

INFORME SEOM DE EVALUACIÓN DE FÁRMACOS

Atezolizumab en combinación con carboplatino y etopósido, está indicado para el tratamiento de primera línea de cáncer de pulmón microcítico en estadio extendido (CPM-EE) en pacientes adultos.

1. RESUMEN

- Atezolizumab, en combinación con carboplatino y etopósido está indicado como primera línea de tratamiento de cáncer de pulmón microcítico en estadio extendido en pacientes adultos.
Está recomendado como categoría 1 opción preferida por las guías NCCN y SEOM.
- El cáncer de pulmón microcítico (CPM) o de células pequeñas, supone alrededor del 15% del cáncer de pulmón. EL CPM es una neoplasia de estirpe neuroendocrina con rápido tiempo de duplicación y alta fracción de crecimiento que aparece casi exclusivamente en pacientes fumadores (95%) y cuyo curso clínico se caracteriza por su rápido crecimiento y por la aparición de metástasis a distancia de forma precoz. La mayoría de los pacientes (75%) se diagnostican en estadio metastásico y el pronóstico de la enfermedad es muy limitado, con una mediana de supervivencia global (SG) de 2-4 meses si los pacientes no reciben ningún tratamiento. Cuando la enfermedad se encuentra limitada al tórax la mediana de SG alcanza los 15-20 meses con un 10-20% de los pacientes vivos a los 5 años. En situación metastática extratorácica la mediana de SG oscila entre 8-13 meses y la probabilidad de supervivencia a los 5 años es inferior al 2%.

El tratamiento fundamental del CPM es la quimioterapia que alcanza una alta tasa de respuesta inicial pero el rápido desarrollo de mecanismos de resistencia a la quimioterapia citotóxica condiciona que más de la mitad de pacientes presenten recaída durante el primer año desde el inicio del tratamiento. Las tasas de respuesta al tratamiento quimioterápico de segunda línea no alcanzan el 30% y menos del 20% de los pacientes reciben una tercera línea de tratamiento. El tratamiento estándar durante 30 años ha sido la quimioterapia basada en platino y etopósido, que obtiene una mediana de SG aproximada de 9 meses; siendo la mediana de duración de la respuesta inferior a 6 meses y sin evidencia de que la prolongación del tratamiento más allá de 4 ciclos de la combinación suponga una mejoría en la supervivencia de los pacientes. Por lo tanto, el limitado beneficio del tratamiento quimioterápico y la rápida aparición de resistencia a la quimioterapia citotóxica determinan la

necesidad de nuevos agentes terapéuticos con mecanismos de acción alternativos que sean capaces de mejorar el pronóstico actual del CPM. Se ha venido realizando una ingente tarea de investigación clínica pero más de 60 agentes en 40 ensayos clínicos fase III han fracasado en alcanzar una mejora en los resultados terapéuticos respecto a platino/etopósido.

2. TÍTULO:

Atezolizumab en combinación con carboplatino y etopósido, está indicado para el tratamiento de primera línea de cáncer de pulmón microcítico en estadio extendido (CPM-EE) en pacientes adultos.

3. FECHA DE EVALUACIÓN:

4. FICHA TÉCNICA DEL FÁRMACO

a. **Nombre Genérico:** Atezolizumab

b. **Marca comercial:** TECENTRIQ®

c. **Estructura química:** Atezolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de la inmunoglobulina G1 (IgG1) Fc modificado mediante ingeniería genética, anti ligando del receptor de muerte programada 1 (anti PD-L1), producido en células de ovario de hámster chino por tecnología del ADN recombinante.

d. **Indicación clínica evaluada:** Atezolizumab en combinación con carboplatino y etopósido, está indicado para el tratamiento de primera línea de cáncer de pulmón microcítico en estadio extendido (CPM-EE) en pacientes.

e. **Laboratorio:** Roche

f. **Grupo terapéutico y código ATC:**

Anatomical main group L -Agente neoplásico e inmunomodulador
Therapeutic subgroup. L01-Citostáticos Pharmacological subgroup: L01X-
otros citostáticos
Chemical Group: L01XC- Anticuerpo monoclonal
Chemical Substance: L01XC32-Atezolizumab

g. **Vía de administración:** Atezolizumab se administra mediante perfusión intravenosa en 30 minutos cada 3 semanas. Las perfusiones no se deben administrar en perfusión rápida o bolo intravenoso. La dosis inicial de atezolizumab se debe administrar durante 60 minutos. Si se tolera bien la primera perfusión, las perfusiones posteriores pueden administrarse durante 30 minutos.

- h. **Tipo de dispensación (hospitalaria/oficinas de farmacia):** Atezolizumab se administrará en un hospital bajo la supervisión de un médico especialista experimentado en el tratamiento del cáncer.
- i. **Presentación:** Atezolizumab está disponible en viales de 20 ml de concentrado que contiene 1.200 mg de atezolizumab. Tras diluir, un ml de solución contiene aproximadamente 4,4 mg de atezolizumab

5. RELEVANCIA CLÍNICA Y APLICABILIDAD

5.1. ESCALA ESMO (v 1.1) de valoración de beneficio clínico.

Grado de magnitud de beneficio: Actualmente no se puede hacer una estimación final del grado de magnitud en espera de los resultados de seguimiento a largo plazo. Con los datos presentados, la magnitud de beneficio tendría un baremo de 3. Sin embargo, dado que la supervivencia a los 18 meses muestra un beneficio adicional de un 13% en el porcentaje de supervivientes para la combinación de quimioterapia y atezolizumab, es muy probable que con la actualización a dos años se mantenga una diferencia adicional para el grupo que recibió atezolizumab superior al 10%, lo que supondría una magnitud de beneficio según criterio ESMO de 4.

5.2. Valoración crítica de la metodología y resultados de los ensayos y de otros estudios disponibles:

- a. Evaluación de la metodología y de la validez de los ensayos (endpoints, diseño, poblaciones, líneas posteriores, utilidad clínica)

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

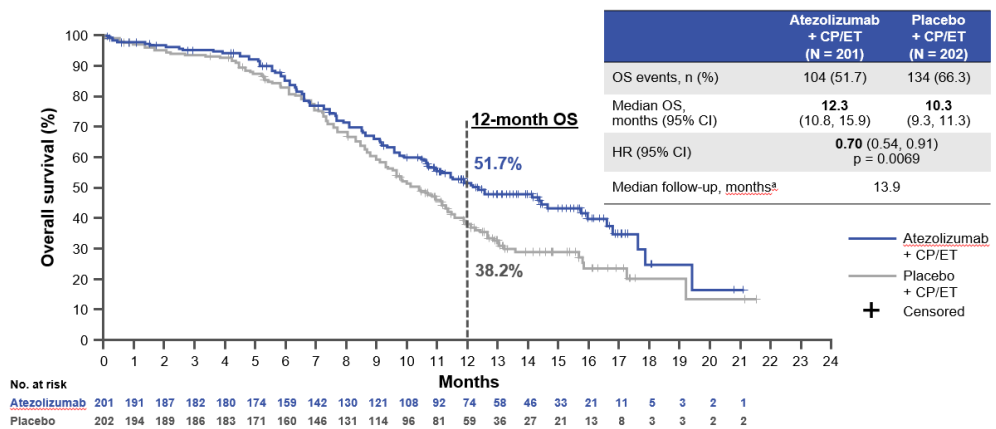
First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer

L. Horn, A.S. Mansfield, A. Szczesna, L. Havel, M. Krzakowski, M.J. Hochmair, F. Huemer, G. Losonczy, M.L. Johnson, M. Nishio, M. Reck, T. Mok, S. Lam, D.S. Shames, J. Liu, B. Ding, A. Lopez-Chavez, F. Kabbinar, W. Lin, A. Sandler, and S.V. Liu, for the IMpower133 Study Group*

