

## INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-360/V1/06052025

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de atezolizumab (Tecentriq®) en monoterapia para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con CPNM avanzado que no son candidatos a terapia basada en platino

Fecha de publicación: 06 de mayo de 2025

## Índice

Introducción.....	1
Atezolizumab (Tecentriq®).....	2
Farmacología.....	2
Eficacia.....	3
Diseño del estudio IPSOS.....	3
Resultados del estudio IPSOS.....	5
Análisis adicionales.....	7
Seguridad.....	7
Discusión.....	9
Conclusión.....	11
Grupo de expertos.....	12
Anexo.....	13
Referencias.....	16

## Introducción

El cáncer de pulmón (CP) constituye la primera causa de muerte por cáncer en el mundo y representa un 12,4% de todos los cánceres diagnosticados (1). En España, las cifras de CP estimadas para 2025 son de 34.506 nuevos casos (23.442 en varones y 11.604 en mujeres). En 2023 se notificaron 22.827 fallecimientos por tumores malignos de la tráquea, bronquios y pulmón en España (16.582 en varones y 6.245 en mujeres) (2). La mayor parte de los casos presentan metástasis al diagnóstico y una baja tasa de supervivencia a los 5 años (3).

El tabaquismo está considerado como el principal factor de riesgo (4). Entre los no fumadores, el principal factor de riesgo es la exposición al radón residencial, seguido de la exposición (ambiental, ocupacional o doméstica) al tabaco y a ciertos carcinógenos como el asbesto (4–6).

En función de su histología, el CP se puede clasificar principalmente en dos grandes grupos: CP de células no pequeñas o no microcítico (CPNM), que representa entre el 80 y el 85% de los casos, o el CP de células pequeñas o



microcítico (CPM) (10-15%). Dentro del CPNM se distinguen a su vez distintos subtipos histológicos, siendo los más prevalentes: adenocarcinoma (37-47%), carcinoma epidermoide o de células escamosas (25-32%) y carcinoma de células grandes (10-18%) (7,8). En el momento del diagnóstico, aproximadamente el 22% de los pacientes con CPNM tienen enfermedad localizada (estadio I), el 21%, enfermedad localmente avanzada o regional (estadios II y III) y el 53% enfermedad metastásica (estadio IV). En función del estadio, la supervivencia a 5 años de los pacientes con CPNM es del 63,7% para la enfermedad localizada, 35,9% para la enfermedad regional y del 8,9% para la enfermedad a distancia (9).

Los objetivos del tratamiento del CPNM son el incremento de la supervivencia global, el retraso de la progresión de la enfermedad, el control de los síntomas y la mejora de la calidad de vida. La estrategia de tratamiento para los pacientes con CPNM de nuevo diagnóstico tiene en consideración factores histológicos, la biología tumoral y expresión de PD-L1 (ligando 1 del receptor de muerte celular programada) y factores relacionados con el paciente: estado funcional, comorbilidades y preferencias. En pacientes con CPNM con estadios avanzados o metastásicos se recomienda determinar ciertos biomarcadores, de gran utilidad para seleccionar tratamientos dirigidos y así seleccionar la terapia que más beneficie a cada paciente de forma individual. Hasta la fecha, los biomarcadores relevantes para CPNM son: mutaciones del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), reordenamientos de ALK y ROS1, mutaciones de KRAS (G12C), BRAF (V600), MET (exón 14), fusión de NTRK1, fusión en RET y expresión de HER2 (4,7).

Para los pacientes que no pueden beneficiarse de los tratamientos dirigidos, el estándar de tratamiento en la actualidad consiste en un régimen de quimioterapia basada en platino combinada con uno o más anticuerpos monoclonales como inhibidores de PD-1/PD-L1 (pembrolizumab, atezolizumab, cemiplimab, durvalumab o nivolumab), inhibidores de CTLA-4 (tremelimumab o ipilimumab) o inhibidores de VEGF (bevacizumab). En pacientes con estado funcional (PS) 0-2 y expresión de PD-L1  $\geq 50\%$ , la guía ESMO contempla el uso de inhibidores de PD-1/PD-L1 en monoterapia (pembrolizumab, cemiplimab o atezolizumab, éste último, también para PD-L1 en  $\geq 10\%$  de células inmunes infiltrantes de tumor). En pacientes con PS 2 y expresión de PD-L1  $< 50\%$ , las opciones de primera línea son dobletes de platino o quimioterapia con un agente único (gemcitabina, vinorelbina, docetaxel o pemetrexed, éste último restringido a CPNM de histología no escamosa). Para pacientes con PS 3-4, la guía recomienda cuidados de apoyo (BSC, por sus siglas en inglés: *Best Supportive Care*) (10).

## Atezolizumab (Tecentriq®)

Atezolizumab (Tecentriq®) en monoterapia está indicado para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con CPNM avanzado que no son candidatos a terapia basada en platino. Cuenta además con otras indicaciones que no son objeto de este informe, en monoterapia o combinación con otros agentes, en CPNM en estadios tempranos o avanzados, CPM, carcinoma urotelial, cáncer de mama triple negativo y carcinoma hepatocelular (11).

Atezolizumab se presenta en forma de concentrado para solución para perfusión o en forma de solución inyectable. El tratamiento con atezolizumab se debe iniciar y supervisar por médicos experimentados en el tratamiento del cáncer. La dosis recomendada de atezolizumab por vía intravenosa es: de 840 mg cada 2 semanas, o 1200 mg cada 3 semanas, o 1680 mg cada 4 semanas; o por vía subcutánea 1875 mg cada 3 semanas. La duración recomendada del tratamiento es hasta la progresión de la enfermedad o aparición de toxicidad inmanejable. No se recomiendan reducciones de dosis (11).

## Farmacología

El ligando 1 de muerte celular programada (PD-L1) puede expresarse en las células tumorales y/o células inmunes infiltrantes del tumor, y puede contribuir a la inhibición de la respuesta inmune antitumoral en el microambiente tumoral. La unión de PD-L1 a los receptores PD-1 y B7.1 que se encuentran en las células T y las células presentadoras

de antígenos, suprime la actividad citotóxica de las células T, la proliferación de células T y la producción de citoquinas (11).

Atezolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo inmunoglobulina G1 (IgG1), Fc-modificado, que se une directamente a PD-L1 y proporciona un bloqueo doble de los receptores PD-1 y B7.1, generando la inhibición mediada por PD-L1/PD-1 de la respuesta inmune, incluyendo la reactivación de la respuesta inmune antitumoral sin inducir la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo. Atezolizumab promueve la interacción PD-L2/PD-1 permitiendo que persistan las señales inhibitorias mediadas por PD-L2/PD-1 (11).

