

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. Producto terminado
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 %, o
- a los que no se considere aptos para el tratamiento con cualquier esquema de quimioterapia que contenga un derivado de platino, independientemente del nivel de expresión del PD-L1 en el tumor.

Cáncer de pulmón no microcítico

TECENTRIQ® en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma pulmonar no microcítico (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®.

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.

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.

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).

Cáncer de mama triple negativ 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:

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.

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, en pacientes tratados con TECENTRIQ®. Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar síntomas de neuropatía motora y sensitiva.

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.

Miocarditis inmunomediada

Se han observado casos de miocarditis en ensayos clínicos con TECENTRIQ® (ver "Ensayos clínicos"). Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas de miocarditis. Véanse

las modificaciones de las dosis recomendadas en el apartado "Posología y modo de administración".

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® (v. 2.6.1 *Reacciones adversas, Ensayos clínicos*). Véanse las modificaciones de la dosis recomendada en el apartado 2.2. *Posología y forma de administración*.

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 embrionofetal

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 (v. 2.5.1 *Mujeres y hombres con posibilidad de procrear* y 3.3.4 *Toxicidad para la función reproductora*).

Advertencias especiales y precauciones de uso:

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 la exposición acumulada calculada de >13 000 pacientes de todos los ensayos clínicos. La tabla 2 resume las reacciones adversas que se han notificado en asociación con el uso de TECENTRIQ®.

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				
Trombocitopenia ⁿ	116 (3,7 %)	27 (0,8 %)	0 (0 %)	Frecuente
Trastornos cardíacos				
Miocarditis ^a	-	-	-	Rara
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	2 (<0,1 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	Rara
Diabetes mellitus ^e	10 (0,3 %)	6 (0,2 %)	0 (0 %)	Poco frecuente
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 %)	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
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 relacionada con la infusión ^h	34 (1,1 %)	5 (0,2 %)	0 (0 %)	Frecuente
Trastornos hepatobiliares				
Concentración de ALT elevada	167 (5,3 %)	46 (1,4 %)	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)
Concentración de AST elevada	180 (5,7 %)	46 (1,4 %)	0 (0 %)	Frecuente
Hepatitis ⁱ	62 (2,0 %)	25 (0,8 %)	1 (<0,1 %)	Frecuente
Trastornos del sistema inmunitario				
Hipersensibilidad	36 (1,1 %)	3 (<0,1 %)	0 (0 %)	Frecuente
Infecciones e infestaciones				
Infección urinaria ^p	368 (11,6 %)	86 (2,7 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
Disminución del apetito	810 (25,5 %)	35 (1,1 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Hipopotasemia	142 (4,5 %)	33 (1,0 %)	0 (0 %)	Frecuente
Hiponatremia	171 (5,4 %)	98 (3,1 %)	0 (0 %)	Frecuente
Hiperglicemia	103 (3,2 %)	32 (1,0 %)	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
Miositis	13 (0,4 %)	5 (0,2 %)	0	Poco frecuente
Trastornos del sistema nervioso				
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 ^a	1 (<0,1 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	Rara
Trastornos renales y urinarios				
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	75 (2,4 %)	36 (1,1 %)	0 (0 %)	Frecuente
Congestión nasal	101 (3,2 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	Frecuente
Neumonitis ^l	87 (2,7 %)	27 (0,8 %)	1 (<0,1 %)	Frecuente
Nasofaringitis	141 (4,4 %)	0 (0 %)	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 de la piel y del tejido subcutáneo				
Exantema ^m	619 (19,5 %)	34 (1,1 %)	1 (<0,1 %)	Muy frecuente
Prurito	400 (12,6 %)	7 (0,2 %)	0 (0 %)	Muy 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.

^b Incluye notificaciones de hipotiroidismo, concentración sanguínea de hormona estimulante del tiroides (tirotropina) elevada, tiroiditis, concentración sanguínea de hormona estimulante del tiroides reducida, mixedema, resultados anormales en las pruebas de la función tiroidea, tiroiditis aguda, concentración de tiroxina reducida, hipotiroidismo autoinmune, síndrome del enfermo eutiroideo.

^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 y colitis ulcerosa.

^g Incluye notificaciones de pancreatitis, pancreatitis autoinmune, pancreatitis aguda, lipasa elevada y amilasa elevada.

^h Incluye notificaciones de reacciones relacionadas con la infusión y de síndrome de liberación de citocinas.

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 varices esofágicas y varices 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, exantema maculoso, exantema papuloso, úlcera cutánea, foliculitis, exfoliación cutánea, eritema multiforme, exantema pustuloso, dermatitis ampollosa, acné, forúnculo, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, dermatitis seborreica, dermatitis alérgica, erupción medicamentosa, exantema generalizado, eritema palpebral, toxicidad cutánea, necrólisis epidérmica tóxica, erupción cutánea tóxica, dermatitis exfoliativa, exantema exfoliativo, exantema palpebral, erupción fija, eritema generalizado, exantema papuloescamoso, exantema vesicular.

ⁿ Incluye notificaciones de 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*, infección urinaria bacteriana, infección renal, pielonefritis aguda, infección urinaria fúngica, infección urinaria por *Pseudomonas*.

^q Incluye notificaciones de dolor orofaríngeo, molestia orofaríngea e irritación de garganta.

^r Incluye notificaciones de dolor musculoesquelético y mialgia.

^s Incluye notificaciones de nefritis y de nefritis por púrpura de Schönlein-Henoch.

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)	Tecentrig + tratamientos de combinación (n = 4371)			Frecuencia (todos los grados)
	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)	Grado 5 (%)	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
<u>Anemia*</u>	1608 (36,8 %)	631 (14,4 %)	0 (0 %)	<u>Muy frecuente</u>
<u>Linfopenia*^k</u>	145 (3,3 %)	63 (1,4 %)	0 (0 %)	<u>Frecuente</u>
<u>Neutropenia*^a</u>	1565 (35,8 %)	1070 (24,5 %)	6 (0,1 %)	<u>Muy frecuente</u>
<u>Trombocitopenia*^{±, b}</u>	1211 (27,7 %)	479 (11,0 %)	1 (<0,1 %)	<u>Muy frecuente</u>
<u>Leucopenia*ⁱ</u>	571 (13,1 %)	245 (5,6 %)	0 (0 %)	<u>Muy frecuente</u>
Trastornos endocrinos				
<u>Hipotiroidismo*^{±, c}</u>	586 (13,4 %)	9 (0,2 %)	0 (0 %)	<u>Muy frecuente</u>
<u>Hipertiroidismo[±]</u>	193 (4,4 %)	7 (0,2 %)	0 (0 %)	<u>Frecuente</u>
<u>Insuficiencia suprarrenal^{±, d}</u>	40 (0,9 %)	8 (0,2 %)	1 (<0,1 %)	<u>Poco frecuente</u>
<u>Hipofisitis^{±, e}</u>	13 (0,3 %)	5 (0,1 %)	0 (0 %)	<u>Poco frecuente</u>
Trastornos gastrointestinales				
<u>Estreñimiento*</u>	1123 (25,7 %)	24 (0,5 %)	0 (0 %)	<u>Muy frecuente</u>
<u>Estomatitis*</u>	351 (8,0 %)	23 (0,5 %)	0 (0 %)	<u>Frecuente</u>
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				
<u>Edema periférico*</u>	451 (10,3 %)	11 (0,3 %)	0 (0 %)	<u>Muy frecuente</u>
Infecciones e infestaciones				

