



# TELMA STUDY

**“Ensayo clínico fase II abierto de atezolizumab en combinación con bevacizumab como primera línea de tratamiento para pacientes con carcinoma de pulmón no microcítico no escamoso localmente avanzado o metastásico seleccionados según carga mutacional tumoral (TMB) alta-intermedia” (GECP 18/03- ML40237)**

## INFORME ESTUDIO CLINICO: RESUMEN INFORME FINAL

**Promotor: Fundación GECP**

Coordinador del estudio: Dr. Mariano Provencio



## ÍNDICE

A.	RESUMEN DEL ENSAYO CLINICO .....	3
B.	DISPOSICIÓN DE LOS SUJETOS DE ENSAYO .....	20
1.	Selección. ....	20
2.	Distribución de los pacientes .....	20
C.	CARACTERISTICAS BASALES .....	21
	<b>Datos demográficos y otras características basales</b> .....	21
D.	ANALISIS ESTADISTICO .....	24
	<b>Modificaciones e interrupción del tratamiento</b> .....	24
	<b>Resultados primarios y secundarios</b> .....	26
	<b>Análisis de los resultados comunicados por los pacientes (PROs)</b> .....	31
	<b>Análisis exploratorio</b> .....	33
E.	ANALISIS DE SEGURIDAD .....	42
	<b>Acontecimientos adversos (AA)</b> .....	42
	<b>Acontecimientos adversos graves (AAG)</b> .....	48
	<b>Apéndices</b> .....	49
F.	CONCLUSIONES .....	53
	<b>Conclusiones generales</b> .....	53



## A. RESUMEN DEL ENSAYO CLINICO

**TÍTULO:** Ensayo clínico fase II abierto de atezolizumab en combinación con bevacizumab como primera línea de tratamiento para pacientes con carcinoma de pulmón no microcítico no escamoso localmente avanzado o metastásico seleccionados según carga mutacional tumoral (TMB) alta-intermedia.

**PROMOTOR:** Fundación GECP

**NUMERO DE PROTOCOLO:** TELMA (GECP 18/03)

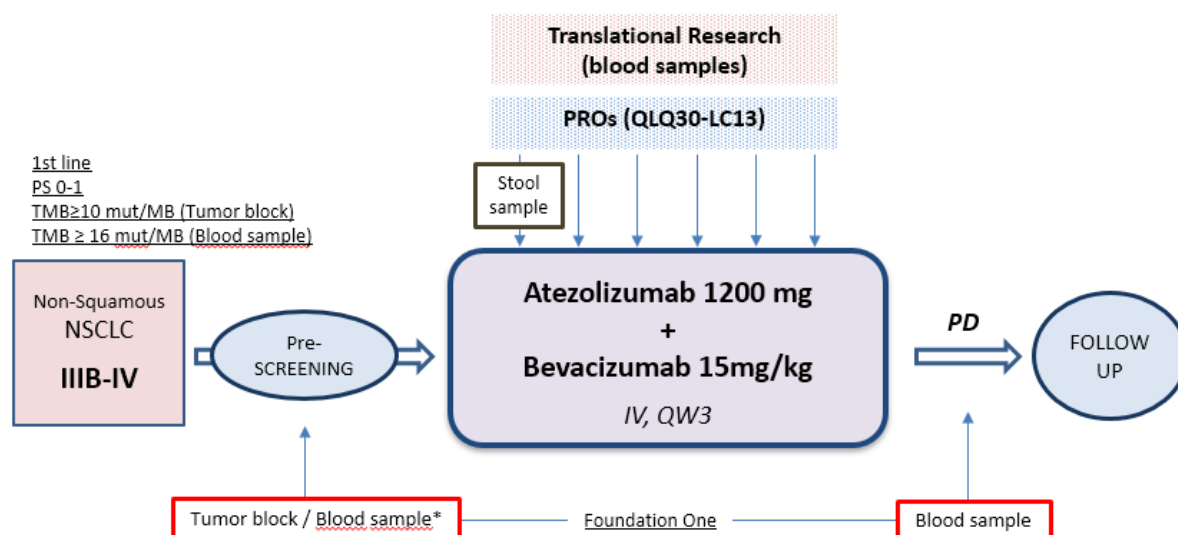
**FARMACÉUTICA:** Hoffmann-La Roche

**CÓDIGO DE PROTOCOLO:** GECP 18/03 (ML40237)

**POBLACIÓN:** Pacientes con carcinoma de pulmón no microcítico, estadios IIIB-IV, no escamoso y seleccionados por carga mutacional tumoral alta-intermedia (TMB)

**TAMAÑO MUESTRAL:** 40 pacientes

**DISEÑO:** Estudio abierto, no randomizado, fase II multicéntrico y nacional



\* If the submitted tumor sample is insufficient or not valid to evaluate the TMB, a blood sample can be sent instead .

## JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO:

A pesar de las recientes mejoras en el tratamiento, el pronóstico para los pacientes con CPNM avanzado sigue siendo sombrío, con una SG media de aproximadamente 12,5 meses<sup>3</sup>.



Se ha demostrado que la inhibición de la proteína de muerte celular programada-ligando 1 / proteína de muerte celular programada 1 (PD-L1 / PD-1) induce respuestas duraderas en algunos pacientes con diferentes tumores, y la expresión de PD-L1 por parte de las células tumorales (TC) en varios tipos de tumores (incluido el CPNM) se correlaciona con la respuesta al tratamiento<sup>4</sup>. La inmunoterapia ha demostrado que las terapias centradas en mejorar las respuestas de las células T contra el cáncer pueden resultar en un beneficio significativo para la supervivencia en pacientes con cáncer en estadio IV<sup>5,6,7</sup>.

La selección inmunoterapéutica de PD-L1 o PD-1 está revolucionando el tratamiento del CPNM metastásico. Actualmente, dos anticuerpos terapéuticos anti-PD-1 (Pembrolizumab y Nivolumab) y uno anti-PD-L1 (Atezolizumab) han sido aprobados para el tratamiento con CPNM. Ambos agentes se recomiendan como agentes de segunda línea en el CPNM avanzado después de una progresión a quimioterapia previa basada en platino.

Atezolizumab es un anticuerpo monoclonal anti-PD-L1 humanizado que inhibe su interacción con sus receptores, PD-1 y B7.1 (CD80, B7-1), que revitalizando la inmunidad contra el cáncer. El estudio OAK evaluó la eficacia de Atezolizumab en comparación con Docetaxel en 1.225 pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico tratados previamente. La terapia dirigida a PD-L1 por Atezolizumab dio como resultado una mejora clínicamente relevante de la supervivencia general frente a Docetaxel, independientemente de la expresión o histología de PD-L1, con un perfil de seguridad favorable. La mediana de SG en este estudio fue de 13,8 meses (IC 95% 11,8-15,7) en el brazo de Atezolizumab en comparación con 9,6 meses (IC 95% 8,6-11,2) en el brazo de Docetaxel (HR = 0,73; IC del 95% 0,62-0,87; p = 0.0003)<sup>8</sup>.

El estudio de fase II GO28625 (NCT01846416, FIR) incluyó a 137 pacientes PD-L1 seleccionados con CPNM, independientemente de los tratamientos previos. El análisis primario de la eficacia para los pacientes evaluables confirmó la TRO después del tratamiento de primera línea con Atezolizumab fue 28.6% (IC 95%: 3.7-71.0) en pacientes IHC TC3 o IC3 y 25.8% (IC 95%: 11.9- 44.6) en pacientes IHC TC2 / 3 o IC2 / 39.

La eficacia y seguridad de Atezolizumab también se evaluó en otro estudio de fase II con un solo brazo, en el que 142 pacientes con CPNM avanzado PD-L1 seleccionados (NCT02031458, BIRCH) fueron tratados con Atezolizumab en monoterapia. La variable principal TRO en la población ITT fue del 25%, en el subgrupo TC3 o IC3 fue del 34% y el 18% en TC2 e IC2. La mediana de la SLP y la SG para toda la población fueron de 7,3 y 23,5 meses, respectivamente. Estos resultados indican que la monoterapia con Atezolizumab tiene una eficacia duradera en el entorno de primera línea<sup>10</sup>.

Actualmente, el tratamiento en primera línea para el NSCLC avanzado sin alteraciones genéticas, como las mutaciones sensibilizadoras del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) o las translocaciones de linfoma anaplásico quinasa (ALK), son quimioterapia y pembrolizumab, aprobados según el estudio KEYNOTE-024. Este estudio randomizó pacientes con CPNM avanzado y expresión de PD-L1 (al menos el 50% de las células tumorales), mostrando una mediana de supervivencia sin progresión (SLP) de 10,3 meses (IC del 95%: 6,7 no alcanzado) versus 6,0 meses (IC del 95% 4.2-6.2) (HR 0.50; IC 95% 0.37-0.68; P <0.001) para los grupos de Pembrolizumab y quimioterapia respectivamente<sup>11</sup>.



Actualmente hay un ensayo clínico (NCT02409342, IMpower110) de Atezolizumab como monoterapia de primera línea en pacientes con CPNM PD-L1 seleccionados, que se espera que agregue la aprobación en primera línea a la cartera de Roche. Por lo tanto, todos los datos anteriores apoyan la justificación de la inmunoterapia como primera línea para CPNM PD-L1 positivo<sup>12</sup>. Además, existe una creciente evidencia que sugiere que los factores proangiogénicos pueden modular la respuesta inmune y pueden servir como mecanismos de escape. Por lo tanto, la combinación de la inmunoterapia con agentes antiangiogénicos tiene sentido.

El factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) es la proteína proangiogénica más importante y un regulador clave de la angiogénesis fisiológica. También está implicado en la angiogénesis patológica asociada con el crecimiento tumoral. De hecho, se han encontrado un aumento de los niveles de VEGF en cáncer de pulmón; además, la sobreexpresión de VEGF se asocia con un mal pronóstico.<sup>13,14</sup>. En realidad, VEGF desempeña un papel en la evasión inmunológica del cáncer mediante la modificación de las células endoteliales en el microentorno tumoral, donde VEGF puede reducir la adhesión y la migración de los linfocitos de los vasos al tumor, lo que contribuye a disminuir el reclutamiento de células inmunitarias.<sup>15</sup>. Dado el papel inmunosupresor de VEGF y la angiogénesis dentro de los tumores, no es sorprendente que haya evidencia que apoye cómo los agentes antiangiogénicos estimulan la respuesta inmune y aumentan la eficacia de las inmunoterapias.<sup>16</sup>.

Hallazgos recientes que indican una regulación entrelazada de la señalización de VEGF y la inmunosupresión en el microentorno tumoral sugieren que la combinación de agentes anti-VEGF y el bloqueo del punto de control inmunitario podría tener actividad antitumoral sinérgica, junto con una tolerancia favorable<sup>16</sup>.

Bevacizumab es un anticuerpo anti-VEGF terapéutico humanizado recombinante que inhibe la angiogénesis tumoral, que puede corregir la función inmunosupresora ejercida por VEGF, aumentando la infiltración de células T efectoras en cáncer.<sup>17</sup>.

Hasta el momento, en los estudios más avanzados para abordar la combinación de agentes antiangiogénicos para la inmunoterapia del cáncer (CIT) como Bevacizumab, existe un estudio de fase III de Paclitaxel, Carboplatin Bevacizumab y Atezolizumab (NCT02366143, IMpower150). IMpower150 es el primer estudio de combinación de fase III basado en inmunoterapia que demuestra una mejoría estadísticamente significativa y clínicamente significativa en la SLP en el 1L NSQ mNSCLC, proporcionando un nuevo estándar de atención para pacientes, con una mediana de SSA de 8,3 meses frente a 6,8 meses. (HR 0,62; IC 95%: 0,52, 0,74;  $P < 0,0001$ ) para Atezolizumab, quimioterapia y brazo de Bevacizumab (ABCP) y Carboplatin, Paclitaxel y Bevacizumab (BCP), respectivamente. En términos de SLP a los 12 meses, los resultados fueron del 37% en el brazo de Atezolizumab frente al 18% en el brazo de CT + Bevacizumab. La mediana de supervivencia global entre los pacientes fue más larga en el grupo ABCP que en el grupo BCP (19.2 meses frente a 14.7 meses; índice de riesgo de muerte, 0.78; IC del 95%, 0.64 a 0.96;  $P = 0.02$ )<sup>18</sup>.

El estudio de fase III de Atezolizumab en combinación con Bevacizumab en comparación con el agente único de Sunitinib (IMmotion151), como tratamiento de primera línea en pacientes con carcinoma de células renales metastásico (CCR) no tratados. Este ensayo clínico mostró un beneficio significativo de 3.5 meses en la SLP favoreciendo la combinación de CIT-Bevacizumab (11.2 m vs. 7.7 m) con un perfil de seguridad tolerable en pacientes PD-L1 positivos<sup>19</sup>.



Estos datos confirman el papel de Bevacizumab como agente modulador inmune que puede proporcionar una estrategia de combinación exitosa en diferentes tipos de tumores.

El aumento de la tasa mutacional es un rasgo bien caracterizado del cáncer humano. La actividad anormal en varias vías celulares, incluida la reparación del daño del ADN y la replicación del ADN, puede aumentar la tasa general de mutaciones somáticas en los tumores, al igual que la exposición a mutágenos como la luz ultravioleta y el humo del tabaco.<sup>20</sup> Los defectos en la reparación de daños en el ADN conducen a la acumulación de mutaciones causadas por errores de replicación y daños ambientales <sup>21</sup>.

El complejo de proteínas de reparación de desajustes de ADN del núcleo está compuesto por dos dímeros cooperativos: la proteína PMS2 se dimeriza con MLH1 para formar el complejo MutL-alfa, que coopera con el dímero MSH2-MSH6, MutS-alfa, para reparar desajustes de pares de bases simples y una pequeña inserción-eliminación de bucles<sup>22</sup>. Las mutaciones del promotor PMS2 están presentes en aproximadamente el 10% de las muestras de melanoma y en el 8% de los carcinomas de células escamosas <sup>23</sup>.

Las perturbaciones en la expresión de genes de reparación de desajustes, tanto la pérdida como la sobreexpresión, pueden ser perjudiciales para la estabilidad genómica, y se sabe que las mutaciones de pérdida de función en los genes de la vía de reparación de desajustes se correlacionan con una alta carga mutacional tumoral (TMB) en los tumores. Por menos del 10% de los casos con alto TMB.<sup>23</sup>.

Como tales, los tumores con mecanismos de reparación de ADN defectuosos tienen más probabilidades de beneficiarse de la inmunoterapia. La replicación del ADN es otra vía clave en la que los defectos pueden conducir a un aumento de la tasa de mutación somática.

Las mutaciones por pérdida de función en TP53 son muy comunes en el cáncer y son un marcador somático de tasa de mutación elevada <sup>24</sup>. Las mutaciones en varios otros genes también se han relacionado con el aumento de TMB. Los cánceres de pulmón KRAS mutados representan aproximadamente el 25% de los carcinomas de pulmón de células no pequeñas, lo que representa una enorme fracción de cáncer en todo el mundo. Las mutaciones KRAS son factores que claramente impulsan el crecimiento del tumor y se caracterizan por una compleja biología que involucra la interacción entre KRAS mutantes, varias vías de factores de crecimiento y genes supresores de tumores. Las mutaciones KRAS se asocian clásicamente con una historia significativa de tabaquismo<sup>25</sup>. Entonces, es un biomarcador emergente para la respuesta a la inmunoterapia. El ensayo CheckMate 026 es un ensayo randomizado que compara la eficacia del tratamiento con nivolumab versus quimioterapia en el tratamiento en primera línea del cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado basado en la expresión de muerte-ligando 1 programada. Sin embargo, no hubo una fuerte correlación entre la respuesta al tratamiento y la expresión de PD-L1. Por lo tanto, los investigadores realizaron un subanálisis para evaluar si el TMB podría determinar la respuesta al tratamiento con Nivolumab en 312 pacientes con datos evaluables de TMB. Los resultados demostraron que los pacientes con una alta carga mutacional tuvieron una mejor supervivencia libre de progresión (9.7 vs. 5.8 meses; HR, 0.62) y una tasa de respuesta objetiva (46.8% vs 28.3%) en comparación con el grupo control. Estos hallazgos implican que la carga mutacional tumoral puede considerarse un biomarcador para la inmunoterapia<sup>26</sup>.



Con respecto a los datos de TMB, el estudio CheckMate227 es un ensayo abierto, de fase III, que examinó la supervivencia libre de progresión con nivolumab más ipilimumab versus quimioterapia en pacientes con CPNM en estadio IV o recurrente no tratado previamente con quimioterapia, con una alta carga mutacional tumoral ( $\geq 10$  mutaciones por megabase). La SLP mediana entre pacientes con una carga mutacional tumoral alta fue significativamente más larga con nivolumab más ipilimumab que con quimioterapia, 7,2 meses (intervalo de confianza [IC] del 95%, 5,5 a 13,2) versus 5,5 meses (IC 95%, 4,4 a 5,8) (HR), 0.58; 97.5% CI, 0.41 a 0.81;  $P < 0.001$ )<sup>27</sup>.

La comprensión adicional de los factores asociados con el aumento de TMB es importante para entender mejor este impulsor clave de la progresión del cáncer y los mecanismos moleculares que conducen a la TMB.

A diferencia de la mayoría de los paneles genéticos utilizados dentro de la práctica clínica en oncología, incluso los que utilizan la Secuenciación de la próxima generación (NGS), Foundation Medicine® (FMI) es una prueba de "perfilado genómico integral", capaz de detectar todos los genes relevantes para el cáncer con todas las clases de alteraciones en toda la región de codificación, siendo también un resultado validado<sup>36</sup>. Además, es un método de NGS basado en captura de hibridación que, a diferencia de los paneles multigénicos de Hot spot más comunes, no pierde ningún gen relevante o alteración genética.<sup>37</sup> Además, FMI tiene dos formatos, ambos validados por expertos de primer nivel en revista: "FoundationOne®" para tumours sólidos<sup>37</sup>. Finalmente, se ha implementado el servicio actual para la detección de la inestabilidad de microsatélite (MSI) y la carga mutacional tumoral (TMB).

Basándonos en los efectos sinérgicos anteriores, Atezolizumab más Bevacizumab puede proporcionar beneficio a pacientes con CPNM seleccionados por su TMB. Por esta razón, la Fundación GECP encuentra de gran interés el siguiente protocolo: Un estudio de fase II que evalúa la eficacia de Atezolizumab en combinación con Bevacizumab como tratamiento en primera línea para pacientes con CPNM no-escamoso y TMB alto-intermedio (mutaciones de  $TMB \geq 10$  / MB analizado en muestra tumoral o  $TMB \geq 16$  analizado en sangre).

## **OBJETIVOS Y CRITERIOS DE EVALUACIÓN:**

### **Objetivo primario:**

- Evaluar la eficacia de Atezolizumab en combinación con Bevacizumab en términos de supervivencia libre de progresión (SLP) a los 12 meses según los criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos (RECIST) Versión 1.1.

### **Objetivos secundarios:**

- Evaluar la TRG de Atezolizumab en combinación con Bevacizumab en términos de tasa de respuesta global (TRG) evaluada por el investigador según RECIST v1.1.
- Evaluar la eficacia de Atezolizumab en combinación con Bevacizumab en términos de duración de la respuesta (DdR) evaluada por el investigador según RECIST v1.1.
- Evaluar la eficacia de Atezolizumab en combinación con Bevacizumab en términos del tiempo de respuesta (TdR) evaluado por el investigador según RECIST v1.1.
- Evaluar la eficacia de Atezolizumab en combinación con Bevacizumab en términos de TRG, SLP y DdR evaluados por el investigador de acuerdo con los criterios irRC (immune-related Response Criteria).



- Evaluar la eficacia de Atezolizumab en combinación con Bevacizumab evaluado TRG, SLP y DdR por el investigador según los criterios irRC en pacientes con TMB  $\geq 16$  mutaciones / MB.
- Evaluar la tasa de SLP a 1 y 2 años de Atezolizumab en combinación con Bevacizumab.
- Evaluar la tasa de SG a 1 y 2 años de Atezolizumab en combinación con Bevacizumab.
- Evaluar TRG y SLP de Atezolizumab en combinación con Bevacizumab según la expresión de PD-L1.
- Evaluar la seguridad y la tolerabilidad de Atezolizumab en combinación con Bevacizumab.
- Evaluar los resultados informados por los pacientes (PROs) de los síntomas de cáncer de pulmón, el funcionamiento del paciente y la calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL, health-related quality of life) medidos por la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC), Cuestionario de calidad de vida core 30 (QLQ C30) y su módulo de cáncer de pulmón (QLQ LC13) de Atezolizumab en combinación con Bevacizumab.

### Objetivos exploratorios

#### Foundation one:

- Determinar la carga mutacional tumoral (TMB) y determinar su asociación con los 4 tipos de alteración genómica (Indels, mutación, CNV, reordenamiento) en 324 genes relacionados con el tumor, MSI (inestabilidad de microsatélite) y determinar por FoundationOne CDx <sup>TM</sup> (F1CDx) y otros biomarcadores como la expresión de PD-L1 del tumor.
- Investigar los cambios en las alteraciones genómicas en sangre después de la progresión medida con FoundationOne®Liquid, con respecto a los cambios en las alteraciones genómicas por FoundationOne CDx <sup>TM</sup> (F1CDx) en tejidos, incluyendo las firmas genómicas (MSI y TMB) a la progresión.
- Evaluar la utilidad clínica de los resultados / informes de TMB en pacientes con TMB  $< 10$ , mutaciones / MB que describen alteraciones farmacológicas o mutaciones dirigidas que influyen en la selección del tratamiento.
- Evaluar la supervivencia global (SG) y la TRG de atezolizumab en combinación con bevacizumab según el análisis de TMB en sangre y en tumor.

#### Análisis exploratorio farmacogenómico adicional:

- Evaluar el repertorio basal de TCR y BCR de sangre periférica y sus cambios durante el tratamiento, así como su correlación con variables clínicas asociadas con la eficacia del tratamiento (ORR, PFS, OS, DOR) y eventos adversos.
- Estudiar los niveles de células inmunitarias de sangre periférica y factores solubles de las muestras de plasma considerando sus cambios durante el tratamiento, así como su correlación con las variables clínicas asociadas con la eficacia del tratamiento (ORR, PFS, OS, DOR) y los eventos adversos.
- Determinar el microbioma fecal previo al tratamiento de todos los pacientes incluidos en el estudio y su valor predictivo en términos de ORR, PFS, OS y DOR.