## Eficacia

### Diseño del estudio IPSOS

La eficacia y seguridad de atezolizumab en pacientes con CPNM avanzado no candidatos a terapia basada en platino se evaluaron en el estudio IPSOS. Éste consistió en un ensayo de fase 3, multicéntrico, abierto y aleatorizado, en el que se evaluó la eficacia y seguridad de atezolizumab en monoterapia en pacientes con CPNM avanzado no candidatos a terapia basada en platino, comparándolas con tratamiento con quimioterapia de agente único (gemcitabina o vinorelbina, en función de la decisión del investigador) (12,13).

Los principales criterios de inclusión fueron:

- Pacientes con diagnóstico de CPNM avanzado o metastásico (estadios IIIB no susceptible a tratamiento multimodal o IV) confirmado histológica o citológicamente, de acuerdo con la 7ª edición del *American Joint Committee on Cancer* (AJCC).
- Ausencia de mutación EGFR (L858R o Ex19del) o translocación de ALK.
- Esperanza de vida  $\geq 8$  semanas.
- De acuerdo con el criterio del investigador, no considerados candidatos a quimioterapia basada en platino debido a un estado funcional deteriorado (ECOG PS de 2 o 3). Sin embargo, se permitió la inclusión de pacientes  $\geq 70$  años con ECOG PS de 0 o 1 si presentaban comorbilidades relevantes o contraindicaciones para quimioterapia basada en platino.
- Pacientes con metástasis tratadas y asintomáticas en el sistema nervioso central (SNC).
- Enfermedad medible por los criterios RECIST v1.1.

El estudio excluyó a pacientes menores de 70 años que tuvieran un ECOG PS de 0 o 1; pacientes con hipercalcemia no controlada o sintomática; pacientes con metástasis activas o no tratadas en el sistema nervioso central; administración de vacunas vivas atenuadas en las 4 semanas previas a la aleatorización; administración de medicamentos inmunomoduladores o inmunosupresores sistémicos en las 4 semanas previas a la aleatorización o 5 semividas de eliminación, lo que fuese más corto. Los pacientes que hubiesen recibido previamente quimioterapia neoadyuvante o adyuvante, radioterapia o quimiorradioterapia con intención curativa para la enfermedad no metastásica, debían haber completado un intervalo libre de tratamiento de al menos 6 meses antes de la aleatorización.

Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción 2:1 para recibir atezolizumab o quimioterapia con un único agente. La aleatorización se estratificó por histología (escamosa vs. no escamosa), expresión de PD-L1 (positiva  $\geq 1\%$  vs. negativa vs. desconocida) y metástasis cerebrales (sí vs. no).

Atezolizumab se administró en una dosis fija de 1200 mg por perfusión intravenosa cada 3 semanas (el día 1 de cada ciclo de 21 días). Las dosis y modificaciones de dosis de los agentes quimioterapéuticos se seleccionaron de acuerdo con sus fichas técnicas y el estándar de tratamiento local:

- Vinorelbina: perfusión IV 25-30 mg/m<sup>2</sup> o administración oral 60-80 mg/m<sup>2</sup> en el día 1 y 8 de cada ciclo de 21 días o en los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días o administración semanal.
- Gemcitabina: perfusión IV 1000-1250 mg/m<sup>2</sup> en los días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días o en los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días.

El tratamiento se administró hasta la progresión de la enfermedad según RECIST v1.1 o toxicidad inaceptable. Los pacientes del grupo atezolizumab podían continuar el tratamiento tras la progresión si mostraban evidencia de beneficio clínico, no presentaban toxicidad inaceptable, no presentaban un deterioro de ECOG PS atribuido a la progresión de la enfermedad y no presentaban progresión en sitios anatómicos críticos (como enfermedad leptomeníngea) que no pudiese ser controlada con tratamientos médicos permitidos en el protocolo del ensayo. No se permitió el entrecruzamiento desde el brazo control al brazo atezolizumab tras la progresión.

La variable principal del estudio fue la supervivencia global (SG) evaluada en la población por intención de tratar (ITT, por sus siglas en inglés: *intention to treat*). Las variables secundarias de eficacia fueron:

- Tasas de SG a los 6, 12, 18 y 24 meses en la población ITT.
- Tasa de respuesta objetiva (TRO) determinada por el investigador en la población ITT utilizando los Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST) v1.1.
- Supervivencia libre de progresión (SLP) determinada por el investigador en la población ITT mediante RECIST v1.1.
- Duración de la respuesta (DR) determinada por el investigador mediante RECIST v1.1 en la población ITT.
- SG y SLP determinada por el investigador (RECIST v1.1) en pacientes con expresión de PD-L1 definida por el ensayo VENTANA PD-L1 SP263 por expresión de PD-L1.

Las variables reportadas por el paciente (PRO, por sus siglas en inglés: *patient reported outcomes*) fueron:

- Cambios clínicamente relevantes desde el valor basal en las escalas EORTC QLQ-C30 y EORTC QLQ-LC (definidos como un cambio  $\geq 10$  puntos).
- Tiempo hasta el deterioro confirmado (TTCD, por sus siglas en inglés: *time to confirmed deterioration*) definido como el tiempo desde la aleatorización hasta el primer deterioro clínicamente relevante confirmado en la puntuación EORTC QLQ-C30 y la puntuación de síntomas LC13. El deterioro clínicamente relevante se definió como un incremento  $\geq 10$  puntos en la puntuación de un síntoma que se mantiene durante al menos 2 evaluaciones consecutivas o un incremento  $\geq 10$  puntos seguido del fallecimiento dentro de las 6 semanas siguientes (hasta la semana 48) o dentro de las 9 semanas siguientes (después de la semana 48).

El tamaño muestral se calculó con un poder del 90% para detectar un HR de SG de 0,7 con un nivel de error alfa bilateral del 5% en la población ITT, correspondiente a una mejora en la mediana de SG de 7 a 10 meses (12).

## Resultados del estudio IPSOS

El estudio IPSOS incluyó a un total de 453 pacientes, de los cuales 302 fueron aleatorizados a atezolizumab y 151 a quimioterapia.