<u>Reacción adversa (MedDRA)</u>	<u>Tecentrig + tratamientos de combinación</u> <u>(n = 4371)</u>			
<u>Categoría del MedDRA</u> <u>(órgano, aparato o sistema afectado)</u>	<u>Todos los grados (%)</u>	<u>Grado 3-4 (%)</u>	<u>Grado 5 (%)</u>	<u>Frecuencia</u> <u>(todos los grados)</u>
<u>Infección pulmonar^h</u>	<u>564 (12,9 %)</u>	<u>226 (5,2 %)</u>	<u>26 (0,6 %)</u>	<u>Muy frecuente</u>
<u>Exploraciones complementarias</u>				
<u>Fosfatasa alcalina en sangre aumentada</u>	<u>200 (4,6 %)</u>	<u>26 (0,6 %)</u>	<u>0 (0 %)</u>	<u>Frecuente</u>
<u>Creatinina en sangre elevadaⁱ</u>	<u>255 (5,8 %)</u>	<u>22 (0,5 %)</u>	<u>0 (0 %)</u>	<u>Frecuente</u>
<u>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</u>				
<u>Hipomagnesemia^j</u>	<u>403 (9,2 %)</u>	<u>22 (0,5 %)</u>	<u>0 (0 %)</u>	<u>Frecuente</u>
<u>Trastornos del sistema nervioso</u>				
<u>Mareo^k</u>	<u>408 (9,3 %)</u>	<u>9 (0,2 %)</u>	<u>0 (0 %)</u>	<u>Frecuente</u>
<u>Disgeusia^l</u>	<u>269 (6,2 %)</u>	<u>0 (0,0 %)</u>	<u>0 (0 %)</u>	<u>Frecuente</u>
<u>Cefalea^m</u>	<u>612 (14,0 %)</u>	<u>11 (0,3 %)</u>	<u>0 (0 %)</u>	<u>Muy frecuente</u>
<u>Neuropatía periféricaⁿ</u>	<u>1007 (23,0 %)</u>	<u>107 (2,4 %)</u>	<u>0 (0 %)</u>	<u>Muy frecuente</u>
<u>Sincope^o</u>	<u>68 (1,6 %)</u>	<u>36 (0,8 %)</u>	<u>0 (0 %)</u>	<u>Frecuente</u>
<u>Trastornos renales y urinarios</u>				
<u>Nefritis^p</u>	<u>23 (0,5 %)</u>	<u>15 (0,3%)</u>	<u>0 (0 %)</u>	<u>Poco frecuente</u>
<u>Proteinuria^q</u>	<u>359 (8,2 %)</u>	<u>61 (1,4 %)</u>	<u>0 (0 %)</u>	<u>Frecuente</u>
<u>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</u>				
<u>Disfonia^r</u>	<u>236 (5,4 %)</u>	<u>4 (<0,1 %)</u>	<u>0 (0 %)</u>	<u>Frecuente</u>
<u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</u>				
<u>Alopecia^s</u>	<u>1152 (26,4 %)</u>	<u>3 (<0,1 %)</u>	<u>0 (0 %)</u>	<u>Muy frecuente</u>
<u>Trastornos vasculares</u>				
<u>Hipertensión^t</u>	<u>611 (14,0 %)</u>	<u>258 (5,9 %)</u>	<u>0 (0 %)</u>	<u>Muy frecuente</u>

* 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 pulmonar, infección de las vías respiratorias inferiores, traqueobronquitis, exacerbación infecciosa de enfermedad obstructiva crónica de las vías aéreas, derrame pleural infeccioso, neumonía paraneoplásica, neumonía atípica, absceso pulmonar, infección pleural y piodonotórax.
- 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.

Información adicional sobre determinadas reacciones adversas

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 *2.4.1 Advertencias y precauciones generales*.

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®.

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 los pacientes 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 a 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®.

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®

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.

Advertencias y precauciones generales

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.

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 la exposición acumulada de más 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®.

Información adicional sobre determinadas reacciones adversas

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 generales*.

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).

Insuficiencia suprarrenal

La insuficiencia suprarrenal se registró en el 0,4% (12/3178) 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®.

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®.

Diabetes mellitus

La diabetes mellitus se registró en el 0,3% (11/3178) 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% (13/3178) 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 los pacientes 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 a a 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®.

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 % (3/3075) de los pacientes que recibieron 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.

Experiencia post-comercialización

No se han identificado nuevas reacciones adversas a partir de la experiencia post-comercialización.

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.

CUT metastásico no apto para el tratamiento con cisplatino en primera línea

Se seleccionará a los pacientes para el tratamiento teniendo en cuenta la expresión de PD-L1 en el tumor, confirmada mediante una prueba validada (v. Ensayos clínicos/Eficacia).

TECENTRIQ® en monoterapia

CPNM tratado en 2L (segunda línea), CUT tratado en 1L/2L

La dosis recomendada de TECENTRIQ® es de 1200 mg, administrados mediante infusión i.v. cada 3 semanas.

TECENTRIQ® como terapia combinada

Para obtener información sobre el uso de TECENTRIQ® en tratamiento combinado, consúltese también la información de prescripción completa del producto combinado. TECENTRIQ® debe administrarse antes que el tratamiento combinado en caso de que se administren el mismo día.

CHC

TECENTRIQ® en combinación con Avastin (bevacizumab)

TECENTRIQ® se administra según sus esquemas posológicos mediante infusión i.v. y Avastin (bevacizumab) se administra en dosis de 15 mg/kg cada 3 semanas.

Consúltese también la información de prescripción completa del producto combinado.

CMTN en 1L

TECENTRIQ® en combinación con nab-paclitaxel y carboplatino:

Durante la fase de inducción, la dosis recomendada de TECENTRIQ® es de 1200 mg administrados mediante infusión i.v., seguido por nab-paclitaxel y carboplatino cada 3 semanas durante 4 o 6 ciclos. En cada ciclo de 21 días, TECENTRIQ®, el nab-paclitaxel y el carboplatino se administran el día 1. Además, el nab-paclitaxel se administra los días 8 y 15.

