CECMED
CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE MEDICAMENTOS, EQUIPOS Y DISPOSITIVOS MÉDICOS
Ministerio de Salud Pública de Cuba

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	TECENTRIQ® (Atezolizumab)
Forma farmacéutica:	Concentrado para solución para infusión IV.
Fortaleza:	60 mg/mL
Presentación:	Estuche por 1 bulbo de vidrio incoloro con 14 mL. Estuche por 1 bulbo de vidrio incoloro con 20 mL
Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:	F. HOFFMANN-LA ROCHE S.A, Basilea, Suiza.
Fabricante (s) del producto, ciudad(es), país (es):	1. F. HOFFMANN-LA ROCHE S.A, Basilea, Suiza. Ingrediente farmacéutico activo. 2. ROCHE DIAGNOSTICS GMBH, Mannheim, Alemania. Producto terminado. 3. F. HOFFMAN-LA ROCHE S.A., Kaiseraugst, Suiza. Acondicionamiento secundario.
Número de Registro Sanitario:	B-17-141-L01.
Fecha de Inscripción:	16 de octubre de 2017.

Composición:

Cada mL contiene:

Atezolizumab 60 mg

L-Histidina

Ácido acético glacial

Sacarosa

Polisorbato 20

Agua para inyección

Plazo de validez:	36 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacénese de 2 a 8 °C. No congelar. Protéjase de la luz.

Indicaciones terapéuticas:

Carcinoma urotelial metastásico

TECENTRIQ® está indicado para tratar a pacientes adultos con carcinoma urotelial (CUT) localmente avanzado o metastásico:

- después de la quimioterapia previa que contenga platino o,
- a los que no se considere aptos para el tratamiento con cisplatino y cuyos tumores tengan una expresión de PD-L1 ≥ 5 %

Cáncer de pulmón no microcítico temprano

TECENTRIQ® en monoterapia está indicado como tratamiento adyuvante después de la resección y de la quimioterapia con un derivado del platino en pacientes con CPNM en estadio II a IIIA (7.ª edición del sistema de estadificación de la Union for International Cancer Control [UICC] y el American Joint Committee on Cancer [AJCC]) cuyos tumores tengan expresión del PD-L1 en ≥1 % de las células tumorales (CT).

Cáncer de pulmón no microcítico metastasico

TECENTRIQ®, en combinación con Avastin (bevacizumab), paclitaxel y carboplatino, está indicado en el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer pulmonar no microcítico no epidermoide (CPNM) en pacientes adultos. En pacientes con mutaciones de EGFR o ALK positivo, TECENTRIQ® en combinación con Avastin (bevacizumab), paclitaxel y carboplatino está indicado solamente tras fallo de las terapias dirigidas.

TECENTRIQ®, en combinación con nab-paclitaxel y carboplatino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) no epidermoide metastásico que no tengan aberraciones genómicas tumorales de EGFR o ALK.

TECENTRIQ® en monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con CPNM metastásico cuyos tumores tengan una expresión del PD-L1 ≥50 % en las células tumorales (CT) o ≥10 % en las células inmunitarias infiltrantes de tumores (CI) y que no tengan aberraciones genómicas tumorales de EGFR o ALK.

TECENTRIQ® en monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPNM que no son aptos para recibir quimioterapia con un derivado del platino y que no tengan aberraciones genómicas de EGFR o ALK, que presenten:

- CPNM localmente avanzado irresecable, no susceptible de quimiorradioterapia definitiva, o
- CPNM metastásico

TECENTRIQ® en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con CPNM localmente avanzado o metastásico que hayan recibido previamente quimioterapia. Los pacientes con mutaciones activadoras de EGFR o mutaciones tumorales positivas de ALK deben haber sido tratados también con terapia dirigida antes de ser tratados con TECENTRIQ®.

Carcinoma pulmonar microcítico

TECENTRIQ®, en combinación con carboplatino y etopósido, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma pulmonar microcítico en estadio de extensión (CPM-EE).

TECENTRIQ®, en combinación con lurbinectedina, está indicado para el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultos con CPM-EE cuya enfermedad no haya progresado después de recibir tratamiento de inducción de primera línea con TECENTRIQ®, carboplatino y etopósido.

Carcinoma hepatocelular

TECENTRIQ®, en combinación con Avastin (bevacizumab), está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma hepatocelular (CHC) inoperable que no hayan recibido anteriormente tratamiento sistémico.

Cáncer de mama metastásico (CMm)

TECENTRIQ®, en combinación con nab-paclitaxel, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama triple negativo (CMTN) inoperable localmente avanzado o metastásico con tumores con una expresión de PD-L1 ≥1 % y que no hayan recibido previamente quimioterapia para el cáncer metastásico.

Contraindicaciones:

TECENTRIQ® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al atezolizumab o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones: Ver advertencias especiales y precauciones de uso

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Para mejorar la trazabilidad de los biomedicamentos, debe registrarse (o declararse) claramente el nombre comercial y el número de lote del producto administrado en la historia clínica del paciente.

Linfohistiocitosis hemofagocítica

Se han notificado casos de linfohistiocitosis hemofagocítica, incluidos casos mortales, en pacientes tratados con TECENTRIQ®. Se debe considerar la posibilidad de una linfohistiocitosis hemofagocítica cuando la presentación del síndrome de liberación de citocinas sea atípica o prolongada. Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas clínicos de linfohistiocitosis hemofagocítica. Véanse las modificaciones de la dosis recomendada en el apartado *Posología y modo de administración.*

Miocarditis inmunomediada

Se han observado casos de miocarditis, incluidos casos mortales, en ensayos clínicos con TECENTRIQ® (v. *Efectos indeseables*, Ensayos clínicos). Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas de miocarditis (véase también «Síndrome de superposición de miocarditis/miositis/miastenia gravis inmunomediado» en este apartado). Véanse las modificaciones de la dosis recomendada en el apartado *Posología y modo de administración*.

Trastornos pericárdicos inmunomediados

En ensayos clínicos con TECENTRIQ®, se han observado trastornos pericárdicos, incluidos la pericarditis, el derrame pericárdico y el taponamiento cardíaco, algunos con desenlaces mortales. Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar signos y síntomas clínicos de trastornos pericárdicos. Véanse las modificaciones recomendadas de la dosis en el apartado *Posología y modo de administración.*

Neumonitis inmunomediada

En ensayos clínicos con TECENTRIQ® se han observado casos de neumonitis, algunos mortales. Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis.

Hepatitis inmunomediada

En ensayos clínicos con TECENTRIQ® se han observado casos de hepatitis, algunos con desenlace mortal. Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar signos y síntomas de hepatitis. Es preciso controlar la concentración de aspartato-aminotransferasa (AST), alanina-aminotransferasa (ALT) y bilirrubina antes de comenzar el tratamiento con TECENTRIQ® y periódicamente durante el mismo. Se considerará el manejo apropiado de los pacientes que presenten resultados anormales en las pruebas de la función hepática antes de comenzar el tratamiento.

Colitis inmunomediada

En ensayos clínicos con TECENTRIQ® se han observado casos de diarrea o colitis. Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar signos y síntomas de colitis.

Endocrinopatías inmunomediadas

En ensayos clínicos con TECENTRIQ® se han observado casos de hipotiroidismo, hipertiroidismo, insuficiencia suprarrenal y diabetes mellitus de tipo 1, incluida la cetoacidosis diabética. Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar signos y síntomas de endocrinopatías. La función tiroidea debe vigilarse antes de iniciar el tratamiento con TECENTRIQ® y periódicamente durante el mismo. Se considerará el manejo apropiado de los pacientes que presenten resultados anormales en las pruebas de la función tiroidea antes de comenzar el tratamiento. Los pacientes con anomalías en las pruebas de la función tiroidea que están asintomáticos pueden ser tratados con TECENTRIQ®.

Meningoencefalitis inmunomediada

En ensayos clínicos con TECENTRIQ® se han observado casos de meningoencefalitis. Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar signos y síntomas de meningitis o encefalitis.

Neuropatías inmunomediadas

Se han observado casos de síndrome miasténico, miastenia grave o síndrome de Guillain-Barré, que pueden ser potencialmente mortales, así como paresia facial en pacientes tratados con TECENTRIQ®®. Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar síntomas de neuropatía motora y sensitiva. (véase también «Síndrome de superposición de

miocarditis/miositis/miastenia gravis inmunomediado» en este apartado). Véanse las modificaciones de la dosis recomendada en el apartado *Posología y modo de administración*.

Pancreatitis inmunomediada

En ensayos clínicos con TECENTRIQ® se han observado casos de pancreatitis, incluido un aumento de la concentración de amilasa y lipasa en el suero. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes para detectar signos y síntomas indicativos de una pancreatitis aguda.

Miositis inmunomediada

Se han observado casos de miositis, incluidos casos mortales, en ensayos clínicos con TECENTRIQ®. Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas de miositis. (véase también «Síndrome de superposición de miocarditis/miositis/miastenia gravis inmunomediado» en este apartado).

Mielitis inmunomediada

Se han observado casos de mielitis en ensayos clínicos con TECENTRIQ®. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes para detectar signos y síntomas indicativos de mielitis.

Nefritis inmunomediada

Se han observado casos de nefritis en ensayos clínicos con TECENTRIQ® (v. Reacciones adversas, Ensayos clínicos). Se debe vigilar a los pacientes para detectar alteraciones de la función renal. Consúltense en el apartado *Posología y forma de administración* las modificaciones recomendadas de la dosis.

Reacciones relacionadas con la infusión

Se han observado reacciones relacionadas con la infusión (RRI) en ensayos clínicos con TECENTRIQ®.

Reacciones adversas cutáneas graves inmunomediadas

Se han notificado casos de reacciones adversas cutáneas graves inmunomediadas, incluidos casos de síndrome de Stevens-Johnson y de necrólisis epidérmica tóxica, en pacientes que han recibido TECENTRIQ®. Se debe vigilar a los pacientes para detectar presuntas reacciones cutáneas graves y se deben descartar otras causas. Teniendo en cuenta la intensidad de la reacción adversa, en caso de reacciones cutáneas de grado 3 se suspenderá transitoriamente la administración de TECENTRIQ® hasta que alcancen un grado ≤1, o en caso de reacciones cutáneas de grado 4 se retirará permanentemente TECENTRIQ®, y se deben administrar corticoesteroides

Ante presuntas reacciones adversas cutáneas graves, se debe derivar a los pacientes a un especialista para su posterior diagnóstico y tratamiento. Se suspenderá transitoriamente TECENTRIQ® en los pacientes con presunto síndrome de Stevens-Johnson y presunta necrólisis epidérmica tóxica. En caso de síndrome de Stevens-Johnson y de necrólisis epidérmica tóxica confirmados, se retirará TECENTRIQ® permanentemente.

Se debe actuar con cautela cuando se plantee el uso de TECENTRIQ®en pacientes que hayan presentado con anterioridad una reacción adversa cutánea grave o potencialmente mortal mientras recibían tratamiento con otro antineoplásico inmunoestimulante.

Síndrome de superposición de miocarditis/miositis/miastenia gravis inmunomediado

Se han observado casos de síndrome de superposición definido por la manifestación simultánea de cualquiera de dos o las tres patologías siguientes: miocarditis, miositis y miastenia grave, en ensayos clínicos o en el contexto posterior a la comercialización de TECENTRIQ®. Generalmente, este síndrome aparece durante los dos primeros ciclos de tratamiento. Es importante reconocer los síntomas superpuestos, ya que pueden complicar el diagnóstico y el tratamiento y conllevar un mayor riesgo de mortalidad. Los pacientes que presenten signos o síntomas de una de estas patologías deben ser vigilados también por si presentaran las otras dos patologías y deben ser tratados según esté clínicamente indicado. Véase en el apartado *Posología y modo de administración* las modificaciones recomendadas de la dosis para cada una de estas patologías (miocarditis, miositis, miastenia grave) y síganse las recomendaciones más rigurosas.

Otras reacciones adversas inmunomediadas
Se han notificado las siguientes reacciones adversas inmunomediadas adicionales de transcendencia clínica en estudios clínicos con TECENTRIQ®: uveítis

Poblaciones especiales

Se excluyó de los ensayos clínicos con TECENTRIQ® a los pacientes con enfermedades autoinmunitarias. Dada la ausencia de datos, TECENTRIQ® debe usarse con cautela en pacientes con enfermedades autoinmunitarias, después de haber evaluado los posibles beneficios y los riesgos.

Toxicidad embriofetal

TECENTRIQ® puede causar daño fetal, dado su mecanismo de acción.En estudios en animales se ha demostrado que la inhibición de la vía del PD-L1 y el PD-1 puede asociarse a un riesgo elevado de rechazo de origen inmunitario del feto en desarrollo, que da lugar a la muerte fetal.

Se debe informar a las embarazadas de los posibles riesgos para el feto.Se advertirá a las mujeres con posibilidad de quedarembarazadas que han de utilizar métodos anticonceptivos muy eficaces durante el tratamiento con TECENTRIQ® y durante los 5 meses siguientes a la última dosis

Efectos indeseables:

TECENTRIQ® en monoterapia

La caracterización de la seguridad de TECENTRIQ® como monoterapia se basa en los datos combinados de 3178 pacientes con múltiples tipos de tumores, con datos de apoyo de laexposición acumulada calculada de >13 000 pacientes de todos los ensayos clínicos. La tabla 1 resume las reacciones adversas que se han notificado en asociación con el uso de TECENTRIQ®.

La correspondiente categoría de frecuencia de cada reacción adversa se basa en la siguiente clasificación: muy frecuente (≥1/10), frecuente (≥1/100 a <1/10), poco frecuente (≥1/1000 a <1/100), rara (≥1/10 000 a <1/1000), muy rara (<1/10 000).

Tabla 1. Resumen de las reacciones adversas en pacientes tratados con TECENTRIQ® como monoterapia en ensayos clínicos

Reacción adversa (MedDRA)	**TECENTRIQ® (*n* = 3178)**			
Categoría de MedDRA (órgano, aparato o sistema afectado)	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)	Grado 5 (%)	Frecuencia (todos los grados)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
Anemia[nn]	515 (16,2%)	163 (5,1%)	0 (0%)	Muy frecuente
Trombocitopenia [n]	116 (3,7 %)	27 (0,8 %)	0 (0 %)	Frecuente
Linfohistiocitosis hemofagocítica[ff]	1 (<0,1 %)	0 (0 %)	1 (<0,1 %)	Rara
Neutropenia[mm]	49 (1,5%)	21 (0,7%)	1 (<0,1 %)	Frecuente
Trastornos cardíacos				
Miocarditis[a]	-	-	-	Rara
Trastornos pericárdicos[ee, ff]	45 (1,4 %)	22 (0,7 %)	2 (<0,1 %)	Frecuente
Trastornos endocrinos				
Hipotiroidismo[b]	164 (5,2 %)	6 (0,2 %)	0 (0 %)	Frecuente
Hipertiroidismo[c]	30 (0,9 %)	1 (<0,1 %)	0 (0 %)	Poco frecuente
Insuficiencia suprarrenal[d]	11 (0,3 %)	2 (<0,1 %)	0 (0 %)	Poco frecuente
Hipofisitis[y]	2 (<0,1 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	Rara
Diabetes mellitus[e]	10 (0,3 %)	6 (0,2 %)	0 (0 %)	Poco frecuente
Trastornos oculares				
Uveítis	3 (<0,1 %)	0 (0%)	0 (0%)	Rara
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea [o]	626 (19,7 %)	36 (1,1 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Disfagia	82 (2,6 %)	16 (0,5 %)	0 (0 %)	Frecuente
Colitis[f]	34 (1,1 %)	18 (0,6 %)	0 (0 %)	Frecuente
Náuseas	747 (23,5 %)	35 (1,1 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Vómitos	477 (15,0 %)	26 (0,8 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Dolor abdominal	268 (8,4 %)	34 (1,1 %)	0 (0 %)	Frecuente
Pancreatitis[g]	18 (0,6 %)	13 (0,4 %)	0 (0 %)	Poco frecuente
Dolor orofaríngeo[q]	131 (4,1 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	Frecuente
Sequedad de boca	154 (4,8 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración				
Escalofríos	207 (6,5 %)	2 (<0,1 %)	0 (0 %)	Frecuente
Fatiga	1142 (35,9 %)	109 (3,4 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Astenia	461 (14,5 %)	63 (2,0 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Enfermedad de tipo gripal	186 (5,9 %)	1 (<0,1 %)	0 (0 %)	Frecuente
Pirexia	638 (20,1 %)	17 (0,5 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Reacción en la zona de inyección[gg]	29 (6,9%)	0 (0 %)	0 (0 %)	Frecuente
Trastornos hepatobiliares				
Concentración de ALT elevada	167 (5,3 %)	46 (1,4 %)	0 (0 %)	Frecuente
Concentración de AST elevada	180 (5,7 %)	46 (1,4 %)	0 (0 %)	Frecuente
Hepatitis[i]	62 (2,0 %)	25 (0,8 %)	2 (<0,1 %)	Frecuente
Trastornos del sistema inmunitario				
Reacción relacionada con la infusión[h]	32 (1,0%)	3 (0,1%)	0 (0%)	Frecuente
Hipersensibilidad	36 (1,1 %)	3 (<0,1 %)	0 (0 %)	Frecuente
Sarcoidosis[jj]	-	-	-	Muy rara
Infecciones e infestaciones				
Infección urinaria [p]	368 (11,6 %)	86 (2,7 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Infección por citomegalovirus	1 (<0,1 %)	0 (0%)	0 (0%)	Rara
Exploraciones complementarias				
Creatina-cinasa en sangre aumentada	6 (0,2 %)	3 (<0,1 %)	0 (0 %)	Poco frecuente
γ-Glutamiltransferasa aumentada	35 (1,1 %)	19 (0,6 %)	0 (0 %)	Frecuente

Reacción adversa (MedDRA)	**TECENTRIQ® (*n* = 3178)**			
Categoría de MedDRA (órgano, aparato o sistema afectado)	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)	Grado 5 (%)	Frecuencia (todos los grados)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
Disminución del apetito	810 (25,5 %)	35 (1,1 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Hipocalemia[v]	142 (4,5 %)	33 (1,0 %)	0 (0 %)	Frecuente
Hiponatremia[w]	171 (5,4 %)	98 (3,1 %)	0 (0 %)	Frecuente
Hipoalbuminemia	114 (3,6 %)	10 (0,3 %)	0 (0 %)	Frecuente
Hiperglicemia	103 (3,2 %)	32 (1,0 %)	0 (0 %)	Frecuente
Hipofosfatemia	77 (2,4 %)	22 (0,7 %)	0 (0 %)	Frecuente
Hipocalcemia	40 (1,3 %)	4 (0,1 %)	0 (0 %)	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
Artralgia	441 (13,9 %)	23 (0,7 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Dolor de espalda	487 (15,3 %)	52 (1,6 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Dolor musculoesquelético[r]	489 (15,4 %)	36 (1,1 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Artritis[ll]	64 (2,0 %)	8 (0,3 %)	0 (0%)	Frecuente
Miositis[t, u]	13 (0,4%)	5 (0,2%)	0	Poco frecuente
Tenosinovitis[kk]	10 (0,3 %)	1 (<0,1 %)	0 (0%)	Poco frecuente
Trastornos del sistema nervioso				
Cefalea	352 (11,1 %)	10 (0,3 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Neuropatía periférica[jj]	156 (4,9%)	5 (0,2%)	0 (0%)	Frecuente
Síndrome de Guillain-Barré[j]	5 (0,2 %)	4 (0,1 %)	0 (0 %)	Poco frecuente
Meningoencefalitis [k]	14 (0,4 %)	6 (0,2%)	0 (0 %)	Poco frecuente
Síndrome miasténico[z]	1 (<0,1 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	Rara
Paresia facial[ff]	1 (<0,1 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	Rara
Mielitis[ff]	1 (<0,1 %)	1 (<0,1 %)	0 (0 %)	Rara
Trastornos renales y urinarios				
Creatinina en sangre aumentada[aa]	171 (5,4 %)	14 (0,4 %)	0 (0 %)	Frecuente
Nefritis[s]	3 (<0,1 %)	1 (<0,1 %)	0 (0 %)	Rara
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Tos	660 (20,8 %)	9 (0,3 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Disnea	651 (20,5 %)	117 (3,7 %)	1 (<0,1 %)	Muy frecuente
Hipoxia[x]	75 (2,4 %)	36 (1,1 %)	0 (0 %)	Frecuente
Neumonitis[l]	87 (2,7 %)	27 (0,8 %)	1 (<0,1 %)	Frecuente
Nasofaringitis[bb]	280 (8,8%)	0 (0 %)	0 (0 %)	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Exantema[m]	613 (19,3 %)	33 (1,0 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Prurito	400 (12,6 %)	7 (0,2 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Piel seca[hh]	199 (6,3 %)	2 (<0,1 %)	0 (0 %)	Frecuente
Trastornos psoriásicos[cc]	19 (0,6 %)	2 (<0,1 %)	0 (0 %)	Poco frecuente
Reacciones adversas cutáneas graves[dd]	22 (0,7 %)	3 (<0,1 %)	1 (<0,1 %)	Poco frecuente
Trastornos vasculares				
Hipotensión	102 (3,2 %)	20 (0,6 %)	0 (0 %)	Frecuente

[a] Notificados en estudios no incluidos en el conjunto de datos combinados. La frecuencia se basa en la exposición a lo largo del programa. Incluye notificaciones de miocarditis autoinmunitaria y miocarditis inmunomediada.

[b] Incluye notificaciones de hipotiroidismo, concentración sanguínea de hormona estimulante de la tiroides (tirotropina) elevada, concentración sanguínea de hormona estimulante del tiroides disminuida, tiroiditis autoinmunitaria (se han notificado casos de tiroiditis autoinmunitaria en estudios no incluidos en el conjunto de datos agrupados), tiroiditis, hipotiroidismo autoinmunitaria, síndrome del enfermo eutiroideo, mixedema, resultados anormales en las pruebas de la función tiroidea, tiroiditis aguda, concentración de tiroxina reducida,

[c] Incluye notificaciones de hipertiroidismo, enfermedad de Basedow, oftalmopatía endocrina, exoftalmos.

[d] Incluye notificaciones de insuficiencia suprarrenal, insuficiencia suprarrenal primaria.

[e] Incluye notificaciones de diabetes mellitus, diabetes mellitus de tipo 1, cetoacidosis diabética y cetoacidosis.
[f] Incluye notificaciones de colitis, colitis autoinmunitaria, colitis isquémica, colitis microscópica, colitis ulcerosa y enterocolitis inmunomediada (se han notificado casos de enterocolitis inmunomediada en estudios no incluidos en el conjunto de datos agrupados).
[g] Incluye notificaciones de pancreatitis, pancreatitis autoinmune, pancreatitis aguda, lipasa elevada y amilasa elevada.
[h] Incluye notificaciones de reacciones relacionadas con la infusión, de síndrome de liberación de citocinas y anafilaxia (reacción anafiláctica, choque anafiláctico, reacción anafilactoide, choque anafilactoide), con casos de anafilaxia notificados en estudios no incluidos en el conjunto de datos agrupados.
[i] Incluye notificaciones de ascitis, hepatitis autoinmunitaria, lesión hepatocelular, hepatitis, hepatitis aguda, hepatotoxicidad, trastorno hepático, lesión hepática inducida por medicamentos, insuficiencia hepática, esteatosis hepática, lesión hepática, hemorragia por várices esofágicas y várices esofágicas.
[j] Incluye notificaciones de síndrome de Guillain-Barré y de polineuropatía desmielinizante.
[k] Incluye notificaciones de encefalitis, meningitis, y fotofobia.
[l] Incluye notificaciones de neumonitis, infiltración pulmonar, bronquiolitis, enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis por radiación.
[m] Incluye notificaciones de exantema, exantema maculopapuloso, eritema, exantema prurítico, dermatitis acneiforme, eccema, dermatitis, exantema eritematoso, úlcera cutánea, exantema papuloso, foliculitis, exantema maculoso, exfoliación cutánea, exantema pustuloso, forúnculo, acné, erupción medicamentosa, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, dermatitis seborreica, dermatitis alérgica, eritema palpebral, toxicidad cutánea, exantema palpebral, erupción fija, eritema generalizado, exantema papuloescamoso, exantema vesicular, ampolla, ampolla labial, penfigoide, ampolla hemorrágica bucal, dermatitis escrotal (se han notificado casos de dermatitis escrotal en estudios no incluidos en el conjunto de datos agrupados).
[n] Incluye notificaciones de trombocitopenia inmunitaria (casos no incluidos en el conjunto de datos agrupados), trombocitopenia y recuento de plaquetas disminuido.
[o] Incluye notificaciones de diarrea, deposiciones frecuentes e hipermotilidad intestinal.
[p] Incluye notificaciones de infección urinaria, cistitis, pielonefritis, infección urinaria por *Escherichia*, pielonefritis aguda, infección urinaria bacteriana, infección renal, infección urinaria fúngica, infección urinaria por *Pseudomonas*.
[q] Incluye notificaciones de dolor orofaríngeo, irritación de garganta, molestia orofaríngea.
[r] Incluye notificaciones de dolor musculoesquelético, mialgia, dolor óseo.
[s] Incluye notificaciones de nefritis y de nefritis por púrpura de Schönlein-Henoch.
[t] Incluye notificaciones de miositis, rabdomiólisis, polimialgia reumática, dermatomiositis, absceso muscular, mioglobina presente en orina.
[u] Se han notificado casos mortales en estudios no incluidos en el conjunto de datos agrupados.
[v] Incluye notificaciones de hipopotasemia y potasio en sangre disminuido.
[w] Incluye notificaciones de hiponatremia y sodio en sangre disminuido.
[x] Incluye notificaciones de hipoxia, saturación de oxígeno reducida, PO2 disminuida.
[y] Incluye notificaciones de hipofisitis y trastorno de la regulación de la temperatura.
[z] Incluye notificación de miastenia grave.
[aa] Incluye notificaciones de creatinina en sangre aumentada e hipercreatininemia.
[bb] Incluye notificaciones de nasofaringitis, congestión nasal y rinorrea.
[cc] Incluye notificaciones de dermatitis psoriasiforme y psoriasis.
[dd] Incluye notificaciones de dermatitis ampollosa, exantema exfoliativo, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa generalizada, erupción cutánea tóxica, necrólisis epidérmica tóxica.
[ee]Incluye casos de pericarditis, derrame pericárdico, taponamiento cardiaco y pericarditis constrictiva.
[ff]Notificados a partir de la experiencia desde la comercialización aparte del conjunto de datos. La frecuencia se basa en la exposición a lo largo del programa.
[gg] Notificada en un estudio al margen del conjunto de datos agrupados (relacionado con la administración s.c.). La frecuencia se basa en la exposición a TECENTRIQ® S.C. en el estudio IMscin001 (n=11/247; 4,5 %) y en el estudio IMscin002 (n=18/175; 10,3 %, pacientes que recibieron tanto TECENTRIQ® S.C. como I.V.) e incluye notificaciones de reacción en la zona de inyección, dolor en la zona de inyección, eritema en la zona de inyección y erupción en la zona de inyección.
[hh] Incluye notificaciones de piel seca y xerosis.
[ii] Incluye notificaciones de neuropatía periférica, neuropatía sensitiva periférica, polineuropatía, neuropatía motora periférica, neuropatía tóxica, neuropatía sensitivomotora periférica, neuropatía autoinmunitaria, neuropatía axonal, plexopatía braquial, plexopatía lumbosacra, amiotrofia neurálgica y neuritis.
[jj] Notificados en estudios no incluidos en el conjunto de datos combinados. La frecuencia se basa en la exposición durante todo el programa.
[kk] Incluye notificaciones de tenosinovitis, tendinitis, dolor tendinoso y sinovitis.
[ll] Incluye notificaciones de inflamación de las articulaciones, artrosis, espondiloartrosis, poliartritis, artritis reumatoide, derrame articular, espondilitis, artritis autoinmunitaria, artropatía, artritis inmunomediada y trastorno reumático.
[mm] Incluye notificaciones de neutropenia, neutropenia febril, recuento de neutrófilos disminuido y sepsis neutropénica.
[nn] Incluye notificaciones de anemia, disminución de la hemoglobina y disminución del recuento de glóbulos rojos.

TECENTRIQ® como terapia combinada

En la tabla 2 se resumen RA adicionales identificadas en ensayos clínicos (no notificadas en ensayos del uso en monoterapia) como asociadas al uso de TECENTRIQ® en el tratamiento de combinación en múltiples indicaciones. También se presentan las RA con una diferencia clínicamente relevante en comparación con la monoterapia (consúltese la tabla 2).

Tabla 2. Resumen de las reacciones adversas que se registraron en pacientes que recibieron tratamiento de combinación con TECENTRIQ® en ensayos clínicos.

Reacción adversa (MedDRA)	TECENTRIQ® + tratamientos de combinación (*n* = 4371)			
Categoría del MedDRA (órgano, aparato o sistema afectado)	**Todos los grados (%)**	**Grado 3-4 (%)**	**Grado 5 (%)**	**Frecuencia (todos los grados)**
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
Anemia*, r	1622 (37,1 %)	637 (14,6 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Linfopenia*, k	145 (3,3 %)	63 (1,4 %)	0 (0 %)	Frecuente
Neutropenia*,a	1565 (35,8 %)	1070 (24,5 %)	6 (0,1 %)	Muy frecuente
Trombocitopenia*,‡, b	1211 (27,7 %)	479 (11,0 %)	1 (<0,1 %)	Muy frecuente
Leucopenia*, i	571 (13,1 %)	245 (5,6 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Trastornos endocrinos				
Hipotiroidismo*, ‡, c	586 (13,4 %)	9 (0,2 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Hipertiroidismo‡	193 (4,4 %)	7 (0,2 %)	0 (0 %)	Frecuente
Insuficiencia suprarrenal ‡, d	40 (0,9 %)	8 (0,2 %)	1 (<0,1 %)	Poco frecuente
Hipofisitis‡, e	13 (0,3 %)	5 (0,1 %)	0 (0 %)	Poco frecuente
Trastornos oculares				
Uveítis	2 (<0,1 %)	0 (0%)	0 (0%)	Rara
Trastornos gastrointestinales				
Estreñimiento*	1123 (25,7 %)	24 (0,5 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Estomatitis*	351 (8,0 %)	23 (0,5 %)	0 (0 %)	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				
Edema periférico*	451 (10,3 %)	11 (0,3 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Infecciones e infestaciones				
Infección pulmonar*,h	564 (12,9 %)	226 (5,2 %)	26 (0,6 %)	Muy frecuente
Exploraciones complementarias				
Fosfatasa alcalina en sangre aumentada	200 (4,6 %)	26 (0,6 %)	0 (0 %)	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
Hipomagnesemia*, j	403 (9,2 %)	22 (0,5 %)	0 (0 %)	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso				
Mareo*	408 (9,3 %)	9 (0,2 %)	0 (0 %)	Frecuente
Disgeusia*	269 (6,2 %)	0 (0,0 %)	0 (0 %)	Frecuente
Neuropatía periférica*,f	976 (22,3 %)	104 (2,4 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Síncope*	68 (1,6 %)	36 (0,8 %)	0 (0 %)	Frecuente
Trastornos renales y urinarios				
Nefritis‡,l	23 (0,5 %)	15 (0,3%)	0 (0 %)	Poco frecuente

Reacción adversa (MedDRA)	TECENTRIQ® + tratamientos de combinación (*n* = 4371)			
Categoría del MedDRA (órgano, aparato o sistema afectado)	**Todos los grados (%)**	**Grado 3-4 (%)**	**Grado 5 (%)**	**Frecuencia (todos los grados)**
Proteinuria*,g	359 (8,2 %)	61 (1,4 %)	0 (0 %)	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Disfonía*	236 (5,4 %)	4 (<0,1 %)	0 (0 %)	Frecuente
Nasofaringitis[o]	442 (10,1 %)	1 (<0,1 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Alopecia[n]	1152 (26,4 %)	3 (<0,1 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Reacciones adversas cutáneas graves[p]	27 (0,6 %)	8 (0,2 %)	0 (0 %)	Poco frecuente
Trastornos vasculares				
Hipertensión*,m	611 (14,0 %)	258 (5,9 %)	0 (0 %)	Muy frecuente

* RA con una diferencia de frecuencia ≥5 % (todos los grados) o ≥2 % (grados 3-4) en comparación con el grupo de referencia.

