Tecentriq®

Atezolizumab

1 875 mg/15 mL – Solución inyectable

1. DESCRIPCIÓN

1.1. Nombre del medicamento

Tecentriq® 1 875 mg/15 mL – Solución inyectable

1.2. Composición cualitativa y cuantitativa

Un vial de 15 mL de solución inyectable contiene 1 875 mg de atezolizumab*

Cada mL de solución contiene 125 mg de atezolizumab.

*Atezolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de la inmunoglobulina G1 (IgG1) Fc modificado mediante ingeniería genética, anti ligando del receptor de muerte programada 1 (anti PD-L1), producido en células de ovario de hámster chino por tecnología del ADN recombinante.

Para consultar la lista completa de excipientes, véase la sección 4.1

1.3. Forma farmacéutica

Solución inyectable

Líquido transparente, de incoloro a ligeramente amarillento. La solución tiene un pH de 5,5-6,1y una osmolalidad de 359-459 mOsm/kg

2. DATOS CLÍNICOS

2.1 Indicaciones terapéuticas

Carcinoma urotelial (CU)

Tecentriq en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con CU localmente avanzado o metastásico:

- después de quimioterapia previa que contenga platino o
- en los que no son considerados aptos para el tratamiento con cisplatino y cuyos tumores tengan una expresión de PDL1 ≥ 5 % (véase la sección 3.1).

Estadio temprano de cáncer de pulmón no microcítico (CPNM)

Tecentriq en monoterapia está indicado como tratamiento adyuvante tras resección completa y quimioterapia basada en platino para pacientes adultos con CPNM con alto riesgo de recidiva, cuyos tumores expresen PD-L1 ≥ 50 % en células tumorales (CT) que no presentan mutaciones de EGFR o ALK positivo (véase la sección 3.1 para los criterios de selección).

Estadios avanzados de CPNM

Tecentriq, en combinación con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino, está indicado para el tratamiento de primera línea de CPNM no escamoso metastásico en pacientes adultos. En pacientes con mutaciones de EGFR o ALK positivo, Tecentriq en combinación con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino está indicado solamente tras fallo de las terapias dirigidas (véase la sección 3.1).
Tecentriq, en combinación con nab-paclitaxel y carboplatino, está indicado para el tratamiento de primera línea de CPNM no escamoso metastásico en pacientes adultos que no presentan mutaciones de EGFR o reordenamiento ALK (véase la sección 3.1).

Tecentriq en monoterapia está indicado para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con CPNM metastásico cuyos tumores tengan una expresión de PD-L1 ≥ 50 % en CT o ≥ 10 % de células inmunes infiltrantes de tumor (CI) y que no tengan mutaciones EGFR o reordenamiento ALK (véase la

sección 3.1).

Tecentriq en monoterapia está indicado para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con CPNM avanzado que no son candidatos a terapia basada en platino (véase la sección 3.1 para los criterios de selección).

Tecentriq en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con CPNM localmente avanzado o metastásico después de quimioterapia previa. Los pacientes con mutaciones de EGFR o reordenamiento ALK deben haber sido tratados también con terapias dirigidas antes de ser tratados con Tecentriq (véase la sección 3.1).

Cáncer de pulmón microcítico (CPM)
Tecentriq, en combinación con carboplatino y etopósido, está indicado para el tratamiento de primera línea de cáncer de pulmón microcítico en estadio extendido (CPM-EE) en pacientes adultos (véase la sección 3.1).

Cáncer de mama triple negativo (CMTN)
Tecentriq en combinación con nab-paclitaxel está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con CMTN localmente avanzado irresecable o metastásico cuyos tumores tengan una expresión de PD-L1 ≥ 1 % y que no hayan recibido quimioterapia previa frente a la metástasis.

Carcinoma hepatocelular (CHC)
Tecentriq, en combinación con bevacizumab, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con CHC avanzado o irresecable que no ha recibido terapia sistémica previa (véase la sección 3.1).

2.2 Posología y forma de administración

Tecentriq se debe iniciar y supervisar por médicos experimentados en el tratamiento del cáncer. Los pacientes que actualmente estén recibiendo atezolizumab intravenoso pueden pasar a Tecentriq solución inyectable.

Expresión de PD-L1 en CU o CMTN o CPNM

Tecentriq en monoterapia
Si la indicación lo específica, la selección de pacientes candidatos a tratamiento con Tecentriq en función de la expresión de PD-L1 se debe confirmar mediante una prueba validada (véase las secciones 2.1 y 3.1).

Tecentriq en terapia combinada
Los pacientes que no han sido previamente tratados de CMTN se deben seleccionar de acuerdo a la expresión de PD-L1 confirmada mediante una prueba validada (véase la sección 3.1).

Posología

La dosis recomendada de la formulación de Tecentriq SC es 1 875 mg administrada cada tres semanas, como se indica en la Tabla 1.

Cuando Tecentriq es administrado en terapia combinada, por favor consultar también la ficha técnica completa del otro producto combinado (véase también la sección 3.1.).

Tabla 1. Dosis recomendada para Tecentriq en administración subcutánea

Indicación	Dosis recomendada y pauta	Duración del tratamiento
Tecentriq en monoterapia		
1L CU	• 1 875 mg cada 3 semanas	Hasta progresión de la enfermedad o aparición de toxicidad inmanejable.
1L CPNM metastásico		
1L CPNM no candidatos a platino		

Indicación	Dosis recomendada y pauta	Duración del tratamiento
Estadio temprano de CPNM	• 1 875 mg cada 3 semanas	Durante 1 año a menos que haya recidiva de la enfermedad o toxicidad inaceptable. No ha sido estudiada la duración de tratamiento mayor de 1 año.
2L CU 2L CPNM	• 1 875 mg cada 3 semanas	Hasta pérdida del beneficio clínico o aparición de toxicidad inmanejable.
Tecentriq en combinación		
1L CPNM no escamoso con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino	• Fases de Inducción y Mantenimiento: 1 875 mg cada 3 semanas Tecentriq debe ser administrado primero cuando se da en el mismo día. Fase de Inducción para los fármacos de la combinación que no son Tecentriq (cuatro o seis ciclos): Bevacizumab, paclitaxel, y luego carboplatino son administrados cada tres semanas Fase de mantenimiento (sin quimioterapia): Bevacizumab cada 3 semanas	Hasta progresión de la enfermedad o aparición de toxicidad inmanejable. Se han observado respuestas atípicas (p.ej., una progresión inicial de la enfermedad seguida de una reducción del tumor) en el tratamiento continuado con Tecentriq después de la progresión de la enfermedad. El tratamiento más allá de la progresión de la enfermedad puede considerarse según el criterio del médico.
1L CPNM no escamoso con nab-paclitaxel y carboplatino	Fases de inducción y mantenimiento: • 1 875 mg cada 3 semanas Tecentriq debe ser administrado primero cuando se da en el mismo día. Fase de Inducción para los fármacos de la combinación que no son Tecentriq (cuatro o seis ciclos): Nab-paclitaxel y carboplatino son administrados el día 1; Además, nab-paclitaxel se administra los días 8 y 15 de cada ciclo de 3 semanas.	Hasta progresión de la enfermedad o aparición de toxicidad inmanejable. Se han observado respuestas atípicas (p.ej., una progresión inicial de la enfermedad seguida de una reducción del tumor) en el tratamiento continuado con Tecentriq después de la progresión de la enfermedad. El tratamiento más allá de la progresión de la enfermedad puede considerarse según el criterio del médico.

Indicación	Dosis recomendada y pauta	Duración del tratamiento
1L CPM-EE con carboplatino y etopósido	Fases de inducción y mantenimiento: • 1 875 mg cada 3 semanas Tecentriq debe ser administrado primero cuando se da en el mismo día. Fase de Inducción para los fármacos de la combinación que no son Tecentriq (cuatro ciclos): Carboplatino, y luego etopósido son administrados el día 1; Etopósido es administrado también los días 2 y 3 de cada ciclo de 3 semanas.	Hasta progresión de la enfermedad o aparición de toxicidad inmanejable. Se han observado respuestas atípicas (p.ej., una progresión inicial de la enfermedad seguida de una reducción del tumor) en el tratamiento continuado con Tecentriq después de la progresión de la enfermedad. El tratamiento más allá de la progresión de la enfermedad puede considerarse según el criterio del médico.
1L CMTN localmente avanzado irresecable o metastásico con nab-paclitaxel	• 1 875 mg cada 3 semanas Tecentriq se debe administrar anteriormente a nab-paclitaxel cuando se dan en el mismo día. Nab-paclitaxel debe ser administrado a 100 mg/m^2 en los días 1, 8, y 15 de cada ciclo de 28 días	Hasta progresión de la enfermedad o aparición de toxicidad inmanejable.
CHC avanzado o irresecable con bevacizumab	• 1 875 mg cada 3 semanas Tecentriq se debe administrar anteriormente a bevacizumab cuando se dan en el mismo día. Bevacizumab es administrado a 15 mg/kg de peso corporal (pc) cada 3 semanas.	Hasta pérdida del beneficio clínico o aparición de toxicidad inmanejable.

Retrasos u omisiones de dosis
En caso de olvidar una dosis planificada de Tecentriq, se debe administrar lo antes posible. La pauta de administración se debe ajustar para mantener un intervalo apropiado entre dosis.

Modificación de la dosis durante el tratamiento
No se recomiendan las reducciones de dosis de Tecentriq.

Retraso o suspensión de la dosis (véase también las secciones 2.4 y 2.8)

Tabla 2. Recomendación de modificaciones de dosis de Tecentriq

Reacción adversa inmunomediada	Gravedad	Modificación del tratamiento
Neumonitis	Grado 2	Interrumpir el tratamiento con Tecentriq El tratamiento debe reanudarse cuando el acontecimiento mejore a Grado 0 o Grado 1 en 12 semanas, y los corticoesteroides se hayan reducido a ≤ 10 mg de

		prednisona o equivalente al día
	Grado 3 o 4	Suspender de forma permanente el tratamiento con Tecentriq
Hepatitis en pacientes sin CHC	Grado 2: (ALT o AST > 3 a 5 x límite superior de normalidad [LSN] *o* bilirrubina en sangre > 1,5 a 3 x LSN)	Interrumpir el tratamiento con Tecentriq El tratamiento se puede reanudar cuando el acontecimiento mejore a Grado 0 o Grado 1 en 12 semanas, y los corticoesteroides se hayan reducido a ≤ 10 mg de prednisona o equivalente al día
	Grado 3 o 4: (ALT o AST > 5 x LSN *o* bilirrubina en sangre > 3 x LSN)	Suspender de forma permanente el tratamiento con Tecentriq
Hepatitis en pacientes con CHC	Si AST/ALT está dentro de los límites normales a nivel basal y aumenta a > 3x a ≤ 10x LSN o Si AST/ALT es > 1 a ≤ 3x LSN a nivel basal y aumenta a > 5 a ≤ 10x LSN o Si AST/ALT es > 3 a ≤ 5x LSN a nivel basal y aumenta a > 8 a ≤ 10x LSN	Interrumpir el tratamiento con Tecentriq El tratamiento se puede reanudar cuando el evento mejora a Grado 0 o Grado 1 en 12 semanas y los corticosteroides se hayan reducido a ≤ 10 mg prednisona o equivalente al día
	Si AST/ALT aumenta a > 10x LSN o la bilirrubina total aumenta a > 3x LSN	Suspender de forma permanente el tratamiento con Tecentriq
Colitis	Diarrea de Grado 2 o 3 (aumento de ≥ 4 deposiciones/día respecto al valor basal) o Colitis sintomática	Interrumpir el tratamiento con Tecentriq El tratamiento se puede reanudar cuando el acontecimiento mejore a Grado 0 o Grado 1 en 12 semanas y los corticoesteroides se hayan

		reducido a ≤ 10 mg de prednisona o equivalente al día
	Diarrea o colitis de Grado 4 (potencialmente mortal, intervención urgente indicada)	Suspender de forma permanente el tratamiento con Tecentriq
Hipotiroidismo o hipertiroidismo	Sintomático	Interrumpir el tratamiento con Tecentriq <u>*Hipotiroidismo:*</u> El tratamiento puede reanudarse cuando los síntomas estén controlados con terapia sustitutiva con hormona tiroidea y los niveles de TSH disminuyan <u>*Hipertiroidismo:*</u> El tratamiento puede reanudarse cuando los síntomas estén controlados con medicación antitiroidea y la función tiroidea mejore
Insuficiencia suprarrenal	Sintomática	Interrumpir el tratamiento con Tecentriq El tratamiento puede reanudarse cuando los síntomas mejoren a Grado 0 o Grado 1 en 12 semanas y los corticoesteroides se hayan reducido a ≤ 10 mg de prednisona o equivalente al día y el paciente esté estable con terapia de sustitución
Hipofisitis	Grado 2 o 3	Interrumpir el tratamiento con Tecentriq El tratamiento puede reanudarse cuando los síntomas mejoren a Grado 0 o Grado 1 en 12 semanas y los corticoesteroides se hayan reducido a ≤ 10 mg de prednisona o equivalente al día y el paciente esté estable con terapia de sustitución
	Grado 4	Suspender de forma permanente el tratamiento con Tecentriq
Diabetes mellitus tipo 1	Hiperglucemia de Grado 3 o 4 (glucosa en ayunas > 250 mg/dL o 13,9 mmol/L)	Interrumpir el tratamiento con Tecentriq El tratamiento se puede

		reanudar cuando se alcance el control metabólico con terapia de sustitución con insulina
Erupción cutánea/Reacciones adversas cutáneas graves	Grado 3 O sospecha de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) o necrólisis epidérmica tóxica (NET)1	Interrumpir el tratamiento con Tecentriq El tratamiento puede reanudarse cuando los síntomas mejoren a Grado 0 o Grado 1 en 12 semanas y los corticoesteroides se hayan reducido a ≤ 10 mg de prednisona o equivalente al día
	Grado 4 O sospecha de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) o necrólisis epidérmica tóxica (NET)[1]	Suspender de forma permanente el tratamiento con Tecentriq
Síndrome miasténico/miastenia gravis, síndrome de Guillain-Barré, meningoencefalitis y parálisis facial	Parálisis facial grados 1 o 2	Interrumpir el tratamiento con Tecentriq El tratamiento se puede reanudar si el evento está totalmente resuelto. Si durante la interrupción del tratamiento con Tecentriq no se resuelve completamente el evento, suspenda el tratamiento con Tecentriq de forma permanente
	Todos los Grados de síndrome miasténico/miastenia gravis, síndrome de Guillain-Barré y meningoencefalitis o parálisis facial grados 3 o 4	Suspender de forma permanente el tratamiento con Tecentriq
Mielitis	Grado 2, 3, o 4	Suspender de forma permanente el tratamiento con Tecentriq
Pancreatitis	Aumento de los niveles séricos de amilasa o lipasa a Grado 3 o 4 (> 2 x LSN) o pancreatitis de Grado 2 o 3	Interrumpir el tratamiento con Tecentriq El tratamiento puede reanudarse cuando los niveles séricos de amilasa y lipasa mejoren a Grado 0 o Grado 1 en 12 semanas, o los síntomas de pancreatitis se hayan resuelto, y los corticoesteroides se hayan reducido a ≤ 10 mg de prednisona o equivalente al día

	Grado 4 o cualquier grado de pancreatitis recurrente	Suspender de forma permanente el tratamiento con Tecentriq
Miocarditis	Grado 2 o superior	Suspender de forma permanente el tratamiento con Tecentriq
Nefritis	Grado 2: (nivel sérico de creatinina > 1,5 a 3,0 x valor basal o > 1,5 a 3,0 x LSN)	Interrumpir el tratamiento con Tecentriq El tratamiento se puede reanudar cuando el acontecimiento mejore a Grado 0 o Grado 1 dentro de las 12 semanas y los corticoesteroides se hayan reducido a ≤ 10 mg de prednisona o equivalente al día.
	Grado 3 o 4: (nivel sérico de creatinina > 3,0 x valor basal o 3,0 x LSN)	Suspender de forma permanente el tratamiento con Tecentriq.
Miositis	Grado 2 o 3	Interrumpir el tratamiento con Tecentriq
	Miositis Grado 4 o Grado 3 recurrente	Suspender de forma permanente el tratamiento con Tecentriq
Trastornos pericárdicos	Pericarditis grado 1	Interrumpir el tratamiento con Tecentriq[2]
	Grado 2 o superior	Suspender de forma permanente el tratamiento con Tecentriq
Linfohistiocitosis hemofagocítica	Sospecha de linfohistiocitosis hemofagocítica[1]	Suspender de forma permanente el tratamiento con Tecentriq
Otras reacciones adversas inmunomediadas	Grado 2 o Grado 3	Interrumpir hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grado 0-1 dentro de las 12 semanas, y los corticoesteroides se hayan reducido a ≤ 10 mg de prednisona o equivalente al día
	Grado 4 o Grado 3 recurrente	Suspender de forma permanente el tratamiento con Tecentriq (excepto para las endocrinopatías

		controladas con hormonas de sustitución)
Otras reacciones adversas Reacciones relacionadas con la perfusión	Grado 1 o 2	Reducir la velocidad de inyección o interrumpir la inyección. El tratamiento puede ser reanudado cuando este evento sea resuelto
	Grado 3 o 4	Suspender de forma permanente el tratamiento con Tecentriq

ALT = alanina aminotransferasa; AST = aspartato aminotransferasa; ULN = límite superior de la normalidad.
Nota: la toxicidad se debe clasificar en grados conforme a la versión actual de Criterios de Terminología Común del Instituto Nacional del Cáncer para Acontecimientos Adversos (NCI-CTCAE).
[1] Independientemente de la gravedad
[2] Realizar una evaluación cardíaca detallada para determinar la etiología y tratar adecuadamente

Poblaciones especiales

Población pediátrica
No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Tecentriq en niños y adolescentes menores de 18 años. Los datos actualmente disponibles para atezolizumab intravenoso se describen en las secciones 2.8, 3.1 y 3.2 pero no es posible hacer ninguna recomendación sobre la posología.

Pacientes de edad avanzada
Basándose en el análisis farmacocinético poblacional, no es necesario un ajuste de dosis de Tecentriq en pacientes ≥ 65 años de edad (véase las secciones 2.8 y 3.1).