A la fase de inducción le sigue una fase de mantenimiento sin quimioterapia, en la que se administran 1200 mg de TECENTRIQ® mediante infusión i.v. cada 3 semanas.

CPM-EE en 1L

TECENTRIQ® en combinación con carboplatino y etopósido

Durante la fase de inducción, la dosis recomendada de TECENTRIQ® es de 1200 mg administrados mediante infusión i.v., seguido de carboplatino y luego etopósido administrado mediante infusión i.v. el día 1. El etopósido se administra mediante infusión i.v. los días 2 y 3. Este esquema se administra cada 3 semanas durante 4 ciclos.

A la fase de inducción le sigue una fase de mantenimiento sin quimioterapia, en la que se administran 1200 mg de TECENTRIQ® mediante infusión i.v. cada 3 semanas.

Duración del tratamiento

Se ha de tratar a los pacientes con TECENTRIQ® hasta la pérdida del beneficio clínico (v. 3.1.2 *Ensayos clínicos/Eficacia*) o hasta la aparición de toxicidad inaceptable.

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 de 3 semanas entre las dosis.

Modificaciones de la dosis

No se recomienda reducir la dosis de TECENTRIQ®.

Tabla 3. Modificaciones recomendadas de la dosis para reacciones adversas específicas

Reacción adversa	Intensidad	Modificación del tratamiento
Neumonitis inmunomediada	Grado 2	Suspender transitoriamente ¹
	Grado 3 ó 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 ó 4 (ALT o AST >5,0x LSN o bilirrubinemia >3x LSN)	Interrumpir definitivamente
Hepatitis inmunomediada en pacientes con CHC	Si las AST o la ALT se encuentra dentro de los límites normales al inicio y aumentan hasta >3x a	Suspender transitoriamente ¹

Reacción adversa	Intensidad	Modificación del tratamiento
	<p><10x LSN.</p> <p>Si las AST o la ALT es > 1 a <3x LSN al inicio y aumenta hasta >5x a ≤10x LSN.</p> <p>Si las AST o la ALT ES > >3x a <5x LSN al inicio y aumenta hasta >8x a ≤10x LSN.</p>	
	Si la AST o la ALT aumenta hasta >10x LSN o la bilirrubina total aumenta hasta >3x LSN	Interrumpir definitivamente
Colitis inmunomediada	Diarrea o colitis de grado 2	Suspender transitoriamente ¹
	Diarrea o colitis de grado 3	Suspender transitoriamente ¹ Iniciar la administración de corticosteroides i.v. y pasar a corticosteroides orales tras la mejora
	Diarrea o colitis de grado 4	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 ó 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
Pancreatitis inmunomediada	Grado 2 ó 3 Elevación de los niveles de amilasa o lipasa en suero de	Suspender transitoriamente ¹

Reacción adversa	Intensidad	Modificación del tratamiento
	grado ≥ 3 ($> 2,0$ LSN)	
	Pancreatitis de grado 4 o recurrente de cualquier grado	Interrumpir definitivamente
Miocarditis inmunomediada	Grado 2	Suspender transitoriamente
	Grado 3 ó 4	Interrumpir definitivamente
Miositis inmunomediada	Grado 2	Suspender transitoriamente ¹
	Miositis recidivante de grado 4 o 3	Interrumpir definitivamente
Nefritis inmunomediada	Grado 2 (concentración de creatinina $>1,5-3,0$ veces superior a la inicial o $>1,5$ $3,0$ veces por encima del LSN)	Suspender transitoriamente ¹
	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
Reacciones relacionadas con la infusión	Grado 1 ó 2	Reducir la velocidad de infusión o suspender transitoriamente el tratamiento
	Grado 3 ó 4	Interrumpir definitivamente
Exantema	Grado 3	Suspender transitoriamente
	Grado 4	Interrumpir definitivamente

¹Debe 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 ó 1) en un plazo de 12 semanas, y tras haber reducido los corticoides a ≤ 10 mg/día de prednisona oral o su equivalente.

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

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 (v. Farmacocinética en poblaciones especiales). Los datos de pacientes con insuficiencia renal grave son demasiado limitados para sacar conclusiones en esta población.

Insuficiencia hepática

Según un análisis farmacocinético poblacional, no es preciso ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. 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 conducción 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: L01XC32.

Grupo farmacoterapéutico: L - Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, L01 - agentes antineoplásicos, L01X - otros agentes antineoplásicos, L01XC - anticuerpos monoclonales.

Mecanismo de acción

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 G₁ (IgG₁), 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

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/m² 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/m² 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/m² 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 supervivencia global (SG). Las variables de valoración secundarias de la eficacia fueron la tasa de respuesta objetiva (TRO), la supervivencia libre de progresión (SLP) y la duración de la respuesta (DR). 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 supervivencia 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 supervivencia 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 1.

Tabla 4. 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

* Basada en la estimación de Kaplan-Meier.

‡ 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.

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

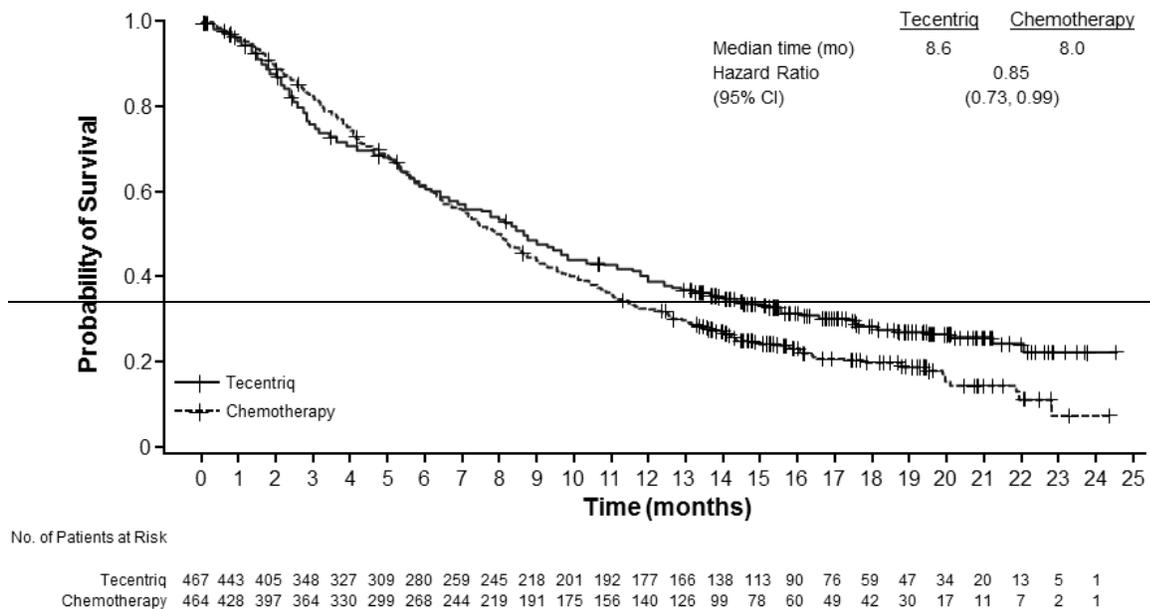


Figura 1. Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia global en el conjunto de todos los pacientes, independientemente de su estado respecto a la expresión del PD-L1 (IMvigor211)