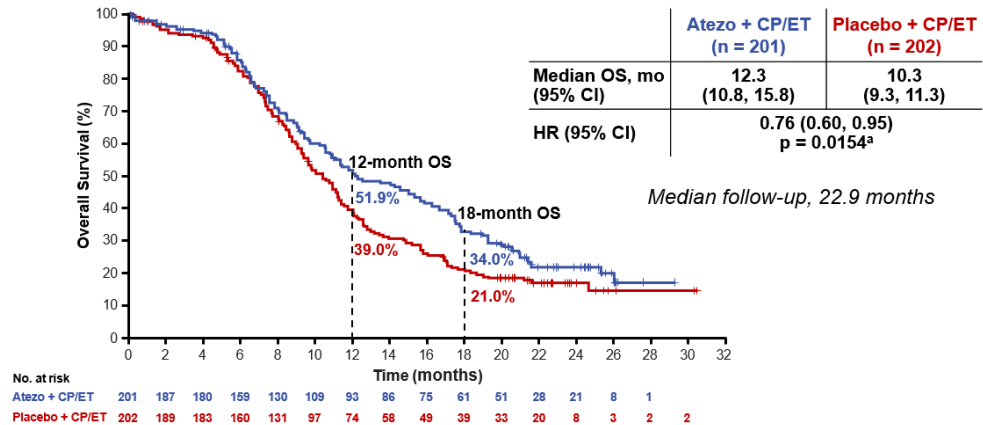
1. IMpower133 (ref 1) es un estudio fase 3 doble ciego aleatorizado controlado con placebo que compara carboplatino, etopósido más placebo frente a carboplatino etopósido más atezolizumab. Los objetivos co-primarios fueron supervivencia global (SG) y supervivencia libre de progresión (SLP) con un α (0.05) de 0.005 y 0.045 respectivamente. Los objetivos secundarios: tasa de respuesta objetiva, duración de la respuesta, seguridad, calidad de vida. La población total del ensayo fue de 403 pacientes, 201 fueron aleatorizados a la rama experimental y 202 pacientes asignados a la rama control.

La elección del esquema terapéutico y la duración del tratamiento de quimioterapia citotóxica se fundamenta en la demostración previa de no inferioridad de carboplatino frente a cisplatino y en la no evidencia de beneficio para la prolongación del tratamiento quimioterápico más allá del 4º ciclo. Posteriormente al 4º ciclo de Carboplatino-Etopósido los pacientes continuaron tratamiento con Atezolizumab o Placebo hasta la progresión, toxicidad inaceptable o pérdida del beneficio clínico.

No se observan desbalances para los factores pronósticos conocidos entre ambas ramas del estudio, con un 45% de pacientes mayores de 65 años, 64% hombres, 65% de pacientes PS 1, y 37% de pacientes con metástasis hepáticas y 9% de pacientes con metástasis cerebrales. No existían diferencias en los tratamientos previamente administrados.



Con una mediana de seguimiento de 13,9 meses, el objetivo co-primario de mediana supervivencia libre de progresión fue de 5,2 (4.4-5.6) meses en la rama experimental con quimioterapia y atezolizumab frente a 4,3 (4.2-4.5) meses en la rama quimioterapia más placebo, HR: 0,77 (0.62, 0.96). Para el otro objetivo co-primario, supervivencia global, también se observó una mejoría significativa, con una mediana de 12,3 (10.8-15.9) meses frente a 10,3 (9.3-11.3) de la rama control, HR 0,70 (0.54-0.91). La tasa de pacientes vivos a 12 meses en la rama con atezolizumab se situó en el 52% frente a un 39% en la rama placebo.



Con un seguimiento, más prolongado (mediana de 22,9 meses), la tasa de pacientes vivos a 18 meses fue de 34% en la rama experimental frente a 21% en la rama control. Respecto a la duración del tratamiento con el seguimiento de 13,9 meses un 14,9% de los pacientes mantenía respuesta en la rama con Atezolizumab frente a un 5,4% en la rama control. Con mediana de seguimiento, 22,9 meses un 9,1% de los pacientes continua libre de progresión en la rama de Atezolizumab frente a un 2,3% en la rama placebo.

A los 22,9 meses, habían recibido nuevas líneas de tratamiento el 61.9% en la rama placebo frente a 54,7 % en la rama experimental en un 3,5% de la rama placebo y un 8,4% de los pacientes de la rama experimental los tratamientos posteriores incluyeron inmunoterapia

Los objetivos secundarios del IMpower133 eran respuesta objetiva (RG) con criterios RECIST y Duración de la respuesta. En estos objetivos secundarios no se observaron diferencias estadísticamente significativas con tasa de control de la enfermedad (respuesta+enfermedad estable) de un 81.1% en la rama experimental y 85% en la rama control.

En el análisis de supervivencia para subgrupos con potencial pronóstico (sexo, edad, PS, metástasis hepáticas, metástasis cerebrales, carga mutacional) la tendencia fue favorable para el tratamiento experimental en todos los subgrupos excepto para la presencia inicial de metástasis cerebrales.

Respecto al perfil de toxicidad no se observaron diferencias significativas con Efectos Adversos (EA) ≥ 3 en el 58.1% de los pacientes en la rama experimental y en el 57.6% en la grupo control. No se observaron EAs diferentes a los comunicados previamente para cada uno de los tratamientos administrados

El estudio IMpower133 es el primer estudio fase III después de 30 años que demuestra incremento significativo en supervivencia respecto a platino/etopósido.

El estudio IMpower133 ha alcanzado un resultado estadística y clínicamente significativos en sus objetivos primarios.

b. Evaluación de los resultados de calidad de vida

Para la evaluación de la calidad de vida de los pacientes se utilizó el cuestionario EORTC QLQ-C30 y su módulo suplementario para cáncer de pulmón LC13.

También se incorporó como objetivo exploratorio del estudio determinar el impacto de Atezolizumab + CE comparado con Placebo+CE, en la evolución de los resultados de Calidad de Vida Relacionada con la Salud (CVRS) (Cuestionarios EORTC QLQ-C30 y LC13 y en los “Patient Reported Outcomes” (PROs) para los síntomas relacionadas con la enfermedad, la función física y el estado de salud.

Al inicio del estudio, la media de los síntomas relacionados con la enfermedad, funciones y puntuación de calidad de vida eran comparables entre grupos de tratamiento.

Los pacientes en ambos brazos del estudio experimentan una mejora inmediata en los síntomas relacionados con la enfermedad tras el inicio del estudio. En el periodo de inducción durante el tratamiento quimioterápico se observaron mejoras numéricamente superiores en la rama de Atezo+CE para la tos, disnea, dolor torácico, dolor de brazo/hombro, fatiga, disfagia y pérdida de apetito. Durante el periodo de mantenimiento también se observaron mejoras numéricas en los síntomas relacionados con el cáncer en el grupo tratado con Atezo+CE aunque sin significación estadística.

Los pacientes que recibieron atezo + CE experimentaron una mejora clínicamente significativa (≥ 10 puntos de disminución) en la tos, dolor torácico disnea temprana, y su duración fue más prolongada que en los pacientes del brazo Placebo + CE.

La media de cambio en la puntuación desde el inicio sobre la función física sugiere grados similares de mejora en ambos brazos de tratamiento durante la inducción. Durante la fase de mantenimiento los pacientes tratados con Atezo + CE reportaron mejoras similares o mayores en las funciones físicas frente a los pacientes tratados con Placebo+CE. La mejora en la función física se mantuvo hasta la semana 51 en el brazo de Atezo + CE vs. 48 en Placebo+CE).