‡ La tasa observada en el tratamiento de combinación representa una diferencia clínicamente relevante en comparación con la monoterapia con TECENTRIQ®®.

a. Incluye notificaciones de neutropenia, cifra de neutrófilos reducida, neutropenia febril, sepsis neutropénica y granulocitopenia.

b. Incluye notificaciones de trombocitopenia y de recuento de plaquetas disminuido.

c. Incluye notificaciones de hipotiroidismo, tirotropina en sangre elevada, tirotropina en sangre disminuida, tiroiditis autoinmune, bocio, tiroiditis, tiroxina libre disminuida, triyodotironina libre disminuida, trastorno tiroideo, tiroxina libre elevada, tiroxina elevada, triyodotironina disminuida, triyodotironina libre elevada, tirotropina en sangre anormal, síndrome del enfermo eutiroideo, coma por mixedema, prueba de función tiroidea anormal, tiroxina disminuida, triyodotironina anormal, tiroiditis silente y tiroiditis crónica.

d. Incluye notificaciones de insuficiencia suprarrenal, cortisol disminuido, insuficiencia adrenocortical aguda, insuficiencia adrenocortical secundaria, prueba de estimulación con ACTH anormal, enfermedad de Addison, adrenalitis y deficiencia de la hormona adrenocorticotrófica.

e. Incluye notificaciones de hipofisitis y trastorno de la regulación de la temperatura.

f. Incluye notificaciones de neuropatía periférica, neuropatía sensitiva periférica, polineuropatía, herpes zóster, neuropatía motora periférica, neuropatía autoinmune, amiotrofia neurálgica, neuropatía sensitivomotora periférica, neuropatía axonal, plexopatía lumbosacra, artropatía neuropática, neuropatía tóxica e infección de nervio periférico.

g. Incluye notificaciones de proteinuria, presencia de proteínas en orina, hemoglobinuria, síndrome nefrótico, anormalidad de la orina y albuminuria.

h. Incluye notificaciones de neumonía, bronquitis, infección de las vías respiratorias inferiores, traqueobronquitis, exacerbación infecciosa de enfermedad obstructiva crónica de las vías aéreas, derrame pleural infeccioso, neumonía paracancerosa, neumonía atípica, absceso pulmonar, infección pleural y pioneumotórax.

i. Incluye notificaciones de cifra de leucocitos disminuida y leucopenia.

j. Incluye notificaciones de hipomagnesemia y magnesio en sangre disminuido.

k. Incluye notificaciones de linfopenia y cifra de linfocitos disminuida.

l. Incluye notificaciones de creatinina en sangre aumentada e hipercreatininemia.

m. Incluye notificaciones de nefritis, nefritis tubulointersticial, nefritis autoinmunitaria, nefritis alérgica, glomerulonefritis, síndrome nefrótico y glomerulonefritis mesangioproliferativa.

n. Incluye notificaciones de hipertensión, tensión arterial aumentada, crisis hipertensiva, tensión arterial sistólica aumentada, hipertensión diastólica, tensión arterial inadecuadamente controlada y retinopatía hipertensiva.

o. Incluye notificaciones de alopecia, madarosis, alopecia areata, alopecia total e hipotricosis.

[p] Incluye notificaciones de dermatitis ampollosa, exantema exfoliativo, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa generalizada, erupción cutánea tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, reacción cutánea con eosinofilia y síntomas sistémicos, necrólisis epidérmica tóxica y vasculitis cutánea (se han notificado casos de síndrome de Stevens Johnson y reacción cutánea con eosinofilia y síntomas sistémicos en estudios no incluidos en el conjunto de datos agrupados).

[q] Incluye notificaciones de uveítis e iritis.
Incluye notificaciones de anemia, disminución de la hemoglobina y disminución del recuento de glóbulos rojos.

<u>Información adicional sobre determinadas reacciones adversas</u>

Los datos que siguen reflejan la información relativa a las reacciones adversas relevantes con TECENTRIQ® en monoterapia. Se presenta una información detallada sobre las reacciones adversas relevantes con TECENTRIQ® administrado en combinación, si se han observado diferencias clínicamente relevantes en comparación con TECENTRIQ® en monoterapia. Consúltese el tratamiento de las siguientes afecciones en el apartado *Advertencias y precauciones de uso*.

Linfohistiocitosis hemofagocítica

La linfohistiocitosis hemofagocítica se registró en <0,1 % (1/3178) de los pacientes que recibieron TECENTRIQ® en monoterapia. El tiempo transcurrido hasta su aparición fue de 1,6 meses. La duración fue de 1,4 meses. La linfocitosis hemofagocítica motivó la suspensión de TECENTRIQ® en 1 (<0,1 %) paciente. No fue necesario usar corticoesteroides en este paciente.

Trastornos pericárdicos inmunomediados

El 1,4 % (45/3178) de los pacientes que recibieron TECENTRIQ® en monoterapia desarrollaron trastornos pericárdicos. La mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición de estos trastornos fue de 1,4 meses (intervalo: 0,2-17,5 meses). La mediana de la duración fue de 1,4 meses (intervalo: 0-19,3 meses). Los trastornos pericárdicos motivaron la retirada de TECENTRIQ® en 3 (<0,1 %) pacientes. Los trastornos pericárdicos que requirieron el uso de corticoesteroides afectaron al 0,2 % (7/3178) de los pacientes.

Neumonitis inmunomediada

La neumonitis se registró en el 2,7 % (87/3178) de los pacientes que recibieron TECENTRIQ® en monoterapia. De los 87 pacientes, un evento fue mortal. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 3,4 meses (intervalo: de 0,1 a 24,8 meses). La mediana de la duración fue de 1,4 meses (intervalo: 0 a 21,2+ meses; + indica un valor sometido a censura estadística). La neumonitis conllevó la suspensión de TECENTRIQ® en 12 (0,4%) pacientes. La neumonitis que precisó el uso de corticosteroides se registró en el 1,6 % (51/3178) de los pacientes tratados con TECENTRIQ®.

Hepatitis inmunomediada

La hepatitis se registró en el 2,0% (62/3178) de los pacientes que recibieron TECENTRIQ® en monoterapia. El evento de dos de los 62 pacientes resultó mortal. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 1,5 meses (intervalo: de 0,2 a 18,8 meses). La mediana de la duración fue de 2,1 meses (intervalo: de 0 a 22,0+ meses; + indica valor sometido a censura estadística). La hepatitis implicó la suspensión de TECENTRIQ® en 6 (0,2%) pacientes.

La hepatitis que precisó el uso de corticosteroides se registró en el 0,6 % (18/3178) de los pacientes tratados con TECENTRIQ®.

Colitis inmunomediada

La colitis se registró en el 1,1% (34/3178) de los pacientes que recibieron TECENTRIQ®. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 4,7 meses (intervalo: de 0,5 a 17,2 meses). La mediana de la duración fue de 1,2 meses (intervalo: 0,1 a 17,8+ meses; + indica valor sometido a censura estadística). La colitis conllevó la suspensión de TECENTRIQ® en 8 (0,3 %) pacientes. La colitis que precisó el uso de corticosteroides se registró en el 0,6% (19/3178) de los pacientes tratados con TECENTRIQ®.

Endocrinopatías inmunomediadas

Trastornos tiroideos

El hipotiroidismo se registró en el 5,2% (164/3178) de los pacientes que recibieron TECENTRIQ® en monoterapia. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 4,9 meses (intervalo: de 0 a 31,3 meses). El hipertiroidismo se registró en el 0,9% (30/3178) de los pacientes que recibieron TECENTRIQ® en monoterapia. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 2,1 meses (intervalo: de 0,7 a 15,7 meses). La mediana de la duración fue de 2,6 meses (intervalo: de 0+ a 17,1+ meses; + indica un valor sometido a censura estadística).

El hipertiroidismo se registró en el 4,9 % (23/473) de los pacientes que recibieron TECENTRIQ® en combinación con carboplatino y nab-paclitaxel. El hipertiroidismo motivó la retirada en 1 (0,2 %) paciente.

Insuficiencia suprarrenal

La insuficiencia suprarrenal se registró en el 0,3% (11/3178) de los pacientes que recibieron TECENTRIQ® en monoterapia. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 5,5 meses (intervalo: de 0,1 a 19,0 meses). La mediana de duración fue de 16,8 meses (intervalo: de 0 a 16,8 meses). La insuficiencia suprarrenal motivó la retirada de TECENTRIQ® en 1 (<0,1 %) paciente. La insuficiencia suprarrenal que requirió el uso de corticosteroides se registró en el 0,3% (9/3178) de los pacientes tratados con TECENTRIQ®.

La insuficiencia suprarrenal se registró en el 1,5 % (7/473) de los pacientes que recibieron TECENTRIQ® en combinación con carboplatino y nab-paclitaxel. La insuficiencia suprarrenal que requirió el uso de corticosteroides se registró en el 0,8 % (4/473) de los pacientes que recibieron TECENTRIQ® en combinación con carboplatino y nab-paclitaxel.

Hipofisitis

Se produjo una hipofisitis en <0,1% (2/3178) de los pacientes tratados con TECENTRIQ® en monoterapia. La mediana del tiempo transcurrido hasta su inicio en este paciente fue de 7,2 meses (intervalo: de 0,8 a 13,7 meses). Un paciente necesitó el uso de corticosteroides y se retiró el tratamiento con TECENTRIQ®.

Se produjo una hipofisitis en un 0,8 % (3/393) de los pacientes tratados con TECENTRIQ® junto con Avastin (bevacizumab), paclitaxel y carboplatino. La mediana de tiempo hasta la aparición fue

de 7,7 meses (intervalo de valores: 5,0 a 8,8 meses). Los tres pacientes necesitaron el uso de corticosteroides.

Diabetes mellitus

La diabetes mellitus se registró en el 0,3% (10/3178) de los pacientes que recibieron TECENTRIQ® en monoterapia. La mediana de tiempo hasta la aparición fue de 3,6 meses (intervalo: de 0,1 a 9,9 meses). La mediana de la duración fue de 2,4 meses (intervalo: de 0,1 a 15,2+ meses; + indica un valor sometido a censura estadística). La diabetes mellitus implicó la retirada de TECENTRIQ® en 3 (<0,1%) pacientes.

Meningoencefalitis inmunomediada

La meningoencefalitis se registró en el 0,4% (14/3178) de los pacientes que recibieron TECENTRIQ® en monoterapia. La mediana de tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 0,5 meses (intervalo: de 0 a 12,5 meses). La mediana de duración fue de 0,7 meses (intervalo: de 0,2 a 14,5+ meses; + indica valor sometido a censura estadística). Se produjo una meningoencefalitis con necesidad de uso de corticosteroides en un 0,2 % (6/3178) de los pacientes tratados con TECENTRIQ® y en 4 (0,1 %) de lospacientes motivó la retirada de TECENTRIQ®.

Neuropatías inmunomediadas

Las neuropatías, incluidos el síndrome de Guillain-Barré y la polineuropatía desmielinizante, se registraron en el 0,2% (5/3178) de los pacientes que recibieron TECENTRIQ® en monoterapia. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 7,0 meses (intervalo: de 0,6 a 8,1 meses). La mediana de la duración fue de 8,0 meses (intervalo: de 0,6 aa 8,3+ meses; + indica valor sometido a censura estadística). El síndrome de Guillain-Barré implicó la retirada de TECENTRIQ® en 1 (<0,1 %) paciente. El síndrome de Guillain-Barré que requirió el uso de corticosteroides se registró en <0,1% (2/3178) de los pacientes tratados con TECENTRIQ®.

Paresia facial inmunomediada

La paresia facial se registró en <0,1 % (1/3178) de los pacientes que recibieron TECENTRIQ® en monoterapia. El tiempo transcurrido hasta su aparición fue de 0,95 meses. La duración fue de 1,1 meses. El evento no precisó el uso de corticoesteroides ni motivó la suspensión definitiva de TECENTRIQ®.

Síndrome miasténico

Se produjo miastenia gravis en < 0,1% (4/6.000) de los pacientes en todos los ensayos clínicos de atezolizumab en múltiples tipos de tumores. El tiempo de aparición varió de 20 días a 4 meses. En los cuatro pacientes el tratamiento con atezolizumab fue suspendido. El síndrome miasténico/miastenia gravis que precisó del uso de corticosteroides ocurrió en < 0,1% (3/6.000) de los pacientes que recibieron atezolizumab.

Pancreatitis inmunomediada

La pancreatitis, incluida la presencia de concentraciones elevadas de amilasa y de lipasa, se registró en el 0,6% (18/3178) de los pacientes que recibieron TECENTRIQ® en monoterapia. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 5,0 meses (intervalo: de 0,3 a

16,9 meses). La mediana de la duración fue de 0,8 meses (intervalo: de 0,1 a 12,0+ meses; + indica valor sometido a censura estadística). La pancreatitis motivó la retirada de TECENTRIQ® en 3 (<0,1%) pacientes. La pancreatitis que requirió el uso de corticosteroides se registró en 0,1 % (4/3178) de los pacientes que recibieron TECENTRIQ®.

Miositis inmunomediada

La miositis se registró en el 0,4 % (13/3178) de los pacientes que recibieron TECENTRIQ® en monoterapia. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 5,1 meses (intervalo: 0,7-11,0 meses). La mediana de la duración fue de 5,0 meses (intervalo: de 0,7 a 22,6+ meses; + indica un valor sometido a censura estadística). La miositis motivó la retirada de TECENTRIQ® en 1 (<0,1 %) paciente. La miositis que requirió el uso de corticosteroides se registró en el 0,2% (7/3178) de los pacientes que recibieron TECENTRIQ®.

Mielitis inmunomediada

La mielitis se registró en <0,1 % (1/3178) de los pacientes que recibieron TECENTRIQ®en monoterapia. El tiempo transcurrido hasta su aparición fue de 0,76 meses. El evento precisó el uso de corticoesteroides, pero no motivó la suspensión definitiva de TECENTRIQ®.

Nefritis inmunomediada

La nefritis se registró en <0,1% (3/3178) de los pacientes que recibieron TECENTRIQ® en monoterapia. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 13,1 meses (intervalo: de 9,0 a 17,5 meses). La mediana de la duración fue de 2,8 días (intervalo: de 0,5 a 9,5+ meses; + indica un valor sometido a censura estadística). La nefritis motivó la retirada de TECENTRIQ® en 2 (<0,1%) pacientes. En un paciente fue necesario usar corticosteroides.

Reacciones adversas cutáneas graves inmunomediadas

Se registraron reacciones adversas cutáneas graves en el 0,7 % (22/3178) de los pacientes que recibieron TECENTRIQ® en monoterapia. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 5,9 meses (intervalo: de 0,1 a 15,5 meses). La mediana de la duración fue de 1,6 meses (intervalo: de 0 a 22,1+ meses; + indica un valor sometido a censura estadística). Las reacciones adversas cutáneas graves motivaron la retirada de TECENTRIQ® en 3 (<0,1 %) pacientes. Las reacciones adversas cutáneas graves que requirieron el uso de corticoesteroides sistémicos se registraron en el 0,2 % (6/3178) de los pacientes tratados con TECENTRIQ® en monoterapia.

Cambio del tratamiento de TECENTRIQ® I.V. a TECENTRIQ® S.C. (o viceversa)

El cambio de TECENTRIQ® I.V. a TECENTRIQ® S.C. (o viceversa) fue congruente con el perfil de seguridad observado en estudios anteriores con la administración de TECENTRIQ® I.V.

Experiencia post-comercialización

Se han identificado con TECENTRIQ® las siguientes reacciones adversas en el ámbito de la farmacovigilancia (v. tabla 3). Las reacciones adversas registradas en el ámbito de la farmacovigilancia se enumeran según la categoría del MedDRA de órgano, aparato o sistema

afectado (SOC).

Tabla 3. Reacciones adversas notificadas durante la farmacovigilancia

Categoría del MedDRA de órgano, aparato o sistema afectado (SOC)	**Frecuencia**
RA (término preferente del MedDRA)	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Linfohistiocitosis hemofagocítica[a]	Rara
Trastornos cardíacos	
Trastornos pericárdicos[a, b]	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso	
Paresia facial[a]	Rara
Mielitis[a]	Rara
[a] Notificadas a partir de la experiencia desde la comercialización aparte del conjunto de datos agrupados. La frecuencia se basa en la exposición a lo largo del programa. [b] Incluye casos de pericarditis, derrame pericárdico, taponamiento cardiaco y pericarditis constrictiva.	

Posología y modo de administración:

TECENTRIQ® se administrará en infusión intravenosa (i.v.) bajo la supervisión de un profesional sanitario calificado. No debe administrarse en inyección i.v. rápida o en bolo.

No debe administrarse junto con otros medicamentos en la misma vía de infusión.

La sustitución por cualquier otro biomedicamento requiere el consentimiento del médico prescriptor.

La dosis inicial de TECENTRIQ® debe administrarse en 60 minutos. Si la primera infusión se tolera, todas las infusiones posteriores pueden administrarse en 30 minutos.

La formulación I.V de TECENTRIQ® no está destinada a la administración por vía S.C.
Los pacientes que actualmente reciben TECENTRIQ® I.V. pueden cambiar a TECENTRIQ® S.C. (o viceversa).

Selección de los pacientes
Si se especifica en la indicación, se seleccionará a los pacientes para el tratamiento teniendo en cuenta la expresión de PD-L1 en el tumor, confirmada mediante una prueba validada.

Tabla 4. Dosis recomendada de TECENTRIQ® en monoterapia administrado mediante infusión intravenosa (I.V.)

Indicación	**Dosis recomendada y pauta**	**Duración del tratamiento** (v. *Ensayos clínicos/Eficacia*)
CUT en 2L	TECENTRIQ®I.V. • 840 mg cada 2 semanas o • 1200 mg cada 3 semanas o • 1680 mg cada 4 semanas	Hasta la pérdida del beneficio clínico o la aparición de toxicidad no controlable
CUT en 1L		Hasta la pérdida del beneficio clínico o la aparición de toxicidad inaceptable
CPNM en 1L y 2L		

Tabla 5. Dosis recomendada del tratamiento con TECENTRIQ® en combinación administrado mediante infusión intravenosa (I.V.)

Indicación	**Dosis recomendada y pauta**		**Duración del tratamiento** (v. *Ensayos clínicos/Eficacia*)
	TECENTRIQ®®	**Medicamentos de la combinación**	
CPNM no epidermoide metastásico en 1L TECENTRIQ® con Avastin (bevacizumab), paclitaxel y carboplatino	TECENTRIQ® IV • 840 mg cada 2 semanas o • 1200 mg cada 3 semanas o • 1680 mg cada 4 semanas	<u>Fase de inducción (4 o 6 ciclos):</u> • Avastin (bevacizumab), paclitaxel, y luego carboplatino, se administran cada 3 semanas. <u>Fase de mantenimiento</u> • Avastin (bevacizumab) se administra cada 3 semanas.	• Hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad no controlable
CPNM no epidermoide metastásico en 1L TECENTRIQ® con nab-paclitaxel y carboplatino	Se debe administrar primero TECENTRIQ®cuando se administran en el mismo día.	<u>Fase de inducción (4 o 6 ciclos):</u> • Nab-paclitaxel y carboplatino se administran cada 3 semanas. • En cada ciclo de 21 días, nab-paclitaxel y carboplatino se administran el día 1. • Además, nab-paclitaxel se administra los días 8 y 15.	
CPM-EE en 1L TECENTRIQ® con carboplatino y etopósido		<u>Fase de inducción:</u> • Carboplatino y etopósido se administran mediante infusión I.V. cada	

Indicación	Dosis recomendada y pauta		Duración del tratamiento (v. *Ensayos clínicos/Eficacia*)
	TECENTRIQ®®	**Medicamentos de la combinación**	
		3 semanas durante 4 ciclos. • Carboplatino y etopósido se administran el día 1 de cada ciclo, y etopósido se administra también los días 2 y 3.	
Tratamiento de mantenimiento del CPM-EE en 1L TECENTRIQ® con lurbinectedina	TECENTRIQ® I.V. 1200 mg cada 3 semanas. Se debe administrar primero TECENTRIQ® cuando se administran en el mismo día.	<u>Fase de mantenimiento:</u> La lurbinectedina en dosis de 3,2 mg/m^2 se administra mediante infusión I.V. cada 3 semanas.	Hasta la progresión del cáncer o la aparición de toxicidad no controlable
CMTN irresecable localmente avanzado o metastásico en 1L TECENTRIQ® con nab-paclitaxel	TECENTRIQ®<u>IV</u> • 840 mg cada 2 semanas o • 1200 mg cada 3 semanas o • 1680 mg cada 4 semanas	TECENTRIQ® se debe administrar antes que nab-paclitaxel cuando se administran el mismo día. Se administra nab-paclitaxel en dosis de 100 mg/m^2 los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días.	Hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad no controlable
CHC (irresecable) TECENTRIQ® con Avastin (bevacizumab)	TECENTRIQ®<u>IV</u> • 840 mg cada 2 semanas o • 1200 mg cada 3 semanas o	TECENTRIQ® se debe administrar antes que el Avastin (bevacizumab) cuando se	Hasta la pérdida del beneficio clínico o la aparición de toxicidad no controlable

Indicación	Dosis recomendada y pauta		Duración del tratamiento (v. *Ensayos clínicos/Eficacia*)
	TECENTRIQ®®	**Medicamentos de la combinación**	
	• 1680 mg cada 4 semanas	administran el mismo día. El Avastin (bevacizumab) se administra en dosis de 15 mg/kg de peso cada 3 semanas.	

Dosis diferidas u omitidas

Si se omite una dosis prevista de TECENTRIQ®, se debe administrar tan pronto como sea posible. Se ajustará la pauta de administración para mantener un intervalo adecuado entre las dosis.

Modificaciones de la dosis

No se recomienda reducir la dosis de TECENTRIQ®.

Modificaciones de la dosis por reacciones adversas inmunomediadas

En la tabla 6 se presentan recomendaciones respecto a reacciones adversas específicas.

Tabla 6. Modificaciones recomendadas de la dosis para reacciones adversas específicas

Reacción adversa	Intensidad	Modificación del tratamiento
Neumonitis inmunomediada	Grado 2	Suspender transitoriamente[1]
	Grado 3 o 4	Interrumpir definitivamente
Hepatitis inmunomediada en pacientes sin CHC	Grado 2 (ALT o AST >3x LSN o bilirrubinemia >1,5x LSN durante más de 5-7 días)	Suspender transitoriamente[1]
	Grado 3 o 4 (ALT o AST >5,0x LSN o bilirrubinemia >3x LSN)	Interrumpir definitivamente
Hepatitis inmunomediada en pacientes con CHC	Si la AST o la ALT se encuentra dentro de los límites normales al inicio y aumentan hasta >3x a ≤10x LSN Si la AST o la ALT es >1 a ≤3x LSN al inicio y aumenta hasta >5x a ≤10x LSN Si la AST o la ALT es >3x a ≤5x LSN al inicio y aumenta	Suspender transitoriamente[1]

	hasta >8x a ≤10x LSN	
	Si la AST o la ALT aumenta hasta >10x LSN o la bilirrubina total aumenta hasta >3x LSN	Interrumpir definitivamente
Colitis inmunomediada	Diarrea de grado 2 o colitis	Suspender transitoriamente[1]
	Diarrea de grado 3 o colitis	Suspender transitoriamente[1] Iniciar la administración de corticosteroides i.v. y pasar a corticosteroides orales tras la mejora
	Diarrea de grado 4 o colitis	Interrumpir definitivamente
Hipotiroidismo inmunomediado	Sintomático	Suspender transitoriamente[2] Iniciar una terapia sustitutiva de hormona tiroidea
Hipertiroidismo inmunomediado	Sintomático	Suspender transitoriamente[2] Iniciar un tratamiento antitiroideo según sea necesario
Insuficiencia suprarrenal inmunomediada	Sintomático	Suspender transitoriamente[1]
Hipofisitis inmunomediada	Grado 2 o 3	Suspender transitoriamente[1]
	Grado 4	Interrumpir definitivamente
Diabetes tipo 1 inmunomediada	Para la hiperglicemia de grado ≥ 3 (glicemia en ayunas >250 mg/dL)	Suspender transitoriamente[2] Iniciar tratamiento con insulina
Meningoencefalitis inmunomediada, síndrome miasténico/miastenia grave, síndrome de Guillain-Barré	Cualquier grado	Interrumpir definitivamente
Mielitis inmunomediada	Grado 2,3 o 4	Interrumpir definitivamente
Paresia facial inmunomediada	Grado 1 o 2	Suspender transitoriamente[1]
	Grado 3 o 4	Interrumpir definitivamente
Pancreatitis inmunomediada	Grado 2 o 3 Elevación de los niveles de amilasa o lipasa en suero de grado ≥ 3 (> 2,0 LSN)	Suspender transitoriamente[1]
	Pancreatitis de grado 4 o recurrente de cualquier grado	Interrumpir definitivamente
Miocarditis inmunomediada	Grado 2 o superior	Interrumpir definitivamente
Miositis inmunomediada	Grado 2 o 3	Suspender transitoriamente[1]
	Grado 4 o miositis recidivante de grado 3	Interrumpir definitivamente
Nefritis inmunomediada	Grado 2 (concentración de	Suspender transitoriamente[1]

	creatinina >1,5-3,0 veces superior a la inicial o >1,5 3,0 veces por encima del LSN)	
	Grado 3 (concentración de creatinina >3,0 veces superior a la inicial o >3,0 6,0 veces por encima del LSN) o 4 (concentración de creatinina >6,0 veces por encima del LSN)	Interrumpir definitivamente
Trastornos pericárdicos inmunomediados	Pericarditis de grado 1	Suspender transitoriamente[3]
	Grado 2 o superior	Interrumpir definitivamente
Reacciones relacionadas con la infusión	Grado 1 o 2	Reducir la velocidad de infusión o suspender transitoriamente el tratamiento Se puede considerar el uso de premedicación con antipiréticos y antihistamínicos para las dosis posteriores
	Grado 3 o 4	Interrumpir definitivamente
Linfohistiocitosis hemofagocítica	Sospecha de linfohistiocitosis hemofagocítica[4]	Interrumpir definitivamente
Exantema/ Reacciones adversas cutáneas graves	Grado 3 o presunto síndrome de Stevens-Johnson o presunta necrólisis epidérmica tóxica[3]	Suspender transitoriamente[1]
	Grado 4 o síndrome de Stevens Johnson o necrólisis epidérmica tóxica confirmados[3]	Interrumpir definitivamente

[1] Debe iniciarse un tratamiento con corticosteroides (1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente). El tratamiento con TECENTRIQ® puede reanudarse en los pacientes con una resolución completa o parcial (grado 0 o 1) en un plazo de 12 semanas, y tras haber reducido los corticoides a $\leqslant$ 10 mg/día de prednisona oral o su equivalente.

[2] El tratamiento con TECENTRIQ® puede reanudarse cuando se hayan controlado los síntomas y el paciente esté clínicamente estable.

[3] Realizar una evaluación cardiaca detallada para determinar la etiología y tratar adecuadamente.

[4]Independientemente de la intensidad.

En otras reacciones inmunomediadas, según cuál sea el tipo y la intensidad de la reacción, deberá suspenderse transitoriamente el tratamiento con TECENTRIQ® para las reacciones adversas inmunomediadas de grado 2 ó 3 e iniciarse un tratamiento con corticosteroides (1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente). Si los síntomas mejoran hasta alcanzar un grado ≤ 1, se reducen los corticosteroides según esté indicado clínicamente. El tratamiento con TECENTRIQ® puede reanudarse si el evento mejora hasta llegar a un grado ≤ 1 en un plazo de 12 semanas y los corticosteroides se han reducido a ≤ 10 mg al día de prednisona oral o su equivalente.

El tratamiento con TECENTRIQ® deberá interrumpirse de manera definitiva en las reacciones adversas de grado 4 o cuando no sea posible reducir la dosis de corticosteroides al equivalente de ≤ 10 mg de prednisona al día en un plazo de 12 semanas después del inicio.

Pautas posológicas especiales

Uso en pediatría

No se han determinado la seguridad ni la eficacia de TECENTRIQ® en menores de 18 años.

Uso en geriatría

Según un análisis farmacocinético poblacional, no es preciso ajustar la dosis de TECENTRIQ® en pacientes de 65 y más años de edad (v. Uso en geriatría y Farmacocinética en poblaciones especiales).

Insuficiencia renal

Según un análisis farmacocinético poblacional, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

Insuficiencia hepática

Según un análisis farmacocinético poblacional, no es preciso ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada.No se dispone de datos sobre pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (v. Farmacocinética en poblaciones especiales).

Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

No se han realizado con el atezolizumab estudios farmacocinéticos formales de interacciones farmacológicas. Dado que el atezolizumab es eliminado de la circulación a través de procesos catabólicos, no se prevén interacciones farmacológicas de tipo metabólico.

Uso en embarazo y lactancia:

Fertilidad

Según estudios con animales, TECENTRIQ® puede afectar a la fertilidad en mujeres con posibilidad de procrear mientras reciben tratamiento.