De arriba -abajo: Probability of survival: Probabilidad de supervivencia; Time (months): Tiempo (meses); Chemotherapy: Quimioterapia; Median time (mo): Mediana de tiempo (meses); Hazard ratio: Cociente de riesgos instantáneos; (95% CI): (IC 95%); no. of patients at risk: 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 supervivencia 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 ninguno 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 supervivencia de 17,2 meses en la cohorte 1; dicho análisis se resume en la tabla 5. La mediana de la DRO no se alcanzó en ninguno 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 5. 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
<i>TRO (evaluada por una CEI; criterios RECIST, versión 1.1)</i>	<i>n = 32</i>	<i>n = 80</i>	<i>n = 119</i>
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)
<i>DRO (evaluada por una CEI; criterios RECIST, versión 1.1)</i>	<i>n = 9</i>	<i>n = 19</i>	<i>n = 27</i>
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)
<i>SP (evaluada por una CEI; criterios RECIST, versión 1.1)</i>	<i>n = 32</i>	<i>n = 80</i>	<i>n = 119</i>
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)
<i>SG</i>	<i>n = 32</i>	<i>n = 80</i>	<i>n = 119</i>
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 de progresión; 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 supervivencia 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 ninguno 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.

IMvigor130

En el estudio WO30070 (IMvigor130), un estudio de fase III, multicéntrico, aleatorizado y comparativo con placebo, actualmente en curso, se está evaluando TECENTRIQ® como monoterapia y en combinación con quimioterapia con un derivado del platino (ya sea cisplatino o bien carboplatino, junto con gemcitabina) en comparación con quimioterapia más placebo en pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico no tratado.

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 supervivencia global en este subgrupo en un análisis temprano no planificado. El CVDI no recomendó ningún cambio de tratamiento en los pacientes que ya habían sido asignados aleatoriamente al grupo de la monoterapia y que estaban recibiendo dicho tratamiento. No se recomendó realizar cambios en los grupos de la quimioterapia más TECENTRIQ® en monoterapia ni de la quimioterapia más placebo. En esta recomendación no se identificaron problemas de seguridad.

CPNM

CPNM no epidermoide y epidermoide 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 6. 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 6. 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/m ²) + pemetrexeda (500 mg/m ²) O carboplatino (ABC 6) + pemetrexeda (500 mg/m ²)	Pemetrexeda, d (500 mg/m ²)
B (epidermoide)	Cisplatinoa (75 mg/m ²) + gemcitabinaa,c (1250 mg/m ²) O carboplatino (AUC 5) + gemcitabinaa,c (1000 mg/m ²)	Tratamiento paliativo ^d

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.

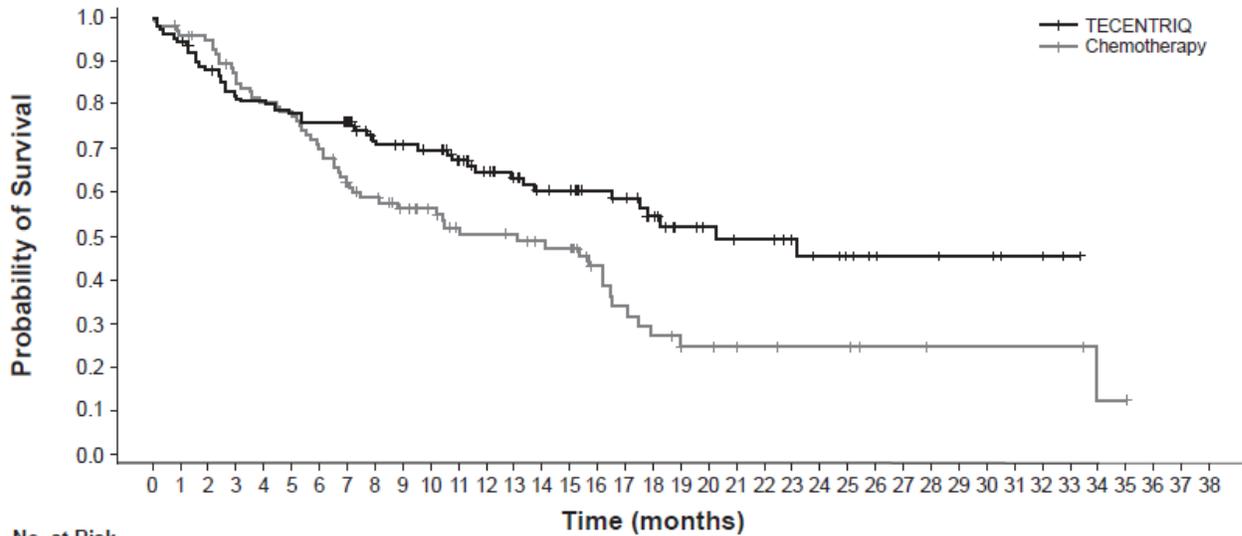
La variable de valoración principal fue la supervivencia global (SG). Cuando se realizó el análisis provisional de la SG, los pacientes con expresión del PD-L1 alta, excluidos los pacientes con aberraciones genómicas tumorales de EGFR o ALK (n = 205), presentaron una mejoría estadísticamente significativa 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 supervivencia en los pacientes con expresión del PD-L1 alta fue de 15,7 meses. Los resultados clave se resumen en la tabla 7. Las curvas de Kaplan-Meier de la SG y la SLP en pacientes con expresión del PD-L1 alta se presentan en las figuras 2 y 3.

Tabla 7. 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]).

