, | Dif Medias = PtSLEv, |
|-----------------------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------|----------------------|
| | Media tSLEv, meses | Media tSLEv, meses | meses | días |
| Supervivencia libre de enfermedad | 7,19 | 6,13 | 1,07 | 32,4 |

Abreviaturas: tSLEv: tiempo de supervivencia libre de evento; PtSLEv: prolongación del tiempo de supervivencia libre de evento.

| MEDIANAS DE SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD | | |
|---|--------------------------|---------------------------------|
| Atezolizum, n= 166 | QMT, n= 162 | Prolongación de la Mediana SLEv |
| Mediana de SLEv meses | Mediana de SLEv meses | Mediana SLEv meses |
| 7,2 | 5,5 | 1,7 |

B)

PD1 > 5%
TC2/3 or IC2/3 WT



| Los 3 tiempos biográficos (3tB) | meses | | días |
|---------------------------------|--------------|-------|------------|
| Resto de t sin éxito | 4,8 | 40,1% | 146 |
| PtSLEv por la intervención | 1,1 | 8,9% | 32 |
| tSLEv sin la intervención | 6,1 | 51,1% | 186 |
| | 12,00 | | 365 |

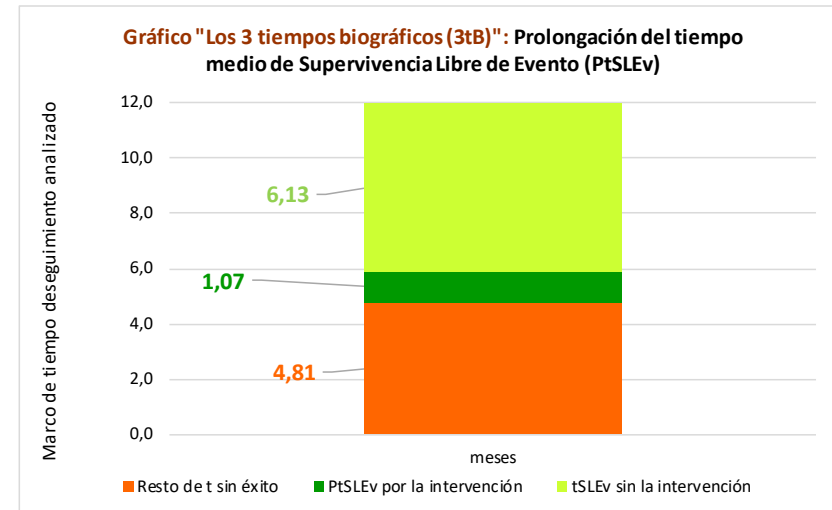


Gráfico g-5 (SG Expr PD1 >5%): Cruce de los “3 tiempos biográficos” con los “3 destinos del NNT” en Progresión o muerte, a los 12 meses

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|--------------|---------------------------------|--------------------------------|---|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| Los 3 destinos del NNT (3dNNT) | 7,0 | 5 | 1 | 1 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Los 3 tiempos biográficos (3tB) | meses | meses de los 7 del grupo Interv | meses de los 7 del grupo Contr | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Resto de t sin éxito | 4,81 | 34 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PtSLEv por la intervención | 1,07 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| tSLEv sin la intervención | 6,13 | 50 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 12,00 | 84 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | 24 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Distribuir cuadros verdes tras todos los supervivientes al evento | | 26,3 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

20201001-ECA IMp110 15m, CPNM-met-IV, PDL1+ [Atez vs 5QMTpt],+SLE =+SG. F
 Herbst RS, Giaccone G, Marinis F, on behalf of the IMpower 110 investigators.

NOTA:
 puede representarse llegando los 7 pacientes, a los 12 meses

Supervivencia libre de enfermedad

Subgrupo expresión PD-L1 ≥ 5% (intermedia)

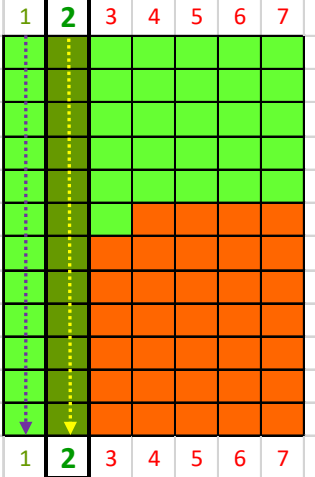
Atezolizum, n= 166

QMT, n= 162

| | | | |
|--------------------|----------|-----|-----|
| En 12 meses por HR | | | |
| RA interv | RA contr | RAR | NNT |
| 68,89% | 83% | 14% | 7,3 |
| 3 destinos NNT | 5,1 | 1,0 | 1,3 |