Anticoncepción

Las pacientes con posibilidad de quedar embarazadas deben utilizar métodos anticonceptivos muy eficaces y adoptar medidas activas para evitar el embarazo mientras siguen tratamiento con TECENTRIQ® y durante al menos 5 meses después de recibir la última dosis.

Embarazo

No se han llevado a cabo estudios clínicos de TECENTRIQ® en embarazadas.No se recomienda utilizar TECENTRIQ® durante el embarazo, a no ser que el posible beneficio para la madre sea superior al riesgo para el feto (v. Toxicidad para la función reproductora).

Parto

No se ha estudiado la seguridad de TECENTRIQ® durante el parto.

Lactancia

No se sabe si el atezolizumab se excreta en la leche humana. No se han realizado estudios para evaluar la repercusión del atezolizumab en la producción de leche o su presencia en la leche materna. No se conoce el riesgo que puede suponer el tratamiento con TECENTRIQ® para el lactante, por lo que se debe decidir si se suspende la lactancia materna o el tratamiento con TECENTRIQ®.

Efectos sobre la conduccion de vehículos/maquinarias:

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Sobredosis:

No existe información sobre la sobredosis de TECENTRIQ®.

En caso de sobredosis, los pacientes deben ser vigilados estrechamente en cuanto a signos o síntomas de reacciones adversas y debe instaurarse tratamiento sintomático adecuado.

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: L01FF05.

Grupo farmacoterapéutico: L- agentes antineoplásicos e inmunoestimulantes, L01- agentes antineoplásicos, L01F- anticuerpos monoclonales y conjugados de medicamentos y anticuerpos, L01FF- Inhibidores de PD-1/PDL-1.

Mecanismo de acción

Agente antineoplásico, anticuerpo monoclonal (AcM) humanizado del tipo de la inmunoglobulina G1 (IgG1).

La unión del PD-L1 a los receptores PD-1 y B7.1 que se encuentran en los linfocitos T suprime la actividad citotóxica de los linfocitos T a través de la inhibición de su proliferación y de la producción de citocinas.El PD-L1 puede expresarse en las células tumorales y en las células inmunitarias infiltrantes de tumores y puede contribuir a la inhibición de la respuesta inmunitaria antitumoral en el microambiente tumoral.

El atezolizumab es un anticuerpo monoclonal (AcM) humanizado del tipo de la inmunoglobulina G_1 (IgG_1), con un fragmento Fc modificado mediante ingeniería genética, que se une directamente al

PD-L1 e inhibe las interacciones de éste con los receptores PD-1 y B7.1, liberando la inhibición -mediada por la vía del PD-L1 y el PD-1- de la respuesta inmunitaria, lo que incluye la reactivación de la respuesta inmunitaria antitumoral.El atezolizumab deja intacta la interacción del PD-L2 y el PD-1. En modelos de tumores singénicos en el ratón, el bloqueo de la actividad del PD-L1 se asoció a un crecimiento tumoral reducido.

Ensayos clínicos / Eficacia

Carcinoma urotelial

IMvigor130

Se realizó un estudio de fase III, multicéntrico, aleatorizado, comparativo con placebo, parcialmente enmascarado, el estudio WO30070 (IMvigor130) para evaluar la seguridad y la eficacia de TECENTRIQ® administrado como monoterapia (grupo B) en comparación con el placebo en combinación con quimioterapia con un derivado del platino (grupo C) en pacientes con CUT localmente avanzado o metastásico que no hubieran recibido anteriormente tratamiento sistémico en el contexto del cáncer metastásico. Se incluyó a un total de 1213 pacientes, que fueron asignados aleatoriamente a recibir alguno de los esquemas terapéuticos descritos en la Tabla 7. La aleatorización se estratificó en función de la expresión tumoral del PD-L1 en las CI, la puntuación de factores de riesgo del modelo de Bajorin o las metástasis hepáticas, y la quimioterapia determinada por el investigador.

Según una recomendación del Comité de Vigilancia de Datos Independiente (CVDI), la inclusión de pacientes en el grupo de la monoterapia con TECENTRIQ® cuyos tumores tuvieran un nivel bajo de expresión del PD-L1 (extensión de las células inmunitarias infiltrantes de tumores [CI] con tinción del PD-L1 <5 % del área tumoral) se detuvo después de observar una disminución de la sobrevida global en este subgrupo en un análisis temprano no planificado; sin embargo, esto ocurrió después de que se hubiera incluido a la gran mayoría de los pacientes.

Tabla 7. Esquemas de tratamiento intravenoso en el estudio IMvigor130

Grupo de tratamiento	Esquema terapéutico
B	TECENTRIQ®[a] (1200 mg)
C	Placebo + carboplatino[b] (AUC 4,5) + gemcitabina[b] (1000 mg/m^2) O Placebo + cisplatino[b] (70 mg/m^2) + gemcitabina[b] (1000 mg/m^2)

[a] Se administró TECENTRIQ® cada 3 semanas hasta la progresión del cáncer o la aparición de toxicidad inaceptable según la evaluación del investigador.

[b] Se administró la quimioterapia con gemcitabina y un derivado del platino (carboplatino o cisplatino) hasta la progresión del cáncer o la aparición de toxicidad inaceptable. En cada ciclo de 21 días, la gemcitabina se administró los días 1 y 8; el cisplatino o el carboplatino se administró el día 1.

Se excluyó del estudio a los pacientes con antecedentes de enfermedades autoinmunitarias, administración de una vacuna de microorganismos atenuados en un plazo de 28 días antes de la aleatorización, administración de inmunoestimulantes sistémicos en un plazo de 4 semanas o de inmunodepresores sistémicos en un plazo de 2 semanas antes de la inclusión, y metástasis en el

SNC activas o no tratadas. Las evaluaciones tumorales se realizaron cada 9 semanas durante las 54 primeras semanas, y luego cada 12 semanas.

Las características demográficas y nosológicas iniciales de la población del estudio estaban adecuadamente equilibradas entre los grupos de tratamiento. La mediana de la edad fue de 68 años (intervalo: 31-89) y la mayoría de los pacientes eran varones (76 %) y de raza blanca (75 %). En total, el 90 % de los pacientes presentaban metástasis y el 22 % tenían metástasis hepáticas al inicio. La localización del tumor primario fue la vejiga en el 72 % de los pacientes, y la mayoría (73 %) en las vías bajas. Al inicio del estudio, el 76 % de los pacientes tenían una expresión del PD-L1 <5 %, y en el 24 % de los pacientes la expresión del PD-L1 era ≥5 %. La quimioterapia elegida por el investigador fue la gemcitabina más carboplatino en el 66 % de los pacientes, en comparación con el 34 % de los pacientes asignados a la gemcitabina más cisplatino. El 40 % de los pacientes tenían una puntuación de 0 en el modelo de Bajorin, el 37 % una puntuación de 1 en el modelo de Bajorin y el 22 % una puntuación de 2 en el modelo de Bajorin o metástasis hepáticas. En lo que respecta al estado funcional según la escala del ECOG, en el estudio se incluyó a un 42 % de los pacientes con un estado funcional de 0, 47 % con un estado funcional de 1 y 11 % con un estado funcional de 2.

Las variables principales de valoración de la eficacia del estudio IMvigor130 fueron la supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada por el investigador y la sobrevida global (SG). Las variables secundarias de valoración de la eficacia fueron la tasa de respuesta objetiva (TRO) y la duración de la respuesta objetiva(DRO). La mediana del seguimiento de la supervivencia fue de 13,4 meses (intervalo: 0,0-71,7 meses). El estudio no cumplió el criterio principal de valoración de la SG. En la población no restringida, no se evidenció un beneficio estadísticamente significativo en la supervivencia con TECENTRIQ® en combinación con quimioterapia en comparación con la quimioterapia sola, y el HR de la SG fue de 0,85 (IC95 %: 0,73-1,00; mediana de la SG de 16,1 frente a 13,4 meses para TECENTRIQ® en combinación con quimioterapia y para la quimioterapia sola, respectivamente).

En un análisis exploratorio de la SG en la población del análisis por intención de tratar en el que se comparó TECENTRIQ® en monoterapia frente a la quimioterapia sola, el HR de la SG fue de 0,98 (IC95 %: 0,82-1,16). La mediana de la SG fue de 15,2 meses (IC95 %: 13,1-17,7) en el grupo de TECENTRIQ® en monoterapia frente a 13,3 meses (IC95 %: 11,9-15,6) en el grupo de la quimioterapia sola. En un subgrupo de pacientes que presentaban tumores a los que se consideró con un nivel alto de expresión del PDL-1 (las células inmunitarias infiltrantes de tumores [CI] con tinción del PD-L1 ocupaban >5 % del área tumoral), el HR de la SG fue de 0,70 (IC95 %: 0,48 1,03). La mediana de la SG fue de 27,5 meses (IC95 %: 17,7-49,4) en el grupo de TECENTRIQ® en monoterapia frente a 16,7 meses (IC95 %: 10,0-26,1) en el grupo de la quimioterapia sola.

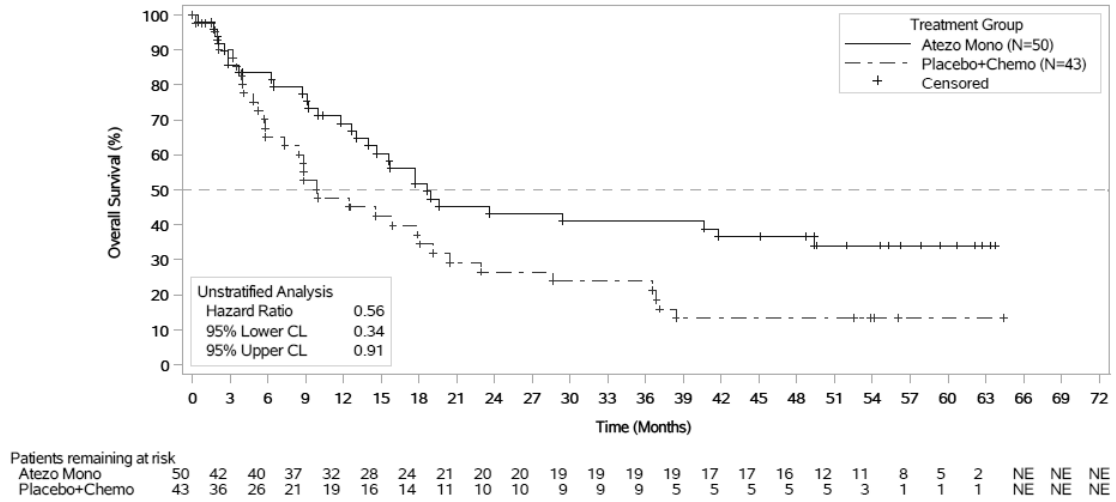
En la tabla 8 se presentan los resultados exploratorios clave de las variables principales y secundarias de valoración en los pacientes que no cumplían los requisitos para recibir cisplatino según los criterios de Galsky y cuyos tumores tenían un nivel alto de expresión del PD-L1. En la figura 1 se presenta la curva de Kaplan-Meier de la SG.

Tabla 8. Resumen de la eficacia del estudio IMvigor130 en pacientes que no cumplían los requisitos para recibir cisplatino y cuyos tumores tenían un nivel alto de expresión del PD-L1 (grupo B frente al grupo C)

Variable de valoración de la eficacia	TECENTRIQ® en monoterapia (grupo B)	Quimioterapia sola (grupo C)
Variable principal de valoración		
Sobrevida global	n = 50	*n* = 43
N.º de fallecimientos (%)	31 (62,0 %)	34 (79,1 %)
Mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición del evento (meses)	18,6	10,0
IC95 %	14,0-49,4	7,4-18,1
Cociente de riesgos instantáneos no estratificado (IC95 %)	0,56 (0,34-0,91)	
Variables secundarias de valoración		
TRO evaluada por el investigador (población con cáncer mensurable)	*n* = 50	*n* = 43
N.º de pacientes con respuesta confirmada (%)	20 (40,0 %)	14 (32,6 %)
IC95 %	26,4-54,8	19,1-48,5
N.º de pacientes con respuesta completa (%)	6 (12,0 %)	4 (9,3 %)
DR evaluada por el investigador (población evaluable en cuanto a la DR)	*n* = 20	*n* = 14
Mediana en meses	NE	6,2
IC95 %	7,2- NE.	4,2-10,9

SLP: supervivencia libre de progresión; IC: intervalo de confianza; TRO: tasa de respuesta objetiva; DR: duración de la respuesta objetiva; SG: sobrevida global; IDT: población del análisis por intención de tratar; NE: no estimable; PD-L1: ligando 1 de la proteína 1 de muerte celular programada.

Figura 1. Curva de Kaplan-Meier de la sobrevida global en los pacientes que no cumplían los criterios para recibir tratamiento con cisplatino y presentaban tumores con expresión alta del PD-L1 (grupo B en comparación con el grupo C)



De arriba abajo: Overall Survival (%); Unstratified Analysis; Hazard Ratio; 95% Lower CL; 95% Upper CL; Time (Months); Treatment Group; Atezo Mono; Placebo+Chemo; Censored; Patients remaining at risk; NE.
De arriba abajo: Sobrevida global (%); Análisis no estratificado; Cociente de riesgos instantáneos; Límite inferior del LC del 95 %; Límite superior del LC del 95 %; Tiempo (meses); Grupo de tratamiento; Atezolizumab en monoterapia; Placebo + quimioterapia; Datos objeto de censura estadística; Pacientes que siguen en riesgo; No estimable.

IMvigor211

Se llevó a cabo un estudio aleatorizado de fase III, sin enmascaramiento, multicéntrico e internacional, el estudio GO29294 (IMvigor211), para evaluar la eficacia y la seguridad de TECENTRIQ® en comparación con la quimioterapia (elegida por el investigador de entre vinflunina, docetaxel o paclitaxel) en pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico que habían presentado una progresión durante o después del tratamiento con un esquema de quimioterapia con un derivado del platino. Se excluyó de este estudio a los pacientes con antecedentes de enfermedades autoinmunitarias, metástasis encefálicas activas o que requirieran corticosteroides, administración de vacunas vivas atenuadas en los 28 días anteriores a la inclusión en el estudio y administración de inmunoestimulantes sistémicos en las 4 semanas anteriores o de un inmunodepresor sistémico en las 2 semanas anteriores a la inclusión en el estudio. Las evaluaciones de los tumores se llevaron a cabo cada 9 semanas durante las primeras 54 semanas y luego cada 12 semanas. Se realizó una evaluación prospectiva de las muestras tumorales para determinar la expresión de PD-L1 en las células inmunitarias (CI) infiltrantes de tumores y se utilizaron los resultados para definir los subgrupos de expresión de PD-L1 para los análisis que se describen a continuación.

Se incluyeron en total a 931 pacientes. Se les asignó aleatoriamente (en una relación 1:1) la administración de TECENTRIQ® o quimioterapia. La aleatorización se estratificó según la

quimioterapia (vinflunina frente a un taxano), el estado respecto a la expresión del PD-L1 en las CI (<5 % frente a ≥5 %), el número de factores de riesgo pronóstico (0 frente a 1-3) y las metástasis hepáticas (presencia frente a ausencia). Los factores de riesgo pronóstico fueron un tiempo transcurrido desde la quimioterapia previa <3 meses, un estado general según la escala del ECOG >0 y una concentración de hemoglobina <10 g/dL.

La administración de TECENTRIQ® se realizó en dosis fijas de 1200 mg cada 3 semanas mediante infusión intravenosa. No se permitió una reducción de la dosis de TECENTRIQ®. Los pacientes fueron tratados hasta la pérdida del efecto clínico beneficioso según la evaluación del investigador o hasta la aparición de una toxicidad inaceptable. La vinflunina se administró a dosis de 320 mg/m^2 mediante infusión intravenosa el día 1 de cada ciclo de 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad o hasta la aparición de una toxicidad inaceptable. El paclitaxel se administró a dosis de 175 mg/m^2 mediante infusión intravenosa en 3 horas el día 1 de cada ciclo de 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad o hasta la aparición de una toxicidad inaceptable. El docetaxel se administró a dosis de 75 mg/m^2 mediante infusión intravenosa el día 1 de cada ciclo de 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad o hasta la aparición de una toxicidad inaceptable. En el conjunto de todos los pacientes tratados, la mediana de duración del tratamiento fue de 2,8 meses en el grupo de TECENTRIQ®, 2,1 meses en los grupos de vinflunina y de paclitaxel y 1,6 meses en el grupo de docetaxel.

Las características demográficas y nosológicas al inicio del estudio en la población del análisis principal estaban bien equilibradas entre los distintos grupos de tratamiento. La mediana de edad fue de 67 años (intervalo: de 31 a 88) y un 77,1 % de los pacientes eran varones. La mayoría de los pacientes eran de raza blanca (72,1 %), el 53,9 % de los pacientes del grupo con quimioterapia recibieron vinflunina, el 71,4 % de los pacientes tenían como mínimo un factor de riesgo de mal pronóstico y el 28,8 % presentaba metástasis hepáticas al inicio del estudio. El estado general según la escala del ECOG era de 0 (45,6 %) o de 1 (54,4 %) al inicio del estudio. La localización del tumor primario era la vejiga urinaria en el 71,1 % de los pacientes y el 25,4 % presentaba un carcinoma urotelial de vías altas. El 24,2 % de los pacientes habían recibido anteriormente un solo esquema de quimioterapia neoadyuvante o adyuvante con un derivado del platino y habían sufrido progresión en un plazo de 12 meses.

La variable de valoración principal de la eficacia en el estudio IMvigor211 fue la sobrevida global (SG). Las variables de valoración secundarias de la eficacia fueron la tasa de respuesta objetiva (TRO), la sobrevida libre de progresión (SLP) y la duración de la respuesta objetiva(DRO). Las comparaciones de la SG entre el grupo con tratamiento y el grupo de control se realizaron siguiendo un método de secuencia fija jerarquizada basado en una prueba del orden logarítmico estratificada con un nivel de significación bilateral del 5 %, del modo siguiente: paso 1) subgrupo con expresión del PD-L1 ≥5 %, paso 2) subgrupo con expresión del PD-L1 ≥1 %, paso 3) todos los pacientes, independientemente de su estado respecto a la expresión del PD-L1 (*all comers*). Los resultados de la SG correspondientes a los pasos 2 y 3 solo podían analizarse formalmente si el resultado del paso precedente era estadísticamente significativo.

La mediana de seguimiento de la sobrevida fue de 17 meses. El estudio IMvigor211 no alcanzó el criterio de valoración principal. En el subgrupo de pacientes con tumores que mostraban una expresión del PD-L1 ≥5 %, TECENTRIQ® no demostró un efecto beneficioso estadísticamente

significativo en cuanto a la sobrevida en comparación con la quimioterapia, con un valor de HR para la SG de 0,87 (IC 95 %: 0,63-1,21; mediana de la SG de 11,1 meses con TECENTRIQ® frente a 10,6 meses con quimioterapia). El valor de p en la prueba del orden logarítmico estratificada fue de 0,41. En consecuencia, no se realizaron análisis estadísticos formales de la SG en el subgrupo con una expresión del PD-L1 ≥1 % ni en el conjunto de todos los pacientes independientemente de su estado respecto al PD-L1, y los resultados de dichos análisis se consideran exploratorios. Los resultados clave en la población formada por todos los pacientes, independientemente de su estado respecto al PD-L1, se resumen en la tabla 4. La curva de Kaplan Meier para la SG en la población de todos los pacientes independientemente de su estado respecto al PD-L1, se presenta en la figura 2.

Tabla 9. Resumen de la eficacia en el conjunto de todos los pacientes, independientemente de su estado respecto a la expresión del PD-L1 (IMvigor211).

Variable de valoración de la eficacia	**TECENTRIQ®® (n = 467)**	**Quimioterapia (n = 464)**
Variable de valoración principal de la eficacia		
SG		
N.º de fallecimientos (%)	324 (69,4 %)	350 (75,4 %)
Mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición del evento (meses)	8,6	8,0
IC 95 %	7,8-9,6	7,2-8,6
Cociente de riesgos instantáneos estratificado‡ (IC 95 %)	0,85 (0,73-0,99)	
SG a los 12 meses (%)*	39,2 %	32,4 %
Variables de valoración secundarias y exploratorias		
SLP evaluada por el investigador (criterios RECIST, versión 1.1)		
N.º de eventos (%)	407 (87,2 %)	410 (88,4 %)
Mediana de la duración de la SLP (meses)	2,1	4,0
IC 95 %	2,1-2,2	3,4-4,2
Cociente de riesgos instantáneos estratificado (IC 95 %)	1,10 (0,95-1,26)	
TRO evaluada por el investigador (criterios RECIST, versión 1.1)	n = 462	n = 461
N.º de pacientes con respuesta (%)	62 (13,4 %)	62 (13,4 %)
IC 95 %	10,45-16,87	10,47-16,91
N.º de pacientes con respuesta completa (%)	16 (3,5 %)	16 (3,5 %)
N.º con pacientes con respuesta parcial (%)	46 (10,0 %)	46 (10,0 %)
N.º de pacientes con enfermedad estable (%)	92 (19,9 %)	162 (35,1 %)
DR evaluada por el investigador (criterios RECIST, versión 1.1)	n = 62	n = 62
Mediana en meses **	21,7	7,4
IC 95 %	13,0-21,7	6,1-10,3

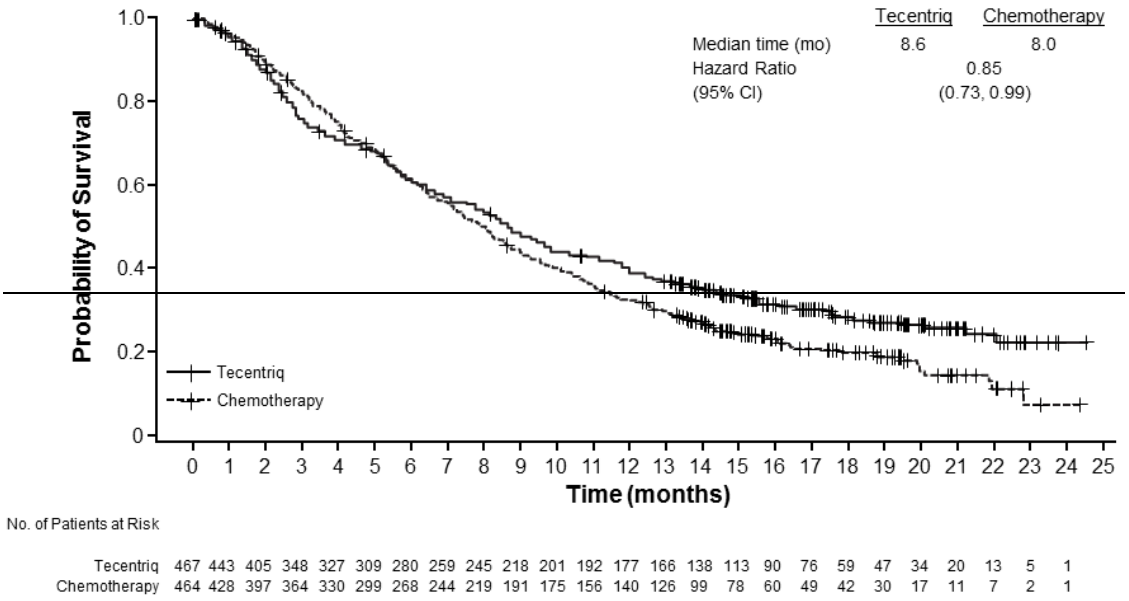
DR = duración de la respuesta objetiva; IC = intervalo de confianza; RECIST = criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos (versión 1.1); SG = sobrevida global; SLP = sobrevida sin progresión; TRO = tasa de respuesta objetiva.

* Basada en la estimación de Kaplan-Meier.

ǂ Estratificado según la quimioterapia (vinflunina frente a un taxano), el estado respecto a la expresión del PD-L1 en las CI (<5 % frente a ≥5 %), el número de factores de riesgo pronóstico (0 frente a 1-3) y las metástasis hepáticas (presencia frente a ausencia).

** La respuesta persistía en el 63 % de los pacientes con respuesta del grupo con TECENTRIQ® y en el 21 % de los pacientes con respuesta del grupo con quimioterapia.

Figura 2. Curva de Kaplan-Meier de la sobrevida global en el conjunto de todos los pacientes, independientemente de su estado respecto a la expresión del PD-L1 (IMvigor211)



De arriba abajo: Probability of survival; Time (months); Chemotherapy; Median time (mo); Hazard ratio; (95% CI); no. of patients at risk.

De arriba abajo: Probabilidad de supervivencia; Tiempo (meses); Quimioterapia; Mediana de tiempo (meses); Cociente de riesgos instantáneos; (IC95 %); n.º de pacientes en riesgo.

IMvigor210

Se realizó un estudio de fase II multicéntrico, internacional, de dos cohortes y con un solo grupo, GO29293 (IMvigor210), en pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico (también conocido como cáncer urotelial de vejiga).Este ensayo, en el que se incluyó a 438 pacientes y contó con dos cohortes.La cohorte 1 estaba formada por pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico que no habían recibido previamente tratamiento ni eran aptos para recibir quimioterapia que incluyera el cisplatino, o cuya enfermedad hubiera progresado después de 12 meses de tratamiento con una pauta de quimioterapia neoadyuvante o adyuvante que incluyera un compuesto de platino.La cohorte 2 estaba constituida por pacientes que habían recibido al menos una pauta de quimioterapia que incluyera un compuesto de platino

para el tratamiento del carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico o que habían sufrido una progresión de la enfermedad en un plazo de 12 meses de tratamiento con una pauta de quimioterapia neoadyuvante o adyuvante que contuviera un compuesto de platino.

En la cohorte 1 se trató a 119 pacientes con TECENTRIQ® a dosis de 1200 mg mediante infusión intravenosa cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad. La mediana de la edad fue de 73 años. La mayoría de los pacientes eran varones (81%) y la mayoría de los pacientes eran blancos (91%).

La cohorte 1 incluyó a 45 pacientes (38%) con un estado general de 0 según la escala del ECOG, 50 pacientes (42%) con un estado general de 1 según la escala del ECOG y 24 pacientes (20%) con un estado general de 2 según la escala del ECOG, 35 pacientes (29 %) sin ningún factor de riesgo de Bajorin (estado general según la escala del ECOG ≥ 2 y metástasis viscerales), 66 pacientes (56%) con un solo factor de riesgo de Bajorin y 18 pacientes (15%) con dos factores de riesgo de Bajorin, 84 pacientes (71 %) con insuficiencia renal (filtración glomerular <60 mL/min) y 25 pacientes (21 %) con metástasis hepáticas.

La variable de valoración principal de la eficacia en la cohorte 1 fue la tasa de respuesta objetiva (TRO) confirmada, según la evaluación de un centro de examen independiente (CEI) conforme a la versión 1.1 de los criterios RECIST.

El análisis principal se llevó a cabo cuando todos los pacientes se habían sometido a 24 semanas de seguimiento como mínimo. La mediana de la duración del tratamiento fue de 15,0 semanas, y la mediana de la duración del seguimiento de la sobrevida fue de 8,5 meses en todos los pacientes, independientemente de su estado respecto al PD-L1. Se observaron valores clínicamente relevantes para la TRO según la evaluación de un CEI conforme a la versión 1.1 de los criterios RECIST; sin embargo, al comparar con una tasa de respuesta histórica de referencia preespecificada del 10 %, no se alcanzó la significación estadística en lo que respecta a la variable de valoración principal. Las TRO confirmadas según la evaluación de un CEI conforme a los criterios RECIST (versión 1.1) fueron del 21,9 % (IC 95 %: 9,3-40,0) en los pacientes con expresión del PD-L1 ≥5 %, 18,8 % (IC 95 %: 10,9-29,0) en los pacientes con expresión del PD-L1 ≥1 % y 19,3 % (IC 95 %: 12,7-27,6) en todos los pacientes, independientemente de su estado respecto al PD-L1. La mediana de la duración de la respuesta (DRO) no se alcanzó en alguno de los subgrupos de expresión del PD-L1 ni en el grupo de todos los pacientes, independientemente de su estado respecto al PD-L1. Los datos sobre la SG no eran maduros, con una proporción de eventos del 40 % aproximadamente. La mediana de la SG en todos los subgrupos de pacientes (expresión del PD-L1 ≥5 % y ≥1 %) y en todos los pacientes, independientemente de su estado respecto al PD-L1, fue de 10,6 meses.

Se realizó un análisis actualizado, con una mediana de la duración del seguimiento de la sobrevida de 17,2 meses en la cohorte 1; dicho análisis se resume en la tabla 10. La mediana de la DRO no se alcanzó en alguno de los subgrupos de expresión del PD-L1 ni en el grupo de todos los pacientes, independientemente de su estado respecto al PD-L1.

Tabla 10. Resumen de los datos actualizados sobre la eficacia en la cohorte 1 del estudio IMvigor210

Variables de valoración de la eficacia	Expresión del PD-L1 ≥5 % en las CI	Expresión del PD-L1 ≥1 % en las CI	Todos los pacientes, independientemente de su estado respecto al PD-L1
TRO (evaluada por una CEI; criterios RECIST, versión 1.1)	*n* = 32	*n* = 80	*n* = 119
N.º de pacientes con respuesta (%)	9 (28,1 %)	19 (23,8 %)	27 (22,7 %)
IC 95 %	13,8-46,8	15,0-34,6	15,5-31,3
N.º de pacientes con respuesta completa (%)	4 (12,5 %)	8 (10,0 %)	11 (9,2 %)
IC 95 %	(3,5-29,0)	(4,4-18,8)	(4,7-15,9)
N.º de pacientes con respuesta parcial (%)	5 (15,6 %)	11 (13,8 %)	16 (13,4 %)
IC 95 %	(5,3 - 32,8)	(7,1 - 23,3)	(7,9 - 20,9)
DRO (evaluada por una CEI; criterios RECIST, versión 1.1)	*n* = 9	*n* = 19	*n* = 27
Pacientes con el evento (%)	3 (33,3 %)	5 (26,3 %)	8 (29,6 %)
Mediana (meses) (IC 95 %)	NE (11,1-NE)	NE (NE-NE)	NE (14,1-NE)
SP (evaluada por una CEI; criterios RECIST, versión 1.1)	*n* = 32	*n* = 80	*n* = 119
Pacientes con el evento (%)	24 (75,0 %)	59 (73,8 %)	88 (73,9 %)
Mediana (meses) (IC 95 %)	4,1 (2,3-11,8)	2,9 (2,1-5,4)	2,7 (2,1-4,2)
SG	*n* = 32	*n* = 80	*n* = 119
Pacientes con el evento (%)	18 (56,3 %)	42 (52,5 %)	59 (49,6 %)
Mediana (meses) (IC 95 %)	12,3 (6,0-NE)	14,1 (9,2-NE)	15,9 (10,4-NE)
Tasa de SVG al cabo de 1 año (%)	52,4 %	54,8 %	57,2 %

CEI: centro de evaluación independiente; CI: células inmunitarias infiltrantes de tumores; DRO: duración de la respuesta objetiva; IC: intervalo de confianza; NE: no estimable; RECIST: criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos (versión 1.1); SG: supervivencia global; SLP: sobrevida libre deprogresión; TRO: tasa de respuesta objetiva.