<u>VARIABLES CLAVE DE VALORACIÓN DE LA EFICACIA</u>	<u>GRUPO A</u> <u>(Tecentriq)</u>	<u>GRUPO B</u> <u>(Quimioterapia)</u>
<u>Variable de valoración principal</u>		
<u>Análisis de la SG</u>		
<u>N.º de fallecimientos (%)</u>	<u>n = 107</u> <u>44 (41,1 %)</u>	<u>n = 98</u> <u>57 (58,2 %)</u>
<u>Mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición del evento (meses)</u>	<u>20,2</u>	<u>13,1</u>
<u>IC95 %</u>	<u>(16,5-NE)</u>	<u>(7,4-16,5)</u>
<u>Cociente de riesgos instantáneos estratificado[‡] (IC95 %)</u>	<u>0,59 (0,40-0,89)</u>	
<u>Valor de p[‡]</u>	<u>0,0106</u>	
<u>SG a los 12 meses (%)</u>	<u>64,9</u>	<u>50,6</u>
<u>VARIABLES SECUNDARIAS DE VALORACIÓN</u>		
<u>SLP evaluada por el investigador (criterios RECIST, versión 1.1)</u>		
<u>N.º de eventos (%)</u>	<u>n = 107</u> <u>67 (62,6 %)</u>	<u>n = 98</u> <u>79 (80,6 %)</u>
<u>Mediana de la duración de la SLP (meses)</u>	<u>8,1</u>	<u>5,0</u>
<u>IC95 %</u>	<u>(6,8-11,0)</u>	<u>(4,2-5,7)</u>
<u>Cociente de riesgos instantáneos estratificado[‡] (IC95 %)</u>	<u>0,63 (0,45-0,88)</u>	
<u>SLP a los 12 meses (%)</u>	<u>36,9</u>	<u>21,6</u>
<u>TRO evaluada por el investigador (criterios RECIST, versión 1.1)</u>		
<u>N.º de pacientes con respuesta (%)</u>	<u>n = 107</u> <u>41 (38,3 %)</u>	<u>n = 98</u> <u>28 (28,6 %)</u>
<u>IC95 %</u>	<u>(29,1-48,2)</u>	<u>(19,9-38,6)</u>
<u>N.º de pacientes con respuesta completa (%)</u>	<u>1 (0,9 %)</u>	<u>1 (1,0 %)</u>
<u>N.º de pacientes con respuesta parcial (%)</u>	<u>40 (37,4 %)</u>	<u>27 (27,6 %)</u>
<u>DR evaluada por el investigador (criterios RECIST, versión 1.1)</u>		
<u>Mediana en meses</u>	<u>(n = 41)</u> <u>NE</u>	<u>n = 28</u> <u>6,7</u>
<u>IC95 %</u>	<u>(11,8-NE)</u>	<u>(5,5-17,3)</u>

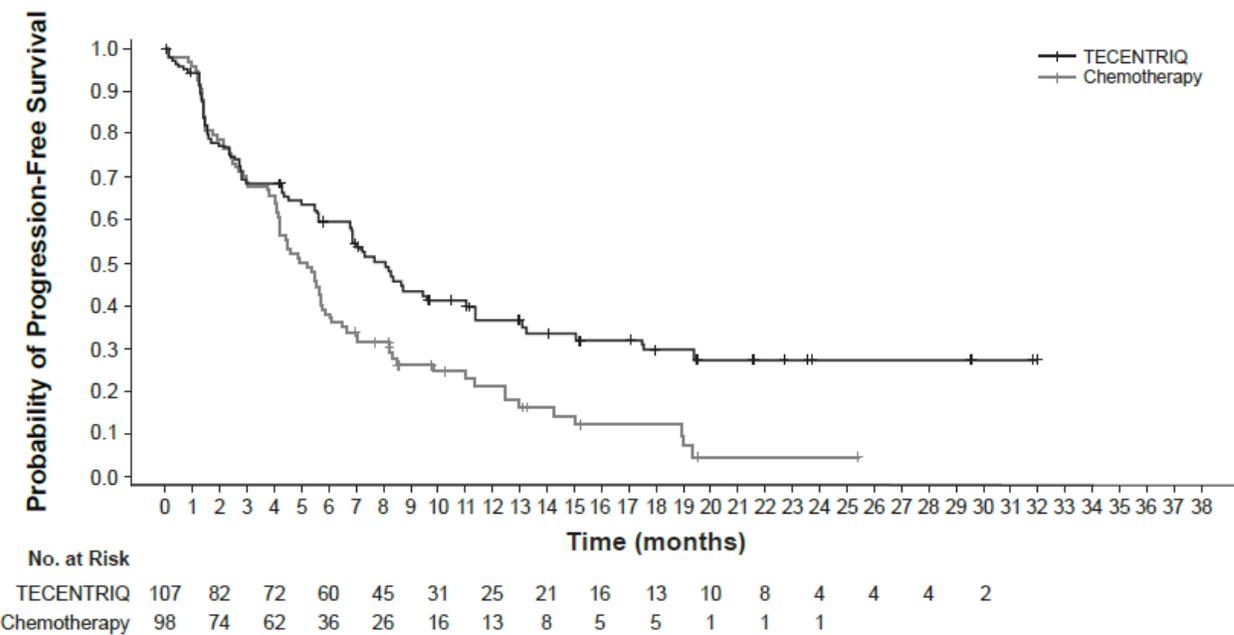
[‡] Estratificación en función del sexo y del estado funcional según la escala del ECOG (0 frente a 1)

DR: duración de la respuesta; 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.



Probability of Survival: Probabilidad de supervivencia; Chemotherapy: Quimioterapia; Time (months): Tiempo (meses); No. at Risk: N.º de pacientes en riesgo.

Figura 2. Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia global en pacientes con expresión del PD-L1 alta ($\geq 50\%$ en las CT o $\geq 10\%$ en las CI)



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

Figura 3. 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)

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 morbilidad durante un período de tiempo comparable.

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 inmunoestimulantes 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/m² 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 8. Las curvas de Kaplan-Meier de la SG en la población ITT se presentan en la figura 4. La figura 5 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 8. 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*	<i>n</i> = 425	<i>n</i> = 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)
<i>Hazard ratio</i> (razón de riesgos instantáneos) estratificada [‡] (IC 95 %)	0,73 (0,62-0,87)	
Valor <i>p</i> **	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	<i>n</i> = 241	<i>n</i> = 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)
<i>Hazard ratio</i> estratificada (IC 95 %)	0,74 (0,58-0,93)	
Valor <i>p</i> **	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*	<i>n</i> = 425	<i>n</i> = 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)
<i>Hazard ratio</i> 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	<i>n</i> = 425	<i>n</i> = 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	<i>n</i> = 58	<i>n</i> = 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.

± 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.