Pacientes de raza asiática
Debido al aumento de toxicidades hematológicas observadas en los pacientes asiáticos durante el estudio IMpower150, se recomienda una dosis de inicio de paclitaxel de 175 mg/m^2 cada tres semanas.

Insuficiencia renal
De acuerdo con un análisis farmacocinético poblacional, no es necesario el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (véase la sección 3.2). Los datos de pacientes con insuficiencia renal grave son demasiado limitados para sacar conclusiones en esta población.

Insuficiencia hepática
De acuerdo con un análisis farmacocinético poblacional, no es necesario el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Tecentriq no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (véase la sección 3.2).

Puntuación de estado funcional Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≥ 2
Los pacientes con un estado funcional ECOG ≥ 2 fueron excluidos de los ensayos clínicos en CMTN, CPM-EE, en los ensayos clínicos de CU de segunda línea y CHC (véase las secciones 2.4 y 3.1).

Forma de administración
Es importante revisar las etiquetas del producto para asegurar el uso de la formulación correcta (intravenosa o subcutánea) según lo prescrito antes de ser administrado al paciente.

La formulación de Tecentriq SC no se puede utilizar para administración intravenosa y se debe utilizar únicamente como inyección subcutánea.

Antes de la administración, sacar la solución de Tecentriq subcutáneo de la nevera y dejar que alcance temperatura ambiente. Para consultar las instrucciones de uso y manejo de la formulación de Tecentriq inyectable antes de su administración, véase la sección 4.6.

Administrar 15 mL de Tecentriq solución inyectable subcutánea en el muslo durante aproximadamente 7 minutos. Está recomendado el uso de un set de perfusión SC (ej. alado/mariposa). NO administre al paciente el volumen residual que queda en el tubo.

El lugar de inyección se debe alternar entre el muslo derecho y el izquierdo únicamente. Las nuevas inyecciones se deben administrar al menos a 2,5 cm del lugar anterior y nunca en zonas donde la piel esté roja, tenga hematomas, esté sensible o dura. Durante el tratamiento con la formulación inyectable de Tecentriq es preferible que otros productos de administración subcutánea se administren en otras zonas diferentes.

2.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a atezolizumab o a cualquiera de los excipientes incluidos en la sección 4.1.

2.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Reacciones adversas inmunomediadas

La mayoría de las reacciones inmunomediadas que ocurren durante el tratamiento con atezolizumab fueron reversibles al interrumpir la administración de atezolizumab e iniciar la administración de corticoesteroides y/o tratamientos de soporte. Se han observado reacciones adversas inmunomediadas que afectan a más de un sistema orgánico. Pueden ocurrir reacciones adversas inmunomediadas después de la última dosis de atezolizumab.

Para las sospechas de reacciones adversas inmunomediadas, debe realizarse una evaluación exhaustiva para confirmar la etiología o excluir otras causas. En función de la gravedad de la reacción adversa, se debe interrumpir el tratamiento con atezolizumab y administrar corticoesteroides. Tras la mejora a Grado ≤ 1, los corticoesteroides deben reducirse gradualmente durante ≥ 1 mes. Basándose en los datos limitados de los ensayos clínicos de pacientes que experimentaron reacciones adversas inmunomediadas y que no pudieron ser controlados con el uso de corticoides sistémicos, se debe considerar la administración de otros inmunosupresores sistémicos.

Atezolizumab debe interrumpirse permanentemente en cualquier reacción adversa recurrente inmunomediada de Grado 3 y en cualquier reacción adversa inmunomediadada de Grado 4, exceptuando las endocrinopatías controladas con hormonas de sustitución (véase las secciones 2.2 y 2.8).

Los datos de estudios observacionales sugieren que, tras el tratamiento con un inhibidor de punto de control inmunitario, el riesgo de reacciones adversas inmunomediadas puede aumentar en pacientes con enfermedad autoinmune preexistente (AID por sus siglas en ingles), en comparación con el riesgo en pacientes sin enfermedad autoinmune preexistente (AID por sus siglas en ingles). Adicionalmente, las exacerbaciones de las AIDs de base fueron frecuentes, pero la mayoría fueron leves y controlables.

Neumonitis inmunomediada

En los ensayos clínicos con atezolizumab, se han observado casos de neumonitis, incluyendo casos mortales, (véase la sección 2.8). Se debe monitorizar a los pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis y se deben descartar otras causas distintas a la neumonitis inmunomediada.

Se debe interrumpir el tratamiento con atezolizumab en caso de neumonitis de Grado 2 y se debe comenzar con 1 a 2 mg/kg peso corporal (pc)/día de prednisona o equivalente. Si los síntomas mejoran a ≤ Grado 1, se debe disminuir gradualmente la dosis de corticoesteroides durante ≥ 1 mes. El tratamiento con atezolizumab puede reanudarse si el acontecimiento mejora a ≤ Grado 1 en 12 semanas, y los corticoesteroides se hayan reducido a ≤ 10 mg de prednisona o equivalente al día. El tratamiento con atezolizumab se debe suspender de forma permanente en caso de neumonitis de

Grado 3 o 4.

Hepatitis inmunomediada
En los ensayos clínicos con atezolizumab, se han observado casos de hepatitis, algunos con desenlace mortal, (véase la sección 2.8). Los pacientes se deben monitorizar en cuanto a los signos y síntomas de hepatitis.

Se debe monitorizar la aspartato aminotransferasa (AST), la alanina aminotransferasa (ALT) y la bilirrubina antes del inicio del tratamiento, de forma periódica durante el tratamiento con atezolizumab y según esté indicado en función de la evaluación clínica.

Para pacientes sin CHC, el tratamiento con atezolizumab debe interrumpirse si el acontecimiento de Grado 2 (ALT o AST > 3 a 5 x LSN o bilirrubina en sangre > 1,5 a 3 x LSN) permanece durante más de 5 a 7 días y debe comenzarse con 1 a 2 mg/kg pc/día de prednisona o equivalente. Si los acontecimientos mejoran a ≤ Grado 1, se debe disminuir gradualmente la dosis de corticoesteroides durante ≥ 1 mes.

El tratamiento con atezolizumab puede reanudarse si el acontecimiento mejora a ≤ Grado 1 en 12 semanas y los corticoesteroides se hayan reducido a ≤ 10 mg de prednisona o equivalente al día. El tratamiento con atezolizumab se debe suspender de forma permanente en caso de acontecimientos de Grado 3 o Grado 4 (ALT o AST > 5,0 x LSN o bilirrubina en sangre > 3 x LSN).

Para los pacientes con CHC, el tratamiento con atezolizumab debe suspenderse si ALT o AST aumentan a > 3 a ≤ 10 x LSN desde los límites normales a nivel basal, o > 5 a ≤ 10 x LSN desde > 1 LSN a ≤ 3 x LSN a nivel basal, o > 8 a ≤ 10 x LSN de > 3 LSN a ≤ 5 x LSN a nivel basal, y persiste más de 5 a 7 días, se debe comenzar con 1 a 2 mg/kg pc/día de prednisona o equivalente. Si el evento mejora a ≤ Grado 1, los corticosteroides deben reducirse durante ≥ 1 mes.

El tratamiento con atezolizumab puede reanudarse si el evento mejora a ≤ Grado 1 en 12 semanas y los corticosteroides se han reducido a ≤ 10 mg de prednisona o equivalente por día. Tratamiento con el atezolizumab debe suspenderse permanentemente si ALT o AST aumenta a > 10 x LSN o la la bilirrubina total aumenta > 3 x LSN).

Colitis inmunomediada
En los ensayos clínicos con atezolizumab, se han observado casos de diarrea o colitis (véase la sección 2.8). Los pacientes se deben monitorizar en cuanto a los signos y síntomas de colitis.

Se debe interrumpir el tratamiento con atezolizumab en caso de diarrea de Grado 2 o 3 (aumento a ≥ 4 deposiciones/día respecto al valor basal) o colitis (sintomática). En caso de diarrea o colitis de Grado 2, si los síntomas persisten > 5 días o recurren, debe comenzarse el tratamiento con 1 a 2 mg/kg pc/día de prednisona o equivalente. En caso de diarrea o colitis de Grado 3, se debe comenzar el tratamiento con corticoesteroides por vía intravenosa (1 a 2 mg/kg pc/día de metilprednisolona o equivalente). Una vez que los síntomas mejoren, se debe comenzar el tratamiento con 1 a 2 mg/kg pc/día de prednisona o equivalente. Si los síntomas mejoran a ≤ Grado 1, la dosis de corticoesteroides se debe disminuir gradualmente durante ≥ 1 mes. El tratamiento con atezolizumab puede reanudarse si el acontecimiento mejora a ≤ Grado 1 en 12 semanas y los corticoesteroides se hayan reducido a ≤ 10 mg de prednisona o equivalente al día. El tratamiento con atezolizumab debe suspenderse de forma permanente en caso de diarrea o colitis de Grado 4 (potencialmente mortal; intervención urgente indicada). Se debe tener en cuenta la posible complicación de perforación gastrointestinal asociada a colitis.

Endocrinopatías inmunomediadas
En los ensayos clínicos con atezolizumab, se ha observado hipotiroidismo, hipertiroidismo, insuficiencia suprarrenal, hipofisitis y diabetes mellitus tipo 1, incluida cetoacidosis diabética (véase la sección 2.8).

Los pacientes se deben monitorizar en cuanto a los signos y síntomas clínicos de endocrinopatías. La

función tiroidea debe ser monitorizada antes y de forma periódica durante el tratamiento con atezolizumab. Se deben considerar los pacientes con pruebas de función tiroidea anormales al inicio para su adecuado manejo.

Los pacientes asintomáticos con pruebas de función tiroidea anormales pueden tomar atezolizumab. En caso de hipotiroidismo sintomático, se debe interrumpir el tratamiento con atezolizumab e iniciar tratamiento de sustitución con hormona tiroidea cuando sea necesario. Los casos de hipotiroidismo aislado pueden tratarse con terapia de sustitución y sin corticoesteroides. En caso de hipertiroidismo sintomático, se debe interrumpir el tratamiento con atezolizumab e iniciar tratamiento con medicación antitiroidea cuando sea necesario. El tratamiento con atezolizumab puede reanudarse cuando los síntomas estén controlados y la función tiroidea mejore.

En caso de insuficiencia suprarrenal sintomática, el tratamiento con atezolizumab debe interrumpirse y comenzar tratamiento con corticoesteroides intravenosos (1 a 2 mg/kg pc/día de metilprednisolona o equivalente). Una vez que los síntomas mejoren, se debe continuar con el tratamiento de 1 a 2 mg/kg pc/día de prednisona o equivalente. Si los síntomas mejoran a ≤ Grado 1, se debe disminuir gradualmente la dosis de corticoesteroides durante ≥ 1 mes. Se puede reanudar el tratamiento si el acontecimiento mejora a ≤ Grado 1 en 12 semanas y los corticoesteroides se hayan reducido a ≤ 10 mg de prednisona o equivalente al día y el paciente está estable con la terapia de sustitución (si fuera necesario).

Se debe suspender atezolizumab en hipofisitis de Grado 2 o Grado 3, debiéndose iniciar el tratamiento con corticoesteroides intravenosos (1 a 2 mg/kg pc/día de metilprednisolona o equivalente) e iniciar el tratamiento hormonal de sustitución según sea necesario. Una vez que los síntomas mejoren, se debe continuar el tratamiento con 1 a 2 mg/kg pc/día de prednisona o equivalente. Si los síntomas mejoran a ≤ Grado 1, se debe reducir gradualmente la administración de corticoesteroides durante ≥ 1 mes. El tratamiento puede reanudarse si el acontecimiento mejora a ≤ Grado 1 dentro de un periodo de 12 semanas, y los corticoesteroides se hayan reducido a ≤ 10 mg de prednisona o equivalente al día y el paciente se encuentra estable con la terapia de sustitución (si fuera necesaria). El tratamiento con atezolizumab debe interrumpirse de forma permanentemente en hipofisitis de Grado 4.

Se debe iniciar tratamiento con insulina en caso de diabetes mellitus tipo 1. Para hiperglicemia ≥ Grado 3 (glucosa en ayunas > 250 mg/dL o 13,9 mmol/L), el tratamiento con atezolizumab debe interrumpirse. El tratamiento con atezolizumab puede reanudarse si se alcanza el control metabólico con terapia de sustitución de insulina.

Meningoencefalitis inmunomediada
En los ensayos clínicos con atezolizumab, se ha observado meningoencefalitis (véase la sección 2.8). Se deben monitorizar los pacientes en cuanto a los signos y síntomas clínicos de meningitis o encefalitis.

El tratamiento con atezolizumab se debe suspender de forma permanente en caso de meningitis o encefalitis de cualquier grado. Se debe comenzar tratamiento con corticoesteroides intravenosos (1 a 2 mg/kg pc/día de metilprednisolona o equivalente). Una vez que los síntomas mejoren, se debe continuar el tratamiento con 1 a 2 mg/kg pc/día de prednisona o equivalente.

Neuropatías inmunomediadas
Se ha observado síndrome miasténico/miastenia gravis o síndrome de Guillain-Barré, que pueden ser potencialmente mortal y parálisis facial en pacientes que reciben atezolizumab. Los pacientes se deben monitorizar en cuanto a los síntomas de neuropatía motora y sensorial.

Se ha observado mielitis en los ensayos clínicos con atezolizumab (véase la sección 2.8). Los pacientes con signos y síntomas sugerentes de mielitis deben ser monitorizados estrechamente.
El tratamiento con atezolizumab se debe suspender de manera permanente para cualquier grado de síndrome miasténico/miastenia gravis o síndrome de Guillain-Barré. Se debe considerar el comienzo con corticoesteroides sistémicos (en una dosis de 1 a 2 mg/kg pc/día de prednisona o equivalente).

El tratamiento con atezolizumab se debe interrumpir en casos de parálisis facial grado 1 o 2, y se debe considerar el tratamiento con corticoides sistémicos (1 o 2 mg/kg pc/día de prednisona o equivalente). El tratamiento con atezolizumab se puede reanudar sólo si el evento ha quedado totalmente resuelto. El tratamiento con atezolizumab se debe suspender permanentemente si aparece un caso de parálisis facial grado 3 o 4, o cualquier otra neuropatía que no se resuelva por completo durante la interrupción del tratamiento con atezolizumab.

El tratamiento con atezolizumab se debe suspender de forma permanente para los casos de mielitis grados 2, 3 o 4.

Pancreatitis inmunomediada
En los ensayos clínicos con atezolizumab, se han observado casos de pancreatitis, incluyendo aumentos de los niveles séricos de amilasa y lipasa, (véase la sección 4.8). Los pacientes deben ser estrechamente monitorizados en cuanto a los signos y síntomas que sugieran una pancreatitis aguda.

El tratamiento con atezolizumab debe interrumpirse en caso de aumento de los niveles séricos de amilasa o lipasa de ≥ Grado 3 (> 2,0 x LSN), o pancreatitis de Grado 2 o 3, y debe comenzarse el tratamiento con corticoesteroides intravenosos (1 a 2 mg/kg pc/día de metilprednisolona o equivalente). Una vez que los síntomas mejoren, se debe continuar el tratamiento con 1 a 2 mg/kg pc/día de prednisona o equivalente. El tratamiento con atezolizumab puede reanudarse cuando los niveles séricos de amilasa y lipasa mejoren a ≤ Grado 1 en 12 semanas, o los síntomas de pancreatitis se hayan resuelto, y los corticoesteroides se hayan reducido a ≤ 10 mg de prednisona o equivalente al día. El tratamiento con atezolizumab se debe suspender de forma permanente en caso de pancreatitis de Grado 4 o cualquier grado de pancreatitis recurrente.

Miocarditis inmunomediada
En pacientes tratados con atezolizumab, se han observado casos de miocarditis algunos con desenlace mortal (véase la sección 2.8). Se deben monitorizar los pacientes en cuanto a los signos y síntomas de miocarditis. La miocarditis puede ser una manifestación clínica de miositis y debe ser tratada convenientemente.

En los pacientes con síntomas cardíacos o cardiopulmonares se debe valorar una potencial miocarditis, para asegurar que se inician las medidas apropiadas en una etapa temprana. Si se sospecha miocarditis, se debe suspender el tratamiento con atezolizumab, se debe iniciar de inmediato un tratamiento con corticosteroides sistémicos a una dosis de 1 a 2 mg/kg pc/día de prednisona o equivalente, y se debe consultar rápidamente con cardiología para una evaluación diagnóstica de acuerdo con las guías clínicas vigentes. Una vez establecido el diagnóstico de miocarditis, el tratamiento con atezolizumab debe suspenderse permanentemente para miocarditis de grado ≥ 2 (véase la sección 2.2).

Nefritis inmunomediada
En ensayos clínicos con atezolizumab, se ha observado nefritis (véase la sección 2.8). Se deben vigilar los cambios en la función renal de los pacientes.

El tratamiento con atezolizumab se debe interrumpir en caso de nefritis de Grado 2, y se debe iniciar el tratamiento con corticoesteroides sistémicos a una dosis de 1 a 2 mg/kg pc/día de prednisona o equivalente. El tratamiento con atezolizumab se debe reanudar si el acontecimiento mejora a ≤ Grado 1 dentro de las 12 semanas, y los corticoesteroides se hayan reducido a ≤ 10 mg de prednisona o equivalente al día. Se debe suspender de forma permanente el tratamiento con atezolizumab en nefritis de Grado 3 o 4.

Miositis inmunomediada
En pacientes tratados con atezolizumab, se han observado casos de miositis, algunos con desenlace mortal (véase la sección 2.8). Se deben monitorizar los pacientes en cuanto a los signos y síntomas de miositis. Pacientes con posible miositis deben ser monitorizados para detectar signos de miocarditis.

Si un paciente desarrolla signos y síntomas de miositis, se debe monitorizar estrechamente y debe referirse al especialista para valoración y tratamiento sin demora. El tratamiento con atezolizumab se debe interrumpir en caso de miositis de Grado 2 o 3, y se debe iniciar el tratamiento con corticoesteroides a una dosis de 1 a 2 mg/kg pc/día de prednisona o equivalente. Si los síntomas mejoran a ≤ Grado 1, se debe disminuir gradualmente la dosis de corticoesteroides de acuerdo a lo clínicamente indicado. El tratamiento con atezolizumab se debe reanudar si el acontecimiento mejora a ≤ Grado 1 dentro de las 12 semanas, y los corticoesteroides se han reducido a ≤ 10 mg de prednisona oral o equivalente al día. Se debe suspender de forma permanente el tratamiento con atezolizumab en miositis de Grado 4 o Grado 3 de miositis recurrente o cuando no sea posible reducir la dosis de corticoesteroides a ≤ 10 mg de prednisona o equivalente al día dentro de las 12 semanas desde el comienzo.