Los pacientes de ambos brazos reportaron mejor CVRS inmediatamente después del inicio tratamiento, con un beneficio en la calidad de vida más pronunciado en Atezo+CE que en Placebo+CE después de la semana 21. Se observó una mejora clínicamente significativa en la CVRS en la semana 12 en el grupo Placebo+CE y la semana 15 en el grupo Atezo + CE. Esta mejora se mantuvo en el brazo Atezo+CE

c. Revisiones sistemáticas y metanálisis disponibles

Debido a los recientes datos y a las escasas opciones terapéuticas en esta enfermedad, al día de hoy no hay literatura disponible.

5.3. Biomarcadores: interpretación clínica de su valor y de la definición de grupos con distinto nivel de beneficio de acuerdo a ellos.

A día de hoy en el cáncer de pulmón microcítico no existen biomarcadores que permitan seleccionar pacientes para distintos tratamientos. A diferencia de los adenocarcinomas donde sí puede haber drivers oncogénicos, el microcítico es un tumor de alta carga mutacional, con mutaciones inespecíficas y raras sin drivers oncogénicos conocidos al día de hoy. Suele ser muy difícil obtener muestra suficiente para analizar biomarcadores entre otras cosas porque el tejido es insuficiente y por la presencia de necrosis. Por otro lado, es una enfermedad que avanza muy rápido y se presenta con una sintomatología que suele requerir tratamiento inmediato lo cual hace que no se pueda esperar resultados de biomarcadores. Los datos reportados muestran que la positividad de PD-L1 en esta enfermedad suele ser baja a diferencia del no microcítico. En el estudio IMpower133 era mandatorio enviar muestras de tejido para análisis de biomarcadores, aunque no se realizaba una selección de pacientes basado en estos, lo cual no es aconsejable en microcítico debido a la rápida evolución de la enfermedad que suele necesitar tratamiento lo antes posible. En el estudio el 35% de los pacientes tenía muestra disponible para análisis de PD-L1. La gran mayoría de los pacientes, al igual que en reportes históricos, es PD-L1 negativa. Los resultados muestran que PD-L1 no es un buen predictor para eficacia. Los datos positivos se observan tanto en pacientes PD-L1 positivos como negativos.

También era obligatorio el envío de muestras de sangre para perfilado genómico de los pacientes y analizar resultados de eficacia de acuerdo a carga mutacional (bTMB). Estos datos muestran que el beneficio es independiente de la carga mutacional. Tanto para los cortes de 10 como de 16 mutaciones por megabase, los pacientes con TMB por debajo y por encima de esos puntos de corte se benefician igual.

5.4. Posicionamiento del fármaco y su indicación a lo largo de la trayectoria de la enfermedad, especialmente en los casos en los que pueda tener varias indicaciones.

Atezolizumab + carboplatino + etopósido está indicado como primera línea de tratamiento para CPM en estadio extendido. Al día de hoy no hay evidencia de utilizar inmunoterapia en líneas posteriores luego de haber utilizado Atezolizumab en primera línea. Atezolizumab es la única inmunoterapia aprobada por EMA para el tratamiento de primera línea de CPM-EE. Tampoco hay indicaciones aprobadas de inmunoterapia fuera de primera línea de acuerdo a la EMA. El objetivo de la estrategia de agregar Atezolizumab a la quimioterapia es prolongar la respuesta de la quimioterapia y prolongar la supervivencia de los pacientes. Los resultados obtenidos sitúan la probabilidad de supervivencia a 12 meses en 52% en la rama del tratamiento experimental frente a 38% en la rama quimioterapia/placebo y a los 18 meses el 34% frente a 21%. Las opciones de tratamientos posteriores no se modifican por la adición de Atezolizumab a la primera línea terapéutica y en la actualidad no se dispone de fármacos inmunoterapéuticos aprobados por EMA en la segunda línea terapéutica

5.5. Posicionamiento según agencias reguladoras y guías internacionales.

- Desde el 18 de marzo del 2019, atezolizumab + carboplatino + etopósido se encuentra aprobado por FDA de forma acelerada. Desde el 3 de septiembre de 2019 la combinación se encuentra aprobada por la EMA.
- Las guías NCCN recomiendan como categoría 1 opción preferida la combinación de atezolizumab + carboplatino + etopósido

Printed by Leonardo Crama on 3/20/19 11:12:46 AM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2019 National Comprehensive Cancer Network, Inc. All Rights Reserved.

NCCN National Comprehensive Cancer Network® **NCCN Guidelines Version 1.2019** Small Cell Lung Cancer

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)

PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY*

Systemic therapy as primary or adjuvant therapy:

- Limited stage (maximum of 4–6 cycles):
 - Carboplatin 75 mg/m² day 1 and etoposide 100 mg/m² days 1, 2, 3¹
 - Cisplatin 25 mg/m² days 1, 2, 3 and etoposide 100 mg/m² days 1, 2, 3¹
 - Cisplatin 60 mg/m² day 1 and etoposide 120 mg/m² days 1, 2, 3²
 - Carboplatin AUC 5–6 day 1 and etoposide 100 mg/m² days 1, 2, 3³
 - During systemic therapy + RT, cisplatin/etoposide is recommended (category 1).
 - The use of myeloid growth factors is not recommended during concurrent systemic therapy plus radiotherapy (category 1 for not using GM-CSF).⁴
- Extensive stage (maximum of 4–6 cycles):
 - Carboplatin AUC 5 day 1 and etoposide 100 mg/m² days 1, 2, 3 and atezolizumab 1,200 mg day 1 every 21 days x 4 cycles followed by maintenance atezolizumab 1,200 mg (category 1, preferred)^{5,6}
 - Carboplatin AUC 5–6 day 1 and etoposide 100 mg/m² days 1, 2, 3^{7,8}
 - Carboplatin 75 mg/m² day 1 and etoposide 100 mg/m² days 1, 2, 3^{7,8}
 - Cisplatin 80 mg/m² day 1 and etoposide 80 mg/m² days 1, 2, 3^{7,8}
 - Cisplatin 25 mg/m² days 1, 2, 3 and etoposide 100 mg/m² days 1, 2, 3^{7,9}
 - Carboplatin AUC 5 day 1 and irinotecan 50 mg/m² days 1, 8, 15¹⁰
 - Cisplatin 60 mg/m² day 1 and irinotecan 60 mg/m² days 1, 8, 15¹¹
 - Cisplatin 30 mg/m² days 1, 8 and irinotecan 65 mg/m² days 1, 8¹²

Subsequent systemic therapy:[†]

- Clinical trial preferred.
- Relapse ≤6 mo, PS 0–2:
 - Topotecan PO or IV^{13–15}
 - Irinotecan¹⁶
 - Paclitaxel^{17,18}
 - Docetaxel¹⁹
 - Temozolomide^{20,21}
 - Nivolumab ± ipilimumab^{22,23}
 - Pembrolizumab²⁴
 - Vinorelbine^{25,26}
 - Oral etoposide^{27,28}
 - Gemcitabine^{29,30}
 - Cyclophosphamide/doxorubicin/vincristine (CAV)¹²
 - Bendamustine (category 2B)³¹
- Relapse >6 mo: original regimen^{32,33}

Consider dose reduction or growth factor support for patients with PS 2

[Response Assessment SCL-E 2 of 3](#)
[References on SCL-E 3 of 3](#)

*The regimens included are representative of the more commonly used regimens for SCLC. Other regimens may be acceptable.
†If not used as original regimen, may be used as therapy for primary progressive disease.
‡Subsequent systemic therapy refers to second-line and beyond therapy.
§Regimen not recommended for relapsed disease in patients on maintenance atezolizumab at time of relapse. For patients who relapse after >6 months of atezolizumab maintenance therapy, recommend re-treatment with carboplatin + etoposide alone.