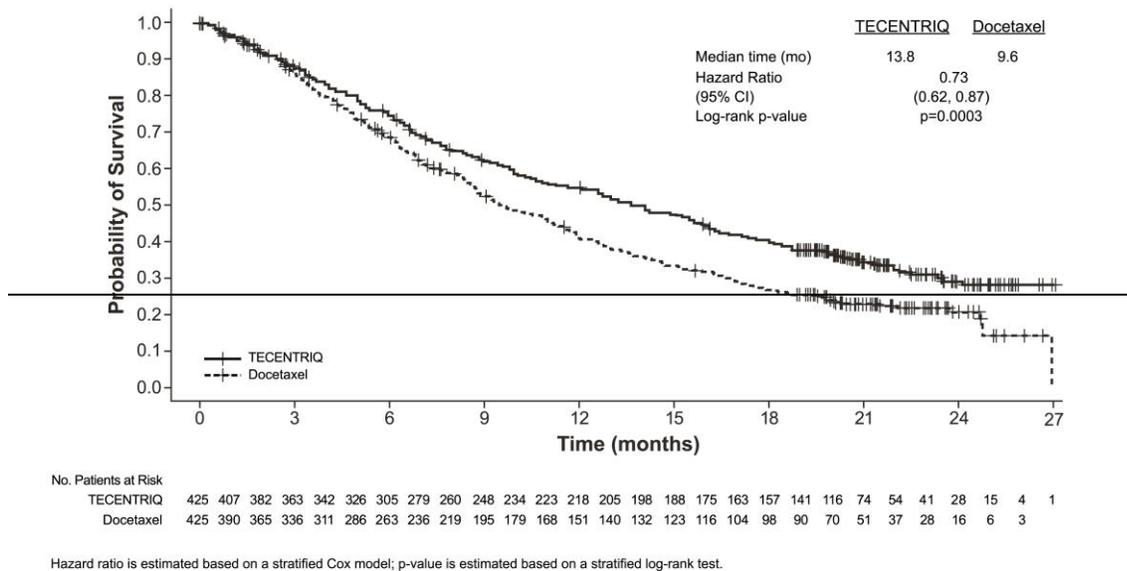
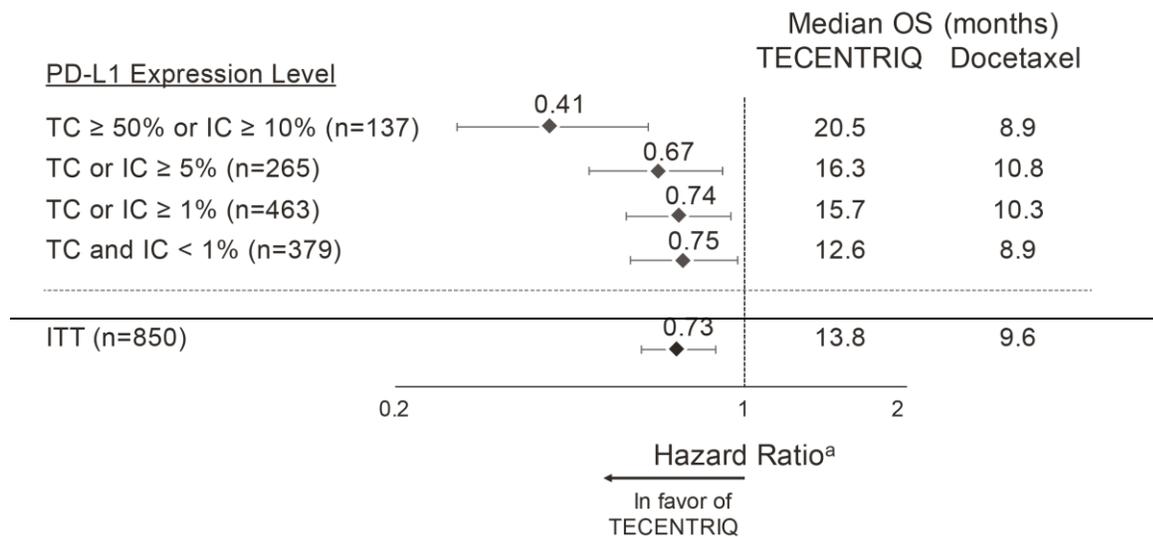


Figura 4. Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia global en la población del análisis principal (todos los pacientes, independientemente de su estado respecto al PD-L1 [all comers]) (OAK)

De arriba - abajo: Median time (mo): Mediana del tiempo (meses); Hazard ratio = Cociente de riesgos instantáneos; (95% CI): (IC 95 %); Long-rank p value: Valor p (prueba del orden logarítmico); Probability of Survival: Probabilidad de supervivencia; Time (months): Tiempo (meses); No. Patients at Risk: N.º de pacientes en riesgo.

La *hazard ratio* se ha calculado basándose en un modelo de Cox estratificado; el valor p se ha calculado basándose en una prueba de rangos logarítmicos estratificada.



^aStratified HR for ITT and TC or IC ≥ 1%. Unstratified HR for other subgroups

Figura 5. Diagrama de bosque de la supervivencia global por expresión del PD-L1 en la población del análisis principal (GO28915)

De arriba - abajo: Median OS (months): Mediana de la SVG (meses); Hazard ratio: cociente de riesgos instantáneos; PD-L1 Expression Level: Nivel de expresión del PD-L1; TC ≥ 50% or IC ≥ 10%: CT ≥ 50 % o CI ≥ 10 %; TC or IC ≥ 5%: CT o CI ≥ 5 %; TC or IC ≥ 1%: CT o CI ≥ 1 %; TC and IC < 1%: CT y CI < 1 %; In favor of TECENTRIQ®: A favor de TECENTRIQ®.

^aHazard ratio (HR) estratificada en el caso de la ITT y de la expresión del PD-L1 ≥ 1 % en CT o CI. HR no estratificada en el resto de subgrupos.

Se observó una mejoría de la SG con TECENTRIQ® en comparación con el docetaxel en pacientes con CPNM no escamoso (*hazard ratio* [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 ninguno 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, comparativo y sin enmascaramiento, el estudio GO28753 (POPLAR), en pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico. El criterio principal de valoración de la eficacia era la supervivencia 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 por estado de expresión del PD-L1 en las CI, el número de pautas 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 supervivencia 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.

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 alfa-fetoproteína (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 clave relativos a la eficacia se resumen en la tabla 9. En las figuras 6 y 7 se presentan las curvas de Kaplan-Meier de la SG y la SLP, respectivamente.