Reacciones adversas cutáneas severas mediadas con el sistema inmunitario

Se han notificado reacciones cutáneas graves mediadas por el sistema inmunitario (SCARs, por sus siglas en inglés), incluyendo casos de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET), en pacientes que recibieron atezolizumab. Se debe vigilar a los pacientes en caso de sospecha de reacciones cutáneas graves y se deben descartar otras causas. En caso de sospecha de SCARs se debe derivar al paciente a un especialista para su diagnóstico y manejo.

De acuerdo con la gravedad de la reacción adversa, atezolizumab se debe suspender temporalmente por reacciones cutáneas de Grado 3 y debe comenzarse tratamiento con corticoesteroides sistémicos en una dosis de 1 a 2 mg/kg pc/día de prednisolona o equivalente. El tratamiento con atezolizumab puede ser reanudado si el evento mejora a ≤ Grado 1 en 12 semanas, y los corticoesteroides han sido reducidos a ≤ 10 mg de prednisolona o equivalente por día. El tratamiento con atezolizumab debe ser suspendido definitivamente por reacciones cutáneas de Grado 4, y se deben administrar corticoesteroides.

Si hay sospecha de SSJ o NET, atezolizumab se debe suspender temporalmente. Si se confirma SSJ o NET, atezolizumab se debe suspender definitivamente.

Se debe tener precaución cuando se considere el uso de atezolizumab en un paciente que haya tenido previamente reacciones adversas cutáneas graves o potencialmente mortales con un tratamiento
previo con otros medicamentos anticancerígenos inmunoestimuladores.

Trastornos pericárdicos inmunomediados

Se han observado con atezolizumab trastornos pericárdicos, incluyendo pericarditis, derrame pericárdico y taponamiento cardíaco, algunos de los cuales tuvieron un desenlace mortal (véase la sección 2.8). Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas clínicos de trastornos pericárdicos.

En caso de sospecha de pericarditis de grado 1, se debe interrumpir el tratamiento con atezolizumab e iniciar rápidamente una consulta cardiológica con pruebas diagnósticas de acuerdo con las directrices clínicas vigentes. En caso de sospecha de trastornos pericárdicos de grado ≥ 2, se debe interrumpir el tratamiento con atezolizumab, iniciar inmediatamente el tratamiento con corticosteroides sistémicos en una dosis de 1 a 2 mg/kg de peso corporal/día de prednisona o equivalente e iniciar rápidamente una consulta cardiológica con pruebas diagnósticas de acuerdo con las directrices clínicas actuales. Una vez diagnosticado un evento de trastorno pericárdico, si es un trastorno pericárdico de grado ≥ 2 se debe interrumpir permanentemente el tratamiento con atezolizumab (véase la sección 2.2).

Linfohistiocitosis hemofagocítica

Se ha notificado linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH), incluidos casos mortales, en pacientes tratados con atezolizumab (véase la sección 2.8). Debe considerarse la LHH cuando la presencia del síndrome de liberación de citosinas es atípica o prolongada. Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas clínicos de LHH. En caso de sospecha de LHH, se debe interrumpir

permanentemente el tratamiento con atezolizumab y remitir a los pacientes a un especialista para su diagnóstico y tratamiento posterior.

Otras reacciones adversas mediadas por el sistema inmunitario
Dado el mecanismo de acción del atezolizumab, pueden producirse otras posibles reacciones adversas mediadas por el sistema inmunitario, incluida la cistitis no infecciosa.

Se deben evaluar todas las sospechas de reacciones adversas mediadas por el sistema inmunitario para excluir otras causas. Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas de reacciones adversas mediadas por el sistema inmunitario y, en función de la gravedad de la reacción, se podrán tratar con modificaciones del tratamiento y corticosteroides según esté clínicamente indicado (véase las secciones 2.2 y 2.8).

Reacciones relacionadas con la perfusión
Se han observado reacciones relacionadas con la perfusión (RRP) con atezolizumab (véase la sección 2.8).

Se debe reducir la velocidad de inyección o interrumpir el tratamiento en pacientes con reacciones relacionadas con la inyección de Grado 1 o 2. Se debe suspender de forma permanente el tratamiento con atezolizumab en pacientes con reacciones relacionadas con la perfusión de Grado 3 o 4. Los pacientes con reacciones relacionadas con la perfusión de Grado 1 o 2 pueden continuar recibiendo atezolizumab con estrecho seguimiento; pudiéndose considerar la pre-medicación con antipiréticos y antihistamínicos.

Precauciones específicas de la enfermedad

El uso de atezolizumab en combinación con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino en CPNM no escamoso metastásico.
Los médicos deben considerar, antes de iniciar el tratamiento, los riesgos asociados al uso de un régimen de cuatro fármacos, atezolizumab, bevacizumab, paclitaxel y carboplatino (véase la sección 2.8).

Uso de atezolizumab en combinación con nab-paclitaxel en CMTN metastásico
Durante el tratamiento con atezolizumab y nab-paclitaxel se produjo neutropenia y neuropatías periféricas, pudiendo ser reversibles con la interrupción de nab-paclitaxel. Los médicos deben consultar los apartados de precauciones especiales y contraindicaciones de la ficha técnica de nab-paclitaxel.

Uso de atezolizumab en CU para pacientes no tratados previamente que no son considerados aptos para la terapia con cisplatino
Las características clínicas y factores pronósticos de la población incluida en la Cohorte 1 del estudio IMvigor 210 se consideran similares a las características de los pacientes que en la práctica clínica no son candidatos a cisplatino, y sin embargo son candidatos a combinaciones de quimioterapia basada en carboplatino. No existen datos concluyentes para el subgrupo de pacientes no aptos para tratamiento quimioterápico alguno; por lo tanto, se recomienda utilizar atezolizumab con precaución tras una cuidadosa evaluación individual del balance riesgo/beneficio en estos pacientes.

Uso de atezolizumab en combinación con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino
Los pacientes con CPNM que presentaban infiltración tumoral clara en grandes vasos torácicos o cavitación clara de lesiones pulmonares, detectadas en las pruebas de diagnóstico por imagen, fueron excluidos del ensayo clínico pivotal IMpower150 después de que se observaran varios casos de hemorragia pulmonar mortal, que es un factor de riesgo conocido del tratamiento con bevacizumab.

En ausencia de datos, atezolizumab debe ser usado con precaución en estas poblaciones después de una cuidadosa evaluación del balance de los beneficios y los riesgos para el paciente.

Uso de atezolizumab en combinación con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino en pacientes EGFR

positivo con CPNM que hayan progresado con erlotinib más bevacizumab
En el estudio IMpower150, no hay datos sobre la eficacia de atezolizumab en combinación con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino en pacientes con EGFR positivo que hayan progresado previamente con erlotinib más bevacizumab.

Uso de atezolizumab en combinación con bevacizumab en CHC
Los datos en pacientes con CHC clase B según la escala Child-Pugh de enfermedad hepática, tratados con atezolizumab en combinación con bevacizumab, son muy limitados y actualmente no hay datos disponibles de pacientes clase C según la escala de Child-Pugh.

Los pacientes tratados con bevacizumab han aumentado el riesgo de hemorragia, en pacientes con CHC tratados con atezolizumab y bevacizumab se notificaron casos graves, incluyendo casos mortales. En pacientes con CHC, el cribado y el tratamiento posterior de las várices esofágicas deben realizarse según la práctica clínica antes de iniciar el tratamiento con la combinación de atezolizumab y bevacizumab. Si está recibiendo tratamiento con la combinación, el tratamiento con Bevacizumab se debe suspender de forma permanente en pacientes que experimentan sangrados con grados 3 o 4. Por favor consultar ficha técnica de bevacizumab.

Durante el tratamiento de atezolizumab en combinación con bevacizumab puede aparecer diabetes melitus. El médico debe monitorizar los niveles de glucosa en sangre antes de iniciar el tratamiento con atezolizumab en combinación con bevacizumab y de forma periódica durante el tratamiento, según lo clínicamente indicado

Uso de atezolizumab en monoterapia en primera línea del tratamiento de CPNM metastásico
Los médicos deben considerar la aparición tardía del efecto de atezolizumab antes de iniciar el tratamiento en primera línea con monoterapia en pacientes con CPNM. Se observó un mayor número de muertes dentro de los 2,5 meses posteriores a la aleatorización seguida de un beneficio de la supervivencia a largo plazo con atezolizumab en comparación con la quimioterapia. No se pudieron identificar factor(es) específico(s) asociado(s) con muertes prematuras (véase la sección 3.1).

Pacientes excluidos de los ensayos clínicos
Los pacientes con las siguientes condiciones fueron excluidos de los ensayos clínicos: antecedentes de enfermedad autoinmune, antecedentes de neumonitis, metástasis cerebrales activas, ECOG PS ≥ 2 (excepto pacientes con CPNM avanzado no candidatos a terapia basada en platino), VIH, infecciones por hepatitis B o hepatitis C (en pacientes sin CHC), enfermedad cardiovascular significativa y pacientes con una hematología inadecuada o con una función alterada de órgano. Los pacientes que habían recibido una vacuna viva atenuada, dentro de los 28 días previos a la entrada en el estudio; agentes inmunoestimuladores sistémicos dentro de las 4 semanas previas a la entrada en el estudio o medicamentos inmunosupresores sistémicos dentro de las 2 semanas previas a la entrada en el estudio, tratamiento con antibióticos orales o intravenosos en las dos semanas previas al inicio del estudio.

Tarjeta de información para el paciente
El prescriptor debe discutir el riesgo del tratamiento con Tecentriq con el paciente. Al paciente se le facilitará la tarjeta de información para el paciente y se le indicará que lleve la tarjeta en todo momento.

2.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción
No se han realizado estudios formales de interacciones farmacocinéticas con atezolizumab. Como atezolizumab se elimina de la circulación mediante catabolismo, no se esperan interacciones metabólicas medicamentosas.

Se debe evitar el uso de corticoesteroides sistémicos o de inmunosupresores antes de comenzar el tratamiento con atezolizumab, debido a su posible interferencia con la actividad farmacodinámica y la eficacia de atezolizumab. Sin embargo, se pueden utilizar corticoesteroides sistémicos u otros inmunosupresores para tratar las reacciones adversas inmunomediadas, después de comenzar el tratamiento con atezolizumab (véase la sección 2.4).

2.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil tienen que utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante y 5 meses después de haber finalizado el tratamiento con atezolizumab.

Embarazo

No hay datos relativos al uso de atezolizumab en mujeres embarazadas. No se realizaron estudios sobre el desarrollo y la reproducción con atezolizumab. Los estudios en animales demostraron que la inhibición de la vía PD-L1/PD-1 en modelos de gestación murinos puede conducir al rechazo inmune del feto en desarrollo, resultando en la muerte fetal (véase la sección 3.3). Estos resultados indican un riesgo potencial, de acuerdo a su mecanismo de acción, de que la administración de atezolizumab durante el embarazo pudiera causar daño fetal, incluido aumento de las tasas de abortos o de fetos nacidos muertos.

Se sabe que las inmunoglobulinas humanas G1 (IgG1) atraviesan la barrera placentaria y atezolizumab es una IgG1; por lo tanto, atezolizumab tiene el potencial de transmitirse de la madre al feto en desarrollo.

Atezolizumab no se debe usar durante el embarazo a menos que el estado clínico de la mujer precise tratamiento con atezolizumab.

Lactancia

Se desconoce si atezolizumab se excreta en la leche materna. Atezolizumab es un anticuerpo monoclonal y se espera que esté presente en la leche de los primeros días y en bajos niveles después. No se puede excluir el riesgo en los recién nacidos/lactantes. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Tecentriq, tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No se dispone de datos clínicos relativos a los posibles efectos de atezolizumab sobre la fertilidad. No se han realizado estudios de toxicidad reproductiva y de desarrollo con atezolizumab; sin embargo, de acuerdo al estudio de toxicidad de dosis repetida de 26 semanas, atezolizumab tuvo un efecto en los ciclos menstruales a un AUC estimado de aproximadamente 6 veces el AUC de pacientes que reciben la dosis recomendada y resultó reversible (véase la sección 3.3). No hubo efectos en los órganos reproductores masculinos.

2.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Tecentriq sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. A los pacientes que experimenten fatiga, se les debe aconsejar que no conduzcan ni utilicen máquinas hasta que los síntomas disminuyan (véase la sección 2.8).

2.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de atezolizumab en monoterapia se basa en datos agrupados en 5 039 pacientes con tumores de varios tipos a los que se administró atezolizumab por vía intravenosa y de 247 pacientes con CPNM a los que se les administró atezolizumab por vía subcutánea. Las reacciones adversas más frecuentes (> 10 %) fueron fatiga (29,3 %), disminución del apetito (20,1 %), erupción cutánea (19,7 %), náuseas (18,8 %), tos (18,2 %), diarrea (18,1 %), pirexia (17,9 %), disnea (16,6 %), artralgia (16,2 %), prurito (13,3 %), astenia (13 %), dolor de espalda (12,2 %), vómitos (11,7 %), infección del tracto urinario (11 %) y cefalea (10,2 %).

La seguridad de atezolizumab intravenoso administrado en combinación con otros medicamentos se ha evaluado en 4 535 pacientes con tumores de varios tipos. Las reacciones adversas más frecuentes (≥ 20 %) fueron anemia (36,8 %), neutropenia (36,6 %), náuseas (35,5 %), fatiga (33,1 %), alopecia

(28,1 %), erupción cutánea (27,8 %), diarrea (27,6 %), trombocitopenia (27,1 %), estreñimiento (25,8 %) disminución del apetito (24,7 %) y neuropatía periférica (24,4 %).

El perfil de seguridad de la formulación de Tecentriq SC es similar al perfil de seguridad conocido para la formulación de Tecentriq intravenoso, con un efecto adverso adicional en el lugar de la inyección (4,5 % en el grupo de Tecentriq SC vs 0 % en el grupo de atezolizumab intravenoso).

El uso de atezolizumab en el entorno adyuvante de CPNM
El perfil de seguridad de atezolizumab en el entorno adyuvante de cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) en la población del estudio (IMpower010) fue en general consistente con el perfil de seguridad global de monoterapia en el contexto avanzado. No obstante, la incidencia de reacciones adversas inmunomediadas de atezolizumab en el IMpower010 fue de 51,7 % comparado con 38,4 % del grupo de población en monoterapia dentro del entorno de enfermedad avanzada. No se identificaron nuevas reacciones adversas inmunomediadas en el entorno adyuvante.

Uso de atezolizumab en combinación con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino
En el estudio de primera línea de CPNM (IMpower150), se observó una mayor frecuencia general de eventos adversos en el régimen de los cuatro fármacos atezolizumab, bevacizumab, paclitaxel y carboplatino en comparación con atezolizumab, paclitaxel y carboplatino, incluyendo los eventos de Grado 3 y 4 (63,6 % en comparación con 57,5 %), eventos de Grado 5 (6,1 % en comparación con 2,5 %), eventos adversos de especial interés para atezolizumab (52,4 % en comparación con 48,0 %), así como eventos adversos que llevaron a la retirada de cualquiera de los tratamientos del estudio (33,8 % en comparación con 13,3 %) Náuseas, diarrea, estomatitis, fatiga, pirexia, inflamación de la mucosa, disminución del apetito, disminución de peso, hipertensión y proteinuria fueron más notorias (diferencia $\geq$ 5 %) en pacientes que recibieron atezolizumab en combinación con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino. Otros eventos adversos clínicamente significativos que se observaron con mayor frecuencia en el grupo de atezolizumab, bevacizumab, paclitaxel y carboplatino fueron epistaxis, hemoptisis, accidente cerebrovascular, incluidos eventos mortales.

Se presentan más detalles de las reacciones adversas graves en la sección 2.4.

Tabla de reacciones adversas
Las reacciones adversas a medicamentos (RAMs) se enumeran según la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA y por categoría de frecuencia en la Tabla 3 para atezolizumab (intravenoso y subcutáneo) administrado en monoterapia o en tratamiento combinado. Las reacciones adversas conocidas con atezolizumab o con quimioterapias cuando son administradas solas, pueden ocurrir también durante el tratamiento con estos medicamentos administrados en combinación, incluso si estas reacciones no han sido notificadas en los ensayos clínicos del tratamiento combinado. Se han utilizado las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1 000 a < 1/100), raras (≥ 1/10 000 a < 1/1 000), muy raras (< 1/10 000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, se presentan las reacciones adversas en orden decreciente de gravedad.