### CRITERIOS DE SELECCIÓN:

#### Criterios de inclusión:





1. Hombre o mujer, edad  $\geq 18$  años.
2. ECOG performance status de 0 o 1.
3. CPNM no escamoso histológicamente o citológicamente confirmado, en estadio IIIB-IV de acuerdo con la 8ª versión del Manual de clasificación de la Asociación Internacional para el Estudio del Cáncer de Pulmón en Oncología Torácica.
4. Sin tratamiento previo para el CPNM no escamoso en estadio IIIB-IV.
5. Los pacientes que hayan recibido un tratamiento previo con neoadyuvante, quimioterapia adyuvante, radioterapia o quimioterapia con intención curativa para la enfermedad no metastásica deben haber transcurrido un intervalo de al menos 6 meses sin tratamiento desde la última quimioterapia, radioterapia o quimio-radioterapia hasta la aleatorización.
6. Los pacientes con metástasis del SNC asintomáticas tratadas son elegibles, siempre que cumplan con todos los criterios siguientes:
  - a. Solo se permiten las metástasis supratentoriales y cerebelosas (es decir, no hay metástasis en el cerebro medio, protuberancia, médula o médula espinal).
  - b. Que no requieran tratamiento activo con corticosteroides para la enfermedad de CNS.
  - c. Sin radiación estereotáctica dentro de los 7 días o radiación de todo el cerebro dentro de los 14 días anteriores a la aleatorización.
  - d. Sin evidencia de progresión interina entre la finalización de la terapia dirigida al SNC y el estudio radiográfico de la fase de screening.

Los pacientes con nuevas metástasis asintomáticas del SNC detectadas en la exploración de screening deben recibir radioterapia y / o cirugía para las metástasis del SNC. Después del tratamiento, estos pacientes pueden ser elegibles sin la necesidad de una exploración cerebral adicional antes de la inclusión, si se cumplen todos los demás criterios.

7. Pacientes con carga mutacional tumoral alta-intermedia analizada por Foundation Medicine ( $\geq 10$  mutaciones / MB) realizada por un laboratorio de Foundation Medicine en tejido tumoral de archivo obtenido previamente o en tejido obtenido de una biopsia en la fase de pre-screening (la muestra debe cumplir con los requisitos mínimos de muestra de 20 % de celularidad tumoral y una superficie mínima de 25mm<sup>2</sup>). Se requiere TMB $\geq 16$  mutaciones / MB si el análisis se realiza en muestras sanguíneas.
8. Enfermedad medible, definida por RECIST v1.1.

Las lesiones previamente irradiadas solo se pueden considerar como enfermedad medible si la progresión de la enfermedad se ha documentado inequívocamente en ese sitio desde la radiación y la lesión previamente irradiada no es la única lesión tumoral.
9. Función hematológica y orgánica adecuada definida por los siguientes resultados de laboratorio obtenidos dentro de los 14 días anteriores a la aleatorización:
  - Neutrófilos  $\geq 1500$  células/ $\mu$ L sin soporte de factor estimulante de colonias de granulocitos.
  - Recuento de linfocitos  $\geq 500$ / $\mu$ L.
  - Recuento de plaquetas  $\geq 100,000$ / $\mu$ L sin transfusión.
  - Hemoglobina  $\geq 9.0$  g/dL. Los pacientes pueden ser transfundidos para cumplir con este criterio.
  - INR or aPTT  $\leq 1.5 \times$  límite superior de normalidad (LSN). Esto se aplica solo a los pacientes que no reciben anticoagulación terapéutica; los pacientes que reciben anticoagulación terapéutica deben recibir una dosis estable.
  - 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. Son incluibles pacientes con enfermedad de Gilbert conocida que tengan un nivel de bilirrubina sérica  $\leq 3 \times$  LSN.
  - Creatinina sérica  $\leq 1.5 \times$  LSN o aclaramiento de creatinina de  $\geq 45$  ml / min (basado en la fórmula de Cockcroft Gault).
10. A todos los pacientes se les notifica la naturaleza investigadora de este estudio y firman un consentimiento informado por escrito de acuerdo con las directrices institucionales y nacionales, incluida la Declaración de Helsinki antes de cualquier intervención relacionada con el ensayo.
  11. Para las mujeres en edad fértil, un acuerdo (por parte del paciente y / o la pareja) para utilizar un método anticonceptivo altamente eficaz que dé como resultado una tasa de fracaso baja ( $<1\%$  por año) cuando se usa de manera consistente y correcta, y para continuar su uso durante 5 meses después de la última dosis de Atezolizumab y / o 6 meses después de la última dosis de Bevacizumab, la que sea posterior. Tales métodos incluyen: anticoncepción hormonal combinada (que contiene estrógeno y progestágeno), anticoncepción hormonal de progestágeno solo asociada con la inhibición de la ovulación junto con otro método de barrera adicional que siempre contiene un espermicida, dispositivo intrauterino (DIU): sistema intrauterino de liberación de hormonas (SIU), Oclusión tubárica bilateral, pareja vasectomizada (en el entendimiento de que esta es la única pareja durante toda la duración del estudio) y abstinencia sexual.
  12. Para los pacientes masculinos con parejas femeninas en edad fértil, el acuerdo (por parte del paciente y / o la pareja) de usar un método anticonceptivo altamente eficaz que dé como resultado una tasa de fracaso baja [ $<1\%$  por año] cuando se usa de manera consistente y correcta, y para continuar su uso durante 6 meses después de la última dosis de Bevacizumab. Los pacientes varones no deben donar esperma durante este estudio ni durante al menos 6 meses después de la última dosis de Bevacizumab.
  13. La anticoncepción oral siempre debe combinarse con un método anticonceptivo adicional debido a una posible interacción con los medicamentos del estudio. Las mismas reglas son válidas para los pacientes masculinos que participan en este estudio clínico si tienen una pareja en edad fértil. Los pacientes masculinos siempre deben usar un condón.
  14. Las mujeres no postmenopáusicas ( $\geq 12$  meses de amenorrea no inducida por terapia) o quirúrgicamente estériles deben tener un resultado negativo en la prueba de embarazo en suero dentro de los 14 días anteriores al inicio del fármaco del estudio.

#### **Criterios de exclusión:**

Exclusiones específicas para cáncer:

1. Pacientes con una mutación sensibilizante o amplificación en el gen del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).
2. Pacientes con un oncogén de fusión de linfoma quinasa anaplásica (ALK).
3. Pacientes con alteración del ligando STK-11.
4. Pacientes con amplificación MDM2.



5. Pacientes con translocaciones ROS1.
6. Metástasis del SNC activas o no tratadas detectadas por la TC o resonancia magnética (RM) durante el screening y las evaluaciones radiográficas anteriores.
7. Compresión de la médula espinal no tratada definitivamente con cirugía y / o radiación o compresión de la médula espinal previamente diagnosticada y tratada sin evidencia de enfermedad clínicamente estable durante > 2 semanas antes de la aleatorización.
8. Enfermedad leptomeníngea.
9. Dolor incontrolado relacionado con el tumor.

Los pacientes que requieren medicamentos para el dolor deben estar en un régimen estable al ingresar al estudio.

Las lesiones sintomáticas susceptibles de radioterapia paliativa (por ejemplo, metástasis óseas o metástasis que causan pinzamiento del nervio) deben tratarse antes de iniciar tratamiento con el fármaco de estudio.

Los pacientes deben estar recuperados de los efectos de la radiación. No se requiere un periodo mínimo de recuperación.

Las lesiones metastásicas asintomáticas cuyo crecimiento adicional probablemente causaría déficits funcionales o dolor intratable (por ejemplo, metástasis epidurales que actualmente no están asociadas con la compresión de la médula espinal) deben considerarse para la terapia locorregional, si aplica, antes de iniciar tratamiento con el fármaco de estudio.

10. Derrame pleural no controlado, derrame pericárdico o ascitis que requieran drenajes recurrentes (una vez al mes o con más frecuencia).

Se permiten pacientes con catéteres permanentes (por ejemplo, PleurX®).

11. Hipercalcemia no controlada o sintomática ( $> 1.5 \text{ mmol / L}$  de calcio ionizado o  $\text{Ca} > 12 \text{ mg / dL}$  o calcio sérico corregido  $> \text{LSN}$ ).
12. Neoplasias malignas distintas del CPNM dentro de los 5 años anteriores a la aleatorización, con la excepción de las que tienen un riesgo insignificante de metástasis o muerte (p. Ej., SG de 5 años esperado  $> 90\%$ ) tratadas con un resultado curativo esperado (como carcinoma in situ adecuadamente tratado de Cérvix, cáncer de piel de células basales o de células escamosas, cáncer de próstata localizado tratado con radioterapia o quirúrgicamente con intención curativa, carcinoma ductal in situ tratado quirúrgicamente con intención curativa).

#### Exclusiones médicas generales:

13. Mujeres embarazadas, en período de lactancia o que tengan intención de quedar embarazadas durante el estudio.
14. Historial de reacciones alérgicas, anafilácticas u otras reacciones de hipersensibilidad a anticuerpos quiméricos o humanizados o proteínas de fusión.
15. Hipersensibilidad o alergia conocida a productos biofarmacéuticos producidos en células de ovario de hámster chino o cualquier componente de la formulación de Atezolizumab.
16. Historia de enfermedad autoinmune, que incluye pero no se limita a miastenia grave, miositis, hepatitis autoinmune, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino, trombosis vascular asociada con el síndrome antifosfolípido, poliangitis granulomatosa, síndrome de Sjogren, síndrome de Guillain-Barré, esclerosis múltiple, vasculitis o glomerulonefritis.



Los pacientes con antecedentes de hipotiroidismo relacionado con enfermedades autoinmunes con una dosis estable de hormona de reemplazo de la tiroides son elegibles para este estudio.

Los pacientes con diabetes mellitus tipo I controlada con una dosis estable de régimen de insulina son elegibles para este estudio.

Los pacientes con eccema, psoriasis, liquen simple crónico o vitiligo que presentan solo manifestaciones dermatológicas (por ejemplo, se excluirían los pacientes con artritis psoriásica) están permitidos siempre que cumplan con las siguientes condiciones:

- La erupción debe cubrir menos del 10% del área de superficie corporal (ASC).
- La enfermedad está bien controlada al inicio del estudio y solo requiere esteroides tópicos de baja potencia.
- No hay exacerbaciones agudas de la condición subyacente en los 12 meses anteriores (no requiere PUVA [psoraleno más radiación ultravioleta A], metotrexato, retinoides, agentes biológicos, inhibidores de la calcineurina oral, alta potencia o esteroides orales).

17. Historia de fibrosis pulmonar idiopática, neumonía incipiente (por ejemplo, bronquiolitis obliterante), neumonitis inducida por fármacos, neumonitis idiopática o evidencia de neumonitis activa en la exploración de tórax radiológica de screening (TC).

Se permite antecedentes de neumonitis por radiación en el campo de radiación (fibrosis).

18. Prueba positiva para el VIH. A todos los pacientes se les hará una prueba de VIH antes de su inclusión en el estudio; los pacientes con resultado positivo para el VIH serán excluidos del estudio clínico.

19. Pacientes con hepatitis B activa (crónica o aguda; definida como prueba de antígeno de superficie de hepatitis B [HBsAg] positiva en la fase de screening) o hepatitis C.

Los pacientes con infección pasada por el virus de la hepatitis B (VHB) o infección resuelta por el VHB (definida como la presencia del anticuerpo central de la hepatitis B [HBcAb] y la ausencia de HBsAg) son elegibles solo si son negativos para el ADN del VHB (los pacientes vacunados están excluidos).

Los pacientes con anticuerpos contra el virus de la hepatitis C (VHC) son elegibles solo si la PCR es negativa para el ARN del VHC.

20. Tuberculosis activa.

21. Infecciones graves dentro de las 4 semanas previas a ser incluidos en el estudio, se incluyen, entre otras, hospitalización por complicaciones de infección, bacteriemia o neumonía grave.

22. Recibir terapia con antibióticos orales o intravenosos dentro de las 2 semanas anteriores a ser incluidos en el estudio.

Los pacientes que reciben antibióticos de forma profiláctica (por ejemplo, para la prevención de una infección del tracto urinario o para prevenir la exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica) son elegibles.

23. Enfermedad cardiovascular significativa, como enfermedad cardíaca de la New York Heart Association (Clase II o superior), infarto de miocardio o accidente cerebrovascular dentro de los 3 meses anteriores a la inclusión, arritmias inestables o angina inestable.

Los pacientes con enfermedad coronaria conocida, insuficiencia cardíaca congestiva que no cumpla los criterios anteriores o fracción de eyección ventricular izquierda <50% deben estar en un régimen médico estable que esté optimizado según la opinión del médico tratante, en consulta con un cardiólogo, si corresponde.



24. Procedimiento quirúrgico importante que no sea para diagnóstico dentro de los 28 días anteriores a la inclusión o sospecha de necesidad de un procedimiento quirúrgico importante durante el curso del estudio.
25. Trasplante alogénico previo de médula ósea o trasplante de órgano sólido.
26. Administración de una vacuna viva atenuada dentro de las 4 semanas anteriores a la inclusión o sospecha de que se requerirá dicha vacuna viva atenuada durante el estudio.
27. Cualquier otra enfermedad, disfunción metabólica, hallazgo de exploración física o laboratorio clínico que ofrezca una sospecha razonable de una enfermedad o afección que contraindique el uso de un fármaco en investigación o que pueda afectar la interpretación de los resultados o haga que el paciente corra un alto riesgo de complicaciones del tratamiento.
28. Los pacientes con enfermedades o afecciones que interfieren con su capacidad para comprender, seguir y / o cumplen con los procedimientos del estudio.

Criterios de exclusión relacionados con medicamentos:

29. Cualquier terapia anticancerígena aprobada, incluida la terapia hormonal, dentro de las 3 semanas anteriores al inicio del tratamiento del estudio.
30. Tratamiento con cualquier otro agente en investigación con intención terapéutica dentro de los 28 días anteriores al inicio del tratamiento del estudio.
31. Tratamiento con medicamentos inmunosupresores sistémicos (incluidos, entre otros, corticosteroides, ciclofosfamida, azatioprina, metotrexato, talidomida y agentes antifactor de necrosis tumoral [anti-TNF]) en las 2 semanas previas a la inclusión.

Los pacientes que hayan recibido dosis agudas, dosis bajas ( $\leq 10$  mg de prednisona oral o equivalente), medicamentos inmunosupresores sistémicos pueden participar en el estudio.

Se permite el uso de corticosteroides ( $\leq 10$  mg de prednisona oral o equivalente) para la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, mineralocorticoides (por ejemplo, fludrocortisona) para pacientes con hipotensión ortostática y corticosteroides suplementarios en dosis baja para la insuficiencia adrenocortical.

Criterios de exclusión relacionados con Bevacizumab:

32. Hipertensión inadecuadamente controlada (definida como presión arterial sistólica  $> 150$  mmHg y / o presión arterial diastólica  $> 100$  mmHg).

La terapia antihipertensiva para alcanzar estos parámetros es permisible.

33. Historia previa de crisis hipertensiva o encefalopatía hipertensiva.
34. Enfermedad vascular significativa (por ejemplo, aneurisma aórtico que requiere reparación quirúrgica o trombosis arterial periférica reciente) dentro de los 6 meses anteriores a la inclusión.
35. Historial de hemoptisis ( $\geq$  media cucharadita de sangre roja brillante por episodio) dentro de 1 mes antes de la inclusión.
36. Evidencia de diátesis hemorrágica o coagulopatía (en ausencia de anticoagulación terapéutica).
37. Uso actual o reciente (dentro de los 10 días de inclusión) de aspirina ( $> 325$  mg / día) o tratamiento con dipyridamol, ticlopidina, clopidogrel y cilostazol.
38. Uso actual de anticoagulantes orales o parenterales de dosis completa o agentes trombolíticos con fines terapéuticos que no han estado estables durante  $> 2$  semanas antes de la inclusión.



Se permite el uso de anticoagulantes orales o parenterales en dosis completas siempre que el INR o aPTT esté dentro de los límites terapéuticos (de acuerdo con el estándar médico de la institución reclutadora) y el paciente haya estado en una dosis estable de anticoagulantes durante al menos 2 semanas antes de la inclusión.

Se permite la anticoagulación profiláctica para la permeabilidad de los dispositivos de acceso venoso, siempre que la actividad del agente dé como resultado un INR  $<1.5 \times \text{ULN}$  y aPTT dentro de los límites normales dentro de los 14 días anteriores a la inclusión.

Se permite el uso profiláctico de heparina de bajo peso molecular (es decir, enoxaparina 40 mg / día).

39. Biopsia del tumor u otro procedimiento quirúrgico menor, excluyendo la colocación de un dispositivo de acceso vascular, dentro de los 7 días anteriores a la primera dosis de Bevacizumab.
40. Antecedentes de fístula abdominal o traqueoesofágica o perforación gastrointestinal dentro de los 6 meses anteriores a la inclusión.
41. Signos clínicos de obstrucción gastrointestinal o requerimiento de hidratación parenteral de rutina, nutrición parenteral o alimentación por sonda.
42. Evidencia de aire libre abdominal no explicado por paracentesis o procedimiento quirúrgico reciente.
43. Herida grave, que no cicatriza, úlcera activa o fractura ósea no tratada.
44. Proteinuria, demostrado por tira reactiva de orina  $> 1.0$  g de proteína en una recolección de orina de 24 horas.  
Todos los pacientes con  $\geq 2+$  proteínas en el análisis de orina con tira reactiva al inicio del estudio deben someterse a una recolección de orina de 24 horas y deben demostrar  $\leq 1$  g de proteína en 24 horas.
45. Sensibilidad conocida a cualquier componente de Bevacizumab.
46. Escáner con clara infiltración del tumor en los grandes vasos torácicos.
47. Imágenes con clara cavitación de las lesiones pulmonares.

#### TRATAMIENTO:

*Atezolizumab: 1200mg, infusión IV*

*Bevacizumab: 15 mg/kg, infusión IV*

El tratamiento comenzará entre el día 1 y 5 después de la inclusión. El tratamiento se administrará a intervalos de 21 días (3 semanas  $\pm$  3 días). El día 1 de cada ciclo, todos los pacientes elegibles recibirán infusiones de medicamentos en el siguiente orden:

Atezolizumab  $\rightarrow$  Bevacizumab

Atezolizumab puede administrarse más allá de la progresión de la enfermedad según RECIST v1.1 hasta la pérdida de beneficio clínico, toxicidad inaceptable, decisión del paciente o del médico de interrumpir tratamiento o muerte. Si el investigador principal desea continuar más allá de la progresión, se debe solicitar permiso al coordinador / patrocinador del ensayo. Para todos los pacientes, la recolección de datos de respuesta tumoral continuará hasta la progresión de la enfermedad, incluso si el paciente interrumpe el tratamiento del estudio antes de la progresión de la enfermedad.



Bevacizumab se administrará hasta la progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable, decisión del paciente o del médico para interrumpir tratamiento o muerte.

#### **CONSIDERACIONES ESTADÍSTICAS:**

El criterio de valoración principal es la supervivencia libre de progresión (SLP) a los 12 meses según los criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos (RECIST) v1.1.

Para un brazo, estimamos lograr una SLP a los 12 meses del 40% (frente al 18% de la quimioterapia, estudios publicados anteriormente), con una potencia del 90% y una prueba alfa del 5%, unilateral. La estadística de prueba para la probabilidad de supervivencia se basa en la estimación no paramétrica de la distribución de supervivencia. Adicionalmente, estimando un 10% de errores, retiros u otros, será necesario reclutar a 40 pacientes para conseguir los objetivos del estudio.

Si las retiradas son superiores al 5%, de modo que para alcanzar el tamaño de muestra propuesto, si un paciente inicialmente inscrito en el estudio no cumple con los criterios de inclusión, será reemplazado por uno nuevo que los cumpla, este reemplazo asegurará que el tamaño de la muestra sea el calculado inicialmente.

#### Análisis de datos y métodos estadísticos.

Se realizará un análisis descriptivo de las variables calculando frecuencias absolutas y relativas de variables cualitativas y valores medios (desviación estándar) o mediana (percentiles 25 y 75), mínimos y máximos para las variables cuantitativas.

Para el análisis del criterio de valoración principal, se utilizará la función de superviviente estimada por el método de Kaplan-Meier, así como las curvas de supervivencia. Se estimará el intervalo de confianza del 95%.

Para el análisis bivariado, se utilizarán pruebas paramétricas y no paramétricas apropiadas dependiendo de si los datos están distribuidos normalmente o no. Para la comparación de variables cuantitativas se utilizará la prueba t de Student para datos independientes, la prueba U de Mann-Whitney, el análisis de varianza o la prueba H de Kruskal-Wallis.

**DURACIÓN TOTAL DEL ESTUDIO:** 4.5 años (1.5 años de reclutamiento, aproximadamente 1.5 años de tratamiento y 1.5 años de seguimiento)

#### **INVESTIGACIÓN TRANSLACIONAL:**

Antes de la inclusión, Las muestras de tejido serán analizadas por diferentes métodos como IHC y FoundationOne CDx<sup>™</sup> (F1CDx). Estos análisis exploratorios tienen como objetivo estudiar las alteraciones asociadas a tumores para comprender mejor la patobiología de la enfermedad (incluidos, entre otros, mecanismos de progresión de la enfermedad, pseudo progresión, resistencia adquirida), para evaluar biomarcadores sustitutos y permitir potencialmente el desarrollo de diagnósticos basados en tejidos. pruebas para ayudar a predecir qué pacientes pueden beneficiarse de Atezolizumab en combinación con Bevacizumab vs Atezolizumab solo.

Si la muestra de tumor enviada al laboratorio central es insuficiente o no es válida, y no es factible realizar una biopsia para evaluar la TMB, se puede enviar una muestra de sangre.

Se debe solicitar un permiso del coordinador/promotor del ensayo en caso de que no haya una muestra de tumor disponible para un posible paciente y se desee enviar una muestra de sangre para analizar el TMB.



*Confidential*

Después de la inclusión, se enviarán muestras de sangre y heces al laboratorio central del Hospital Puerta de Hierro de Majadahonda para realizar análisis exploratorios farmacogenómicos adicionales (ver sección 3.6)





## TRIAL SCHEDULE

	Pre-Screening	Screening/ Baseline (-28 days before enrollment)	Bevacizumab and Atezolizumab Cycles <sup>16</sup>	Atezolizumab Cycles (beyond progression disease) <sup>17</sup>	End of Treatment <sup>18</sup>	Follow up <sup>19</sup>
Informed consent <sup>1</sup>	X	X				
Medical history and demographic data		X				
Physical examination: Height Performance status (ECOG) Weight, Temperature, Blood pressure		X X X	X X <sup>16</sup>	X X		X X First follow up
Hematology <sup>2, 3</sup>		X	X	X		X First follow up
Biochemistry <sup>2, 4</sup> (Including renal and hepatic function)		X	X	X		X First follow up
Coagulation <sup>2, 5</sup>		X	X	X		X First follow up
Thyroid function <sup>2, 6</sup>		X	X At day 1 of Cycle 2 and every 2 cycles	X Every 2 cycles		X First follow up
HIV / Hepatitis B/C <sup>7</sup>		X				
Pregnancy test <sup>8</sup>		X	X At day 1 of Cycle 2 and every 2 cycles	X Every 2 cycles		X <sup>8</sup> First follow up
Urine dipstick <sup>9</sup>		X	X			X First follow up
12-lead ECG		X				X First follow up
Adverse events <sup>10</sup> (Toxicity evaluation)		X To evaluate baseline status	Continuous	Continuous	Continuous	X First follow up <sup>10</sup>
Concomitant medications <sup>11</sup>		X	Continuous	Continuous	Continuous	X First follow up
Tumor assessment <sup>12</sup>		X	X	X		X <sup>12</sup>
Patient Reported Outcomes (PROs): QLQ30-LC13 <sup>13</sup>		X	X At day 1 of Cycle 3 and every 3 cycles		X <sup>13</sup>	X <sup>13</sup>
Blood sample (Foundation one)	X <sup>15</sup>				X <sup>14</sup>	X <sup>14</sup>
FFPE tumor material (Foundation one) <sup>15</sup>	X					
Blood samples (pharmacogenomic exploratory analysis) <sup>20</sup>		X	X			X
Stool sample collection <sup>21</sup>		X				



<sup>1</sup> Before any trial specific evaluations or interventions. The patient has to sign a specific pre-screening informed consent to send the tumor block for pre-screening. If the patient has a TMB  $\geq 10$  analyzed in tumor or TMB  $\geq 16$  analyzed in blood, then the patient will sign the Informed consent (IC) of the study

<sup>2</sup> Laboratory testing prior to each dose administration: within 14 days in baseline visit and within 3 days prior to day 1 administration of each cycle. If baseline testing is performed more than 3 days before first study dose, they must be repeated on day 1 cycle 1.