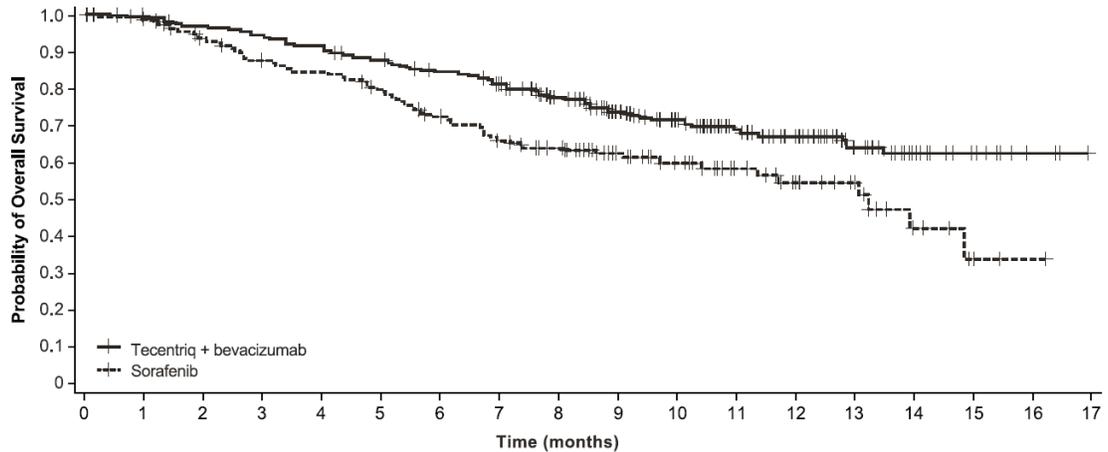
Tabla 9. Resumen de la eficacia en el estudio IMbrave150

<u>Variables clave de valoración de la eficacia</u>	<u>Tecentrig + Avastin (bevacizumab)</u>	<u>Sorafenib</u>
<u>SG</u>	<u>n = 336</u>	<u>n = 165</u>
<u>N.º de fallecimientos (%)</u>	<u>96 (28,6 %)</u>	<u>65 (39,4 %)</u>
<u>Mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición del evento (meses)</u>	<u>NE</u>	<u>13,2</u>
<u>IC95 %</u>	<u>(NE-NE)</u>	<u>(10,4-NE)</u>
<u>Cociente de riesgos instantáneos estratificado[‡] (IC95 %)</u>		<u>0,58 (0,42-0,79)</u>
<u>Valor de p¹</u>		<u>0,0006</u>
<u>SG a los 6 meses (%)</u>	<u>84,9 %</u>	<u>73,3 %</u>

1. Según la prueba del orden logarítmico estratificada.

2. Según la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel bilateral.

DR: duración de la respuesta; 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: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión; TRO: tasa de respuesta objetiva.

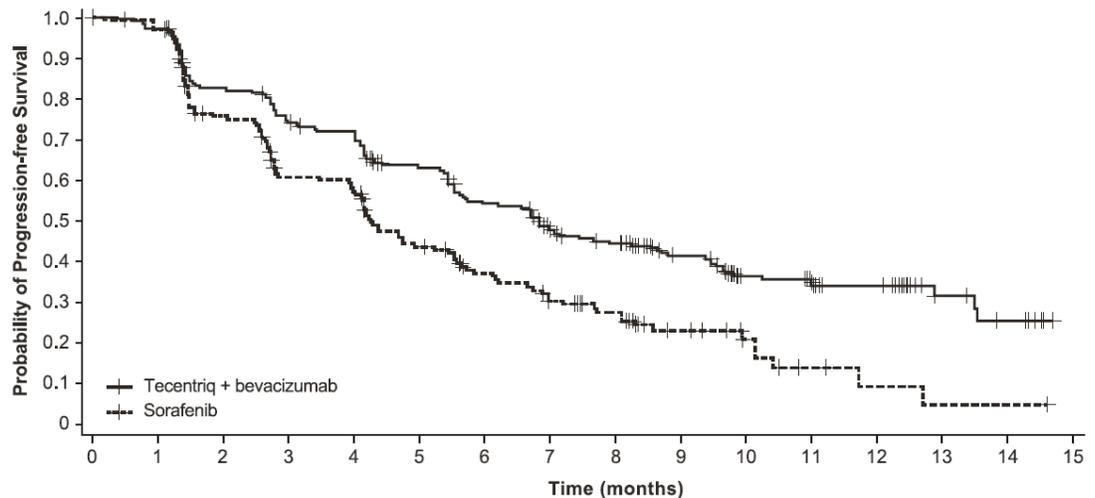


No. of Patients at Risk

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

abajo: Probability of Overall Survival = Probabilidad de supervivencia global; Time (months) = Tiempo (meses); No. of Patients at Risk = N.º de pacientes en riesgo.

Figura 6. Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia global (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 = Probabilidad de supervivencia libre de progresión; Time (months) = Tiempo (meses); No. of Patients at Risk = N.º de pacientes en riesgo.

Figura 7. Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de progresión según la versión 1.1 de los criterios RECIST (IMbrave150)

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.

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.

CMTN en 1L

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/m²) 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.

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 (\pm 1 semana) durante los 12 primeros meses después del día 1 del ciclo 1, y a partir de entonces cada 12 semanas (\pm 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 \geq 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 \geq 1 % fueron generalmente representativas de la población de estudio más amplia.

Se describen los resultados clave de este estudio, resumidos en la tabla 10 y en las figuras 8 y 9, correspondientes a los pacientes con expresión de PD-L1 \geq 1 %, con una mediana del seguimiento de la supervivencia de 13 meses. Además, se observó una mejoría de la SLP en subgrupos.

Tabla 10. Resumen de los datos relativos a la eficacia en pacientes con expresión de PD-L1 \geq 1 % (IMpassion130)

VARIABLES CLAVE DE VALORACIÓN DE LA EFICACIA	TECENTRIQ® + nab-paclitaxel	Placebo + nab-paclitaxel
<i>Variables principales de valoración</i>		
<i>SLP evaluada por el investigador (criterios RECIST, versión 1.1)</i>	<i>n</i> = 185	<i>n</i> = 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 <i>p</i> ¹	<0,0001	
SLP a los 12 meses (%)	29,1	16,4