Tabla 3. Tabla de las reacciones adversas ocurridas en pacientes tratados con atezolizumab

Atezolizumab en monoterapia		Atezolizumab en tratamiento combinado
Infecciones e Infestaciones		
Muy frecuente	Infecciones del tracto urinario[a]	Infección pulmonar[b]
Frecuente		sepsis[aj]
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Muy frecuente		Anaemia, trombocitopenia[d], neutropenia[e], leucopenia[f]
Frecuente	Trombocitopenia[d]	Linfopenia[g]
Raro	Linfohistiocitosis hemofagocítica	Linfohistiocitosis hemofagocítica
Trastornos del sistema inmunológico		
Frecuentes	Reacciones relacionadas con la	reacciones relacionadas con la perfusión[h]

	perfusión[h]	
Trastornos endocrinos		
Muy frecuente		Hipotiroidismo[i]
Frecuente	Hipotiroidismo[i], Hipertiroidismo[j]	Hipertiroidismo[j]
Poco frecuente	Diabetes mellitus[k], insuficiencia suprarrenal[l], Hipofisitis[m]	Hipofisitis[m]
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Muy frecuente	Disminución del apetito	Disminución del apetito
Frecuente	Hipopotasemia[ae], hiponatremia[af], hiperglucemia	Hipopotasemia[ae], hiponatremia[af] hipomagnesemia[n]
Trastornos del sistema nervioso		
Muy frecuente	Cefalea	Neuropatía periférica[o], cefalea
Frecuente		Síncope, mareo
Poco frecuente	Síndrome de Guillain-Barré[p], meningoencefalitis[q]	
Raro	Síndrome miasténico[r], parálisis facial, mielitis	Parálisis facial
Trastornos oculares		
Raro	uveítis	
Trastornos cardiacos		
Frecuente	Trastornos pericárdicos[ao]	
Poco frecuente		Trastornos pericárdicos[ao]
Raro	miocarditis[s]	
Trastornos vasculares		
Muy Frecuente		Hipertensión[ai]
Frecuente	Hipotensión	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Muy frecuente	Disnea, tos	Disnea, tos, rinofaringitis[am]
Frecuente	Neumonitis[t], hipoxia[ag], rinofaringitis[am]	Disfonía
Trastornos gastrointestinales		
Muy frecuente	Náusea, vómitos, diarrea[u]	Náuseas, vómitos, diarrea[u], estreñimiento,
Frecuente	Colitis[v], dolor abdominal, disfagia, dolor orofaríngeo[w], sequedad de boca	Estomatitis, disgeusia
Poco frecuente	Pancreatitis[x]	
Raro	Enfermedad celíaca	Enfermedad celíaca
Trastornos hepatobiliares		
Frecuente	Elevación de AST, elevación de ALT, hepatitis[y]	Elevación de AST, elevación de ALT
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Muy frecuente	Erupción cutánea[z], prurito	Erupción cutánea[z], prurito, alopecia[ah]
Frecuentes	Sequedad de piel[ap]	
Poco frecuente	Reacciones cutáneas adversas graves[ak], psoriasis[an]	Reacciones cutáneas adversas graves [ak], psoriasis[an],
Raro	Penfigoide	Penfigoide
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Muy frecuente	Artralgia, dolor de espalda,	Artralgia, dolor musculoesquelético[aa], dolor de espalda
Frecuente	dolor musculoesquelético[aa]	
Poco frecuente	Miositis[ab]	
Trastornos renales y urinarios		
Frecuente	Aumento de creatinina en sangre[c]	Proteinuria[ac], aumento de creatinina en sangre[c]

Poco frecuente	Nefritis[ad]	
Frecuencia no conocida	Cistitis no infecciosa[al]	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Muy frecuente	Pirexia, fatiga, astenia	Pirexia, fatiga, astenia, edema periférico
Frecuente	Enfermedad de tipo gripal, escalofríos, reacciones en el sitio de la inyección[ap]	
Análisis		
Frecuente		Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre
Poco frecuente	Aumento de la creatina fosfoquinasa en sangre	

[a] *Incluye notificaciones de infección del tracto urinario, cistitis, pielonefritis, infección del tracto urinario por escherichia, infección bacteriana del tracto urinario, infección renal, pielonefritis aguda, pielonefritis crónica, pielitis, absceso renal, infección estreptocócica del tracto urinario, uretritis, infección fúngica del tracto urinario, infección del tracto urinario por pseudomona.*

[b] *Incluye notificaciones de neumonía, bronquitis, infección del tracto respiratorio bajo, derrame pleural infeccioso, traqueobronquitis, neumonía atípica, absceso pulmonar, exacerbación infecciosa de la enfermedad obstructiva crónica de las vías respiratorias, neumonía paracancerosa, pioneumotórax, infección de la pleura, neumonía postprocedimiento.*

[c] *Incluye notificaciones de aumento de creatinina en sangre, hipercreatininemia.*

[d] *Incluye notificaciones de trombocitopenia y recuento de plaquetas disminuido.*

[e] *Incluye notificaciones de neutropenia, recuento de neutrófilos disminuído, neutropenia febril, sepsis neutropénica y granulocitopenia.*

[f] *Incluye notificaciones de recuento de glóbulos blancos disminuido, leucopenia.*

[g] *Incluye notificaciones de limfopenia, recuento de linfocitos disminuido.*

[h] *Incluye notificaciones de reaciones relacionadas con la perfusión, síndrome de liberación de citoquinas, hipersensibilidad, anafilaxis.*

[i] *Incluye notificaciones de anticuerpos antitiroideos positivos, hipotiroidismo autoinmune, tiroiditis autoinmune, hormona estimulante de la tiroides disminuida en sangre, hormona estimulante de la tiroides aumentada en sangre, síndrome del enfermo eutiroideo, bocio, hipotiroidismo, hipotiroidismo inmunomediado, tiroiditis inmunomediada, mixedema, hipotiroidismo primario, trastorno tiroideo, descenso de hormonas tiroideas, prueba de función tiroidea anormal, tiroiditis, tiroiditis aguda, tiroxina disminuida, triyodotironina aumentada, tiroxina libre disminuida, tiroxina libre aumentada, tiroxina aumentada, triyodotironina disminuida, triyodotironina libre anormal, triyodotironina libre disminuida, triyodotironina libre aumentada, tiroiditis silente.*

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

[k] *Incluye notificaciones de diabetes mellitus, diabetes mellitus tipo 1, cetoacidosis diabética, cetoacidosis.*

[l] *Incluye notificaciones de insuficiencia suprarrenal, disminución de corticotropina en sangre, deficiencia de glucocorticoides, e insuficiencia suprarrenal primaria, insuficiencia adrenocortical secundaria.*

[m] *Incluye notificaciones de hipofisitis, hipopituitarismo, insuficiencia adrenocortical secundaria, trastorno de la regulación de la temperatura.*

[n] *Incluye notificaciones de hipomagnesemia, disminución de magnesio en sangre.*

[o] *Incluye notificaciones de neuropatía periférica, neuropatía autoinmune, neuropatía sensorial periférica, polineuropatía, herpes zóster, neuropatía motora periférica, amiotrofia neurálgica, neuropatía sensoriomotora periférica, neuropatía tóxica, neuropatía axonal, plexopatía lumbosacra, artropatía neuropática, infección de nervio periférico, neuritis, neuropatía inmunomediada.*

[p] *Incluye notificaciones del síndrome de Guillain-Barré, parálisis flácida ascendente, polineuropatía desmielinizante.*

[q] *Incluye notificaciones de encefalitis, encefalitis autoinmune, meningitis, meningitis aséptica y fotofobia.*

[r] *Incluye notificaciones de miastenia gravis.*

[s] *Incluye notificaciones de miocarditis, miocarditis autoinmune y miocarditis inmunomedida.*

[t] *Incluye notificaciones de neumonitis, infiltración pulmonar, bronquiolitis, enfermedad pulmonar inmunomediada, neumonitis inmunomediada, enfermedad pulmonar intersticial, alveolitis, opacidad pulmonar, fibrosis pulmonar, toxicidad pulmonar, neumonitis por irradiación.*

[u] *Incluye notificaciones de diarrea, urgencia defecatoria, deposiciones frecuentes, hipermotilidad gastrointestinal.*

[v] *Incluye notificaciones de colitis, colitis autoinmune, colitis isquémica, colitis microscópica, colitis ulcerosa, colitis por desviación, colitis eosinofílica, enterocolitis inmunomediada.*

[w] *Incluye notificaciones de dolor orofaríngeo, molestia orofaríngea, irritación de garganta.*

[x] *Incluye notificaciones de pancreatitis autoinmune, pancreatitis, pancreatitis aguda, lipasa elevada, amilasa elevada.*

[y] Incluye notificaciones de ascitis, hepatitis autoinmune, citólisis hepática, hepatitis, hepatitis aguda, hepatitis tóxica, hepatotoxicidad, hepatitis inmunomediada, insuficiencia hepática, lesión hepática inducida por fármacos, fallo hepático, estenosis hepática, lesión hepática, daño hepático, varices esofágicas hemorrágicas, varices esofágicas, peritonitis bacteriana espontánea.
[z] Incluye notificaciones de acné, ampollas, dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, erupción por medicamentos, eczema, eczema infectado, eritema, eritema de los párpados, erupción en los párpados, erupción fija, foliculitis, forúnculo, dermatitis en las manos, dermatitis inmunomediada, ampollas en los labios, ampollas con sangre orales, síndrome de eritrodisestesia palmo plantar, penfigoide, erupción, erupción eritematosa, erupción macular, erupción maculo-papular, erupción morbiliforme, erupción papular, erupción papuloescamosa, erupción prurítica, erupción pustular, erupción vesicular, dermatitis escrotal, dermatitis seborreica, exfoliación de la piel, toxicidad en la piel, úlceras cutáneas, erupción en la zona de acceso vascular.
[aa] Incluye la notificación de dolor musculoesquelético, mialgia, dolor de huesos.
[ab] Incluye notificaciones de miositis, rabdomiolitis, polimialgia reumática, dermatomiositis, absceso muscular, mioglobina en orina, miopatía, polimiositis.
[ac] Incluye notificaciones de proteinuria, presencia de proteína en orina, hemoglobinuria, orina anómala, síndrome nefrótico, albuminuria.
[ad] Incluye notificaciones de nefritis, nefritis autoinmune, nefritis por Púrpura de Schonlein-Henoch, glomerulonefritis paraneoplásica, nefritis tubulointersticial.
[ae] Incluye notificaciones de hipocalemia, potasio en sangre disminuido.
[af] Incluye notificaciones de hiponatremia, sodio en sangre disminuido.
[ag] Incluye notificaciones de hipoxia, saturación de oxígeno disminuida, pO2 disminuida.
[ah] Incluye notificaciones de alopecia, madarosis, alopecia areata, alopecia total, hipotricosis.
[ai] Incluye notificaciones de hipertensión, aumento en la presión arterial, crisis hipertensiva, aumento en la presión sistólica, hipertensión diastólica, presión sanguínea no controlada, retinopatía hipertensiva, neuropatía hipertensiva, hipertensión esencial, hipertensión ortostática.
[aj] Incluye notificaciones de sepsis, schock séptico, urosepsis, sepsis neutropénica, sepsis pulmonar, sepsis bacteriana, sepsis por Klebsiella, sepsis abdominal, sepsis por candida, sepsis por escherichia, sepsis pseudomónica, sepsis estafilocócica.
[ak] Incluye notificaciones de dermatitis bulbosa, erupción exfoliativa, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, dermatitis exfoliativa generalizada, erupción cutánea tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, reacción por sensibilidad a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos, necrólisis epidérmica tóxica, vasculitis cutánea.
[al] Incluye notificaciones de cistitis no infecciosa y cistitis inmunomediada.
[am] Incluye notificaciones de nasofaringitis, congestión nasal y rinorrea
[an] Incluye notificaciones de psoriasis, dermatitis psoriásica.
[ao] Incluye notificaciones de pericarditis, derrame pericárdico, taponamiento cardíaco y pericarditis constrictiva.
[ap] Notificado en un estudio fuera del conjunto de datos agrupados (relacionado con la administración subcutánea). La frecuencia se basa en la exposición a la formulación de Tecentriq SC. en el estudio IMscin001 e incluye informes de reacciones en el lugar de inyección, dolor en el lugar de inyección, eritema en el lugar de inyección y erupción en el lugar de inyección.
[aq] Incluye notificaciones de piel seca, xerosis

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Los siguientes datos reflejan la información sobre las reacciones adversas significativas con atezolizumab en monoterapia en ensayos clínicos (véase la sección 3.1). Los detalles de las reacciones adversas significativas con atezolizumab administrado en combinación se presentan cuando se detectaron diferencias clínicamente relevantes en comparación con atezolizumab en monoterapia. Las directrices de manejo para estas reacciones adversas se describen en las secciones 2.2 y 2.4.

Neumonitis inmunomediada

Se produjo neumonitis en el 3,0 % (151/5 039) de los pacientes que recibieron atezolizumab en monoterapia. De estos pacientes, tres experimentaron acontecimiento mortal. La mediana de tiempo de aparición fue de 3,7 meses (rango: 3 días a 29,8 meses). La mediana de duración fue de 1,7 meses (rango: 0 días a 27,8+ meses; + como valor censurado). La neumonitis provocó la suspensión de atezolizumab en 41 (0,8 %) pacientes. La neumonitis que precisó del uso de corticoesteroides se produjo en 1,8 % (92/5 039) de los pacientes que recibieron atezolizumab en monoterapia.

Hepatitis inmunomediada

Se produjo hepatitis en 1,7 % (88/5 039) de los pacientes que recibieron atezolizumab en monoterapia. De los 88 pacientes, tres experimentaron un acontecimiento mortal. La mediana de tiempo de aparición fue de 1,4 meses (rango: 0 días a 26,3 meses). La mediana de duración fue de 1 mes (rango: 0 días a 52,1 + meses; + como valor censurado). La hepatitis provocó la suspensión de

atezolizumab en 46 (0,9 %) pacientes. La hepatitis que precisó del uso de corticoesteroides se produjo en 2,6 % (130/5 039) de los pacientes que recibieron atezolizumab en monoterapia.

Colitis inmunomediada

Se produjo colitis en 1,2 % (62/5 039) de los pacientes que recibieron atezolizumab en monoterapia. La mediana de tiempo de aparición fue de 4,5 meses (rango: 15 días a 36,4 meses). La mediana de duración fue de 1,4 meses (rango: 3 días a 50,2+ meses; + como valor censurado). La colitis provocó la suspensión de atezolizumab en 24 (0,5 %) pacientes. La colitis que precisó del uso de corticoesteroides se produjo en 0,6 % (30/5 039) de los pacientes que recibieron atezolizumab en monoterapia.

Endocrinopatías inmunomediadas

Transtornos tiroideos
Se produjo hipotiroidismo en 8,5 % (427/5 039) de los pacientes que recibieron atezolizumab en monoterapia. La mediana de tiempo de aparición fue de 4,2 meses (rango: 0 días a 38,5 meses). Se produjo hipotiroidismo en 17,4 % (86/495) de los pacientes que recibieron atezolizumab en monoterapia en el entorno adyuvante de CPNM. La mediana de tiempo de aparición fue de 4,0 meses (rango: 22 días a 11,8 meses).

Se produjo hipertiroidismo en 2,4 % (121/5 039) de los pacientes que recibieron atezolizumab en monoterapia. La mediana de tiempo de aparición fue de 2,7 meses (rango: 0 días a 24,3 meses). Se produjo hipertiroidismo en 6,5 % (32/495) de los pacientes que recibieron atezolizumab en monoterapia en el entorno adyuvante de CPNM. La mediana de tiempo de aparición fue de 2,8 meses (rango: 1 día a 9,9 meses).

Insuficiencia suprarrenal
Se produjo insuficiencia suprarrenal en 0,5 % (25/5 039) de los pacientes que recibieron atezolizumab en monoterapia. La mediana de tiempo de aparición fue de 6,2 meses (rango: 3 días a 21,4 meses). La insuficiencia suprarrenal provocó la suspensión de atezolizumab en 5 (0,1 %) pacientes. La insuficiencia suprarrenal que precisó del uso de corticoesteroides se produjo en el 0,4 % (20/5 039) de los pacientes que recibieron atezolizumab en monoterapia.

Hipofisitis
Se produjo hipofisitis en 0,2 % (9/5 039) de los pacientes que recibieron atezolizumab en monoterapia. La mediana de tiempo de aparición fue de 5,3 meses (rango: 21 días a 13,7 meses). Seis pacientes (0,1 %) precisaron del uso de corticoesteroides y se suspendió el tratamiento con atezolizumab en 1 de los pacientes (< 0,1 %).

Se produjo hipofisitis en 1,4 % (15/1 093) de los pacientes que recibieron atezolizumab en combinación con paclitaxel seguido de atezolizumab, doxorrubicina o epirubicina en dosis densas y ciclofosfamida. La mediana de tiempo de aparición fue de 3,8 meses (rango: 2,4 a 10,7 meses). Once pacientes (1,0 %) requirieron el uso de corticosteroides. El tratamiento con atezolizumab se suspendió en 7 (0,6 %) pacientes.

Se produjo hipofisitis en 0,8 % (3/393) de los pacientes que recibieron atezolizumab con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino. La mediana del tiempo de aparición fue de 7,7 meses (rango: 5,0 a 8,8 meses). Dos pacientes precisaron del uso de corticoesteroides.

Se produjo hipofisitis en 0,4 % (2/473) de los pacientes que recibieron atezolizumab en combinación con nab-paclitaxel y carboplatino. La mediana del tiempo de aparición fue de 5,2 meses (rango: 5,1 a 5,3 meses). Ambos pacientes precisaron del uso de corticoesteroides.

Diabetes mellitus
Se produjo diabetes mellitus en 0,6 % (30/5 039) de los pacientes que recibieron atezolizumab en monoterapia. La mediana de tiempo hasta aparición fue 5,5 meses (rango: 3 días a 29,0 meses). La

diabetes mellitus llevó a la suspensión del tratamiento con atezolizumab en < 0,1 % (3/5 039) pacientes. Cuatro (< 0,1 %) pacientes requirieron uso de corticosteroides.

Se produjo diabetes mellitus en 2,0 % (10/493) de los pacientes con CHC que recibieron atezolizumab en combinación con bevacizumab. La mediana de tiempo hasta aparición fue 4,4 meses (rango: 1,2 meses a 8,3 meses). Ningún evento de diabetes mellitus llevó a discontinuar el tratamiento con atezolizumab.

Meningoencefalitis inmunomediada
Se produjo meningoencefalitis en 0,4 % (22/5 039) de los pacientes que recibieron atezolizumab en monoterapia. La mediana del tiempo de aparición fue de 15 días (rango: 0 días a 12,5 meses). La mediana de duración fue de 24 días (rango: 6 días a 14,5+ meses; + como valor censurado).

Se produjo meningoencefalitis que precisó del uso de corticoesteroides en 0,2 % (12/5 039) de los pacientes que recibieron atezolizumab y ocho pacientes (0,2 %) suspendieron atezolizumab.

Neuropatías inmunomediadas

Síndrome de Guillain-Barré y polineuropatía desmielinizante
Se produjo el síndrome de Guillain-Barré y la polineuropatía desmielinizante en el 0,1 % (6/5 039) de los pacientes que recibieron atezolizumab en monoterapia. La mediana de tiempo de aparición fue de 4,1 meses (rango: 18 días a 8,1 meses). La mediana de duración fue de 8,0 meses (rango: 18 días a 24,5+ meses; + como valor censurado). El síndrome de Guillain-Barré condujo a la suspensión de atezolizumab en 1 paciente (< 0,1 %). El síndrome de Guillain-Barré que precisó del uso de corticoesteroides se produjo en < 0,1 % (3/5 039) de los pacientes que recibieron atezolizumab en monoterapia.