Atezolizumab

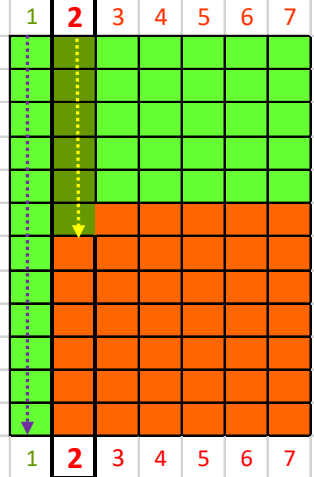
Personas



Personas
 Atezolizumab

Quimioterapia

Personas



Personas
 Quimioterapia

Calculadora del "Tiempo medio de Supervivencia vivido sin enfermedad, vivido con enfermedad, y de Mortalidad" desde las áreas bajo las curvas.

Abreviaturas: ABC: área bajo la curva; DES: diferencia estadísticamente significativa; tS: tiempo medio de supervivencia; tSLEv: tiempo medio de supervivencia libre de evento.

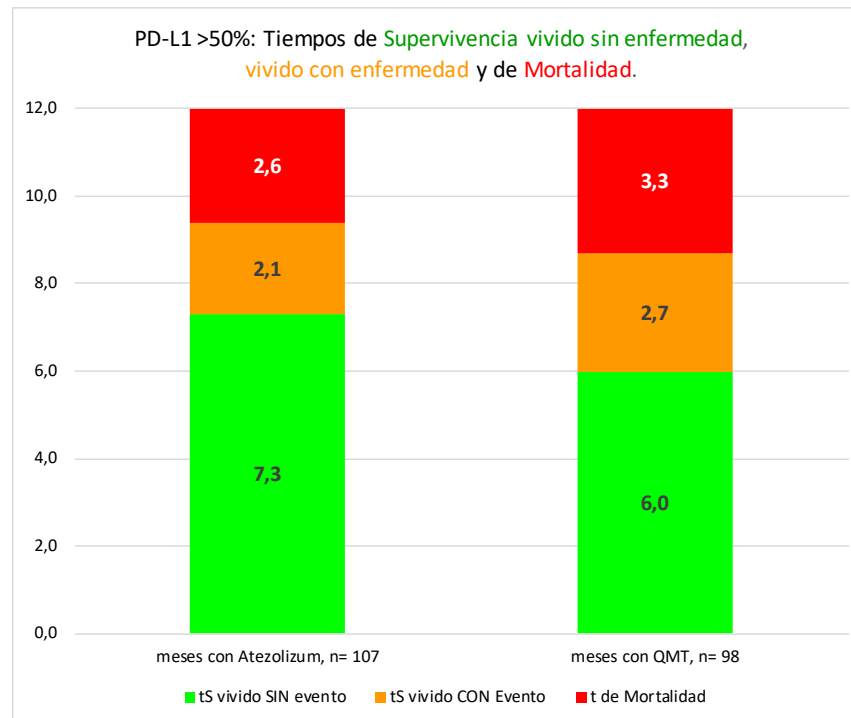
20201001-ECA IMp110 15m, CPNM-met-IV, PDL1+ [Atez vs 5QMTpt], +SLE +=SG. Hebst

Herbst RS, Giaccone G, de Marinis F, on behalf of the IMpower 110 investigators. Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1-Selected Patients with NSCLC. N Engl J Med. 2020 Oct 1;38

| | | ABC de tSLEv por píxeles | ABC de tS por píxeles | Supervivencia | meses |
|---------------------------------------|--------------------|--------------------------|-----------------------|---|-------|
| Área de referencia | | 14385 | 9153 | 100,0% | 12 |
| Subgrupo expresión PD-L1 alta (≥ 50%) | Atezolizum, n= 107 | 8767 | 7166 | El área de referencia representa 12,0 meses | |
| | QMT, n= 98 | 7169 | 6638 | | |
| | | tSLEv | tS | | |
| | | meses | meses | | |
| Área de referencia | | 12,0 | 12,0 | | |
| Subgrupo expresión PD-L1 alta (≥ 50%) | Atezolizum, n= 107 | 7,3 | 9,4 | | |
| | QMT, n= 98 | 6,0 | 8,7 | | |