En la cohorte 2, las variables de valoración principales de la eficacia fueron la TRO confirmada evaluada por una CIE conforme a la versión 1.1 de los criterios RECIST y la TRO evaluada por el investigador según los criterios RECIST modificados (mRECIST). 310 pacientes recibieron tratamiento con TECENTRIQ® a dosis de 1200 mg mediante infusión intravenosa cada 3 semanas hasta la pérdida del efecto clínico beneficioso. El análisis principal de la cohorte 2 se llevó a cabo cuando todos los pacientes se habían sometido a 24 semanas de seguimiento como mínimo. El estudio alcanzó sus criterios de valoración principales en la cohorte 2, evidenciando TRO clínicamente significativas según la evaluación de una CIE conforme a los criterios RECIST (versión 1.1) y según la evaluación del investigador conforme a los criterios RECIST modificados (RECISTm), en comparación con una tasa de respuesta histórica de referencia pre-especificada del 10 %.

Se realizó también un análisis con una mediana de la duración del seguimiento de la sobrevida de 21,1 meses en la cohorte 2. La TRO confirmada según la evaluación de una CIE conforme a los criterios RECIST (versión 1.1) fue del 28,0 % (IC 95 %: 19,5-37,9) en los pacientes con una expresión del PD-L1 ≥5 %, del 19,3 % (IC 95 %: 14,2-25,4) en los pacientes con una expresión del PD-L1 ≥1 % y del 15,8 % (IC 95 %: 11,9-20,4) en el conjunto de todos los pacientes, independientemente de su estado respecto al PD-L1. La TRO confirmada según la evaluación del investigador conforme a los criterios mRECIST fue del 29,0 % (IC 95 %: 20,4-38,9) en los pacientes con una expresión del PD-L1 ≥5 %, del 23,7 % (IC 95 %: 18,1-30,1) en los pacientes con una expresión del PD-L1 ≥1 % y del 19,7 % (IC 95 %: 15,4-24,6) en el conjunto de todos los pacientes, independientemente de su estado respecto al PD-L1. La tasa de respuestas completas según la evaluación de una CIE conforme a los criterios RECIST (versión 1.1) en la población formada por todos los pacientes, independientemente de su estado respecto al PD-L1 fue del 6,1 % (IC 95 %: 3,7-9,4). La mediana de la DRO no se alcanzó en alguno de los subgrupos de expresión del PD-L1 ni en el conjunto de todos los pacientes independientemente de su estado respecto al PD-L1, aunque se alcanzó en los pacientes con expresión del PD-L1 <1 % (13,3 meses; IC 95 %: 4,2-NE). La tasa de SG a los 12 meses fue del 37 % en el conjunto de todos los pacientes, independientemente de su estado respecto al PD-L1.

CPNM

CPNM temprano

IMpower010

El estudio GO29527 (IMpower010), un estudio de fase III, multicéntrico, aleatorizado y sin enmascaramiento, se llevó a cabo para evaluar la eficacia y la seguridad de TECENTRIQ®para el tratamiento adyuvante de pacientes con CPNM en estadio IB (tumores ≥4 cm) a IIIA (según el sistema de estadificación de la *Union for International Cancer Control* y el *American Joint Committee on Cancer*, 7.ª edición). Un total de 1280 pacientes incluidos se habían sometido a una resección tumoral completa y eran aptos para recibir hasta 4 ciclos de quimioterapia con cisplatino. Los esquemas quimioterápicos con cisplatino se describen en la tabla 11.

Tabla 11. Esquemas de tratamiento quimioterápico intravenoso en el estudio IMpower010

Quimioterapia adyuvante con cisplatino Cisplatino: 75 mg/m^2 i.v. el día 1 de cada ciclo de 21 días, con uno de los siguientes esquemas terapéuticos	Vinorelbina: 30 mg/m^2 i.v., días 1 y 8
	Docetaxel: 75 mg/m^2 i.v., día 1
	Gemcitabina: 1250 mg/m^2 i.v., días 1 y 8
	Pemetrexed: 500 mg/m^2 i.v., día 1

Tras finalizar la quimioterapia con cisplatino (hasta 4 ciclos), un total de 1005 pacientes fueron asignados aleatoriamente, en una proporción 1:1, a recibir TECENTRIQ® (grupo A) o el mejor tratamiento paliativo (grupo B). Se administró TECENTRIQ® en una dosis fija de 1200 mg mediante infusión i.v. cada 3 semanas durante 16 ciclos, salvo en caso de progresión del cáncer o toxicidad inaceptable. La aleatorización se estratificó en función del sexo, el estadio del cáncer, las características histológicas y la expresión del PD-L1.

Se excluyó del estudio a los pacientes con antecedentes de enfermedades autoinmunitarias; administración de vacunas atenuadas en los 28 días anteriores a la aleatorización; administración de inmunoestimulantes sistémicos en las 4 semanas previas a la aleatorización o de inmunodepresores sistémicos en las 2 semanas anteriores a la aleatorización. Se realizaron evaluaciones del tumor al inicio de la fase de aleatorización y cada 4 meses durante el primer año después del día 1 del ciclo 1, a partir de entonces cada 6 meses hasta el año 5, y posteriormente con periodicidad anual.

Las características demográficas y nosológicas iniciales estaban adecuadamente equilibradas entre los grupos de tratamiento. La mediana de la edad fue de 62 años (intervalo: de 26 a 84 años) y el 67 % de los pacientes eran varones. La mayoría de los pacientes eran de raza blanca (73 %) y el 24 % eran asiáticos. La mayoría de los pacientes eran fumadores o exfumadores (78 %) y el estado funcional según la escala del ECOG al inicio fue de 0 (55 %) o 1 (44 %). En total, el 10 % de los pacientes tenían un cáncer en estadio IB, el 48 % en estadio II y el 43 % en estadio IIIA. El porcentaje de pacientes que tenían tumores con expresión del PD-L1 ≥1 % en las CT, según la determinación mediante el ensayo VENTANA PD-L1 (SP263), fue del 55 %.

El criterio principal de valoración de la eficacia fue la supervivencia libre de enfermedad (SLE) según la evaluación del investigador. La SLE se definió como el periodo transcurrido desde la fecha de la aleatorización hasta la fecha en que se diera cualquiera de las siguientes circunstancias: primera recidiva documentada del cáncer, nuevo CPNM primario o muerte por cualquier causa (lo que antes ocurriera). Un criterio secundario clave de valoración de la eficacia fue la SG.

En el momento del análisis provisional de la SLE, el estudio cumplió su criterio principal de valoración y evidenció una mejoría estadísticamente significativa y de trascendencia clínica de la SLE en el grupo de TECENTRIQ® en comparación con el grupo del mejor tratamiento paliativo en la población de pacientes con cáncer en estadio II-IIIA con expresión del PD-L1 ≥1 % en las CT. La mediana del periodo de seguimiento fue de 32 meses aproximadamente. Los datos sobre la SG eran inmaduros en el momento del análisis provisional de la SLE, habiéndose notificado aproximadamente un 18,9 % de muertes en ambos grupos en la población de pacientes con cáncer en estadio II-IIIA con expresión del PD-L1 ≥1 % en las CT. Un análisis exploratorio de la SG indicó una tendencia a favor de TECENTRIQ® en comparación con el mejor tratamiento paliativo (HR estratificado: 0,77 [IC95 %: 0,51-1,17]) en esta población de pacientes.

En el estudio se demostró también una mejoría estadísticamente significativa de la SLE en todos los pacientes con cáncer en estadio II-IIIA aleatorizados (HR estratificado: 0,79 [IC95 % 0,64-0,96], valor de *p*: 0,0205).

Los resultados clave relativos a la eficacia se resumen en la tabla 12. En la figura 3 se presenta la curva de Kaplan-Meier de la SLE.

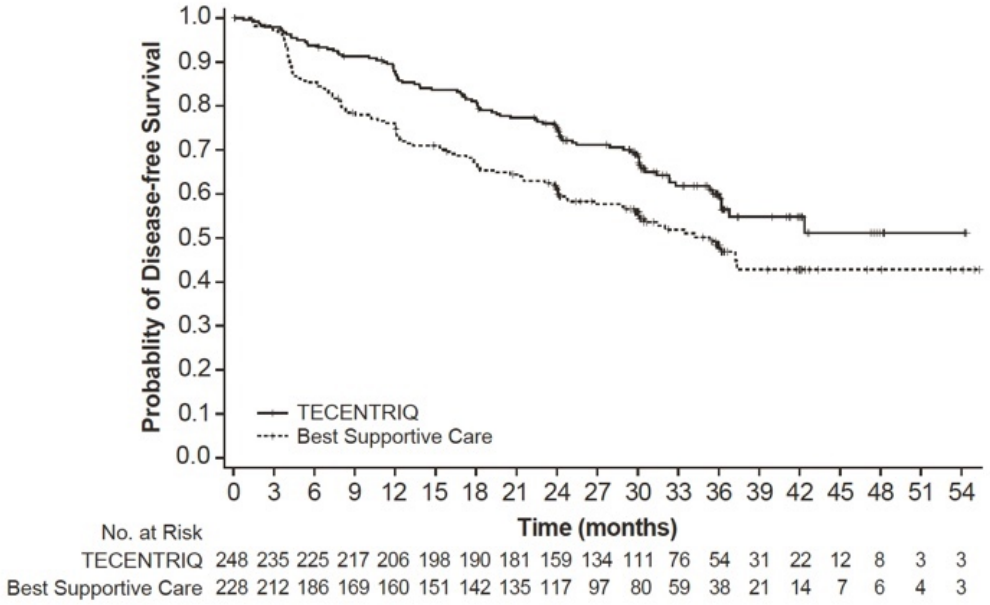
Tabla 12. Resumen de la eficacia en el estudio IMpower010 en la población de pacientes

con cáncer en estadio II-IIIA con expresión del PD-L1 ≥1 % en las CT

Criterios de valoración de la eficacia	**Grupo A** (TECENTRIQ®®)	**Grupo B** (mejor tratamiento paliativo)
SLE evaluada por el investigador	*n* = 248	*n* = 228
N.º de eventos (%)	88 (35,5)	105 (46,1)
Mediana de la duración de la SLE (meses)	n. e.	35,3
IC95 %	36,1-n. e.	29,0-n. e.
Cociente de riesgos instantáneos estratificado (IC95 %)	0,66 (0,50-0,88)	
Valor de *p* bilateral	0,004	
Tasa de SLE a los 3 años (%)	60,0	48,2

IC: intervalo de confianza; n. e.: no estimable; SLE: supervivencia libre de enfermedad.
* Estratificado en función del estadio del cáncer, el sexo y las características histológicas.

Figura 3. Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de enfermedad en la población de pacientes con cáncer en estadio II-IIIA con expresión del PD-L1 ≥1 % en las CT



De arriba abajo: Probability of Disease-free Survival; Best Supportive Care; No. at Risk; Time (months).

De arriba abajo: Probabilidad de supervivencia sin cáncer; Mejor tratamiento paliativo; N.º de pacientes en riesgo; Tiempo (meses).

La mejoría de la SLE observada en el grupo de TECENTRIQ® en comparación con el grupo del mejor tratamiento paliativo se evidenció constantemente en la mayoría de los subgrupos

preespecificados en la población de pacientes con cáncer en estadio II-IIIA con expresión del PD-L1 ≥1 % en las CT, incluidos tanto los pacientes con CPNM no epidermoide (HR no estratificado: 0,60 [IC95 %: 0,42-0,84], mediana de la SLE de 42,3 frente a 30,1 meses) como los pacientes con CPNM epidermoide (HR no estratificado: 0,78 [IC95 %: 0,47-1,29], mediana de la SLE [n. e. frente a n. e. meses]).

CPNM no epidermoide metastásico tratado en 1L

IMpower150

La evidencia científica de la terapia de combinación con bevacizumab, proviene de estudios realizados con Avastin, producto innovador.

Se llevó a cabo un estudio aleatorizado, sin enmascaramiento, de fase III, el estudio GO29436 (IMpower150), para evaluar la eficacia y la seguridad de TECENTRIQ® en combinación con paclitaxel y carboplatino, con o sin Avastin (bevacizumab), en pacientes con CPNM no epidermoide metastásico, no tratados anteriormente con quimioterapia. Se incluyeron en total 1202 pacientes que fueron asignados aleatoriamente en una relación 1:1:1 al tratamiento con uno de los esquemas terapéuticos que se describen en la tabla 13. La asignación aleatoria se estratificó según el sexo, la presencia de metástasis hepáticas y la expresión tumoral del PD-L1 en las células tumorales (CT) y las células infiltrantes del tumor (CI).

Tabla 13. Esquemas de tratamiento intravenoso en el estudio IMpower150

Esquema terapéutico	Inducción (Cuatro o seis ciclos de 21 días)	Mantenimiento (ciclos de 21 días)
A	TECENTRIQ®®[a] (1200 mg) + paclitaxel[b,c] (200 mg/m^2) + carboplatino[c] (ABC 6)	TECENTRIQ®®[a] (1200 mg)
B	TECENTRIQ®®[a] (1200 mg) + Avastin (bevacizumab)[d] (15 mg/kg) + paclitaxel[b,c] (200 mg/m^2) + carboplatino[c] (ABC 6)	TECENTRIQ®®[a] (1200 mg) + Avastin (bevacizumab)[d] (15 mg/kg)
C	Avastin (bevacizumab)[d] (15 mg/kg) + paclitaxel[b,c] (200 mg/m^2) + carboplatino[c] (ABC 6)	Avastin (bevacizumab)[d] (15 mg/kg)

[a]TECENTRIQ® se administra hasta la pérdida del efecto beneficioso clínico, según la evaluación de los investigadores

[b]La dosis de inicio de paclitaxel en los pacientes de raza/origen étnico asiático fue de 175 mg/m^2 debido al mayor grado general de toxicidad hematológica que se da en los pacientes de países asiáticos en comparación con los de países no asiáticos.

[c]El carboplatino y el paclitaxel se administran hasta finalizar 4 o 6 ciclos, o hasta que se produce una progresión tumoral o una toxicidad inaceptable, lo que suceda antes.

[d]Avastin (bevacizumab) se administra hasta la aparición de una progresión tumoral o de una toxicidad inaceptable

Se excluyeron los pacientes que tenían antecedentes de una enfermedad autoinmune; administración de una vacuna de microorganismos vivos atenuados en los 28 días previos a la aleatorización; administración de fármacos inmunoestimulantes sistémicos en las 4 semanas previas o de un medicamento inmunosupresor sistémico en las 2 semanas previas a la aleatorización; metástasis activas o no tratadas en el SNC; infiltración tumoral clara en los grandes

vasos torácicos o cavitación clara en lesiones pulmonares, en las exploraciones de imagen. Las evaluaciones tumorales se llevaron a cabo cada 6 semanas durante las primeras 48 semanas, después del ciclo 1, el día 1 y luego cada 9 semanas.

Los parámetros demográficos y las características de la enfermedad en la situación inicial en la población del estudio estuvieron bien igualadas en los distintos grupos de tratamiento. En este estudio, la mediana de edad de los pacientes fue de 63 años (intervalo de valores: 31 a 90 años); y un 60 % de los pacientes fueron varones. La mayoría de los pacientes fueron blancos (82 %). Aproximadamente un 10 % de los pacientes tenían mutaciones de EGFR conocidas, un 4 % tenían reordenaciones de ALK conocidas, un 14 % presentaban metástasis hepáticas en la situación inicial y la mayoría eran fumadores actuales o exfumadores (80 %). En la situación inicial, el estado funcional según la escala del ECOG fue de 0 (43 %) o 1 (57 %).

En el momento de realizar el análisis final de SLP, los pacientes tenían una mediana de seguimiento de 15,3 meses. La población de análisis IDT (intención de tratar), que incluía pacientes con mutaciones de EGFR o con reordenaciones de ALK que debían haber sido tratados anteriormente con inhibidores de la tirosina-cinasa, mostró una mejoría de la SLP en el grupo B en comparación con el grupo C (HR: 0,61 [IC95 %: 0,52, 0,72]; mediana de la SLP: 8,3 meses frente a 6,8 meses).

En el momento en que se realizó el análisis provisional de la SG, la mediana del seguimiento de los pacientes era de 19,7 meses. Los resultados clave de este análisis se resumen en la tabla 8. En la figura 4 se presentan las curvas de Kaplan-Meier para la SG en la población de análisis IDT. En la figura 5 se resumen los resultados de la SG en la población de análisis IDT y los subgrupos definidos según la expresión de PD-L1, y se pone de manifiesto el efecto beneficioso en cuanto a la SG que se obtiene con el empleo de TECENTRIQ® en todos los subgrupos, incluidos los definidos por una expresión del PD-L1 <1 % en las CT y las CI. En las figuras 6 y 7 se presentan también resultados actualizados sobre la SLP.

Tabla 14. Resumen de los datos de eficacia actualizados del estudio GO29436

Variables de valoración clave de la eficacia	**Grupo de tratamiento B**	**Grupo de tratamiento C**
SG en el análisis provisional	*n* = 400	*n* = 400
Número de muertes (%)	192 (48,0 %)	230 (57,5 %)
Mediana de tiempo hasta el evento (meses)	19,8	14,9
IC95 %	(17,4 - 24,2)	(13,4 - 17,1)
Cociente de riesgos instantáneos estratificado (IC95 %)	0,76 (0,63 - 0,93)	
Valor de *p*[1, 2]	0,006	
SG a los 6 meses (%)	85	81
SG a los 12 meses (%)	68	61
SLP evaluada por el investigador (criterios RECIST v1.1)	*n* = 400	*n* = 400

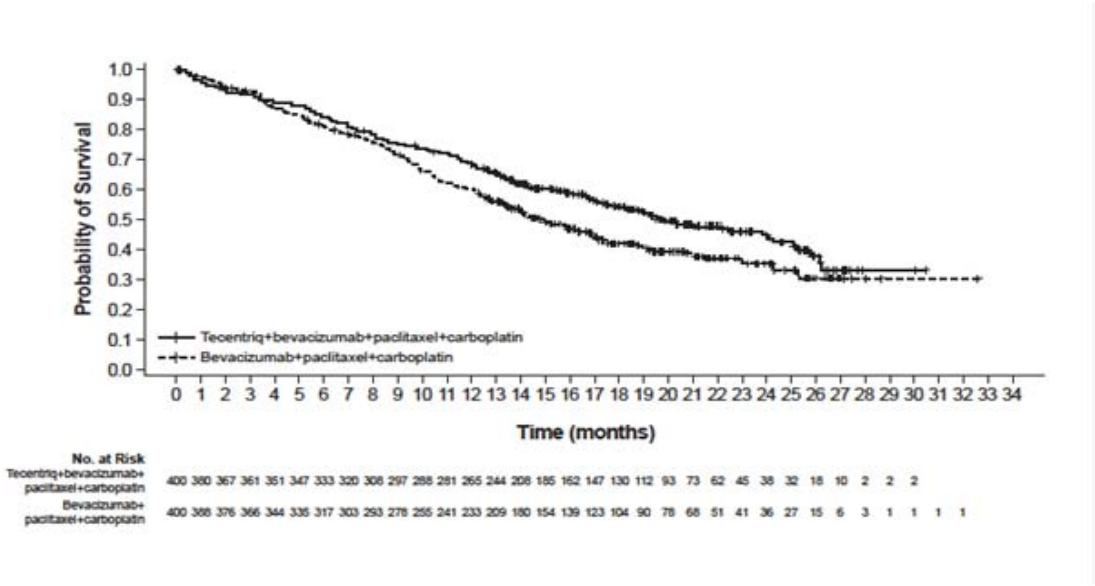
Variables de valoración clave de la eficacia	Grupo de tratamiento B	Grupo de tratamiento C
Número de eventos (%)	291 (72,8 %)	355 (88,8 %)
Mediana de duración de la SLP (meses)	8,4	6,8
IC95 %	(8,0 - 9,9)	(6,0 - 7,0)
Cociente de riesgos instantáneos estratificado‡ (IC95 %)	0,59 (0,50 - 0,69)	
Valor de *p*[1, 2]	<0,0001	
SLP a los 12 meses (%)	38	20
Mejor respuesta global según la evaluación del investigador[3] (criterios RECIST 1.1)	*n* = 397	*n* = 393
Número de pacientes con respuesta (%)	224 (56,4 %)	158 (40,2 %)
IC95 %	(51,4, 61,4)	(35,3, 45,2)
Número de pacientes con respuesta completa (%)	11 (2,8 %)	3 (0,8 %)
Número con pacientes con respuesta parcial (%)	213 (53,7 %)	155 (39,4 %)
DRO según la evaluación del investigador (criterios RECIST 1.1)	*n* = 224	*n* = 158
Mediana en meses	11,5	6,0
IC95 %	(8,9 - 15,7)	(5,5 - 6,9)

1. Basado en la prueba de orden logarítmico (*log-rank*) estratificada
2. Se realiza una prueba formal de la hipótesis cuando la SG en la población de la que se excluyen los pacientes con mutaciones de EGFR y reordenamientos de *ALK* supera la frontera preespecificada para la eficacia.
3. Mejor respuesta global en cuanto a la respuesta completa y la respuesta parcial.

‡ Estratificación respecto al sexo, la presencia de metástasis hepáticas y la expresión tumoral de PD-L1 en las CT y las CI

DRO: duración de la respuesta objetiva; IC: intervalo de confianza; RECIST: criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) v1.1; SLP: sobrevida libre de progresión; SG: sobrevida global; TRO: tasa de respuesta global u objetiva.

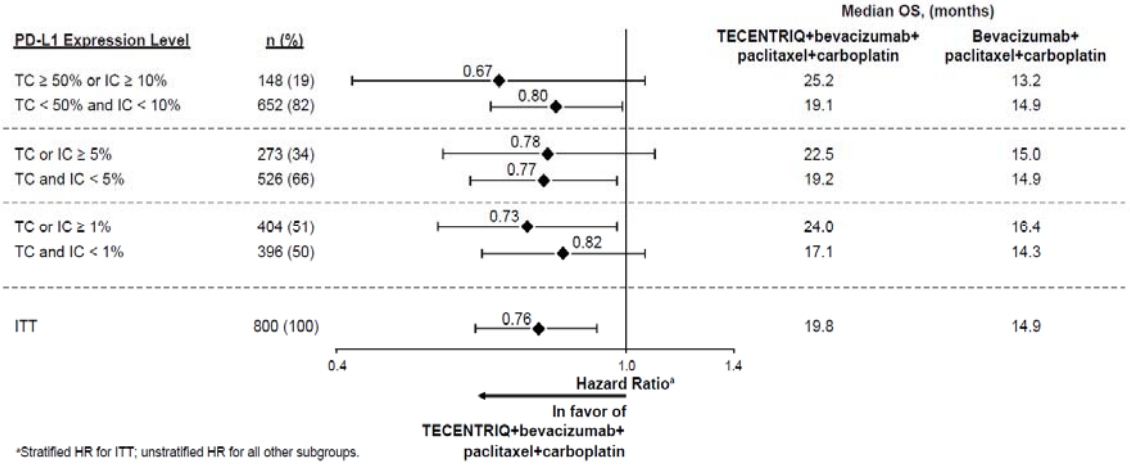
Figura 4. Curva de Kaplan-Meier de la sobrevida global en la población de análisis IDT (estudio IMpower150)



De arriba abajo: Probability of Event-free Survival; Time (months); carboplatin; no. at risk.

De arriba abajo: Probabilidad de supervivencia sin eventos; Tiempo (meses); carboplatino; n.º de pacientes en riesgo.

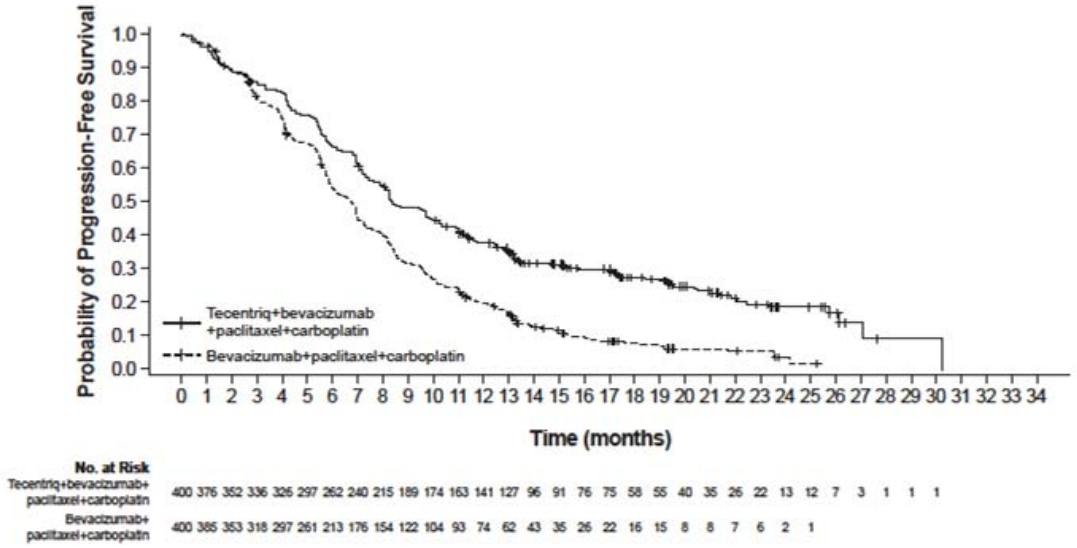
Figura 5. Diagrama de bosque de la sobrevida global según la expresión del PD-L1 en la población de análisis IDT (estudio IMpower150)



De arriba abajo: PD-L1 Expresión Level; Median OS (months); carboplatin; TC; or; and; IC; ITT; Hazard Ratio; in favor of; Stratified HR for ITT; unstratified HR for all other subgroups.

De arriba abajo: nivel de expresión de PD-L1; mediana de SG (meses); carboplatino; CT; o bien; y; CI; IDT; cociente de riesgos instantáneos; favorable a; HR estratificado para la población del análisis IDT; HR sin estratificar para el resto de subgrupos

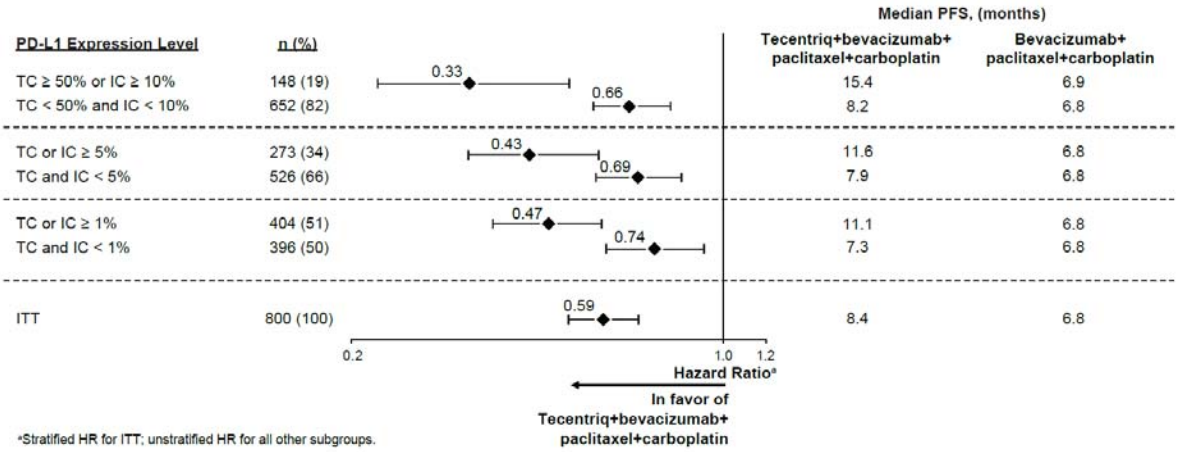
Figura 6. Curva de Kaplan-Meier de la sobrevida libre de progresión actualizada en la población IDT (estudio IMpower150)



De arriba abajo: Probability of Progression-free Survival; Time (months); carboplatin; no. at risk.

De arriba abajo: Probabilidad de supervivencia libre de progresión; Tiempo (meses); carboplatino; n.º de pacientes en riesgo

Figura 7. Diagrama de bosque de la sobrevida libre de progresión actualizada por expresión del PD-L1 en la población de análisis IDT (estudio IMpower150)



De arriba abajo: PD-L1 Expresión Level; Median OS (months); carboplatin; TC; or; and; IC; ITT; Hazard Ratio; in favor of; Stratified HR for ITT; unstratified HR for all other subgroups.

De arriba abajo: nivel de expresión de PD-L1; mediana de SG (meses); carboplatino; CT; o bien; y; CI; IDT; cociente de riesgos instantáneos; favorable a; HR estratificado para la población del análisis IDT; HR sin estratificar para el resto de subgrupos.

En los análisis de subgrupos preespecificados del análisis provisional de SG se puso de manifiesto una mejora numérica de la SG en el grupo de tratamiento con TECENTRIQ® junto con Avastin (bevacizumab), paclitaxel y carboplatino, en comparación con el grupo de Avastin (bevacizumab), paclitaxel y carboplatino, para los pacientes con mutaciones de EGFR o reordenaciones de ALK (HR: 0,54 [IC95 %: 0,29, 1,03], mediana de la SG: NE frente a 17,5 meses) y metástasis hepáticas (HR: 0,52 [IC95 %: 0,32, 0,82], mediana de la SG: 13,3 frente a 9,4 meses). También se han evidenciado mejorías numéricas de la SLP en pacientes con mutaciones de EGFR o reordenamientos de ALK (HR: 0,55 [IC95 %: 0,34, 0,90], mediana de la SLP: 10 meses frente a 6,1 meses) y metástasis hepáticas (HR: 0,41 [IC95 %: 0,26, 0,62], mediana de la SLP: 8,2 meses frente a 5,4 meses).

