



**PROTOCOLO FARMACOCLÍNICO DE EVALUACIÓN,
SEGUIMIENTO Y DISCONTINUACIÓN DEL TRATAMIENTO
CON ATEZOLIZUMAB (TECENTRIQ®) EN COMBINACIÓN
CON QUIMIOTERAPIA EN CÁNCER DE PULMÓN
MICROCÍTICO EN ESTADIO EXTENSO EN PRIMERA LÍNEA**

Aprobado por la Comisión Permanente de Farmacia

23/07/2021



Expertos que han participado en la elaboración del protocolo ordenados alfabéticamente por primer apellido):

Montserrat Gasol Boncompte. Representante de Cataluña.

Lourdes Gil Tornero. Representante de la Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia.

María Asunción González González. Representante de Castilla y León

Juan Francisco Marín Pozo. Representante de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH).

Concepción Payares Herrera. Representante de la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC).

Álvaro Rodríguez Lescure. Representante de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM).

Marta Rodríguez Martínez. Representante de Castilla La Mancha

Coordinado por M^a Dolores Fraga Fuentes. Subdirección General de Farmacia. Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia.

Ha participado en el diseño del protocolo para su implementación en VALTERMED: Juan Luis Moreno González. Subdirección General de Farmacia. Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.



ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	4
2. OBJETIVO DE TRATAMIENTO	7
3. CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LOS PACIENTES	8
4. CONSIDERACIONES GENERALES.....	9
5. EVALUACIÓN Y SEGUIMIENTO.....	155
6. BIBLIOGRAFÍA.....	177



1. INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón (CP) la primera causa de muerte¹ por cáncer a nivel mundial, representando el 18% del total de muertes por cáncer en 2020². La edad media al diagnóstico del CP oscila entre los 55 y los 75 años. El tabaco sigue siendo la principal causa de CP en la mayoría de los pacientes (71%)³³.

En Europa, la tasa de incidencia ajustada por edad es de 53,5 por cada 100.000 habitantes/año³.

En España, el CP es el cuarto tipo de cáncer más frecuente, detrás del cáncer colorrectal, de próstata y de mama⁴. Para 2021 se estiman 29.549 nuevos casos de CP en España (21.578 en hombres y 7.971 mujeres)⁵.

En el año 2020 se registraron en nuestro país 22.930 muertes por CP, la mayoría en varones⁵.

Los tumores pulmonares se clasifican en dos grandes grupos, carcinomas de pulmón no microcíticos o de células no pequeñas (CPNM), los cuales representan el 80-90% de los CP y los carcinomas de pulmón microcíticos o de células pequeñas (CPM), cuya incidencia viene disminuyendo en las últimas 2 décadas³, siendo la prevalencia en Europa de 1-5 por 10.000⁶.

La caracterización histológica del tumor es un elemento esencial por sus implicaciones en el pronóstico y en el tratamiento de la enfermedad³. Más de dos tercios de los pacientes son diagnosticados en un estadio avanzado o metastásico de la enfermedad (estadio IIIB y estadio IV), sin opciones de tratamiento potencialmente curativo, por lo que su pronóstico es muy desfavorable, especialmente en la enfermedad metastásica, donde las tasas de supervivencia a 5 años se encuentran entorno al 5%⁷.

En España⁸, se llevó a cabo entre agosto de 2016 y enero de 2020 un estudio multicéntrico de cohorte observacional que incluyó pacientes con cáncer de pulmón u otro tipo de tumores torácicos. Presentado en el Congreso Virtual 2020 de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO), este estudio fue realizado para evaluar la realidad clínica del CPM en España y ha demostrado que representa alrededor del 13% de todos los casos de cáncer de pulmón, similar a los datos descritos. A la mayoría de estos pacientes se les diagnostica un estadio extenso (> 50%) y son sintomáticos en el momento del diagnóstico. El estudio también mostró que el CPM está muy relacionado con el tabaquismo. Se registraron 12.897 Thoracic Tumors Registry TTR. Se reclutaron un total de 1.658 pacientes diagnosticados de CPM en 67 hospitales españoles. Un total de 956 tuvieron estadio extenso.