En general, las características demográficas y de la enfermedad basales estuvieron equilibradas entre los brazos de tratamiento (12). La población estuvo compuesta principalmente por pacientes blancos (65,8%) y de sexo masculino (72,4%). La mediana de edad de los pacientes fue de 75 años y el 72,8% de los pacientes tenían 70 años o más. La proporción de pacientes con ECOG PS de 0, 1, 2 y 3 fue del 1,5%, 15,0%, 75,9% y 7,5%, respectivamente. El 13,7% de los pacientes tenían enfermedad de estadio IIIB no susceptible a tratamiento multimodal y el 86,3% tenía enfermedad de estadio IV. El porcentaje de pacientes que tenían tumores con expresión de PD-L1 CT <1%, 1-49% y  $\geq$ 50% medida por el ensayo VENTANA PD-L1 (SP263) fue del 46,8%, 28,7% y 16,6%, respectivamente, mientras que el 7,9% de los pacientes tenían una expresión de PD-L1 desconocida. El 42,6% de los pacientes tenía CPNM de histología escamosa y el 57,4% de histología no escamosa.

En el momento del análisis final de SG, habían fallecido el 82,5% de los pacientes del grupo atezolizumab y el 86,1% del grupo quimioterapia. Las medianas de SG fueron de 10,3 meses (IC 95%: 9,4 a 11,9) y 9,2 meses (IC 95%: 5,9 a 11,2), respectivamente, cumpliéndose la hipótesis de superioridad con un HR=0,78 (IC 95%: 0,63 a 0,97; p=0,028) (figura A1, anexo). No se llevó a cabo un control de multiplicidad para la evaluación de las variables secundarias. Los resultados de la variable principal y las secundarias se resumen en la tabla 1.

Los análisis de sensibilidad mostraron resultados consistentes con el análisis principal (12).

Se llevaron a cabo análisis de subgrupos preespecificados por características basales demográficas y de la enfermedad, así como por expresión de PD-L1. Además, por petición de las autoridades reguladoras, se llevó a cabo un análisis de subgrupos *post-hoc* por expresión de PD-L1 y el agente quimioterapéutico seleccionado por el investigador (vinorelbina vs. gemcitabina). Es importante tener en cuenta que el estudio no tenía poder suficiente para detectar diferencias en subgrupos individuales. Los resultados de los distintos subgrupos son consistentes con el resultado principal, incluyendo los subgrupos en función del nivel de expresión de PD-L1, puntuación ECOG e histología (12,13).

Con respecto a las variables reportadas por los pacientes, en las escalas sintomáticas y funcionales, el grupo de pacientes tratados con atezolizumab mostró mejoras (para pérdida de apetito, estreñimiento, disnea, tos y dolor pectoral) o mantenimiento de la salud inicial. El grupo de pacientes tratados con quimioterapia mostró deterioro en varios dominios funcionales (desempeño en las actividades habituales, función social y cognitiva) y síntomas (pérdida de apetito, neuropatía periférica, alopecia y dolor), así como mejoras para el insomnio y dolor (mejora y deterioro). En el TTCD para el dolor de pecho en la puntuación EORTC QLQ-LC13, atezolizumab mostró beneficio sobre la quimioterapia con un HR=0,51 (IC 95%: 0,27 a 0,97) (13).

**Tabla 1.** Resultados de la variable principal y las variables secundarias del estudio IPSOS (población ITT).

	Atezolizumab (N=302)	Quimioterapia (N=151)
<b>Supervivencia global (SG) (variable principal)</b>		
<b>Nº de eventos (%)</b>	249 (82,5%)	130 (86,1%)
<b>Mediana de SG (IC 95%)</b>	10,3 meses (9,4 a 11,9)	9,2 meses (5,9 a 11,2)
<b>HR (IC 95%)</b>	0,78 (0,63 a 0,97)	
<b>Valor de p</b>	p=0,028	
<b>Tasas de SG (IC 95%) (variable secundaria)</b>		
<b>6 meses</b>	64,0% (58,6 a 69,5)	57,5% (49,4 a 65,7)
<b>12 meses</b>	43,7% (37,9 a 49,4)	38,6% (30,5 a 46,7)
<b>18 meses</b>	31,4% (26,0 a 36,8)	24,0 (16,8 a 31,2)
<b>24 meses</b>	24,3% (19,3 a 29,4)	12,4% (6,7 a 18,0)
<b>Supervivencia libre de progresión (SLP) (variable secundaria)</b>		
<b>Nº de eventos (%)</b>	276 (91,4%)	138 (91,4%)
<b>Mediana (IC 95%)</b>	4,2 meses (3,7 a 5,5)	4,0 meses (2,9 a 5,4)
<b>HR (IC 95%)</b>	0,87 (0,70 a 1,07)	
<b>Tasa de respuesta objetiva (TRO) (variable secundaria)</b>		
<b>TRO, n (%)</b>	51 (16,9%)	12 (7,9%)
<b>Diferencia en la TRO (IC 95%)</b>	8,9% (2,4 a 15,5)	
<b>RC, n (%)</b>	4 (1,3%)	0
<b>RP, n (%)</b>	47 (15,6%)	12 (7,9%)
<b>Duración de la respuesta (DR) (variable secundaria)</b>		
<b>Mediana (IC 95%)</b>	14,0 meses (8,1 a 20,3)	7,8 meses (4,8 a 9,7)

IC: intervalo de confianza; HR: *hazard ratio*; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial.

## Análisis adicionales

Considerando que la definición recogida en el protocolo para los pacientes no candidatos a tratamiento con platino era ambigua, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) cuestionó que los resultados representasen a la población diana del tratamiento. Por ello, se llevó a cabo un análisis adicional en la que se seleccionó a los pacientes no candidatos a platino de acuerdo con los siguientes criterios directamente evaluables:

1. Edad >80 años.
2. ECOG PS 3.
3. ECOG PS 2 en combinación con comorbilidades relevantes.
4. Edad  $\geq$ 70 años en combinación con comorbilidades relevantes.

Se consideraron comorbilidades relevantes los trastornos cardíacos, del sistema nervioso, psiquiátricos, vasculares, renales, del metabolismo y la nutrición o pulmonares que constituyesen una contraindicación para el tratamiento con quimioterapia basada en platino, de acuerdo con la evaluación del médico responsable del tratamiento.

Esta población estuvo conformada por 405 pacientes: 268 del brazo atezolizumab y 137 del brazo quimioterapia.

En general, las características demográficas y de la enfermedad basales estuvieron equilibradas entre los brazos de tratamiento y fueron comparables a las de la población ITT (12). La población estuvo compuesta principalmente por pacientes blancos (70,4%) y de sexo masculino (71,6%). La mediana de edad de los pacientes fue de 76 años y el 75,3% de los pacientes tenían 70 años o más. La proporción de pacientes con ECOG PS de 0, 1, 2 y 3 fue del 1,5%, 16,8%, 73,3% y 8,4%, respectivamente. El 13,6% de los pacientes tenían enfermedad de estadio IIIB no susceptible a tratamiento multimodal y el 86,4% tenía enfermedad de estadio IV. El porcentaje de pacientes que tenían tumores con expresión de PD-L1 CT <1%, 1-49% y  $\geq$ 50% medida por el ensayo VENTANA PD-L1 (SP263) fue del 47,7%, 29,9% y 15,1%, respectivamente, mientras que el 7,4% de los pacientes tenían una expresión de PD-L1 desconocida. El 44,0% de los pacientes tenía CPNM de histología escamosa y el 56,0% de histología no escamosa.