En este estudio se evaluaron también el funcionamiento físico y los síntomas relacionados con el tratamiento indicados por el paciente, con el empleo de los cuestionarios de la EORTC QLQ-C30 y QLQ-LC13 en el momento en que se realizó el análisis final de la SLP. En promedio, los pacientes que recibieron tratamiento con TECENTRIQ® junto con Avastin (bevacizumab), paclitaxel y carboplatino presentaron una carga de tratamiento mínima, según lo indicado por el deterioro mínimo tanto de la puntuación de funcionamiento físico como de la de síntomas relacionados con el tratamiento indicados por el paciente (es decir, fatiga, estreñimiento, diarrea, náuseas/vómitos, hemoptisis, disfagia y úlceras bucales) durante el tratamiento. El promedio de las puntuaciones de funcionamiento físico y de síntomas relacionados con el tratamiento facilitadas por los pacientes, tanto en los que fueron tratados con TECENTRIQ® junto con Avastin (bevacizumab), paclitaxel y

carboplatino como en los que recibieron Avastin (bevacizumab) en comparación con paclitaxel y carboplatino, fueron comparables durante el tratamiento.

IMpower130

Se llevó a cabo un estudio de fase III, aleatorizado y sin enmascaramiento, el estudio GO29537 (IMpower130), para evaluar la eficacia y la seguridad de TECENTRIQ® en combinación con nab-paclitaxel y carboplatino en pacientes con CPNM no epidermoide metastásico que no habían recibido previamente quimioterapia. Los sujetos incluidos en el estudio, entre los que había pacientes con aberraciones genómicas tumorales de EGFR o ALK, fueron asignados aleatoriamente, en una proporción 2:1, al tratamiento con uno de los esquemas terapéuticos descritos en la tabla 15. La aleatorización se estratificó en función del sexo, la presencia de metástasis hepáticas y la expresión de PD-L1 en las células tumorales (CT) y las células inmunitarias infiltrantes de tumores (CI). Los pacientes que recibieron el esquema B podían pasar a recibir TECENTRIQ® en monoterapia después de la progresión del cáncer.

Tabla 15. Esquemas de tratamiento intravenoso en el estudio IMpower130

Esquema terapéutico	Inducción (4 o 6 ciclos de 21 días)	Mantenimiento (ciclos de 21 días)
A	TECENTRIQ® (1200 mg)[a] + nab-paclitaxel (100 mg/m^2)[b, c] + carboplatino (ABC 6)[c]	TECENTRIQ® (1200 mg)[a]
B	Nab-paclitaxel (100 mg/m^2)[b] + carboplatino (ABC 6)[c]	Tratamiento paliativo o pemetrexed

[a] TECENTRIQ®se administra hasta la pérdida del beneficio clínico según la evaluación del investigador.
[b] El nab-paclitaxel se administra los días 1, 8 y 15 de cada ciclo.
[c] El nab-paclitaxel y el carboplatino se administran hasta completar 4-6 ciclos de tratamiento, o hasta la progresión del cáncer o la aparición de toxicidad inaceptable (lo que antes suceda).

Se excluyó a los pacientes con antecedentes de enfermedad autoinmunitaria; administración de vacunas de microorganismos vivos atenuados en los 28 días anteriores a la aleatorización; administración de inmunoestimulantes en las 4 semanas anteriores a la aleatorización o de inmunosupresores sistémicos en las 2 semanas anteriores a la aleatorización; y metástasis encefálicas activas o no tratadas. Se llevaron a cabo evaluaciones tumorales cada 6 semanas durante las 48 primeras semanas después del día 1 del ciclo 1, y a partir de entonces cada 9 semanas.

Las características demográficas y las características iniciales de la enfermedad de la población del estudio (*n* = 723) estaban adecuadamente equilibradas entre los grupos de tratamiento. La mediana de la edad era de 64 años (intervalo: 18-86 años). La mayoría de los pacientes eran varones (57%), de raza blanca (90%) y fumadores o exfumadores (88%). El 14,8 % de los pacientes tenían metástasis hepáticas al inicio del estudio. Al comenzar el estudio, la mayoría de los pacientes (58,7%) tenían un estado funcional de 1 según la escala del ECOG.

El análisis principal se llevó a cabo en todos los pacientes, excluidos aquellos que presentaban aberraciones genómicas tumorales de EGFR o ALK (*n* = 679). La mediana del seguimiento de la sobrevida de los pacientes era de 18,6 meses. Se evidenciaron mejorías de la SG y la SLP con TECENTRIQ®+ nab-paclitaxel + carboplatino en comparación con el grupo de referencia. Los

resultados fundamentales se resumen en la tabla 16, y las curvas de Kaplan-Meier de la SG y la SLP se presentan en las figuras 8 y 10, respectivamente.

En todos los subgrupos de PD-L1, independientemente de la expresión, se registraron mejorías en lo que se refiere a la SG y la SLP; los resultados se resumen en las figuras 8 y 10. Se evidenció un beneficio constante en lo que atañe a la SG y la SLP en el resto de subgrupos especificados, con la excepción de los pacientes con metástasis hepáticas, en los que no mejoró la SG con TECENTRIQ®más nab-paclitaxel y carboplatino, en comparación con nab-paclitaxel y carboplatino (HR: 1,04; IC95 %: 0,63-1,72).

Recibieron algún tratamiento anticanceroso después de la progresión del cáncer cerca del 66% de los pacientes del grupo de nab-paclitaxel y carboplatino, en comparación con el 39% de los pacientes del grupo de TECENTRIQ®, nab-paclitaxel y carboplatino. Incluidos estos, aproximadamente el 59% de los pacientes del grupo de nab-paclitaxel y carboplatino recibieron después de la progresión del cáncer algún tipo de inmunoterapia anticancerosa, incluido el paso al tratamiento con TECENTRIQ® (el 41% de todos los pacientes), en comparación con el 7,3% en el grupo de TECENTRIQ®, nab-paclitaxel y carboplatino.

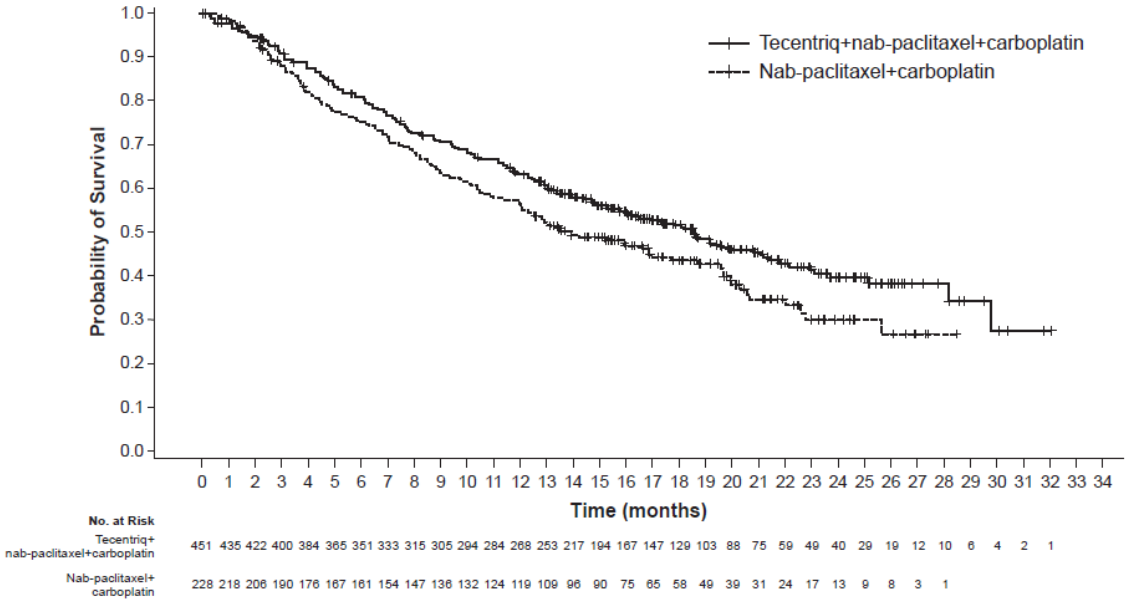
Tabla 16. Resumen de los datos relativos a la eficacia del estudio IMpower130 en la población del análisis principal

Variables fundamentales de valoración de la eficacia	TECENTRIQ®+ **nab-paclitaxel + carboplatino**	**Nab-paclitaxel + carboplatino**
Variables principales de valoración		
SG	*n* = 451	*n* = 228
N.º de fallecimientos (%)	226 (50,1 %)	131 (57,5 %)
Mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición del evento (meses)	18,6	13,9
IC95 %	(16,0-21,2)	(12,0-18,7)
Cociente de riesgos instantáneos estratificado‡ (IC95 %)	0,79 (0,64-0,98)	
Valor de *p*	0,033	
SG a los 12 meses (%)	63	56
SLP evaluada por el investigador (criterios RECIST, versión 1.1)	*n* = 451	*n* = 228
N.º de eventos (%)	347 (76,9)	198 (86,8)
Mediana de la duración de la SLP (meses)	7,0	5,5
IC95 %	(6,2-7,3)	(4,4-5,9)
Cociente de riesgos instantáneos estratificado‡ (IC95 %)	0,64 (0,54-0,77)	
Valor de *p*	<0,0001	
SLP a los 12 meses (%)	29	14

Variables fundamentales de valoración de la eficacia	TECENTRIQ®+ **nab-paclitaxel + carboplatino**	**Nab-paclitaxel + carboplatino**
Variables secundarias de valoración		
TRO evaluada por el investigador (criterios RECIST, versión 1.1)	*n* = 447	*n* = 226
N.º de pacientes con respuesta confirmada (%)	220 (49,2 %)	72 (31,9 %)
IC95 %	(44,5-54,0)	(25,8-38,4)
N.º de pacientes con respuesta completa (%)	11 (2,5 %)	3 (1,3 %)
N.º de pacientes con respuesta parcial (%)	209 (46,8 %)	69 (30,5 %)
DRO confirmada evaluada por el investigador (criterios RECIST, versión 1.1)	*n* = 220	*n* = 72
Mediana en meses	8,4	6,1
IC95 %	(6,9-11,8)	(5,5-7,9)

‡ Estratificación en función del sexo y de la expresión de PD-L1 en las CT y las CI
DR: duración de la respuesta ; IC: intervalo de confianza; RECIST: criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos (versión 1.1); SG: sobrevida global; SLP: sobrevida libre de progresión; TRO: tasa de respuesta objetiva.objetiva

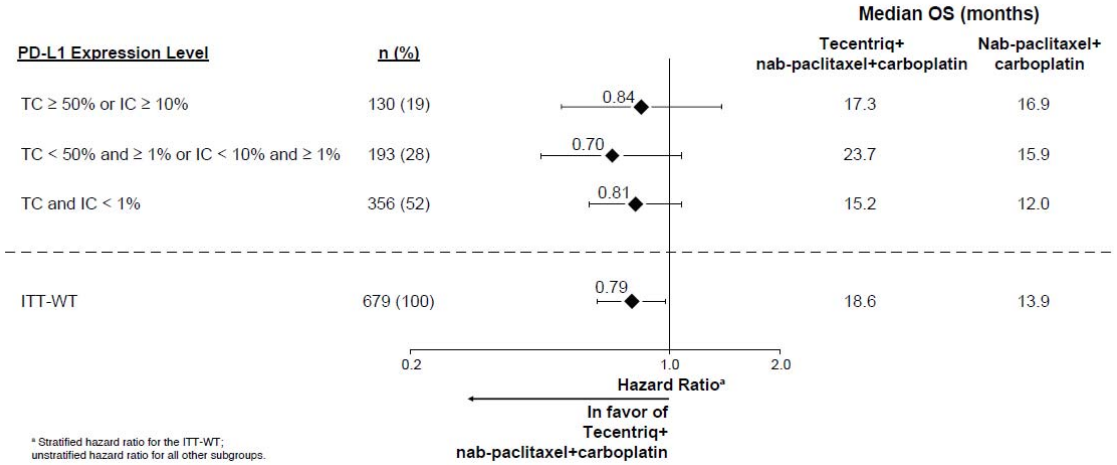
Figura 8. Curva de Kaplan-Meier de la sobrevida global (estudio IMpower130)



De arriba abajo: Probability of Survival; Time (months); carboplatin; No. of patients at risk.

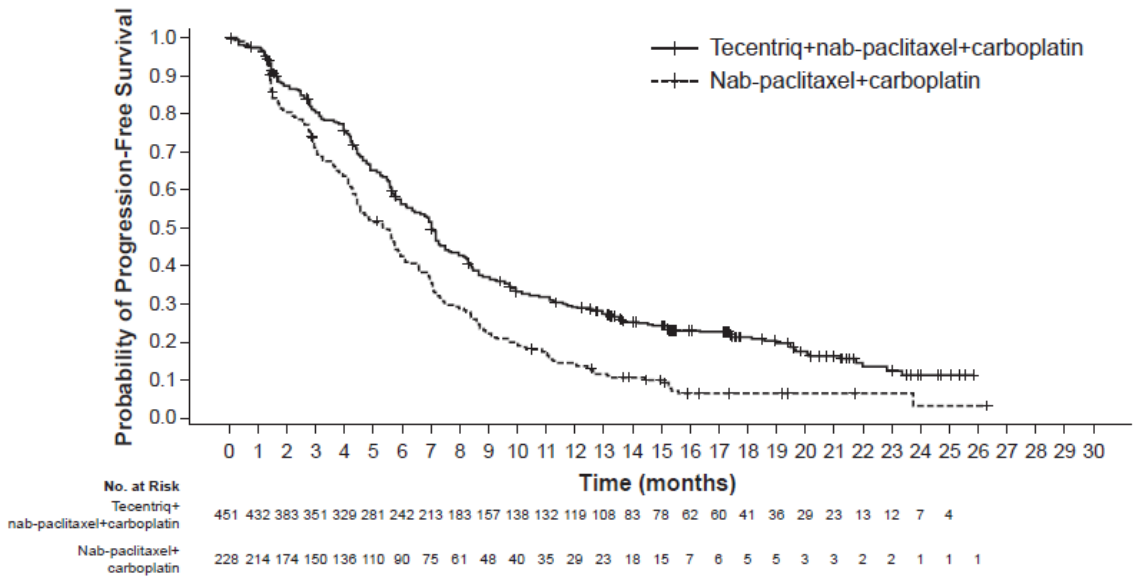
De arriba abajo: Probabilidad de supervivencia; Tiempo (meses); carboplatino; N.º de pacientes en riesgo

Figura 9. Diagrama de bosque de la sobrevida global por expresión de PD-L1 (estudio IMpower130)



De arriba abajo: Median OS (months); PD-L1 Expression Level; TC; IC; ITT-WT; carboplatin; Hazard Ratio; In favor of; Stratified hazard ratio for the ITT-WT; unstratified hazard ratio for all other subgroups.
De arriba abajo: Mediana de la SG (meses); Grado de expresión de PD-L1; CT; CI; población del análisis por intención de tratar (IDT) sin mutación de EGFR o ALK; carboplatino; Cociente de riesgos instantáneos; Cociente de riesgos instantáneos estratificado para la población del análisis por intención de tratar (IDT) sin mutación de EGFR o ALK; cociente de riesgos instantáneos no estratificado para el resto de subgrupos.

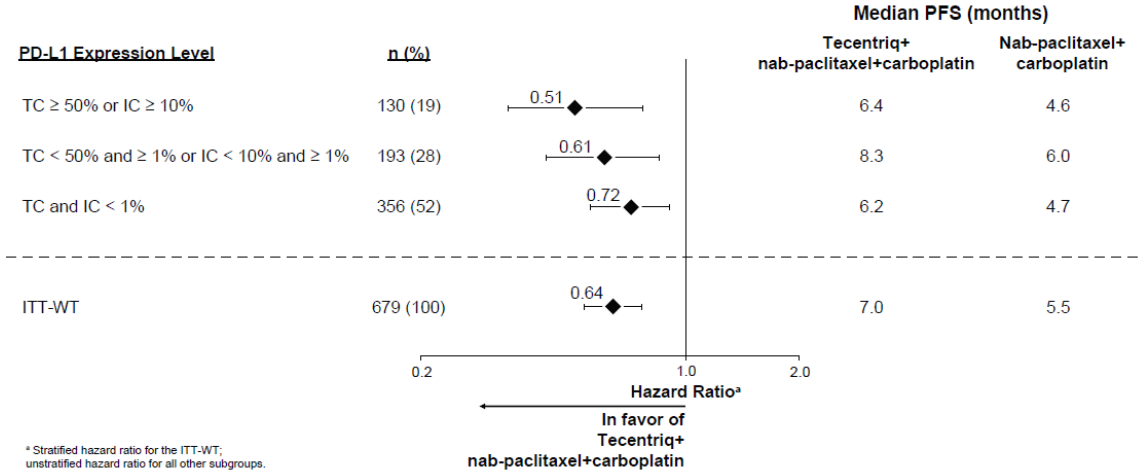
Figura 10. Curva de Kaplan-Meier de la sobrevida libre de progresión (estudio IMpower130)



De arriba abajo:

Probability of Progression-Free Survival; carboplatin; Time (months); No. of patients at risk.
De arriba abajo: Probabilidad de supervivencia libre de progresión; carboplatino; Tiempo (meses); N.º de pacientes en riesgo

Figura 11. Diagrama de bosque de la supervivencia libre de progresión por expresión de PD-L1 (estudio IMpower130)



De arriba abajo: Median PFS (months); PD-L1 Expression Level; TC; IC; ITT-WT; carboplatin; Hazard Ratio; In favor of; Stratified hazard ratio for the ITT-WT; unstratified hazard ratio for all other subgroups.
De arriba abajo: Mediana de la SLP (meses); Grado de expresión de PD L1; CT; CI; población del análisis por intención de tratar (IDT) sin mutación de EGFR o ALK; carboplatino; Cociente de riesgos instantáneos; A favor de; Cociente de riesgos instantáneos estratificado para la población del análisis por intención de tratar (IDT) sin mutación de EGFR o ALK; cociente de riesgos instantáneos no estratificado para el resto de subgrupos

En este estudio también se evaluaron el funcionamiento físico y los síntomas relacionados con el tratamiento percibidos por los pacientes, usando para ello los cuestionarios QLC-C30 y QLC-LC13 de la EORTC. Por término medio, los pacientes que recibieron TECENTRIQ® con nab-paclitaxel y carboplatino refirieron un nivel elevado de funcionamiento y la ausencia de un empeoramiento clínicamente significativo de los síntomas relacionados con el tratamiento. No hubo diferencias en el retraso de síntomas relacionados con el pulmón (disnea, tos y dolor torácico); sin embargo, los pacientes que recibieron TECENTRIQ®, nab-paclitaxel y carboplatino notificaron menos empeoramiento de estos síntomas a lo largo del tiempo.

CPNM

CPNM no epidermoide y epidermoide metastásico tratado en 1L

IMpower110

Se llevó a cabo un estudio de fase III sin enmascaramiento, multicéntrico, aleatorizado, GO29431 (IMpower110), para evaluar la eficacia y la seguridad de TECENTRIQ® en pacientes con CPNM metastásico que no habían recibido previamente quimioterapia y con expresión del PD-L1 en ≥1 % de las CT (tinción del PD-L1 en ≥1 % de las CT) o en ≥1 % de las CI (CI con tinción del PD-L1 en ≥1 % de la superficie tumoral) determinada mediante el ensayo VENTANA PD-L1 (SP142).

Se asignó aleatoriamente a un total de 572 pacientes, en una proporción 1:1, al tratamiento con TECENTRIQ® (grupo A) o con quimioterapia (grupo B). Se administró TECENTRIQ® en una dosis fija de 1200 mg mediante infusión i.v. cada 3 semanas hasta la pérdida del beneficio clínico según la evaluación del investigador o hasta la aparición de toxicidad inaceptable. Los esquemas quimioterápicos se describen en la tabla 17. La aleatorización se estratificó en función del sexo, el estado funcional según la escala del ECOG, las características histológicas y la expresión tumoral del PD-L1 en las CT y las CI.

Tabla 17. Esquemas de tratamiento quimioterápico I.V. en el estudio IMpower110

Esquema de tratamiento	**Inducción (cuatro o seis ciclos de 21 días)**	**Mantenimiento (ciclos de 21 días)**
B (no epidermoide)	Cisplatinoa (75 mg/m²) + pemetrexeda (500 mg/m²) O carboplatinoa (ABC 6) + pemetrexedb (500 mg/m²)	Pemetrexedb, d (500 mg/m²)
B (epidermoide)	Cisplatinoa (75 mg/m²) + gemcitabinaa,c (1250 mg/m2) O carboplatinoa (AUC 5) + gemcitabinaa,c (1000 mg/m2)	Tratamiento paliativod

a El cisplatino, el carboplatino, el pemetrexed y la gemcitabina se administran hasta finalizar 4 o 6 ciclos, o hasta la progresión del cáncer o la aparición de toxicidad inaceptable.
b El pemetrexed se administra según un esquema de mantenimiento cada 21 días hasta la progresión del cáncer o la aparición de toxicidad inaceptable.
c La gemcitabina se administra los días 1 y 8 de cada ciclo.
d No se permitió el paso del grupo de referencia (quimioterapia con un derivado del platino) al grupo de TECENTRIQ® (grupo A).

Se excluyeron de este estudio a los pacientes con antecedentes de enfermedades autoinmunitarias; administración de vacunas atenuadas en los 28 días anteriores a la aleatorización; administración de inmunoestimulantes sistémicos en las 4 semanas previas a la aleatorización o de inmunodepresores sistémicos en las 2 semanas anteriores a la aleatorización; metástasis en el SNC activas o no tratadas. Se realizaron evaluaciones del tumor cada 6 semanas durante las 18 primeras semanas después del día 1 del ciclo 1, y posteriormente cada 9 semanas.

Las características demográficas y las características nosológicas iniciales en los pacientes con una expresión del PD-L1 ≥1 % en las CT o ≥1 % en las CI y sin aberraciones genómicas tumorales de EGFR o ALK (n = 554) estaban adecuadamente equilibradas entre los grupos de tratamiento. La mediana de la edad fue de 64,5 años (intervalo: 30-87 años) y el 70 % de los pacientes eran varones. La mayoría de los pacientes eran blancos (84 %) y asiáticos (14 %). La mayoría de los pacientes eran fumadores o ex fumadores (87 %) y el estado funcional según la escala del ECOG al inicio fue de 0 (36 %) o 1 (64 %). En total, el 69 % de los pacientes tenían un cáncer no epidermoide y el 31 %, un cáncer epidermoide. En general, las características demográficas y las características nosológicas iniciales en los pacientes con expresión del PD-L1 alta (≥50 % en las CT o ≥10 % en las CI) que no tenían aberraciones genómicas tumorales de

EGFR o ALK (n = 205) eran representativas de la población de estudio más amplia y estaban adecuadamente equilibradas entre los grupos de tratamiento.

La variable de valoración principal fue la sobrevida global (SG). Cuando se realizó el análisis provisional de la SG, los pacientes con expresión del PD-L1 alta, excluidos los pacientes con aberraciones genómicas tumorales de EGFR o ALK (n = 205), presentaron una mejoría estadísticamente significativa de la SG en los pacientes asignados aleatoriamente a TECENTRIQ® (grupo A) en comparación con la quimioterapia (grupo B). La mediana del período de seguimiento de la sobrevida en los pacientes con expresión del PD-L1 alta fue de 15,7 meses. Los resultados clave se resumen en la tabla 18. Las curvas de Kaplan-Meier de la SG y la SLP en pacientes con expresión del PD-L1 alta se presentan en las figuras 12 y 13.

Tabla 18. Resumen de los datos relativos a la eficacia obtenidos en el estudio IMpower110 en pacientes con expresión del PD-L1 alta (≥50 % en las CT o ≥10 % en las CI determinada mediante el ensayo VENTANA PD-L1 [SP142]).

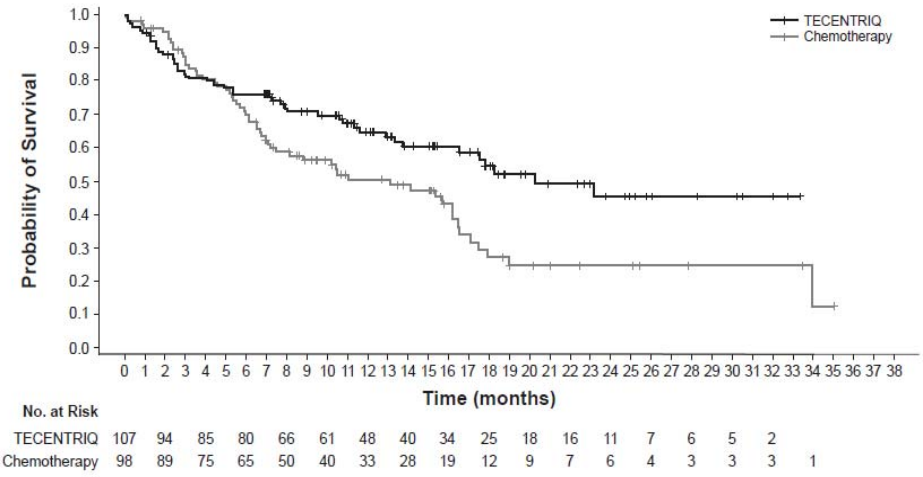
Variables clave de valoración de la eficacia	**Grupo A** (TECENTRIQ®)	**Grupo B** (Quimioterapia)
Variable de valoración principal		
Análisis de la SG	n = 107	n = 98
N.º de fallecimientos (%)	44 (41,1 %)	57 (58,2 %)
Mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición del evento (meses)	20,2	13,1
IC95 %	(16,5-NE)	(7,4-16,5)
Cociente de riesgos instantáneos estratificado‡ (IC95 %)	0,59 (0,40-0,89)	
Valor de p‡	0,0106	
SG a los 12 meses (%)	64,9	50,6
Variables secundarias de valoración		
SLP evaluada por el investigador (criterios RECIST, versión 1.1)	n = 107	n = 98
N.º de eventos (%)	67 (62,6 %)	79 (80,6 %)
Mediana de la duración de la SLP (meses)	8,1	5,0
IC95 %	(6,8-11,0)	(4,2-5,7)
Cociente de riesgos instantáneos estratificado‡ (IC95 %)	0,63 (0,45-0,88)	
SLP a los 12 meses (%)	36,9	21,6
TRO evaluada por el investigador (criterios RECIST, versión 1.1)	n = 107	n = 98
N.º de pacientes con respuesta (%)	41 (38,3 %)	28 (28,6 %)

Variables clave de valoración de la eficacia	Grupo A (TECENTRIQ®)	Grupo B (Quimioterapia)
IC95 %	(29,1-48,2)	(19,9-38,6)
N.º de pacientes con respuesta completa (%)	1 (0,9 %)	1 (1,0 %)
N.º de pacientes con respuesta parcial (%)	40 (37,4 %)	27 (27,6 %)
DRO evaluada por el investigador (criterios RECIST, versión 1.1)	(n = 41)	n = 28
Mediana en meses	NE	6,7
IC95 %	(11,8-NE)	(5,5-17,3)

‡ Estratificación en función del sexo y del estado funcional según la escala del ECOG (0 frente a 1)

DR: duración de la respuesta objetiva; IC: intervalo de confianza; NE: no estimable; RECIST: criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos (versión 1.1); SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión; TRO: tasa de respuesta objetiva.

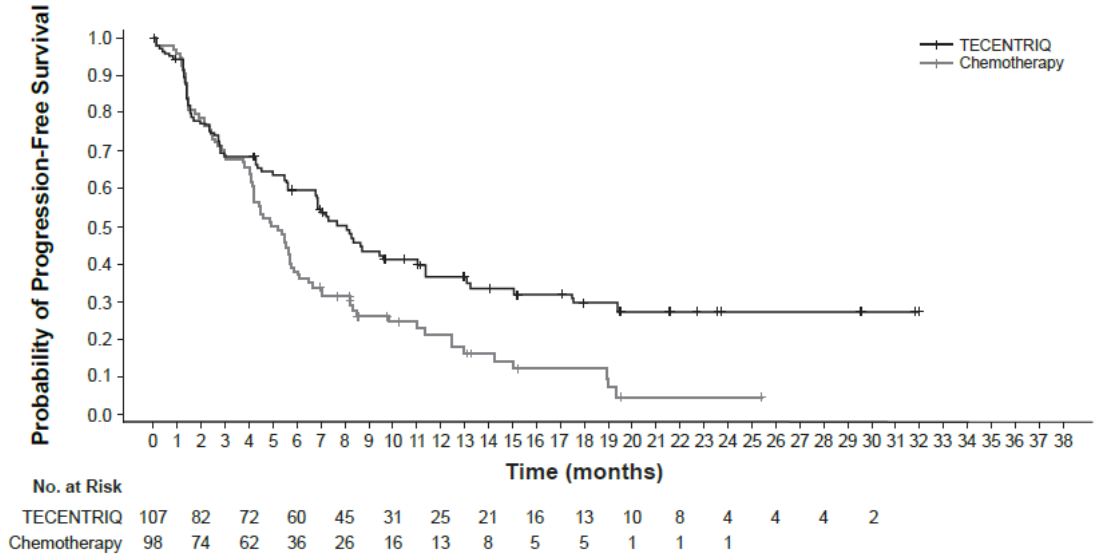
Figura 12. Curva de Kaplan-Meier de la sobrevida global en pacientes con expresión del PD-L1 alta (≥50 % en las CT o ≥10 % en las CI)



De arriba abajo: Probability of Survival; Chemotherapy; Time (months); No. at Risk.