De 956 pacientes, 826 (86,4%) presentaban alguna comorbilidad, siendo las más frecuentes hipertensiones arterial, dislipidemia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y diabetes mellitus. La mayoría de los pacientes presentaban síntomas en el momento del diagnóstico (92,3%, 882/956). Los principales síntomas fueron tos (39,4%), dolor (36,7%) y disnea (35,6%), seguidos de pérdida de peso (28,6%). En el momento del diagnóstico, 189 pacientes (19,8%) tenían metástasis cerebrales. Otras localizaciones de metástasis fueron el hígado (44,1%) y los huesos (34,8%). El estudio también mostró que el CPM está muy relacionado con el tabaquismo.

De todos los tumores pulmonares, el CPM es el de peor pronóstico⁹. Si bien este tumor presenta una elevada tasa de respuesta inicial, prácticamente todos los pacientes se hacen refractarios al tratamiento al cabo de un tiempo corto, por lo que este tipo histológico presenta una elevada mortalidad⁹, con una supervivencia a 5 años del 10% en estadios I-III, y del 4,6% a 2 años en estadio IV, siendo la tasa de supervivencia ligeramente mayor en mujeres que en hombres (12,25% vs. 7,51% en estadios I-III y 5,94% vs. 3,57% en estadio IV)¹⁰.

Clásicamente se ha distinguido entre el CPM con enfermedad limitada (CPM-EL) y CPM con enfermedad extendida (CPM-EE) según si la enfermedad se encuentra confinada a un hemitórax con o sin afectación hilar, mediastínica o linfática supraclavicular ipsilateral o, por el contrario, su extensión no es abarcable por los campos de radioterapia, lo que incluye la enfermedad metastásica¹¹. El CPM-EE es la forma más frecuente de presentación (60-75%), con mediana de supervivencia de 9-10 meses, con supervivencia del 40% al año del diagnóstico y menor del 5% a los 5 años y la mediana de supervivencia sin tratamiento es apenas de 1,5 meses¹². En el caso del CPM-EL la mediana de supervivencia es de 12-20 meses con una supervivencia a 5 años menor del 20% y sin tratamiento de sólo 3 meses¹².

El tratamiento del CPM-EL en pacientes seleccionados con buen estado general se basa en la administración concomitante de quimioterapia basada en etopósido y platino con radioterapia torácica y posterior radioterapia holocraneal profiláctica (PCI), debido a la gran capacidad de generar metástasis a nivel cerebral. Si el paciente no es candidato a tratamiento concomitante se puede valorar realizar quimioterapia y radioterapia de manera secuencial o bien cuidados paliativos. En el caso de CPM-EE la quimioterapia basada en platino con etopósido es el tratamiento estándar en primera línea^{6,13}. La combinación de cisplatino o carboplatino con etopósido ha mostrado tasas de respuesta que varían del 60% al 70% en pacientes con CPM-EE¹⁴. Varios estudios con cisplatino o carboplatino en



combinación con etopósido (a diferentes dosis) han mostrado resultados consistentes, lo que sugiere que su eficacia es equivalente en pacientes con CPM-EE. En aquellos casos en los que se produce una respuesta parcial o completa tras la quimioterapia, la PCI ha demostrado que disminuye el riesgo de progresión cerebral y que aumenta la supervivencia global (SG), además la radioterapia torácica de consolidación tras la quimioterapia puede aumentar el tiempo libre de progresión y la SG en pacientes seleccionados.

En el tratamiento del CPM están estudiándose nuevas estrategias de tratamiento basadas en el conocimiento de las alteraciones moleculares y en el uso de nuevos biomarcadores. De todas ellas, la que más se ha desarrollado a nivel clínico es la inmunoterapia. Atezolizumab, en combinación con carboplatino y etopósido, es la primera inmunoterapia en combinación con quimioterapia autorizada para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPM-EE.

Posteriormente, el 27 de agosto de 2020, durvalumab (Imfinzi®) recibió aprobación EMA para la indicación en CPM-EE en combinación con etopósido y tanto con carboplatino o cisplatino¹⁵.

En primera línea de tratamiento del CPM, en base a los resultados de los estudios y las opciones de tratamiento disponibles, la elección más adecuada para cada paciente requiere tener en cuenta variables tales como el tipo de tumor, el tipo de paciente, factores predictivos, toxicidad y calidad de vida en una situación no curativa. Y al igual que en el resto de pacientes con cáncer, las intervenciones psicológicas constituyen una parte esencial de los cuidados de estos pacientes¹⁶.