Parálisis facial inmunomediada
Se produjo parálisis facial en < 0,1 % (1/5 039) de los pacientes que recibieron atezolizumab en monoterapia. La mediana de tiempo de aparición fue 29 días. La duración fue 1,1 mes. No se requirió uso de corticoides y no requirió la interrupción de atezolizumab.

Mielitis inmunomediadas
Se produjo mielitis en < 0,1 % (1/5 039) de los pacientes que recibieron atezolizumab en monoterapia. La mediana de tiempo de aparición fue 3 días. Requirió el uso de corticosteroides, pero no la interrupción de atezolizumab.

Síndrome miasténico
Se produjo miastenia gravis en < 0,1 % (2/5 039) de los pacientes que recibieron atezolizumab en monoterapia (incluyendo un caso mortal). La mediana de tiempo de aparición fue 2,6 meses (rango 1,2 meses a 4 meses).

Pancreatitis inmunomediada
Se produjo pancreatitis, incluida la elevación de amilasas y lipasas, en el 0,8 % (40/5 039) de los pacientes que recibieron atezolizumab en monoterapia. La mediana de tiempo de aparición fue de 5 meses (rango: 0 días a 24,8 meses). La mediana de duración fue de 24 días (rango: 3 días a 40,4+ meses; + como valor censurado). La pancreatitis condujo a la suspensión de atezolizumab en 3 (< 0,1 %) pacientes. La pancreatitis que precisó del uso de corticoesteroides se produjo en 0,2 % (8/5 039) de los pacientes que recibieron atezolizumab en monoterapia.

Miocarditis inmunomediada
Se produjo miocarditis en < 0,1 % (5/5 039) de los pacientes que recibieron atezolizumab en monoterapia. De los 5 pacientes, uno experimentó un acontecimiento fatal en el entorno adyuvante de CPNM. La mediana del tiempo de aparición fue de 3,7 meses (rango: 1,5 a 4,9 meses). La mediana de duración fue de 14 días (rango 12 días a 2,8 meses). La miocarditis condujo a la suspensión de atezolizumab en 3 pacientes (< 0,1 %). Tres pacientes (< 0,1 %) requirieron el uso de corticosteroides.

Nefritis inmunomediada
Se produjo nefritis en 0,2 % (11/5 039) de los pacientes que recibieron atezolizumab. La mediana del tiempo de aparición fue de 5,1 meses (rango: 3 días a 17,5 meses). La nefritis condujo a la suspensión de atezolizumab en 5 (< 0,1 %) de los pacientes. Cinco (0,1 %) pacientes precisaron del uso de corticoesteroides.

Miositis inmunomediada
Se produjo miositis en 0,6 % (32/5 039) de los pacientes que recibieron atezolizumab en monoterapia. La mediana de tiempo de aparición fue de 3,5 meses (rango: 12 días a 11,5 meses). La mediana de duración fue de 3,2 meses (rango:9 días a 51,1+ meses; + como valor censurado). La miositis condujo a la suspensión de atezolizumab en 6 (0,1 %) pacientes. Diez pacientes (0,2 %) tuvieron que ser tratados con corticoesteroides.

Reacciones adversas cutáneas severas mediadas por el sistema inmunitario
Se produjeron reacciones adversas cutáneas graves (SCARs) en el 0,6 % (30/5 039) de pacientes que recibieron atezolizumab como monoterapia. De los 30 pacientes, uno sufrió un evento mortal. La mediana de tiempo hasta la aparición de estas reacciones fue de 4,8 meses (rango: 3 días a 15,5 meses). La mediana de duración fue de 2,4 meses (rango: 1 día a 37,5+ meses; + denota un valor censurado). Las reacciones cutáneas graves condujeron a la suspensión definitiva de atezolizumab en 3 (< 0,1 %) de los pacientes. El requerimiento de usar corticoesteroides sistémicos por SCARs ocurrió en el 0,2 % (9/5 039) de los pacientes recibiendo atezolizumab en monoterapia.

Trastornos pericárdicos inmunomediados
Se produjeron trastornos pericárdicos en el 1 % (49/5 039) de los pacientes que recibieron atezolizumab en monoterapia. La mediana del tiempo transcurrido hasta su aparición fue de 1,4 meses (rango: de 6 días a 17,5 meses). La mediana de la duración fue de 2,5 meses (rango: de 0 a 51,5+ meses; + indica un valor censurado). Los trastornos pericárdicos motivaron la suspensión de Tecentriq en 3 (< 0,1 %) pacientes. Se produjeron trastornos pericárdicos que precisaron el uso de corticoesteroides en el 0,2 % (7/5 039) de los pacientes.

Efectos de la clase de inhibidores de los puntos de control inmunitario
Se han notificado casos de las siguientes reacciones adversas durante el tratamiento con otros inhibidores de los puntos de control inmunitario que también podrían ocurrir durante el tratamiento con atezolizumab: insuficiencia pancreática exocrina.

Inmunogenicidad

Formulación subcutánea
En el estudio IMscin001, la incidencia de pacientes que desarrollaron anticuerpos anti-atezolizumab (AAFs) durante el tratamiento con Tecentriq subcutáneo e intravenoso fue comparable (19,5 % [43/221] y 13,9 % [15/108], respectivamente), tras una mediana de 2,8 meses de tratamiento. La incidencia de pacientes tratados con Tecentriq subcutáneo que desarrollaron anticuerpos anti-rHuPH20 fue 5,4 % (12/224). Se desconoce la relevancia clínica del desarrollo de anticuerpos anti-rHuPH20 después del tratamiento con la formulación de Tecentriq subcutáneo.

Formulación intravenosa
A lo largo de múltiples estudios de fase II y III, del 13,1 % al 54,1 % de los pacientes desarrollaron anticuerpos anti-atezolizumab (AAFs) surgidos durante el tratamiento. Los pacientes que desarrollaron AAFs durante el tratamiento, presentaban en general peores características basales relacionadas con su salud y su enfermedad. Estos desequilibrios en las características basales pueden confundir la interpretación de los análisis farmacocinéticos (FC), de eficacia y de seguridad. Se realizaron análisis exploratorios ajustando los desequilibrios en las características basales de salud y enfermedad para evaluar el efecto de los AFFs en la eficacia. Estos análisis no excluyeron la posible disminución del beneficio de la eficacia en los pacientes que desarrollaron AFFs en comparación con los pacientes que no los desarrollaron. La mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición de AFFs osciló entre (o en un rango de) 3 y 5 semanas.

En el pool de pacientes tratados con atezolizumab en monoterapia (N = 3 460) y en el de pacientes tratados en combinación (N = 2 285), se han observado las siguientes tasas de Efectos Adversos (EAs) para la población con AFFs positivos comparado con la población de AFFs negativos, respectivamente: Pacientes tratados en monoterapia Grado 3-4 EAs 46,2 % vs 39,4 %, Efectos Adversos Graves (SAEs por sus siglas en inglés) 39,6 % vs 33,3 %. EAs que conducen a la retirada del tratamiento 8,5 % vs 7,8 % (para monoterapia), Grado 3-4 EAs 63,9 % vs 60,9 %, Efectos Adversos Graves (SAEs por sus siglas en inglés) 43,9 % vs 35,6 %, EAs que conducen a la retirada del tratamiento 22,8 % vs 18,4 % (pacientes tratados en combinación) Sin embargo, los datos disponibles, no permiten sacar conclusiones firmes sobre los posibles patrones de efectos adversos.

Población pediátrica
No ha sido establecida la seguridad de atezolizumab en niños y adolescentes. No se observaron nuevas señales de seguridad en un ensayo clínico con 69 pacientes pediátricos (< 18 años) y el perfil de seguridad fue comparable al de los adultos.

Pacientes de edad avanzada
En general no se observaron diferencias en seguridad entre pacientes < 65, 65-74 y 75-84 años de edad que recibieron atezolizumab en monoterapia. Los datos para pacientes ≥ 85 años son demasiado limitados para sacar conclusiones significativas sobre esta población.

En el estudio Impower150, la edad ≥ 65 años fue asociada con un aumento del riesgo de sufrir acontecimientos adversos en pacientes que recibían atezolizumab en combinación con bevacizumab, carboplatino y paclitaxel.

En los estudios IMpower150, IMpower133, IMpower110 e IMscin001, los datos en pacientes ≥ 75 años son muy limitados para extraer. En el estudio IPSOS para pacientes en 1L de CPNM no candidatos a platino, no hubo grandes diferencias en el perfil de seguridad entre los distintos grupos de edad en 1L de monoterapia con atezolizumab.

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas al departamento de Farmacovigilancia de Roche Farma (Peru) S.A.: farmacovigilancia.peru@roche.com/Teléfono: 01-630-2930.

2.9 Sobredosis
No hay información acerca de la sobredosis con atezolizumab.

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.

3. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS
3.1 Propiedades farmacodinámicas
Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, anticuerpos monoclonales e inhibidores de la PD-1/PD-L1 (Proteína 1 de muerte celular programada/ligando 1 de muerte programada). Código ATC: L01FF05

La formulación inyectable de Tecentriq contiene como principio activo atezolizumab, el cual provee de eficacia a este medicamento y hialuronidasa humana recombinante (rHuPH20), una enzima que se usa para incrementar la dispersión y absorción de principios activos co-formulados cuando se administran de forma subcutánea.

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

encuentran en las células T y las células presentadoras de antígenos suprime la actividad citotóxica de las células T, la proliferación de células T y la producción de citoquinas.

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

Eficacia clínica y seguridad

Carcinoma urotelial

Formulación intravenosa
IMvigor211 (GO29294): Ensayo clínico aleatorizado en pacientes con CU localmente avanzado o metastásico que han sido previamente tratados con quimioterapia.

Ensayo clínico fase III, (IMvigor211), abierto, multicéntrico, internacional, aleatorizado, que fue realizado para evaluar la eficacia y seguridad de atezolizumab en comparación con quimioterapia (vinflunina, docetaxel o paclitaxel a criterio del investigador) en pacientes con CU localmente avanzado o metastásico en progresión durante o tras un régimen que contuviera platino. Este estudio excluyó a los pacientes con antecedentes de enfermedad autoinmune; metástasis cerebrales activas o dependientes de la administración de corticoesteroides; administración de una vacuna viva, atenuada dentro de los 28 días previos a su entrada en el estudio; administración de agentes inmunoestimuladores sistémicos dentro de las 4 semanas previas a su entrada en el estudio o medicamentos inmunosupresores sistémicos dentro de las 2 semanas previas a su entrada en el estudio. Las evaluaciones del tumor se realizaron cada 9 semanas durante las primeras 54 semanas, y posteriormente cada 12 semanas. Las muestras de tejido tumoral se evaluaron prospectivamente para la detección de la expresión de PD-L1 en células inmunes infiltrantes de tumor (CI) y los resultados se utilizaron para definir los subgrupos de expresión de PD-L1 en los análisis descritos a continuación.

Se reclutó un total de 931 pacientes. Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) a atezolizumab o quimioterapia. La aleatorización se estratificó por quimioterapia (vinflunina vs. taxanos), niveles de expresión de PD-L1 en CI (< 5 % vs. ≥ 5 %), número de factores de riesgo pronósticos (0 vs. 1-3), y metástasis hepáticas (sí vs. no). Los factores de riesgo pronósticos incluyeron el tiempo desde la administración de la quimioterapia previa < 3 meses, el estado funcional según el ECOG > 0 y la hemoglobina < 10 g/dL.

Atezolizumab se administró a una dosis fija de 1 200 mg por perfusión intravenosa cada 3 semanas. No se permitió la reducción de dosis de atezolizumab. Los pacientes se trataron hasta la pérdida del beneficio clínico evaluada según el criterio del investigador, o hasta toxicidad inaceptable. Se administró vinflunina 320 mg/m^2 mediante perfusión intravenosa el día 1 de cada ciclo de 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Se administró paclitaxel 175 mg/m^2 por perfusión intravenosa durante 3 horas el día 1 de cada ciclo de 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Docetaxel se administró 75 mg/m^2 por perfusión intravenosa el día 1 de cada ciclo de 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Para todos los pacientes tratados, la mediana de duración de tratamiento fue de 2,8 meses para el grupo de atezolizumab; 2,1 meses para los grupos de vinflunina y paclitaxel y 1,6 meses para el grupo de docetaxel.

Las características demográficas y basales de la enfermedad en la población del análisis primario estuvieron bien balanceadas entre los diferentes grupos de tratamiento. La mediana de edad fue de 67 años (rango: 31 a 88), y el 77,1 % de los pacientes eran varones. La mayoría de los pacientes eran blancos (72,1 %), el 53,9 % de los pacientes tratados con quimioterapia recibieron vinflunina, el 71,4 % tenían al menos un factor de riesgo pronóstico desfavorable y el 28,8 % tenían metástasis hepáticas

al inicio. El 45,6 % de los pacientes presentaron un estado funcional inicial ECOG 0 y el 54,4 % ECOG1. La localización del tumor primario fue la vejiga en el 71,1 % mientras que un 25,4 % de los pacientes presentaban CU del tracto superior. Se incluyeron un 24,2 % de pacientes que habían recibido únicamente tratamiento adyuvante o neoadyuvante previo con una terapia basada en platino a la que progresaron antes de 12 meses.

En el ensayo IMvigor211 la variable primaria de eficacia es la supervivencia global (SG). Las variables secundarias de eficacia evaluadas por el investigador según el criterio de evaluación para tumores sólidos (RECIST) v1.1 son la tasa de respuesta objetiva (TRO), la supervivencia libre de progresión (SLP) y la duración de la respuesta (DR). La SG se comparó entre el grupo de tratamiento y el grupo control en las poblaciones CI2/3, CI1/2/3, y la población con ITT (Intención de tratar, es decir, en todos los participantes del estudio); estas poblaciones se analizaron utilizando un procedimiento jerárquico de secuencia fija basado en el test de log-rank estratificado bilateral 5 % como se indica a continuación: análisis 1) población CI2/3; análisis 2) población CI1/2/3; análisis 3) todos los participantes del estudio independientemente del nivel de expresión de PD-L1. El resultado de la SG en los análisis 2 y 3 sólo se podrían realizar en el caso de que el primer análisis el resultado de la SG fuese estadísticamente significativo.

La mediana de la supervivencia fue de 17 meses. En el estudio IMvigor211 los análisis primarios no alcanzaron la variable primaria de SG. En pacientes con CU localmente avanzado o metastásico previamente tratados, atezolizumab no demostró una mejora en la supervivencia estadísticamente significativa en comparación con la quimioterapia. Siguiendo el procedimiento jerárquico de análisis anteriormente especificado, la población con CI2/3 se analizó primero, con un Hazard ratio (HR) de la SG de 0,87 (IC 95 %: 0,63; 1,21; mediana de SG de 11,1 meses vs. 10,6 meses para atezolizumab y quimioterapia respectivamente). El valor p del test log-rank estratificado fue de 0,41 y, por lo tanto, los resultados se consideraron estadísticamente no significativos en esta población. Como consecuencia, no se pudieron realizar ensayos formales de significación estadística de la SG en la población CI1/2/3 o en todos los participantes del estudio, y los resultados de esos análisis se considerarán exploratorios. Los resultados más importantes de todos los participantes incluidos en el estudio se resumen en la Tabla 4. La curva de Kaplan-Meier de la SG en todos los participantes del estudio se muestra en la Figura 1.

Se realizó una actualización exploratoria del análisis de supervivencia, con una mediana de duración del seguimiento de 34 meses en la población ITT. La mediana de SG fue de 8,6 meses (IC 95 %: 7,8, 9,6) en el grupo de atezolizumab y de 8,0 meses (IC 95 %: 7,2, 8,6) en el grupo de quimioterapia con un hazard ratio de 0,82 (IC 95 %: 0,71, 0,94). En consonancia con la tendencia observada en el análisis primario de las tasas de SG a los 12 meses, se observaron tasas de SG numéricamente más altas a los 24 y 30 meses para los pacientes en el grupo de atezolizumab en comparación con el grupo de quimioterapia en la población ITT. El porcentaje de pacientes vivos a los 24 meses (estimación KM) fue del 12,7 % en el grupo de quimioterapia y del 22,5 % en el grupo de atezolizumab; y a los 30 meses (estimación KM) fue del 9,8 % en el grupo de quimioterapia y del 18,1 % en el grupo de atezolizumab.

Tabla 4. Resumen de la eficacia del ensayo (IMvigor211) en todos los participantes del estudio independientemente del nivel de expresión de PD-L1

Variable de eficacia	**Atezolizumab (n = 467)**	**Quimioterapia (n = 464)**
Variable primaria de eficacia		
SG*		
Número de muertes (%)	324 (69,4 %)	350 (75,4 %)
Mediana de duración hasta los eventos (meses)	8,6	8,0
IC 95 %	7,8; 9,6	7,2; 8,6
Hazard ratio estratificada‡ (IC 95 %)	0,85 (0,73; 0,99)	
SG a los12 meses (%)**	39,2 %	32,4 %
Variables secundaria y exploratoria		

SLP evaluada por el investigador (RECIST v1.1)		
Número de eventos (%)	407 (87,2 %)	410 (88,4 %)
Mediana de duración de SLP (meses)	2,1	4,0
IC 95 %	2,1; 2,2	3,4; 4,2
Hazard ratio estratificada (IC 95 %)	1,10 (0,95; 1,26)	
TRO evaluada por el investigador (RECIST v1.1)	n = 462	n = 461
Número de respondedores confirmados (%)	62 (13,4 %)	62 (13,4 %)
IC 95 %	10,45; 16,87	10,47; 16,91
Número de respuestas completas (%)	16 (3,5 %)	16 (3,5 %)
Número de respuestas parciales (%)	46 (10,0 %)	46 (10,0 %)
Número de enfermedades estables (%)	92 (19,9 %)	162 (35,1 %)
DR evaluada por el investigador (RECIST v1.1)	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 = supervivencia libre de progresión; RECIST = Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos v1.1.

