

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	TECENTRIQ®. (Atezolizumab).
<b>Forma Farmacéutica:</b>	Concentrado para solución para infusión, IV.
<b>Fortaleza:</b>	60 mg/mL.
<b>Presentación:</b>	Estuche por 1 bulbo monodosis con 20 mL.
<b>Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:</b>	F. Hoffmann-La Roche S.A, Basilea, Suiza.
<b>Fabricante del producto terminado, ciudad, país:</b>	ROCHE DIAGNOSTICS GMBH, Mannheim, Alemania.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	B-17-141-L01.
<b>Fecha de Inscripción:</b>	16 de octubre de 2017.
<b>Composición:</b>	
Cada mL contiene:	
Atezolizumab	60 mg
L-Histidina	
Ácido acético glacial	
Sacarosa	
Polisorbato 20	
Agua para inyección	
<b>Plazo de validez:</b>	24 meses.
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacénese de 2 a 8 °C. Protéjase de la luz. No congelar. No agitar.
<b>Indicaciones terapéuticas:</b>	
Carcinoma urotelial metastásico	
TECENTRIQ® está indicado para tratar a pacientes adultos con carcinoma urotelial (CUT) localmente avanzado o metastásico:	
- después de la quimioterapia, o	
- a los que no se considere aptos para el tratamiento con cisplatino y cuyos tumores tengan una expresión de PD-L1 $\geq$ 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.	
Carcinoma de pulmón no microcítico	

TECENTRIQ®, en combinación con AVASTIN® (bevacizumab), paclitaxel y carboplatino, está indicado en el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma metastásico de pulmón no microcítico de origen no epidermoide (CPNM). 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 pacientes adultos con CPNM localmente avanzado o metastásico que hayan recibido previamente quimioterapia.

**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 la dosis recomendadas en el apartado "Posología y modo de administración".

#### Nefritis inmunomediada

Se han observado casos de nefritis en ensayos clínicos con TECENTRIQ®. Se debe vigilar a los pacientes para detectar alteraciones de la función renal. Consúltese en el apartado "Posología y modo 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®.

En todas las situaciones anteriores véanse las modificaciones de la dosis recomendadas en "Posología y modo 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 embriofetal

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

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

#### **Advertencias especiales y precauciones de uso:**

Ver "Precauciones".

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

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

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

**Efectos indeseables:**

La correspondiente categoría de frecuencia de cada reacción adversa se basa en la siguiente clasificación: muy frecuente ( $\geq 1/10$ ), frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuente ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), rara ( $\geq 1/10000$  a  $< 1/1000$ ), muy rara ( $\geq 1/10000$ )

TECENTRIQ® como 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®.

**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)
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>				
Trombocitopenia <sup>n</sup>	115 (3,6 %)	27 (0,8 %)	0 (0 %)	Frecuente
<b>Trastornos cardíacos</b>				
Miocarditis <sup>a</sup>	-	-	-	Rara
<b>Trastornos endocrinos</b>				
Hipotiroidismo <sup>b</sup>	164 (5,2 %)	6 (0,2 %)	0 (0 %)	Frecuente
Hipertiroidismo <sup>c</sup>	30 (0,9 %)	1 (< 0,1 %)	0 (0 %)	Poco frecuente
Insuficiencia suprarrenal <sup>d</sup>	11 (0,3 %)	2 (< 0,1 %)	0 (0 %)	Poco frecuente
Hipofisitis	2 (< 0,1 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	Rara
Diabetes mellitus <sup>e</sup>	11 (0,3 %)	6 (0,2 %)	0 (0 %)	Poco frecuente
<b>Trastornos gastrointestinales</b>				
Diarrea <sup>p</sup>	626 (19,7 %)	36 (1,1 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Disfagia	82 (2,6 %)	16 (0,5 %)	0 (0 %)	Frecuente
Colitis <sup>f</sup>	34 (1,1 %)	18 (0,6 %)	0 (0 %)	Frecuente
Náuseas	747 (23,5 %)	35 (1,1 %)	0 (0 %)	Muy frecuente

Reacción adversa (MedDRA)	TECENTRIQ® (n = 3178)			
<b>Categoría de MedDRA (órgano, aparato o sistema afectado)</b>	Todos los grados (%)	Grado 3 - 4 (%)	Grado 5 (%)	Frecuencia (todos los grados)
Vómitos	480 (15,1 %)	26 (0,8 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Dolor abdominal	268 (8,4 %)	34 (1,1 %)	0 (0 %)	Frecuente
Pancreatitis <sup>q</sup>	18 (0,6 %)	13 (0,4 %)	0 (0 %)	Poco frecuente
Dolor orofaríngeo <sup>q</sup>	130 (4,1 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	Frecuente
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración</b>				
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 <sup>h</sup>	34 (1,1 %)	5 (0,2 %)	0 (0 %)	Frecuente
<b>Trastornos hepato biliares</b>				
Concentración de ALT elevada	167 (5,3 %)	46 (1,4 %)	0 (0 %)	Frecuente
Concentración de AST elevada	180 (5,7 %)	46 (1,4 %)	0 (0 %)	Frecuente
Hepatitis <sup>i</sup>	62 (2,0 %)	25 (0,8 %)	1 (< 0,1 %)	Frecuente
<b>Trastornos del sistema inmunitario</b>				
Hipersensibilidad	36 (1,1 %)	3 (< 0,1 %)	0 (0 %)	Frecuente
<b>Infecciones e infestaciones</b>				
Infección urinaria <sup>p</sup>	368 (11,6 %)	86 (2,7 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>				
Disminución del apetito	809 (25,5 %)	35 (1,1 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Hipopotasemia	138 (4,3 %)	32 (1,0 %)	0 (0 %)	Frecuente
Hiponatremia	169 (5,3 %)	98 (3,1 %)	0 (0 %)	Frecuente
Hiperglicemia	103 (3,2 %)	32 (1,0 %)	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)
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>				
Artralgia	443 (13,9 %)	23 (0,7 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Dolor de espalda	487 (15,3 %)	52 (1,6 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Dolor musculoesquelético	417 (13 %)	19 (0,6 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>				
Síndrome de Guillain-Barré <sup>j</sup>	5 (0,2 %)	4 (0,1 %)	0 (0 %)	Poco frecuente
Meningoencefalitis <sup>k</sup>	13 (0,4 %)	6 (0,2 %)	0 (0 %)	Poco frecuente
Síndrome miasténico <sup>a</sup>	1 (< 0,1 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	Rara
<b>Trastornos renales y urinarios</b>				
Nefritis <sup>s</sup>	3 (< 0,1 %)	1 (< 0,1 %)	0 (0 %)	Rara
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>				
Tos	660 (20,8 %)	9 (0,3 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Disnea	653 (20,5 %)	117 (3,7 %)	1 (< 0,1 %)	Muy frecuente
Hipoxia	73 (2,3 %)	36 (1,1 %)	0 (0 %)	Frecuente
Congestión nasal	101 (3,2 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	Frecuente
Neumonitis <sup>l</sup>	87 (2,7 %)	27 (0,8 %)	1 (< 0,1 %)	Frecuente
Nasofaringitis	141 (4,4 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	Frecuente
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>				
Exantema <sup>m</sup>	620 (19,5 %)	34 (1,1 %)	1 (< 0,1 %)	Muy frecuente
Prurito	401 (12,6 %)	7 (0,2 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
<b>Trastornos vasculares</b>				
Hipotensión	102 (3,2 %)	20 (0,6 %)	0 (0 %)	Frecuente