La combinación de atezolizumab con quimioterapia basada en platino y etopósido obtuvo una mediana de SG (variable co-primaria) de 12,3 meses vs. 10,3 meses con el tratamiento estándar (quimioterapia a base de platino), HR estratificado 0,76; IC 95%: 0,60-0,95, $p=0,0154$ ¹⁷. También en la supervivencia libre de progresión (SLP)-variable co-primaria hubo mejora, aunque modesta (5,2 vs. 4,3 meses, HR estratificado 0,77; IC 95%: 0,62-0,96, $p=0,0170$)¹⁸. La tasa de respuesta objetiva fue menor en el brazo placebo/carboplatino/etopósido (PCE) que en el brazo atezolizumab/carboplatino/etopósido (ACE), 64,4% vs. 60,2%, respectivamente y la duración de la respuesta fue similar en ambos brazos (3,9 meses brazo PCE vs. 4,2 meses brazo ACE). No se ha observado reducción de eficacia en los diferentes subgrupos pronósticos analizados, aunque los datos disponibles en pacientes con metástasis cerebrales son muy limitados. Hasta el momento no se han identificado biomarcadores predictivos que puedan condicionar la selección de los pacientes



para la combinación de atezolizumab con platino-etopósido en la primera línea de tratamiento del CPM-EE¹⁹.

Desde el punto de vista de seguridad, la toxicidad de atezolizumab no es diferente de la esperada para una inmunoterapia, y está en línea con la de otros anti-PD-L1, destacando los efectos adversos(EA) inmunorrelacionados y los abandonos del tratamiento por EA elevados. No se han comunicado nuevas alertas de seguridad. Los EA más comunes fueron: anemia, náuseas, fatiga y neutropenia^{1,19}.

Estos resultados muestran un beneficio modesto en supervivencia de la combinación de atezolizumab con quimioterapia, por ello, se considera una opción a la quimioterapia en pacientes con CPM-EE en primera línea. El tratamiento con atezolizumab se mantendrá hasta progresión radiológica confirmada o clínica o hasta toxicidad inaceptable. Los datos disponibles en pacientes con metástasis cerebrales son muy limitados. Hasta el momento no se han identificado biomarcadores que seleccionen el grupo de pacientes que más puedan beneficiarse del tratamiento¹.

Teniendo en cuenta las incertidumbres existentes acerca de la eficacia de atezolizumab y de su transferibilidad a la práctica clínica, se ha considerado necesario que el S.N.S. apueste por la inclusión de esta indicación en la prestación farmacéutica para dar una oportunidad a aquellos pacientes considerados largos supervivientes en CPM capaces de alcanzar una SG de al menos 18 meses.

2. OBJETIVO DE TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento con atezolizumab en combinación con carboplatino y etopósido, en el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPM-EE, es alargar la supervivencia a un mayor número de pacientes largos respondedores conforme a los resultados del ensayo clínico. Para ello, se registrarán los resultados de SG en los pacientes con CPM-EE tratados con ACE en primera línea con el objetivo de confirmar las expectativas en estos pacientes.

Se ha establecido realizar un seguimiento de los resultados de SG, determinando la misma en base a los siguientes tramos considerados en la financiación de esta indicación:



- SG ≤ 10 meses
- SG: 11 - 13 meses
- SG: 14 meses y 17 meses
- SG: 18 meses en adelante

3. CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LOS PACIENTES

Se consideran candidatos a recibir tratamiento con atezolizumab los pacientes que cumplan **todos los criterios siguientes de inclusión:**

1. CPM-EE confirmado histológica o citológicamente (según el sistema de estadificación Veterans Affairs Study Group, VALG) y con enfermedad medible según criterios RECIST versión 1.1.
2. No haber recibido tratamiento previo para el CPM-EE
3. Estado funcional de 0 o 1 según la escala Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG),
4. Adecuada función hematológica y orgánica^a.