En esta población, analizada por intención de tratar (ITT), la mediana de SG fue de 10,3 meses (IC 95%: 9,3 a 12) en el brazo atezolizumab y 9,4 meses (IC 95%: 5,9 a 11,3) en el brazo quimioterapia (HR=0,79; IC 95%: 0,63 a 0,99; p=0,041). Las medianas de SLP fueron de 4,7 (IC 95%: 4,0 a 5,6) y 4,2 meses (IC 95%: 3,0 a 5,5), respectivamente (HR=0,85; IC 95%: 0,68 a 1,06; p=0,151). Las TRO fueron del 18,3% (IC 95%: 13,8 a 23,4) y 8,0% (IC 95%: 4,1 a 13,9), respectivamente, lo que implica una diferencia del 10,3% (IC 95%: 3,2 a 17,3; p=0,006) a favor de atezolizumab. Las medianas de DR fueron de 14,5 (IC 95%: 8,1 a 20,3) y 8,2 meses (IC 95%: 4,8 a 11,6), respectivamente (HR=0,42; IC 95%: 0,19 a 0,91; p=0,024).

## Seguridad

Los datos de seguridad de atezolizumab en pacientes adultos con CPNM avanzado no candidatos a tratamiento con quimioterapia basada en platino proceden fundamentalmente del ensayo IPSOS: de los 453 pacientes aleatorizados en el estudio IPSOS, 447 (98,7%) llegaron a recibir tratamiento, constituyendo la población de seguridad. De estos, 300 recibieron al menos una dosis de atezolizumab y 147 recibieron vinorelbina o gemcitabina. Además, se dispone de datos de 4739 pacientes que recibieron atezolizumab en monoterapia en distintos ensayos, independientemente del tipo de tumor, lo que proporciona una caracterización completa del perfil de seguridad de atezolizumab en monoterapia (población agrupada de atezolizumab) (12).

La mayor parte de los pacientes del estudio IPSOS presentaron eventos adversos (EA): el 91,7% del grupo atezolizumab y el 97,3% del grupo quimioterapia. La proporción de pacientes con EA relacionados con el tratamiento fue del 57,0% en el grupo atezolizumab y del 80,3% en el grupo quimioterapia. Los EA que fueron más frecuentes en el brazo

atezolizumab que en el brazo quimioterapia (diferencia  $\geq 5\%$ ) fueron: tos (19,7% vs. 8,8%, respectivamente), disnea (20,0% vs. 10,9%), prurito (7,7% vs. 2,0%), erupción (10,0% vs. 3,4%) e hipotiroidismo (6,3% vs. 0%). En el grupo tratado con quimioterapia, fueron más frecuentes los siguientes EA: náuseas (10,7% vs. 23,8% en los grupos atezolizumab vs. quimioterapia, respectivamente), anemia (16,3% vs. 33,3%), vómitos (8,3% vs. 15,6%), neutropenia (0,7% vs. 12,9%), descenso en el recuento de leucocitos (0,7% vs. 9,5%), leucopenia (1,3% vs. 7,5%) y descenso en el recuento de neutrófilos (0,3% vs. 11,6%). En la población agrupada de atezolizumab en monoterapia, los EA más comunes fueron fatiga (29,9%), disminución del apetito (20,0%), náuseas (19,4%), tos (18,1%), diarrea (18,3%), pirexia (18,3%), estreñimiento (16,8%), artralgia (16,6%) y disnea (16,4%).

La proporción de pacientes con EA de grado 3-4 fue del 45,3% en el grupo atezolizumab y del 48,3% en el grupo quimioterapia. La proporción de pacientes con EA de grado 3-4 relacionados con el tratamiento fue del 16,3% y 33,3%, respectivamente. Los EA de grado 3-4 más comunes fueron neumonía (7,7% vs. 6,8%), disnea (5,0% vs. 4,8%), hiponatremia (5,3% vs. 3,4%), neutropenia (0,7% vs. 9,5%), anemia (2,7% vs. 4,8%) y disminución del recuento de neutrófilos (0% vs. 7,5%). La proporción de EA de grado 3-4 observada en el brazo atezolizumab del estudio IPSOS (45,3%) fue similar a la de la población agrupada de atezolizumab (40,9%).

La proporción de pacientes con EA graves fue mayor en el grupo atezolizumab (48,7%) que en el grupo quimioterapia (36,1%). La proporción de pacientes con EA graves relacionados con el tratamiento fue del 11,7% y 15,6%, respectivamente. El único EA grave con una incidencia  $\geq 2\%$  en el grupo atezolizumab en comparación con el grupo quimioterapia fue la neumonía (11,0% vs. 7,5%).

La proporción de pacientes con EA que llevaron a la interrupción del tratamiento fue similar entre los brazos atezolizumab (13,0%) y quimioterapia (13,6%). Los EA que llevaron a la interrupción del tratamiento más frecuentemente en el grupo atezolizumab fueron neumonitis (3,0% en atezolizumab vs. 1,4% en quimioterapia) y neumonía (1,0% vs. 0,7%). Los más frecuentes en el grupo quimioterapia fueron fatiga (0% vs. 2,7%), neumonitis (3,0% vs. 1,4%), diarrea (0% vs. 1,4%) y vómitos (0% vs. 1,4%).

La proporción de pacientes que fallecieron fue menor en el brazo atezolizumab (82,7%) que en el brazo quimioterapia (87,8%). Las causas más frecuentes fueron progresión de la enfermedad (59,7% vs. 70,1%), evento adverso (11,7% vs. 8,8%) y otras causas (11,3% vs. 8,8%). La proporción de pacientes con EA de grado 5 (que produjeron la muerte) relacionados con el tratamiento fue del 1,0% y 2,7%, respectivamente. El EA que produjo la muerte más frecuentemente en el grupo atezolizumab fue la neumonía (2,7%); las infecciones en general, incluyendo la neumonía, fueron causa de muerte en el 4,7% de los casos. Otros EA que produjeron la muerte en el grupo atezolizumab fueron: trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos (1,7%), trastorno cardíaco (1,3%) y muerte súbita cardíaca (0,6%). La miastenia gravis y la hepatitis inmunomediada fueron causa de muerte en un caso cada una (0,3% y 0,3%).