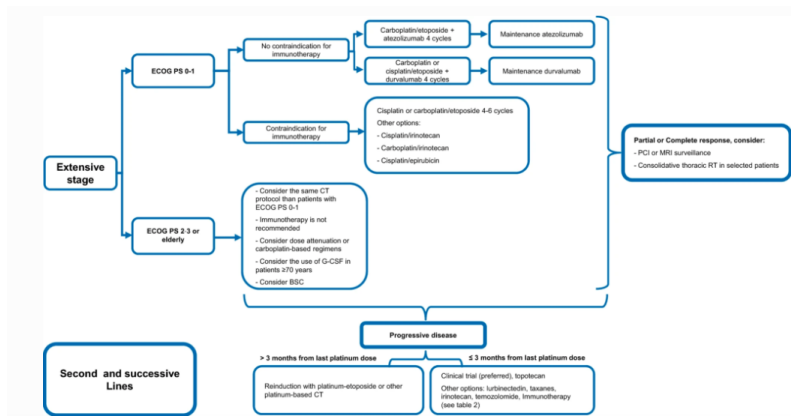
Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 1.2019, 10/11/19 © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2019. All rights reserved. The NCCN Guidelines and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

SCL-E
1 OF 3

c. Guía SEOM más reciente.

La última revisión de la guía SEOM ya incluyó la opción de quimioterapia y atezolizumab como la primera alternativa en casos de no haber contraindicación a la inmunoterapia.



5.6. Coste-oportunidad desde una vertiente clínica, definido por la Comisión como “qué pierden los pacientes que no lo reciben” y adicionalmente “qué cuesta para los que lo reciben”:

a. Coste-oportunidad general

La nueva indicación de atezolizumab está indicada para todos los pacientes con CPM-EE en primera línea en pacientes ECOG 0-1. Esto permitirá que los pacientes con esta enfermedad se beneficien de esta nueva opción terapéutica. Hasta la aprobación de atezolizumab y durante 30 años, el tratamiento estándar del cáncer de pulmón microcítico fue el platino más etopósido. Esta estrategia ofrece una mediana de 9 meses de supervivencia global, con aproximadamente un 35% de pacientes vivos a 12 meses. Atezolizumab ha demostrado una mediana de supervivencia global de 12,3 (10.8, 15.9) meses y con más de 50% de pacientes vivos a 12 meses y 34% de pacientes vivos a 18 meses, datos nunca antes vistos en esta enfermedad. A día de hoy se desconocen biomarcadores para la selección de pacientes, por lo tanto, cualquier paciente candidato a recibir terapia puede recibir esta combinación.

No administrar esta combinación supone perder una oportunidad de tratamiento y de recibir inmunoterapia con la chance de tener un largo superviviente. Esta combinación reduce el riesgo de progresión y de muerte además de haber demostrado un mayor número de pacientes vivos a largo plazo con un perfil de seguridad conocido y manejable. No hay opciones de inmunoterapia aprobadas a la progresión de la quimioterapia, además el número de pacientes que pasa de una primera a una segunda línea decrece sustancialmente en esta enfermedad en la cual no se puede esperar para dar el mejor tratamiento disponible.

b. Balance entre beneficio y toxicidad

La población de seguridad incluyó a 394 pacientes: 198 pacientes que recibieron al menos una dosis de atezolizumab y 196 pacientes que recibieron placebo. El punto de corte para el análisis de seguridad fue el 24 de abril de 2018, fecha en la que se realizó el análisis intermedio de la SG.

En el grupo tratado con atezolizumab, se administró una mediana de 7 dosis (rango: 1-30) en 4,7 meses (rango: 0-21). Respecto a la QT, el número mediano de dosis administradas fue el mismo en ambos grupos (4 dosis de carboplatino y 12 de etopósido) y la intensidad mediana de la dosis y la dosis total acumulada fue similar entre ambos grupos.

El 100% y el 96,4% de los pacientes tratados con atezolizumab y placebo presentaron algún AA, siendo más frecuente la aparición de AA grado 5 en los pacientes tratados con placebo frente a atezolizumab (5,6% vs. 2,0%).

La proporción de pacientes que presentó algún AA relacionado con cualquier tratamiento (AART) fue similar entre ambos grupos, tanto al evaluar la incidencia total de AART, como los AART grado 3-4 y grado 5. No obstante, hubo más pacientes que experimentaron algún AART grave en el grupo tratado con atezolizumab respecto a placebo (22,7% vs. 18,9%).

Por último, se produjeron más AA que provocaron el abandono de cualquier tratamiento en el grupo tratado con atezolizumab respecto al tratado con placebo (11,1% vs. 3,1%). Del 11,1% de los pacientes del grupo ACE que presentaron AA que llevó al abandono de cualquier tratamiento, el 2,5% abandonó el tratamiento con carboplatino, el 4% con etopósido y el 4,6% con atezolizumab. La causa más frecuente fueron reacciones adversas relacionadas a la infusión.

Análisis de seguridad del estudio IMPower133

	Grupo ACE (n=198)	Grupo PCE (n=196)
Pacientes con al menos un AA – n° (%):	198 (100)	189 (96,4)
- Grado 3-4	133 (67,2)	125 (63,8)
- Grado 5	4 (2,0)	11 (5,6)
Pacientes con AART* – n° (%):	188 (94,9)	181 (92,3)
- Grado 3-4	112 (56,6)	110 (56,1)
- Grado 5	3 (1,5)	3 (1,5)
Pacientes con AA graves – n° (%):	74 (37,4)	68 (34,7)
- Pacientes con AART graves*	45 (22,7)	37 (18,9)
Pacientes con AA que provocaron abandono de – n° (%):		
- Cualquier tratamiento*	22 (11,1)	6 (3,1)
- Carboplatino	5 (2,5)	1 (0,5)
- Etopósido	8 (4,0)	2 (1,0)

(*) La incidencia de AART, AE graves y AE que provocaron el abandono de cualquier tratamiento hacen referencia a cualquier componente del tratamiento. La aparición del mismo AA en un paciente se contabilizó una vez en el grado más alto para el término preferido; AA: acontecimiento adverso; AART: Acontecimiento adverso relacionado con el tratamiento; ACE: atezolizumab+carboplatino+etopósido; n°: número pacientes; PCE: placebo + carboplatino + etopósido.
Fuente: Horn *et al.*, 2018 (22)

Acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento

Los AART se produjeron en 188 pacientes (94,9%) del grupo tratado con atezolizumab y en 181 pacientes (92,3%) del grupo tratado con placebo. Los AART grado 3-4 más frecuentes fueron aquellos relacionados a la quimioterapia: neutropenia, anemia y disminución en el recuento de neutrófilos.