Nota: Los pacientes que hayan recibido quimiorradioterapia previa para CPM-EL deben haber sido tratados con intención curativa y con intervalo sin tratamiento de al menos 6 meses desde el último ciclo de quimioterapia, radioterapia o quimiorradioterapia desde el diagnóstico de CPM-EE. Los pacientes con antecedentes de metástasis cerebrales tratados previamente y asintomáticos, deben cumplir con los siguientes criterios: metástasis supratentoriales y cerebelosas (es decir, sin metástasis en el mesencéfalo, protuberancia, médula o médula espinal), sin requerimientos de corticosteroides y sin evidencia de progresión entre la finalización de la terapia dirigida al SNC y el inicio del tratamiento con atezolizumab.

Criterios de exclusión del tratamiento:

1. Pacientes con antecedentes de enfermedad autoinmune, antecedentes de neumonitis, fibrosis pulmonar idiopática, bronquiolitis obliterante, derrame pleural no controlado, derrame pericárdico o ascitis y con hipercalcemia no controlada o sintomática.
2. Pacientes con metástasis cerebrales activas o cortico-dependientes.
3. Pacientes con enfermedad leptomeníngea, con compresión medular, VIH+, infección por hepatitis B activa o hepatitis C, tuberculosis activa o infecciones graves y con estado funcional basal ECOG ≥ 2 .

^a RAN ≥ 1500 células / μ L; recuento de linfocitos ≥ 500 / μ L; recuento de plaquetas $\geq 100\,000$ / μ L; Hemoglobina $\geq 9,0$ g / dL; AST, ALT y fosfatasa alcalina $\leq 2,5 \times$ LSN, con las siguientes excepciones: Pacientes con metástasis hepáticas documentadas: AST y / o ALT $\leq 5 \times$ LSN Pacientes con metástasis hepáticas o óseas documentadas: fosfatasa alcalina $\leq 5 \times$ LSN; bilirrubina sérica $\leq 1,25 \times$ LSN; Creatinina sérica $\leq 1,5 \times$ LSN



4. Pacientes con enfermedades cardiovasculares significativas, enfermedad cardíaca clase III o superior según la clasificación New York Heart Association, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular en los 3 meses previos, arritmias significativas o angina inestable y pacientes con neoplasias malignas en los 5 años previos al inicio del tratamiento, con la excepción de aquellos con muy bajo riesgo de metástasis o muerte.
5. Pacientes con trasplante alogénico previo de médula ósea o trasplante de órganos sólidos.
6. Pacientes que hubiesen recibido una vacuna de virus vivos atenuados dentro de las 4 semanas previas al inicio del tratamiento.
7. Administración de medicamentos inmunosupresores sistémicos en los 14 días previos al inicio del tratamiento.
8. Intervención quirúrgica mayor en los 28 días previos al inicio del tratamiento.
9. Tratamiento previo con agonistas de CD137 o terapias de bloqueo del punto de control inmunitario, anti-PD-1 y anti-PD-L1.
10. Contraindicación o hipersensibilidad conocida al tratamiento.

Criterios de discontinuación del tratamiento:

1. La presencia de efectos adversos relacionados con la infusión del medicamento que impidan seguir infundiéndolo con seguridad al paciente o aparición de toxicidad inmanejable.
2. Si se observa progresión de la enfermedad medible, mediante evaluación radiográfica de acuerdo con los criterios RECIST v1.1 o progresión clínica. Descartar pseudoprogresión.

**4. CONSIDERACIONES GENERALES PARA EL TRATAMIENTO CON
ATEZOLIZUMAB²⁰**

En la fase de inducción, la dosis recomendada de atezolizumab es de 1.200 mg administrados por infusión intravenosa seguida de carboplatino y etopósido el día 1 de cada ciclo de tres semanas. El etopósido también se administra los días 2 y 3 de cada ciclo de tres semanas. Este régimen se administra cada tres semanas por cuatro ciclos. La fase de



inducción es seguida por una fase de mantenimiento sin quimioterapia en la que se administran 1.200 mg de atezolizumab cada tres semanas.

No se recomienda escalar ni disminuir la dosis de atezolizumab, pero se puede retrasar o suspender la administración de acuerdo con la seguridad y tolerabilidad individual. Atezolizumab se puede administrar hasta la pérdida del beneficio clínico o aparición de toxicidad no manejable.