<sup>a</sup> Notificados en estudios no incluidos en el conjunto de datos combinados. La frecuencia se basa en la exposición a lo largo del programa.

<sup>b</sup> 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.

<sup>c</sup> Incluye notificaciones de hipertiroidismo, enfermedad de Basedow, oftalmopatía endocrina, exoftalmos.

<sup>d</sup> Incluye notificaciones de insuficiencia suprarrenal, insuficiencia suprarrenal primaria.

<sup>e</sup> Incluye notificaciones de diabetes mellitus, diabetes mellitus de tipo 1, cetoacidosis diabética y cetoacidosis.

<sup>f</sup> Incluye notificaciones de colitis, colitis autoinmunitaria, colitis isquémica, colitis microscópica y colitis ulcerosa.

<sup>g</sup> Incluye notificaciones de pancreatitis, pancreatitis autoinmune, pancreatitis aguda, lipasa elevada, amilasa elevada.

<sup>h</sup> Incluye notificaciones de reacciones relacionadas con la infusión y de síndrome de liberación de citocinas.

<sup>i</sup> 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.

<sup>j</sup> Incluye notificaciones de síndrome de Guillain-Barré y de polineuropatía desmielinizante.

<sup>k</sup> Incluye notificaciones de encefalitis, meningitis y fotofobia.

<sup>l</sup> Incluye notificaciones de neumonitis, infiltración pulmonar, bronquiolitis, enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis por radiación.

<sup>m</sup> 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.

<sup>n</sup> Incluye notificaciones de trombocitopenia y recuento de plaquetas disminuido.

<sup>o</sup> Incluye notificaciones de diarrea, deposiciones frecuentes e hipermotilidad intestinal.

<sup>p</sup> 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*.

<sup>q</sup> Incluye notificaciones de dolor orofaríngeo, molestia orofaríngea e irritación de garganta.

<sup>r</sup> Incluye notificaciones de dolor musculoesquelético y mialgia

<sup>s</sup> Incluye notificaciones de nefritis y de nefritis por púrpura de Schönlein-Henoch.

TECENTRIQ® como terapia combinada

CPNM no epidermoide tratado en 1L

TECENTRIQ® en combinación con paclitaxel y carboplatino, con o sin AVASTIN® (bevacizumab)

La información sobre la seguridad de TECENTRIQ® en combinación con paclitaxel y carboplatino, con o sin AVASTIN (bevacizumab), se basa en un total de 793 pacientes con carcinoma metastásico de pulmón no microcítico de origen no epidermoide. En la tabla 2 se resumen las reacciones adversas (RA) adicionales asociadas al empleo de TECENTRIQ® en combinación con paclitaxel y carboplatino, con o sin AVASTIN® (bevacizumab). Se presentan también las RA con una diferencia clínicamente relevante en comparación con la monoterapia (ver tabla 1).

**Tabla 2.** Resumen de las reacciones adversas que se produjeron en pacientes tratados con TECENTRIQ® en combinación con paclitaxel y carboplatino, con o sin AVASTIN (bevacizumab), en un ensayo clínico

RA (MedDRA)	TECENTRIQ® + AVASTIN® (bevacizumab) + paclitaxel carboplatino (n = 393)		Frecuencia (cualquier grado)	TECENTRIQ® + paclitaxel carboplatino (n = 400)	Frecuencia (cualquier grado)	
Categoría de MedDRA (órgano, aparato o sistema afectado)	Cualquier grado (%)	Grado 3 - 4 (%)		Cualquier grado (%)	Grado 3 - 4 (%)	
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>						
Anemia <sup>1</sup>	112 (28,5 %)	28 (7,1 %)	Muy frecuente	144 (36,0 %)	40 (10,0 %)	Muy frecuente
Neutropenia febril <sup>1,2</sup>	40 (10,25 %)	35 (8,9 %)	Muy frecuente	29 (7,3 %)	26 (6,5 %)	Frecuente
Neutropenia <sup>1,2,3</sup>	145 (36,9 %)	112 (28,5 %)	Muy frecuente	113 (28,3 %)	80 (20 %)	Muy frecuente
Trombocitopenia <sup>1,4,5</sup>	103 (26,2 %)	36 (9,2 %)	Muy frecuente	87 (21,8 %)	21 (5,3 %)	Muy frecuente
<b>Trastornos endocrinos</b>						
Hipotiroidismo <sup>1,4,6</sup>	50 (12,7 %)	1 (0,3 %)	Muy frecuente	30 (7,5 %)	1 (0,3 %)	Frecuente
Hipertiroidismo <sup>4</sup>	16 (4,1 %)	1 (0,3 %)	Muy frecuente	11 (2,8 %)	0 (0 %)	Frecuente
Hipofisitis <sup>4</sup>	3 (0,8 %)	1 (0,3 %)	Poco frecuente	0 (0 %)	0 (0 %)	-
<b>Trastornos gastrointestinales</b>						
Estreñimiento <sup>1</sup>	111 (28,2 %)	0 (0 %)	Muy frecuente	97 (24,3 %)	2 (0,5 %)	Muy frecuente
Estomatitis <sup>1</sup>	50 (12,7 %)	4 (1,0 %)	Muy frecuente	22 (5,5 %)	1 (0,35 %)	Frecuente
<b>Trastornos del metabolismo y la nutrición</b>						
Hipomagnesemia <sup>1</sup>	51 (13 %)	1 (0,3 %)	Muy frecuente	35 (8,8 %)	1 (0,3 %)	Frecuente
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>						
Dolor musculoesquelético <sup>4</sup>	41 (10,4 %)	1 (0,3 %)	Muy frecuente	30 (7,5 %)	4 (1,0 %)	Frecuente