Incidencia de AART más frecuentes*

Pacientes con AART	Grupo ACE (n=198)			Grupo PCE (n=196)		
	Grado 1-2 n (%)	Grado 3-4 n (%)	Grado 5 n (%)	Grado 1-2 n (%)	Grado 3-4 n (%)	Grado 5 n (%)
Cualquier AART	73 (36,9)	112 (56,6)	3 (1,5)	68 (34,7)	110 (56,1)	3 (1,5)
Neutropenia	26 (13,1)	45 (22,7)	1 (0,5)	20 (10,2)	48 (24,5)	0
Anemia	49 (24,7)	28 (14,1)	0	41 (20,9)	24 (12,2)	0
Alopecia	69 (34,8)	0	0	66 (33,7)	0	0
Nausea	62 (31,3)	1 (0,5)	0	58 (29,6)	1 (0,5)	0
Fatiga	39 (19,7)	3 (1,5)	0	37 (18,9)	1 (0,5)	0
Disminución del recuento de neutrófilos	7 (3,5)	28 (14,1)	0	12 (6,1)	33 (16,8)	0
Disminución del apetito	39 (19,7)	2 (1,0)	0	26 (13,3)	0	0

Trombocitopenia	12 (6,1)	20 (10,1)	0	14 (7,1)	15 (7,7)	0
Disminución del recuento de plaquetas	17 (8,6)	7 (3,5)	0	21 (10,7)	7 (3,6)	0
Vómitos	25 (12,6)	2 (1,0)	0	19 (9,7)	3 (1,5)	0
Estreñimiento	19 (9,6)	1 (0,5)	0	25 (12,8)	0	0
Leucopenia	15 (7,6)	10 (5,1)	0	10 (5,1)	8 (4,1)	0
Disminución del recuento de glóbulos blancos	10 (5,1)	6 (3,0)	0	16 (8,2)	9 (4,6)	0
Diarrea	15 (7,6)	4 (2,0)	0	18 (9,2)	1 (0,5)	0
Astenia	14 (7,1)	3 (1,5)	0	12 (6,1)	2 (1,0)	0
Neutropenia febril	0	6 (3,0)	0	0	12 (6,1)	0
Reacción en el sitio de infusión	6 (3,0)	4 (2,0)	0	9 (4,6)	1 (0,5)	0
Hipomagnesemia	7 (3,5)	0	0	5 (2,6)	2 (1,0)	0
Neuropatía periférica	4 (2,0)	2 (1,0)	0	4 (2,0)	0	0
Hipopotasemia	2 (1,0)	0	0	4 (2,0)	2 (1,0)	0
Neumonía	1 (0,5)	3 (1,5)	1 (0,5)	2 (1,0)	0	1 (0,5)
Neumonitis	2 (1,0)	1 (0,5)	0	2 (1,0)	2 (1,0)	0
Pancitopenia	1 (0,5)	1 (0,5)	0	1 (0,5)	3 (1,5)	0
Daño renal agudo	2 (1,0)	2 (1,0)	0	1 (0,5)	0	0
Infección pulmonar	1 (0,5)	0	0	0	2 (1,0)	0
Fallo cardiorrespiratorio	0	0	0	0	0	1 (0,5)
Muerte	0	0	1 (0,5)	0	0	0
Shock séptico	0	0	0	0	0	1 (0,5)

(* Incidencia $\geq 10\%$ en cualquier grupo para AARTs grado 1-2, $\geq 1\%$ para AARTs grado 3-4 y cualquier incidencia de AARTs grado 5; AARTs: acontecimientos adversos relacionados con cualquier tratamiento; ACE: atezolizumab + carboplatino + etopósido; n: número de pacientes; PCE: placebo + carboplatino + etopósido)

AART graves y muertes relacionadas con el tratamiento

La proporción de pacientes que presentó AA graves fue similar entre ambos grupos de tratamiento; 74 pacientes (37,4%) en el grupo tratado con atezolizumab vs. 68 pacientes (34,7%) en el grupo tratado con placebo, y no se identificó ninguna diferencia significativa respecto al tipo o frecuencia de estos AA entre ambos grupos.

De los 142 pacientes que presentaron AA graves, 45 pacientes (22,7%) tratados con atezolizumab presentaron AA graves relacionados con el tratamiento frente a 37 pacientes (18,9%) del grupo tratado con placebo.

Los AART graves de grado 3-4 más frecuentes fueron los asociados a la quimioterapia: neutropenia, neutropenia febril y trombocitopenia. Se observaron 3 pacientes con AART graves de grado 5 tanto en el grupo tratado con atezolizumab (neutropenia, neumonía y muerte), como en el grupo tratado con placebo (neumonía, fallo cardiorrespiratorio, shock séptico)

:

Incidencia de AARTs graves y muertes

Pacientes con AART graves	Grupo ACE (n=198)			Grupo PCE (n=196)		
	Grado 1-2 n (%)	Grado 3-4 n (%)	Grado 5 n (%)	Grado 1-2 n (%)	Grado 3-4 n (%)	Grado 5 n (%)
Cualquier AART		45 (22,7)		37 (18,9)		
Neutropenia	0	6 (3,0)	1 (0,5)	0	8 (4,1)	0

Neutropenia febril	0	4 (2,0)	0	0	9 (4,6)	0
Trombocitopenia	0	5 (2,5)	0	0	4 (2,0)	0
Neumonía	0	3 (1,5)	1 (0,5)	0	0	1 (0,5)
Anemia	0	3 (1,5)	0	0	2 (1,0)	0
Pancitopenia	0	0	0	1 (0,5)	3 (1,5)	0
Vómitos	0	2 (1,0)	0	0	2 (1,0)	0
Diarrea	1 (0,5)	2 (1,0)	0	0	0	0
Leucopenia	0	2 (1,0)	0	0	1 (0,5)	0
Reacción en el sitio de infusión	0	1 (0,5)	0	2 (1,0)	0	0
Neumonitis	0	1 (0,5)	0	0	2 (1,0)	0
Infección pulmonar	0	0	0	0	2 (1,0)	0
Disminución del recuento de plaquetas	0	0	0	1 (0,5)	1 (0,5)	0
Daño renal agudo	0	2 (1,0)	0	0	0	0
Astenia	0	2 (1,0)	0	0	0	0
Tiroiditis autoinmune	2 (1,0)	0	0	0	0	0
Muerte	0	0	1 (0,5)	0	0	0
Fallo cardiorrespiratorio	0	0	0	0	0	1 (0,5)
Shock séptico	0	0	0	0	0	1 (0,5)
Pancreatitis aguda	0	1 (0,5)	0	0	0	0
Bloqueo auriculoventricular completo	0	1 (0,5)	0	0	0	0
Colitis	0	1 (0,5)	0	0	0	0
Deshidratación	0	1 (0,5)	0	0	0	0
Fatiga	0	1 (0,5)	0	0	0	0
Íleo paralítico	0	1 (0,5)	0	0	0	0
Ictericia	0	1 (0,5)	0	0	0	0
Aumento pruebas función hepática	0	1 (0,5)	0	0	0	0
Infección tracto respiratorio inferior	0	1 (0,5)	0	0	0	0
Nauseas	0	1 (0,5)	0	0	0	0
Neuropatía periférica	0	1 (0,5)	0	0	0	0
Edema pulmonar	0	1 (0,5)	0	0	0	0
Toxicidad cutánea	0	1 (0,5)	0	0	0	0
Aumento transaminasas	0	1 (0,5)	0	0	0	0
Neuralgia del trigémino	0	1 (0,5)	0	0	0	0
Nefritis tubulointersticial	0	1 (0,5)	0	0	0	0
Hipotasemia	0	0	0	0	1 (0,5)	0
Hipomagnesemia	0	0	0	0	1 (0,5)	0
Sepsis neutropénica	0	0	0	0	1 (0,5)	0
Disminución del recuento de neutrófilos	0	0	0	0	1 (0,5)	0