Los EA de especial interés se seleccionaron de acuerdo con el mecanismo de acción de atezolizumab. La proporción de pacientes que presentaron EA de especial interés fue del 34,3% en el brazo atezolizumab y el 18,4% en el brazo quimioterapia. Los más frecuentes en el brazo atezolizumab fueron: erupción inmunomediada (15,0%), hepatitis inmunomediada (anomalías de laboratorio) (9,0%), hipotiroidismo inmunomediado (9,0%), neumonitis inmunomediada (4,3%), hipertiroidismo inmunomediado (2,3%) y hepatitis inmunomediada (diagnóstico) (2,3%). La mayor parte de los EA de especial interés fueron de grado 1-2. Se reportaron EA de especial interés de grado 3-4 en el 6,7% (20 pacientes) y 2,0% (3 pacientes) de los brazos atezolizumab y quimioterapia, respectivamente. En el brazo atezolizumab se produjeron 3 EA de especial interés de grado 5 (fallecimiento): hepatitis, neumonitis y miastenia gravis. La proporción de pacientes que presentaron EA de especial interés que requiriese tratamiento sistémico con corticosteroides fue del 11,3% (34 pacientes) en el grupo atezolizumab y 4,8% (7 pacientes) en el grupo quimioterapia.

Los cambios relevantes en parámetros hematológicos ocurrieron con menor frecuencia en el grupo atezolizumab que en el grupo quimioterapia, incluyendo el bajo recuento de neutrófilos (0,9% vs. 19,8%, respectivamente), bajo recuento de leucocitos (1,1% vs. 14,1%) y bajo recuento de linfocitos (11,1% vs. 18,5%). Los cambios en otros parámetros de

laboratorio ocurrieron con frecuencia similar en ambos brazos de tratamiento, a excepción de los niveles bajos de sodio (13,5% vs. 5,3%) y altos niveles de potasio (2,6% vs. 0%).

## Discusión

El cáncer de pulmón (CP) constituye la primera causa de muerte por cáncer en el mundo. Aproximadamente la mitad de los pacientes con nuevo diagnóstico de CPNM se presentan con enfermedad avanzada (estadios IIIb o IV). El estándar de tratamiento en enfermedad avanzada está constituido fundamentalmente por regímenes que contienen quimioterapia basada en platino, pero en algunos pacientes con comorbilidades importantes o contraindicaciones específicas, la quimioterapia basada en platino no es una opción, por lo que existe una necesidad médica no cubierta (12).

En la actualidad, para pacientes con CPNM no candidatos a terapia dirigida, las opciones de tratamiento de primera línea disponibles que no contienen derivados de platino consisten en la monoterapia con inhibidores de PD-1/PD-L1 como pembrolizumab, atezolizumab o cemiplimab (para tumores con expresión de PD-L1  $\geq 50\%$ ) o la quimioterapia con un agente único (gemcitabina, vinorelbina, docetaxel o pemetrexed, éste último restringido a histología no escamosa) (10).

Aunque tanto pembrolizumab como cemiplimab también tienen indicación en monoterapia para la primera línea de pacientes adultos con CPNM avanzado, los ensayos clínicos que dieron lugar a estas indicaciones se llevaron a cabo en población candidata a tratamiento basado en platino, dado que en ambos casos se utilizaron dobletes de platino en el brazo control. Las poblaciones incluidas en estos estudios estuvieron compuestas por pacientes sustancialmente más jóvenes (mediana de edad de 63 a 65 años) que los del ensayo IPSOS (mediana de edad de 75 años) y no incluyeron pacientes con estado funcional ECOG  $\geq 2$ . Por lo tanto, no es factible llevar a cabo comparaciones entre los resultados disponibles de pembrolizumab y cemiplimab en monoterapia en primera línea de CPNM avanzado y los del estudio IPSOS. Aunque existe un estudio de fase II de brazo único que analiza la eficacia y seguridad de pembrolizumab en pacientes con CPNM con PS 2 (PePS2), no se dispone de datos de eficacia procedentes de estudios de fase III aleatorizados y controlados que estudien pembrolizumab o cemiplimab en monoterapia en la población de pacientes no candidatos al tratamiento con platino (14,15).

Atezolizumab en monoterapia está indicado para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con CPNM avanzado que no son candidatos a terapia basada en platino. Ha demostrado su eficacia en esta indicación mediante un estudio de fase 3, abierto, aleatorizado y de superioridad a comparador activo (gemcitabina o vinorelbina en monoterapia). En este estudio, los pacientes tratados con atezolizumab presentaron mejores resultados de SG que los tratados con quimioterapia, con medianas de SG de 10,3 y 9,2 meses, respectivamente, y un HR de 0,78 (IC 95%: 0,63 a 0,97;  $p=0,028$ ). Las tasas de SG a los 24 meses fueron casi el doble en el grupo atezolizumab (24,3%) que en el grupo quimioterapia (12,4%). Los resultados de SLP fueron similares en ambos brazos de tratamiento.

Desde el punto de vista clínico, la diferencia observada en las medianas de SG de aproximadamente 1 mes se considera clínicamente relevante para una población diana tan frágil como la estudiada (12). En la escala de la magnitud del beneficio clínico de la ESMO (MCBS, por sus siglas en inglés: *Magnitude of Clinical Benefit Scale*), atezolizumab obtiene una puntuación de 4 en este estudio, lo que se corresponde con un beneficio clínico sustancial (16).

Se debe tener en cuenta que las curvas de SG se cruzan aproximadamente a los 4 meses (figura A1), lo que indica que las tasas de muerte temprana son más altas en el brazo atezolizumab. Se observó un mayor número de muertes dentro de los 2,5 meses posteriores a la aleatorización seguida de un beneficio de la supervivencia a largo plazo con atezolizumab en comparación con la quimioterapia. No se pudieron identificar factores específicos asociados con muertes prematuras (11,12). Por otro lado, a pesar de que a los pacientes del brazo atezolizumab se les permitió (por

protocolo) continuar el tratamiento tras la progresión de la enfermedad, no hay datos suficientes de eficacia y seguridad para hacer de esto una recomendación general (12).

Una de las principales limitaciones es la ausencia de criterios validados en las guías internacionales para seleccionar a la población no candidata al uso de quimioterapia basada en platino. No obstante, durante el estudio se establecieron criterios específicos que eran evaluables y que cumplía la mayor parte de la población (89,4%). Estos criterios están recogidos en el apartado de análisis adicionales de este IPT y en la sección 5.1 de la ficha técnica de atezolizumab. Los resultados de eficacia en la población seleccionada por estos criterios son muy similares y consistentes con los de la población global (11,12).