Trastornos del sistema nervioso						
Neuropatía periférica <sup>1,7</sup>	170 (43,3 %)	14 (3,6 %)	Muy frecuente	166 (41,5 %)	11 (2,8 %)	Muy frecuente
Encefalitis infecciosa <sup>4,8</sup>	no 1 (0,3 %)	1 (0,3 %)	Poco frecuente	0 (0 %)	0 (0 %)	-

1 RA aparecidas con una frecuencia  $\geq 5$  % (cualquier grado) o  $\geq 2$  % (grados 3 – 4) en comparación con el grupo de referencia (AVASTIN® (bevacizumab), paclitaxel y carboplatino).

2 Se han observado casos mortales de neutropenia febril cuando se ha administrado TECENTRIQ® en combinación con AVASTIN® (bevacizumab), paclitaxel y carboplatino.

3 Incluye notificaciones de neutropenia, recuento disminuido de neutrófilos, neutropenia febril, sepsis neutropénica.

4 La tasa observada con el tratamiento combinado corresponde a una diferencia clínicamente relevante en comparación con el uso de TECENTRIQ® en monoterapia.

5 Incluye notificaciones de trombocitopenia y recuento de plaquetas disminuido.

6 Incluye notificaciones de hipotiroidismo, tirotrópina elevada en sangre, tirotrópina disminuida en sangre, tiroiditis autoinmunitaria, bocio, tiroiditis, tiroxina libre disminuida, triyodotironina libre disminuida.

7 Incluye notificaciones de neutropenia periférica, neuropatía sensitiva periférica, polineuropatía, herpes zóster, neuropatía motora periférica, amiotrofia neurálgica, neuropatía sensitivomotora periférica, neuropatía tóxica.

8 Incluye notificaciones de encefalitis.

#### Información adicional sobre determinadas reacciones adversas

Los datos que siguen reflejan la información relativa a las reacciones adversas relevantes con TECENTRIQ® como monoterapia. Se presenta una información detallada sobre las reacciones adversas relevantes con TECENTRIQ® administrado como combinación, si se han observado diferencias clínicamente relevantes en comparación con TECENTRIQ® como monoterapia.

Consúltese el tratamiento de las siguientes afecciones en el apartado "Precauciones".

#### 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: de 0 a 21,2<sup>+</sup> 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 días a 22,0<sup>+</sup> 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<sup>+</sup> 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 % (164/3075) 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<sup>+</sup> a 17,1<sup>+</sup> 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 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<sup>+</sup> 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<sup>+</sup> 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 % (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 corticoesteroides.

#### **Posología y modo de administración:**

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.

TECENTRIQ® como monoterapia

CPNM tratado en 2L, CUT tratado en 1L / 2L

La dosis recomendada es de 1200 mg, administrados mediante infusión iv. cada 3 semanas.

TECENTRIQ® como terapia combinada

Consúltese también la información de prescripción completa del producto combinado.

CPNM no epidermoide tratado en 1L

TECENTRIQ® en combinación con AVASTIN® (bevacizumab), paclitaxel y carboplatino

Durante la fase de inducción, la dosis recomendada de TECENTRIQ® es de 1200 mg administrados mediante infusión iv. seguido de AVASTIN® (bevacizumab), paclitaxel y posteriormente carboplatino cada tres semanas, durante cuatro o seis ciclos.

La fase de inducción va seguida de una fase de mantenimiento sin quimioterapia, en la que se administran 1200 mg de TECENTRIQ® seguido de AVASTIN® (bevacizumab), mediante infusión iv. cada tres semanas.

CUT metastásico no apto para el tratamiento con cisplatino tratado en 1L

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).

Duración del tratamiento

Se ha de tratar a los pacientes con TECENTRIQ® hasta la pérdida del beneficio clínico (v. 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
<b>Neumonitis inmunomediada</b>	Grado 2	Suspender transitoriamente <sup>1</sup>
	Grado 3 ó 4	Interrumpir definitivamente
<b>Hepatitis inmunomediada</b>	Grado 2 (ALT o AST > 3x LSN o bilirrubinemia > 1,5x LSN durante más de 5 - 7 días)	Suspender transitoriamente <sup>1</sup>
	Grado 3 ó 4 (ALT o AST > 5,0x LSN o bilirrubinemia > 3x LSN)	Interrumpir definitivamente
<b>Colitis inmunomediada</b>	Diarrea o colitis de grado 2	Suspender transitoriamente <sup>1</sup>
	Diarrea o colitis de grado 3	Suspender transitoriamente <sup>1</sup> Iniciar la administración de corticosteroides i.v. y pasar a corticosteroides orales tras la mejora
	Diarrea o colitis de grado 4	Interrumpir definitivamente
<b>Hipotiroidismo inmunomediado</b>	Sintomático	Suspender transitoriamente <sup>2</sup> Iniciar una terapia sustitutiva de hormona tiroidea