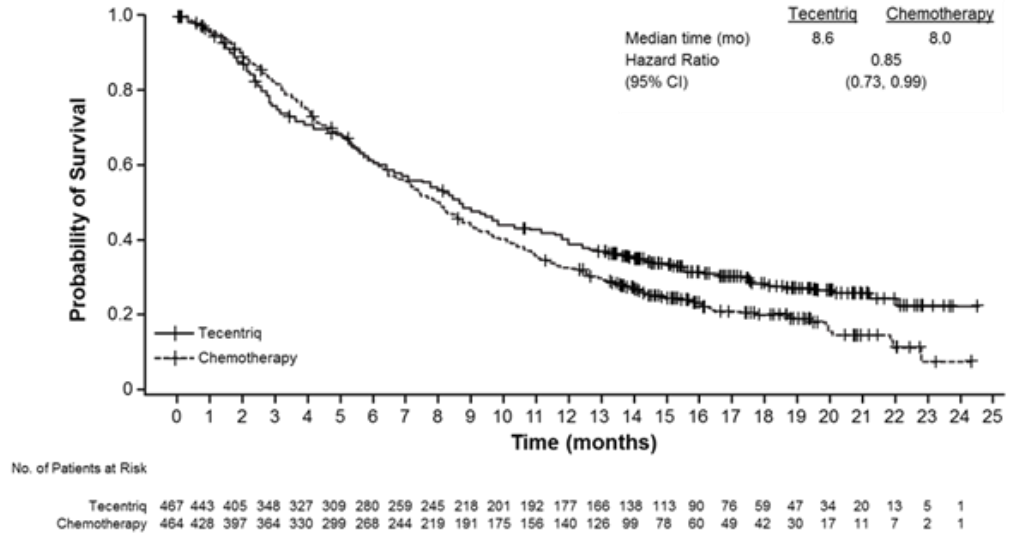
[*] En el análisis de SG en toda la población basado en el test de log-rank estratificado y el resultado que proporciona únicamente con fines descriptivos (p = 0,0378); de acuerdo con la jerarquía de análisis preespecificada, el valor de p para el análisis de la SG en todos los sujetos del estudio no puede considerarse estadísticamente significativo.

[‡] Estratificado por quimioterapia (vinflunina vs. taxano), estatus de CI (< 5 % vs. ≥ 5 %), número de factores de riesgo pronósticos (0 vs. 1-3) y metástasis hepáticas (sí vs. no).

[**] Basado en la estimación de Kaplan-Meier.

[***] Las respuestas se mantienen en el 63 % de los respondedores en el grupo de atezolizumab y en el 21 % de los respondedores en el grupo de quimioterapia.

Figura 1: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia global (IMvigor211)



IMvigor210 (GO29293): Ensayo de grupo único en pacientes con carcinoma urotelial que no fueron tratados previamente y que fueron considerados no aptos para la terapia con cisplatino y en pacientes con carcinoma urotelial previamente tratados con quimioterapia

Ensayo clínico de fase II, IMvigor210, multicéntrico, internacional, de dos cohortes, con un solo grupo, en pacientes con CU localmente avanzado o metastásico (también conocido como cáncer urotelial de vejiga).

El estudio incluyó un total de 438 pacientes y tuvo dos cohortes de pacientes. La Cohorte 1 incluyó

pacientes con CU localmente avanzado o metastásico no tratados previamente, que fueron considerados no aptos para la quimioterapia basada en cisplatino o que tuvieron progresión de la enfermedad al menos 12 meses después del tratamiento con un régimen de quimioterapia neoadyuvante o adyuvante que contenga platino. La Cohorte 2 incluyó pacientes que recibieron al menos un régimen de quimioterapia basada en platino para el CU localmente avanzado o metastásico o tuvieron progresión de la enfermedad en los 12 meses de tratamiento con un régimen de quimioterapia neoadyuvante o adyuvante que contenga platino.

En la Cohorte 1, fueron tratados 119 pacientes con atezolizumab 1 200 mg por perfusión intravenosa cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad. La mediana de edad fue de 73 años. La mayoría de los pacientes fueron hombres (81 %), y la mayoría de los pacientes eran de raza blanca (91 %).

La Cohorte 1, incluyó a 45 pacientes (38 %) con estado funcional ECOG de 0, 50 pacientes (42 %) con estado funcional ECOG de 1, y 24 pacientes (20 %) con estado funcional ECOG de 2, 35 pacientes (29 %) sin factores de riesgo de Bajorin (estado funcional ECOG ≥ 2 y metástasis visceral), 66 pacientes (56 %) con un factor de riesgo de Bajorin y 18 pacientes (15 %) con dos factores de riesgo de Bajorin, 84 pacientes (71 %) con deterioro de la función renal (tasa de filtración glomerular (TFG) < 60 mL/min), y 25 pacientes (21 %) con metástasis hepática.

La variable primaria de eficacia para la Cohorte 1 fue la tasa de respuesta objetiva (TRO) confirmada según la evaluación de un comité de revisión independiente (CRI) usando RECIST v1.1.

El análisis primario se realizó cuando todos los pacientes tenían al menos 24 semanas de seguimiento. La mediana de duración de tratamiento fue de 15,0 semanas y la mediana de duración del seguimiento de la supervivencia fue de 8,5 meses en todos los sujetos del estudio. Se mostraron TRO evaluadas por el CRI mediante RECIST v1.1 clínicamente significativas; sin embargo, cuando se comparó con una tasa de respuesta de control histórico preestablecida del 10 %, no se alcanzó significación estadística para la variable primaria. Las TRO confirmadas por CRI-RECIST v1.1 fueron del 21,9 % (IC 95 %: 9,3; 40,0) en pacientes con expresión de PD-L1 ≥ 5 %, 18,8 % (IC 95 %: 10,9; 29,0) en pacientes con expresión de PD-L1 ≥ 1 %, y 19,3 % (IC 95 %: 12,7; 27,6) en todos los participantes del estudio independientemente del nivel de expresión de PD-L1. No se alcanzó la mediana de duración de la respuesta (DR) en ningún subgrupo de expresión de PD-L1 ni en la población de todos los participantes incluidos en el estudio independientemente del nivel de expresión de PD-L1. La SG no fue madura con una proporción de eventos por paciente de aproximadamente el 40 %. La mediana de SG para todos los subgrupos de pacientes (expresión de PD-L1 ≥ 5 % y ≥ 1 %) y en la de todos los participantes del estudio independientemente del nivel de expresión de PD-L1, fue de 10,6 meses.

Se realizó un análisis actualizado con una mediana de duración del seguimiento de la supervivencia de 17,2 meses para la Cohorte 1 y se resume en la Tabla 5. No se alcanzó la mediana de DR en ningún subgrupo de expresión de PD-L1 ni en la de todos los sujetos del estudio.

Tabla 5. Resumen de la eficacia actualizada (cohorte 1 del ensayo IMvigor210)

Variable de eficacia	**Expresión de PD-L1 de ≥ 5 % en CI**	**Expresión de PD-L1 de ≥ 1 % en CI**	**Todos los participantes del estudio**
TRO (evaluado por CRI; RECIST v1.1)	n = 32	n = 80	n = 119
N° de respondedores (%)	9 (28,1 %)	19 (23,8 %)	27 (22,7 %)
IC 95 %	13,8; 46,8	15,0; 34,6	15,5; 31,3
N° de respuestas completas (%)	4 (12,5 %)	8 (10,0 %)	11 (9,2 %)
IC 95 %	(3,5; 29,0)	(4,4; 18,8)	(4,7; 15,9)
N° de respuestas parciales (%)	5 (15,6 %)	11 (13,8 %)	16 (13,4 %)
IC 95 %	(5,3; 32,8)	(7,1; 23,3)	(7,9; 20,9)
DR (evaluado por CRI; RECIST v1.1)	n = 9	n = 19	n = 27

Pacientes con evento (%)	3 (33,3 %)	5 (26,3 %)	8 (29,6 %)
Mediana (meses) (IC 95 %)	NE (11,1; NE)	NE (NE)	NE (14,1; NE)
SLP (evaluado por CRI; RECIST v1.1)	n = 32	n = 80	n = 119
Pacientes con evento (%)	24 (75,0 %)	59 (73,8 %)	88 (73,9 %)
Mediana (meses) (IC 95 %)	4,1 (23; 11,8)	2,9 (2,1; 5,4)	2,7 (2,1; 4,2)
SG	n = 32	n = 80	n = 119
Pacientes con 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 SG a los 12 meses (%)	52,4 %	54,8 %	57,2 %

IC = intervalo de confianza; DR = duración de la respuesta; CI = células inmunes infiltrantes de tumor; CRI = comité de revisión independiente; NE = no estimable; TRO = tasa de respuesta objetiva; SG = supervivencia global; SLP = supervivencia libre de progresión; RECIST = Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos v1.1.

En el momento del análisis final de la cohorte 1, la mediana de tiempo de seguimiento de supervivencia de los pacientes fue de 96,4 meses. La mediana de la SG fue de 12,3 meses (IC: 95 %: 6,0, 49,8) en pacientes con expresión de PD-L1 ≥ 5 % (pacientes incluidos en la indicación terapéutica).

En la Cohorte 2, las variables coprimarias de la eficacia fueron TRO confirmada evaluado por CRI utilizando RECIST v1.1 y TRO evaluada por el investigador de acuerdo al criterio de los RECIST Modificado (mRECIST). En la Cohorte 2, 310 pacientes fueron tratados con una dosis de atezolizumab de 1 200 mg por vía intravenosa cada 3 semanas hasta la pérdida del beneficio clínico. El análisis primario de la Cohorte 2 se realizó cuando todos los pacientes tenían al menos 24 semanas de seguimiento. El estudio alcanzó sus variables coprimarias en la Cohorte 2, demostrando TRO por RECIST v1.1 evaluado por el CRI y mRECIST evaluado por el investigador estadísticamente significativas en comparación con una tasa de respuesta de control histórico preestablecida del 10 %.

Se realizó además un análisis con una mediana de duración del seguimiento de la supervivencia de 21,1 meses para la Cohorte 2. La TRO confirmada por CRI-RECIST v1.1 fue de 28,0 % (IC 95 %: 19,5; 37,9) en pacientes con expresión de PD-L1 ≥ 5 %, de 19,3 % (IC 95 %: 14,2; 25,4) en pacientes con expresión de PD-L1 ≥ 1 %, y de 15,8 % (IC 95 %: 11,9; 20,4) en todos los participantes del estudio independientemente del nivel de expresión de PD-L1. La TRO confirmada evaluada por el investigador según mRECIST fue de 29,0 % (IC 95 %: 20,4; 38,9) en pacientes con expresión de PD-L1 ≥ 5 %, de 23,7 % (IC 95 %: 18,1; 30,1) en pacientes con expresión de PD-L1 ≥ 1 %, y de 19,7 % (IC 95 %: 15,4; 24,6) en todos los participantes del estudio independientemente del nivel de expresión de PD-L1. La tasa de respuesta completa por CRI-RECIST v1.1 en la población total fue del 6,1 % (IC 95 %: 3,7; 9,4). Para la Cohorte 2, la mediana de DR no se alcanzó en ninguno de los subgrupos de expresión de PD-L1 ni en la de todos los participantes del estudio independientemente del nivel de expresión de PD-L1, sin embargo, se alcanzó en pacientes con expresión de PD-L1 < 1 % (13,3 meses; IC 95 % 4,2; NE). La tasa de SG a los 12 meses fue del 37 % en todos los sujetos del estudio independientemente del nivel de expresión de PD-L1.

En el momento del análisis final de la cohorte 2, la mediana de tiempo de seguimiento de supervivencia de los pacientes fue de 46,2 meses. La mediana de SG fue de 11,9 meses (IC: 95 %: 9,0, 22,8) en pacientes con expresión de PD-L1 ≥ 5 %, de 9,0 meses (IC 95 %: 7,1-11,1) en pacientes con expresión de PD-L1 ≥ 1 % y de 7,9 meses (IC 95 %: 6,7-9,3) en todos los participantes del estudio independientemente del nivel de expresión de PD-L1.

IMvigor 130 (WO30070): Estudio de fase III de atezolizumab en monoterapia y en combinación con quimioterapia basada en platino en pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico que no han sido previamente tratados

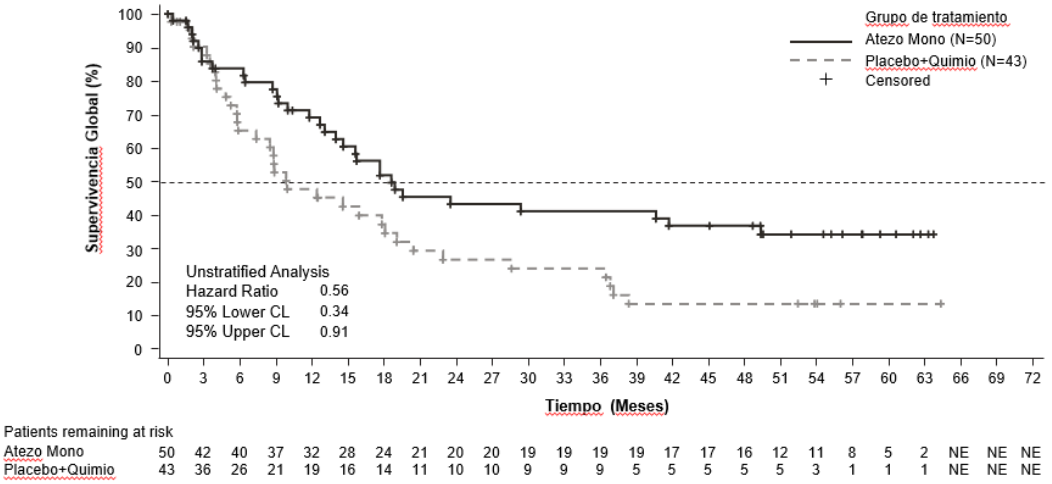
Estudio de fase III multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo, parcialmente ciego (grupos A y C únicamente), IMvigor 130, se llevó a cabo para evaluar la eficacia y seguridad de atezolizumab +

quimioterapia basada en platino (es decir, cisplatino o carboplatino con gemcitabina), grupo A, o atezolizumab en monoterapia (grupo B abierto) en comparación con placebo + quimioterapia basada en platino (grupo C) en pacientes con CU localmente avanzado o metastásico no tratados previamente con terapia sistémica previa en el contexto metastásico. Las variables co-primarias de eficacia fueron supervivencia libre de progresión (SLP) medida por investigador del grupo A en comparación con grupo C, y supervivencia global (SG) se comparaba el grupo A versus grupo C y posteriormente grupo B versus grupo C en base al resultado del análisis jerárquico establecido. La supervivencia global no fue estadísticamente significativa para la comparación del grupo A versus grupo C y, por tanto, no pudieron realizarse más análisis formales de los resultados dado el orden jerárquico predefinido.

En base a la recomendación del Comité independiente de Monitorización de datos (iDMC) después de una revisión temprana de los datos de supervivencia, se paró la inclusión de los pacientes con baja expresión de PDL1 (menos del 5 % de células teñidas por inmunohistoquímica utilizando el test de Ventana PD-L1 (SP142)) en el grupo de atezolizumab en monoterapia, después de observar un descenso en la supervivencia global de ese subgrupo en un análisis inicial que no estaba planificado, sin embargo, esto ocurrió cuando la mayoría de los pacientes ya estaban incluidos.

De los 719 pacientes incluidos en los grupos de atezolizumab en monoterapia (n = 360) y de quimioterapia sola (n = 359), 50 y 43 pacientes respectivamente fueron no elegibles a cisplatino según los criterios de Galsky y con tumores con expresión alta de PD-L1 (tinción positiva para PD-L1 ≥ 5 % en células inmunes por inmunohistoquímica utilizando el test de Ventana PD-L1 (SP142). En un análisis exploratorio en este subgrupo de pacientes, el HR no estratificado para supervivencia global fue 0,56 (IC del 95 %: 0,34; 0,91). La mediana de supervivencia global fue 18,6 meses (IC del 95 %: 14,0; 49,4) en el grupo de atezolizumab en monoterapia comparado con 10,0 meses (IC del 95 %: 7,4; 18,1) en el grupo de quimioterapia sola (ver Figura 2).

Figura 2: Kaplan-Meier Plot de Supervivencia Global en pacientes no aptos para recibir cisplatino cuyos tumores expresan PD-L1 alto (Grupo B vs. Grupo C)



Cáncer de pulmón no microcítico

Tratamiento adyuvante para estadio temprano de CPNM

Formulación intravenosa

IMpower010 (GO29527): Estudio de fase III aleatorizado en pacientes con CPNM resecado tras quimioterapia basada en cisplatino

IMpower010 (GO29527) ensayo de fase III, abierto, aleatorizado, multicéntrico se realizó para evaluar la eficacia y seguridad de atezolizumab para el tratamiento adyuvante en pacientes con estadio IB (tumores ≥ 4 cm)-IIIA de CPNM (según el sistema de estadificación del American Joint Committee on Cancer (AJCC)/International Union for Cancer Control (UICC), 7 edición).

Los siguientes criterios de selección definen a los pacientes con alto riesgo de recidiva que se incluyen en la indicación terapéutica y reflejan la población de pacientes con estadio II-IIIA según el sistema de estadificación de la 7ª edición:

Tamaño del tumor ≥ 5 cm; o tumores de cualquier tamaño que se acompañan de un estado N1 o N2; o tumores que son invasivos de las estructuras torácicas (invaden directamente la pleura parietal, la pared torácica, el diafragma, el nervio frénico, la pleura mediastínica, el pericardio parietal, el mediastino, el corazón, los grandes vasos, la tráquea, el nervio laríngeo recurrente, el esófago, el cuerpo vertebral, la carina); o tumores que afectan al bronquio principal < 2 cm distal a la carina pero sin afectación de la carina; o tumores que se asocian a atelectasia o neumonitis obstructiva de todo el pulmón; o tumores con nódulo(s) separado(s) en el mismo lóbulo o en un lóbulo ipsilateral diferente al primario.

El estudio no incluye pacientes con estatus N2 con tumores que invadían el mediastino, el corazón, los grandes vasos, la tráquea, el nervio laríngeo recurrente, el esófago, el cuerpo vertebral, la carina, o con nódulos tumorales separados en un lóbulo ipsilateral diferente.

Se incluyeron un total de 1 280 pacientes que se sometieron a una resección completa del tumor y fueron elegibles para recibir hasta 4 ciclos de quimioterapia basada en cisplatino. Los regímenes de quimioterapia con cisplatino se describen en la Tabla 6.