Pancreatitis	0	0	0	0	1 (0,5)	0
Infección tracto urinario	0	0	0	0	1 (0,5)	0
Disminución del recuento de glóbulos blancos	0	0	0	0	1 (0,5)	0
Colitis autoinmune	1 (0,5)	0	0	0	0	0
Aumento creatinina sanguínea	1 (0,5)	0	0	0	0	0
Bronquitis	1 (0,5)	0	0	0	0	0
Infección por citomegalovirus	1 (0,5)	0	0	0	0	0
Perforación diverticular	1 (0,5)	0	0	0	0	0
Síndrome de Guillain-Barre	0	1 (0,5)	0	0	0	0
Hemoptisis	1 (0,5)	0	0	0	0	0
Efusión pleural	1 (0,5)	0	0	0	0	0

(*) AARTs: acontecimientos adversos relacionados con cualquier tratamiento; ACE: atezolizumab + carboplatino + etopósido; n: número de pacientes; PCE: placebo + carboplatino + etopósido
Fuente: Horn *et al.*, 2018 (22)

Las muertes relacionadas con el tratamiento se produjeron en 3 pacientes (1,5%) tratados con atezolizumab (una muerte por neutropenia, una por neumonía y otra por causa no especificada) y en 3 pacientes tratados con placebo (1,5%). De las 3 muertes, una se produjo por neumonía, otra por choque séptico y otra por fallo cardiopulmonar).

Acontecimientos adversos relacionados con el sistema inmune

Dado que la inmunoterapia basada en los inhibidores del punto de control inmunitario bloquea los mecanismos protectores que impiden la hiperactivación inmunitaria, su uso puede afectar también a otros tejidos y causar efectos secundarios autoinmunes. Aunque los más AA relacionados con el sistema inmune (AARSI) pueden afectar a cualquier órgano o tejido, con mayor frecuencia afecta a la piel, el colon, los pulmones, el hígado y los órganos endocrinos como la glándula pituitaria o la glándula tiroides. No obstante, la mayoría de los AARSI presentan una intensidad de leve a moderada y son reversibles si se detectan temprano y se abordan de manera adecuada.

Por lo tanto y, como era esperable, en el estudio IMpower133 se observaron más AARSI en los pacientes del grupo tratado con atezolizumab (39,9%) respecto al tratado con placebo (24,5%). Esta diferencia se debe principalmente a la diferencia en la incidencia de eventos de hipotiroidismo entre ambos grupos, los cuales afectaron a 25 pacientes (12,6%) del grupo tratados con atezolizumab y sólo a un paciente (0,5%) del grupo tratado con placebo. Es importante remarcar que este ensayo era ciego y se reportaban todos los AA inmunorelacionados necesitasen o no tratamiento lo cual explica también que el 24,5% de los pacientes del grupo placebo experimentasen AARSI.

La intensidad de la mayoría de los AARSI fue leve o moderada, siendo los AARSI más frecuentes el hipotiroidismo y las erupciones cutáneas.

Acontecimientos adversos relacionados con el sistema inmune

Pacientes con AARSI	Grupo ACE (n=198)		Grupo PCE (n=196)	
	Cualquier grado n (%)	Grado 3-4 n (%)	Cualquier grado n (%)	Grado 3-4 n (%)
Cualquier AART	79 (39,9)	-	48 (25,5)	-
Erupción cutánea	37 (18,7)	4 (2,0)	20 (10,2)	0

Hipotiroidismo	25 (12,6)	0	1 (0,5)	0
Hepatitis (diagnóstico)	14 (7,1)	3 (1,5)	9 (4,6)	0
Hepatitis (anomalías en pruebas de laboratorio)	14 (7,1)	3 (1,5)	9 (4,6)	0
Reacción relacionada con la infusión	11 (5,6)	4 (2,0)	10 (5,1)	1 (0,5)
Hipertiroidismo	11 (5,6)	0	5 (2,6)	0
Neumonitis	4 (2,0)	1 (0,5)	5 (2,6)	2 (1,0)
Colitis	3 (1,5)	2 (1,0)	0	0
Pancreatitis	1 (0,5)	1 (0,5)	2 (1,0)	2 (1,0)
Reacción cutánea grave	2 (1,0)	0	0	0
Insuficiencia adrenal	0	0	2 (1,0)	0
Rabdomiolisis	2 (1,0)	1 (0,5)	0	0
Nefritis	1 (0,5)	1 (0,5)	1 (0,5)	0
Hipofisitis	1 (0,5)	0	0	0
Vasculitis	0	0	1 (0,5)	0
Diabetes mellitus	1 (0,5)	0	0	0
Síndrome Guillain-Barre	1 (0,5)	1 (0,5)	0	0

AARSI: Acontecimientos adversos relacionados con el sistema inmune; ACE: atezolizumab + carboplatino + etopósido; n: número de pacientes; PCE: placebo + carboplatino + etopósido
Fuente: Horn *et al.*, 2018 (22)

No existe ninguna contraindicación para este régimen de tratamiento en contraposición a la quimioterapia, excepto una contraindicación a recibir inmunoterapia. Cualquier paciente candidato a recibir quimioterapia para cáncer de pulmón microcítico es candidato a recibir el esquema de quimioterapia más atezolizumab. Esto queda reflejado en el perfil de seguridad de la combinación en el que se observa los efectos esperados de cada uno de los fármacos, sin nuevos eventos. También en los datos de calidad de vida en los que se mantiene o incluso mejoran los de la quimioterapia sola.

Debido a que el perfil de seguridad es el esperado con los fármacos involucrados y no se observan nuevas toxicidades, a que no se empeora la calidad de vida observada con la quimioterapia y al beneficio clínico y estadístico observado, esta combinación presenta un balance beneficio/toxicidad positivo.

c. Definición de subgrupos, de acuerdo a los datos de los estudios y las alternativas disponibles, en los que puede ser prioritario el uso del fármaco por motivos clínicos (pero manteniendo el rigor metodológico en la definición de subgrupos)

El estudio IMpower133 estaba diseñado para analizar supervivencia global y supervivencia libre de progresión en la población global del estudio por lo que es muy difícil sacar conclusiones en particular. Al día de hoy y basado en el estudio, no se deberían excluir poblaciones de pacientes. Teniendo esto en cuenta, el análisis exploratorio de biomarcadores, tanto PD-L1 como bTMB, no permite seleccionar pacientes ya que en los distintos puntos de corte, tanto por debajo como por encima todos los pacientes se benefician. Por otro lado en el estudio los pacientes con metástasis cerebrales y menores de 65 años parecen obtener menor beneficio. En el caso de las metástasis cerebrales es un subgrupo muy pequeño de pacientes que incluso debido a la baja N se quitó como criterio de estratificación por lo tanto no se pueden sacar

conclusiones. En cuanto a los pacientes menores de 65 años, la mediana de supervivencia global de este subgrupo es de 12,1 meses (12,3 es la global del estudio) y 11,5 meses (10,3 la global) en la rama control, esto se debe probablemente a que los pacientes jóvenes reciban más terapias a la progresión, razón por la que la rama control se comporta mejor de lo que suele ser habitual. Por lo tanto, la no significación estadística se debe a que el grupo control va mejor de lo esperado.

5.7. Valoración desde una perspectiva social:

a. Innovación

La falta de terapias efectivas ha provocado que el pronóstico del CPM-EE no haya mejorado prácticamente en los últimos 30 años. A diferencia de lo ocurrido en el manejo del CPNM, en el que se han logrado cambios rápidos en el pronóstico mediante el desarrollo de diversas terapias dirigidas e inmunoterapias que mejoran la SG, los avances en el tratamiento del CPM-EE han sido escasos. En las últimas dos décadas, han fallado en sus ensayos clínicos más de 60 agentes destinados al tratamiento de este cáncer.