Reacción adversa	Intensidad	Modificación del tratamiento
<b>Hipertiroidismo inmunomediado</b>	Sintomático	Suspender transitoriamente <sup>2</sup> Iniciar un tratamiento antitiroideo según sea necesario
<b>Insuficiencia suprarrenal inmunomediada</b>	Sintomático	Suspender transitoriamente <sup>1</sup>
<b>Hipofisitis inmunomediada</b>	Grado 2 ó 3	Suspender transitoriamente <sup>1</sup>
	Grado 4	Interrumpir definitivamente
<b>Diabetes tipo 1 inmunomediada</b>	Para la hiperglicemia de grado $\geq 3$ (glicemia en ayunas $> 250$ mg/dL)	Suspender transitoriamente <sup>2</sup> Iniciar tratamiento con insulina
<b>Meningoencefalitis inmunomediada, síndrome miasténico / miastenia grave, síndrome de Guillain-Barré</b>	Cualquier grado	Interrumpir definitivamente
<b>Pancreatitis inmunomediada</b>	Grado 2 ó 3 Elevación de los niveles de amilasa o lipasa en suero de grado $\geq 3$ ( $> 2,0$ LSN)	Suspender transitoriamente <sup>1</sup>
	Pancreatitis de grado 4 o recurrente de cualquier grado	Interrumpir definitivamente
<b>Miocarditis inmunomediada</b>	Grado 2	Suspender transitoriamente
	Grado 3 ó 4	Interrumpir definitivamente
<b>Nefritis inmunomediada</b>	Grado 2	Suspender transitoriamente <sup>1</sup>
	Grado 3 ó 4	Interrumpir definitivamente
<b>Reacciones relacionadas con la infusión</b>	Grado 1 ó 2	Reducir la velocidad de infusión o suspender transitoriamente el tratamiento
	Grado 3 ó 4	Interrumpir definitivamente
<b>Exantema</b>	Grado 3	Suspender transitoriamente
	Grado 4	Interrumpir definitivamente

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

<sup>2</sup>El 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  $\leq 1$ , se reducen los corticosteroides según esté indicado clínicamente. El tratamiento con TECENTRIQ® puede reanudarse si el evento mejora hasta llegar a un grado  $\leq 1$  en un plazo de 12 semanas y los corticosteroides se han reducido a  $\leq 10$  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  $\leq 10$  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: L01XC.

Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, agentes antineoplásicos, otros agentes antineoplásicos, 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 G<sub>1</sub> (IgG<sub>1</sub>), 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

CUT

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 inmunostimulantes sistémicos en las 4 semanas anteriores o de un inmunodepresor sistémico en las 2 semanas anteriores a la inclusión en el estudio. Las evaluaciones de los tumores se llevaron a cabo cada 9 semanas durante las primeras 54 semanas y luego cada 12 semanas. Se realizó una evaluación prospectiva de las muestras tumorales para determinar la expresión de PD-L1 en las células inmunitarias (CI) infiltrantes de tumores y se utilizaron los resultados para definir los subgrupos de expresión de PD-L1 para los análisis que se describen a continuación.

Se incluyeron en total a 931 pacientes. Se les asignó aleatoriamente (en una relación 1:1) la administración de TECENTRIQ® o quimioterapia. La aleatorización se estratificó según la quimioterapia (vinflunina frente a un taxano), el estado respecto a la expresión del PD-L1 en las CI (< 5 % frente a ≥ 5 %), el número de factores de riesgo pronóstico (0 frente a 1 - 3) y las metástasis hepáticas (presencia frente a ausencia). Los factores de riesgo pronóstico fueron un tiempo transcurrido desde la quimioterapia previa < 3 meses, un estado general según la escala del ECOG > 0 y una concentración de hemoglobina < 10 g/dL.

La administración de TECENTRIQ® se realizó en dosis fijas de 1200 mg cada 3 semanas mediante infusión intravenosa. No se permitió una reducción de la dosis de TECENTRIQ®. Los pacientes fueron tratados hasta la pérdida del efecto clínico beneficioso según la evaluación del investigador o hasta la aparición de una toxicidad inaceptable. La vinflunina se administró a dosis de 320 mg/m<sup>2</sup> mediante infusión intravenosa el día 1 de cada ciclo de 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad o hasta la aparición de una toxicidad inaceptable. El paclitaxel se administró a dosis de 175 mg/m<sup>2</sup> mediante infusión intravenosa en 3 horas el día 1 de cada ciclo de 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad o hasta la aparición de una toxicidad inaceptable. El docetaxel se administró a dosis de 75 mg/m<sup>2</sup> 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  $\geq 5$  %, paso 2) subgrupo con expresión del PD-L1  $\geq 1$  %, 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  $\geq 5$  %, 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  $\geq 1$  % 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)

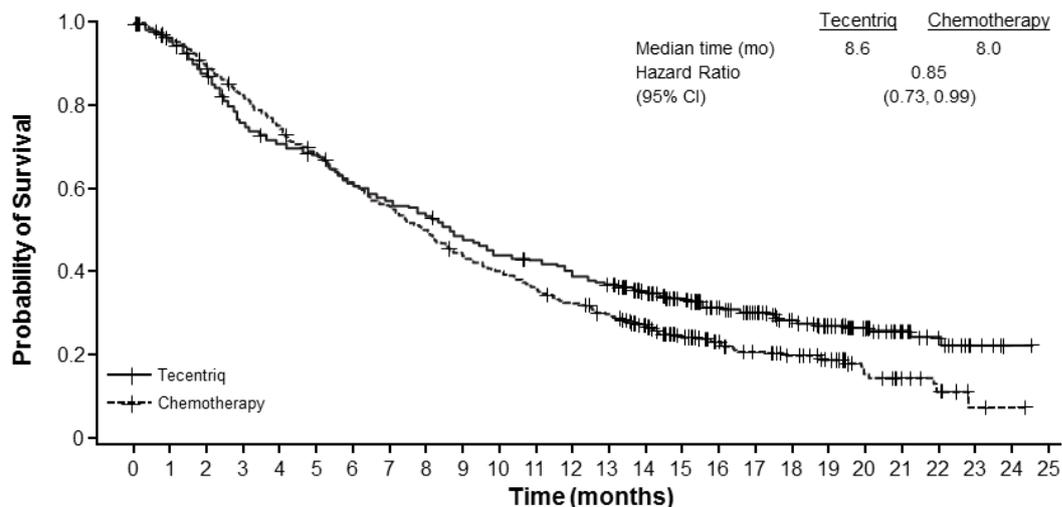
Variable de valoración de la eficacia	TECENTRIQ® (n = 467)	Quimioterapia (n = 464)
<b>Variable de valoración principal de la eficacia</b>		
<b>SG</b>		
N.º de fallecimientos (%)	324 (69,4 %)	350 (75,4 %)
Mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición del evento (meses)	8,6	8,0
IC 95 %	7,8 - 9,6	7,2 - 8,6
Cociente de riesgos instantáneos estratificado <sup>‡</sup> (IC 95 %)	0,85 (0,73 - 0,99)	
SG a los 12 meses (%)*	39,2 %	32,4 %
<b>VARIABLES DE VALORACIÓN SECUNDARIAS Y EXPLORATORIAS</b>		
<b>SLP evaluada por el investigador (criterios RECIST, versión 1.1)</b>		
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)	
<b>TRO evaluada por el investigador (criterios RECIST, versión 1.1)</b>	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 %)
<b>DR evaluada por el investigador (criterios RECIST, versión 1.1)</b>	n = 62	n = 62
Mediana en meses **	21,7	7,4
IC 95 %	13,0 - 21,7	6,1 - 10,3

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).