Tabla 6. Regímenes de quimioterapia adyuvante (IMpower010)

Quimioterapia adyuvante basada en cisplatino: Cisplatino 75 mg/m^2 intravenoso el día 1 de cada ciclo de 21 días con uno de los siguientes regímenes de tratamiento	Vinorelbina 30 mg/m^2 intravenosa, días 1 y 8
	Docetaxel 75 mg/m^2 intravenoso día 1
	Gemcitabina 1 250 mg/m^2 intravenosa días 1 y 8
	Pemetrexed 500 mg/m^{2}intravenoso, día 1 (no escamosos)

Después de completar la quimioterapia basada en cisplatino (hasta 4 ciclos) un total de 1 005 pacientes fueron aleatorizados en un ratio 1:1 a recibir atezolizumab (grupo A) o la mejor terapia soporte (BSC) (grupo B). Atezolizumab fue administrado a una dosis fija de 1 200 mg mediante una perfusión intravenosa cada 3 semanas, durante 16 ciclos a menos que hubiese recidiva de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La aleatorización se estratifico en función del sexo, estadio de la enfermedad, histología, y expresión de PD-L1.

Los pacientes fueron excluidos en caso de antecedentes de enfermedad autoinmune, administración de una vacuna con virus vivos atenuados en los 28 días previos a la aleatorización, administración de fármacos inmunoestimuladores sistémicos en las 4 semanas previas o medicamentos inmunosupresores sistémicos en las 2 semanas previas a la aleatorización Las evaluaciones del tumor se realizaron al inicio de la fase de aleatorización y cada 4 meses durante el primer año después del ciclo 1, día 1, y luego cada 6 meses hasta el quinto año, y después anualmente.

Las características demográficas y las características basales de la enfermedad en la población ITT estaban bien equilibradas entre los grupos de tratamiento. La mediana de edad fue de 62 años (rango: 26 a 84) y el 67 % de los pacientes fueron del sexo masculino. La mayoría de los pacientes eran de raza blanca (73 %), el 24 % asiáticos. La mayor parte de los pacientes eran fumadores o lo habían sido (78 %) y con estado funcional ECOG 0 (55 %) o 1 (44 %). En general el estadio de la enfermedad era el 12 % de los pacientes estadio IB, el 47 % estadio II y el 41 % estadio IIIA. El porcentaje de pacientes que tenían tumores con una expresión de PD-L1 ≥ 1 % y ≥ 50 % en CT, medida por el ensayo VENTANA

PD-L1 (SP263), fue del 55 % y el 26 %, respectivamente.

La variable primaria de eficacia fue supervivencia libre de enfermedad (SLE) evaluada por el investigador. La SLE se definió como el tiempo transcurrido desde la fecha de aleatorización hasta la fecha de aparición de cualquiera de los siguientes factores: primera recidiva documentada de la enfermedad, nuevo CPNM primario o fallecimiento por cualquier causa, lo que ocurra primero. La variable de eficacia primaria fue evaluar la SLE en la población de pacientes con PD-L1 ≥ 1 % de CT estadio II-IIIA. Las variables de eficacia secundarios fueron evaluar la SLE en la población de pacientes con PD-L1 ≥ 50 % de CT en estadio II-IIIA y la supervivencia global (SG) en la población ITT.

En el momento del análisis intermedio de SLE, el estudio alcanzo la variable primaria. En el análisis de los pacientes con PD-L1 ≥ 50 % CT estadios II-IIIA sin mutaciones EGFR o reordenamiento ALK (n = 209) se demostró un beneficio clínicamente significativo en SLE en el grupo de atezolizumab comparado con el grupo de mejor terapia soporte. Los resultados fueron consistentes en el momento del análisis final de la SLE, con una mediana de tiempo de seguimiento de 65 meses.

Los principales resultados de eficacia SLE y OS para la población PD-L1 ≥ 50 % CT estadios II-IIIA sin mutaciones EGFR o reordenamiento ALK, están incluidos en la Tabla 7. La curva de Kaplan-Meier para SLE está en la Figura 3.

Tabla 7. Resumen de resultados de eficacia para la población PD-L1 ≥ 50 % CT estadios II-IIIA sin mutaciones EGFR o reordenamiento ALK (IMpower010)

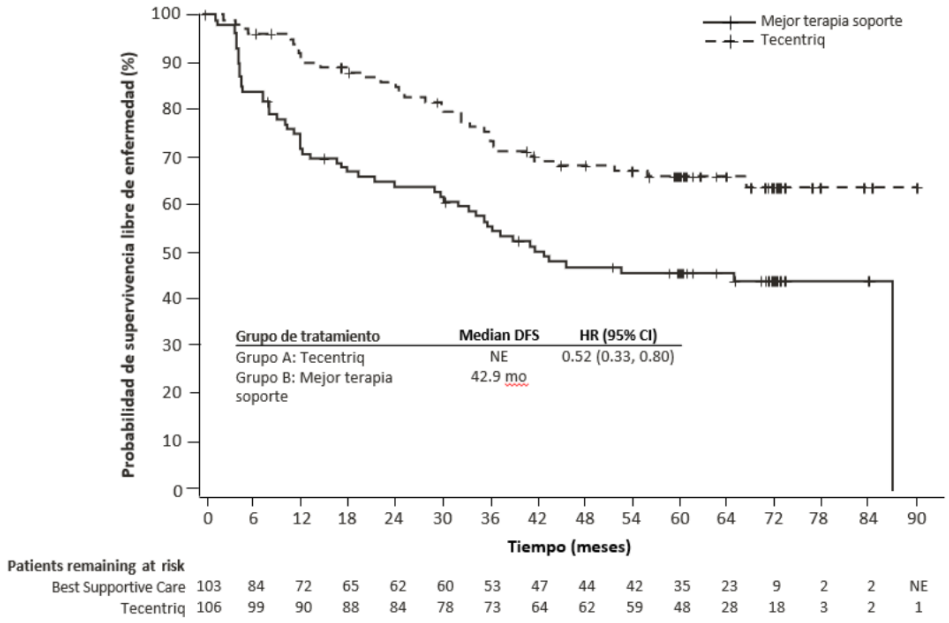
Variable de eficacia	**Grupo A** (Atezolizumab)	**Grupo B** (Mejor terapia soporte)
SLE evaluada por investigador	n = 106	n = 103
No. de acontecimientos (%)	34 (32,1 %)	55 (53,4 %)
Mediana de duración de SLE (meses)	NE	42,9
IC 95 %	(NE)	(32,0-NE)
Hazard ratio estratificado (IC 95 %)	0,52 (0,33; 0,80)	
SG[*]	n = 106	n = 103
Nº. de acontecimientos (%)	22 (20,8 %)	41 (39,8 %)
Mediana de duración de SLE (meses)	NE	87,1
IC 95 %	(NE)	(72,0, NE)
Hazard ratio estratificado[ǂ] (IC 95 %)	0,47 (0,28; 0,80)	

SLE = Supervivencia Libre de Enfermedad; IC = intervalo de confianza; NE = no estimable

[*] *Actualización de los datos de análisis de SLE y SG con punto de corte clínico a 26 de enero de 2024*

[ǂ] *Estratificado por estadio, sexo e histología*

Figura 3. Curva Kaplan-Meier para supervivencia libre de enfermedad en población PD-L1 ≥ 50 % CT estadios II-IIIA sin mutaciones EGFR o reordenamiento ALK (IMpower010)



La mejoría observada en SLE en el grupo de atezolizumab comparada con el grupo de mejor terapia de soporte se mostró de forma consistente en la mayoría de los subgrupos preespecificados en la población de pacientes con PD-L1 ≥ 50 % de CT estadio II-IIIA sin mutaciones EGFR o reordenamientos ALK, incluyendo tanto a los pacientes con CPNM no escamoso (HR no estratificado de 0,40, IC del 95 %: 0,23, 0,70; mediana de SLE NE frente a 36,8 meses) como a los pacientes con CPNM escamoso (HR no estratificado de 0,67, IC del 95 %: 0,34, 1,32; mediana de SLE no se pudo estimar).

Tratamiento de primera línea para CPNM avanzado

Formulación intravenosa

IMpower150 (GO29436): ensayo en combinación con paclitaxel y carboplatino con o sin bevacizumab, aleatorizado de fase III en pacientes con CPNM no escamoso metastásico que no han sido tratados previamente con quimioterapia.
IMpower150, ensayo de fase III abierto, aleatorizado, multicéntrico e internacional, se realizó para evaluar la eficacia y seguridad de atezolizumab en combinación con paclitaxel y carboplatino, con o sin bevacizumab, en pacientes con CPNM no escamoso metastásico que no habían sido tratados previamente con quimioterapia.

Los pacientes fueron excluidos en caso de antecedentes de enfermedad autoinmune, administración de una vacuna con virus vivos atenuados en los 28 días previos a la aleatorización, administración de fármacos inmunoestimuladores sistémicos en las 4 semanas previas o medicamentos inmunosupresores sistémicos en las 2 semanas previas a la aleatorización, metástasis en el SNC activas o no tratadas, infiltración tumoral clara en grandes vasos torácicos o cavitación clara de lesiones pulmonares observadas en las pruebas de diagnóstico por imagen. Se llevaron a cabo evaluaciones tumorales cada 6 semanas durante las primeras 48 semanas tras el día 1 del ciclo 1 y cada 9 semanas en adelante. Se evaluaron muestras tumorales para la expresión de PD-L1 en las células tumorales (CT) y células inmunes infiltrantes del tumor (CI)y los resultados se utilizaron para definir los subgrupos de expresión de PD-L1 para los análisis descritos a continuación.

Se incluyó a un total de 1 202 pacientes, que fueron aleatorizados (1:1:1) a recibir uno de los regímenes de tratamiento descritos en la Tabla 8. La aleatorización se estratificó por sexo, presencia de metástasis hepáticas y expresión tumoral de PD-L1 en CT y CI.

Tabla 8. Regímenes de tratamiento intravenoso (IMpower150)

Régimen de tratamiento	Inducción (cuatro o seis ciclos de 21 días)	Mantenimiento (ciclos de 21 días)
A	Atezolizumab[a] (1 200 mg) + paclitaxel (200 mg/m^2)[b,c] + carboplatino[c] (AUC 6)	Atezolizumab[a] (1 200 mg)
B	Atezolizumab[a] (1 200 mg) + bevacizumab[d] (15 mg/kg pc) + paclitaxel (200 mg/m^2)[b,c] + carboplatino[c] (AUC 6)	Atezolizumab[a] (1 200 mg) + bevacizumab[d] (15 mg/kg pc)
C	Bevacizumab[d] (15 mg/kg pc) + paclitaxel (200 mg/m^2)[b,c] + carboplatino[c] (AUC 6)	Bevacizumab[d] (15 mg/kg pc)

[a] Atezolizumab se administra hasta pérdida del beneficio clínico, según la evaluación del investigador.
[b] La dosis inicial de paclitaxel en los pacientes de raza/etnia asiática fue de 175 mg/m^2 debido a que el nivel global de toxicidad hematológica era más alta en los pacientes de países asiáticos que en los que provenían de países no asiáticos.
[c] Paclitaxel y carboplatino se administran hasta terminar 4 o 6 ciclos, progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable, lo que ocurra antes.
[d] Bevacizumab se administra hasta progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable.

Las características demográficas y las características basales de la enfermedad de la población de estudio estaban bien equilibradas en los diferentes grupos de tratamiento. La mediana de edad fue de 63 años (rango: 31 a 90) y el 60 % de los pacientes eran de sexo masculino. La mayoría de los pacientes eran de raza blanca (82 %). Aproximadamente el 10 % de los pacientes presentaba mutación conocida de EGFR, el 4 % tenía reordenamientos conocidos de ALK, el 14 % tenía metástasis hepática en el momento basal y la mayoría de los pacientes eran fumadores o exfumadores (80 %). El estado funcional ECOG basal era 0 (43 %) o 1 (57 %). El 51 % de los tumores de los pacientes tenía expresión para PD-L1 ≥ 1 % TC o ≥ 1 % IC y el 49 % de los tumores de los pacientes tenía expresión para PD-L1 de < 1 % TC y < 1 % IC.

En el momento del análisis final de la SLP, los pacientes habían sido objeto de seguimiento durante una mediana de 15,3 meses. La población ITT, incluidos los pacientes con mutaciones de EGFR o reordenamientos de ALK que deberían haber recibido tratamiento previamente con inhibidores de tirosina quinasa, mostró una mejora clínicamente significativa de la SLP en el grupo B en comparación con el grupo C (HR: de 0,61, [95 %: 0,52, 0,72], mediana de la SLP, 8,3 frente a 6,8 meses).

En el momento del análisis intermedio de la SG, los pacientes habían sido objeto de seguimiento durante una mediana de 19,7 meses. Los resultados clave de este análisis, así como un análisis de SLP actualizado en la población ITT se resumen en las Tablas 9 y 10. La curva de Kaplan-Meier de SG en la población ITT se presenta en la Figura 4. En la Figura 5 se resumen los resultados de SG en los subgrupos de ITT y PD-L1. Los resultados actualizados de la SLP se presentan también en las Figuras 6 y 7.

Tabla 9. Resumen de la eficacia actualizada en población ITT (IMpower150)

Variable de eficacia	Grupo A (Atezolizumab + Paclitaxel + Carboplatino)	Grupo B (Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatino)	Grupo C (Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatino)
Variables secundarias[#]			
SLP evaluada por el investigador (RECIST v1.1)[*]	n = 402	n = 400	n = 400
N° de acontecimientos (%)	330 (82,1 %)	291 (72,8 %)	355 (88,8 %)
Mediana de la duración de la SLP	6,7	8,4	6,8

(meses)			
IC 95 %	(5,7; 6,9)	(8,0; 9,9)	(6,0; 7,0)
Hazard ratio estratificada‡ ^ (IC 95 %)	0,91 (0,78; 1,06)	0,59 (0,50; 0,69)	---
Valor de p[1,2]	0,2194	< 0,0001	
SLP a 12 meses (%)	24	38	20
Análisis intermedio de la SG*	n = 402	n = 400	n = 400
N° de muertes (%)	206 (51,2 %)	192 (48,0 %)	230 (57,5 %)
Mediana del tiempo hasta los acontecimientos (meses)	19,5	19,8	14,9
IC 95 %	(16,3; 21,3)	(17,4; 24,2)	(13,4; 17,1)
Hazard ratio estratificada‡ ^ (IC 95 %)	0,85 (0,71; 1,03)	0,76 (0,63; 0,93)	---
Valor de p [1,2]	0,0983	0,006	
SG a 6 meses (%)	84	85	81
SG a 12 meses (%)	66	68	61
Mejor respuesta global evaluada por el investigador[3*] (RECIST 1.1)	n = 401	n = 397	n = 393
N° de pacientes con respuesta (%)	163 (40,6 %)	224 (56,4 %)	158 (40,2 %)
IC 95 %	(35,8; 45,6)	(51,4; 61,4)	(35,3; 45,2)
N° de respuestas completas (%)	8 (2,0 %)	11 (2,8 %)	3 (0,8 %)
N° de respuestas parciales (%)	155 (38,7 %)	213 (53,7 %)	155 (39,4 %)
DOR* evaluada por el investigador (RECIST v1.1)	n = 163	n = 224	n = 158
Mediana en meses	8,3	11,5	6,0
IC 95 %	(7,1; 11,8)	(8,9; 15,7)	(5,5; 6,9)

 # Las variables primarias de eficacia fueron la SLP y la SG que se analizaron en la población ITT (WT-wild-type) sin mutaciones, excluyendo a los pacientes con mutaciones EGFR o reordenamientos de ALK

[1]Basado en la prueba del orden logarítmico estratificada

[2] Para fines informativos; en la población ITT, las comparaciones entre el Grupo B y el Grupo C, así como entre el Grupo A y el Grupo C no se probaron formalmente conforme a la jerarquía de análisis predeterminada

[3] Mejor respuesta global para la respuesta completa y la respuesta parcial

‡ Estratificado por sexo, presencia de metástasis hepáticas y expresión tumoral de PD-L1 en CT y CI

^El Grupo C es el grupo de comparación para todos los hazard ratios

**Los análisis de SLP actualizados y análisis intermedio de SG a fecha de corte 22 de enero de 2018*

SLP = supervivencia libre de progresión; RECIST = Criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos, v1.1. IC = intervalo de confianza; DOR = duración de la respuesta; SG = supervivencia global.