De arriba abajo: Probabilidad de supervivencia; Quimioterapia; Tiempo (meses); N.º de pacientes en riesgo

Figura 13: Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de progresión en pacientes con expresión del PD-L1 alta (≥50 % en las CT o ≥10 % en las CI)



De arriba abajo: Probability of Progression-Free Survival; Chemotherapy; Time (months); No. at Risk.
De arriba abajo: Probabilidad de supervivencia libre de progresión; Quimioterapia; Tiempo (meses); N.º de pacientes en riesgo

La mejoría de la SG observada en el grupo de TECENTRIQ® en comparación con el grupo de la quimioterapia se evidenció constantemente en todos los subgrupos en pacientes con expresión del PD-L1 alta, incluidos tanto los pacientes con CPNM no epidermoide (HR: 0,62 [IC95 %: 0,40-0,96], mediana de la SG de 20,2 frente a 10,5 meses) como los pacientes con CPNM epidermoide (HR: 0,56 [IC95 %: 0,23-1,37], mediana de la SG de NE frente a 15,3 meses). Los datos de los pacientes de ≥75 años de edad y de los pacientes que nunca habían sido fumadores son demasiado escasos para extraer conclusiones en estos subgrupos.
Se realizaron otros análisis preespecificados para evaluar la eficacia en función del nivel de expresión del PD-L1 determinado mediante el ensayo VENTANA PD-L1 (SP263) y mediante el kit PD-L1 IHC 22C3 pharmDxTM en todos los pacientes aleatorizados con expresión del PD-L1 ≥1 % en las CT o ≥1 % en las CI según el ensayo VENTANA PD-L1 (SP142) que no tenían aberraciones genómicas tumorales de EGFR o ALK (n = 554). Se observó una mejoría de la SG con el atezolizumab en comparación con la quimioterapia en pacientes con expresión del PD-L1 alta (PD-L1 ≥50 % en las CT) usando el ensayo VENTANA PD-L1 (SP263) (n = 293; HR: 0,71 [IC95 %: 0,50-1,00], mediana de la SG de 19,5 frente a 16,1 meses) y en pacientes con expresión del PD-L1 alta (índice de proporción tumoral [IPT] ≥50 %) usando el kit PD-L1 IHC 22C3 pharmDxTM (n = 260; HR: 0,60 [IC95 %: 0,42-0,86], mediana de la SG de 20,2 frente a 11,0 meses).
En este estudio también se evaluó el funcionamiento físico, el estado general de salud, la calidad de vida relacionada con la salud y los síntomas relacionados con el pulmón percibidos por los pacientes usando los cuestionarios QLQ-C30 y QLQ-LC13 de la EORTC y la escala de síntomas en el cáncer de pulmón (SILC) en el momento de realizar el análisis provisional de la SG. Los pacientes que fueron asignados aleatoriamente a TECENTRIQ® (grupo A) por término medio

notificaron una mejoría moderada y mantenida del funcionamiento físico y ningún empeoramiento de los síntomas relacionados con el cáncer pulmonar (disnea, tos y dolor torácico) en comparación con los pacientes asignados aleatoriamente a la quimioterapia (grupo B). El tiempo transcurrido hasta el deterioro de estos síntomas relacionados con el pulmón, medido mediante la escala SILC y el cuestionario QLQ-LC13 de la EORTC, fue similar en ambos grupos de tratamiento, lo que indica que los pacientes mantuvieron una baja carga de morbimortalidad durante un período de tiempo comparable.

CPNM localmente avanzado, irresecable o metastásico tratado en 1L, no apto para quimioterapia con un derivado del platino

MO29872 (IPSOS)

Se llevó a cabo un estudio de fase III, sin enmascaramiento, aleatorizado y comparativo, MO29872 (IPSOS), para evaluar la eficacia y la seguridad de TECENTRIQ® en comparación con un esquema de quimioterapia en monoterapia (vinorelbina o gemcitabina, según la elección del investigador) en pacientes con CPNM avanzado o recidivante (estadio IIIB si no es susceptible de tratamiento multimodal) o metastásico (estadio IV) que no eran aptos para recibir quimioterapia con un derivado del platino debido a un mal estado funcional según la escala del ECOG (2 o 3) o, en pacientes con un estado funcional según la escala del ECOG de 0 o 1, debido a una edad más avanzada (≥70 años) en combinación con enfermedades concurrentes importantes u otras contraindicaciones al tratamiento con un derivado del platino. Se permitió el tratamiento de pacientes con metástasis asintomáticas en el SNC. Los pacientes eran aptos con independencia de su grado de expresión del PD-L1 en el tumor.

Se asignó aleatoriamente a un total de 453 pacientes, en una proporción 2:1, a recibir tratamiento con TECENTRIQ® (grupo A) o con quimioterapia (grupo B). TECENTRIQ® se administró en una dosis fija de 1 200 mg mediante infusión intravenosa cada 3 semanas hasta la progresión del cáncer según los criterios RECIST v1.1 o hasta la aparición de toxicidad inaceptable. Los pacientes que mostraron indicios de beneficio clínico podían continuar recibiendo TECENTRIQ® después de la progresión del cáncer hasta la pérdida del beneficio clínico según la evaluación del investigador. Los esquemas de quimioterapia se describen en la tabla 19. La aleatorización se estratificó en función de la histología, la expresión de PD-L1 y las metástasis encefálicas.

Tabla 19. Esquemas de tratamiento (MO29872)

Esquema terapéutico	
A	TECENTRIQ® 1200 mg mediante infusión I.V. el día 1 de cada ciclo de 21 días.
B	Vinorelbina: infusión I.V. de 25-30 mg/m^2 los días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días o los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días o Vinorelbina: administración oral de 60-80 mg/m^2 en los días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días o en los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días o Gemcitabina: infusión I.V. de 1000-1250 mg/m^2 los días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días o los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días.

Se excluyó del estudio a los pacientes menores de 70 años con un estado funcional según la escala del ECOG de 0 o 1; a los pacientes con metástasis en el SNC activas o no tratadas; a los pacientes que hubieran recibido una vacuna de microorganismos vivos atenuados en las 4 semanas previas a la aleatorización; a los pacientes que hubieran recibido medicamentos inmunoestimulantes sistémicos o inmunodepresores sistémicos en las 4 semanas previas a la aleatorización. Los pacientes con mutaciones de EGFR o reordenamientos de ALK también fueron excluidos del estudio.

En general, los grupos de tratamiento estaban bien equilibrados en cuanto a las características demográficas y nosológicas iniciales. La población estaba formada predominantemente por pacientes blancos (65,8 %) y varones (72,4 %). La mediana de edad de los pacientes era de 75 años y el 72,8 % de los pacientes tenían 70 años o más. La proporción de pacientes con un estado funcional según la escala del ECOG de 0, 1, 2 y 3 era del 1,5 %, 15,0 %, 75,9 % y 7,5 %, respectivamente. Los pacientes de 70 años o más con un estado funcional según la escala del ECOG de 0 o 1 constituían el 16,6 % de la población de análisis IDT.

La variable principal de valoración del estudio fue la sobrevida global (SG). En el momento del análisis final de la SG, la mediana de seguimiento era de 41,0 meses. TECENTRIQ® mostró una mejora estadísticamente significativa de la SVG en comparación con la quimioterapia en monoterapia (HR estratificado: 0,78 [IC95 %: 0,63, 0,97; p = 0,028], mediana de la SG: 10,3 meses frente a 9,2 meses) (tabla 20 y figura 14) y la tasa de SG a los 24 meses se duplicó con TECENTRIQ® (24,3 % frente a 12,4 %).

Tabla 20. Resumen de la eficacia (estudio MO29872)

Variable de valoración de la eficacia	**TECENTRIQ® (N = 302)**	**Quimioterapia (N = 151)**
Variable de valoración principal de la eficacia		
SG		
Número de eventos (%)	249 (82,5 %)	130 (86,1 %)
Mediana del tiempo hasta el evento (meses)	10,3	9,2
IC95 %	9,4, 11,9	5,9, 11,2
Cociente de riesgos instantáneos estratificado (IC95 %)[‡]	0,78 (0,63-0,97)	
Valor de p (prueba del orden logarítmico estratificada)	p = 0,028	
SG a los 6 meses: (%, [IC95 %])	64,0 (58,6-69,5)	57,5 (49,4-65,7)
SG a los 12 meses	43,7 (37,9-49,4)	38,6 (30,5-46,7)
SG a los 18 meses	31,4 (26,0-36,8)	24,0 (16,8-31,2)
SG a los 24 meses	24,3 (19,3-29,4)	12,4 (6,7-18,0)
Variables secundarias de valoración		
SLP evaluada por el investigador (criterios RECIST 1.1)		
Número de eventos (%)	276 (91,4 %)	138 (91,4 %)
Mediana de la duración de la SLP (meses)	4,2	4,0
IC95 %[*]	3,7, 5,5	2,9, 5,4

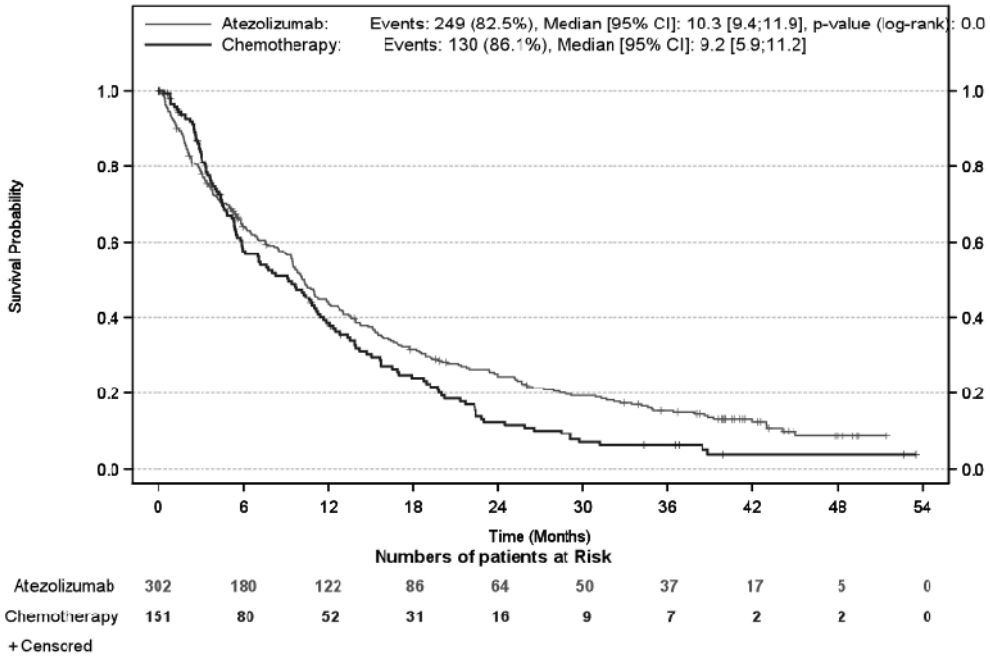
Variable de valoración de la eficacia	TECENTRIQ® (N = 302)	Quimioterapia (N = 151)
Cociente de riesgos instantáneos estratificado (IC95 %)‡	0,87 (0,70-1,07)	
TRO (RECIST 1.1)		
Número de pacientes con respuesta confirmada (%)	51 (16,9 %)	12 (7,9 %)
Diferencia en la TRO (IC95 %)	8,9 % (2,4-15,5)	
Número de pacientes con respuesta completa (%)	4 (1,3 %)	0 (0,0 %)
Número de pacientes con respuesta parcial (%)	47 (15,6 %)	12 (7,9 %)
DRO (RECIST 1.1)		
Número de pacientes con respuesta (%)	40 (78,4 %)	12 (100,0 %)
Mediana en meses	14,0	7,8
IC95 %*	8,1, 20,3	4,8, 9,7

IC = intervalo de confianza; DRO = duración de la respuesta objetiva; TRO = tasa de respuesta objetiva; SG = sobrevida global; SLP = supervivencia libre de progresión; RECIST = criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) v1.1.

‡ Cociente de riesgos instantáneos estimado e IC95 % obtenidos a partir del modelo de Cox con el grupo de tratamiento como covariable. Para el análisis estratificado, se añadieron como factores de estratificación el subtipo histológico, el grado de expresión del PD-L1 determinado mediante IHQ y las metástasis encefálicas (sí/no).

Un análisis exploratorio a posteriori de la SG a los 30 y 36 meses mostró unas tasas de SG numéricamente mayores en los pacientes del grupo de TECENTRIQ® que en los del grupo de quimioterapia en la población de análisis IDT, lo que concuerda con la tendencia observada en otros momentos de valoración. El porcentaje de pacientes vivos a los 30 meses fue del 19,3 % (IC95 %: 14,6, 24,0) en el grupo de TECENTRIQ® y del 7,0 % (IC95 %: 2,6, 11,3) en el grupo de la quimioterapia; y a los 36 meses fue del 15,4 % (IC95 %: 11,1, 19,7) en el grupo de TECENTRIQ® y del 6,2 % (IC95 %: 2,1, 10,3) en el grupo de la quimioterapia.

Figura 14. Curva de Kaplan-Meier de la sobrevida global (estudio MO29872)



De arriba abajo: Survival probability; Atezolizumab; Chemotherapy; +Censored; Events; Median [95% CI], p-value (log-rank); Time (Months); Number of patients at Risk.De arriba abajo: Probabilidad de supervivencia; Atezolizumab; Quimioterapia; +Censura estadística; Eventos; Mediana [IC95 %], valor de *p* (orden logarítmico); Tiempo (meses); Número de pacientes en riesgo.

CPM-EE en 1L

IMpower133

Se llevó a cabo un estudio de fase I/III, aleatorizado, multicéntrico, con enmascaramiento doble y comparativo con placebo, el estudio GO30081 (IMpower133), para evaluar la eficacia y la seguridad de TECENTRIQ® en combinación con carboplatino y etopósido en pacientes con CPM-EE sin tratamiento previo con quimioterapia. Un total de 403 pacientes fueron asignados aleatoriamente, en una proporción 1:1, a recibir alguno de los esquemas terapéuticos que se describen en la tabla11. La aleatorización se estratificó en función del sexo, el estado funcional según la escala del ECOG y la presencia de metástasis encefálicas.

En este estudio se excluyó a los pacientes con metástasis en el SNC activas o no tratadas; antecedentes de enfermedad autoinmunitaria; administración de vacunas de microorganismos vivos atenuados en las 4 semanas anteriores a la aleatorización; y administración de medicamentos inmunosupresores sistémicos en la semana anterior a la aleatorización. Se llevaron a cabo evaluaciones tumorales cada 6 semanas durante las 48 primeras semanas después del día 1 del ciclo 1, y a partir de entonces cada 9 semanas. Los pacientes tratados después de la progresión del cáncer fueron evaluados cada 6 semanas hasta la retirada del tratamiento.

Tabla 21. Esquema de tratamiento intravenoso en el estudio IMpower133

Esquema de tratamiento	Inducción (4 ciclos de 21 días)	Mantenimiento (ciclos de 21 días)
A	TECENTRIQ®(1200 mg)[a] + carboplatino (ABC 5)[b] + etopósido (100 mg/m^2)[b, c]	TECENTRIQ®(1200 mg)[a]
B	Placebo + carboplatino (ABC 5)[b] + etopósido (100 mg/m^2)[b, c]	Placebo

[a] TECENTRIQ® se administra hasta la pérdida del beneficio clínico según la evaluación del investigador.
[b] El carboplatino y el etopósido se administran hasta completar 4 ciclos o hasta la progresión del cáncer o la aparición de toxicidad inaceptable (lo que antes suceda).
[c] El etopósido se administra los días 1, 2 y 3 de cada ciclo.

Las características demográficas y las características iniciales de la enfermedad en la población del análisis principal estaban adecuadamente equilibradas entre los grupos de tratamiento. La mediana de la edad era de 64 años (intervalo: 26-90 años). La mayoría de los pacientes eran varones (65 %), de raza blanca (80 %) y fumadores o exfumadores (97 %), y el 9 % tenían metástasis encefálicas. El estado funcional según la escala del ECOG era de 0 (35 %) o 1 (65 %).

En el momento en que se realizó el análisis principal, la mediana del seguimiento de la supervivencia de los pacientes era de 13,9 meses. Los resultados fundamentales se resumen en la tabla 22. En las figuras 15 y 16 se presentan las curvas de Kaplan-Meier de la SG y la SLP.

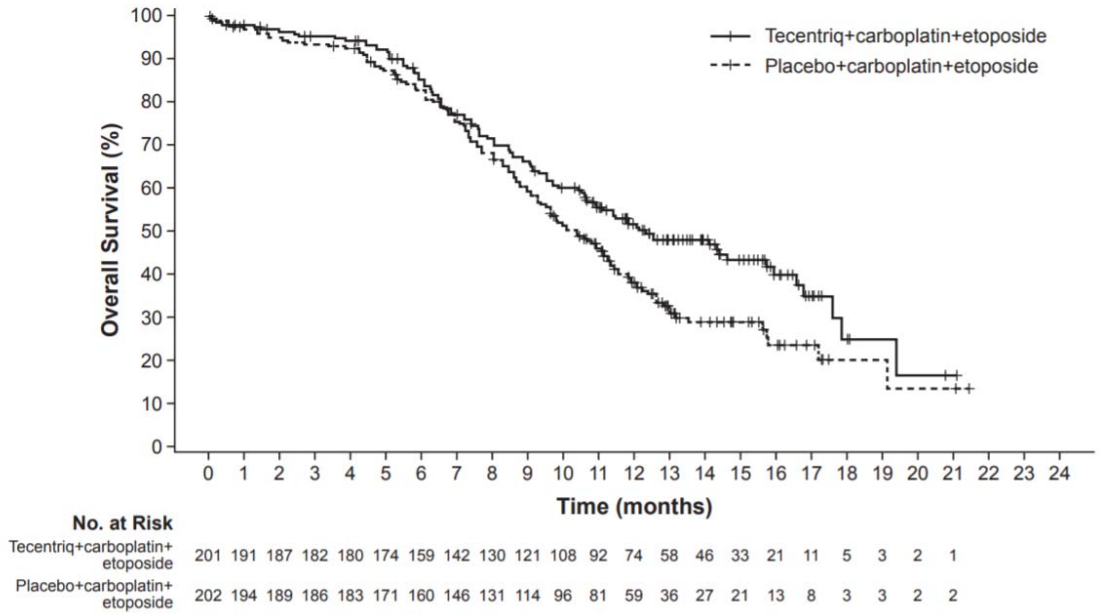
Tabla 22 Resumen de los datos relativos a la eficacia obtenidos en el estudio IMpower133

Variables clave de valoración de la eficacia	**Grupo A** (TECENTRIQ®+ carboplatino + etopósido)	**Grupo B** (Placebo + carboplatino + etopósido)
Variables principales de valoración		
Análisis de la SG	*n* = 201	*n* = 202
N.º de fallecimientos (%)	104 (51,7 %)	134 (66,3 %)
Mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición del evento (meses)	12,3	10,3
IC95 %	(10,8-15,9)	(9,3-11,3)
Cociente de riesgos instantáneos estratificado‡ (IC95 %)	0,70 (0,54-0,91)	
Valor de *p*	0,0069	
SG a los 12 meses (%)	51,7	38,2
SLP evaluada por el investigador (criterios RECIST, versión 1.1)	*n* = 201	*n* = 202
N.º de eventos (%)	171 (85,1 %)	189 (93,6 %)
Mediana de la duración de la SLP (meses)	5,2	4,3
IC95 %	(4,4-5,6)	(4,2-4,5)
Cociente de riesgos instantáneos estratificado‡ (IC95 %)	0,77 (0,62-0,96)	
Valor de *p*	0,0170	
SLP a los 6 meses (%)	30,9	22,4
SLP a los 12 meses (%)	12,6	5,4
Variables secundarias de valoración		
TRO evaluada por el investigador (criterios RECIST, versión 1.1)	*n* = 201	*n* = 202
N.º de pacientes con respuesta (%)	121 (60,2 %)	130 (64,4 %)
IC95 %	(53,1-67,0)	(57,3-71,0)
N.º de pacientes con respuesta completa (%)	5 (2,5 %)	2 (1,0 %)
N.º de pacientes con respuesta parcial (%)	116 (57,7 %)	128 (63,4 %)
DRO evaluada por el investigador (criterios RECIST, versión 1.1)	*n* = 121	*n* = 130
Mediana en meses	4,2	3,9
IC95 %	(4,1-4,5)	(3,1-4,2)

DR: duración de la respuesta objetiva; IC: intervalo de confianza; RECIST: criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos (versión 1.1); SG: sobrevida global; SLP: sobrevida libre de progresión; TRO: tasa de respuesta objetiva.

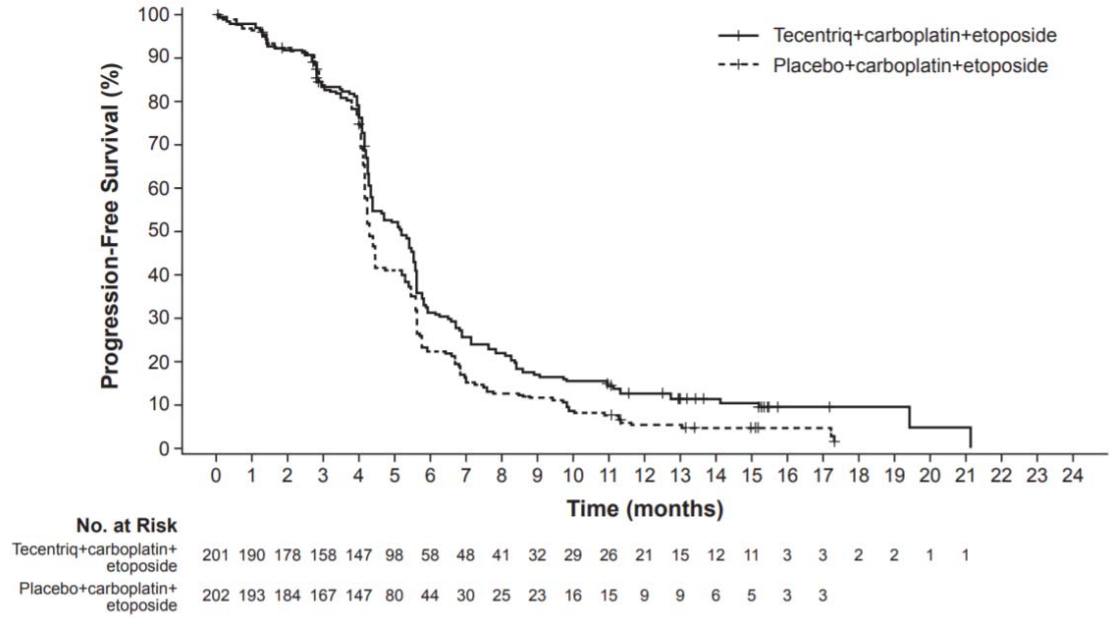
‡ Estratificación en función del sexo y del estado funcional según la escala del ECOG

Figura 15. Curva de Kaplan-Meier de la sobrevidaglobal (estudio IMpower133)



De arriba abajo: Overall Survival; Time (months); carboplatin; etoposide; No. of patients at risk.
De arriba abajo: Sobrevida global; Tiempo (meses); carboplatino; etopósido; N.º de pacientes en riesgo

Figura 16. Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de progresión (estudio IMpower133)



De arriba abajo: Progression-Free Survival; Time (months); No. of patients at risk; carboplatin; etoposide.
De arriba abajo: Supervivencia libre de progresión; Tiempo (meses); N.º de pacientes en riesgo; carboplatino; etopósido

En este estudio también se realizó un análisis exploratorio de las variaciones medias de la puntuación, respecto al inicio del estudio, de los síntomas percibidos por los pacientes, el funcionamiento físico y la calidad de vida relacionada con la salud (que se determinaron usando los cuestionarios QLC-C30 y QLC-LC13 de la EORTC). Por término medio, los pacientes que recibieron TECENTRIQ® con carboplatino y etopósido refirieron mejorías notables y más tempranas de los síntomas relacionados con el carcinoma pulmonar (por ejemplo: tos, dolor torácico, disnea) y del funcionamiento físico. Las variaciones de los síntomas relacionados con el tratamiento (por ejemplo: diarrea, náuseas y vómitos, úlceras bucales, neuropatía periférica) fueron similares en ambos grupos durante todo el periodo de inducción y en la mayoría de las visitas hasta la semana 54. En general, los pacientes tratados con TECENTRIQ®, carboplatino y etopósido presentaron mejorías más pronunciadas y duraderas de la calidad de vida relacionada con la salud (con aumentos de la puntuación ≥10 puntos en la mayoría de las visitas hasta la semana 48) en comparación con los pacientes que recibieron el placebo, carboplatino y etopósido, que refirieron mejorías nominales (aumentos de la puntuación <10 puntos) en la mayoría de las visitas de tratamiento del estudio.

IMforte (GO43104)

La eficacia de TECENTRIQ® en combinación con lurbinectedina como tratamiento de mantenimiento se investigó en 483 pacientes con CPM-EE que recibieron tratamiento de primera línea en IMforte (GO43104), un estudio aleatorizado, multicéntrico y sin enmascaramiento. Los pacientes pudieron pasar a la aleatorización si su enfermedad no había progresado después de completar 4 ciclos de tratamiento de inducción con TECENTRIQ®, carboplatino y etopósido y si tenían un estado funcional según la escala del ECOG de 0 o 1. Los pacientes que cumplían esos

requisitos fueron aleatorizados en una proporción 1:1 para recibir tratamiento de mantenimiento con TECENTRIQ® en combinación con lurbinectedina o solo TECENTRIQ®. A menos que estuviera contraindicado, se exigió profilaxis primaria con factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) para los pacientes asignados al grupo de TECENTRIQ® con lurbinectedina.

En el ensayo se excluyó a los pacientes con metástasis en el SNC, antecedentes de enfermedad autoinmunitaria o administración de medicamentos inmunosupresores sistémicos en la semana previa a la inclusión en el estudio. La aleatorización se estratificó en función del estado funcional según la escala del ECOG (0 o 1), los valores de LDH (≤LSN o >LSN), la presencia de metástasis hepáticas y la administración previa de irradiación craneal profiláctica (sí o no).

Tabla 23. Esquema terapéutico por vía intravenosa en el estudio IMforte

Esquema terapéutico	Mantenimiento (ciclos de 21 días)
A	TECENTRIQ® I.V. (1200 mg) + lurbinectedina 3,2 mg/m^2 I.V. el día 1 de cada ciclo de 21 días
B	TECENTRIQ® I.V. (1200 mg) el día 1 de cada ciclo de 21 días

Los criterios de valoración principales del estudio fueron la SG y la SLP evaluada por un centro de evaluación independiente (CEI) según los criterios RECIST v1.1 en la población aleatorizada. Los criterios adicionales de valoración de la eficacia fueron las tasas de SLP evaluada por el CEI a los 6 y 12 meses y la tasa de SG a los 12 meses (véase la tabla 24).

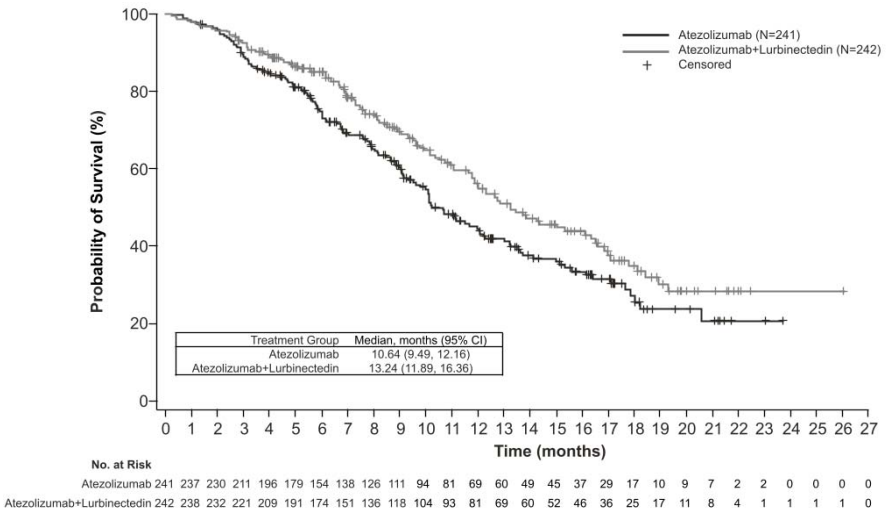
Se aleatorizó a un total de 483 pacientes: 242 pacientes fueron asignados al grupo de TECENTRIQ® con lurbinectedina y 241 al grupo de solo TECENTRIQ®. La mediana de edad fue de 66 años (intervalo de 35 a 85 años). La mayoría de los pacientes eran de raza blanca (81,6 %); el 12,8 % eran asiáticos, el 6,6 % eran hispanos o latinos y <1 % eran negros o afroestadounidenses. La mayoría de los pacientes eran varones (62,5 %) y el 97,5 % eran fumadores o lo habían sido. Al inicio del estudio, el estado funcional según la escala del ECOG era de 0 (42,9 %) o 1 (57,1 %).

En el momento del análisis principal, la mediana de seguimiento era de 15 meses. El tratamiento con TECENTRIQ® en combinación con lurbinectedina logró una mejoría estadísticamente significativa de la SVG (HR estratificado: 0,73 [IC95 %: 0,57, 0,95]; p = 0,0174, mediana de SG: 13,2 meses frente a 10,6 meses) y de la SLP evaluada por la CEI (HR estratificado: 0,54 [IC95 %: 0,43, 0,67]; p = <0,0001, mediana de SLP: 5,4 meses frente a 2,1 meses) en comparación con TECENTRIQ® solo. Los resultados clave del estudio se resumen en la tabla 24. Las curvas de Kaplan-Meier para la SG y la SLP evaluada por el CEI se presentan en las figuras 17 y 18.

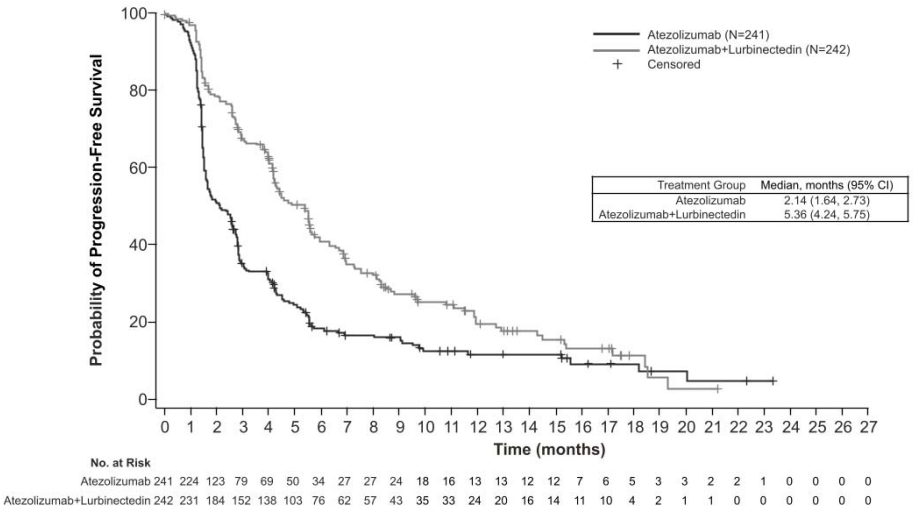
Tabla 24. Resumen de los resultados de eficacia del estudio IMforte

Criterios clave de valoración de la eficacia	**Grupo A** (TECENTRIQ® con lurbinectedina)	**Grupo B** (TECENTRIQ®)
Criterios principales de valoración	N = 242	N = 241
Análisis de la SG[1, 2]		
N.º de fallecimientos (%)	113 (46,7)	136 (56,4)
Mediana de la duración de la SG (meses)	13,2	10,6
IC95 %	(11,9, 16,4)	(9,5, 12,2)
Cociente de riesgos instantáneos estratificado‡ (IC95 %)	0,73 (0,57, 0,95)	
Valor de p[3, 4]	0,0174	
Tasa de SG a los 12 meses (%)	56,3	44,1
SLP evaluada por el CEI (criterios RECIST, versión 1.1)[2]		
Número de eventos (%)	174 (71,9)	202 (83,8)
Mediana de la duración de la SLP (meses)	5,4	2,1
IC95%	(4,2, 5,8)	(1,6, 2,7)
Cociente de riesgos instantáneos estratificado‡ (IC95%)	0,54 (0,43, 0,67)	
Valor de p[3, 5]	<0,0001	
Tasa de SLP a los 6 meses (%)	41,2	18,7
Tasa de SLP a los 12 meses (%)	20,5	12

[1]Basado en el análisis provisional de la SG.
[2]Medido desde el momento de la aleatorización.
[3]Según la prueba del orden logarítmico estratificada bilateral.
[4]Comparado con el valor α asignado de 0,0313 (bilateral) para este análisis provisional de la SG.
[5]Comparado con el valor α asignado de 0,001 (bilateral) para este análisis final de la SLP.
‡ Estratificado en función del estado funcional según la escala del ECOG, el valor de LDH, la presencia de metástasis hepáticas y la administración previa de irradiación craneal profiláctica.
SLP: supervivencia libre de progresión; RECIST: Criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos; IC: intervalo de confianza; SG: sobrevida global.
Figura 17. Curva de Kaplan-Meier de la sobrevida global (estudio IMforte)



De arriba abajo: Atezolizumab+Lubernectedin; Censored; Probability of Survival (%); Treatment Group; Median, months (95 % CI); Time (months); No. at risk.
De arriba abajo: Atezolizumab+Lubernectedina; Censurado para el análisis estadístico; Probabilidad de supervivencia (%); Grupo de tratamiento; Mediana, meses (IC95 %); Tiempo (meses); N.º en riesgo.
Figura 18. Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de progresión evaluada por el CEI



De arriba abajo: Atezolizumab+Lubernectedin; Censored; Probability of Progression-Free Survival (%); Treatment Group; Median, months (95 % CI); Time (months); No. at risk.