\* 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.



No. of Patients at Risk

Tecentriq	467	443	405	348	327	309	280	259	245	218	201	192	177	166	138	113	90	76	59	47	34	20	13	5	1
Chemotherapy	464	428	397	364	330	299	268	244	219	191	175	156	140	126	99	78	60	49	42	30	17	11	7	2	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  $\geq 2$  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  $\geq 5$  %, 18,8 % (IC 95 %: 10,9 - 29,0) en los pacientes con expresión del PD-L1  $\geq 1$  % 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  $\geq 5$  % y  $\geq 1$  %) 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 $\geq$ 5 % en las CI	Expresión del PD-L1 $\geq$ 1 % en las CI	Todos los pacientes, independientemente de su estado respecto al PD-L1
<b>TRO (evaluada por una CEI; criterios RECIST, versión 1.1)</b>	<i>n</i> = 32	<i>n</i> = 80	<i>n</i> = 119
N.º de pacientes con respuesta (%)	9 (28,1 %)	19 (23,8 %)	27 (22,7 %)
IC 95 %	13,8 - 46,8	15,0 - 34,6	15,5 - 31,3
N.º de pacientes con respuesta completa (%)	4 (12,5 %)	8 (10,0 %)	11 (9,2 %)
IC 95 %	(3,5 - 29,0)	(4,4 - 18,8)	(4,7 - 15,9)
N.º de pacientes con respuesta parcial (%)	5 (15,6 %)	11 (13,8 %)	16 (13,4 %)
IC 95 %	(5,3 - 32,8)	(7,1 - 23,3)	(7,9 - 20,9)
<b>DRO (evaluada por una CEI; criterios RECIST, versión 1.1)</b>	<i>n</i> = 9	<i>n</i> = 19	<i>n</i> = 27
Pacientes con el evento (%)	3 (33,3 %)	5 (26,3 %)	8 (29,6 %)
Mediana (meses) (IC 95 %)	NE (11,1-NE)	NE (NE-NE)	NE (14,1-NE)
<b>SP (evaluada por una CEI; criterios RECIST, versión 1.1)</b>	<i>n</i> = 32	<i>n</i> = 80	<i>n</i> = 119
Pacientes con el evento (%)	24 (75,0 %)	59 (73,8 %)	88 (73,9 %)
Mediana (meses) (IC 95 %)	4,1 (2,3-11,8)	2,9 (2,1-5,4)	2,7 (2,1-4,2)
<b>SG</b>	<i>n</i> = 32	<i>n</i> = 80	<i>n</i> = 119
Pacientes con el evento (%)	18 (56,3 %)	42 (52,5 %)	59 (49,6 %)
Mediana (meses) (IC 95 %)	12,3 (6,0-NE)	14,1 (9,2-NE)	15,9 (10,4-NE)
Tasa de SVG al cabo de 1 año (%)	52,4 %	54,8 %	57,2 %

CEI: centro de evaluación independiente; CI: células inmunitarias infiltrantes de tumores; DRO: duración de la respuesta objetiva; IC: intervalo de confianza; NE: no estimable; RECIST: criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos (versión 1.1); SG: supervivencia global; SLP: sobrevida libre 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  $\geq$  5 %, del 19,3 % (IC 95 %: 14,2 - 25,4) en los pacientes con una expresión del PD-L1  $\geq$  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  $\geq$  5 %, del 23,7 % (IC 95 %: 18,1 - 30,1) en los pacientes con una expresión del PD-L1  $\geq$  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 de 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 independientes (CVDI), la inclusión de pacientes en el grupo de la monoterapia con TECENTRIQ® cuyos tumores tuvieran un nivel bajo de expresión de 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 algún 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 tratado en 1L

#### GO29436

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

Se llevó a cabo un estudio aleatorizado, sin enmascaramiento, de fase III, el estudio GO29436 (IMpower150), para evaluar la eficacia y seguridad de TECENTRIQ® en combinación con paclitaxel y carboplatino, con o sin AVASTIN® (bevacizumab), en pacientes con carcinoma metastásico de pulmón no microcítico de origen no epidermoide (CPNM), no tratados anteriormente con quimioterapia. Se incluyeron en total 1202 pacientes que fueron asignados aleatoriamente en una relación 1:1:1 al tratamiento con uno de los esquemas terapéuticos que se describen en la tabla 6. La asignación aleatoria que se estratificó según el sexo, la

presencia de metástasis hepáticas y la expresión tumoral del PD-L1 en las células tumorales (CT) y las células infiltrantes del tumor (CI).

**Tabla 6.** Esquemas de tratamiento intravenoso en el estudio GO29436

Esquema terapéutico	Inducción (cuatro a seis ciclos de 21 días)	Mantenimiento (ciclos de 21 días)
A	TECENTRIQ® <sup>a</sup> (1200 mg) + paclitaxel <sup>b,c</sup> (200 mg/m <sup>2</sup> ) + carboplatino <sup>c</sup> (ABC 6)	TECENTRIQ® <sup>a</sup> (1200 mg)
B	TECENTRIQ® <sup>a</sup> (1200 mg) + AVASTIN (bevacizumab) <sup>d</sup> (15 mg/kg) + paclitaxel <sup>b,c</sup> (200 mg/m <sup>2</sup> ) + carboplatino <sup>c</sup> (ABC 6)	TECENTRIQ® <sup>a</sup> (1200 mg) + AVASTIN (bevacizumab) <sup>d</sup> (15 mg/kg)
C	AVASTIN (bevacizumab) <sup>d</sup> (15 mg/kg) + paclitaxel <sup>b,c</sup> (200 mg/m <sup>2</sup> ) + carboplatino <sup>c</sup> (ABC 6)	AVASTIN (bevacizumab) <sup>d</sup> (15 mg/kg)

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

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

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

d AVASTIN® (bevacizumab) se administra hasta la aparición de una progresión tumoral o de una toxicidad inaceptable.