La ausencia de nuevas terapias para el CPM-EE ha provocado que el tratamiento en primera línea siga siendo la QT. A pesar de sus elevadas tasas de respuesta inicial, la QT no evita que los pacientes recaigan rápidamente y el pronóstico sigue siendo muy desfavorable.

Por todos estos motivos, existe una necesidad significativa de nuevos agentes farmacológicos con nuevos mecanismos de acción y toxicidad no superpuesta, que puedan combinarse sinérgicamente con los tratamientos establecidos para prolongar la supervivencia y la CVRS de los pacientes con CPM-EE. El tratamiento con atezolizumab combinado con carboplatino y etopósido es la primera inmunoterapia que ha obtenido resultados positivos y satisfactorios en el tratamiento en primera línea del CPM-EE en los últimos 30 años. Esto hace que la combinación de atezolizumab más carboplatino y etopósido supone nuevo estándar de tratamiento para el CPM-EE en 1 línea de tratamiento en pacientes con ECOG 0-1.

b. Impacto en cuidadores y en la carga económica para el paciente y familia, con referencia a los datos de calidad de vida del paciente

El CPM tiene un impacto negativo en la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) de los pacientes. La mayoría de los pacientes con CPM-EL y EE tienen una puntuación de la calidad de vida medida a través del cuestionario EORTC QLQ-C30 entre 44,7 y 55,4 (rango puntuación EORTC QLQ-C30: 0 a 100, indicando la puntuación más alta una mejor CVRS). Como es de esperar, la puntuación en estos pacientes es significativamente más baja que la puntuación de calidad de vida normal, estimada en 71,2. El mayor impacto es debido a las funciones físicas y las actividades diarias, mientras que las funciones emocionales y cognitivas muestran un menor impacto en la calidad de vida de estos pacientes.

El cáncer de pulmón no solamente tiene impacto en la calidad de vida de los pacientes, sino que también impacta considerablemente sobre la calidad de vida de los cuidadores. En general el sufrimiento de los síntomas en los pacientes con cáncer de pulmón comparado con otros tipos de cáncer, contribuye a una mayor carga en sus cuidadores.

Además, los problemas emocionales (especialmente la depresión), y la peor calidad de vida de estos pacientes se asocian a una mayor carga y más problemas emocionales en sus cuidadores.

En el estudio IMpower133 se evaluó el efecto de atezolizumab en combinación con carboplatino y etopósido sobre la calidad de vida de los pacientes. Concretamente entre los objetivos secundarios del estudio se incluyó el impacto de atezolizumab medido como el tiempo hasta el deterioro (cambio de al menos 10 puntos en la puntuación) en los síntomas del cáncer de pulmón reportados como tos, disnea, dolor de pecho, dolor en brazo/hombro o fatiga utilizando el cuestionario EORTC QLQ-C30 y su módulo suplementario, en los pacientes tratados con Atezo + CE comparado con PBO + CE en la población ITT.

Adicionalmente se incorporó como objetivo exploratorio del estudio determinar el impacto de atezo + CE comparado con PBO+CE, medido como el cambio desde el inicio en los resultados de CVRS reportados por el paciente y en los síntomas relacionados con la enfermedad, función física, y estado de salud evaluado por los cuestionarios EORTC QLQ-C30 y LC13.

Al inicio del estudio, la media de los síntomas relacionados con la enfermedad, funciones y puntuación de calidad de vida eran comparables entre grupos de tratamiento. Comparado con la puntuación habitual de los pacientes con CPM-EE, los pacientes incluidos en el IMpower133 reportaron peor puntuación inicial.

En los resultados del IMpower133 no se observaron diferencias entre los brazos de tratamiento en el tiempo hasta el deterioro en los síntomas reportados por el paciente como el dolor en el pecho, tos, dolor en el brazo/hombro. Se observó una tendencia tardía en el empeoramiento de la disnea favorable a atezolizumab + CE vs. PBO+CE.

El cambio desde el inicio sugiere que los pacientes en ambos brazos del estudio experimentan una mejora inmediata en los síntomas relacionados con la enfermedad tras el inicio del estudio. En las visitas de inducción se observaron mejoras frente al inicio en la tos, disnea, dolor de pecho, dolor de brazo/hombro, fatiga, disfagia y pérdida de apetito, numéricamente superiores en el brazo de Atezo + CE. En las visitas realizadas durante el mantenimiento también se observaron mejoras numéricas en los síntomas relacionados con el cáncer que fueron comparables entre brazos de tratamiento o mayores en el brazo Atezo+CE.

Los pacientes que recibieron atezo + CE experimentaron una mejora clínicamente significativa (≥ 10 puntos de disminución) en la tos, dolor de pecho, disnea temprana, y generalmente reportaron mejoras más duraderas que los pacientes del brazo PBO + CE.

La media de cambio en la puntuación desde el inicio sobre la función física sugiere grados similares de mejora en ambos brazos de tratamiento durante la inducción. Durante la fase de mantenimiento los pacientes tratados con Atezo + CE reportaron mejoras similares o mayores en las funciones físicas frente a los pacientes tratados con PBO+CE. La mejora en la función física se mantuvo hasta la semana 51 en el brazo de atezo + CE (vs. 48 en PBO+CE).

Los pacientes de ambos brazos reportaron mejor CVRS inmediatamente después del inicio tratamiento, con un beneficio en la calidad de vida más pronunciado en Atezo+CE

que en PBO+CE después de la semana 21. Se consiguió una mejora clínicamente significativa en la CVRS en la semana 12 en el grupo PBO+CE y la semana 15 en el grupo Atezo + CE. Esta mejora se mantuvo en el brazo Atezo+CE en la mayoría de visitas hasta la semana 57, mientras que las mejoras en el grupo PBO+CE fueron pequeñas y generalmente no clínicamente significativas (<10 puntos de incremento desde el inicio).

c. Impacto para el sistema sanitario, en el uso de otros recursos como hospitalización o fármacos de soporte.

En el estudio IMpower133 se recogió el uso de recursos para cada uno de los brazos del estudio y se observó que durante la fase de inducción el uso de recursos fue similar para ambos brazos de tratamiento. Aunque en dicha fase de inducción la diferencia fue mínima, sí se observó un mayor uso de algunas pruebas como la radiografía de tórax, análisis de sangre y exploración por TAC en el brazo de PBO+CE comparado con Atezo+CE. En la fase de mantenimiento se observó que hubo un menor uso de recursos en el brazo Atezo+CE que en el brazo PBO+CE. Concretamente, los pacientes en tratamiento con Atezolizumab tuvieron menos visitas al oncólogo, enfermería, y un número menor de visitas a domicilio. También se observó un menor uso de análisis de sangre comparado con el brazo PBO+CE.

d. Estimación del número de pacientes candidatos a tratamiento y del beneficio en esos pacientes.

Atezolizumab en combinación con carboplatino y etopósido, está indicado para el tratamiento de primera línea de cáncer de pulmón microcítico en estadio extendido (CPM-EE) en pacientes adultos con ECOG PS 0-1.

Para la estimación del número de pacientes candidatos a tratamiento se consideran en primer lugar las cifras publicadas por el INE de la población adulta en España. De acuerdo a los datos de la Red española de registros del cáncer la incidencia en España de cáncer de pulmón es de 31 casos en mujeres y 96 casos en hombres, por 100.000 habitantes y año y un 16% de ellos se diagnostican de CPM. Por lo tanto, en España habría unos 3.873 pacientes con CPM. Entre los pacientes diagnosticados de CPM, el 75% se encuentran en fase metastásica o extensiva. Así pues, en España se estiman unos 2.900 pacientes aproximadamente candidatos con CPM-EE.