Régimen de tratamiento	Fase de inducción (4 ciclos de 21 días)	Mantenimiento (ciclos de 21 días)
	atezolizumab (1.200 mg) [¶] + carboplatino (AUC 4,5-5) ^b + etopósido (75-100 mg/m ²) ^{Ω,μ}	atezolizumab (1.200 mg) [¶]

[¶]Atezolizumab se administra el día 1 de cada ciclo de 21 días, hasta toxicidad inaceptable o pérdida del beneficio clínico.

^Ω Carboplatino se administra el día 1 de cada ciclo de 21 días, hasta finalizar los 4 ciclos, progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable, lo que ocurra antes.

^μ Etopósido se administra los días 1, 2 y 3 de cada ciclo de 21 días, hasta finalizar los 4 ciclos, progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable, lo que ocurra antes.

Duración del tratamiento: se recomienda que los pacientes sean tratados con atezolizumab hasta la pérdida del beneficio clínico o aparición de toxicidad inmanejable

Modificación de la dosis durante el tratamiento: no se recomiendan reducciones de dosis de atezolizumab.



Recomendación de modificaciones del tratamiento según ficha técnica²⁰

Reacción adversa inmunorrelacionada	Gravedad	Modificación del tratamiento
Neumonitis	Grado 2	Interrumpir el tratamiento con Tecentriq El tratamiento debe reanudarse cuando el acontecimiento mejore a Grado 0 o Grado 1 en 12 semanas, y los corticoesteroides se hayan reducido a ≤ 10 mg de prednisona o equivalente al día
	Grado 3 o 4	Suspender de forma permanente el tratamiento con Tecentriq
Hepatitis en pacientes sin carcinoma hepatocelular (CHC)	Grado 2: (ALT o AST > 3 a 5 x límite superior de normalidad [LSN] o bilirrubina en sangre $> 1,5$ a 3 x LSN)	Interrumpir el tratamiento con Tecentriq El tratamiento puede reanudarse cuando el acontecimiento mejore a Grado 0 o Grado 1 en 12 semanas, y los corticoesteroides se hayan reducido a ≤ 10 mg de prednisona o equivalente al día
	Grado 3 o 4: (ALT o AST > 5 x LSN o bilirrubina en sangre > 3 x LSN)	Suspender de forma permanente el tratamiento con Tecentriq
Hepatitis en pacientes con CHC	Si AST / ALT está dentro de los límites normales a nivel basal y aumenta a > 3 a ≤ 10 x LSN o Si AST / ALT es > 1 a ≤ 3 x LSN a nivel basal y aumenta a > 5 a ≤ 10 x LSN o Si AST / ALT es > 3 a ≤ 5 x LSN a nivel basal y aumenta a > 8 a ≤ 10 x LSN	Suspender Tecentriq El tratamiento puede reanudarse cuando el evento mejora a Grado 0 o Grado 1 en 12 semanas y los corticosteroides se hayan reducido a ≤ 10 mg prednisona o equivalente al día
	Si AST / ALT aumenta a > 10 x LSN o la bilirrubina total aumenta a > 3 x LSN	Suspender de forma permanente el tratamiento con Tecentriq



Reacción adversa inmunorrelacionada	Gravedad	Modificación del tratamiento
Colitis	Diarrea de Grado 2 o 3 (aumento de ≥ 4 deposiciones/día respecto al valor basal) o Colitis sintomática	Interrumpir el tratamiento con Tecentriq El tratamiento puede reanudarse cuando el acontecimiento mejore a Grado 0 o Grado 1 en 12 semanas y los corticoesteroides se hayan reducido a ≤ 10 mg de prednisona o equivalente al día
	Diarrea o colitis de Grado 4 (potencialmente mortal, intervención urgente indicada)	Suspender de forma permanente el tratamiento con Tecentriq
Hipotiroidismo o hipertiroidismo	Sintomático	Interrumpir el tratamiento con Tecentriq <u>Hipotiroidismo:</u> El tratamiento puede reanudarse cuando los síntomas estén controlados con terapia sustitutiva con hormona tiroidea y los niveles de TSH disminuyan <u>Hipertiroidismo:</u> El tratamiento puede reanudarse cuando los síntomas estén controlados con medicación antitiroidea y la función tiroidea mejore
Insuficiencia suprarrenal	Sintomática	Interrumpir el tratamiento con Tecentriq El tratamiento puede reanudarse cuando los síntomas mejoren a Grado 0 o Grado 1 en 12 semanas y los corticoesteroides se hayan reducido a ≤ 10 mg de prednisona o equivalente al día y el paciente esté estable con terapia de sustitución
Hipofisitis	Grado 2 o 3	Interrumpir el tratamiento con Tecentriq El tratamiento puede reanudarse cuando los síntomas mejoren a Grado 0 o Grado 1 en 12 semanas y los corticoesteroides se hayan reducido a ≤ 10 mg de prednisona o equivalente al día y el paciente esté estable con terapia de sustitución
	Grado 4	Suspender de forma permanente el tratamiento con Tecentriq
Diabetes mellitus tipo 1	Hiper glucemia de Grado 3 o 4 (glucosa en ayunas > 250 mg/dl o 13,9 mmol/l)	Interrumpir el tratamiento con Tecentriq El tratamiento puede reanudarse cuando se alcance el control metabólico con terapia de sustitución con insulina