Se excluyeron a los pacientes que tenían antecedentes de una enfermedad autoinmune, administración de una vacuna de microorganismos vivos atenuados en los 28 días previos a la aleatorización, administración de fármacos inmunoestimulantes sistémicos en las 4 semanas previas o de un medicamento inmunosupresor sistémico en las 2 semanas previas a la aleatorización, metástasis activas o no tratadas en el SNC, infiltración tumoral clara en los grandes vasos torácicos o cavitación clara en lesiones pulmonares - en las exploraciones de imagen. Las evaluaciones tumorales se llevaron a cabo cada 6 semanas durante las primeras 48 semanas, después del ciclo 1, el día 1 y luego cada 9 semanas.

Los parámetros demográficos y las características de la enfermedad en la situación inicial en la población del estudio estuvieron bien igualadas en los distintos grupos de tratamiento. En este estudio, la mediana de edad de los pacientes fue de 63 años (intervalo de valores: 31 a 90 años), y un 60 % de los pacientes fueron varones. La mayoría de los pacientes fueron blancos (82 %). Aproximadamente, un 10 % de los pacientes tenían mutaciones de EGFR conocidas, un 4 % tenían reordenaciones de ALK conocidas, un 14 % presentaban metástasis hepáticas en la situación inicial y la mayoría eran fumadores actuales o exfumadores (80 %). En la situación inicial, el estado funcional según la escala del ECOG fue de 0 (43 %) o 1 (57 %). De los pacientes evaluados, un 38 % (85/221) fueron positivos para KRAS.

En el momento de realizar el análisis principal, los pacientes tenían una mediana de seguimiento de 15,1 meses (grupo de tratamiento B) y 15,4 meses (grupo de tratamiento C). la población de análisis IDT (intención de tratar) incluía pacientes con mutaciones de EGFR o con reordenaciones de ALK que debían haber sido tratados anteriormente con inhibidores de la tirosina-quinasa. Los resultados clave obtenidos en la población de análisis IDT se resumen en la tabla 7.

En la figura 2 se presentan las curvas de Kaplan-Meier para la SVSP en la población de análisis IDT. En la figura 3 se resumen los resultados de la SVSP en la población de análisis IDT y los subgrupos definidos según la expresión de PD-L1, y se pone de manifiesto el efecto beneficioso en cuanto a la SVSP que se obtiene con el empleo de TECENTRIQ® en todos los subgrupos, incluidos los definidos por una expresión del PD-L1 < 1 % en las CT y las CI.

**Tabla 7.** Resumen de los datos de eficacia del estudio GO29436

Variables de valoración clave de la eficacia	Grupo de tratamiento B	Grupo de tratamiento C
<b>SVSP evaluada por el investigador (criterios RECIST v1.1)</b>	n = 400	n = 400
Número de eventos (%)	267 (66,8 %)	331 (82,8 %)
Mediana de duración de la SVSP (meses)	8,3	6,8
IC 95 %	(7,9; 9,8)	6,0; 7,1)
Cociente de riesgos instantáneos estratificado <sup>1</sup> (IC 95 %)	0,61 (0,52; 0,72)	
Valor de p <sup>2,3</sup>	< 0,0001	
SVSP a los 12 meses (%)	37	19
<b>SVG en el primer análisis provisional</b>	n = 400	n = 400
Número de muertes (%)	156 (39 %)	196 (49 %)
Mediana de tiempo hasta el evento (meses)	19,8	14,7
IC 95 %	(16,9; 26,1)	(12,9; 17,1)
Cocientes de riesgos instantáneos estratificado (IC 95 %)	0,76 (0,61; 0,93)	
Valor de p <sup>2,3</sup>	0,0089	
SVG a los 6 meses (%)	85	81
SVG a los 12 meses (%)	69	60
<b>Mejor respuesta global según la evaluación del investigador<sup>4</sup> (criterios RECIST 1.1)</b>	n = 397	n = 393
Número de pacientes con respuesta (%)	253 (63,7 %)	188 (47,8 %)
IC 95 %	(58,8; 68,5)	(42,8; 52,9)
Número de pacientes con respuesta completa (%)	15 (3,8 %)	6 (1,5 %)
Número de pacientes con respuesta parcial (%)	238 (59,9 %)	182 (46,3 %)
<b>DR según la evaluación del investigador (criterios RECIST 1.1)</b>	n = 253	n = 188

Mediana en meses	9,0	5,5
IC 95 %	(7,0; 11,2)	(4,8; 6,0)

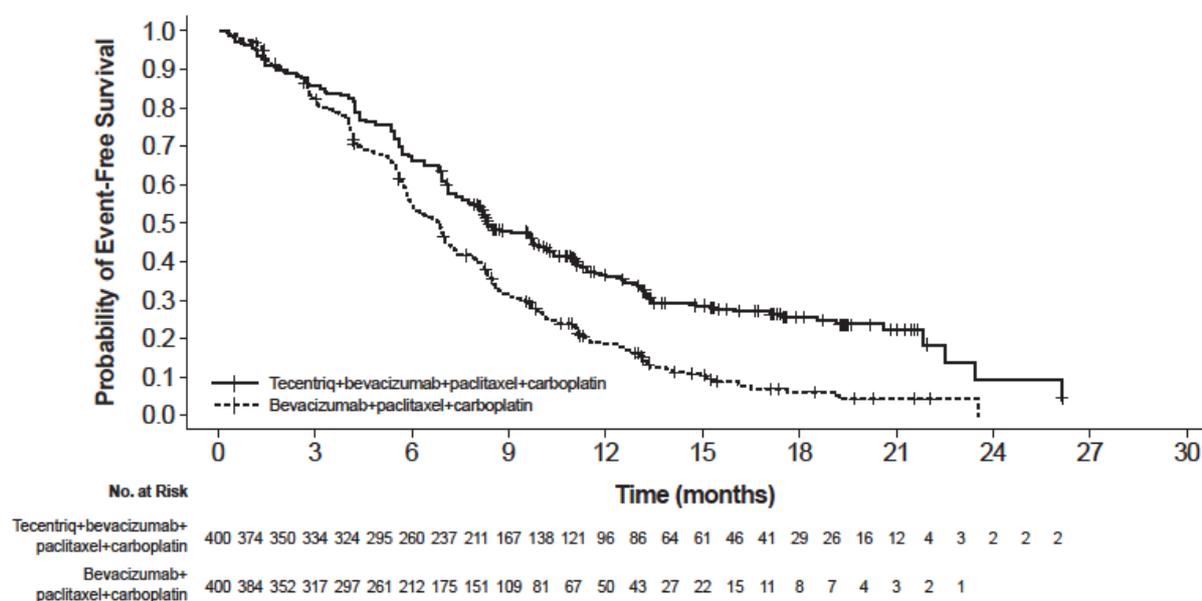
1 Estratificación respecto al sexo, la presencia de metástasis hepáticas y la expresión tumoral de PD-L1 en las CT y las CI.