Con respecto a la seguridad, la proporción de pacientes con EA (91,7% vs. 97,3%) y EA de grado 3-4 (45,3% vs. 48,3%) fue menor en el brazo atezolizumab que en el brazo quimioterapia, siendo similar entre ambos brazos la proporción de pacientes con EA que produjeron la interrupción del tratamiento (13,0% vs. 13,6%). Los EA graves fueron más frecuentes en el grupo atezolizumab (48,7% vs. 36,1%), aunque la tasa de pacientes que fallecieron debido a EA fue superior en el grupo QT (1,0% en atezolizumab vs. 2,7% en quimioterapia). La proporción de pacientes con EA relacionados con el tratamiento fue del 57,0% en el grupo atezolizumab y del 80,3% en el grupo quimioterapia. Los perfiles de seguridad de atezolizumab y la quimioterapia con gemcitabina o vinorelbina son diferentes, siendo más frecuentes con la quimioterapia las náuseas, vómitos y EA de tipo hematológico (como anemia, neutropenia o leucopenia). Con atezolizumab fueron más frecuentes la tos, disnea, prurito, erupción e hipotiroidismo, así como los EA inmunomediados, descritos habitualmente con los inhibidores de PD-1/PD-L1. En el brazo atezolizumab se produjeron 3 fallecimientos debidos a reacciones inmunomediadas (hepatitis, neumonitis y miastenia gravis). Por otro lado, los resultados reportados por los pacientes mostraron mejoras en la calidad de vida para los pacientes tratados con atezolizumab en comparación con los que recibieron quimioterapia, así como un mayor tiempo hasta el deterioro clínico.

Ni docetaxel ni pemetrexed tienen indicación en monoterapia en primera línea del CPNM autorizada en la UE, sin embargo, de acuerdo con la guía ESMO, son opciones de tratamiento en pacientes con PS 2 y PD-L1<50% (10,17,18). En el estudio IPSOS, atezolizumab ha demostrado ser superior a gemcitabina y vinorelbina (ambos en monoterapia) en términos de supervivencia global, pero no existen comparaciones directas con docetaxel o pemetrexed. Los resultados de estudios individuales en los que se analizó la supervivencia global en poblaciones de pacientes con CPNM no candidatos al tratamiento con platino, no sugieren que el tratamiento con docetaxel o pemetrexed produzca mejores resultados de supervivencia global que el tratamiento con gemcitabina o vinorelbina; sin embargo, se trata de una comparación naïve entre estudios pequeños (la mayoría de fase II), con poblaciones reducidas y que no son totalmente comparables a la población del estudio IPSOS (19-22). No se han encontrado comparaciones indirectas o metaanálisis que analicen la eficacia comparada de docetaxel, pemetrexed, gemcitabina y vinorelbina en monoterapia en población con PS  $\geq 2$  o de edad avanzada con CPNM. Por lo tanto, se desconoce cómo hubiese afectado a los resultados del estudio IPSOS si se hubiese permitido la opción de tratamiento con docetaxel y pemetrexed en el brazo control. Por otro lado, en un estudio observacional llevado a cabo en Italia (MoonOS), que incluyó 221 pacientes no candidatos al tratamiento con platino, se observó que, en la mayor parte de los casos, los pacientes fueron tratados con vinorelbina (86,8%); se usó gemcitabina en el 10% de los pacientes y sólo en el 3,2% de los casos se seleccionó tratamiento en monoterapia con pemetrexed o docetaxel. No se encontró ninguna ventaja evidente del uso de un agente frente a cualquier otro (23).

## Conclusión

Atezolizumab en monoterapia está indicado para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con CPNM avanzado que no son candidatos a terapia basada en platino.

La eficacia y seguridad de atezolizumab en esta indicación se han estudiado en el ensayo IPSOS: de fase 3, abierto, aleatorizado y de superioridad a comparador activo (gemcitabina o vinorelbina en monoterapia). La población incluida en este estudio es especialmente frágil y muy diferente a la que se suele encontrar en la mayoría de los ensayos oncológicos de fase 3: el 72,8% de los pacientes era  $\geq 70$  años y el 83,4% presentaba un ECOG PS  $\geq 2$ .

En el estudio IPSOS, los pacientes tratados con atezolizumab presentaron mejores resultados de SG que los tratados con quimioterapia, con medianas de SG de 10,3 y 9,2 meses, respectivamente, y un HR de 0,78 (IC 95%: 0,63 a 0,97;  $p=0,028$ ). En una población tan frágil como la incluida en el estudio IPSOS, esta diferencia se considera clínicamente relevante. Las tasas de SG a los 24 meses fueron casi el doble en el grupo atezolizumab (24,3%) que en el grupo quimioterapia (12,4%), no obstante, se debe tener en cuenta que las tasas de muerte prematura fueron más altas en el grupo atezolizumab, observándose un mayor número de muertes dentro de los 2,5 meses posteriores a la aleatorización. No se han identificado factores específicos asociados con las muertes prematuras.

El perfil de seguridad de atezolizumab en monoterapia es diferente al de la quimioterapia con gemcitabina o vinorelbina. En el brazo de quimioterapia fueron más frecuentes las náuseas, vómitos y los EA de tipo hematológico (anemia, neutropenia y leucopenia), mientras que en el brazo atezolizumab fueron más frecuentes la tos, disnea, prurito y erupción, así como los EA inmunomediados.

En la actualidad, para pacientes con CPNM no candidatos a terapia dirigida ni a quimioterapia basada en platino, las opciones de tratamiento disponibles, de acuerdo con las guías ESMO, consisten en quimioterapia de agente único, con gemcitabina, vinorelbina, docetaxel o pemetrexed. Además, para pacientes con PS=2 y tumores con expresión de PD-L1  $\geq 50\%$ , la guía también contempla la opción de tratamiento con inhibidores de PD-1/PD-L1 como pembrolizumab o cemiplimab, a pesar de que la evidencia de su eficacia en la población con PS 2 es muy escasa.

Una de las limitaciones del estudio IPSOS fue la no inclusión de pemetrexed y docetaxel en el brazo control. Aunque los escasos datos disponibles en la literatura no parecen indicar que la eficacia de pemetrexed o docetaxel en la población no candidata al uso de platino sean superiores a los obtenidos por gemcitabina o vinorelbina, se desconoce cómo hubiese afectado su inclusión a los resultados del estudio IPSOS. No se dispone de comparaciones directas o indirectas de atezolizumab con pemetrexed o docetaxel.