Reacción adversa inmunorrelacionada	Gravedad	Modificación del tratamiento
Reacciones relacionadas con la perfusión	Grado 1 o 2	Reducir la velocidad de perfusión o interrumpirla. El tratamiento puede reanudarse cuando se resuelva el acontecimiento
	Grado 3 o 4	Suspender de forma permanente el tratamiento con Tecentriq
Erupción cutánea/Reacciones adversas cutáneas graves	Grado 3 o sospecha de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) o necrólisis epidérmica tóxica (NET) ¹	Interrumpir el tratamiento con Tecentriq El tratamiento puede reanudarse cuando los síntomas mejoren a Grado 0 o Grado 1 en 12 semanas y los corticoesteroides se hayan reducido a ≤ 10 mg de prednisona o equivalente al día
	Grado 4 O sospecha de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) o necrólisis epidérmica tóxica (NET) ¹	Suspender de forma permanente el tratamiento con Tecentriq
Síndrome miasténico/ miastenia gravis, Síndrome de Guillain-Barré y Meningoencefalitis	Todos los Grados	Suspender de forma permanente el tratamiento con Tecentriq
Pancreatitis	Aumento de los niveles séricos de amilasa o lipasa a Grado 3 o 4 ($> 2 \times$ LSN) o pancreatitis de Grado 2 o 3	Interrumpir el tratamiento con Tecentriq El tratamiento puede reanudarse cuando los niveles séricos de amilasa y lipasa mejoren a Grado 0 o Grado 1 en 12 semanas, o los síntomas de pancreatitis se hayan resuelto, y los corticoesteroides se hayan reducido a ≤ 10 mg de prednisona o equivalente al día
	Grado 4 o cualquier grado de pancreatitis recurrente	Suspender de forma permanente el tratamiento con Tecentriq
Miocarditis	Grado 2	Interrumpir el tratamiento con Tecentriq El tratamiento puede reanudarse cuando los síntomas mejoran a Grado 0 o Grado 1 dentro de las 12 semanas y los corticoesteroides se hayan reducido a ≤ 10 mg de prednisona o equivalente al día.
	Grado 3 o 4:	Suspender de forma permanente el tratamiento con Tecentriq



Reacción adversa inmunorrelacionada	Gravedad	Modificación del tratamiento
Nefritis	Grado 2: (nivel sérico de creatinina >1,5 a 3,0 x valor basal o > 1,5 a 3,0 x LSN)	Interrumpir el tratamiento con Tecentriq El tratamiento se puede reanudar cuando el acontecimiento mejore a Grado 0 o Grado 1 dentro de las 12 semanas y los corticoesteroides se hayan reducido a ≤ 10 mg de prednisona o equivalente al día.
	Grado 3 o 4: (nivel sérico de creatinina >3,0 x valor basal o 3,0 x LSN)	Suspender de forma permanente el tratamiento con Tecentriq.
Miositis	Grado 2 o 3	Interrumpir el tratamiento con Tecentriq
	Miositis grado 4 o grado 3 recurrente	Suspender de forma permanente el tratamiento con Tecentriq
Otras reacciones adversas inmunorrelacionadas	Grado 2 o Grado 3	Interrumpir hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grado 0-1 dentro de las 12 semanas, y los corticoesteroides se hayan reducido a ≤ 10 mg de prednisona o equivalente al día.
	Grado 4 o Grado 3 recurrente	Suspender de forma permanente el tratamiento con Tecentriq (excepto para las endocrinopatías controladas con hormonas de sustitución)

Nota: los grados de toxicidad están en concordancia con los Criterios de Terminología Común del Instituto Nacional del Cáncer para Reacciones Adversas Versión 4.0 (NCI- CTCAE v.4.).