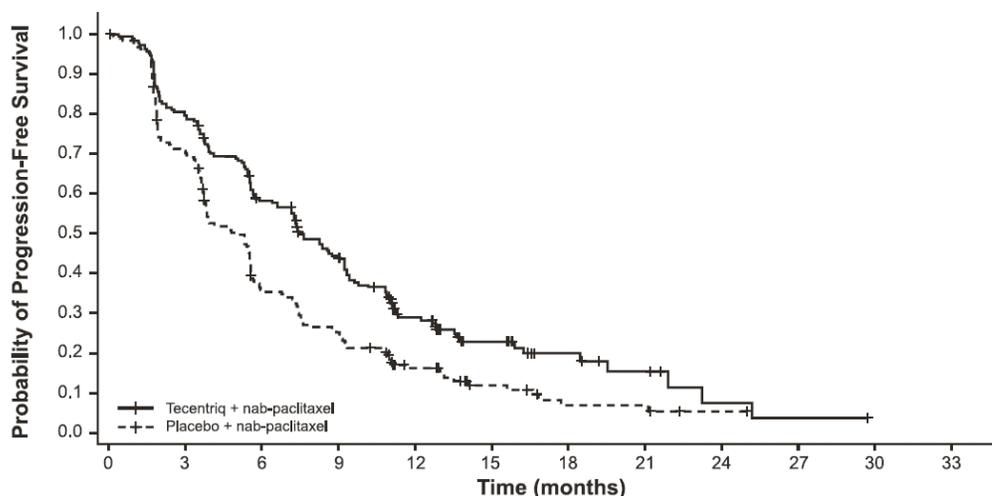
Análisis provisional de la SG	<i>n</i> = 185	<i>n</i> = 184
N.º de fallecimientos (%)	64 (34,6 %)	88 (47,8 %)
Mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición del evento (meses)	25,0	15,5
IC95 %	(22,6-NE)	(13,1-19,4)
Cociente de riesgos instantáneos estratificado [‡] (IC95 %)	0,62 (0,45-0,86)	
Valor de <i>p</i> ^{1,2}	0,0035	
Variables secundarias de valoración		
TRO evaluada por el investigador (criterios RECIST, versión 1.1)	<i>n</i> = 185	<i>n</i> = 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 %)
DR evaluada por el investigador	<i>n</i> = 109	<i>n</i> = 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

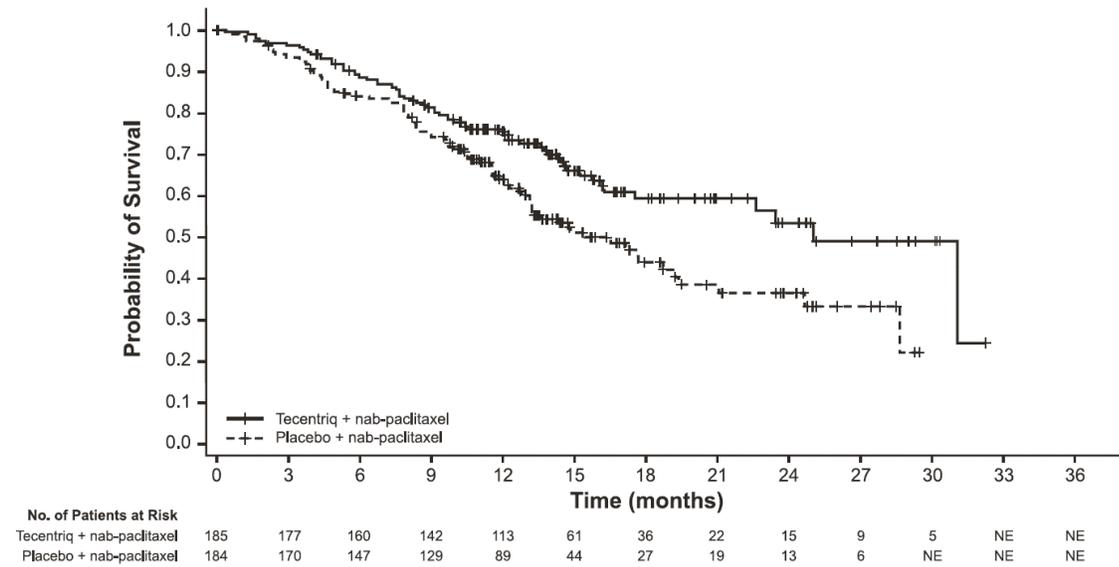
DR: duración de la respuesta; IC: intervalo de confianza; NE: no estimable; RECIST: criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos (versión 1.1); SG: supervivencia global; SLP: sobrevida libre de progresión; TRO: tasa de respuesta objetiva.



No. of Patients at Risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
Tecentriq + nab-paclitaxel	185	146	104	75	38	19	10	6	2	1	NE	NE
Placebo + nab-paclitaxel	184	127	62	44	22	11	5	5	1	NE	NE	NE

Probability of Progression-Free Survival = Probabilidad de sobrevida libre de progresión; Time (months) = Tiempo (meses); No. of patients at risk = N.º de pacientes en riesgo.

Figura 8. Curva de Kaplan-Meier de la sobrevida libre de progresión en pacientes con expresión de PD-L1 ≥ 1 % (IMpassion130)



Probability of Survival = Probabilidad de supervivencia; Time (months) = Tiempo (meses); No. of patients at risk = N.º de pacientes en riesgo.

Figura 9. Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia global en pacientes con expresión de PD-L1 ≥ 1 % (IMpassion130)

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).

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 tabla 11. 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 11. 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 12. En las figuras 6 y 7 se presentan las curvas de Kaplan-Meier de la SG y la SLP.

Tabla 12 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	<i>n</i> = 201	<i>n</i> = 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 <i>p</i>	0,0069	
SG a los 12 meses (%)	51,7	38,2
SLP evaluada por el investigador (criterios RECIST, versión 1.1)		
	<i>n</i> = 201	<i>n</i> = 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 <i>p</i>	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)		
	<i>n</i> = 201	<i>n</i> = 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 %)
DR evaluada por el investigador (criterios RECIST, versión 1.1)		
	<i>n</i> = 121	<i>n</i> = 130
Mediana en meses	4,2	3,9
IC95 %	(4,1-4,5)	(3,1-4,2)

DR: duración de la respuesta; IC: intervalo de confianza; 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.

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

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.

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 ($t_{1/2}$) 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 18 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 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 geriátricos. El efecto de la edad en la farmacocinética del atezolizumab 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 en pacientes con insuficiencia renal leve (tasa de filtración glomerular estimada [TFGe] de 60- 89 mL/min/1,73 m²; $n = 208$) o moderada (TFGe de 30-59 mL/min/1,73 m²; $n = 116$) en comparación con los pacientes con función renal normal (TFGe ≥ 90 mL/min/1,73 m²; $n = 140$). Sólo unos pocos pacientes tenían una insuficiencia renal grave (TFGe de 15-29 mL/min/1,73 m²; $n = 8$) (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 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 macaco. 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 función 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 embriofetalidad.

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. 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 administración intravenosa.

TECENTRIQ® no lleva conservantes, por lo que los viales son para un solo uso exclusivamente.

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.

Plazo de validez

La vida útil de atezolizumab es de 36 meses en las condiciones de almacenamiento recomendadas:

Periodo de validez

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: 2021-03-16