De arriba abajo: Atezolizumab+Lubernectedina; Censurado para el análisis estadístico;

Probabilidad de supervivencia libre de progresión (%); Grupo de tratamiento; Mediana, meses (IC95 %); Tiempo (meses); N.º en riesgo.

CPNM tratado en 2L

Carcinoma pulmonar no microcítico

OAK

El estudio GO28915 (OAK), un ensayo de fase III multicéntrico, internacional, aleatorizado y sin enmascaramiento, se llevó a cabo para evaluar la eficacia y la seguridad de TECENTRIQ® en comparación con el docetaxel en pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico que habían sufrido una progresión mientras recibían una pauta que contenía un compuesto de platino o después de la misma. Se incluyó a un total de 1225 pacientes; la población del análisis principal estaba formada por los 850 primeros pacientes aleatorizados. Los pacientes aptos para participar fueron estratificados por estado de expresión del PD-L1 en las células inmunitarias infiltrantes de tumores, el número de pautas de quimioterapia previas y las características histológicas. Se asignó aleatoriamente a los pacientes, en una proporción 1:1, al tratamiento con TECENTRIQ® o con docetaxel. En este estudio se excluyó a los pacientes con antecedentes de enfermedades autoinmunitarias, metástasis encefálicas activas o dependientes de corticosteroides, administración de una vacuna de microorganismos vivos atenuados en un plazo de 28 días antes de la inclusión, administración de agentes inmuno estimulantes sistémicos en un plazo de 4 semanas o de inmunodepresores sistémicos en un plazo de 2 semanas antes de la inclusión. Se realizaron evaluaciones tumorales cada 6 semanas durante las 36 primeras semanas, y posteriormente cada 9 semanas. En las muestras tumorales, se evaluó prospectivamente la expresión del PD-L1 en células tumorales (CT) y en CI; los resultados se usaron para definir los subgrupos de expresión del PD-L1 para los análisis descritos a continuación.

Las características demográficas de los pacientes y las características de la enfermedad al inicio del estudio en la población del análisis principal estaban adecuadamente equilibradas entre los grupos de tratamiento. La mediana de la edad fue de 64 años (intervalo: 33–85), y el 61 % de los pacientes eran varones. La mayoría (70 %) de los pacientes era de raza blanca. Aproximadamente tres cuartas partes de los pacientes tenían un tumor no escamoso (74 %), el 10 % tenían una mutación conocida del EGFR, el 0,2 % tenían reordenamientos conocidos de ALK, el 10 % tenían metástasis en el SNC al inicio del estudio y la mayoría de los pacientes eran fumadores o exfumadores (82 %). El estado general según la escala del ECOG al inicio del estudio era de 0 (37 %) o 1 (63 %). El 75 % de los pacientes habían recibido anteriormente una sola pauta de quimioterapia que incluyera un compuesto de platino.

Se administró TECENTRIQ® en una dosis fija de 1200 mg, mediante infusión iv cada 3 semanas. No se permitió reducir la dosis. Se trató a los pacientes hasta que el investigador consideró que ya no se obtenían beneficios clínicos. El docetaxel se administró en dosis de 75 mg/m^2 mediante infusión iv el día 1 de cada ciclo de 21 días, hasta la progresión de la enfermedad. En lo que respecta a todos los pacientes tratados, la mediana de la duración del tratamiento fue de 2,1 meses en el grupo del docetaxel y de 3,4 meses en el grupo de TECENTRIQ®.

La variable principal de valoración de la eficacia fue la SG. Los resultados fundamentales de este estudio, con una mediana de la duración del seguimiento de la supervivencia de 21 meses, se resumen en la tabla 25. Las curvas de Kaplan-Meier de la SG en la población ITT se presentan en la figura 19. La figura 20 resume los resultados de la SG en la población ITT y los subgrupos de expresión del PD-L1, que evidencian un beneficio en cuanto a la SG con TECENTRIQ® en todos los subgrupos, incluidos los de expresión del PD-L1 <1 % en las CT y las CI.

Tabla 25. Resumen de la eficacia en la población del análisis principal (OAK)

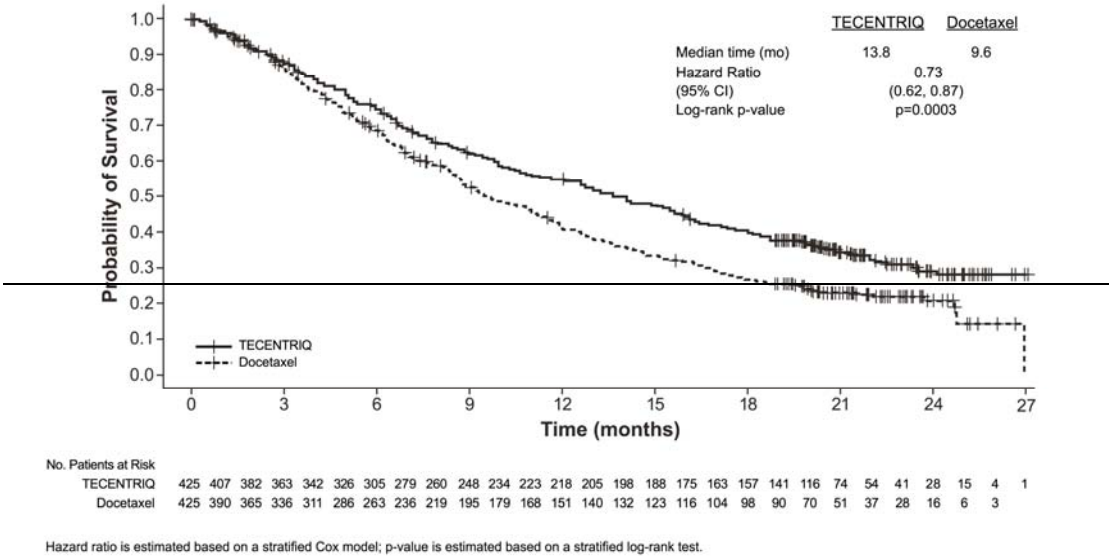
Variables de valoración de la eficacia	**TECENTRIQ®**	**Docetaxel**
Variable principal de valoración de la eficacia		
SG		
Todos los pacientes, independientemente de su estado respecto al PD-L1*	*n* = 425	*n* = 425
N.º de fallecimientos (%)	271 (64 %)	298 (70 %)

Mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición del evento (meses)	13,8	9,6
IC 95 %	(11,8-15,7)	(8,6-11,2)
Hazard ratio (razón de riesgos instantáneos) estratificada‡ (IC 95 %)	0,73 (0,62-0,87)	
Valor *p***	0,0003	
SG a los 12 meses (%)	218 (55 %)	151 (41 %)
SG a los 18 meses (%)	157 (40 %)	98 (27 %)
Expresión del PD-L1 ≥1 % en las CT o las CI	*n* = 241	*n* = 222
N.º de fallecimientos (%)	151 (63 %)	149 (67 %)
Mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición del evento (meses)	15,7	10,3
IC 95 %	(12,6-18,0)	(8,8-12,0)
Hazard ratio estratificada (IC 95 %)	0,74 (0,58-0,93)	
Valor *p***	0,0102	
SG a los 12 meses (%)	58 %	43 %
SG a los 18 meses (%)	44 %	29 %
Variables de valoración secundarias		
SLP evaluada por el investigador (criterios RECIST, versión 1.1)		
Todos los pacientes, independientemente de su estado respecto al PD-L1*	*n* = 425	*n* = 425
N.º de eventos (%)	380 (89 %)	375 (88 %)
Mediana de la duración de la SLP (meses)	2,8	4,0
IC 95 %	(2,6-3,0)	(3,3-4,2)
Hazard ratio estratificada (IC 95 %)	0,95 (0,82-1,10)	

TRO evaluada por el investigador (criterios RECIST, versión 1.1)		
Todos los pacientes, independientemente de su estado respecto al PD-L1	*n* = 425	*n* = 425
N.º de pacientes con respuesta (%)	58 (14 %)	57 (13 %)
IC 95 %	(10,5-17,3)	(10,3-17,0)
DRO evaluada por el investigador (criterios RECIST, versión 1.1)		
Todos los pacientes, independientemente de su estado respecto al PD-L1	*n* = 58	*n* = 57
Mediana en meses	16,3	6,2
IC 95 %	(10,0-NE)	(4,9-7,6)

CI: células inmunitarias infiltrantes de tumores; CT: células tumorales; DRO: duración de la respuesta objetiva; IC: intervalo de confianza; NE: no estimable; RECIST: criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos (versión 1.1); SG: supervivencia global; SLP: sobrevida libre de progresión; TRO: tasa de respuesta objetiva.
* Con todos los pacientes se hace referencia a la población del análisis principal, formada por los 850 primeros pacientes aleatorizados.
ǂ Estratificada por expresión del PD-L1 en las CI, el número de pautas de quimioterapia previas y las características histológicas.
** Según la prueba de rangos logarítmicos estratificada.

Figura 19. Curva de Kaplan-Meier de la sobrevida global en la población del análisis principal (todos los pacientes, independientemente de su estado respecto al PD-L1 (OAK)

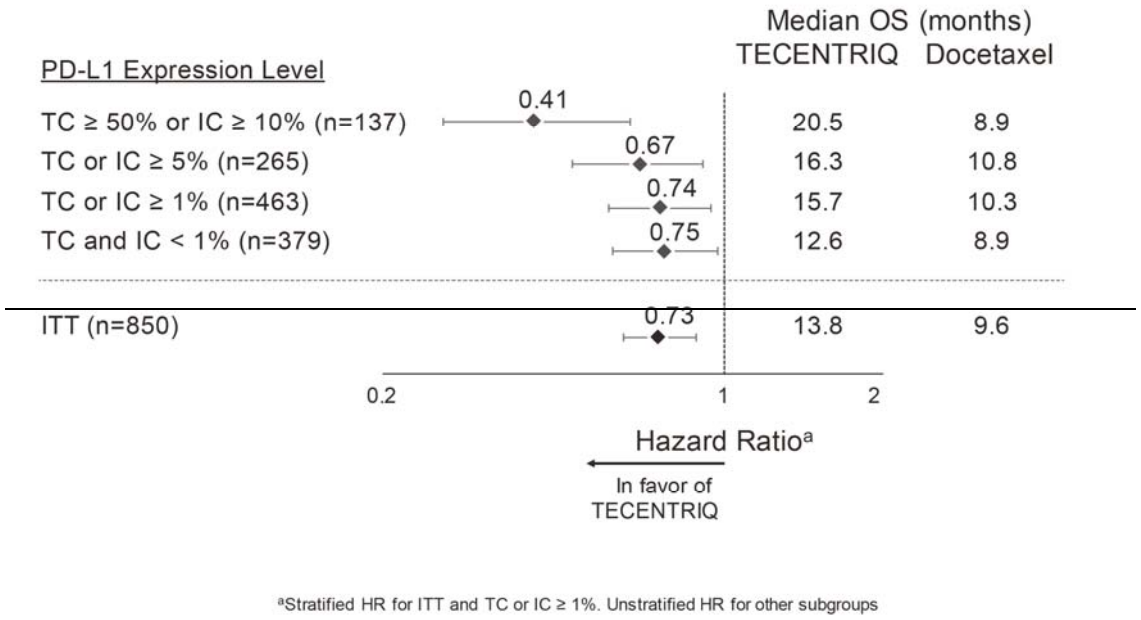


De arriba abajo: Median time (mo); Hazard ratio; (95% CI); Long-rank p value; Probability of Survival; Time (months); No. Patients at Risk; Hazard ratio is estimated based on a stratified Cox model; p-value is estimated based on a stratified log-rank test.

De arriba abajo: Mediana del tiempo (meses); Cociente de riesgos instantáneos; (IC95 %); Valor de p (prueba del orden logarítmico); Probabilidad de supervivencia; Tiempo (meses); N.º de pacientes en riesgo; El cociente de riesgos

instantáneos se ha calculado basándose en un modelo de Cox estratificado; el valor de p se ha calculado basándose en una prueba del orden logarítmico estratificada

Figura 20. Diagrama de bosque de la supervivencia global por expresión del PD-L1 en la población del análisis principal (GO28915)



[a]Stratified HR for ITT and TC or IC ≥ 1%. Unstratified HR for other subgroups

De arriba abajo: Median OS (months); Hazard ratio; PD-L1 Expression Level; TC ≥50% or IC ≥10%; TC or IC ≥5%; TC or IC ≥1%; TC and IC < 1%; In favor of TECENTRIQ: a Stratified HR for ITT and TC or IC ≥ 1%. Unstratified HR for other subgroups.

De arriba abajo: Mediana de la SG (meses); cociente de riesgos instantáneos; Nivel de expresión del PD-L1; CT ≥50 % o CI ≥10 %; CT o CI ≥5 %; CT o CI ≥1 %; CT y CI <1 %; A favor de TECENTRIQ®; a Cociente de riesgos instantáneos (HR) estratificado por intención de tratar y expresión del PD-L1 ≥1 % en CT o CI. HR no estratificado en el resto de subgrupos

Se observó una mejoría de la SG con TECENTRIQ® en comparación con el docetaxel en pacientes con CPNM no epidermoide (cociente de riesgo instantáneo [HR] de 0,73; IC 95 %: 0,60-0,89; mediana de la SG de 15,6 frente a 11,2 meses con TECENTRIQ® y docetaxel, respectivamente) y en pacientes con CPNM escamoso (HR de 0,73; IC 95 %: 0,54-0,98; mediana de la SG de 8,9 frente a 7,7 meses con TECENTRIQ® y docetaxel, respectivamente. La mejoría de la SG observada se demostró sistemáticamente en todos los subgrupos de pacientes, incluidos los que tenían metástasis encefálicas al inicio del estudio (HR de 0,54; IC 95 %: 0,31-0,94; mediana de la SG de 20,1 frente a 11,9 meses con TECENTRIQ® y docetaxel, respectivamente) y los pacientes que nunca habían fumado (HR de 0,71; IC 95 %: 0,47-1,08; mediana de la SG de 16,3 frente a 12,6 meses con TECENTRIQ® y docetaxel, respectivamente). Sin embargo, los pacientes con mutaciones del EGFR no mostraron una mayor SG con TECENTRIQ® en

comparación con el docetaxel (HR de 1,24; IC 95 %: 0,71-2,18; mediana de la SG de 10,5 frente a 16,2 meses con TECENTRIQ® y docetaxel, respectivamente).

Se observó una prolongación del tiempo transcurrido hasta el empeoramiento del dolor torácico notificado por los pacientes, medido mediante el cuestionario QLQ-LC13 de la EORTC, al utilizar TECENTRIQ® en comparación con docetaxel (HR 0,71, IC del 95%: 0,49-1,05; mediana no alcanzada en alguno de los dos grupos). El tiempo transcurrido hasta el empeoramiento de otros síntomas del cáncer pulmonar (tos, disnea y dolor de brazo u hombro), determinado mediante el cuestionario QLQ-LC13 de la EORTC, fue similar con TECENTRIQ® y con docetaxel. La media de las puntuaciones del estado global de salud y de la actividad (estado físico, rol social, emocional y cognitivo), determinadas mediante el cuestionario QLQ-C30 de la EORTC, no mostró un empeoramiento clínicamente significativo a lo largo del tiempo en algún grupo de tratamiento, lo que apunta al mantenimiento en el tiempo de la calidad de vida relacionada con la salud y la actividad notificada por los pacientes en lo que respecta a los pacientes que seguían bajo tratamiento.

POPLAR

Se realizó un estudio de fase II multicéntrico, internacional, aleatorizado y sin enmascaramiento, el estudio GO28753 (POPLAR), en pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico. La variable de valoración principal de la eficacia era la sobrevida global. Se asignó aleatoriamente a un total de 287 pacientes, en una proporción 1:1, al tratamiento con TECENTRIQ® o con docetaxel. La aleatorización se estratificó según el nivel de expresión del PD-L1 en las CI, el número de esquemas de quimioterapia previas y las características histológicas. En un análisis actualizado - con un total de 200 fallecimientos observados y una mediana del seguimiento de la sobrevida de 22 meses -, la mediana de la SG fue de 12,6 meses en los pacientes tratados con TECENTRIQ®, en comparación con 9,7 meses en los tratados con docetaxel (HR de 0,69; IC 95 %: 0,52-0,92). La TRO fue del 15,3 % frente al 14,7 %, y la mediana de la DRO fue de 18,6 meses frente a 7,2 meses con TECENTRIQ® frente al docetaxel, respectivamente.

CMm

IMpassion130

Se llevó a cabo un estudio de fase III aleatorizado, comparativo con placebo, con enmascaramiento doble y dos grupos, el estudio WO29522 (IMpassion130), para evaluar la eficacia y la seguridad de TECENTRIQ® en combinación con nab-paclitaxel en pacientes con CMTN inoperable localmente avanzado o metastásico que no habían recibido previamente quimioterapia para el cáncer metastásico. Se incluyó a un total de 902 pacientes, a los que se estratificó en función de la presencia de metástasis hepáticas, del tratamiento anterior con taxanos y de la expresión de PD-L1 en las células inmunitarias infiltrantes de tumores (CI). Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir infusiones i.v. de TECENTRIQ® (840 mg) o de placebo los días 1 y 15 de cada ciclo de 28 días, más nab-paclitaxel (100 mg/m^2) administrado en infusión i.v. los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días. Los pacientes recibieron tratamiento hasta la progresión radiográfica del cáncer según la versión 1.1 de los criterios RECIST o hasta la aparición de toxicidad inaceptable. El tratamiento con TECENTRIQ® podía mantenerse cuando se dejaba de administrar nab-paclitaxel debido a la aparición de toxicidad inaceptable. El tratamiento

con TECENTRIQ® podía mantenerse cuando se dejaba de administrar nab-paclitaxel debido a la aparición de toxicidad inaceptable.

Se excluyó a los pacientes con antecedentes de enfermedad autoinmunitaria; administración de vacunas de microorganismos vivos atenuados en las 4 semanas anteriores a la aleatorización; administración de fármacos inmunoestimulantes sistémicos en las 4 semanas anteriores a la aleatorización o de inmunodepresores sistémicos en las 2 semanas anteriores a la aleatorización; y metástasis encefálicas no tratadas o dependientes de los corticosteroides. Se llevaron a cabo evaluaciones tumorales cada 8 semanas (± 1 semana) durante los 12 primeros meses después del día 1 del ciclo 1, y a partir de entonces cada 12 semanas (± 1 semana).

Las características demográficas y las características iniciales de la enfermedad en la población del estudio estaban adecuadamente equilibradas entre los grupos de tratamiento. La mayoría de los pacientes eran mujeres (99,6 %). El 67,5 % de los pacientes eran blancos, el 17,8 % eran asiáticos, el 6,5 % eran negros y el 4,4 % eran indios norteamericanos o nativos de Alaska. La mediana de la edad era de 55 años (intervalo: 20-86). Al inicio del estudio, el estado funcional según la escala del ECOG era de 0 (58,4 %) o 1 (41,3 %). En conjunto, el 41 % de los pacientes incluidos en el estudio tenían una expresión de PD-L1 ≥1 %, el 27 % tenían metástasis hepáticas y el 7 % presentaban metástasis encefálicas al inicio. Aproximadamente la mitad de los pacientes habían recibido un taxano (51 %) o una antraciclina (54 %) como tratamiento (neo)adyuvante. Las características demográficas de los pacientes y las características iniciales del tumor en la población con una expresión de PD-L1 ≥1 % fueron generalmente representativas de la población de estudio más amplia.

En la tabla 26 y en la figura 21 se resumen la SLP, la TRO y la DRO correspondientes a los pacientes con expresión de PD-L1 ≥1 %, con una mediana del seguimiento de la supervivencia de 13 meses. Además, se observó una mejoría de la SLP en subgrupos.
Se llevó a cabo un análisis final de la SG en pacientes con expresión de PD-L1 ≥1 %, con una mediana de seguimiento de 19,12 meses. Los resultados relativos a la SG se presentan en la tabla 26 y la figura 22.

Tabla 26. Resumen de los datos relativos a la eficacia en pacientes con expresión de PD-L1 ≥1 % (IMpassion130)

Variables clave de valoración de la eficacia	TECENTRIQ®+ nab-paclitaxel	Placebo + nab-paclitaxel
Variables principales de valoración		
SLP evaluada por el investigador (criterios RECIST, versión 1.1)	*n* = 185	*n* = 184
N.º de eventos (%)	138 (74,6 %)	157 (85,3 %)
Mediana de la duración de la SLP (meses)	7,5	5,0
IC95 %	(6,7-9,2)	(3,8-5,6)
Cociente de riesgos instantáneos estratificado‡ (IC95 %)	0,62 (0,49-0,78)	
Valor de *p*[1]	<0,0001	
SLP a los 12 meses (%)	29,1	16,4
Análisis provisional de la SG	*n* = 185	*n* = 184

N.º de fallecimientos (%)	120 (64,6 %)	139 (75,5 %)
Mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición del evento (meses)	25,4	17,9
IC95 %	(19,6,30,7)	(13,6,20,3)
Cociente de riesgos instantáneos estratificado‡ (IC95 %)	0,62 (0,53-0,86)	
Valor de *p*[1, 2]	0,0016	
Variables secundarias de valoración		
TRO evaluada por el investigador (criterios RECIST, versión 1.1)	*n* = 185	*n* = 183
N.º de pacientes con respuesta (%)	109 (58,9 %)	78 (42,6 %)
IC95 %	(51,5-66,1)	(35,4-50,1)
N.º de pacientes con respuesta completa (%)	19 (10,3 %)	2 (1,1 %)
N.º de pacientes con respuesta parcial (%)	90 (48,6 %)	76 (41,5 %)
N.º de pacientes con cáncer estable	38 (20,5 %)	49 (26,8 %)
DRO evaluada por el investigador	*n* = 109	*n* = 78
Mediana en meses	8,5	5,5
IC95 %	(7,3-9,7)	(3,7-7,1)
Cociente de riesgos instantáneos no estratificado (IC95 %)	0,60 (0,43-0,86)	

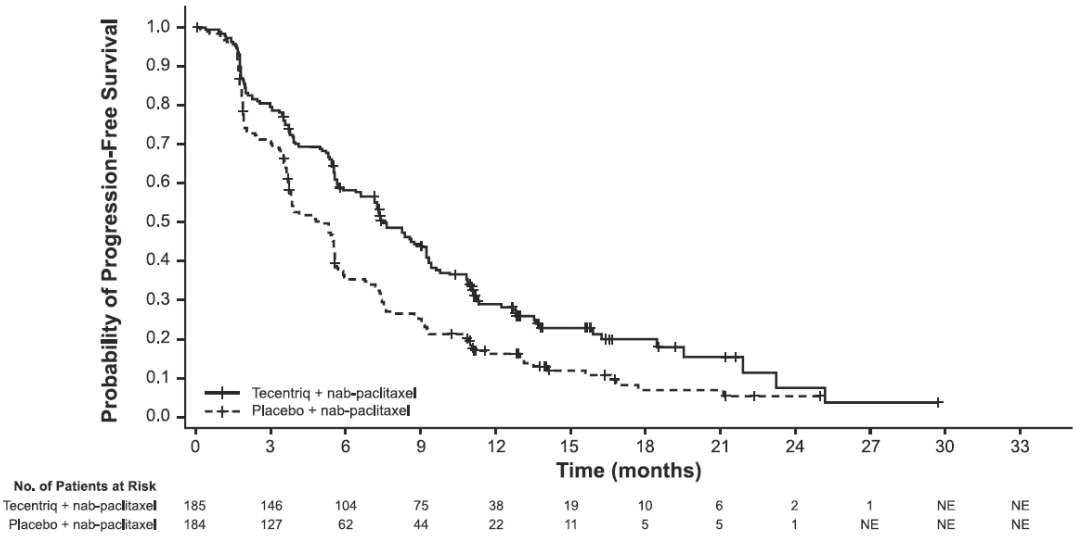
[1] Según la prueba del orden logarítmico estratificada

[2] No se realizaron comparaciones formales de la SVG entre los grupos de tratamiento en pacientes con expresión de PD-L1 ≥1 %, según la jerarquía de análisis preespecificada.

‡ Estratificado en función de la presencia de metástasis hepáticas y del tratamiento previo con taxanos

DR: duración de la respuesta objetiva; IC: intervalo de confianza; NE: no estimable; RECIST: criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos (versión 1.1); SG: sobrevida global; SLP: sobrevida libre de progresión; TRO: tasa de respuesta objetiva.

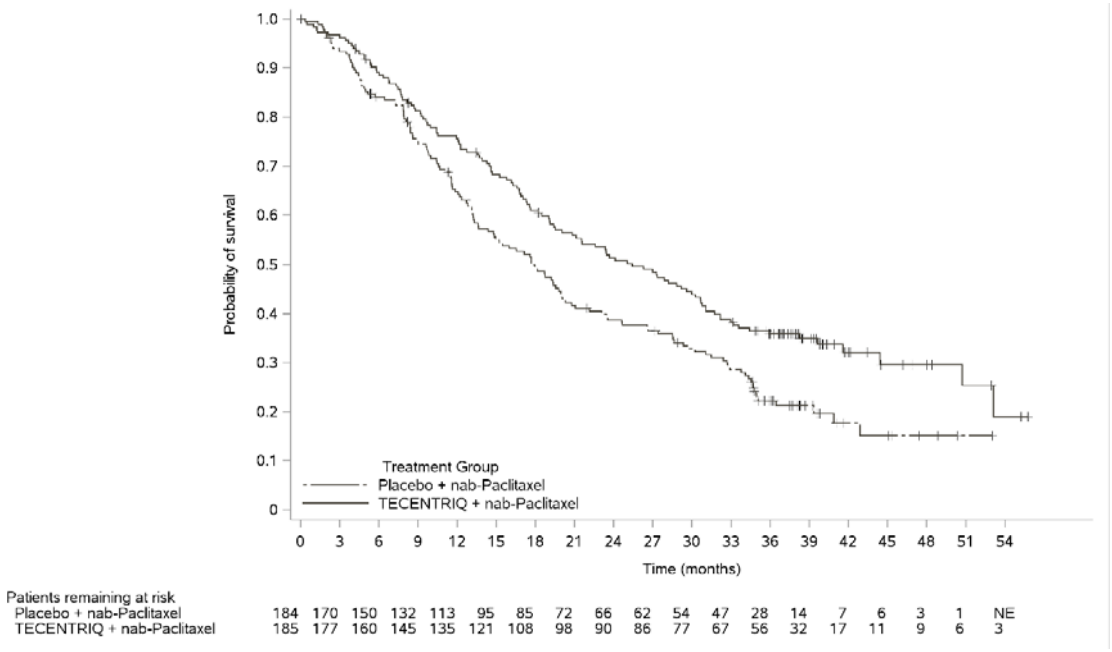
Figura 21. Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de progresión en pacientes con expresión de PD-L1 ≥1 % en las CI (IMpassion130)



De arriba abajo: Probability of Progression-Free Survival; Time (months); No. of patients at risk.

De arriba abajo: Probabilidad de supervivencia libre de progresión; Tiempo (meses); N.º de pacientes en riesgo.

Figura 22. Curva de Kaplan-Meier de la sobrevida global en pacientes con expresión de PD-L1 ≥1 % (IMpassion130)



De arriba abajo: Probability of survival; Time (months); No Patients at Risk.

De arriba abajo: Probabilidad de supervivencia; Tiempo (meses); N.º de pacientes en riesgo.

Las variables de valoración percibidas por los pacientes, que se midieron mediante el cuestionario QLQ-C30 de la EORTC, indican que los pacientes mantuvieron el estado de salud general y la calidad de vida relacionada con la salud, el funcionamiento físico y el funcionamiento de rol mientras recibían tratamiento. No se observaron diferencias en el tiempo transcurrido hasta que se produjo un deterioro ≥10 puntos en la calidad de vida relacionada con la salud (HR: 0,94; IC95 %: 0,69-1,28), el funcionamiento físico (HR: 1,02; IC95 %: 0,76-1,37) o el funcionamiento de rol (HR: 0,77; IC95 %: 0,57-1,04) entre los dos grupos. Al inicio del estudio, las puntuaciones medias de la calidad de vida relacionada con la salud (67,5 con TECENTRIQ® y nab-paclitaxel frente a 65,0 con placebo y nab-paclitaxel), el funcionamiento físico (82,7 frente a 79,4) y el funcionamiento de rol (73,6 frente a 71,7) fueron similares en ambos grupos; también fueron comparables durante todo el transcurso del tratamiento. En los dos grupos, la calidad de vida relacionada con la salud, el funcionamiento físico y el funcionamiento de rol se mantuvieron estables durante el tratamiento, sin que se observaran variaciones clínicamente significativas (una diferencia de ≥10 puntos respecto a la puntuación media inicial).

CHC

IMbrave150

La evidencia científica de la terapia de combinación con bevacizumab, proviene de estudios realizados con Avastin, producto innovador.