<sup>3</sup> *Hematology*: WBC count, neutrophils, haemoglobin, platelet count

<sup>4</sup> *Biochemistry*: Ca, Mg, Na, K, Glucose, ALT, AST, LDH, total bilirubin, alkaline phosphatase, creatinine and clearance of creatinine calculated by Cockcroft-Gault formula, total protein, albumin, amylase, lipase.

<sup>5</sup> *Coagulation*: PT, INR and APTT

<sup>6</sup> *Thyroid function*: thyroid-stimulating hormone (TSH). Total or free T3 and total or free T4 must be analyzed if TSH result is out of ULN or LLN.

<sup>7</sup> *HIV / Hepatitis B/C*: The following baseline local laboratory assessments should be done within 28 days prior to first dose: Hepatitis B and C testing (HBV sAg, HBV Ab and HCV Ab) and HIV test. In patients with positive hepatitis B/C results, HBV DNA/HCV RNA must be performed (Hepatitis B vaccinated patients are excluded).

<sup>8</sup> *Pregnancy Tests*: A serum or urine pregnancy testing is required within 3 days prior to study enrollment, then every 6 weeks and within 30 days of last treatment dose (more frequently if required by local standard).

<sup>9</sup> *Urine test*: A urine testing is required for proteinuria within 3 days prior to study enrollment and at day 1 of each cycle of Bevacizumab and Atezolizumab (+/- 3 days).

<sup>10</sup> *Adverse events* must be recorded and followed from the day of the signs the patient Informed consent for the study to 30 days from last dose of administration. SAEs and AESIs must be recorded and followed from the subject written consent to 30 days from last dose of administration.

<sup>11</sup> *Concomitant medications* must be recorded and followed from 7 days prior to day 1 cycle 1 to 30 days from last dose of administration.

<sup>12</sup> *Tumor assessment*:

- **Chest and abdomen CT SCAN** with oral/IV contrast (unless contraindicated) must be done at baseline within 28 days before enrollment (+ 12 days). During treatment the tumor assessments will be done every 12 weeks (+/- 7 days) from cycle 1 day 1. CT SCAN must be performed until progression disease or until last dose of Atezolizumab in case of continuing beyond progression. The CT SCAN schedule will be maintained even if a delay in administration occurs.
- **An MRI or CT brain** with oral/IV contrast (unless contraindicated) must be done at baseline within 28 days before enrollment (+ 12 days).
- A full-body PET-TAC, pelvis or the neck CT scan and Bone scans should be performed if clinically indicated at baseline and at subsequent response evaluations.

Note that it is not mandatory to perform the tumor assessment in first follow up visit if the end of treatment reason is other than progression disease and a tumor assessment is been performed in the previous 12 weeks.

During follow up, tumor assessment will be maintained every 12 weeks (+/- 7 days) in case end of treatment reason is other than disease progression. Tumor assessments must be performed until progression disease.

<sup>13</sup> *PROs (QLQ30-LC13)* must be performed at:

- Baseline
- Day 1 of Cycle 3 and every 3 cycles until discontinuation of treatment
- At progression disease, when it occurs.



In the event of a delay in administration, the PROs schedule will be also delayed to be performed on day 1 of the specified cycles.

Even if the progression disease occurs within 9 weeks after of the last completed PRO, the progression PRO must be performed.

<sup>14</sup> Foundation one blood samples will be drawn at progression (two 10 ml tubes).

<sup>15</sup> Tumor sample is required for pre-screening before enrollment. A minimum of 10 slides 4-5 um thick, with at least 20% tumor cellularity will be necessary for FoundationOne CDx™ (F1CDx) Panel. If the submitted tumor sample is insufficient or not valid and a biopsy is not feasible to be performed to evaluate the TMB, a blood sample can be sent instead. A permission from the trial chair/sponsor must be requested in case no tumor sample is available for a possible patient, and blood sample want to be sent to analyze the TMB.

<sup>16</sup> Cycles will be administered every 3 weeks ( $\pm 3$  days) until progression or other reason to discontinue. Day 1 of cycle 1 treatment will start within 1-5 days from enrollment. If a patient must stop one of the two drugs due to toxicity it is allowed to continue treatment with the other drug as long as patient does not present progression disease. If progression disease is shown is only permitted continue treatment beyond progression with atezolizumab.

Blood pressure must be taken always before the drug administration. Blood pressure should be routinely measured before every infusion after a resting period of 10 min. If baseline record is performed more than 3 days before first study dose, they must be repeated on day 1 cycle 1

<sup>17</sup> Atezolizumab may continue beyond disease progression per RECIST v1.1 until loss of clinical benefit, unacceptable toxicity, patient or physician decision to discontinue, or death. If the principal investigator would like to continue beyond progression a permission from the trial chair/sponsor have to be granted.

<sup>18</sup> *End of treatment* is defined as the day of discontinuation of the treatment.

<sup>19</sup> A first follow up visit must be done 30 days ( $\pm 3$  days) after the last dose of treatment (Bevacizumab +Atezolizumab or Atezolizumab beyond progression) or immediately before the initiation of any other anticancer therapy.

The subsequent follow up visits can be matched at least with the CT SCAN schedule or more frequently as per local standard.

<sup>20</sup> Pharmacogenomic exploratory analysis blood samples will be drawn at:

- Baseline or before day 1 of cycle 1 treatment
- First CT-scan evaluation (cycle 5 if there is no delay in treatment administration)
- Second CT-scan evaluation (cycle 9 if there is no delay in treatment administration)
- Fourth CT-scan evaluation (cycle 17 if there is no delay in treatment administration)
- Sixth CT-scan evaluation (cycle 25 if there is no delay in treatment administration)
- Progression disease, either if it occurs during the bevacizumab + atezolizumab treatment or in follow up phase

<sup>21</sup> Stool samples will be collected at baseline.



## B. DISPOSICIÓN DE LOS SUJETOS DE ENSAYO

### 1. Selección.

Se inscribieron 41 pacientes en el estudio, 3 pacientes se consideraron finalmente error de inclusión, 2 por medicación concomitante no permitida y otro por no tener enfermedad medible por RECIST. Se consideraron para el análisis 38 pacientes de 13 centros diferentes.

### 2. Distribución de los pacientes

HOSPITAL	SCREENED PATIENTS	INCLUDED PATIENTS
COMPLEJO HOSPITALARIO DE JAEN	43	7
HOSPITAL SON LLATZER	31	6
HOSPITAL PUERTA DE HIERRO	14	5
HOSPITAL SON ESPASES	36	5
FUNDACIÓN JIMÉNEZ DÍAZ	7	4
HOSPITAL GENERAL DE ELCHE	31	2
ICO - HOSPITAL GERMANS TRIAS I PUJOL	11	2
HOSPITAL LUCUS AUGUSTI	8	2
HOSPITAL VIRGEN DE LA SALUD	5	2
CONSORCI SANITARI DE TERRASSA	10	3
HOSPITAL CLÍNICO DE SANTIAGO	9	1
HOSPITAL DE LA PRINCESA	4	1
HOSPITAL GENERAL DE ALICANTE	2	1
HOSPITAL DE LA SANTA CREU I SANT PAU	41	0
HOSPITAL REGIONAL DE MALAGA	11	0
HOSPITAL PROVINCIAL DE CASTELLÓN	10	0
HOSPITAL REINA SOFIA DE CÓRDOBA	8	0
HOSPITAL LA FE DE VALENCIA	8	0
COMPLEJO HOSPITALARIO VIGO	5	0
HOSPITAL TERESA HERRERA	4	0
HOSPITAL CLÍNICO DE VALLADOLID	3	0
HOSPITAL GENERAL DE VALENCIA	2	0
HOSPITAL CLÍNICO DE VALENCIA	2	0



HOSPITAL CLÍNICO SAN CARLOS	2	0
HOSPITAL CLÍNICO DE BARCELONA	0	0

### C. CARACTERÍSTICAS BASALES

#### **Datos demográficos y otras características basales**

En el momento del diagnóstico (Tabla 1), la población de estudio estaba formada por 38 pacientes, predominantemente varones (73,7%), con una edad media de 64,5 años (DE 8,3). La mayoría de los pacientes tenían entre 55 y 74 años (73,6%), y todos eran caucásicos. En cuanto a los antecedentes de tabaquismo, el 39,5% eran fumadores actuales, el 55,3% eran ex fumadores y sólo el 5,3% eran no fumadores. La mediana de exposición al tabaco fue de 46 paquetes-año [IQR: 32,5-76]. En el momento del diagnóstico, el 42,1% de los pacientes tenía un estado funcional ECOG de 0, y el 57,9% tenía un estado de 1.

**TABLE 1. PATIENT CHARACTERISTICS AT DIAGNOSIS. ALL RESULTS ARE SHOWN AS N (%) UNLESS OTHERWISE INDICATED.**

<b>N = 38</b>	
<b>Gender</b>	
Male	28 (73.7%)
Female	10 (26.3%)
<b>Age at diagnosis (years), mean (SD)<sup>a</sup></b>	
Median [P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ]	64.5 [59.0; 72.0]
Min., Max.	45, 77
<b>Age groups<sup>a</sup></b>	
< 55 years	5 (13.2%)
55 to 64 years	14 (36.8%)
65 to 74 years	14 (36.8%)
≥ 75 years	5 (13.2%)
<b>Race</b>	
Caucasian	38 (100.0%)
<b>Smoking habit</b>	
Non-smoker (≤ 100 cigarettes/lifetime)	2 (5.3%)
Former smoker (≥ 1 year without smoking)	21 (55.3%)
Smoker	15 (39.5%)
Pack/year, median [P <sub>25</sub> ; P <sub>75</sub> ]	46 [32.5, 76]
Min., Max.	1, 92
Cigarettes/day, median [P <sub>25</sub> ; P <sub>75</sub> ]	20 [20, 40]
Min., Max.	2, 40
<b>ECOG at diagnosis</b>	
0	16 (42.1%)
1	22 (57.9%)

En el momento del diagnóstico, el 91,5% de los pacientes presentaban síntomas, siendo los más frecuentes la tos y el dolor (ambos en el 37,5%), seguidos de disnea (36,2%) y pérdida de peso (23,9%). Una pequeña proporción era asintomática (8,5%). En cuanto a la diseminación metastásica, el 97,3% de los pacientes tenían metástasis documentadas, con mayor frecuencia en hueso (46,6%), pulmón (42,8%), derrame pleural (29,5%) y adenopatías torácicas (24,4%).



La mayoría de los pacientes presentaba múltiples localizaciones metastásicas: el 30,3% tenía una, el 26,9% tenía dos y el 20,6% tenía tres, y el 8,9% presentaba cinco o más localizaciones metastásicas (Tabla 2).

**TABLE 2. DESCRIPTION OF THE SYMPTOMS EXPERIENCED BY PATIENTS AT DIAGNOSIS AND OBSERVED METASTASES. ALL RESULTS ARE SHOWN AS N (%) UNLESS OTHERWISE INDICATED.**

<b>N = 38</b>	
<b>Symptoms at diagnosis</b>	
Asymptomatic	45 (8.5%)
Symptomatic	483 (91.5%)
<b>Types of symptoms</b>	
Weight loss	126 (23.9%)
Cough	198 (37.5%)
Pain	198 (37.5%)
Dyspnoea	191 (36.2%)
Haemoptysis	27 (5.1%)
Anorexia	41 (7.8%)
Asthenia	68 (12.9%)
Others	139 (26.3%)
Unknown	16 (3.0%)
<b>Metastasis at diagnosis</b>	
Not specified	14 (2.7%)
Yes	514 (97.3%)
<b>Localizations</b>	
Lung	226 (42.8%)
Bone	246 (46.6%)
Thoracic adenopathy	129 (24.4%)
CNS	94 (17.8%)
Suprarenal	58 (11.0%)
Pleural effusion	156 (29.5%)
Liver	94 (17.8%)
Extra-thoracic adenopathy	61 (11.6%)
Pleural nodules	83 (15.7%)
Soft tissues	6 (1.1%)
Pericardial effusion	17 (3.2%)
Peritoneal	9 (1.7%)
Bilateral lymphangitis	23 (4.4%)
Subcutaneous	1 (0.2%)
Pancreas	3 (0.6%)
Meningeal carcinomatosis	2 (0.4%)
Other	34 (6.4%)
<b>Number of metastasis locations</b>	
1	160 (30.3%)
2	142 (26.9%)
3	109 (20.6%)
4	61 (11.6%)
5 or more	47 (8.9%)



La mayoría de los pacientes (94,7%) presentaban al menos una comorbilidad en el momento del diagnóstico. Las más frecuentes fueron hipertensión (50,0%), dislipemia (44,7%), EPOC (31,6%) y diabetes mellitus (28,9%). Otras comorbilidades fueron los trastornos depresivos o de ansiedad (13,2%) y la hiperplasia benigna de próstata (13,2%). También se notificaron afecciones menos frecuentes, como cardiopatías (10,5%) o exalcoholismo (5,3%), mientras que no se observaron casos de enfermedades autoinmunes, neurológicas o relacionadas con el tiroides. Una gran proporción de pacientes (78,9%) presentaba comorbilidades adicionales agrupadas en la categoría «Otros» (Tabla 3).

**TABLE 3. COMORBIDITIES. ALL RESULTS ARE SHOWN AS N (%) UNLESS OTHERWISE INDICATED.**

<b>N = 38</b>	
<i>None</i>	2 (5.3%)
<i>Some</i>	36 (94.7%)
<b>Comorbidities</b>	
Asthma	1 ( 2.6%)
Heart disease	4 ( 10.5%)
Diabetes Mellitus	11 (28.9%)
Dyslipidaemia	17 (44.7%)
COPD	12 (31.6%)
Former alcoholism	2 (5.3%)
Hypercholesterolemia	1 (2.6%)
Hypertension (HTA)	19 (50.0%)
Autoimmune disease	0 (0.0%)
Nephropathy	0 (0.0%)
Obesity	1 (2.6%)
Depressive/anxiety syndrome	5 (13.2%)
Osteoporosis	0 (0.0%)
Vasculopathy	2 (5.3%)
Hyperthyroidism	0 (0.0%)
Arthritis	0 (0.0%)
Hypothyroidism	0 (0.0%)
Neurological disease	0 (0.0%)
Benign prostatic hyperplasia (BPH)	5 (13.2%)
Others	30 (78.9%)

La mayoría de los pacientes (92,1%) fueron diagnosticados de adenocarcinoma, mientras que el carcinoma de células grandes y los subtipos indiferenciado/NOS representaron el 2,6% y el 5,3% de los casos, respectivamente (Tabla 4). En cuanto al estadio clínico, la mayoría de los pacientes tenían enfermedad avanzada en el momento del diagnóstico, presentando el 84,2% enfermedad metastásica (M1). Los estadios iniciales más frecuentes fueron IVA (50,0%) y IVB (34,2%). Los estadios T y N fueron variables, siendo T3 (26,3%) y N3 (28,9%) las categorías más frecuentes

**TABLE 4. HISTOLOGY AND STAGE. ALL RESULTS ARE SHOWN AS N (%) UNLESS OTHERWISE INDICATED.**

<b>N = 38</b>	
<b>Histology</b>	
Adenocarcinoma	35 (92.1%)
Large cell carcinoma	1 (2.6%)



NOS/Undifferentiated	2 (5.3%)
<b>T Clinical Stage</b>	
Tx	8 (21.1%)
T0	0 (0.0%)
T1	5 (13.2%)
T2	7 (18.4%)
T3	10 (26.3%)
T4	8 (21.1%)
<b>N Clinical Stage</b>	
Nx	8 (21.1%)
N0	6 (15.8%)
N1	5 (13.2%)
N2	8 (21.1%)
N3	11 (28.9%)
<b>M Clinical Stage</b>	
Mx	2 (5.3%)
M0	4 (10.5%)
M1	32 (84.2%)
<b>Initial Stage</b>	
IIIA	2 (5.3%)
IIIB	4 (10.5%)
IVA	19 (50.0%)
IVB	13 (34.2%)

#### D. ANALISIS ESTADISTICO

##### **Modificaciones e interrupción del tratamiento**

El tratamiento con atezolizumab (Tabla 5) se retrasó en 44 ocasiones, en la mayoría de los casos debido a acontecimientos adversos (54,5%), seguido de otras causas (43,2%). El tratamiento se interrumpió en 6 ocasiones, siendo los acontecimientos adversos la causa de la mitad de los casos. Además, se omitieron 28 dosis, principalmente debido a acontecimientos adversos (71,4%), mientras que otras razones o razones desconocidas representaron el 14,3% cada una. En la figura 2 se ofrecen más detalles sobre la duración del tratamiento, los retrasos y los acontecimientos.

**TABLE 5. ATEZOLIZUMAB: FREQUENCY AND CAUSES OF TREATMENT DELAYS, OMISSIONS, AND DISCONTINUATIONS. ALL RESULTS ARE SHOWN AS N (%) UNLESS OTHERWISE INDICATED.**

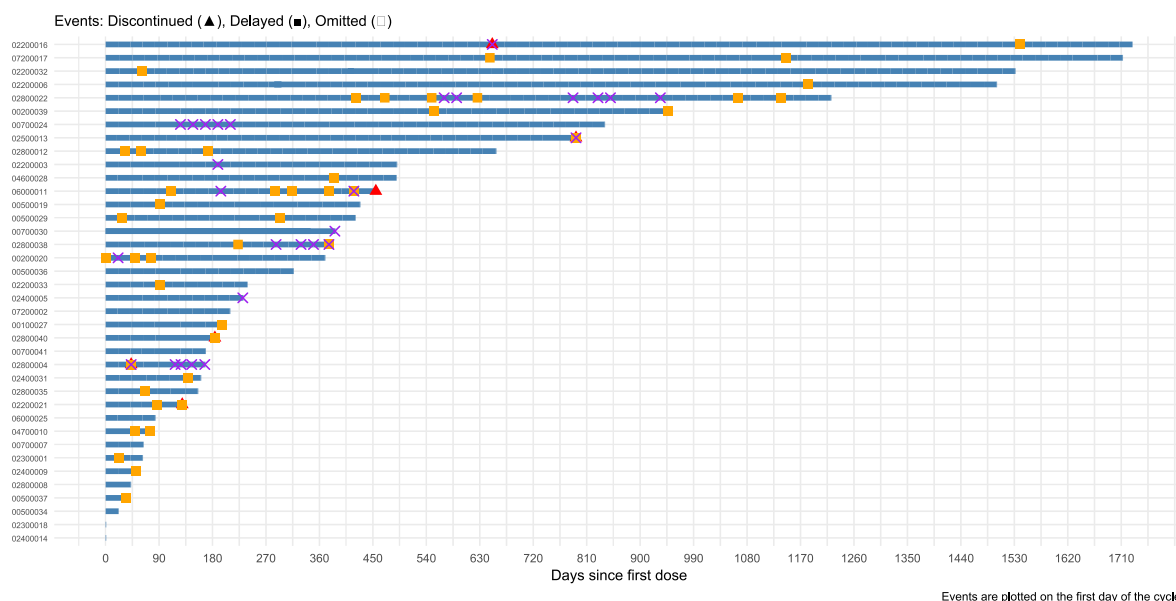
<b>N = 38</b>	
<b>Delayed</b>	44
Adverse Event	24 (54.5%)
Other	19 (43.2%)
Unknown	1 (2.3%)
<b>Discontinued</b>	6
Adverse Event	3 (50.0%)
Unknown	3 (50.0%)
<b>Dose Omitted</b>	28





Adverse Event	20 (71.4%)
Other	4 (14.3%)
Unknown	4 (14.3%)

**FIGURE 1. SWIMMER PLOT SHOWING INDIVIDUAL PATIENT TIMELINES DURING ATEZOLIZUMAB TREATMENT. SYMBOLS REPRESENT TREATMENT MODIFICATIONS: ▲ DISCONTINUED, ● DELAYED, X OMITTED. EVENTS ARE PLOTTED AT THE START OF THE CORRESPONDING CYCLE.**



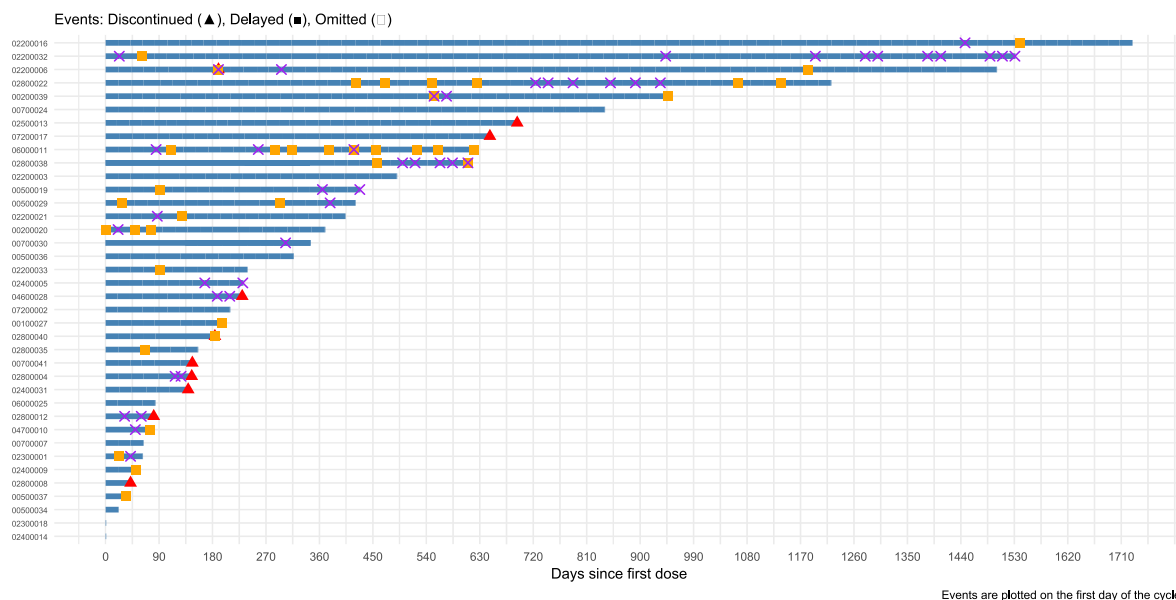
El tratamiento con bevacizumab (Tabla 6) se retrasó en 38 ocasiones, con mayor frecuencia debido a acontecimientos adversos (52,6%), seguido de otras causas (44,7%). Se suspendió el tratamiento en 10 casos, siendo los acontecimientos adversos responsables del 90% de ellos. Además, se omitieron 45 dosis, principalmente debido a acontecimientos adversos (75,5%), mientras que por otras razones o por razones desconocidas supusieron cada una el 24,5%. En la figura 3 se presentan más detalles sobre la duración del tratamiento, los retrasos y los acontecimientos relacionados.