Por lo tanto, atezolizumab en monoterapia se considera una opción de tratamiento en primera línea para pacientes adultos con CPNM avanzado que no son candidatos a terapia basada en platino (independientemente del nivel de PD-L1), para los que ha demostrado ser superior, en términos de supervivencia global, que la monoterapia con gemcitabina o vinorelbina. No existen comparaciones directas o indirectas con pemetrexed o docetaxel, por lo que no es posible establecer la superioridad, inferioridad o equivalencia terapéutica con estas opciones. Se debe tener en cuenta la mayor tasa de muerte temprana observada con atezolizumab (durante los 2,5 primeros meses de tratamiento). Los criterios específicos para la selección de pacientes no candidatos a la quimioterapia con platino están recogidos en la sección 5.1 de la ficha técnica de atezolizumab.

## Grupo de expertos

### Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

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

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el laboratorio titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), el Grupo Español de Cáncer de Pulmón (GECp), la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (CGCOF), la Alianza General de Pacientes (AGP), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), la Asociación Española de Afectados de Cáncer de Pulmón (AEACaP), la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC), y el Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPAC) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

## Anexo

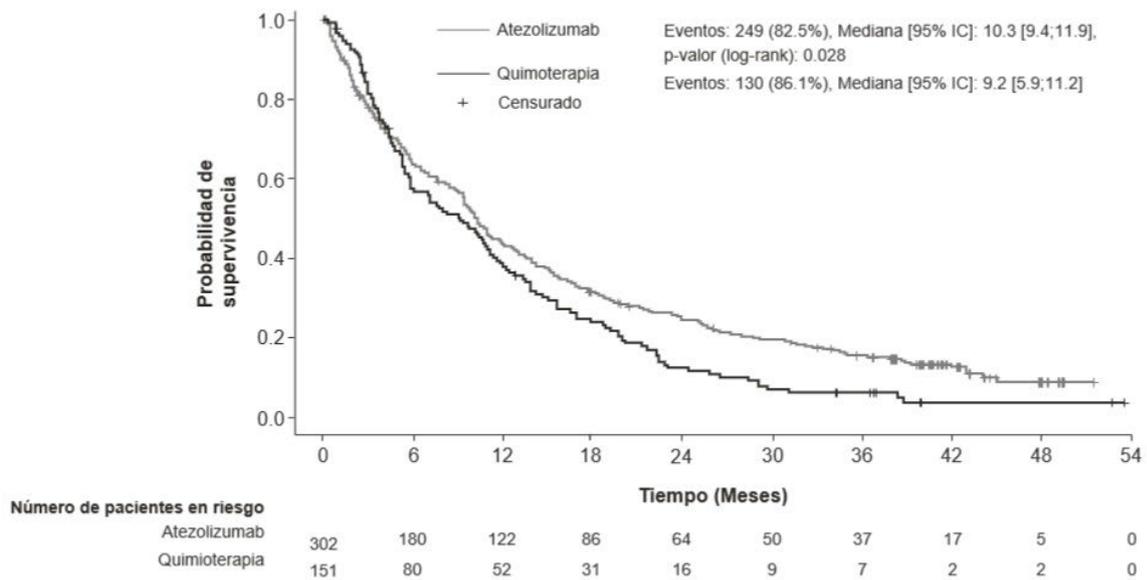
**Tabla A1.** Características diferenciales entre los comparadores relevantes.

Nombre	Atezolizumab	Gemcitabina	Vinorelbina	Docetaxel	Pemetrexed
Presentación	Concentrado para solución para perfusión o solución inyectable.	Concentrado para solución para perfusión	Concentrado para solución para perfusión o cápsulas blandas	Concentrado para solución para perfusión	Concentrado para solución para perfusión
Posología	840 mg (iv) cada 2 semanas, 1200 mg (iv) cada 3 semanas o 1680 mg (iv) cada 4 semanas o 1875 mg por inyección subcutánea cada 3 semanas.	<p><b>En monoterapia:</b> 1000 mg/m<sup>2</sup> de gemcitabina administrados en perfusión IV de 30 min. Esta dosis se administrará una vez a la semana durante 3 semanas, seguidas de una semana de descanso. A continuación, se repite este ciclo de 4 semanas. Se podrá reducir la dosis durante un ciclo o en cada ciclo en función del grado de toxicidad experimentado por el paciente.</p>	<p><b>En monoterapia por vía oral:</b></p> <p>-<u>Primeras 3 administraciones:</u> 60 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal una vez por semana.</p> <p>-<u>Siguientes administraciones:</u> se recomienda aumentar la dosis a 80 mg/m<sup>2</sup> una vez por semana, excepto en aquellos pacientes cuyo recuento de neutrófilos haya descendido una vez por debajo de 500/mm<sup>3</sup> o se sitúe más de una vez entre 500 y 1000/mm<sup>3</sup> durante las 3 primeras administraciones de 60 mg/m<sup>2</sup>.</p> <p><b>En monoterapia por perfusión intravenosa:</b> 25-30 mg/m<sup>2</sup> una vez a la semana.</p>	La dosis recomendada es de 75 mg/m <sup>2</sup> de docetaxel administrados como perfusión intravenosa durante 1 hora cada 3 semanas.	500 mg/m <sup>2</sup> administrados como una perfusión intravenosa durante 10 minutos el primer día de cada ciclo de 21 días.

Indicación aprobada en FT	Indicado en monoterapia para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con CPNM avanzado que no son candidatos a terapia basada en platino.	Gemcitabina, en combinación con cisplatino, está indicada como tratamiento de primera línea en pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico. <b>Se puede considerar la monoterapia con gemcitabina en pacientes ancianos o en aquellos con estado del rendimiento 2.</b>	Indicada en pacientes adultos para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico avanzado como monoterapia o en combinación con otra quimioterapia.	No hay indicación autorizada en monoterapia para primera línea en CPNM.	No hay indicación autorizada en monoterapia para primera línea en CPNM.
Efectos adversos	<b>Reacciones adversas más frecuentes:</b> Fatiga, disminución del apetito, erupción cutánea, náuseas, tos, diarrea, pirexia, disnea, artralgia, prurito, astenia, dolor de espalda, vómitos, infección del tracto urinario y cefalea.	<b>Reacciones adversas más frecuentes:</b> náuseas con o sin vómitos, aumento de las transaminasas hepáticas (AST/ALT) y la fosfatasa alcalina, proteinuria y hematuria, disnea, erupción cutánea de tipo alérgico y asociada a picor.	<b>Reacciones adversas más frecuentes:</b> depresión de la médula ósea con neutropenia, anemia, trastornos neurológicos, toxicidad gastrointestinal con náuseas, vómitos, estomatitis y estreñimiento, elevaciones transitorias de pruebas de función hepática, alopecia y flebitis local.	<b>Reacciones adversas más frecuentes:</b> neutropenia, anemia, alopecia, náuseas, vómitos, estomatitis, diarrea y astenia.	<b>Reacciones adversas más frecuentes:</b> supresión de médula ósea (que se manifiesta como anemia, neutropenia, leucopenia y trombocitopenia) y toxicidad gastrointestinal (que se manifiesta como anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento, faringitis, mucositis y estomatitis).
Contraindicaciones	Hipersensibilidad	- Hipersensibilidad - Lactancia	- Hipersensibilidad - Recuento de neutrófilos <math><1500/\text{mm}^3</math> o infección grave reciente o actual. - Recuento plaquetario inferior a <math>100000/\text{mm}^3</math>. - Lactancia. - En combinación con la vacuna contra la fiebre amarilla.	- Hipersensibilidad - Recuento basal de neutrófilos <math><1500/\text{mm}^3</math> - Insuficiencia hepática grave.	- Hipersensibilidad - Lactancia - Administración concomitante de la vacuna de la fiebre amarilla.