Se llevó a cabo un estudio de fase III, aleatorizado, multicéntrico, internacional, sin enmascaramiento, el estudio YO40245 (IMbrave150), para evaluar la eficacia y la seguridad de TECENTRIQ® en combinación con Avastin (bevacizumab) en pacientes con CHC localmente avanzado o metastásico y/o inoperable que no habían recibido anteriormente tratamiento sistémico. Un total de 501 pacientes fueron asignados aleatoriamente, en una proporción 2:1, a recibir TECENTRIQ® en dosis de 1200 mg más Avastin (bevacizumab) en dosis de 15 mg/kg administrados cada 3 semanas mediante infusión i.v., o bien sorafenib en dosis de 400 mg por vía oral 2 veces al día. La aleatorización se estratificó en función de la región geográfica (Asia, excluido Japón, frente al resto del mundo), la invasión macrovascular o la diseminación extrahepática (presencia frente a ausencia), la concentración inicial de alfafetoproteína (AFP) (<400 frente a ≥400 ng/mL) y el estado funcional según la escala del ECOG (0 frente a 1). Los pacientes de ambos grupos recibieron tratamiento hasta la pérdida del beneficio clínico o la aparición de toxicidad inaceptable. Los pacientes podían suspender el tratamiento con TECENTRIQ® o con Avastin (bevacizumab) (por ejemplo, debido a eventos adversos) y proseguir con solo uno de ellos hasta la pérdida del beneficio clínico o la aparición de toxicidad inaceptable asociada a la monoterapia.

En el estudio se incluyó a pacientes adultos que tenían una afección hepática de clase A según la escala de Child-Pugh, un estado funcional de 0 o 1 según la escala del ECOG, y que no habían recibido anteriormente tratamiento sistémico. La hemorragia (incluidos los eventos mortales) es una conocida reacción adversa de Avastin (bevacizumab), y la hemorragia gastrointestinal alta es una complicación frecuente y potencialmente mortal en los pacientes con CHC. Así pues, se exigió la evaluación de los pacientes en cuanto a la presencia de varices en el plazo de 6 meses antes del tratamiento, y se excluyó a los que habían presentado una hemorragia por varices en los 6 meses anteriores al tratamiento y a los que presentaban varices no tratadas o incompletamente tratadas, con hemorragia o gran riesgo de hemorragia. Se excluyó también a los pacientes en caso de: ascitis moderada o grave; antecedentes de encefalopatía hepática; antecedentes de enfermedad autoinmunitaria; administración de vacunas atenuadas en las 4 semanas anteriores a la aleatorización; administración de fármacos inmunoestimulantes sistémicos en las 4 semanas anteriores a la aleatorización o de inmunosupresores sistémicos en las 2 semanas anteriores a la aleatorización; metástasis encefálicas no tratadas o dependientes de corticoesteroides. Se llevaron a cabo evaluaciones tumorales cada 6 semanas durante las 54 primeras semanas después del día 1 del ciclo 1, y a partir de entonces cada 9 semanas.

Las características demográficas y las características iniciales de la enfermedad en la población del estudio estaban adecuadamente balanceadas entre los grupos de tratamiento. La mediana de la edad era de 65 años (intervalo: 26-88 años) y el 83 % de los pacientes eran varones. La mayoría de los pacientes eran asiáticos (57 %) y de raza blanca (35 %). El 40 % procedían de Asia (excluido Japón) y el 60 %, del resto del mundo. Aproximadamente el 75 % de los pacientes presentaban invasión macrovascular o diseminación extrahepática y el 37 % tenían una concentración inicial de AFP ≥400 ng/mL. El estado funcional según la escala del ECOG al inicio del estudio era de 0 (62 %) o 1 (38 %). Los principales factores de riesgo para el desarrollo del CHC fueron la infección por el virus de la hepatitis B en el 48 % de los pacientes, la infección por el virus de la hepatitis C en el 22 % de los pacientes y una enfermedad no viral en el 31 % de los pacientes. El CHC se clasificó, según la escala Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC), como

estadio C en el 82 % de los pacientes, estadio B en el 16 % de los pacientes y estadio A en el 3 % de los pacientes.
Las variables co-primarias de valoración de la eficacia fueron la SG y la SLP evaluada por una EIE conforme a la versión 1.1 de los criterios RECIST. En el momento en que se realizó el análisis primario, la mediana del seguimiento de la supervivencia de los pacientes era de 8,6 meses. Los datos demostraron una mejoría estadísticamente significativa de la SG y la SLP evaluada por una EIE conforme a la versión 1.1 de los criterios RECIST con TECENTRIQ® más Avastin (bevacizumab) en comparación con el sorafenib. También se observó una mejoría estadísticamente significativa de la tasa de respuesta objetiva (TRO) confirmada por una EIE según la versión 1.1 de los criterios RECIST y los criterios RECIST modificados (RECISTm) para la evaluación del CHC (RECISTm CHC). Los resultados del análisis principal clave relativo a la eficacia se resumen en la tabla 27.

Se realizó un análisis descriptivo actualizado de la eficacia con una mediana del período de seguimiento de la supervivencia de 15,6 meses. Los resultados clave del análisis actualizado se resumen en la tabla 24. Las curvas de Kaplan-Meier de la SG (análisis actualizado) y la SLP (análisis principal) se presentan en las figuras 23 y 24 respectivamente.

Tabla 27. Resumen de la eficacia (análisis principal del estudio IMbrave150)

Variables clave de valoración de la eficacia	**TECENTRIQ®+ Avastin (bevacizumab)**		**Sorafenib**	
SG	*n* = 336		*n* = 165	
N.º de fallecimientos (%)	96 (28,6 %)		65 (39,4 %)	
Mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición del evento (meses)	NE		13,2	
IC95 %	(NE-NE)		(10,4-NE)	
Cociente de riesgos instantáneos estratificado‡ (IC95 %)	0,58 (0,42-0,79)			
Valor de *p*[1]	0,0006			
SG a los 6 meses (%)	84,8 %		72,3 %	
	RECIST, versión 1.1		RECISTm CHC	
	TECENTRIQ®+ Avastin (bevacizumab)	Sorafenib	TECENTRIQ®+ Avastin (bevacizumab)	Sorafenib
SLP evaluada por una EIE	*n* = 336	*n* = 165	*n* = 336	*n* = 165
N.º de eventos (%)	197 (58,6 %)	109 (66,1 %)	199 (59,2 %)	111 (67,3 %)
Mediana de la duración de la SLP (meses)	6,8	4,3	6,8	4,2
IC95 %	(5,8-8,3)	(4,0-5,6)	(5,7-7,7)	(4,0-5,5)
Cociente de riesgos instantáneos estratificado‡ (IC95 %)	0,59 (0,47-0,76)		0,59 (0,46-0,74)	
Valor de *p*[1]	<0,0001		n. p.	
SLP a los 6 meses (%)	54,5 %	37,2 %	54,3 %	36,4 %
TRO evaluada por una EIE	*n* = 326	*n* = 159	*n* = 325	*n* = 158
N.º de pacientes con respuesta confirmada (%)	89 (27,3 %)	19 (11,9 %)	108 (33,2 %)	21 (13,3 %)
IC95 %	(22,5-32,5)	(7,4-18,0)	(28,1-38,6)	(8,4-19,6)
Valor de *p*[2]	<0,0001		<0,0001	
N.º de pacientes con respuesta completa (%)	18 (5,5 %)	0	33 (10,2 %)	3 (1,9 %)
N.º de respuestas parciales (%)	71 (21,8 %)	19 (11,9 %)	75 (23,1 %)	18 (11,4 %)
N.º de pacientes con cáncer estable (%)	151 (46,3 %)	69 (43,4 %)	127 (39,1 %)	66 (41,8 %)
TRO evaluada por una EIE	*n* = 89	*n* = 19	*n* = 108	*n* = 21
Mediana en meses	NE	6,3	NE	6,3
IC95 %	(NE-NE)	(4,7-NE)	(NE-NE)	(4,9-NE)
DRO a los 6 meses (%)	87,6 %	59,1 %	82,3 %	62,5 %

‡ La aleatorización se estratificó en función de la región geográfica (Asia, excluido Japón, frente al resto del mundo), la invasión macrovascular o la diseminación extrahepática (presencia frente a ausencia) y la concentración de AFP al inicio (<400 frente a ≥400 ng/ml).
1. Según la prueba del orden logarítmico estratificada.
2. Según la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel bilateral.
DRO: duración de la respuesta objetiva; IC: intervalo de confianza; NE: no estimable; n. p.: no procede; RECIST: criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos (versión 1.1); RECISTm CHC: evaluación del carcinoma hepatocelular mediante los criterios RECIST modificados; SG: sobrevida global; SLP: supervivencia libre de progresión; TRO: tasa de respuesta objetiva.

Tabla 28. Resumen de la eficacia (análisis actualizado del estudio IMbrave150)

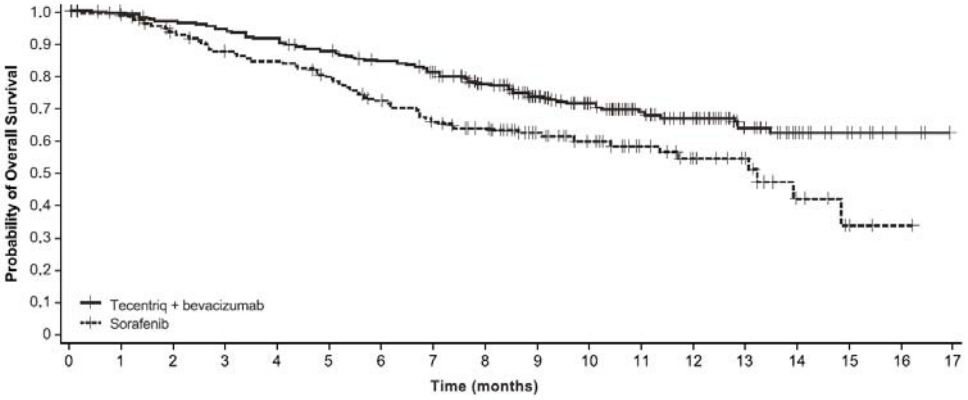
Variables clave de valoración de la eficacia	Atezolizumab + bevacizumab	Sorafenib
SG	*n* = 336	*n* = 165
N.º de fallecimientos (%)	180 (53,6 %)	100 (60,6 %)
Mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición del evento (meses)	19,2	13,4
IC95 %	(17,0-23,7)	(11,4-16,9)
Cociente de riesgos instantáneos estratificado‡ (IC95 %)	0,66 (0,52-0,85)	
TRO evaluada por una EIE, criterios RECIST, v. 1.1	*n* = 326	*n* = 159
N.º de pacientes con respuesta confirmada (%)*	97 (29,8 %)	18 (11,3 %)
IC95 %	(24,8-35,0)	(6,9-17,3)
DRO evaluada por una EIE, criterios RECIST, v. 1.1	*n* = 97	*n* = 18
Mediana en meses	18,1	14,9
IC95 %	(14,6-NE)	(4,9-17,0)

‡ La aleatorización se estratificó en función de la región geográfica (Asia, excluido Japón, frente al resto del mundo), la invasión macrovascular o la diseminación extrahepática (presencia frente a ausencia) y la concentración de AFP al inicio (<400 frente a ≥400 ng/ml).

* N.º de respuestas completas (%): 25 (7,7 %) en el grupo de atezolizumab + bevacizumab y 1 (0,6 %) en el grupo del sorafenib.

DR: duración de la respuesta objetiva; IC: intervalo de confianza; NE: no estimable; RECIST: criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos (versión 1.1); SG: sobrevida global; SLP: sobrevida libre de progresión; TRO: tasa de respuesta objetiva.

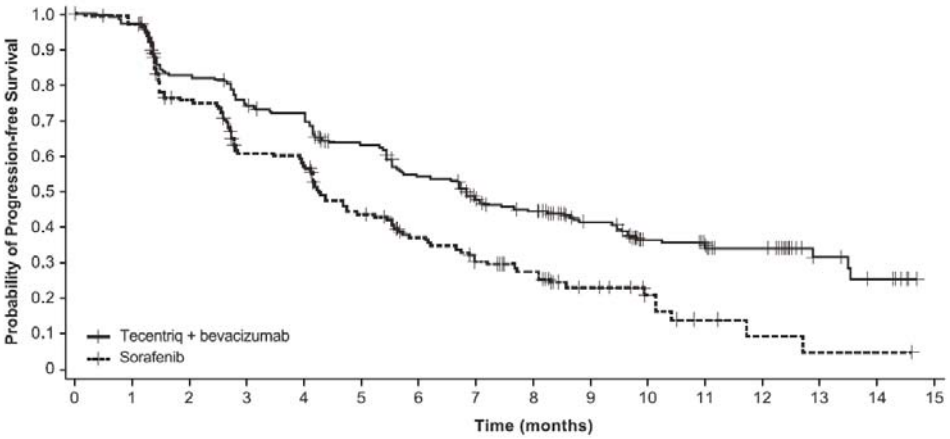
Figura 23. Curva de Kaplan-Meier de la sobrevida global (análisis actualizado del estudio IMbrave150)



No. of Patients at Risk																	
Tecentriq + bevacizumab	336	329	320	312	302	288	275	255	222	165	118	87	64	40	20	11	3	NE
Sorafenib	165	157	143	132	127	118	105	94	86	60	45	33	24	16	7	3	1	NE

De arriba abajo: Probability of Overal Survival; Time (months); No. of Patients at Risk; Median; Hazard ratio; 95% CI; Hazard ratio is from stratified analysis. Stratification factors include geographic region (Asia excluding Japan vs. rest of world), macrovascular invasión and/or extrahepatic spread (presence vs absence) and AFP (<400 vs >=400 ng/ml) at screening per IxRS.
De arriba abajo: Probabilidad de sobrevida global; Tiempo (meses); N.º de pacientes en riesgo; Mediana; Cociente de riesgos instantáneos; IC95 %; El cociente de riesgos instantáneos es del análisis estratificado. Los factores de estratificación son la región geográfica (Asia, excluido Japón, frente al resto del mundo), la invasión macrovascular o la diseminación extrahepática (presencia frente a ausencia) y la concentración de AFP (<400 frente a ≥400 ng/ml) en la selección según lo registrado en el IxRS

Figura 24. Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de progresión según la versión 1.1 de los criterios RECIST (análisis principal del estudio IMbrave150)



No. of Patients at Risk															
Tecentriq + bevacizumab	336	322	270	243	232	201	169	137	120	74	50	46	34	11	7	NE
Sorafenib	165	148	109	84	80	57	44	34	27	15	9	4	2	1	1	NE

De arriba abajo: Probability of Progression-free Survival; Time (months); No. of Patients at Risk.

De arriba abajo: Probabilidad de supervivencia libre de progresión; Tiempo (meses); N.º de pacientes en riesgo.

En el estudio se evaluaron los resultados percibidos por los pacientes usando el Cuestionario general para evaluar la calidad de vida de los pacientes con cáncer de la EORTC (QLQ-C30) y el módulo QLQ-HCC18 de la EORTC para el CHC. El tiempo transcurrido hasta el deterioro (TTD) del funcionamiento físico percibido por el paciente, el funcionamiento de rol, y el estado general de salud y la calidad de vida determinados mediante el cuestionario QLQ-C30 de la EORTC fueron las variables secundarias de valoración preespecificadas. Se definió el TTD como el período desde la aleatorización hasta el primer deterioro (descenso respecto al valor inicial ≥10 puntos) mantenido durante 2 evaluaciones consecutivas, o 1 evaluación seguida por la muerte por cualquier causa en un plazo máximo de 3 semanas. En comparación con el sorafenib, el tratamiento con TECENTRIQ® y Avastin (bevacizumab) retrasó el deterioro del funcionamiento físico percibido por el paciente (mediana del TTD: 13,1 frente a 4,9 meses; HR: 0,53, IC95 %: 0,39-0,73), el funcionamiento de rol (mediana del TTD: 9,1 frente a 3,6 meses; HR: 0,62, IC95 %: 0,46-0,84), y el estado general de salud y la calidad de vida (mediana del TTD: 11,2 frente a 3,6 meses; HR: 0,63, IC95 %: 0,46-0,85). En análisis exploratorios preespecificados, en comparación con el sorafenib, el tratamiento con TECENTRIQ® y Avastin (bevacizumab) también retrasó el deterioro de los síntomas percibidos por el paciente (es decir, pérdida de apetito, diarrea, fatiga, dolor e ictericia) en los cuestionarios QLQ-C30 y QLQ-HCC18 de la EORTC.

Los análisis exploratorios mostraron que, en el subconjunto de pacientes (20%) positivos a anticuerpos anti-atezolizumab (AAFs) en la semana 6, pareció haber una eficacia reducida (efecto en la SG) en comparación con los pacientes (80%) con resultados negativos a AAFs debido al tratamiento en la semana 6. Para la semana 6, los pacientes positivos a AAFs parecieron tener una SG similar a la de los pacientes tratados con sorafenib. Sin embargo, los análisis de la SG no fueron concluyentes debido a la poca cantidad de eventos en los subgrupos de AAFs. Los análisis exploratorios mostraron que, en el subconjunto de pacientes (19%) positivos a AAFs en la semana 6, pareció haber una eficacia similar (efecto en la SLP) a la de los pacientes (81%) con resultados negativos a AAFs debido al tratamiento en la semana 6. Para la semana 6, los pacientes positivos a AAFs parecieron tener un beneficio en cuanto a la SLP en comparación con los pacientes tratados con sorafenib. En un análisis exploratorio, se ponderó la probabilidad inversa para comparar a los pacientes positivos a AAFs con los pacientes negativos a AAFs en el brazo de TECENTRIQ® y Avastin (bevacizumab) con el brazo de sorafenib. Los factores de la ponderación de la probabilidad inversa fueron: suma basal del mayor tamaño del tumor (BSLD), ECOG basal, albúmina basal, LDH basal, sexo, edad, raza, región geográfica, peso, proporción neutrófilos-linfocitos, AFP (<400 ng/mL vs ≥400 ng/mL), cantidad de lugares con metástasis, MVI y/o EHS presentes en el ingreso al estudio, etiología (VHB vs. VHC vs. no viral) y puntuación de Child-Pugh (A5 vs. A6). El índice de riesgo de la SG al comparar el subgrupo positivo a AAFs del brazo de TECENTRIQ® y Avastin (bevacizumab) con el de sorafenib fue de 0,93 (IC del 95%: 0,57, 1,53). El índice de riesgo de la SG de la comparación del subgrupo negativo a AAFs con sorafenib fue de 0,39 (IC del 95 %: 0,26, 0,60). El índice de riesgo de la SLP al comparar el subgrupo positivo a AAFs del brazo de TECENTRIQ® y Avastin (bevacizumab) con el brazo de sorafenib fue de 0.51 (IC del 95%: 0,32, 0,79). El índice de riesgo de la SLP de la comparación del subgrupo negativo a AAFs con el brazo de sorafenib fue de 0,54 (IC del 95 %: 0,41, 0,72).

GO30140

Se realizó también un estudio de fase Ib (GO30140) en pacientes con tumores sólidos. En el grupo F del estudio se utilizó un diseño aleatorizado para evaluar la seguridad y la eficacia de TECENTRIQ® administrado en combinación con Avastin (bevacizumab) en comparación con TECENTRIQ® en monoterapia en pacientes con CHC avanzado o metastásico y/o inoperable que no habían recibido anteriormente tratamiento sistémico.

La variable principal de valoración de la eficacia fue la SLP evaluada por una EIE conforme a la versión 1.1 de los criterios RECIST. Se asignó aleatoriamente a un total de 119 pacientes, en una proporción 1:1, al tratamiento con TECENTRIQ® (1200 mg) más Avastin (bevacizumab) (15 mg/kg) administrados mediante infusión i.v. cada 3 semanas o bien al tratamiento con TECENTRIQ® (1200 mg) cada 3 semanas. En el momento en que se realizó el análisis principal, la mediana del seguimiento de la supervivencia era de 6,6 meses. Se demostró que la combinación de TECENTRIQ® con Avastin (bevacizumab) mejoraba de forma estadísticamente significativa la SLP en comparación con TECENTRIQ® en monoterapia (HR: 0,55, IC80%: 0,40-0,74, valor de *p* = 0,0108): la mediana de la SLP fue de 5,6 meses en los pacientes tratados con TECENTRIQ® más Avastin (bevacizumab), frente a 3,4 meses en los pacientes que recibieron TECENTRIQ® en monoterapia.

Inmunogenicidad

Como ocurre con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de una respuesta inmunitaria al atezolizumab. En múltiples estudios de fase III, el 13,1-38,5 % de los pacientes desarrollaron anticuerpos antiterapéuticos (AcAT) durante el tratamiento. La presencia de AcAT no pareció tener una repercusión clínicamente importante en la farmacocinética o la seguridad. Aunque se observó cierta variabilidad en todos los estudios, en general no pareció que la presencia de AcAT tuviera una repercusión clínicamente importante en la eficacia.

Los resultados de los ensayos de inmunogenicidad dependen en gran medida de varios factores, como la sensibilidad y la especificidad del ensayo, la metodología de análisis, la manipulación de las muestras, el calendario de recogida de éstas, los tratamientos farmacológicos administrados concomitantemente y la enfermedad de fondo.Por todo ello, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra el TECENTRIQ® con la de anticuerpos contra otros productos puede llevar a conclusiones erróneas.

De entre los 315 pacientes con CHC evaluables en cuanto a los AAFs que recibieron TECENTRIQ® y Avastin (bevacizumab) en IMbrave150, el 28% (n= 88) tuvo un resultado positivo para los AAFs relacionados al tratamiento en uno o más puntos del tiempo posteriores a la dosis, y el 61% de estos 88 pacientes fue positivo a AAFs antes de recibir la segunda dosis de TECENTRIQ®. Se desconoce si la unión de estos AAFs tiene la capacidad de neutralizar atezolizumab. Los pacientes con resultados positivos a AAFs relacionados al tratamiento tuvieron una exposición sistémica más baja a TECENTRIQ® que los pacientes negativos a AAFs. Los análisis exploratorios mostraron que, en el subconjunto de pacientes positivos a AAFs en la semana 6 (20%; 58/288), pareció haber menos eficacia (efecto en la sobrevida global) que en los pacientes negativos para AAFs debido al tratamiento a la semana 6; sin embargo, los análisis no fueron concluyentes debido a la poca cantidad de eventos en los subgrupos de AAFs. Los análisis exploratorios sobre la supervivencia libre de progresión mostraron que, en el subconjunto de pacientes positivos a AAFs para la semana 6 (19%; 49/259), pareció haber una eficacia similar a la de los pacientes negativos a AAFs relacionados al tratamiento en la semana 6. La presencia de AAFs no tuvo un efecto clínicamente significativo en la incidencia ni en la gravedad de las

reacciones adversas.

Propiedades farmacocinéticas (absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

La farmacocinética del atezolizumab se ha caracterizado en pacientes de múltiples ensayos clínicos, con dosis de 0,01-20 mg/kg cada 3 semanas, incluida la dosis fija de 1200 mg. La exposición al atezolizumab aumentó de forma proporcional a la dosis en el intervalo de 1-20 mg/kg. Un análisis poblacional que incluyó a 472 pacientes describió la farmacocinética del atezolizumab en el intervalo de dosis de 1-20 mg/kg con un modelo de disposición bicompartimental lineal con eliminación de primer orden.Un análisis farmacocinético poblacional indica que el estado de equilibrio se alcanza al cabo de 6-9 semanas (2-3 ciclos) de administración después de múltiples dosis. El cociente de acumulación sistémica máxima con todos los esquemas posológicos es de 3,3.

Según un análisis de los datos sobre la exposición, la seguridad y la eficacia, los siguientes factores carecen de un efecto clínicamente importante:edad (21-89 años), peso, sexo, presencia de AcAT, concentración de albúmina, carga tumoral, región o etnia, insuficiencia renal, insuficiencia hepática leve, grado de expresión del PD-L1 o estado general según la escala del ECOG.

Absorción

TECENTRIQ®se administra en infusión i.v. No se han realizado estudios con otras vías de administración.

Distribución

Un análisis farmacocinético poblacional indica que el volumen de distribución en el compartimiento central (V_1) es de 3,28 L y el volumen en el estado de equilibrio (V_{ee}) es de 6,91 L en un paciente típico.

Metabolismo

No se ha estudiado directamente el metabolismo de TECENTRIQ®. Los anticuerpos se depuran principalmente por catabolismo.

Eliminación

Un análisis farmacocinético poblacional indica que el aclaramiento del atezolizumab es de 0,200 L/día y que la semivida de eliminación terminal (t1/2) típica es de 27 días.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Población pediátrica

Los resultados farmacocinéticos de un estudio de fase inicial, multicéntrico, sin enmascaramiento, que se realizó en pacientes pediátricos (menores de 2-17 años, *n* = 69) y adultos jóvenes (18-30 años, *n* = 18), muestran que el aclaramiento y el volumen de distribución del atezolizumab eran comparables en los pacientes tratados con 15 mg/kg (hasta un máximo de 1200 mg) y los pacientes adultos jóvenes que recibieron 1200 mg de atezolizumab cada 3 semanas cuando se normalizó en función del peso corporal; la

exposición tendió a ser menor en los pacientes pediátricos a medida que disminuía el peso corporal. Estas diferencias no se asociaron a una reducción de las concentraciones de atezolizumab por debajo de la exposición terapéutica prevista. Los datos sobre los niños menores de 2 años son escasos, por lo que no se pueden formular conclusiones definitivas.

Población geriátrica

No se han realizado estudios específicos de TECENTRIQ® en pacientes geriatricos. El efecto de la edad en la farmacocinética del atezolizumab I.V. se evaluó en un análisis farmacocinético poblacional. No se observó que la edad sea una variable significativa que influya en la farmacocinética del atezolizumab, según el análisis en pacientes de 21-89 años (n = 472), con una mediana de 62 años. No se hallaron diferencias clínicamente importantes en la farmacocinética del atezolizumab entre los pacientes menores de 65 años (n = 274), los de 65-75 años (n = 152) y los mayores de 75 años (n = 46) (v. Pautas posológicas especiales).

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios específicos de TECENTRIQ® en pacientes con insuficiencia renal. En el análisis farmacocinético poblacional, no se encontraron diferencias clínicamente importantes en el aclaramiento del atezolizumab I.V. en pacientes con insuficiencia renal leve (tasa de filtración glomerular estimada [TFGe] de 60- 89 mL/min/1,73 m^2; *n* = 208) o moderada (TFGe de 30-59 mL/min/1,73 m^2; *n* = 116) en comparación con los pacientes con función renal normal (TFGe ≥90 mL/min/1,73 m^2; *n* = 140).Sólo unos pocos pacientes tenían una insuficiencia renal grave (TFGe de 15-29 mL/min/1,73 m^2; *n* = 8) (v. Pautas posológicas especiales).

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios específicos de TECENTRIQ® en pacientes con insuficiencia hepática. En el análisis farmacocinético poblacional, no se encontraron diferencias clínicamente importantes en el aclaramiento del atezolizumab administrado por vía I.V. entre los pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina por debajo o en el límite superior de la normalidad [LSN] y AST por encima del LSN o bilirrubina <1,0-1,5 veces por encima del LSN y cualquier valor de AST; n = 71) y los pacientes con función hepática normal (bilirrubina y AST por debajo o en el LSN; n = 401). No existen datos relativos a pacientes con insuficiencia hepática moderada bilirrubina >1,5 a 3,0 veces por encima del LSN y cualquier valor de AST) o grave (bilirrubina >3,0 veces por encima del LSN y cualquier valor de AST). La insuficiencia hepática se definió según los criterios de disfunción hepática del National Cancer Institute (NCI) (v. Pautas posológicas especiales).

Datos no clínicos sobre seguridad

Carcinogenicidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con TECENTRIQ®.

Genotoxicidad

No se han llevado a cabo estudios de mutagenicidad con TECENTRIQ®.

Trastornos de la fertilidad

No se han realizado estudios de la fertilidad con TECENTRIQ®; no obstante, en el estudio de toxicidad crónica se evaluaron los órganos reproductores masculinos y femeninos en el mono cynomolgus. TECENTRIQ® tuvo efecto en los ciclos menstruales de todas las hembras del grupo de la dosis de 50 mg/kg; dicho efecto se caracterizó por un patrón de ciclos irregulares durante la fase de administración y se correlacionó con la ausencia de cuerpos lúteos en los ovarios en la autopsia final; este efecto fue reversible durante el periodo de recuperación, en el que no se administró el fármaco. No se observó algún efecto en los órganos reproductores masculinos.

Toxicidad para la funcion reproductora

No se han llevado a cabo estudios de la reproducción o de teratogenicidad con TECENTRIQ® en animales. Está demostrado que la vía de señalización del PD-L1 y el PD-1 es esencial en la tolerancia materno-fetal y en la supervivencia embriofetal durante la gestación. Se espera que la administración de TECENTRIQ® tenga un efecto adverso en el embarazo y que suponga un riesgo para el feto humano, incluida la embrioletalidad.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

Instrucciones para la dilución

La preparación de TECENTRIQ®debe realizarla un profesional sanitario utilizando una técnica aséptica. Para preparar TECENTRIQ® se debe utilizar una aguja y una jeringa estériles. Extráiganse 20 mL de concentrado líquido de TECENTRIQ®del vial y dilúyanse con solución de cloruro de sodio al 0,9% hasta alcanzar el volumen de administración necesario. Debe diluirse únicamente con solución de cloruro de sodio al 0,9% para administracion intravenosa. Después de la dilución, la concentración final de la solució diluida debe estar entre 3,2 y 16,8 mg/mL.

Este medicamento no debe mezclarse con otros.

TECENTRIQ® no lleva conservantes, por lo que los viales son para un solo uso exclusivamente. Se debe desechar la porción que no se haya utilizado.

Incompatibilidades

No se han observado incompatibilidades entre TECENTRIQ® y las bolsas para infusión i.v. con superficies en contacto con el producto de cloruro de polivinilo (PVC), polietileno (PE) o poliolefina. Tampoco se han observado incompatibilidades con los filtros compuestos de polietersulfona o polisulfona, ni con los equipos de infusión y otros elementos para la infusión compuestos de PVC, PE, polibutadieno o polieteruretano.

Eliminación de los medicamentos no utilizados o caducados

La emisión de productos farmacéuticos al medio ambiente debe reducirse al mínimo.Evítese tirar los medicamentos por los desagües o a la basura doméstica y utilícense los sistemas de recogida disponibles localmente.

Este medicamento no debe usarse después de la fecha de caducidad, indicada con «EXP» en el envase. La solución para infusión diluida debe usarse inmediatamente.

Fecha de aprobación / revisión del texto: 2026-08-10