2 Basado en la prueba de orden logarítmico (log-rank) estratificada.

3 Se realiza una prueba formal de la hipótesis cuando la SVG en la población de la que se excluyen los pacientes con mutaciones de la EGFR y reordenaciones de ALK, supera la frontera pre-especificada para la eficacia.

4 mejor respuesta global en cuanto a la respuesta completa y la respuesta parcial.

DR: duración de la respuesta; IC: intervalo de confianza; RECIST: criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos; SVSP: supervivencia sin progresión; SVG: supervivencia global.



**Figura 2.** Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia sin progresión en la población de análisis IDT (estudio GO29436)

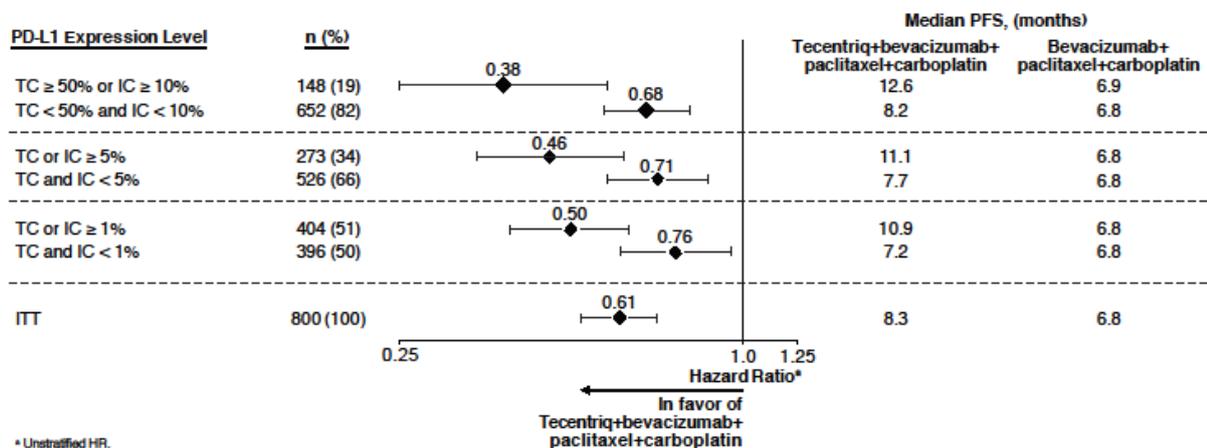
De arriba-abajo:

Probability of Event-free survival: probabilidad de supervivencia sin eventos.

Time (months): tiempo (meses).

Carboplatin: carboplatino.

No. at risk: número de pacientes en riesgo.



**Figura 3.** Diagrama de bosque de la supervivencia sin progresión según la expresión de PD-L1 en la población de análisis IDT (estudio GO29436)

De arriba-abajo:

PD-L1 expression level: nivel de expresión de PD-L1.

Median PFS (months): mediana de SVSP (meses).

Carboplatin: carboplatino.

TC: CT.

Or: o bien.

And: y.

IC: CI.

ITT: IDT.

Hazard ratio: cociente de riesgos instantáneos.

Unstratified HR: HR sin estratificar.

In favor of: favorable a.

En los análisis de subgrupos pre-especificados se puso de manifiesto una mejora numérica de la SVSP en el grupo de tratamiento con TECENTRIQ® junto a AVASTIN® (bevacizumab), paclitaxel y carboplatino, en comparación con el grupo de AVASTIN® (bevacizumab), paclitaxel y carboplatino, para los pacientes con mutaciones de EGFR o reordenaciones de ALK (HR: 0,59 [IC 95 %: 0,37; 0,94], mediana de SVSP 9,7 frente a 6,1 meses), mutaciones de KRAS (HR: 0,48 [IC 95 %: 0,29; 0,80], mediana de SVSP 8,1 frente a 5,8 meses) y metástasis hepáticas (HR: 0,40 [IC 95 %: 0,26; 0,62], mediana de SVSP 8,2 frente a 5,4 meses).

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

puntuaciones de funcionamiento físico y de síntomas relacionados con el tratamiento facilitadas por los pacientes, tanto en los que fueron tratados con TECENTRIQ® junto con AVASTIN® (bevacizumab), paclitaxel y carboplatino, como en los que recibieron AVASTIN® (bevacizumab) en comparación con paclitaxel y carboplatino, fueron comparables durante el tratamiento.

CPNM tratado en 2L

## 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 eran de raza blanca. Aproximadamente tres cuartas partes de los pacientes tenían un tumor no epidermoide (74 %), el 10 % tenían una mutación conocida del EGFR, el 0,2 % tenían reordenamientos conocidos de ALK, el 10 % tenían metástasis en el SNC al inicio del estudio y la mayoría de los pacientes eran fumadores o exfumadores (82 %). El estado general según la escala del ECOG al inicio del estudio era de 0 (37 %) o 1 (63 %). El 75 % de los pacientes habían recibido anteriormente una sola pauta de quimioterapia que incluyera un compuesto de platino.