**TABLE 6. BEVACIZUMAB: FREQUENCY AND CAUSES OF TREATMENT DELAYS, OMISSIONS, AND DISCONTINUATIONS. ALL RESULTS ARE SHOWN AS N (%) UNLESS OTHERWISE INDICATED.**

N = 38	
<b>Delayed</b>	38
Adverse Event	20 (52.6%)
Other	17 (44.7%)
Unknown	1 (2.7%)
<b>Discontinued</b>	10
Adverse Event	9 (90.0%)
Unknown	1 (10.0%)
<b>Dose Omitted</b>	45
Adverse Event	34 (75.5%)
Other	10 (22.2%)
Unknown	1 (2.3%)



**FIGURE 2. SWIMMER PLOT SHOWING INDIVIDUAL PATIENT TIMELINES DURING BEVACIZUMAB TREATMENT. SYMBOLS REPRESENT TREATMENT MODIFICATIONS: ▲ DISCONTINUED, ● DELAYED, X OMITTED. EVENTS ARE PLOTTED AT THE START OF THE CORRESPONDING CYCLE.**



## Resultados primarios y secundarios

### Descripción de las lesiones analizadas

Se registraron 92 lesiones diana, localizadas con mayor frecuencia en el pulmón (47,8%) y los ganglios linfáticos pulmonares (21,7%), seguidas de los tejidos blandos (5,4%), las glándulas suprarrenales (4,3%) y el hígado (3,3%) (Tabla 7). Se notificaron lesiones no diana en 69 casos, siendo las localizaciones más frecuentes los ganglios linfáticos pulmonares (34,8%), los huesos (13,0%) y los pulmones (11,6%) (Tabla 8). Otras localizaciones menos frecuentes fueron el cerebro, el derrame pleural y el hígado. Una pequeña proporción de lesiones se clasificaron como «otras» o faltaban datos en ambas categorías.

**TABLE 7. SUMMARY OF ALL TARGET LESIONS BY ANATOMIC SITE (N = 92). ALL RESULTS ARE SHOWN AS N (%) UNLESS OTHERWISE INDICATED.**

	N = 92
Lung	44 (47.8%)
Pulmonary lymph nodes	20 (21.7%)
Soft tissue	5 (5.4%)
Adrenal gland	4 (4.3%)
Liver	3 (3.3%)
Pleural nodes	2 (2.2%)
Bone	2 (2.2%)
Brain	1 (1.1%)
Other	10 (10.9%)
Missing	1 (1.1%)



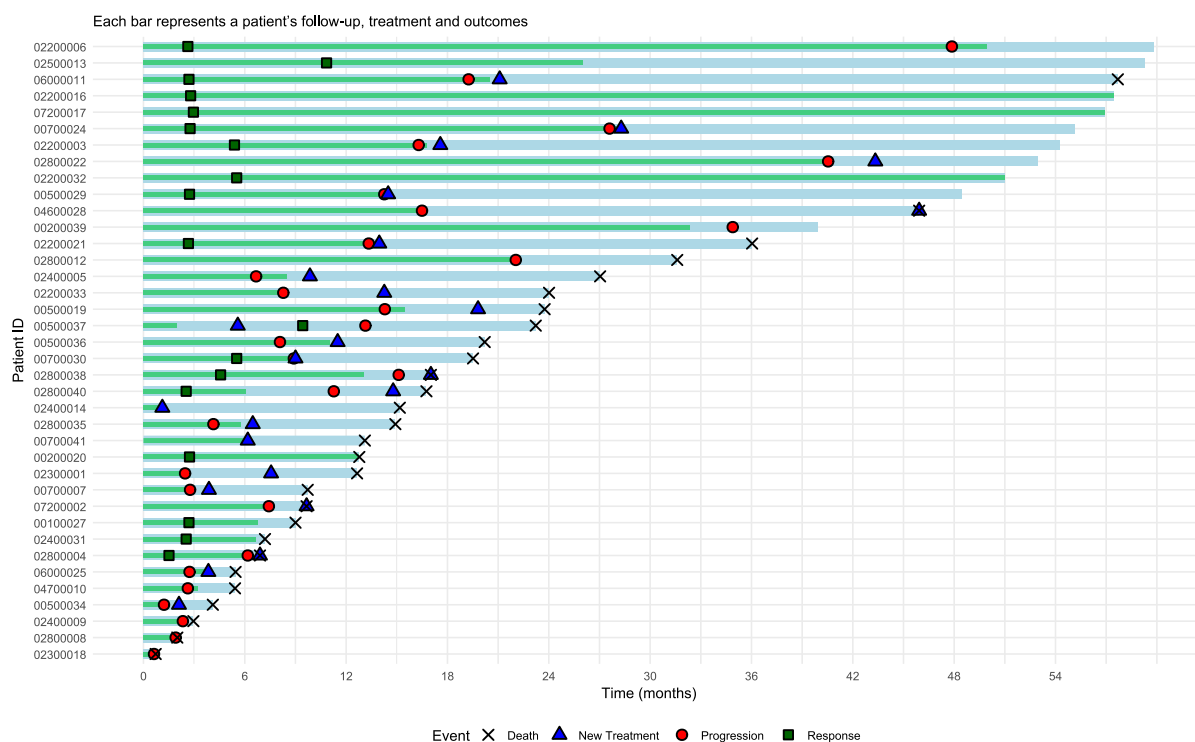
**TABLE 8. SUMMARY OF ALL NON-TARGET LESIONS BY ANATOMIC SITE (N = 92). ALL RESULTS ARE SHOWN AS N (%) UNLESS OTHERWISE INDICATED.**

	N = 69
Pulmonary lymph nodes	24 (34.8%)
Bone	9 (13.0%)
Lung	8 (11.6%)
Brain	5 (7.2%)
Pleural effusion	3 (4.3%)
Liver	2 (2.9%)
Lymphangitis	1 (1.4%)
Other	8 (11.6%)
Missing	9 (13.0%)

#### *Exposición al tratamiento y resumen del curso clínico*

La figura 4 ilustra la duración del tratamiento, el seguimiento y los principales acontecimientos clínicos de cada paciente incluido en el estudio. La mayoría de los pacientes recibieron tratamiento durante varios meses, observándose una amplia gama de duraciones de seguimiento. Los círculos rojos indican la progresión de la enfermedad, que se produjo en distintos momentos, lo que a menudo condujo a la modificación o interrupción del tratamiento. Los triángulos azules representan el inicio de un nuevo tratamiento, con frecuencia tras la progresión. Los cuadrados verdes indican respuestas al tratamiento, observadas predominantemente durante los primeros meses de seguimiento. Las cruces (X) indican fallecimientos, que solían producirse tras la progresión de la enfermedad o el cambio de tratamiento.

**FIGURE 3. SWIMMER PLOT OF PATIENT FOLLOW-UP DURATION, DISEASE PROGRESSION, DEATH, AND INITIATION OF NEW THERAPY.**



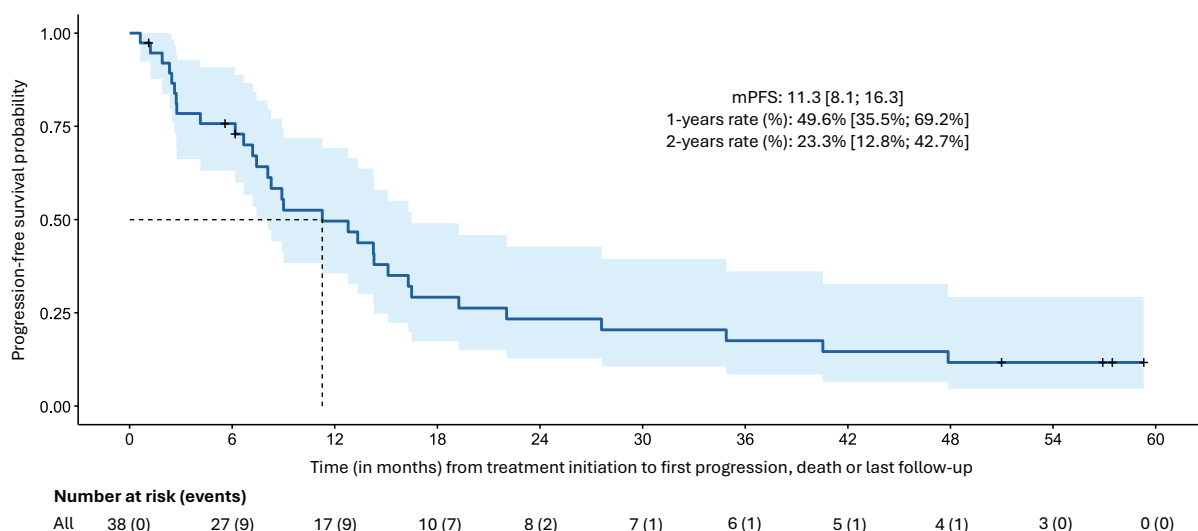


#### *Criterio de valoración primario: supervivencia libre de progresión (SLP)*

A fecha de 04 de abril de 2025 (corte de datos), el tiempo de seguimiento fue de 56,9 meses (IC 95%: 51,0 - no alcanzado) según el método de Kaplan-Meier inverso. Entre los pacientes sin eventos, la mediana de seguimiento fue de 51,0 meses (intervalo: 1,1-59,3; percentil 25-75: 5,9-57,2).

En el momento del análisis, 31 pacientes (81,6%) habían experimentado progresión de la enfermedad o muerte. Tres pacientes iniciaron un nuevo tratamiento antes de la progresión documentada y fueron censurados en el momento del cambio de tratamiento (Figura 3). La mediana de la supervivencia libre de progresión (SLP) fue de 11,3 meses (IC 95%: 8,1-16,5). Las tasas estimadas de SLP fueron del 75,7% (IC del 95%: 63,1%-90,9%) a los 6 meses, del 49,6% (IC del 95%: 35,5%-69,2%) a los 12 meses y del 23,3% (IC del 95%: 12,8%-42,7%) a los 24 meses. La curva de supervivencia de Kaplan-Meier se muestra en la figura 5.

**FIGURE 4. KAPLAN-MEIER CURVE FOR PROGRESSION-FREE SURVIVAL.**



#### *Criterio de valoración secundario: tasa de respuesta global (TRG)*

Entre los 38 pacientes evaluables, la tasa de respuesta global (TRG) fue del 47,4%, incluyendo 1 respuesta completa (2,6%) y 17 respuestas parciales (44,7%). Se observó enfermedad estable en 12 pacientes (31,6%) y enfermedad progresiva en 5 pacientes (13,2%). No se pudo evaluar la respuesta en tres pacientes (7,9%). La tasa de control de la enfermedad (TCE), definida como la suma de la respuesta completa, la respuesta parcial y la enfermedad estable, fue del 78,9%.

**TABLE 9. SUMMARY OF BEST TUMOUR RESPONSE (N = 38). ALL RESULTS ARE SHOWN AS N (%) UNLESS OTHERWISE INDICATED.**

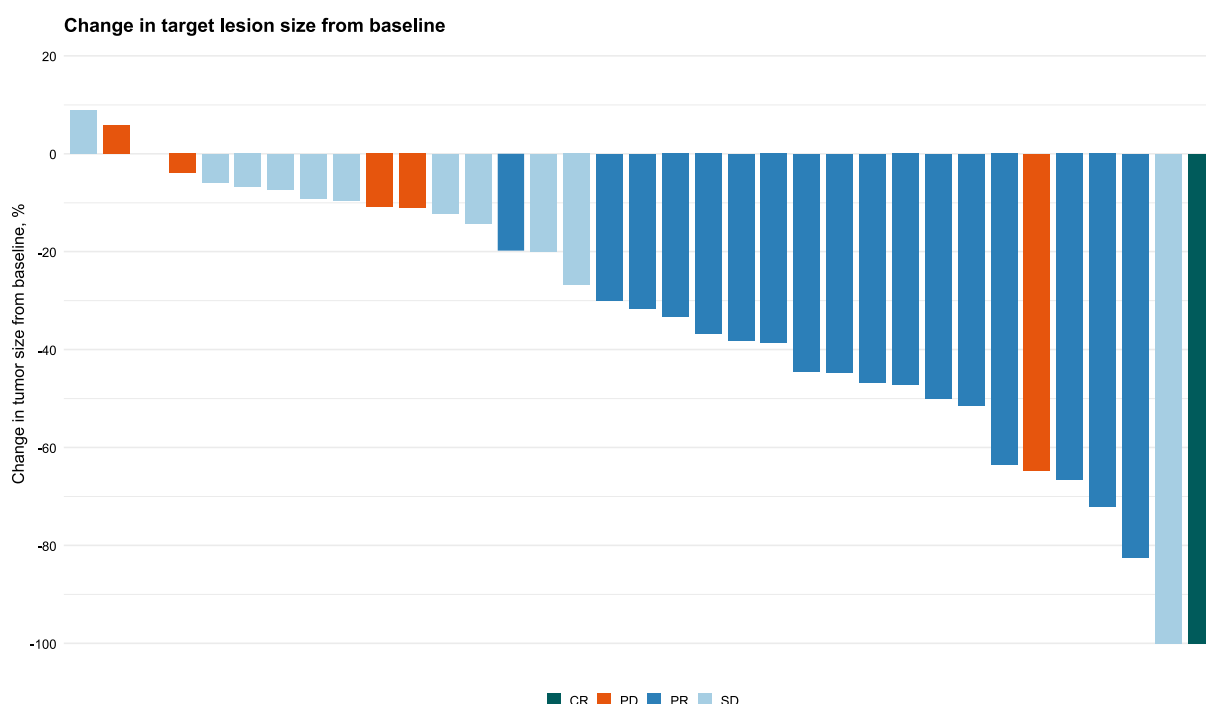
	N = 38
CR	1 (2.6%)
PR	17 (44.7%)
SD	12 (31.6%)



PD	5 (13.2%)
NE	3 (7.9%)
<b>ORR</b>	<b>18 (47.4%)</b>
DCR	30 (78.9%)

En la figura 6 se muestra el mejor cambio porcentual con respecto al valor basal en la suma de los diámetros de las lesiones diana de cada paciente evaluable, clasificado por respuesta radiológica. Muchos pacientes mostraron una reducción del tamaño de la lesión, y varios de ellos superaron el umbral del 30% de respuesta parcial (RP). Un paciente logró una respuesta completa (RC), mientras que sólo unos pocos pacientes experimentaron un crecimiento tumoral significativo consistente con enfermedad progresiva (EP)

**FIGURE 5. PERCENTAGE CHANGE IN TARGET LESION SIZE FROM BASELINE, CATEGORIZED BY RADIOLOGICAL RESPONSE (CR, PR, SD, PD).**

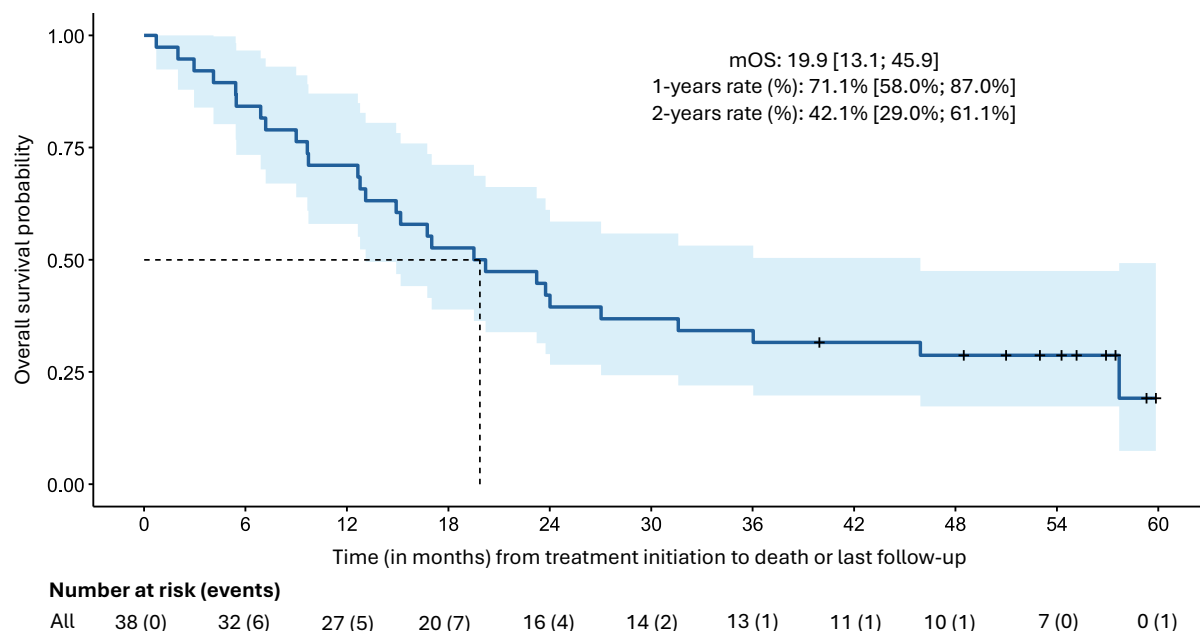


*Criterio de valoración secundario: supervivencia global (SG)*

En el momento del análisis final, 28 pacientes (73,7%) habían fallecido. La mediana de la supervivencia global fue de 19,9 meses (IC 95%: 13,1-45,9). Las tasas de supervivencia estimadas fueron del 84,2% (IC 95%: 73,4%-96,6%) a los 6 meses, del 71,1% (IC 95%: 58,0%-87,0%) a los 12 meses y del 42,1% (IC 95%: 29,0%-61,1%) a los 24 meses. La curva de supervivencia de Kaplan-Meier se muestra en la figura 7.



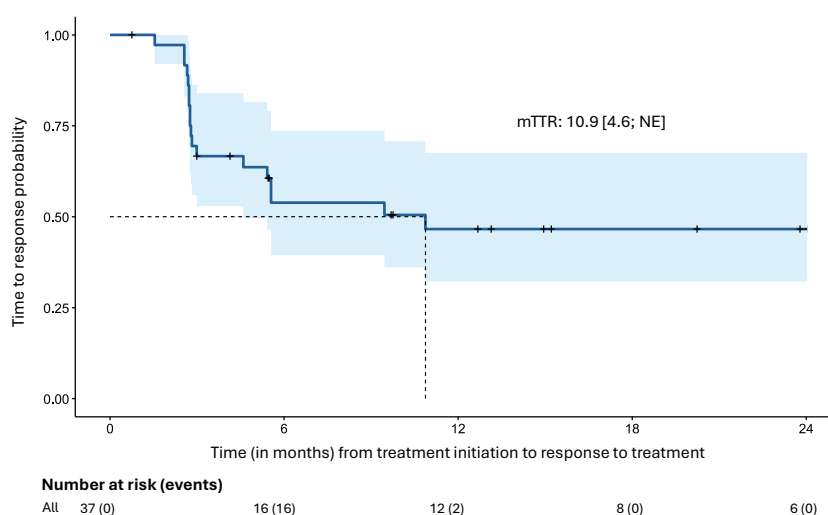
FIGURE 6. KAPLAN-MEIER CURVE FOR OVERALL SURVIVAL.



*Criterio de valoración secundario: tiempo hasta la respuesta (TTR)*

De los 38 pacientes, 18 (47,4%) lograron una respuesta al tratamiento, definida como respuesta completa o parcial. La mediana del tiempo hasta la respuesta (TTR) fue de 10,9 meses, con un intervalo de confianza del 95% que osciló entre 4,6 meses y un límite superior indefinido, lo que refleja que el límite superior no pudo estimarse debido a la insuficiencia de eventos o a la censura. La curva de Kaplan-Meier que ilustra el TTR se muestra en la figura 8.

FIGURE 7. KAPLAN-MEIER CURVE FOR TIME OF RESPONSE.

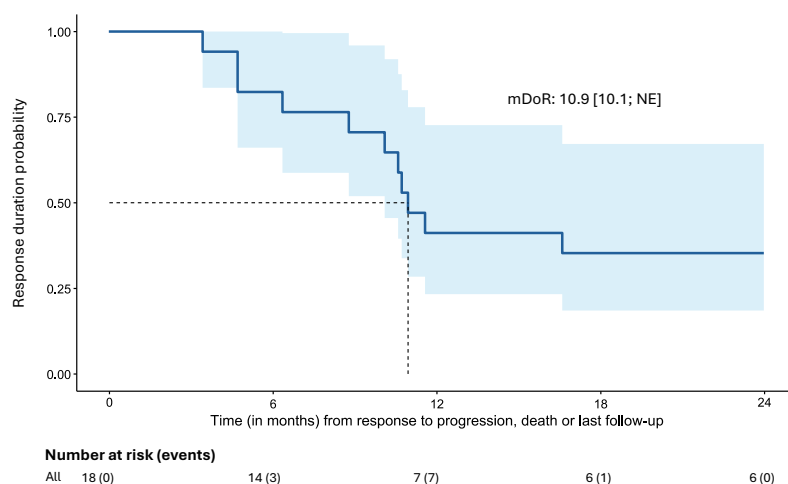


*Criterio de valoración secundario: duración de la respuesta (DdR)*



Entre los 18 pacientes que respondieron al tratamiento (respuesta completa o parcial), 11 experimentaron una progresión posterior de la enfermedad (73,3%). La mediana de la DdR fue de 10,7 meses, con un intervalo de confianza del 95% que osciló entre 10,1 meses y un límite superior indefinido, lo que indica que no se pudo estimar el límite superior debido a la insuficiencia de eventos o a la censura. La curva de supervivencia de Kaplan-Meier se muestra en la figura 9.

FIGURE 8. KAPLAN–MEIER CURVE FOR DURATION OF RESPONSE.