POBLACIÓN	
MUJERES	HOMBRES
19.990.391	18.761.731
↓	
Incidencia CP mujeres	Incidencia CP hombres
31,0	96,0
casos por 100.000	casos por 100.000
24.208	

↓
CPM
16%
3.873
↓
CPM – EE
75%
2.90

5.8. Aspectos en los que es necesaria más información, tanto en cuanto a su posicionamiento, como a toxicidad/calidad de vida o biomarcadores, incluyendo propuesta de estudios observacionales relevantes.

6. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES FINALES

Atezolizumab en combinación con carboplatino y etopósido, está indicado para el tratamiento de primera línea de cáncer de pulmón microcítico en estadio extendido (CPM-EE) en pacientes adultos ECOG 0-1.

Debe administrarse mediante perfusión intravenosa en 30 minutos cada 3 semanas. Las perfusiones no se deben administrar en perfusión rápida o bolo intravenoso. La dosis inicial de atezolizumab se debe administrar durante 60 minutos. Si se tolera bien la primera perfusión, las perfusiones posteriores pueden administrarse durante 30 minutos. Está indicado hasta toxicidad inaceptable, progresión de enfermedad o pérdida de beneficio clínico.

En el estudio IMpower133, atezolizumab + carboplatino + etopósido ha demostrado ser superior a la quimioterapia convencional en supervivencia global y supervivencia libre de progresión cumpliendo sus endpoints co-primarios. De esta manera atezolizumab se convierte en el primer fármaco en 30 años en demostrar superioridad clínica y estadísticamente significativa sobre la quimioterapia convencional, donde 40 ensayos clínicos fase III y más de 60 agentes han fracasado. Con una mediana de 12,3 meses (10.8, 15.9) de SG, HR 0.70 (0.54, 0.91) esta combinación ha demostrado una mayor supervivencia a 12 y 18 meses (52% y 34% respectivamente), datos nunca antes vistos en esta enfermedad.

El análisis por subgrupos y el estudio de biomarcadores no permite seleccionar subpoblaciones de pacientes de cáncer de pulmón microcítico para esta combinación. Los esfuerzos por encontrar cuáles son los pacientes que más se benefician continúan.

El perfil de seguridad demuestra que esta combinación obtiene los parámetros de toxicidad observados con los fármacos individualmente sin nuevos hallazgos con un balance beneficio/toxicidad positivos. A esto se suman los análisis de calidad de vida con un balance positivo para la combinación con atezolizumab.

Atezolizumab es actualmente la única inmunoterapia aprobada por la EMA como tratamiento de la primera línea de cáncer de pulmón microcítico en estadio extendido.

Por todo ello, como se ha demostrado en el estudio IMpower133, atezolizumab combinado con carboplatino y etopósido ha demostrado un beneficio significativo en supervivencia global con un perfil de seguridad esperado y manejable. Esta combinación debe considerarse la opción terapéutica recomendada en el tratamiento de primera línea de pacientes con CPM en estadio extendido con ECOG 0-1 que no han recibido tratamiento previo y sin contraindicaciones para recibir inmunoterapia.

7. BIBLIOGRAFÍA

Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, Havel L, Krzakowski M, Hochmair MJ, et al. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(23):2220-9.

Rossi A., Di Maio M., et al. Carboplatin- or Cisplatin-Based Chemotherapy in First-Line Treatment of Small-Cell Lung Cancer: The COCIS Meta-Analysis of Individual Patient Data. 2012. *Journal of Clinical Oncology.* 30, no. 14 1692-1698.

Sabari J., Lok B., et al. Unravelling the biology of SCLC: implications for therapy. 2017. *Nature Review Clinical Oncology.* 14, 549–561

Sundstrom S., Bremnes R., et al. Cisplatin and Etoposide Regimen Is Superior to Cyclophosphamide, Epirubicin, and Vincristine Regimen in Small-Cell Lung Cancer: Results From a Randomized Phase III Trial With 5 Years' Follow-Up. 2002. *Journal of Clinical Oncology.* 20, no. 24. 4665-4672.

SEER: Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. National Cancer Institute. Available at <https://seer.cancer.gov>

Majem M, Juan O, Insa A, Reguart N, Trigo JM, Carcereny E, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (2018). *Clin Transl Oncol Off Publ Fed Span Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex.* 2019;21(1):3-17.

Dómine M, Moran T, Isla D, Martí JL, Sullivan I, Provencio M, Olmedo ME, Ponce S, Blasco A, Cobo M. SEOM clinical guidelines for the treatment of small-cell lung cancer (SCLC) (2019). *Clin Transl Oncol.* 2020 Feb;22(2):245-255. doi: 10.1007/s12094-020-02295-w. Epub 2020 Feb 10. PubMed PMID: 32040815

Oronsky B, Reid TR, Oronsky A, Carter CA. What's New in SCLC? A Review. *Neoplasia N Y N.* 2017;19(10):842-7.

Mamdani H, Induru R, Jalal SI. Novel therapies in small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res.* 2015;4(5):533-44.

Navarro Expósito F, López González JL, Molina Villaverde R, Álvarez-Mon Soto M. Cáncer microcítico de pulmón. *Med - Programa Form Médica Contin Acreditado.* enero de 2013;11(24):1441-6.

Enstone A, Panter C, Greaney MH, Bennett B, Penrod JR, Yuan Y. The Societal and Humanistic Burden of Small Cell Lung Cancer (SCLC): A Systematic Review of Societal Impact and Health-Related Quality of Life (HRQoL) Literature. *Value Health*. 2016;19(7).

Ellis J. The Impact of Lung Cancer on Patients and Carers. *Chron Respir Dis*. 2012;9(1):39-47.

Bennett BM, Wells JR, Panter C, Yuan Y, Penrod JR. The Humanistic Burden of Small Cell Lung Cancer (SCLC): A Systematic Review of Health-Related Quality of Life (HRQoL) Literature. *Front Pharmacol*. 2017;8:339.

Tan JY, Molassiotis A, Lloyd-Williams M, Yorke J. Burden, Emotional Distress and Quality of Life among Informal Caregivers of Lung Cancer Patients: An Exploratory Study. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2017;27(1).

Salmerón D, Chirlaque MD, Isabel Izarzugaza M, Sánchez MJ, Marcos-Gragera R, Ardanaz E, et al. Lung cancer prognosis in Spain: the role of histology, age and sex. *Respir Med*. 2012;106(9):1301-8.

González JLL, Expósito FN, Losada C, Castillo C, Soto MÁ-M. Cáncer de pulmón microcítico. Otros tumores torácicos: mesotelioma, timoma y tumores germinales mediastínicos. *Med - Programa Form Médica Contin Acreditado*. 2017;12(31):1825-32.
Carter B., Glisson B. et al. Small Cell Lung Carcinoma: Staging, Imaging, and Treatment Considerations. 2014 *RadioGraphics*. Vol. 34, No. 6

Instituto Nacional de Estadística (INE). Disponible en : <https://www.ine.es/>

REDECAN. Red Española de Registros de Cáncer. Accesible en:
<http://redecan.org/es/index.cfm>

European Medicines Agency (EMA). EPAR Tecentriq 2019. Disponible en:
<https://www.ema.europa.eu/en>

9. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

El autor de este informe ha participado en eventos educacionales promovidos por Roche, Amgen, Merck Serono, Pfizer, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim y Bristol-Myers Squibb. Ha participado como consultor para Roche, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, MSD Oncology y AstraZeneca. Ha recibido patrocinio para la asistencia a reuniones científicas de Boehringer Ingelheim, MSD Oncology, Janssen-Cilag, Roche y AstraZeneca.