¹Independientemente de la severidad

Poblaciones especiales

Población pediátrica: No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de atezolizumab en niños y adolescentes menores de 18 años.

Pacientes de edad avanzada. Basándose en el análisis farmacocinético poblacional, no es necesario un ajuste de dosis de atezolizumab en pacientes ≥ 65 años de edad

Insuficiencia renal. De acuerdo con un análisis farmacocinético poblacional, no es necesario el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Los datos de pacientes con insuficiencia renal grave son demasiado limitados para sacar conclusiones en esta población.

Insuficiencia hepática: De acuerdo con un análisis farmacocinético poblacional, no es necesario el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Atezolizumab no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Forma de administración. Atezolizumab se utiliza por vía intravenosa. 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.



5. EVALUACIÓN Y SEGUIMIENTO

El médico que sea responsable del paciente en cada una de las etapas del proceso deberá registrar la siguiente información en VALTERMED.

Datos generales del paciente (se recogerán en VALTERMED antes de iniciar el tratamiento para realizar la evaluación):

- Código SNS^b
- Código CIP/CITE^b:
- NIF/NIE^b
- Nº Tarjeta Sanitaria^b
- NHC:
- Sexo^c:
- Fecha de nacimiento^c:
- Datos antropométricos previos a la terapia. Peso (Kg): altura (cm):

Caracterización de la enfermedad al inicio del tratamiento

Fecha del diagnóstico:

- CPM-EE confirmado histológica o citológicamente (según el sistema de estadificación Veterans Affairs Study Group, VALG) y con enfermedad medible según criterios RECIST versión 1.1.

Previo a la administración de atezolizumab:

- No haber recibido tratamiento previo para el CPM-EE
- ECOG: 0 1
- Sin presencia de metástasis cerebrales activas o cortico-dependientes
- Adecuada función hematológica y orgánica.

Comorbilidades (opcional):

Administración de ATEZOLIZUMAB (presentación de 1200 mg)

Fecha inicio del tratamiento:

^b Es obligatorio rellenar al menos uno de estos campos.

^c Campos obligatorios.



- Si no se realizó la administración, especificar la causa: (opcional)
- Suspensión prematura del tratamiento (Tratamiento completo sin suspensión prematura / suspensión prematura por Efectos adversos graves*/ Intolerancia/ alteraciones hepáticas/ empeoramiento / defunción/ desabastecimiento):

* en caso de efectos adversos, completar descripción en el apartado de seguridad

Fecha fin del tratamiento:

- Número de viales administrados de atezolizumab 1200 mg: _____

Tratamientos concomitantes recibidos (opcional)

Registro de la supervivencia global del paciente (después de 18 MESES del inicio del tratamiento):

- SG **≤10 meses**: SI/NO
- SG **11 - 13 meses**: SI/NO
- SG **14 meses y 17 meses**: SI/NO
- SG **18 meses en adelante**: SI/NO

Seguridad (opcional)

- Reacciones asociadas a la perfusión y de hipersensibilidad: SI/NO
- Otros efectos adversos:

En ningún caso, ninguna recogida de datos debe competir con las obligaciones legales por las se notificarán todas las sospechas de reacciones adversas a través de su centro de farmacovigilancia (www.notificaram.es).



6. BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Informe de Posicionamiento Terapéutico de atezolizumab (Tecentriq®) en combinación con quimioterapia en cáncer de pulmón microcítico en primera línea.
- ² Globocan 2020 [Internet]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/15-Lung-fact-sheet.pdf> [Acceso: julio 2021].
- ³ Metastatic NSCLC: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (septiembre 2020) [Internet]. Disponible en: www.esmo.org/guidelines [Acceso: julio 2021].
- ⁴ Globocan 2020 [Internet]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/724-spain-fact-sheets.pdf> [Acceso: julio 2021].
- ⁵ Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España 2021. [Internet] Disponible en: <https://seom.org/images/Cifras del cancer en Espnaha 2021.pdf> [Acceso: julio 2021].
- ⁶ Dingemans AC, Früh M, Ardizzoni A, Besse B, Faivre-Finn C, Hendriks LE, et al; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. *Ann Oncol.* 2021 Jul;32(7):839-853. doi: 10.1016/j.annonc.2021.03.207. Epub 2021 Apr 20. PMID: 33864941.
- ⁷ https://www.cancer.gov/types/lung/hp/non-small-cell-lung-treatment-pdq#_4 [Acceso: mayo 2021].
- ⁸ Poster ESMO 2020. TTR SCLC 1 Small-cell lung cancer (SCLC) extensive stage (ES) in Spain: review of demographic, epidemiological and clinical data from the Thoracic Tumors Registry (TTR study). <https://esmo2020distribution.esmo.org/from.storage?file=GSZOirqqHvLw0iOq1nAe3bSO8%2fvWaCIMg4RDG37P%2bM%3d>
- ⁹ Rodríguez-Martínez A, Ruano-Ravina A, Torres-Durán M, Vidal-García I, Leiro-Fernández V, Hernández-Hernández J, et al. Cáncer de pulmón microcítico. Metodología y resultados preliminares del estudio SMALL CELL. *Arch Bronconeumol.* 2017;53(12):675–681.
- ¹⁰ De Angelis R, Sant M, Coleman MP, Francisci S, Baili P, Pierannunzio D, et al. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: Results of EURO CARE-5-a population-based study. *Lancet Oncol.* 2014;15:23–34.
- ¹¹ Barrado Los Arcos M, Rico Osés M, Errasti Viader M, Campo Vargas M, Zelaya Huerta, Martínez López E. Larga evolución de un paciente diagnosticado de cáncer microcítico de pulmón con afectación del sistema nervioso central. *An. Sist. Sanit. Navar.* 2016, Vol. 39, N° 2, mayo-agosto.
- ¹² Christodoulou C, Skarlos DV. Treatment of small cell lung cancer. *Semin Respir Crit Care Med* 2005; 26: 333-341.
- ¹³ National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology. Small Cell Lung Cancer. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology. Small Cell Lung Cancer. Version 3.2021. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sclc.pdf . [Acceso: julio 2021].
- ¹⁴ Rossi A, Di Maio M, Chiodini P, Rudd RM, Okamoto H, Skarlos DV, et al. Carboplatin or cisplatin based chemotherapy in first-line treatment of Small-Cell Lung Cancer: The COCIS meta-analysis of individual patient data. *J Clin Oncol* 2012; 30 (14): 1692-8.
- ¹⁵ Imfinzi durvalumab. 23 July 2020 EMA/CHMP/393807/2020 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Summary of opinion (post authorisation). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-imfinzi-ii-14-g_en.pdf [Acceso: julio 2021].
- ¹⁶ Barre PV, Padmaja G, Rana S, Tiamongla. Stress and quality of life in cancer patients: medical and psychological intervention. *Indian J Psychol Med.* 2018 May-Jun;40(3):232-238.
- ¹⁷ Liu SV, Reck M, Mansfield AS, Mok T, Scherpereel A,. Updated Overall Survival and PD-L1 Subgroup Analysis of Patients With Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer Treated With Atezolizumab, Carboplatin, and Etoposide (IMpower133). *J Clin Oncol.* 2021 Feb 20;39(6):619-630. doi: 10.1200/JCO.20.01055. Epub 2021 Jan 13. PMID: 33439693; PMCID: PMC8078320.
- ¹⁸ Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, Havel L, Krzakowski M, et al; IMpower133 Study Group. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018 Dec 6;379(23):2220-2229. doi: 10.1056/NEJMoa1809064. Epub 2018 Sep 25. PMID: 30280641.



¹⁹ Assessment report Tecentriq International non-proprietary name: atezolizumab Procedure No. EMEA/H/C/004143/II/0018. 25 July 2019 EMA/CHMP/557475/2019 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tecentriq-h-c-004143-ii-0018-epar-assessment-report-variation_en.pdf [Acceso: julio 2021].

²⁰ Ficha técnica de Tecentriq (atezolizumab) 1200 mg concentrado para solución para perfusión, Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/detalle.html?nregistro=1171220001> [acceso:05/07/2021]