### **Análisis de los resultados comunicados por los pacientes (PROs)**

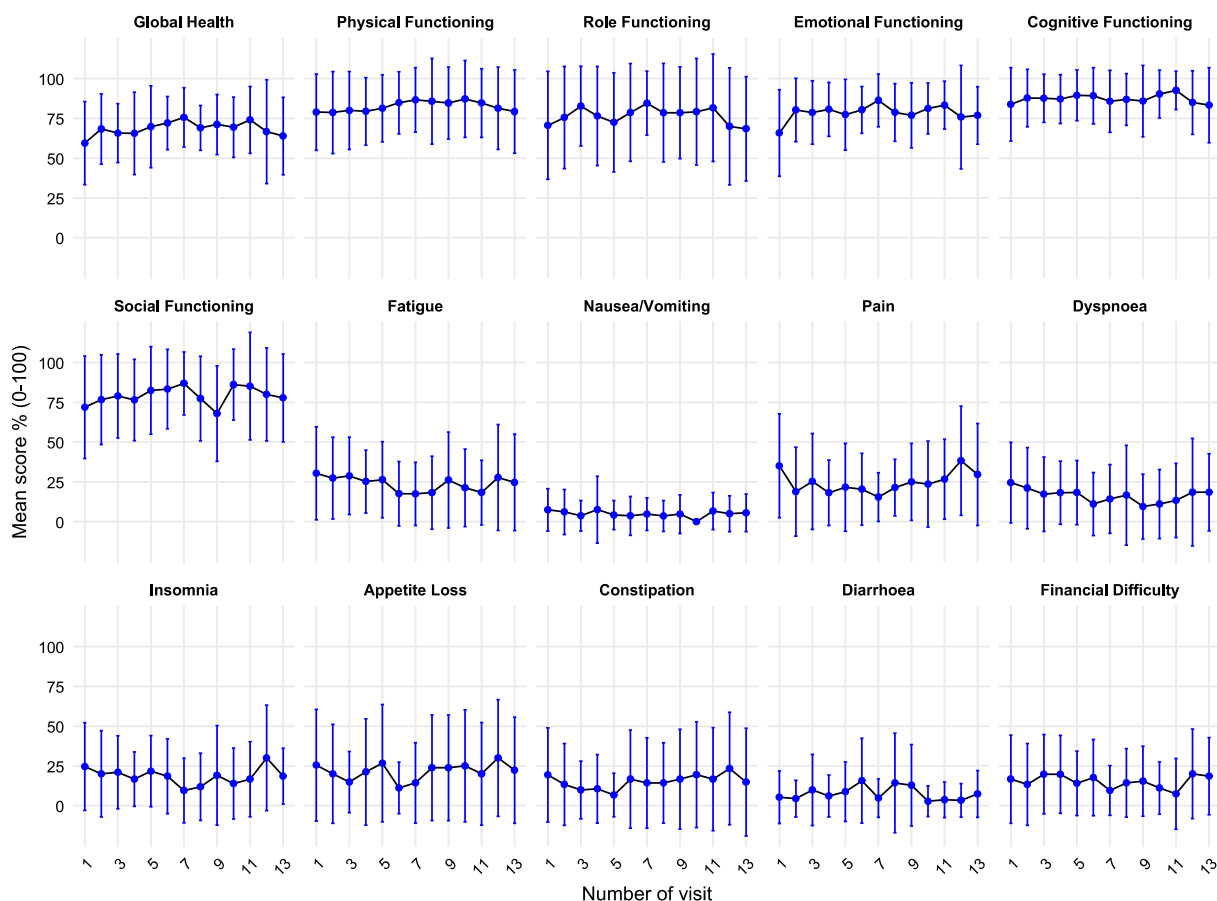
#### ***EORTC QLQ-C30***

La figura 10 ilustra los cambios longitudinales en las puntuaciones de CdV evaluadas mediante el cuestionario EORTC QLQ-C30. Los gráficos muestran las puntuaciones medias y las desviaciones estándar (DE) a lo largo del tiempo para las escalas funcionales (p. ej., funcionamiento físico, emocional y cognitivo), las escalas de síntomas (p. ej., fatiga, dolor, náuseas) y el estado de salud global. Al inicio del estudio, se recogieron cuestionarios de los 38 pacientes. Sin embargo, el número de respuestas disminuyó progresivamente, y en el último seguimiento registrado sólo se disponía de 9 cuestionarios de 9 pacientes (23,7%). Esto dio lugar a una duración media del seguimiento de 205,5 días (Q1: 50,5; Q2: 404,8 días).

En general, las escalas funcionales se mantuvieron estables durante el seguimiento, sin que se observara un deterioro significativo en el funcionamiento físico o de roles. Las puntuaciones de síntomas como la fatiga y el dolor mostraron una variabilidad moderada, pero no una tendencia clara al empeoramiento.



**FIGURE 9. LONGITUDINAL EVOLUTION OF EORTC QLQ-C30 QUALITY OF LIFE SCORES DURING TREATMENT**



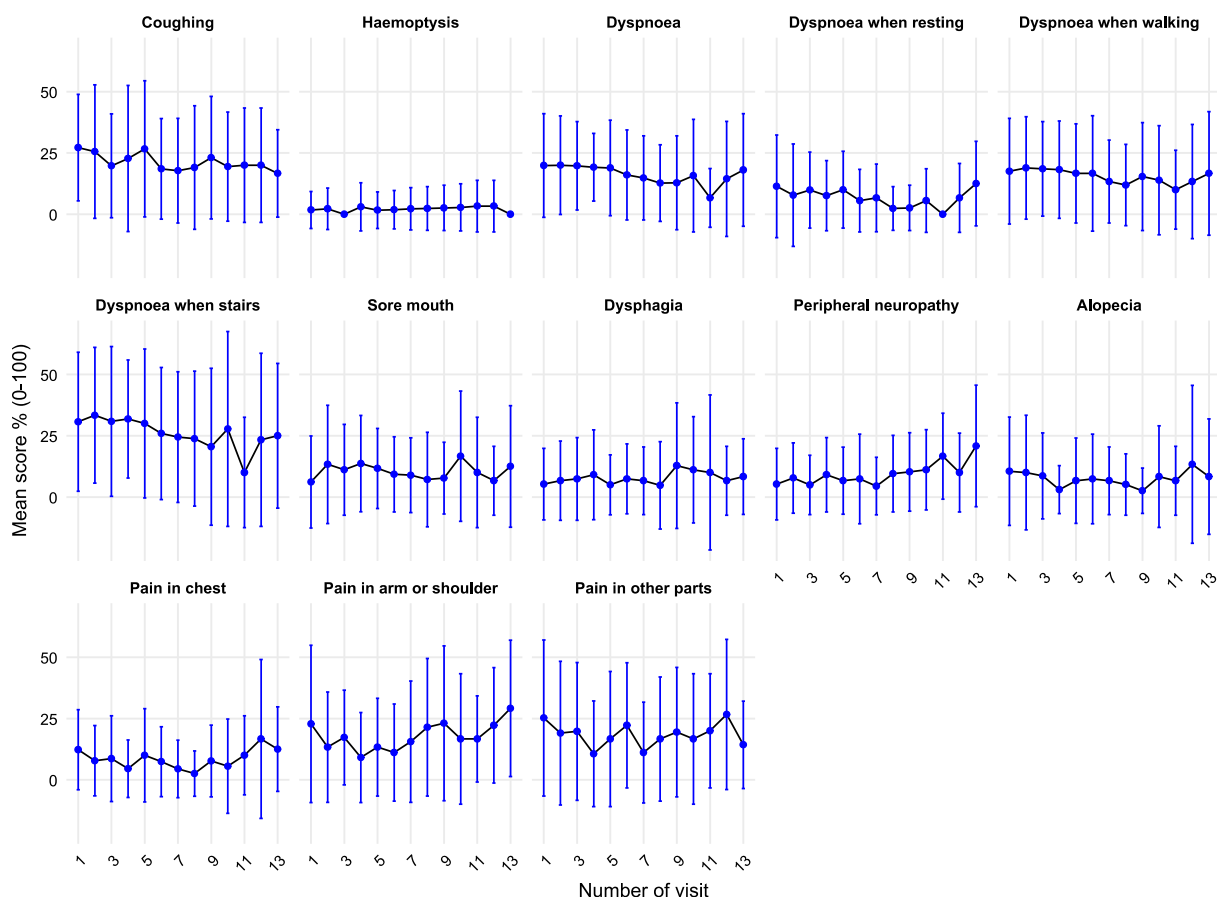
#### *Modulo EORTC QLQ-LC13*

La figura 11 muestra los cambios longitudinales en los síntomas específicos del cáncer de pulmón evaluados mediante el cuestionario EORTC QLQ-LC13. Los síntomas notificados con mayor frecuencia fueron tos, disnea y dolor en brazo u hombros y en otras partes, y las puntuaciones se mantuvieron relativamente estables a lo largo del tiempo. No se observó un deterioro marcado de la carga sintomática, y las fluctuaciones se mantuvieron dentro de los rangos esperados





**FIGURE 10. LONGITUDINAL EVOLUTION OF LUNG CANCER-SPECIFIC SYMPTOMS (EORTC QLQ-LC13 SCORES)**



### **Análisis exploratorio**

Esta sección resume los análisis exploratorios centrados en la asociación entre variables clínicas y moleculares con resultados como la supervivencia sin progresión (SLP) y la supervivencia global (SG). Las alteraciones genómicas -incluidas mutaciones, indels, CNV y reordenamientos- se analizaron mediante FoundationOne CDx™ (F1CDx), junto con biomarcadores como TMB, MSI y expresión de PD-L1.

Los cambios moleculares en sangre en el momento de la progresión se evaluaron mediante FoundationOne® Liquid y se compararon con los perfiles tumorales basales. Otros análisis exploraron la relevancia clínica de TMB (especialmente en pacientes con TMB <10 mutaciones/Mb), la presencia de mutaciones procesables o impulsoras y su posible influencia en las decisiones de tratamiento.

La Figura 12 explora el valor pronóstico y potencialmente predictivo del TMB de expresión de PD-L1 en relación con los resultados clínicos. Incluye visualizaciones de la distribución de los valores de PD-L1 y TMB, su correlación y las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier estratificadas por subgrupos de PD-L1 y TMB.



La figura 13 examina la relación entre los niveles de expresión de PD-L1 y los resultados clínicos en diferentes subgrupos de niveles (<1% frente a  $\geq 1\%$  y <50% frente a  $\geq 50\%$ ). Incluye un diagrama de barras que resume la distribución del estado de PD-L1, y curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para SLP y SG, estratificadas según la expresión de PD-L1.

FIGURE 11. ASSOCIATION OF PD-L1 EXPRESSION (A) AND TMB (B) WITH SURVIVAL OUTCOMES.

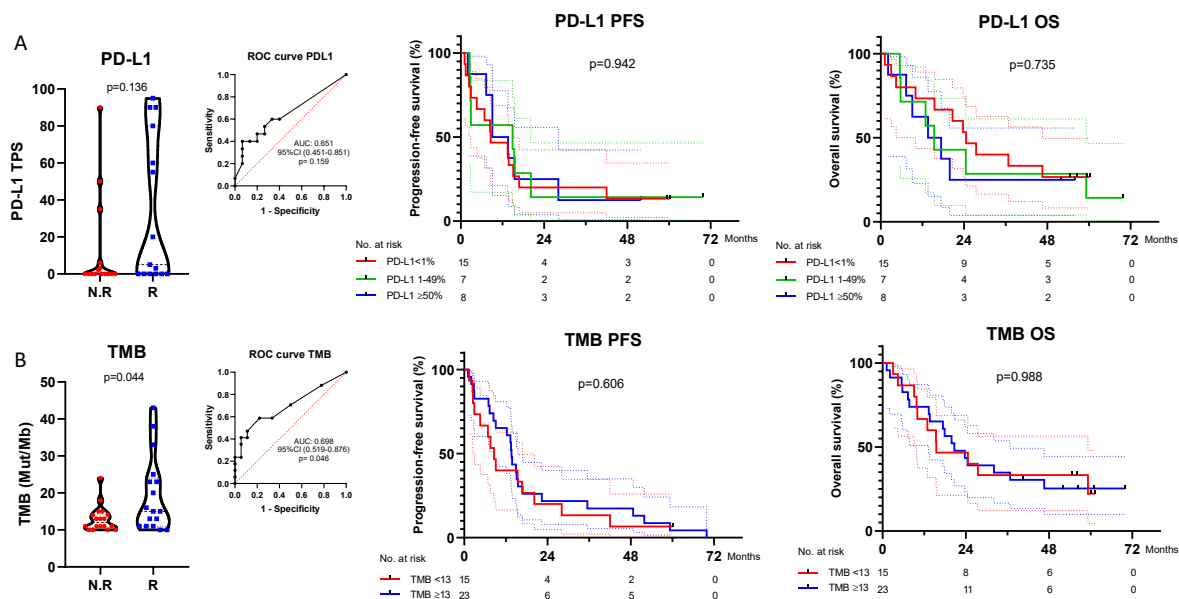
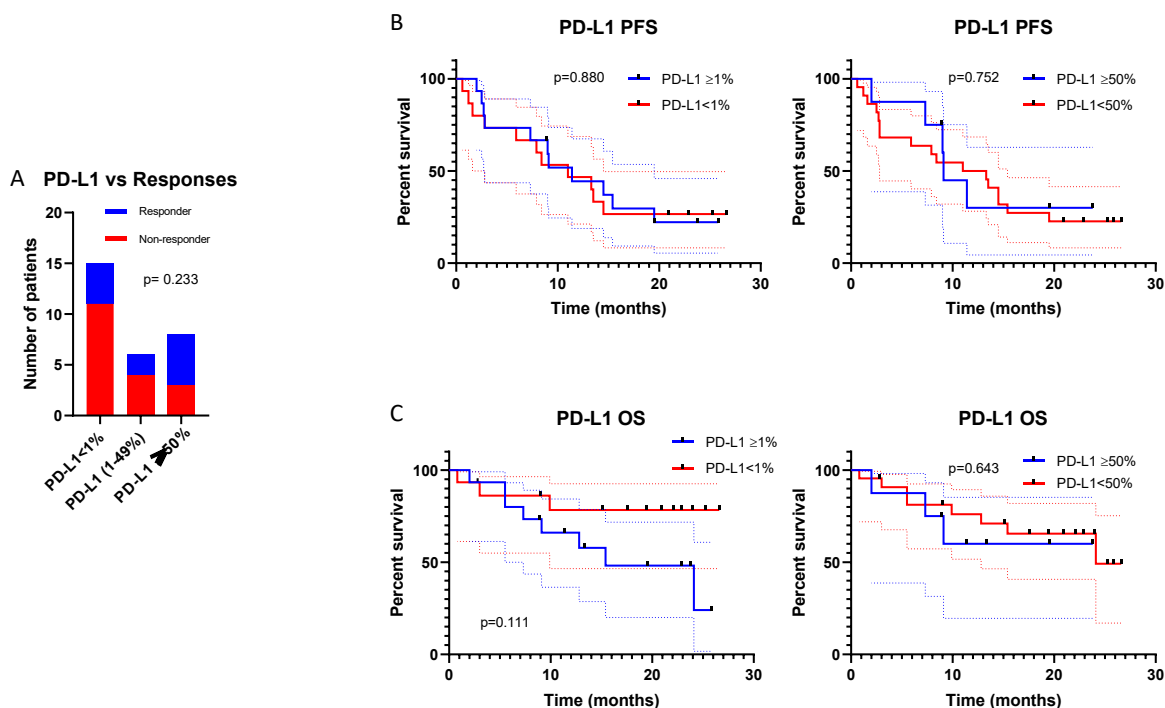


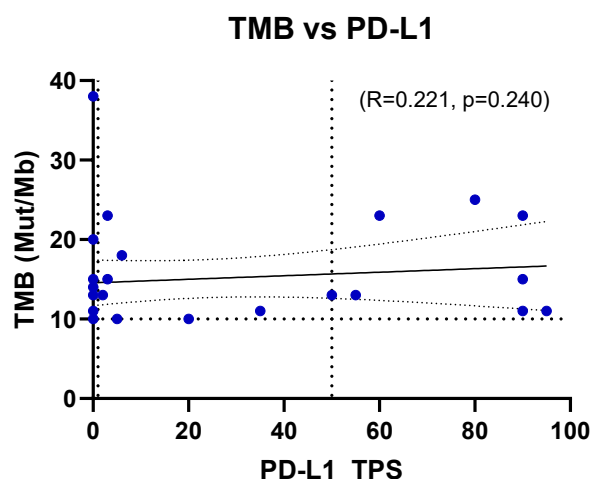
FIGURE 12. IMPACT OF PD-L1 EXPRESSION ON SURVIVAL OUTCOMES.





La figura 14 explora la relación entre dos biomarcadores inmuno-oncológicos clave: TMB y la expresión de PD-L1. Incluye gráficos de dispersión y análisis comparativos para evaluar si los valores más altos de TMB se asocian con mayores niveles de expresión de PD-L1.

**FIGURE 13. CORRELATION BETWEEN TMB AND PD-L1 EXPRESSION**



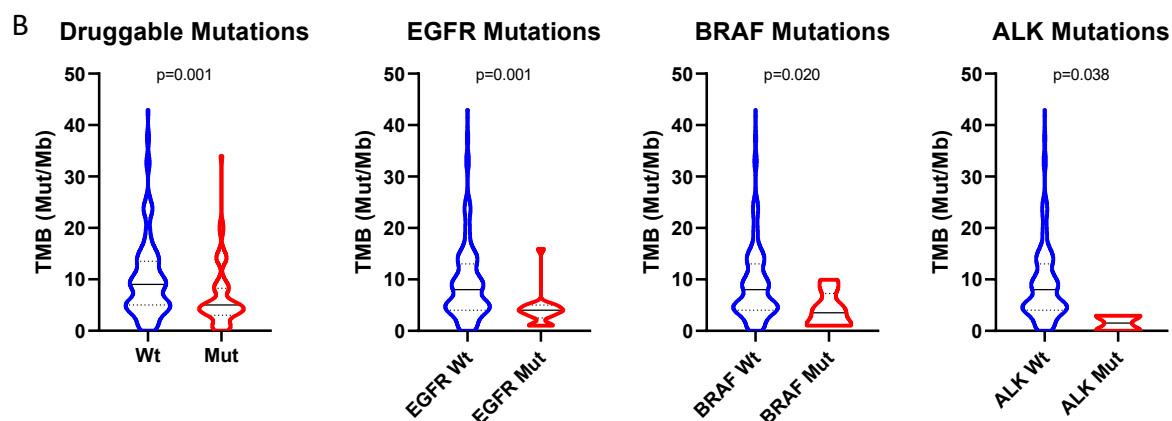
La Figura 15 presenta la distribución de TMB en todos los pacientes analizados y su asociación con la presencia de alteraciones genómicas susceptibles de tratamiento farmacológico. El análisis tiene como objetivo explorar si una mayor carga mutacional se correlaciona con una mayor probabilidad de identificar mutaciones procesables.

**FIGURE 14. TMB AND DRUGGABLE ALTERATIONS IN ALL SCREENED PATIENTS**



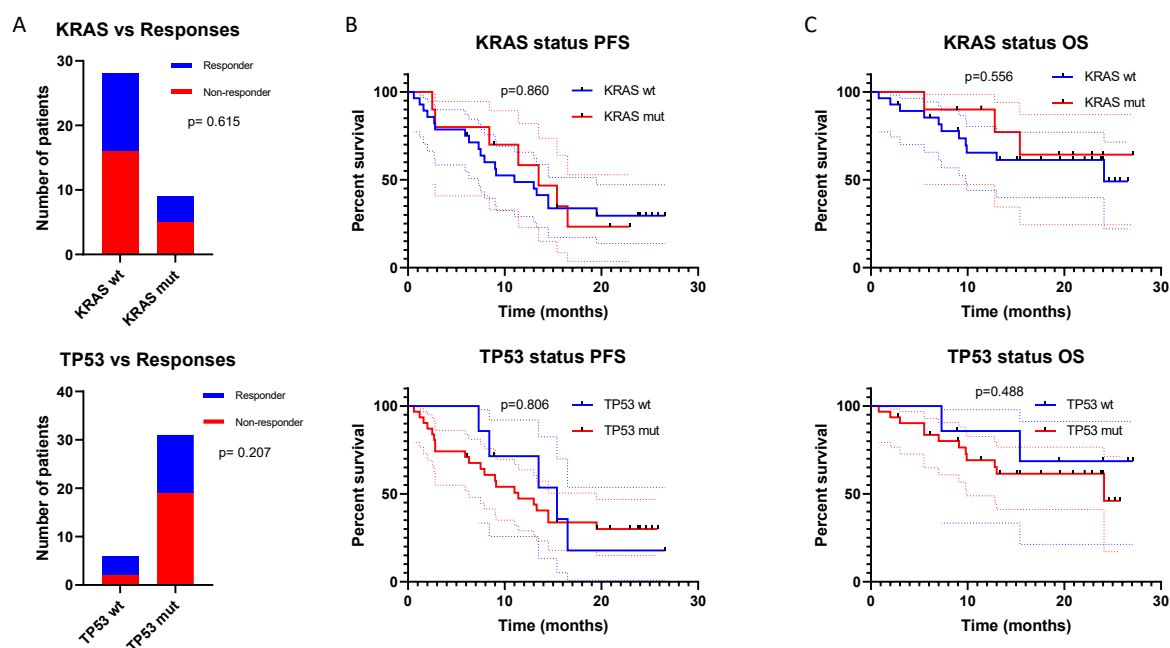
**A**

	TMB<10 (n=149)		TMB≥10 (n=82)		p-value
	Cases	Percentage	Cases	Percentage	
Any alteration	56	37,6%	14	17,1%	<b>0.001</b>
KRAS_G12C	23	15,4%	11	13,4%	0.846
EGFR_	17	11,4%	1	1,2%	<b>0.004</b>
BRAF_V600E	7	4,7%	1	1,2%	0.265
HER2_	3	2,0%	3	3,7%	0.669
MET_exon14skip	2	1,3%	0	0,0%	0.540
EML4-ALK fusion	2	1,3%	0	0,0%	0.540
KIF5B-RET fusion	2	1,3%	0	0,0%	0.540
EZR-ROS1 fusion	0	0,0%	0	0,0%	1.00



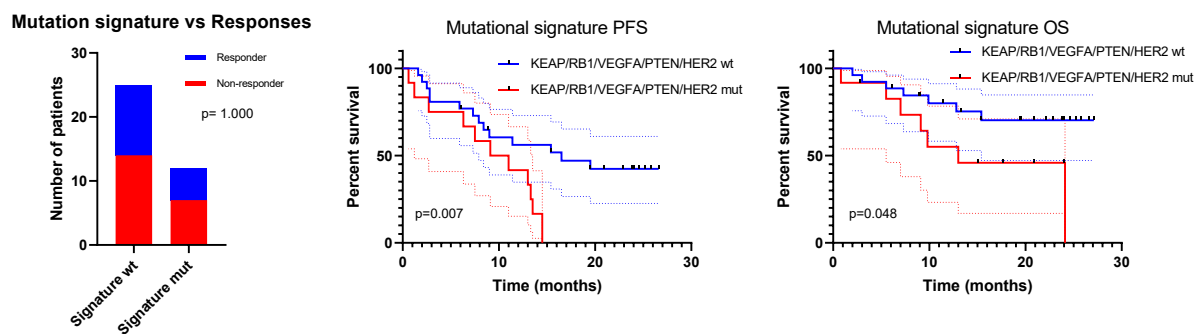
La figura 16 analiza el impacto de las mutaciones más frecuentemente observadas-KRAS y TP53-en los resultados del tratamiento, incluyendo ORR, PFS, y OS.