**Figura A1.** Curva de Kaplan Meier para la SG en la población ITT.



## Referencias

1. Cancer Today [Internet]. [citado 22 de enero de 2025]. Disponible en: <https://gco.iarc.who.int/today/>
2. Las cifras del cáncer en España [Internet]. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM); 2025. Disponible en: [https://seom.org/images/LAS\\_CIFRAS\\_DMC2025.pdf](https://seom.org/images/LAS_CIFRAS_DMC2025.pdf)
3. Mithoowani H, Febbraro M. Non-Small-Cell Lung Cancer in 2022: A Review for General Practitioners in Oncology. *Curr Oncol Tor Ont.* 9 de marzo de 2022;29(3):1828-39.
4. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 1 de octubre de 2018;29(Suppl 4):iv192-237.
5. Couraud S, Zalcman G, Milleron B, Morin F, Souquet PJ. Lung cancer in never smokers--a review. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. junio de 2012;48(9):1299-311.
6. Mortalidad atribuible a la exposición a radón residencial en España [Internet]. Ministerio de Sanidad; 2021. Disponible en: [https://www.sanidad.gob.es/ciudadanos/saludAmbLaboral/docs/04\\_Mortalidad\\_radon.pdf](https://www.sanidad.gob.es/ciudadanos/saludAmbLaboral/docs/04_Mortalidad_radon.pdf)
7. 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.* enero de 2019;21(1):3-17.
8. American Cancer Society. ¿Qué es el cáncer de pulmón? [Internet]. [citado 22 de enero de 2025]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/cancer-de-pulmon/acerca/que-es-cancer-de-pulmon.html>
9. Cancer Stat Facts: Lung and Bronchus Cancer [Internet]. National Cancer Institute; [citado 2 de abril de 2025]. Disponible en: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html>
10. Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, Mok TS, Nestle U, Passaro A, et al. Non-oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* abril de 2023;34(4):358-76.
11. FICHA TECNICA TECENTRIQ 1200 MG CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION [Internet]. [citado 24 de enero de 2025]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171220001/FT\\_1171220001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171220001/FT_1171220001.html)
12. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). European Public Assessment Report (EPAR) for Tecentriq. International non-proprietary name: Atezolizumab. [Internet]. European Medicines Agency (EMA); 2024. Report No.: EMEA/H/C/004143/11/0082. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tecentriq-h-c-004143-ii-0082-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tecentriq-h-c-004143-ii-0082-epar-assessment-report-variation_en.pdf)
13. Lee SM, Schulz C, Prabhash K, Kowalski D, Szczesna A, Han B, et al. First-line atezolizumab monotherapy versus single-agent chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer ineligible for treatment with a platinum-containing regimen (IPSOS): a phase 3, global, multicentre, open-label, randomised controlled study. *Lancet Lond Engl.* 5 de agosto de 2023;402(10400):451-63.
14. FICHA TECNICA KEYTRUDA 25 MG/ML CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION [Internet]. [citado 4 de febrero de 2025]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151024002/FT\\_1151024002.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151024002/FT_1151024002.html)
15. FICHA TECNICA LIBTAYO 350 MG CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION [Internet]. [citado 4 de febrero de 2025]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1191376001/FT\\_1191376001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1191376001/FT_1191376001.html)
16. ESMO-MCBS Scorecards. Atezolizumab. IPSOS [Internet]. 2024. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-458-1>
17. FICHA TECNICA DOCETAXEL HOSPIRA 10 mg/ml CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION [Internet]. [citado 4 de febrero de 2025]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/71799/FT\\_71799.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/71799/FT_71799.html)
18. FICHA TECNICA PEMETREXED EBWE 25 MG/ML CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION [Internet]. [citado 4 de febrero de 2025]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/85747/FT\\_85747.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/85747/FT_85747.html)



19. Cappuzzo F, Novello S, De Marinis F, Selvaggi G, Scagliotti GV, Barbieri F, et al. A randomized phase II trial evaluating standard (50 mg/min) versus low (10 mg/min) infusion duration of gemcitabine as first-line treatment in advanced non-small-cell lung cancer patients who are not eligible for platinum-based chemotherapy. *Lung Cancer Amst Neth.* junio de 2006;52(3):319-25.
20. Camerini A, Morabito A, Montanino A, Bernabé R, Grossi F, Ramlau R, et al. Metronomic oral vinorelbine in previously untreated advanced non-small-cell lung cancer patients unfit for platinum-based chemotherapy: results of the randomized phase II Tempo Lung trial. *ESMO Open.* abril de 2021;6(2):100051.
21. Hainsworth JD, Spigel DR, Farley C, Shipley DL, Bearden JD, Gandhi J, et al. Weekly docetaxel versus docetaxel/gemcitabine in the treatment of elderly or poor performance status patients with advanced nonsmall cell lung cancer: a randomized phase 3 trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. *Cancer.* 1 de noviembre de 2007;110(9):2027-34.
22. Gridelli C, Kaukel E, Gregorc V, Migliorino MR, Müller TR, Manegold C, et al. Single-agent pemetrexed or sequential pemetrexed/gemcitabine as front-line treatment of advanced non-small cell lung cancer in elderly patients or patients ineligible for platinum-based chemotherapy: a multicenter, randomized, phase II trial. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer.* marzo de 2007;2(3):221-9.
23. Camerini A, Del Conte A, Pezzuto A, Scotti V, Facchinetti F, Ciccone LP, et al. Selection Criteria and Treatment Outcome for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients Unfit for Platinum-Based First-Line Therapy: Results of the MOON-OSS Observational Trial. *Cancers.* 9 de diciembre de 2022;14(24):6074.