Tabla t-7: Diferencias en la distribución de "Tiempo medio de Supervivencia vivido sin enfermedad, vivido con enfermedad, y de Mortalidad"

| En un área de: | | Atezolizum, n= 107 Media, meses con Atezolizum, n= 107 | QMT, n= 98 Media, meses con QMT, n= 98 |
|-------------------|----------------------|---|--|
| 12 meses | tS vivido SIN evento | 7,3 | 6,0 |
| | tS vivido CON Evento | 2,1 | 2,7 |
| | t de Mortalidad | 2,6 | 3,3 |
| Total t analizado | | 12,0 | 12,0 |



| Tabla nnt-2: Efectos adversos (EA) registrados por los investigadores. | | | | | | |
|---|-----------------------|--------------------------|--|--------------------------|-----------------|----------|
| ECA IMpower 110, desde el inicio hasta los 15,7 meses de seguimiento | Pembrolizumab, n= 286 | QMT estándar CCR, n= 263 | Medidas del efecto obtenidas por incidencias acumuladas. | | | |
| | Nº Eventos crudos (%) | Nº Eventos crudos (%) | RR (IC 95%) | RAR (IC 95%) | NNT (IC 95%) | Potencia |
| Con al menos 1 EA de cualquier grado | 258/286 (90,21%) | 249/263 (94,68%) | 0,95 (0,91-1) | 4,47% (-0,06% a 8,96%) | 22 (11 a -1697) | 50,29% |
| <i>EA de cualquier grado relacionados con el tratamiento</i> | 173/286 (60,49%) | 224/263 (85,17%) | 0,71 (0,64-0,79) | 24,68% (17,78% a 31,97%) | 4 (3 a 6) | 100% |
| EA grado 3 ó 4 (*) | 86/286 (30,07%) | 138/263 (52,47%) | 0,57 (0,46-0,71) | 22,4% (14,61% a 30,6%) | 4 (3 a 7) | 99,96% |
| <i>EA grado 3 ó 4 relacionados con el tratamiento</i> | 37/286 (12,94%) | 116/263 (44,11%) | 0,29 (0,21-0,41) | 31,17% (24,23% a 38,5%) | 3 (3 a 4) | 100% |
| EA grado 5 (*) | 11/286 (3,85%) | 11/263 (4,18%) | 0,92 (0,41-2,09) | 0,34% (-3,24% a 3,77%) | 297 (27 a -31) | 3,93% |
| <i>EA grado 5 relacionados con el tratamiento</i> | 0/286 (0%) | 1/263 (0,38%) | ----- | 0,38% (-1,36% a 1,74%) | 263 (57 a -73) | 17,98% |
| EA "serious" (grave) (**) | 81/286 (28,32%) | 75/263 (28,52%) | 0,99 (0,76-1,3) | 0,2% (-7,35% a 7,69%) | 512 (13 a -14) | 2,81% |
| <i>EA "serious" relacionados con el tratamiento</i> | 24/286 (8,39%) | 41/263 (15,59%) | 0,54 (0,33-0,87) | 7,2% (1,63% a 12,63%) | 14 (8 a 61) | 74,14% |

Abreviaturas: EA: efecto adverso; IC: intervalo de confianza; NNT: número necesario a tratar para proteger a 1 paciente más que sin tratar; QMT: quimioterapia; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo.

(*) Grado 3: Grave o médicamente significativo, pero no inmediatamente amenazante de la vida; hospitalización o prolongación de la hospitalización indicada; limitación o incapacidad para las actividades de la vida diaria (AVD) de autocuidado (bañarse, vestirse y desvestirse, alimentarse, usar el baño, tomar medicamentos y no postrarse en cama. **Grado 4:** Consecuencias amenazantes de la vida; intervención urgente indicada. **Grado 5:** Muerte relacionada con algún efecto adverso.

()** La FDA define un evento adverso grave (serious adverse event, SAE) cuando el resultado del paciente es uno de los siguientes: 1) Muerte; 2) Amenaza de la vida; 3) Hospitalización (inicial o prolongada); 4) Discapacidad o cambios significativos, persistentes o permanentes, deterioro, daño o interrupción en la función o en la estructura del cuerpo del paciente, actividades físicas o calidad de vida; 5) Anomalía congénita; o 6) Requiere intervención para prevenir un empeoramiento o daño permanentes.

| Hoja información al usuario (FACT BOX) | |
|--|-----------|
| Nº de pacientes con evento hasta los 15,7 meses por cada 100 tratados con: | |
| Atezolizumab | QMT |
| 92 | 92 |
| 60 | 85 |
| 30 | 52 |
| 13 | 44 |
| 4 | 4 |
| 0 | 0 |
| 28 | 28 |
| 8 | 16 |