**FIGURE 15. ASSOCIATION OF HIGH-PREVALENCE MUTATIONS (KRAS AND TP53) WITH TREATMENT OUTCOMES (ORR, PFS, AND OS)**



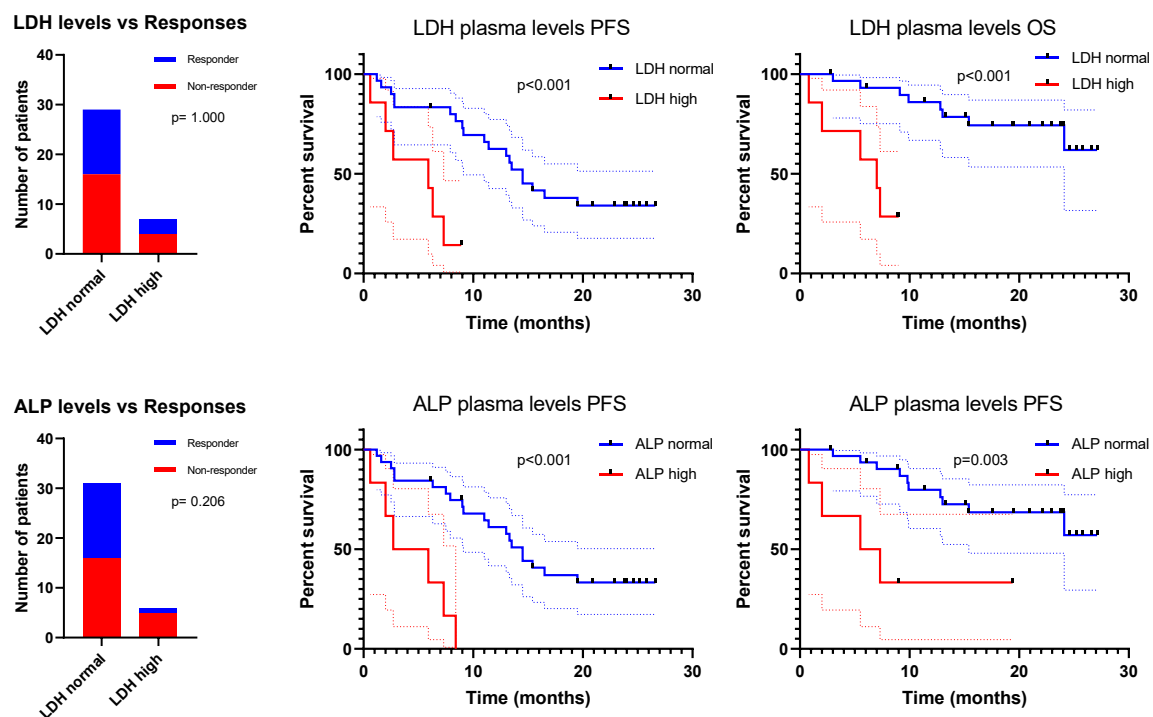
La Figura 17 explora la relación entre firmas mutacionales específicas y resultados clínicos clave, incluyendo ORR, PFS y OS.

FIGURE 16. ASSOCIATION BETWEEN MUTATIONAL SIGNATURES AND CLINICAL OUTCOMES (ORR, PFS, AND OS)



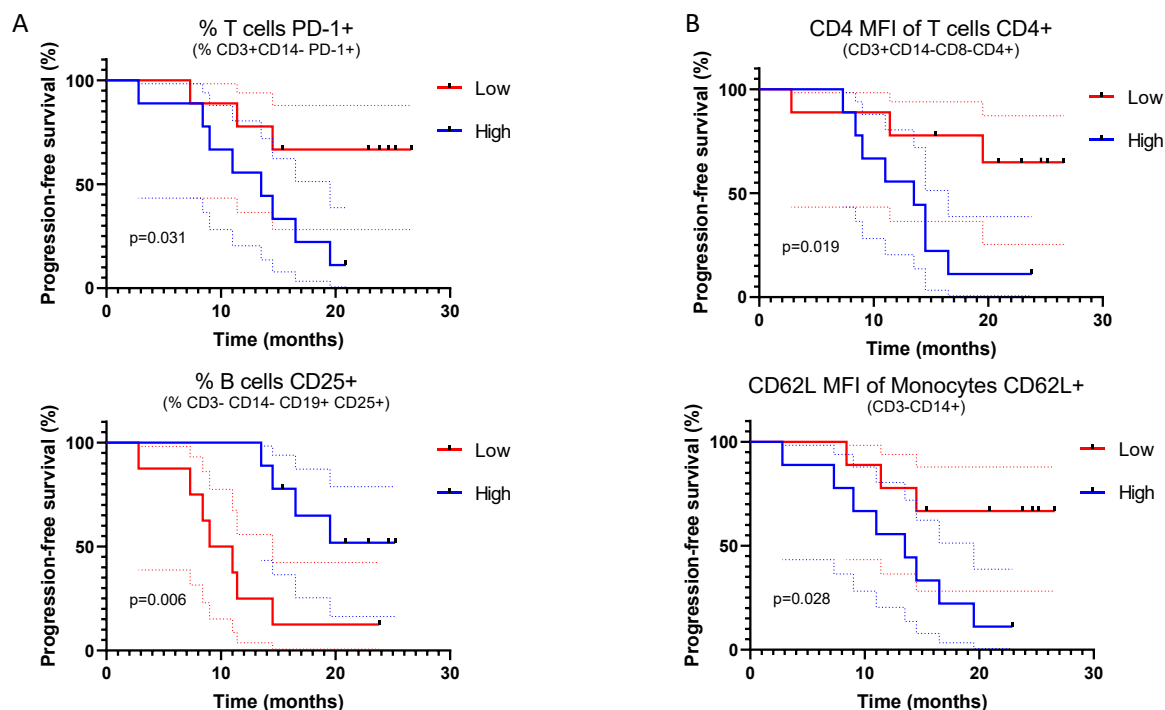
En la figura 18 se analiza la relación entre los marcadores hematológicos y bioquímicos basales (como neutrófilos, linfocitos, albúmina o LDH) y los resultados clínicos (ORR objetiva, SLP y SG).

FIGURE 17. ASSOCIATION OF BASELINE BLOOD COUNTS AND BIOCHEMICAL PARAMETERS WITH CLINICAL OUTCOMES (ORR, PFS, AND OS)



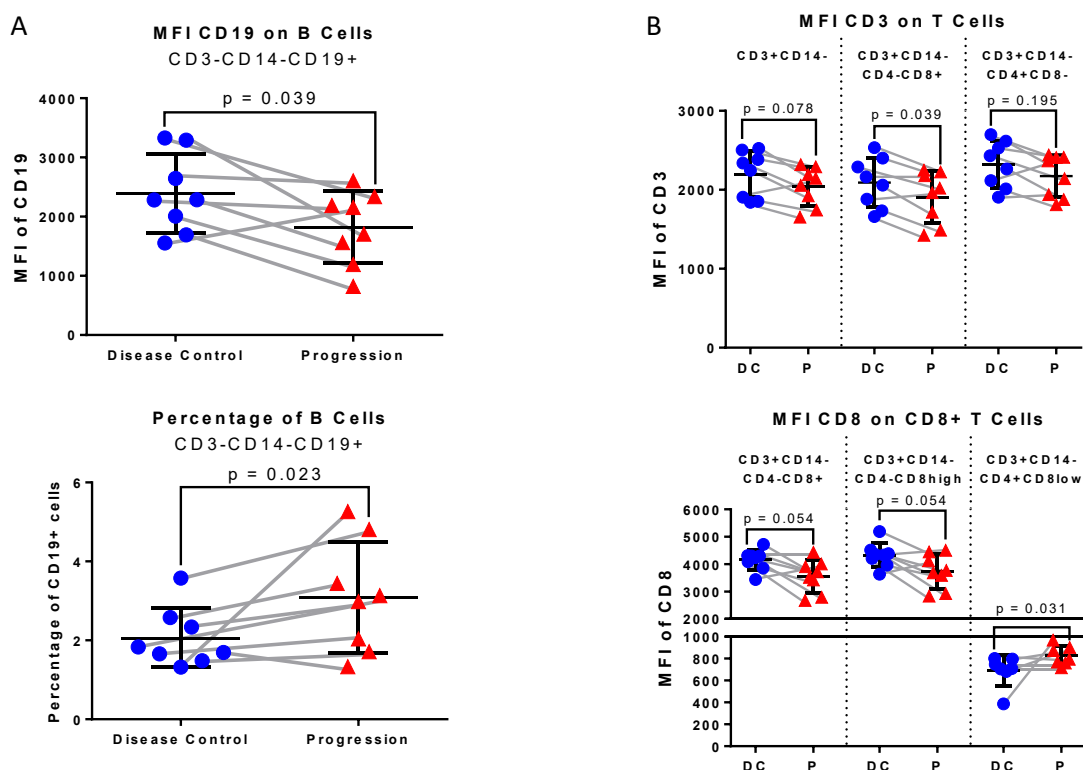
La figura 19 muestra las curvas de Kaplan-Meier que evalúan la SLP en función de los niveles (altos y bajos) de poblaciones de células inmunitarias específicas, determinados mediante citometría de flujo.

FIGURE 18. FLOW CYTOMETRY ANALYSIS OF IMMUNE CELL POPULATIONS DURING TREATMENT AND ASSOCIATION WITH PFS



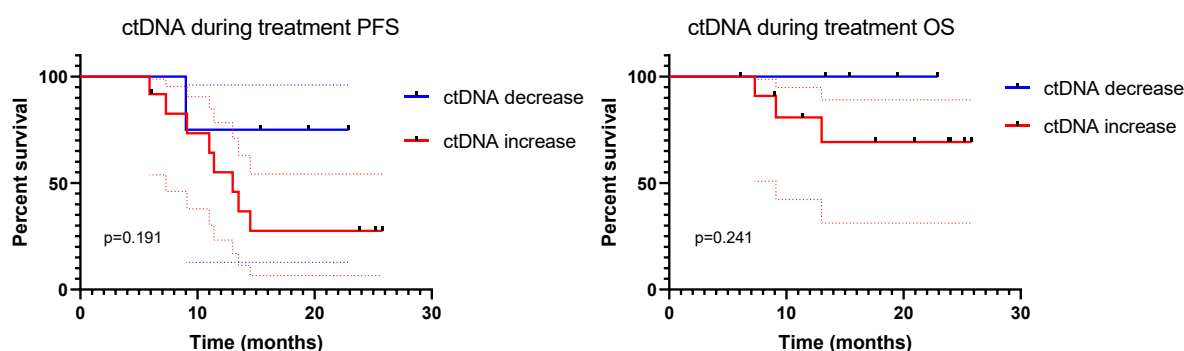
La figura 20 muestra comparaciones por pares de poblaciones de células inmunitarias, evaluadas mediante citometría de flujo, en muestras de sangre periférica recogidas de los mismos pacientes durante periodos de control de la enfermedad y en el momento de la progresión. El objetivo es identificar cambios dinámicos en el paisaje inmunitario que puedan estar asociados a la pérdida de respuesta al tratamiento. Cada línea representa a un paciente individual, lo que pone de relieve las variaciones dentro de un mismo sujeto a lo largo del tiempo.

FIGURE 19. FLOW CYTOMETRY ANALYSIS OF PAIRED SAMPLES DURING DISEASE CONTROL AND PROGRESSION.



La figura 21 muestra los análisis de supervivencia de Kaplan-Meier basados en el seguimiento longitudinal del ADN tumoral circulante (ADNtc). Se estratificó a los pacientes en función de la dinámica del ADNtc durante el seguimiento -clasificada como disminución o aumento de los niveles de ADNtc- y se evaluó el impacto de estos patrones en la SLP y la SG.

**FIGURE 20. LONGITUDINAL ctDNA MONITORING AND ITS ASSOCIATION WITH CLINICAL OUTCOMES**

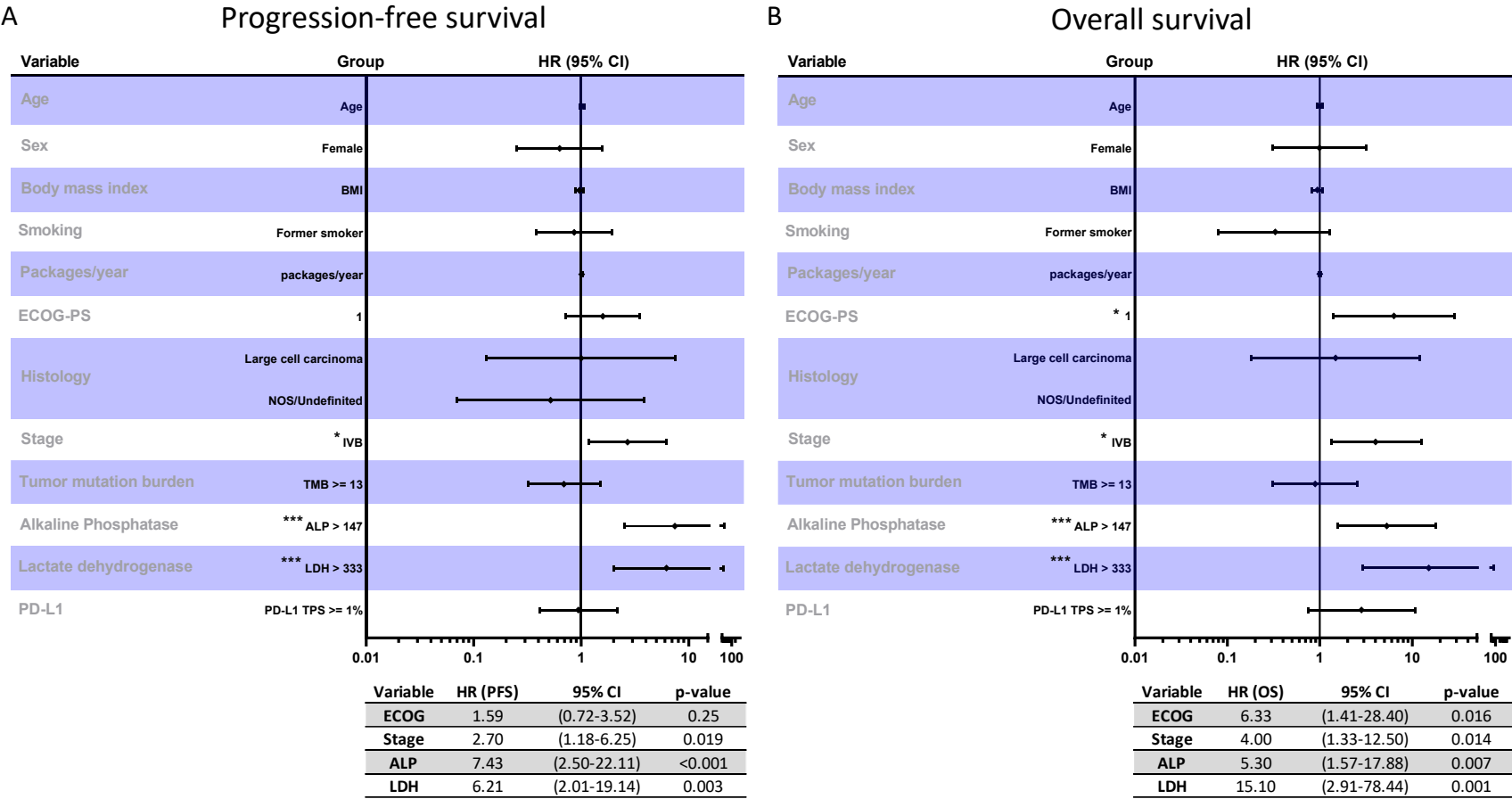


La figura 22 resume los resultados de los modelos multivariantes de regresión de Cox que evalúan el impacto de las variables clínicas y moleculares en la SLP (izquierda) y la SG (derecha). Se presentan las razones de riesgo (HR) con intervalos de confianza del 95% para cada variable, incluyendo edad, sexo, estado funcional ECOG, histología, carga mutacional tumoral (TMB) y marcadores bioquímicos como fosfatasa alcalina (ALP) y lactato deshidrogenasa (LDH). Se destacan las variables con asociaciones estadísticamente significativas, lo que ayuda a identificar factores pronósticos clave en la población del estudio.





FIGURE 21. IMPACT OF CLINICAL AND MOLECULAR VARIABLES ON PFS AND OS.





## E. ANALISIS DE SEGURIDAD

### **Acontecimientos adversos (AA)**

En el análisis final de la SLP, un total de 41 pacientes habían recibido tratamiento y se incluyeron en el análisis de seguridad.

Se notificaron un total de 64 acontecimientos adversos (AA) relacionados tanto con Atezolizumab como con Bevacizumab (Tabla 10). La mayoría fueron de gravedad leve a moderada, y los acontecimientos de grado 1 representaron el 68,8%. Los EA notificados con mayor frecuencia fueron fatiga (26,6%) y aumento de la amilasa sérica (17,2%).

Se registraron un total de 83 EA relacionados con Atezolizumab (Tabla 11), la mayoría de los cuales también fueron de leves a moderados. En concreto, los acontecimientos de grado 1 representaron la mayor proporción (57,8% de acontecimientos), seguidos de los de grado 2 (26,5% de acontecimientos), grado 3 (14,5% de acontecimientos) y grado 4 (1,2% de acontecimientos). Las clases de órganos del sistema más afectadas fueron los trastornos de la piel y el tejido subcutáneo (25,3%), los trastornos gastrointestinales (19,3%) y las investigaciones (14,5%). Los acontecimientos individuales más frecuentes fueron prurito (13,3%), diarrea (10,8%) y aumento de la amilasa sérica (8,4%). Los acontecimientos de grado 3-4 fueron poco frecuentes (n = 13), y la mayoría fueron de origen gastrointestinal (30,8%).

Para Bevacizumab, se notificaron un total de 74 EA (Tabla 12), siendo la mayoría de Grado 1 (44,6% de eventos) o Grado 2 (37,8% de eventos). Los de grado 3 (16,2%) y 4 (1,4%) fueron menos frecuentes, constituyendo en total 13 acontecimientos clasificados como de grado 3-4. El sistema más frecuentemente afectado fue el renal. El sistema más frecuentemente afectado fue el renal y urinario (37,8%), debido principalmente a la proteinuria. Los trastornos vasculares también fueron frecuentes (33,8%), sobre todo la hipertensión, que se presentó en el 31,1% de los pacientes, incluidos varios casos de Grado 3. También se notificaron con frecuencia trastornos gastrointestinales (16,2%). Los acontecimientos de grado 3-4 fueron predominantemente de naturaleza vascular, y la hipertensión representó el 46,2% de ellos.

En total, se notificaron 424 EA no relacionados con el medicamento en investigación (Tabla 13). La mayoría fueron de grado 1 (49,1%) o 2 (35,8%). Los de grado 3 (14,6%) y 4 (0,5%) fueron menos frecuentes, representando 64 acontecimientos clasificados como de grado 3-4. Los sistemas más afectados fueron los trastornos vasculares y la insuficiencia cardíaca. Los sistemas más afectados fueron los trastornos vasculares (20,3%), principalmente la hipertensión (19,1%), seguida de los trastornos gastrointestinales (11,1%), respiratorios (10,6%) y musculoesqueléticos (9,4%). En particular, se documentaron 81 casos de hipertensión, más de la mitad de los cuales fueron de grado 3. Otros EA comunicados con frecuencia fueron fatiga, infecciones y alteraciones metabólicas como hiperglucemia e hiponatremia.

**TABLE 10. SUMMARY OF ALL ADVERSE EVENTS RELATED TO ATEZOLIZUMAB AND BEVACIZUMAB (N = 64). ALL RESULTS ARE SHOWN AS N (%) UNLESS OTHERWISE INDICATED.**

	G1	G2	G3	G4	G3-G4	Total
All	44	14	5	1	6	64
Gastrointestinal disorders	6 (13.6%)	4 (28.6%)	0	0	0	10 (15.6%)
Diarrhoea	4 (9.1%)	1 (7.1%)	0	0	0	5 (7.8%)



Flatulence	1 (2.3%)	0	0	0	0	1 (1.6%)
Gastrointestinal pain	0	1 (7.1%)	0	0	0	1 (1.6%)
Mucositis oral	0	1 (7.1%)	0	0	0	1 (1.6%)
Nausea	0	1 (7.1%)	0	0	0	1 (1.6%)
Vomiting	1 (2.3%)	0	0	0	0	1 (1.6%)
<b>General disorders and administration site conditions</b>	<b>10 (22.7%)</b>	<b>5 (35.7%)</b>	<b>2 (40.0%)</b>	<b>0</b>	<b>2 (33.3%)</b>	<b>17 (26.6%)</b>
Fatigue	10 (22.7%)	5 (35.7%)	2 (40.0%)	0	2 (33.3%)	17 (26.6%)
<b>Infections and infestations</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1 (100.0%)</b>	<b>1 (16.7%)</b>	<b>1 (1.6%)</b>
Acute diverticulitis	0	0	0	1 (100.0%)	1 (16.7%)	1 (1.6%)
<b>Injury, poisoning and procedural complications</b>	<b>0</b>	<b>1 (7.1%)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1 (1.6%)</b>
Dermatitis radiation	0	1 (7.1%)	0	0	0	1 (1.6%)
<b>Investigations</b>	<b>14 (31.8%)</b>	<b>1 (7.1%)</b>	<b>1 (20.0%)</b>	<b>0</b>	<b>1 (16.7%)</b>	<b>16 (25.0%)</b>
Alanine aminotransferase increased	1 (2.3%)	0	1 (20.0%)	0	1 (16.7%)	2 (3.1%)
Alkaline phosphatase increased	1 (2.3%)	0	0	0	0	1 (1.6%)
Aspartate aminotransferase increased	1 (2.3%)	0	0	0	0	1 (1.6%)
Creatinine increased	1 (2.3%)	0	0	0	0	1 (1.6%)
Serum amylase increased	10 (22.7%)	1 (7.1%)	0	0	0	11 (17.2%)
<b>Metabolism and nutrition disorders</b>	<b>3 (6.8%)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>3 (4.7%)</b>
Anorexia	2 (4.5%)	0	0	0	0	2 (3.1%)
Hypomagnesemia	1 (2.3%)	0	0	0	0	1 (1.6%)
<b>Musculoskeletal and connective tissue disorders</b>	<b>1 (2.3%)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1 (1.6%)</b>
Arthralgia	1 (2.3%)	0	0	0	0	1 (1.6%)
<b>Nervous system disorders</b>	<b>3 (6.8%)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>3 (4.7%)</b>
Aphonia	1 (2.3%)	0	0	0	0	1 (1.6%)
Dysgeusia	2 (4.5%)	0	0	0	0	2 (3.1%)
<b>Renal and urinary disorders</b>	<b>5 (11.4%)</b>	<b>2 (14.3%)</b>	<b>2 (40.0%)</b>	<b>0</b>	<b>2 (33.3%)</b>	<b>9 (14.1%)</b>
Proteinuria	5 (11.4%)	2 (14.3%)	1 (20.0%)	0	1 (16.7%)	8 (12.5%)
Renal insufficiency	0	0	1 (20.0%)	0	1 (16.7%)	1 (1.6%)
<b>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</b>	<b>0</b>	<b>1 (7.1%)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1 (1.6%)</b>
Dyspnoea	0	1 (7.1%)	0	0	0	1 (1.6%)
<b>Skin and subcutaneous tissue disorders</b>	<b>2 (4.5%)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>2 (3.1%)</b>
Pruritus	1 (2.3%)	0	0	0	0	1 (1.6%)
Rash acneiform	1 (2.3%)	0	0	0	0	1 (1.6%)