Se administró TECENTRIQ® en una dosis fija de 1200 mg, mediante infusión iv cada 3 semanas. No se permitió reducir la dosis. Se trató a los pacientes hasta que el investigador consideró que ya no se obtenían beneficios clínicos. El docetaxel se administró en dosis de 75 mg/m<sup>2</sup> 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)

<b>Variables de valoración de la eficacia</b>	<b>TECENTRIQ®</b>	<b>Docetaxel</b>
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 <sup>‡</sup> (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 %)

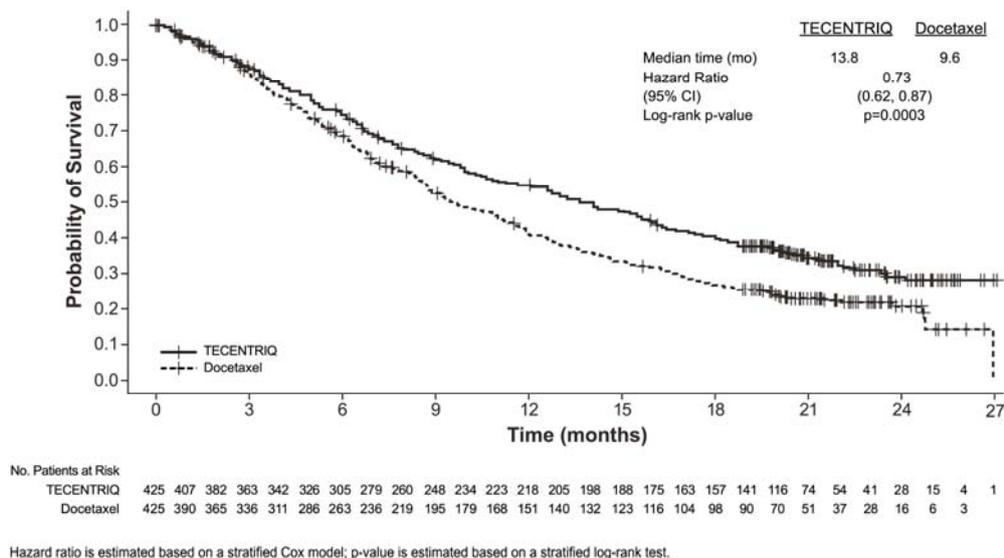
VARIABLES DE VALORACIÓN DE LA EFICACIA	TECENTRIQ®	Docetaxel
IC 95 %	(10,5 - 17,3)	(10,3 - 17,0)
DRO evaluada por el investigador (criterios RECIST, versión 1.1)		
Todos los pacientes, independientemente de su estado respecto al PD-L1	n = 58	n = 57
Mediana en meses	16,3	6,2
IC 95 %	(10,0 - NE)	(4,9 - 7,6)

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

\* Con todos los pacientes se hace referencia a la población del análisis principal, formada por los 850 primeros pacientes aleatorizados.

‡ 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.

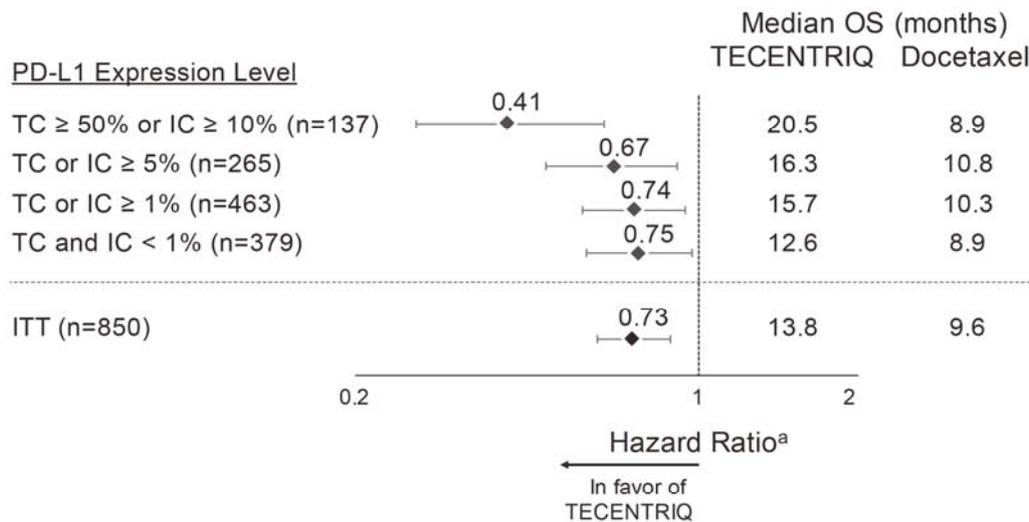


**Figura 4.** Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia global en la población del análisis principal (todos los pacientes, independientemente de su estado respecto al PD-L1 [*all comers*]) (OAK)

De arriba - abajo: Mediana del tiempo (meses); Hazard ratio = Cociente de riesgos instantáneos; (95 % CI): (IC 95 %); Long-rank p value: Valor *p* (prueba del orden ogarítmico); 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.



<sup>a</sup>Stratified 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 (OAK)

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®.

<sup>a</sup> *Hazard 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 epidermoide (*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 epidermoide (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.

#### Inmunogenicidad

Como ocurre con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de una respuesta inmunitaria al atezolizumab. En la evaluación combinada de los estudios GO29294 y GO28915, el 31,7 % de los pacientes presentaron resultados positivos en las pruebas de detección de anticuerpos anti-atezolizumab en uno o más momentos de valoración después de la administración. En general, la presencia de AcAT no pareció tener una repercusión clínicamente importante en la farmacocinética, la eficacia o la seguridad.

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 cada 3 semanas. La acumulación sistémica en términos de área bajo la curva de las concentraciones respecto al tiempo (ABC), concentración máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ) y concentración mínima ( $C_{m\acute{i}n}$ ) fue de 1,91, 1,46 y 2,75 veces, respectivamente.

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 anticuerpos antiterapéuticos (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 ( $V_{d1}$ ) es de 3,28 L y el volumen de distribución en el estado de equilibrio ( $V_{d_{eq}}$ ) 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

No se han llevado a cabo estudios para investigar la farmacocinética de TECENTRIQ® en los niños.

##### 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 m<sup>2</sup>;  $n = 208$ ) o moderada (TFGe de 30 - 59 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>;  $n = 116$ ) en comparación con los pacientes con función

renal normal (TFGe  $\geq 90$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>; n = 140). Sólo unos pocos pacientes tenían una insuficiencia renal grave (TFGe de 15 - 29 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>; 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 embrioletalidad.

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

##### Instrucciones para la dilución

La preparación de TECENTRIQ® debe realizarla un profesional sanitario utilizando una técnica aséptica. 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 utilídense los sistemas de recogida disponibles localmente.

#### Plazo de validez

La vida útil de atezolizumab es de 24 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. Si la solución no se usa de inmediato, puede conservarse hasta 24 horas entre 2 - 8 °C, u 8 horas a temperatura ambiente ( $\leq 30$  °C).

**Fecha de aprobación / revisión del texto: 2019-01-22.**