**TABLE 11. SUMMARY OF ALL ADVERSE EVENTS RELATED TO ATEZOLIZUMAB (N = 83). ALL RESULTS ARE SHOWN AS N (%) UNLESS OTHERWISE INDICATED.**

	<b>G1</b>	<b>G2</b>	<b>G3</b>	<b>G4</b>	<b>G3-G4</b>	<b>Total</b>
<b>All</b>	<b>48</b>	<b>22</b>	<b>12</b>	<b>1</b>	<b>13</b>	<b>83</b>
<b>Endocrine disorders</b>	3 (6.3%)	2 (9.1%)	0	0	0	5 (6.0%)
Hypothyroidism	3 (6.3%)	2 (9.1%)	0	0	0	5 (6.0%)
<b>Gastrointestinal disorders</b>	9 (18.8%)	3 (13.6%)	3 (25.0%)	1 (100.0%)	4 (30.8%)	16 (19.3%)
Diarrhoea	4 (8.3%)	2 (9.1%)	2 (16.7%)	1 (100.0%)	3 (23.1%)	9 (10.8%)
Dry mouth	1 (2.1%)	0	0	0	0	1 (1.2%)
Acute rectitis	0	0	1 (8.3%)	0	1 (7.7%)	1 (1.2%)
Mucositis oral	1 (2.1%)	0	0	0	0	1 (1.2%)
Nausea	2 (4.2%)	0	0	0	0	2 (2.4%)
Vomiting	1 (2.1%)	1 (4.5%)	0	0	0	2 (2.4%)
<b>General disorders and administration site conditions</b>	4 (8.3%)	3 (13.6%)	1 (8.3%)	0	1 (7.7%)	8 (9.6%)
Edema limbs	1 (2.1%)	0	1 (8.3%)	0	1 (7.7%)	2 (2.4%)
Fatigue	1 (2.1%)	2 (9.1%)	0	0	0	3 (3.6%)
Fever	2 (4.2%)	0	0	0	0	2 (2.4%)
Asthenia	0	1 (4.5%)	0	0	0	1 (1.2%)
<b>Hepatobiliary disorders</b>	2 (4.2%)	2 (9.1%)	0	0	0	4 (4.8%)
Hepatic event, unspecified	1 (2.1%)	1 (4.5%)	0	0	0	2 (2.4%)
Hepatitis	1 (2.1%)	1 (4.5%)	0	0	0	2 (2.4%)
<b>Infections and infestations</b>	0	0	1 (8.3%)	0	1 (7.7%)	1 (1.2%)



Upper respiratory infection	0	0	1 (8.3%)	0	1 (7.7%)	1 (1.2%)
<b>Investigations</b>	6 (12.5%)	4 (18.2%)	2 (16.7%)	0	2 (15.4%)	12 (14.5%)
Creatinine increased	1 (2.1%)	0	0	0	0	1 (1.2%)
GGT increased	1 (2.1%)	1 (4.5%)	0	0	0	2 (2.4%)
Lipase increased	2 (4.2%)	0	0	0	0	2 (2.4%)
Serum amylase increased	2 (4.2%)	3 (13.6%)	2 (16.7%)	0	2 (15.4%)	7 (8.4%)
<b>Metabolism and nutrition disorders</b>	2 (4.2%)	0	0	0	0	2 (2.4%)
Anorexia	2 (4.2%)	0	0	0	0	2 (2.4%)
<b>Musculoskeletal and connective tissue disorders</b>	3 (6.3%)	1 (4.5%)	2 (16.7%)	0	2 (15.4%)	6 (7.2%)
Arthralgia	1 (2.1%)	1 (4.5%)	1 (8.3%)	0	1 (7.7%)	3 (3.6%)
Arthritis	0	0	1 (8.3%)	0	1 (7.7%)	1 (1.2%)
Myalgia	1 (2.1%)	0	0	0	0	1 (1.2%)
Pain in extremity	1 (2.1%)	0	0	0	0	1 (1.2%)
<b>Nervous system disorders</b>	1 (2.1%)	0	0	0	0	1 (1.2%)
Dizziness	1 (2.1%)	0	0	0	0	1 (1.2%)
<b>Renal and urinary disorders</b>	2 (4.2%)	1 (4.5%)	2 (16.7%)	0	2 (15.4%)	5 (6.0%)
Proteinuria	1 (2.1%)	0	0	0	0	1 (1.2%)
Nephritis	1 (2.1%)	1 (4.5%)	2 (16.7%)	0	2 (15.4%)	4 (4.8%)
<b>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</b>	2 (4.2%)	0	0	0	0	2 (2.4%)
Occasional haemoptysis	2 (4.2%)	0	0	0	0	2 (2.4%)
<b>Skin and subcutaneous tissue disorders</b>	14 (29.2%)	6 (27.3%)	1 (8.3%)	0	1 (7.7%)	21 (25.3%)
Dry skin	3 (6.3%)	0	0	0	0	3 (3.6%)
Pruritus	7 (14.6%)	3 (13.6%)	1 (8.3%)	0	1 (7.7%)	11 (13.3%)
Rash acneiform	1 (2.1%)	2 (9.1%)	0	0	0	3 (3.6%)
Skin toxicity	2 (4.2%)	0	0	0	0	2 (2.4%)
Cutaneous reaction in hands	1 (2.1%)	0	0	0	0	1 (1.2%)
Itch in scalp	0	1 (4.5%)	0	0	0	1 (1.2%)

**TABLE 12. SUMMARY OF ALL ADVERSE EVENTS RELATED TO BEVACIZUMAB (N = 74). ALL RESULTS ARE SHOWN AS N (%) UNLESS OTHERWISE INDICATED.**

	G1	G2	G3	G4	G3-G4	Total
<b>All</b>	<b>33</b>	<b>28</b>	<b>12</b>	<b>1</b>	<b>13</b>	<b>74</b>
<b>Blood and lymphatic system disorders</b>	0	1 (3.6%)	0	0	0	1 (1.4%)
Thrombophlebitis in left leg	0	1 (3.6%)	0	0	0	1 (1.4%)
<b>Cardiac disorders</b>	0	0	1 (8.3%)	0	1 (7.7%)	1 (1.4%)
Myocardial infarction	0	0	1 (8.3%)	0	1 (7.7%)	1 (1.4%)
<b>Gastrointestinal disorders</b>	8 (24.2%)	2 (7.1%)	1 (8.3%)	1 (100.0%)	2 (15.4%)	12 (16.2%)
Anal fistula	0	0	1 (8.3%)	0	1 (7.7%)	1 (1.4%)
Constipation	0	1 (3.6%)	0	0	0	1 (1.4%)
Gastric perforation	0	0	0	1 (100.0%)	1 (7.7%)	1 (1.4%)
Glossitis	2 (6.1%)	0	0	0	0	2 (2.7%)
Gingival pain	1 (3.0%)	0	0	0	0	1 (1.4%)
Mucositis oral	2 (6.1%)	0	0	0	0	2 (2.7%)
Oral haemorrhage	1 (3.0%)	0	0	0	0	1 (1.4%)
Periodontal disease	1 (3.0%)	1 (3.6%)	0	0	0	2 (2.7%)
Toothache	1 (3.0%)	0	0	0	0	1 (1.4%)
<b>General disorders and administration site conditions</b>	1 (3.0%)	0	0	0	0	1 (1.4%)
Edema limbs	1 (3.0%)	0	0	0	0	1 (1.4%)
<b>Injury, poisoning and procedural complications</b>	1 (3.0%)	0	0	0	0	1 (1.4%)
Wound complication	1 (3.0%)	0	0	0	0	1 (1.4%)
<b>Musculoskeletal and connective tissue disorders</b>	2 (6.1%)	0	0	0	0	2 (2.7%)
Back pain	1 (3.0%)	0	0	0	0	1 (1.4%)
Neck pain	1 (3.0%)	0	0	0	0	1 (1.4%)
<b>Renal and urinary disorders</b>	12 (36.4%)	14 (50.0%)	2 (16.7%)	0	2 (15.4%)	28 (37.8%)
Proteinuria	12 (36.4%)	14 (50.0%)	2 (16.7%)	0	2 (15.4%)	28 (37.8%)
<b>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</b>	3 (9.1%)	0	0	0	0	3 (4.1%)
Epistaxis	3 (9.1%)	0	0	0	0	3 (4.1%)



<b>Vascular disorders</b>	6 (18.2%)	11 (39.3%)	8 (66.7%)	0	8 (61.5%)	25 (33.8%)
Arterial thromboembolism	0	0	1 (8.3%)	0	1 (7.7%)	1 (1.4%)
Hypertension	6 (18.2%)	11 (39.3%)	6 (50.0%)	0	6 (46.2%)	23 (31.1%)
AAA – suspected contained rupture	0	0	1 (8.3%)	0	1 (7.7%)	1 (1.4%)

**TABLE 13. SUMMARY OF ALL ADVERSE EVENTS NOT RELATED TO IMP (N = 424). ALL RESULTS ARE SHOWN AS N (%) UNLESS OTHERWISE INDICATED.**

	<b>G1</b>	<b>G2</b>	<b>G3</b>	<b>G4</b>	<b>G3-G4</b>	<b>Total</b>
<b>All</b>	<b>208</b>	<b>152</b>	<b>62</b>	<b>2</b>	<b>64</b>	<b>424</b>
<b>Blood and lymphatic system disorders</b>	4 (1.9%)	2 (1.3%)	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)	7 (1.7%)
Anaemia	4 (1.9%)	2 (1.3%)	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)	7 (1.7%)
<b>Cardiac disorders</b>	0	4 (2.6%)	2 (3.2%)	0	2 (3.1%)	6 (1.4%)
Atrial fibrillation	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.2%)
Cardiogenic shock	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)	1 (0.2%)
Valvular heart disease	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.2%)
Heart disease, unspecified	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.2%)
Chest pain - cardiac	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.2%)
Myocardial infarction	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)	1 (0.2%)
<b>Ear and labyrinth disorders</b>	1 (0.5%)	2 (1.3%)	0	0	0	3 (0.7%)
Hearing loss	1 (0.5%)	1 (0.7%)	0	0	0	2 (0.5%)
Vertigo	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.2%)
<b>Eye disorders</b>	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.2%)
Glaucoma	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.2%)
<b>Gastrointestinal disorders</b>	38 (18.3%)	8 (5.3%)	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)	47 (11.1%)
Abdominal pain	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)	1 (0.2%)
Bloating	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.2%)
Constipation	3 (1.4%)	0	0	0	0	3 (0.7%)
Diarrhoea	6 (2.9%)	0	0	0	0	6 (1.4%)
Dry mouth	1 (0.5%)	1 (0.7%)	0	0	0	2 (0.5%)
Dyspepsia	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.2%)
Dysphagia	2 (1.0%)	0	0	0	0	2 (0.5%)
Gastroesophageal reflux disease	1 (0.5%)	1 (0.7%)	0	0	0	2 (0.5%)
Chronic epigastralgia	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.2%)
Odynophagia	2 (1.0%)	1 (0.7%)	0	0	0	3 (0.7%)
Loss of taste	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.2%)
Occasional constipation	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.2%)
Sphincter incontinence	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.2%)
Gastrointestinal pain	2 (1.0%)	1 (0.7%)	0	0	0	3 (0.7%)
Mucositis oral	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.2%)
Nausea	7 (3.4%)	0	0	0	0	7 (1.7%)
Periodontal disease	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.2%)
Rectal haemorrhage	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.2%)
Rectal pain	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.2%)
Stomach pain	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.2%)
Vomiting	5 (2.4%)	1 (0.7%)	0	0	0	6 (1.4%)
Feeling of early fullness	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.2%)
<b>General disorders and administration site conditions</b>	25 (12.0%)	4 (2.6%)	3 (4.8%)	1 (50.0%)	4 (6.3%)	33 (7.8%)
Fatigue	13 (6.3%)	1 (0.7%)	3 (4.8%)	1 (50.0%)	4 (6.3%)	18 (4.2%)
Fever	4 (1.9%)	1 (0.7%)	0	0	0	5 (1.2%)
Flu like symptoms	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.2%)
Gingivorrhagia	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.2%)
Pain due to vaccine	2 (1.0%)	0	0	0	0	2 (0.5%)
Expectoration, with occasional hematic content	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.2%)
Ischemic hepatitis	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.2%)
Non-cardiac chest pain	2 (1.0%)	0	0	0	0	2 (0.5%)
Pain	1 (0.5%)	1 (0.7%)	0	0	0	2 (0.5%)
<b>Hepatobiliary disorders</b>	0	0	2 (3.2%)	0	2 (3.1%)	2 (0.5%)
Cholecystitis	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)	1 (0.2%)



	G1	G2	G3	G4	G3-G4	Total
<b>All</b>	<b>208</b>	<b>152</b>	<b>62</b>	<b>2</b>	<b>64</b>	<b>424</b>
Cholangitis	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)	1 (0.2%)
<b>Immune system disorders</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1 (1.6%)</b>	<b>0</b>	<b>1 (1.6%)</b>	<b>1 (0.2%)</b>
Anaphylaxis	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)	1 (0.2%)
<b>Infections and infestations</b>	<b>11 (5.3%)</b>	<b>15 (9.9%)</b>	<b>2 (3.2%)</b>	<b>1 (50.0%)</b>	<b>3 (4.7%)</b>	<b>29 (6.8%)</b>
Bronchial infection	1 (0.5%)	1 (0.7%)	0	0	0	2 (0.5%)
COVID-19 infection	3 (1.4%)	3 (2.0%)	2 (3.2%)	0	2 (3.1%)	8 (1.9%)
Cellulitis in toe	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.2%)
Respiratory infection, unspecified	2 (1.0%)	0	0	0	0	2 (0.5%)
Pharyngitis	1 (0.5%)	2 (1.3%)	0	0	0	3 (0.7%)
Sepsis	0	0	0	1 (50.0%)	1 (1.6%)	1 (0.2%)
Tooth infection	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.2%)
Upper respiratory infection	0	6 (3.9%)	0	0	0	6 (1.4%)
Urinary tract infection	2 (1.0%)	1 (0.7%)	0	0	0	3 (0.7%)
Vulval infection	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.2%)
Herpes zóster	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.2%)
<b>Injury, poisoning and procedural complications</b>	<b>0</b>	<b>3 (2.0%)</b>	<b>1 (1.6%)</b>	<b>0</b>	<b>1 (1.6%)</b>	<b>4 (0.9%)</b>
Dermatitis radiation	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.2%)
Fall	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.2%)
Hip fracture	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)	1 (0.2%)
Tooth fracture	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.2%)
<b>Investigations</b>	<b>16 (7.7%)</b>	<b>12 (7.9%)</b>	<b>5 (8.1%)</b>	<b>0</b>	<b>5 (7.8%)</b>	<b>33 (7.8%)</b>
Alanine aminotransferase increased	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.2%)
Aspartate aminotransferase increased	2 (1.0%)	0	0	0	0	2 (0.5%)
Cholesterol high	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.2%)
Creatinine increased	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.2%)
GGT increased	1 (0.5%)	4 (2.6%)	2 (3.2%)	0	2 (3.1%)	7 (1.7%)
INR increased	0	2 (1.3%)	2 (3.2%)	0	2 (3.1%)	4 (0.9%)
Lipase increased	1 (0.5%)	1 (0.7%)	0	0	0	2 (0.5%)
Platelet count decreased	8 (3.8%)	1 (0.7%)	0	0	0	9 (2.1%)
Serum amylase increased	1 (0.5%)	2 (1.3%)	0	0	0	3 (0.7%)
Weight gain	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)	1 (0.2%)
Weight loss	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.2%)
White blood cell decreased	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.2%)
<b>Metabolism and nutrition disorders</b>	<b>17 (8.2%)</b>	<b>16 (10.5%)</b>	<b>1 (1.6%)</b>	<b>0</b>	<b>1 (1.6%)</b>	<b>34 (8.0%)</b>
Anorexia	2 (1.0%)	6 (3.9%)	0	0	0	8 (1.9%)
Hyperglycaemia	2 (1.0%)	6 (3.9%)	0	0	0	8 (1.9%)
Hyperkalaemia	3 (1.4%)	4 (2.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)	8 (1.9%)
Hypertriglyceridemia	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.2%)
Hyperuricemia	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.2%)
Hypomagnesemia	2 (1.0%)	0	0	0	0	2 (0.5%)
Hyponatremia	5 (2.4%)	0	0	0	0	5 (1.2%)
Hyporexia	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.2%)
<b>Musculoskeletal and connective tissue disorders</b>	<b>22 (10.6%)</b>	<b>15 (9.9%)</b>	<b>3 (4.8%)</b>	<b>0</b>	<b>3</b>	<b>40 (9.4%)</b>
Arthralgia	1 (0.5%)	2 (1.3%)	0	0	0	3 (0.7%)
Back pain	4 (1.9%)	2 (1.3%)	0	0	0	6 (1.4%)
Bone pain	4 (1.9%)	2 (1.3%)	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)	7 (1.7%)
Chest wall pain	2 (1.0%)	2 (1.3%)	0	0	0	4 (0.9%)
Flank pain	0	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)	2 (0.5%)
Generalized muscle weakness	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)	1 (0.2%)
Joint pain	4 (1.9%)	1 (0.7%)	0	0	0	5 (1.2%)
Muscular pain	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.2%)
Myalgia	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.2%)
Neck pain	1 (0.5%)	2 (1.3%)	0	0	0	3 (0.7%)
Osteonecrosis	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.2%)
Pain in extremity	5 (2.4%)	1 (0.7%)	0	0	0	6 (1.4%)
<b>Neoplasms benign, malignant and unspecified</b>	<b>0</b>	<b>1 (0.7%)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1 (0.2%)</b>
Tumour pain	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.2%)



	G1	G2	G3	G4	G3-G4	Total
<b>All</b>	<b>208</b>	<b>152</b>	<b>62</b>	<b>2</b>	<b>64</b>	<b>424</b>
<b>Nervous system disorders</b>	11 (5.3%)	3 (2.0%)	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)	15 (3.5%)
Aphonia	2 (1.0%)	0	0	0	0	2 (0.5%)
Dizziness	1 (0.5%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)	2 (0.5%)
Headache	3 (1.4%)	3 (2.0%)	0	0	0	6 (1.4%)
Epilepsy	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.2%)
Writing aphasia	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.2%)
Paraesthesia	3 (1.4%)	0	0	0	0	3 (0.7%)
<b>Psychiatric disorders</b>	6 (2.9%)	2 (1.3%)	0	0	0	8 (1.9%)
Anxiety	4 (1.9%)	0	0	0	0	4 (0.9%)
Depression	0	2 (1.3%)	0	0	0	2 (0.5%)
Insomnia	2 (1.0%)	0	0	0	0	2 (0.5%)
<b>Renal and urinary disorders</b>	6 (2.9%)	3 (2.0%)	0	0	0	9 (2.1%)
Dysuria	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.2%)
Haematuria	2 (1.0%)	0	0	0	0	2 (0.5%)
Proteinuria	1 (0.5%)	2 (1.3%)	0	0	0	3 (0.7%)
Nephritis	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.2%)
Acute oligoanuric renal failure	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.2%)
Urinary urgency	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.2%)
<b>Reproductive system and breast disorders</b>	6 (2.9%)	2 (1.3%)	0	0	0	8 (1.9%)
Dyspareunia	2 (1.0%)	0	0	0	0	2 (0.5%)
Prostatic obstruction	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.2%)
Vaginal dryness	4 (1.9%)	1 (0.7%)	0	0	0	5 (1.2%)
<b>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</b>	25 (12.0%)	16 (10.5%)	4 (6.5%)	0	4 (6.3%)	45 (10.6%)
Bronchospasm	0	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)	2 (0.5%)
Cough	5 (2.4%)	5 (3.3%)	0	0	0	10 (2.4%)
Dyspnoea	12 (5.8%)	4 (2.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)	17 (4.0%)
Epistaxis	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.2%)
Hoarseness	2 (1.0%)	0	0	0	0	2 (0.5%)
Productive cough	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.2%)
Pulmonary hypertension	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.2%)
Aspiration bronchopneumonia	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)	1 (0.2%)
Bronchial stenosis	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.2%)
Rhinitis	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.2%)
Acute exacerbation of COPD	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)	1 (0.2%)
Haemoptysis	1 (0.5%)	1 (0.7%)	0	0	0	2 (0.5%)
Respiratory insufficiency	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.2%)
Exacerbation of COPD	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.2%)
Rhinorrhoea	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.2%)
Sore throat	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.2%)
Respiratory failure	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.2%)
<b>Skin and subcutaneous tissue disorders</b>	8 (3.8%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)	9 (2.1%)
Pruritus	3 (1.4%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)	4 (0.9%)
Itching	3 (1.4%)	0	0	0	0	3 (0.7%)
Skin dryness	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.2%)
Folliculitis	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.2%)
<b>Vascular disorders</b>	12 (5.8%)	42 (27.6%)	32 (51.6%)	0	32 (50.0%)	86 (20.3%)
Arterial thromboembolism	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.2%)
Hematoma	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.2%)
Hypertension	10 (4.8%)	39 (25.7%)	32 (51.6%)	0	32 (50.0%)	81 (19.1%)
Thromboembolic event	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.2%)
Peripheral arterial disease	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.2%)
Right leg pain	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.2%)
<b>Surgical and medical procedures</b>	0	1 (0.7%)	2 (3.2%)	0	2 (3.1%)	3 (0.7%)
Dental intervention	0	1 (0.7%)	0	0	0	1 (0.2%)
Total hip prosthesis dislocation	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)	1 (0.2%)
Surgical revision of prosthesis due to osteosynthesis shift	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)	1 (0.2%)



### **Acontecimientos adversos graves (AAG)**

La insuficiencia renal de grado 3 y la proteinuria de grado 3 fueron los únicos AAG observados en asociación tanto con Atezolizumab como con Bevacizumab.

Se notificaron un total de 8 EAS relacionados con Atezolizumab (Tabla 14). Los sistemas más frecuentemente afectados fueron el renal y urinario (50,0%) y el gastrointestinal (25,0%). Cinco de los ocho acontecimientos (62,5%) se clasificaron como de grado 3 ó 4.

En cuanto a Bevacizumab (Tabla 15), se notificaron 5 AAG, entre ellos un infarto de miocardio, una perforación gástrica, un caso de diverticulitis aguda y dos acontecimientos relacionados con los vasos sanguíneos. Todos fueron calificados como de grado 3 o 4.

Además, 19 AAG se consideraron no relacionados con los medicamentos en investigación (Tabla 16). La mayoría fueron de grado 3 (84,2%) y afectaron a diversas clases de órganos, sobre todo infecciones (25,0%) y complicaciones quirúrgicas o de procedimiento (18,7%).

**TABLE 14. SUMMARY OF ALL SERIOUS ADVERSE EVENTS RELATED TO ATEZOLIZUMAB (N = 8). ALL RESULTS ARE SHOWN AS N (%) UNLESS OTHERWISE INDICATED.**

	G1	G2	G3	G4	G3-G4	Total
<b>All</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>4</b>	<b>1</b>	<b>5</b>	<b>8</b>
<b>Gastrointestinal disorders</b>	0	0	1 (25.0%)	1 (100.0%)	2 (40.0%)	2 (25.0%)
Diarrhoea	0	0	1 (25.0%)	0	1 (20.0%)	1 (12.5%)
Gastrointestinal toxicity	0	0	0	1 (100.0%)	1 (20.0%)	1 (12.5%)
<b>Hepatobiliary disorders</b>	0	1 (50.0%)	0	0	0	1 (12.5%)
Hepatitis	0	1 (50.0%)	0	0	0	1 (12.5%)
<b>Infections and infestations</b>	0	0	1 (25.0%)	0	1 (20.0%)	1 (12.5%)
Respiratory infection	0	0	1 (25.0%)	0	1 (20.0%)	1 (12.5%)
<b>Renal and urinary disorders</b>	1 (100.0%)	1 (50.0%)	2 (50.0%)	0	2 (40.0%)	4 (50.0%)
Nephrotic syndrome	0	0	1 (25.0%)	0	1 (20.0%)	1 (12.5%)
Nephritis	1 (100.0%)	1 (50.0%)	1 (25.0%)	0	1 (20.0%)	3 (37.5%)

**TABLE 15. SUMMARY OF ALL SERIOUS ADVERSE EVENTS RELATED TO BEVACIZUMAB (N = 5). ALL RESULTS ARE SHOWN AS N (%) UNLESS OTHERWISE INDICATED.**

	G1	G2	G3	G4	G3-G4	Total
<b>All</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>5</b>	<b>5</b>
<b>Cardiac disorders</b>	0	0	1 (33.3%)	0	1 (20.0%)	1 (20.0%)
Myocardial infarction	0	0	1 (33.3%)	0	1 (20.0%)	1 (20.0%)
<b>Gastrointestinal disorders</b>	0	0	0	1 (50.0%)	1 (20.0%)	1 (20.0%)
Gastric perforation	0	0	0	1 (50.0%)	1 (20.0%)	1 (20.0%)
<b>Infections and infestations</b>	0	0	0	1 (50.0%)	1 (20.0%)	1 (20.0%)
Acute diverticulitis	0	0	0	1 (50.0%)	1 (20.0%)	1 (20.0%)
<b>Vascular disorders</b>	0	0	2 (66.7%)	0	2 (40.0%)	2 (40.0%)
AAA – suspected contained rupture	0	0	1 (33.3%)	0	1 (20.0%)	1 (20.0%)
Left leg thrombophlebitis	0	0	1 (33.3%)	0	1 (20.0%)	1 (20.0%)

**TABLE 16. SUMMARY OF ALL SERIOUS ADVERSE EVENTS NOT RELATED TO IMP (N = 21). ALL RESULTS ARE SHOWN AS N (%) UNLESS OTHERWISE INDICATED.**

	G1	G2	G3	G4	G3-G4	Total
<b>All</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>16</b>	<b>1</b>	<b>17</b>	<b>19</b>
<b>Cardiac disorders</b>	0	0	2 (12.5%)	0	2 (11.8%)	2 (10.5%)
Cardiogenic shock	0	0	1 (6.2%)	0	1 (5.9%)	1 (5.3%)
Myocardial infarction	0	0	1 (6.2%)	0	1 (5.9%)	1 (5.3%)
<b>Hepatobiliary disorders</b>	0	0	2 (12.5%)	0	2 (11.8%)	2 (10.5%)
Cholecystitis	0	0	1 (6.2%)	0	1 (5.9%)	1 (5.3%)





Cholangitis	0	0	1 (6.2%)	0	1 (5.9%)	1 (5.3%)
<b>Investigations</b>	0	0	1 (6.2%)	0	1 (5.9%)	1 (5.3%)
Renal biopsy	0	0	1 (6.2%)	0	1 (5.9%)	1 (5.3%)
<b>Infections and infestations</b>	0	1 (100.0%)	4 (25.0%)	0	4 (23.5%)	5 (26.3%)
Bronchial infection	0	1 (100.0%)	0	0	0	1 (5.3%)
COVID-19 infection	0	0	2 (12.5%)	0	2 (11.8%)	2 (10.5%)
Sepsis	0	0	2 (12.5%)	0	2 (11.8%)	2 (10.5%)
<b>Injury, poisoning and procedural complications</b>	0	0	1 (6.2%)	0	1 (5.9%)	1 (5.3%)
Hip fracture	0	0	1 (6.2%)	0	1 (5.9%)	1 (5.3%)
<b>Vascular disorders</b>	0	0	1 (6.2%)	0	1 (5.9%)	1 (5.3%)
Hypotension	0	0	1 (6.2%)	0	1 (5.9%)	1 (5.3%)
<b>Nervous system disorders</b>	1 (100.0%)	0	0	0	0	1 (5.3%)
Epilepsy	1 (100.0%)	0	0	0	0	1 (5.3%)
<b>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</b>	0	0	2 (12.5%)	1 (100.0%)	3 (17.6%)	3 (15.8%)
Bronchospasm	0	0	1 (6.2%)	0	1 (5.9%)	1 (5.3%)
Aspiration bronchopneumonia	0	0	1 (6.2%)	0	1 (5.9%)	1 (5.3%)
Respiratory failure	0	0	0	1 (100.0%)	1 (5.9%)	1 (5.3%)
<b>Surgical and medical procedures</b>	0	0	3 (18.7%)	0	3 (17.6%)	3 (15.8%)
Total hip prosthesis dislocation	0	0	1 (6.2%)	0	1 (5.9%)	1 (5.3%)
Acetabular revision surgery	0	0	1 (6.2%)	0	1 (5.9%)	1 (5.3%)
Surgical due to osteosynthesis shift	0	0	1 (6.2%)	0	1 (5.9%)	1 (5.3%)

## Apéndices

**TABLE A2. SUMMARY OF ALL ADVERSE EVENTS (N = 647). ALL RESULTS ARE SHOWN AS N (%) UNLESS OTHERWISE INDICATED.**

	G1	G2	G3	G4	G3-G4	Total
<b>All</b>	<b>333</b>	<b>216</b>	<b>91</b>	<b>5</b>	<b>96</b>	<b>645</b>
<b>Blood and lymphatic system disorders</b>	4	3	1	0	1	8
Anaemia	4	2	1	0	1	7
Thrombophlebitis in left leg	0	1	0	0	0	1
<b>Cardiac disorders</b>	0	4	3	0	3	7
Atrial fibrillation	0	1	0	0	0	1
Cardiogenic shock	0	0	1	0	1	1
Valvular heart disease	0	1	0	0	0	1
Heart disease, unspecified	0	1	0	0	0	1
Chest pain - cardiac	0	1	0	0	0	1
Myocardial infarction	0	0	2	0	2	2
<b>Ear and labyrinth disorders</b>	1	2	0	0	0	3
Hearing loss	1	1	0	0	0	2
Vertigo	0	1	0	0	0	1
<b>Eye disorders</b>	0	1	0	0	0	1
Glaucoma	0	1	0	0	0	1
<b>Endocrine disorders</b>	3	2	0	0	0	5
Hypothyroidism	3	2	0	0	0	5
<b>Gastrointestinal disorders</b>	61	17	5	2	7	85
Abdominal pain	0	0	1	0	1	1
Acute rectitis	0	0	1	0	1	1
Anal fistula	0	0	1	0	1	1
Bloating	1	0	0	0	0	1
Chronic epigastralgia	0	1	0	0	0	1
Constipation	3	1	0	0	0	4
Diarrhoea	14	3	2	1	3	20
Dry mouth	2	1	0	0	0	3
Dyspepsia	1	0	0	0	0	1
Dysphagia	2	0	0	0	0	2
Feeling of early fullness	1	0	0	0	0	1
Flatulence	1	0	0	0	0	1
Gastric perforation	0	0	0	1	1	1



Gastroesophageal reflux disease	1	1	0	0	0	2
Gastrointestinal pain	2	2	0	0	0	4
Gingival pain	1	0	0	0	0	1
Glossitis	2	0	0	0	0	2
Loss of taste	1	0	0	0	0	1
Mucositis oral	4	1	0	0	0	5
Nausea	9	1	0	0	0	10
Occasional constipation	1	0	0	0	0	1
Odynophagia	2	1	0	0	0	3
Oral haemorrhage	1	0	0	0	0	1
Periodontal disease	1	2	0	0	0	3
Rectal haemorrhage	1	0	0	0	0	1
Rectal pain	0	1	0	0	0	1
Sphincter incontinence	1	0	0	0	0	1
Stomach pain	1	0	0	0	0	1
Toothache	1	0	0	0	0	1
Vomiting	7	2	0	0	0	9
<b>General disorders and administration site conditions</b>	<b>40</b>	<b>12</b>	<b>6</b>	<b>1</b>	<b>7</b>	<b>59</b>
Asthenia	0	1	0	0	0	1
Edema limbs	2	0	1	0	1	3
Expectoration, with occasional hematic content	1	0	0	0	0	1
Fatigue	24	8	5	1	6	38
Fever	6	1	0	0	0	7
Flu like symptoms	1	0	0	0	0	1
Gingivorrhagia	1	0	0	0	0	1
Ischemic hepatitis	0	1	0	0	0	1
Non-cardiac chest pain	2	0	0	0	0	2
Pain	1	1	0	0	0	2
Pain due to vaccine	2	0	0	0	0	2
<b>Hepatobiliary disorders</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>6</b>
Cholecystitis	0	0	1	0	1	1
Cholangitis	0	0	1	0	1	1
Hepatic event, unspecified	1	1	0	0	0	2
Hepatitis	1	1	0	0	0	2
<b>Immune system disorders</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>1</b>
Anaphylaxis	0	0	1	0	1	1
<b>Infections and infestations</b>	<b>11</b>	<b>15</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>5</b>	<b>31</b>
Acute diverticulitis	0	0	0	1	1	1
Bronchial infection	1	1	0	0	0	2
Cellulitis in toe	1	0	0	0	0	1
COVID-19 infection	3	3	2	0	2	8
Herpes zóster	0	1	0	0	0	1
Pharyngitis	1	2	0	0	0	3
Respiratory infection, unspecified	2	0	0	0	0	2
Sepsis	0	0	0	1	1	1
Tooth infection	0	1	0	0	0	1
Upper respiratory infection	0	6	1	0	1	7
Urinary tract infection	2	1	0	0	0	3
Vulval infection	1	0	0	0	0	1
<b>Injury, poisoning and procedural complications</b>	<b>1</b>	<b>4</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>6</b>
Dermatitis radiation	0	2	0	0	0	2
Fall	0	1	0	0	0	1
Hip fracture	0	0	1	0	1	1
Tooth fracture	0	1	0	0	0	1
Wound complication	1	0	0	0	0	1
<b>Investigations</b>	<b>36</b>	<b>17</b>	<b>8</b>	<b>0</b>	<b>8</b>	<b>61</b>
Alanine aminotransferase increased	2	0	1	0	1	3



Alkaline phosphatase increased	1	0	0	0	0	1
Aspartate aminotransferase increased	3	0	0	0	0	3
Cholesterol high	0	1	0	0	0	1
Creatinine increased	2	1	0	0	0	3
GGT increased	2	5	2	0	2	9
INR increased	0	2	2	0	2	4
Lipase increased	3	1	0	0	0	4
Platelet count decreased	8	1	0	0	0	9
Serum amylase increased	13	6	2	0	2	21
Weight gain	0	0	1	0	1	1
Weight loss	1	0	0	0	0	1
White blood cell decreased	1	0	0	0	0	1
<b>Metabolism and nutrition disorders</b>	<b>22</b>	<b>16</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>39</b>
Anorexia	6	6	0	0	0	12
Hyperglycaemia	2	6	0	0	0	8
Hyperkalaemia	3	4	1	0	1	8
Hypertriglyceridemia	1	0	0	0	0	1
Hyperuricemia	1	0	0	0	0	1
Hypomagnesemia	3	0	0	0	0	3
Hyponatremia	5	0	0	0	0	5
Hyporexia	1	0	0	0	0	1
<b>Musculoskeletal and connective tissue disorders</b>	<b>28</b>	<b>16</b>	<b>5</b>	<b>0</b>	<b>5</b>	<b>49</b>
Arthralgia	3	3	1	0	1	7
Arthritis	0	0	1	0	1	1
Back pain	5	2	0	0	0	7
Bone pain	4	2	1	0	1	7
Chest wall pain	2	2	0	0	0	4
Flank pain	0	1	1	0	1	2
Generalized muscle weakness	0	0	1	0	1	1
Joint pain	4	1	0	0	0	5
Muscular pain	0	1	0	0	0	1
Myalgia	2	0	0	0	0	2
Neck pain	2	2	0	0	0	4
Osteonecrosis	0	1	0	0	0	1
Pain in extremity	6	1	0	0	0	7
<b>Neoplasms benign, malignant and unspecified</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>
Tumour pain	0	1	0	0	0	1
<b>Nervous system disorders</b>	<b>15</b>	<b>3</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>19</b>
Aphonia	3	0	0	0	0	3
Dizziness	2	0	1	0	1	3
Dysgeusia	2	0	0	0	0	2
Epilepsy	1	0	0	0	0	1
Headache	3	3	0	0	0	6
Paraesthesia	3	0	0	0	0	3
Writing aphasia	1	0	0	0	0	1
<b>Psychiatric disorders</b>	<b>6</b>	<b>2</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>8</b>
Anxiety	4	0	0	0	0	4
Depression	0	2	0	0	0	2
Insomnia	2	0	0	0	0	2
<b>Renal and urinary disorders</b>	<b>25</b>	<b>20</b>	<b>6</b>	<b>0</b>	<b>6</b>	<b>51</b>
Acute oligoanuric renal failure	0	1	0	0	0	1
Dysuria	1	0	0	0	0	1
Haematuria	2	0	0	0	0	2
Nephritis	2	1	2	0	2	5
Proteinuria	19	18	3	0	3	40
Renal insufficiency	0	0	1	0	1	1
Urinary urgency	1	0	0	0	0	1



<b>Reproductive system and breast disorders</b>	6	2	0	0	0	8
Dyspareunia	2	0	0	0	0	2
Prostatic obstruction	0	1	0	0	0	1
Vaginal dryness	4	1	0	0	0	5
<b>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</b>	30	17	4	0	4	51
Acute exacerbation of COPD	0	0	1	0	1	1
Aspiration bronchopneumonia	0	0	1	0	1	1
Bronchial stenosis	0	1	0	0	0	1
Bronchospasm	0	1	1	0	1	2
Cough	5	5	0	0	0	10
Dyspnoea	12	5	1	0	1	18
Epistaxis	4	0	0	0	0	4
Exacerbation of COPD	0	1	0	0	0	1
Haemoptysis	1	1	0	0	0	2
Hoarseness	2	0	0	0	0	2
Occasional haemoptysis	2	0	0	0	0	2
Productive cough	1	0	0	0	0	1
Pulmonary hypertension	0	1	0	0	0	1
Respiratory failure	0	1	0	0	0	1
Respiratory insufficiency	0	1	0	0	0	1
Rhinitis	1	0	0	0	0	1
Rhinorrhoea	1	0	0	0	0	1
Sore throat	1	0	0	0	0	1
<b>Skin and subcutaneous tissue disorders</b>	24	6	2	0	2	32
Cutaneous reaction in hands	1	0	0	0	0	1
Dry skin	3	0	0	0	0	3
Folliculitis	1	0	0	0	0	1
Itch in scalp	0	1	0	0	0	1
Itching	3	0	0	0	0	3
Pruritus	11	3	2	0	2	16
Rash acneiform	2	2	0	0	0	4
Skin dryness	1	0	0	0	0	1
Skin toxicity	2	0	0	0	0	2
<b>Vascular disorders</b>	18	53	40	0	40	111
AAA – suspected contained rupture	0	0	1	0	1	1
Arterial thromboembolism	0	1	1	0	1	2
Hematoma	1	0	0	0	0	1
Hypertension	16	50	38	0	38	104
Peripheral arterial disease	0	1	0	0	0	1
Right leg pain	1	0	0	0	0	1
Thromboembolic event	0	1	0	0	0	1
<b>Surgical and medical procedures</b>	0	1	2	0	2	3
Dental intervention	0	1	0	0	0	1
Total hip prosthesis dislocation	0	0	1	0	1	1
Surgical revision of prosthesis due to osteosynthesis shift	0	0	1	0	1	1

**TABLE A2. SUMMARY OF ALL SERIOUS ADVERSE EVENTS (N = 80). ALL RESULTS ARE SHOWN AS N (%) UNLESS OTHERWISE INDICATED.**

	G1	G2	G3	G4	G3-G4	Total
<b>All</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>25</b>	<b>4</b>	<b>29</b>	<b>34</b>
<b>Cardiac disorders</b>	0	0	3	0	3	3
Cardiogenic shock	0	0	1	0	1	1
Myocardial infarction	0	0	2	0	2	2
<b>Gastrointestinal disorders</b>	0	0	1	2	3	3
Diarrhoea	0	0	1	0	1	1
Gastrointestinal toxicity	0	0	0	1	1	1
Gastric perforation	0	0	0	1	1	1



<b>Hepatobiliary disorders</b>	0	1	2	0	2	3
Cholecystitis	0	0	1	0	1	1
Cholangitis	0	0	1	0	1	1
Hepatitis	0	1	0	0	0	1
<b>Investigations</b>	0	0	1	0	1	1
Renal biopsy	0	0	1	0	1	1
<b>Infections and infestations</b>	0	1	5	1	6	7
Bronchial infection	0	1	0	0	0	1
COVID-19 infection	0	0	2	0	2	2
Sepsis	0	0	2	0	2	2
Acute diverticulitis	0	0	0	1	1	1
Respiratory infection	0	0	1	0	1	1
<b>Injury, poisoning and procedural complications</b>	0	0	1	0	1	1
Hip fracture	0	0	1	0	1	1
<b>Vascular disorders</b>	0	0	3	0	3	3
Hypotension	0	0	1	0	1	1
AAA – suspected contained rupture	0	0	1	0	1	1
Left leg thrombophlebitis	0	0	1	0	1	1
<b>Nervous system disorders</b>	1	0	0	0	0	1
Epilepsy	1	0	0	0	0	1
<b>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</b>	0	0	2	1	3	3
Bronchospasm	0	0	1	0	1	1
Aspiration bronchopneumonia	0	0	1	0	1	1
Respiratory failure	0	0	0	1	1	1
<b>Renal and urinary disorders</b>	1	1	4	0	4	6
Nephrotic syndrome	0	0	1	0	1	1
Nephritis	1	1	1	0	1	3
Proteinuria	0	0	1	0	1	1
Renal insufficiency	0	0	1	0	1	1
<b>Surgical and medical procedures</b>	0	0	3	0	3	3
Total hip prosthesis dislocation	0	0	1	0	1	1
Acetabular revision surgery	0	0	1	0	1	1
Surgical due to osteosynthesis shift	0	0	1	0	1	1

## F. CONCLUSIONES

### Conclusiones generales.

- En nuestro análisis, la mediana de la supervivencia sin progresión (SLP) fue de 11,3 meses (IC del 95%: 8,1 a 16,5), ligeramente superior a la mediana de la SLP notificada en el ensayo IMpower150 (8,3 meses; IC del 95%: 7,7 a 9,8).
- A los 12 meses, se observó una probabilidad de supervivencia del 49,6% (IC del 95%: 35,5% a 69,2%), frente al 36,5% (IC del 95%: 31,2% a 41,9%) del ensayo IMpower150.
- La supervivencia global (SG) fue comparable entre nuestro estudio y el ensayo IMpower150 (19,9 meses [IC 95%: 13,1 a 45,9] frente a 19,2 meses [IC 95%: 17,0 a 23,8]), aunque la proporción de muertes fue mayor en nuestra cohorte (73,7% frente a 49,9%).
- La tasa de respuesta global (ORR) de nuestro estudio fue del 47,4%, con un 2,6% de respuestas completas y un 44,7% de respuestas parciales. En comparación, el ensayo IMpower150 notificó una ORR del 63,5%, con un 3,7% de respuestas completas y un 59,8% de respuestas parciales.



- La mediana del tiempo transcurrido hasta la respuesta en nuestro estudio fue de 10,9 meses (IC del 95%: 4,6 meses a no alcanzado), y la duración de la respuesta tuvo una mediana de 10,7 meses (IC del 95%: 10,1 meses a no alcanzado). En el ensayo IMpower150, la mediana de la duración de la respuesta (DoR) fue de 9,0 meses (IC del 95%: 0,4 a 24,9).
- En el análisis final, un total de 41 pacientes habían recibido y estaban incluidos en el análisis de seguridad. La duración media del tratamiento con atezolizumab y bevacizumab fue de 8,9 meses (Q1, Q3: 4,4 a 19,8).
- En total, 36 pacientes presentaron algún tipo de EA. En 16 pacientes (42,1%) se produjeron EA relacionados con cualquier tratamiento (según determinó el investigador). Los acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento de grado 3 o 4 más frecuentes fueron hipertensión (18,8%), proteinuria (9,4%), diarrea (9,4%), fatiga (6,3%), aumento del análisis sérico (6,3%) y nefritis (6,3%).
- Se observaron acontecimientos adversos graves relacionados con el tratamiento en el 13,1% de los pacientes.
- En el cuestionario QLQ-C30, las puntuaciones de salud global oscilaron entre el 55% y el 75%. Los dominios de funcionamiento físico, de rol, emocional y cognitivo mostraron puntuaciones más elevadas que la puntuación global general. El funcionamiento social también mostró puntuaciones elevadas, aunque con cierta variabilidad.
- Los síntomas más graves notificados fueron fatiga, dolor, disnea, pérdida de apetito y estreñimiento.
- En el cuestionario QLQ-LC13, los síntomas valorados más negativamente fueron la tos, la disnea -especialmente al caminar o subir escaleras- y el dolor en el brazo/hombro o en zonas distintas del tórax.
- No se observó ninguna asociación entre la puntuación de la proporción tumoral de PD-L1 y la ORR, la SLP o la SG.
- La carga de mutación tumoral (TMB) fue mayor en los pacientes con una ORR, con una mediana de TMB de 15,5 mut/Mb (IQR, 11,5-24,5 mut/Mb) en comparación con 13 mut/Mb (IQR, 10,5-15,0 mut/Mb) en los pacientes con enfermedad progresiva o enfermedad estable ( $P = 0,03$ ). Sin embargo, no se observaron diferencias en la SLP o la SG.
- El porcentaje de tumores cribados con alteraciones susceptibles de fármaco fue menor en el subgrupo con TMB de 10 mut/Mb o más (14 de 82 pacientes [17,1%]) en comparación con el subgrupo con TMB inferior a 10 mut/Mb (56 de 149 pacientes [37,6%]) ( $P = 0,001$ ).
- En cuanto a la población por protocolo, las alteraciones de secuencia en los genes KRAS o P53 no tuvieron asociación con la ORR, la SLP o la SG.
- Sin embargo, la presencia en el momento del diagnóstico de al menos 1 variación de secuencia en KEAP, RB1, VEGFA, PTEN o HER2; unos niveles plasmáticos basales elevados de deshidrogenasa láctica o fosfatasa alcalina; y un mayor porcentaje de linfocitos T de sangre periférica PD-1 positivos durante el tratamiento se asociaron a un peor pronóstico.
- Ninguno de los pacientes que mostraron una disminución del ctADN durante el tratamiento ( $n = 4$ ) había fallecido.