Tabla 10. Resumen de la eficacia actualizada para el Grupo A en comparación con el Grupo B en la población ITT (IMpower150)

Variable de eficacia	**Grupo A (Atezolizumab + Paclitaxel + Carboplatino)**	**Grupo B (Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatino)**
SLP evaluada por el investigador (RECIST v1.1)	n = 402	n = 400
N° de acontecimientos (%)	330 (82,1 %)	291 (72,8 %)
Mediana de la duración de la SLP (meses)	6,7	8,4
95 % IC	(5,7; 6,9)	(8,0; 9,9)
Hazard ratio estratificada‡^ (IC 95 %)	0,67 (0,57, 0,79)	
Valor de p [1,2]	< 0,0001	
Análisis intermedio de la SG*	n = 402	n = 400
N° de muertes (%)	206 (51,2 %)	192 (48,0 %)
Mediana tiempo hasta acontecimientos (meses)	19,5	19,8
IC 95 %	(16,3; 21,3)	(17,4; 24,2)
Hazard ratio estratificada‡^ (IC 95 %)	0,90 (0,74; 1,10)	
Valor de p [1,2]	0,3000	

[1]Basado en la prueba del orden logarítmico estratificada

[2] Para fines informativos; en la población ITT, las comparaciones entre el Grupo A y el Grupo B no se incluyeron en la jerarquía de análisis predeterminada

‡ *Estratificado por sexo, presencia de metástasis hepáticas y expresión tumoral de PD-L1 en CT y CI*
* *Los análisis de SLP actualizados y análisis intermedio de SG a fecha de corte 22 de enero de 2018*
^ *El Grupo A es el grupo de comparación para todos los hazard ratios*

Figura 4: Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia global en la población ITT (IMpower150)

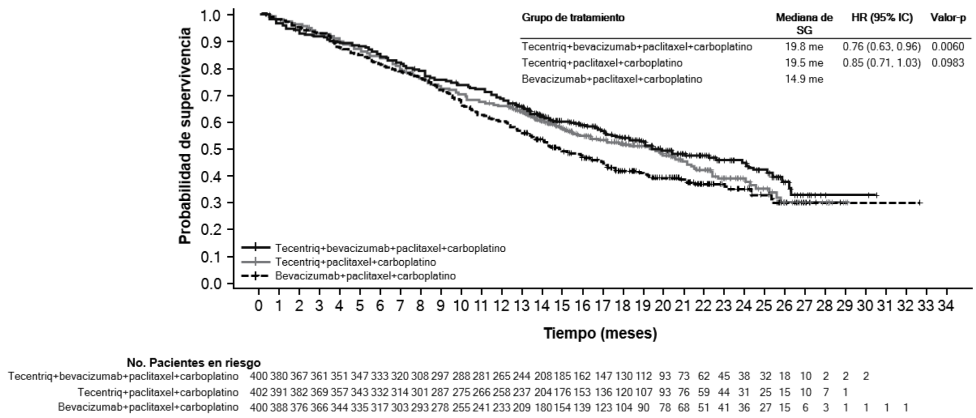


Figura 5: Forest plot de la supervivencia global por expresión de PD-L1 en la población ITT, Grupo B frente a C (IMpower150)

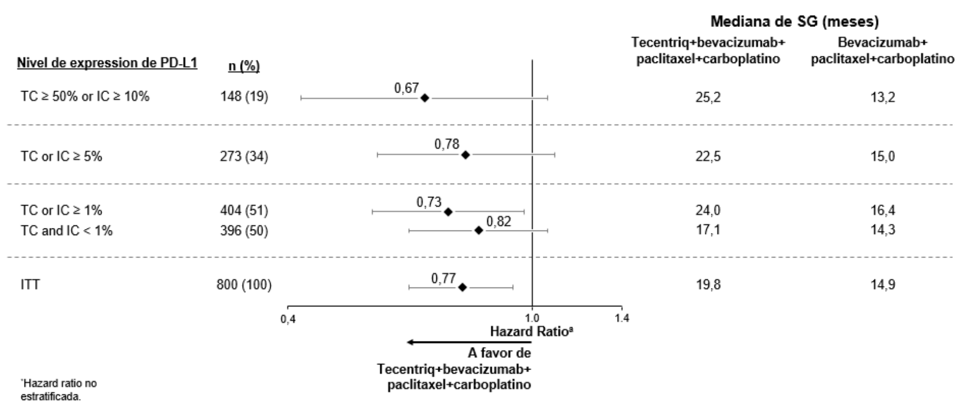


Figura 6: Curva de Kaplan-Meier de la SLP en la población ITT (IMpower150)

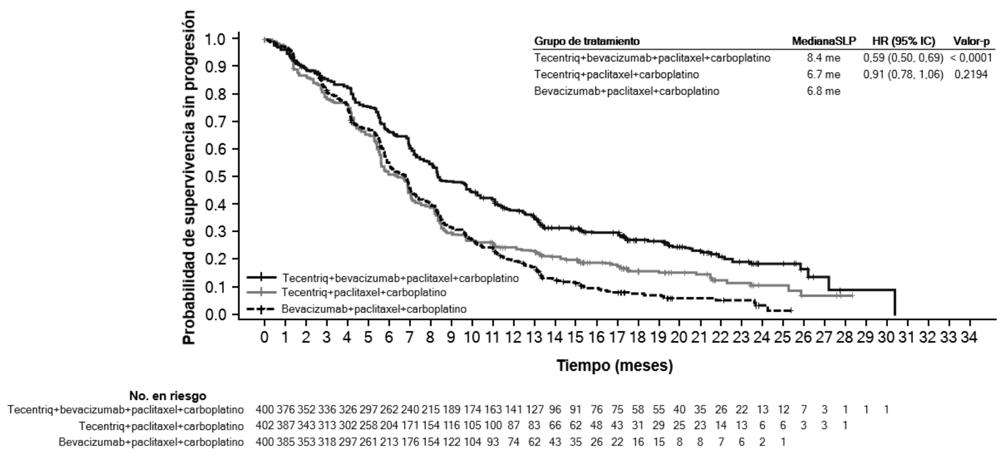
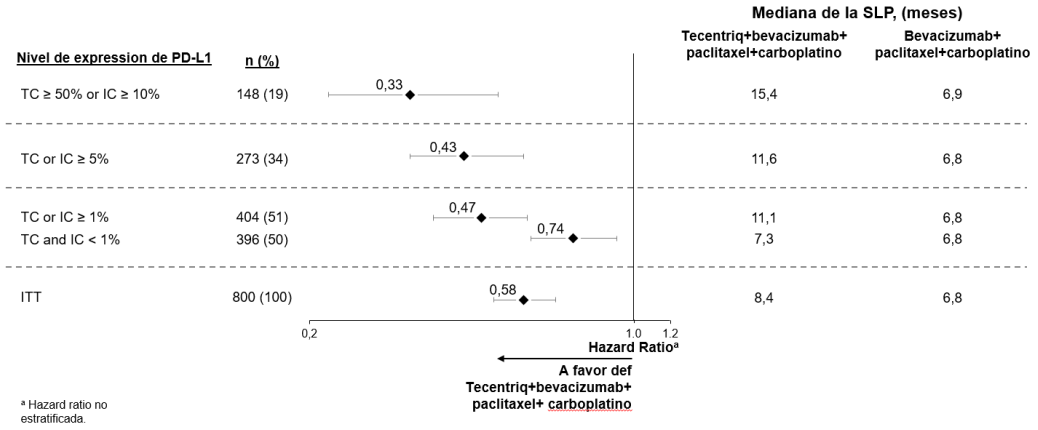


Figura 7: Forest plot de la supervivencia libre de progresión por expresión de PD-L1 en la población ITT, Grupo B frente a C (IMpower150)



En el grupo B en comparación con el C, en el análisis intermedio de la SG, los subgrupos predeterminados revelaron una mejora de la SG en pacientes con mutaciones EGFR o reordenamiento de ALK (hazard ratio [HR] de 0,54, 95 % IC: 0,29, 1,03; mediana de SG no alcanzada frente a. 17,5 meses) y metástasis hepáticas (HR de 0,52, 95 % IC: 0,33, 0,82; mediana de la SG 13,3 frente a 9,4 meses). También se observaron mejoras de la SLP en los pacientes con mutaciones de EGFR o reordenamientos de ALK (HR de 0,55, 95 % IC: 0,35, 0,87; mediana de SLP 10,0 vs. 6,1 meses) y metástasis hepáticas (HR de 0,41, 95 % IC: 0,26, 0,62; mediana de SLP 8,2 frente a. 5,4 meses) para pacientes en los subgrupos de edades < 65 y ≥ 65 respectivamente. Los datos en pacientes ≥ 75 años son muy limitados para extraer conclusiones en esta población. No se planificaron análisis estadísticos para todos los subgrupos.

IMpower130 (GO29537): Ensayo clínico de fase III aleatorizado en combinación con nab-paclitaxel y carboplatino en pacientes con CPNM metastásico no escamoso no tratados previamente con quimioterapia.
Un ensayo clínico de fase III, GO29537 (IMpower130), aleatorizado, abierto, fue llevado a cabo para evaluar la eficacia y la seguridad de atezolizumab en combinación con nab-paclitaxel y carboplatino, en pacientes con CPNM metastásico no escamoso no tratados previamente con quimioterapia. Los pacientes con mutaciones EGFR o reordenamientos ALK deben haber sido previamente tratados con inhibidores de la tirosina quinasa.

Los pacientes se clasificaron de acuerdo con los criterios de la 7ª edición del American Joint Committee on Cancer (AJCC). Los pacientes fueron excluidos si: tenían antecedentes de una enfermedad autoinmune, se les había administrado una vacuna viva atenuada dentro de los 28 días previos a la aleatorización, o agentes inmunoestimuladores dentro de las 4 semanas previas a la aleatorización o medicamentos inmunosupresores sistémicos dentro de las 2 semanas previas a la aleatorización, y si presentaban metástasis activas o no tratadas en el SNC. No se eligieron pacientes que habían recibido tratamiento previo con agonistas CD137 o terapias inhibidoras de punto de control inmunitario (anticuerpos terapéuticos anti-PD-1, y anti-PD-L1). Sin embargo, pacientes que habían recibido tratamiento previo anti-CTLA-4 pudieron ser reclutados, siempre y cuando la última dosis fuera recibida al menos 6 semanas antes de la aleatorización, y no tuvieran antecedentes de acontecimientos adversos inmunomediados graves frente a anti-CTLA-4 (Grado 3 y 4 NCI CTCAE). Las evaluaciones de los tumores se llevaron a cabo cada 6 semanas durante las primeras 48 semanas tras el Ciclo 1, posteriormente cada 9 semanas. Las muestras de tumores se evaluaron para determinar la expresión de PD-L1 en células tumorales (CT) y células inmunes infiltrantes de tumor (CI) y los resultados fueron utilizados para definir los subgrupos con expresión PD-L1 empleados en el análisis descrito a continuación.

Se reclutaron pacientes, incluidos aquellos con mutaciones EGFR o reordenamientos ALK, y se aleatorizaron en una ratio 2:1 para recibir uno de los regímenes de tratamiento descritos en la Tabla 11. La aleatorización fue estratificada por sexo, presencia de metástasis hepáticas y expresión de PD-L1 en CT y CI. Los pacientes que recibieron el régimen de tratamiento B pudieron cambiar de grupo de tratamiento y recibir atezolizumab en monoterapia tras la progresión de la enfermedad.

Tabla 11. Regímenes de tratamiento intravenoso (IMpower130)

Régimen de tratamiento	**Inducción (Cuatro o seis ciclos de 21 días cada uno)**	**Mantenimiento (Ciclos de 21 días)**
A	Atezolizumab (1 200 mg)[a] + nab-paclitaxel (100 mg/m^2)[b,c] + carboplatino (AUC 6)[c]	Atezolizumab (1 200 mg)[a]
B	Nab-paclitaxel (100 mg/m^2)[b,c] + carboplatino (AUC 6)[c]	Mejor tratamiento de soporte o pemetrexed

[a] Se administró Atezolizumab hasta la pérdida de beneficio clínico evaluado por el investigador
[b] Se administró Nab-paclitaxel los días 1, 8, y 15 de cada ciclo
[c] Se administró Nab-paclitaxel y carboplatino hasta completar 4-6 ciclos o progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable cualquiera que ocurra primero

Las características demográficas y basales de la enfermedad en la población de estudio definida como ITT-WT (n = 679) estuvieron bien balanceadas entre los dos grupos de tratamiento. La mediana de edad fue de 64 años (rango de 18 a 86 años). La mayoría de los pacientes fueron hombres (59 %) y blancos (90 %). 14,7 % de los pacientes presentaron metástasis hepáticas al inicio, y la mayoría de los pacientes eran fumadores o lo habían sido (90 %). La mayoría de los pacientes presentaron un estado funcional ECOG basal de 1 (59 %) y una expresión de PD-L1 < 1 % (52 % aproximadamente). Entre los 107 pacientes del Grupo de tratamiento B que tenían un estatus de respuesta de enfermedad estable, respuesta parcial o respuesta completa después de la terapia de inducción, 40 cambiaron a terapia de mantenimiento con pemetrexed.

El análisis primario fue llevado a cabo en todos los pacientes definidos como población ITT-WT (n = 679), excluyendo aquellos con mutaciones EGFR o reordenamientos ALK. Los pacientes presentaron una mediana del tiempo de seguimiento de la supervivencia de 18,6 meses y mostraron mejoras de la SG y de la SLP con atezolizumab, nab-paclitaxel y carboplatino en comparación con las del control. Los datos más relevantes se resumen en la Tabla 12 y las curvas Kaplan-Meier para la SG y la SLP se presentan en las Figuras 8 y 10, respectivamente. Los resultados exploratorios para la SG y la SLP en pacientes con expresión PD-L1 se incluyen en las Figuras 9 y 11, respectivamente. Los pacientes con metástasis hepáticas tratados con atezolizumab, nab-paclitaxel y carboplatino no mostraron una SLP o SG mejorada en comparación con los pacientes tratados con nab-paclitaxel y carboplatino (HR de 0,93, IC 95 %: 0,59; 1,47 para SLP y HR de 1,04, IC 95 %: 0,63; 1,72 para SG, respectivamente).

El cincuenta y nueve por ciento de los pacientes del grupo de tratamiento con nab-paclitaxel y carboplatino recibió alguna terapia inmunooncológica después del progreso de la enfermedad, que incluyó atezolizumab como tratamiento cruzado (41 % de los pacientes), en comparación con el 7,3 % de los pacientes del grupo de tratamiento con atezolizumab, nab-paclitaxel y carboplatino.

En un análisis exploratorio con un seguimiento más largo (mediana: 24,1 meses), la mediana de SG para ambos grupos de tratamiento fue invariante en relación al análisis primario, con HR = 0,82 (IC 95 %: 0,67; 1,01).

Tabla 12. Resumen de la eficacia en el análisis poblacional primario (IMpower130) (población ITT-WT)

Variables de eficacia	**Grupo A** **Atezolizumab + nab-paclitaxel + carboplatino**	**Grupo B** **Nab-paclitaxel + carboplatino**
Variables coprimarias		
SG	n = 451	n = 228
Número de muertes (%)	226 (50,1 %)	131 (57,5 %)
Mediana de duración hasta los eventos (meses)	18,6	13,9
IC 95 %	(16,0; 21,2)	(12,0; 18,7)
Hazard ratio estratificada‡ (IC 95 %)	0,79 (0,64; 0,98)	
p-valor	0,033	
SG a los 12 meses (%)	63	56
SLP evaluada por el investigador (RECIST v1.1)	n = 451	n = 228
Número de eventos (%)	347 (76,9 %)	198 (86,8 %)
Mediana de duración de la SLP (meses)	7,0	5,5
IC 95 %	(6,2; 7,3)	(4,4; 5,9)
Hazard ratio estratificada‡ (IC 95 %)	0,64 (0,54; 0,77)	
p-valor	< 0,0001	
SLP a los 12 meses (%)	29 %	14 %
Otras variables		
TRO evaluada por el investigador (RECIST v1.1)^	n = 447	n = 226
Número de respondedores confirmados (%)	220 (49,2 %)	72 (31,9 %)
IC 95 %	(44,5; 54,0)	(25,8; 38,4)
Número de respuestas completas (%)	11 (2,5 %)	3 (1,3 %)
Número de respuestas parciales (%)	209 (46,8 %)	69 (30,5 %)
DR confirmada evaluada por el investigador (RECIST 1.1)^	n = 220	n = 72
Mediana en meses	8,4	6,1
IC 95 %	(6,9; 11,8)	(5,5; 7,9)

‡ Estratificado por sexo y expresión PD-L1 en CT y CI

^La TRO y la DR confirmadas son variables exploratorias

SLP = supervivencia libre de progresión; RECIST = Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos v1.1.; IC = intervalo de confianza; TRO = tasa de respuesta objetiva; DR = duración de la respuesta; SG = supervivencia global

Figura 8: Curvas Kaplan-Meier para la supervivencia global (IMpower130)

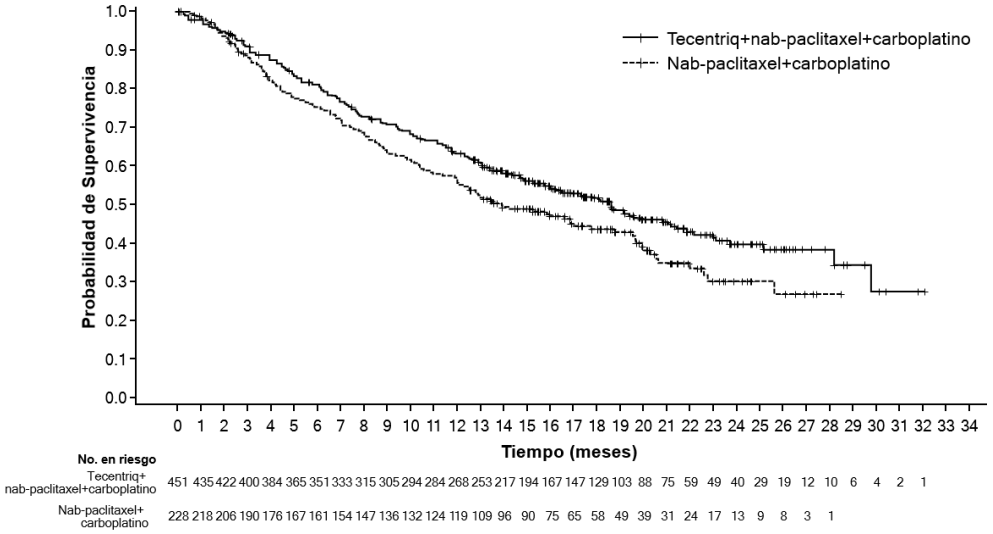


Figura 9: Forest plot de la supervivencia global por expresión PD-L1 (IMpower130)

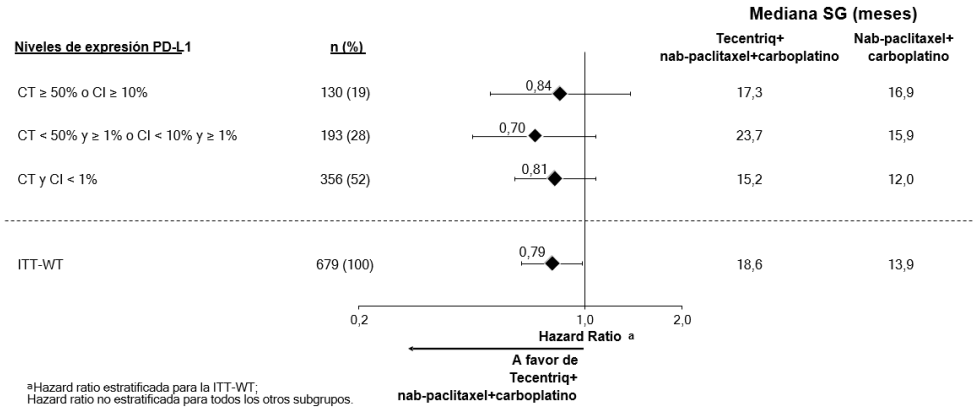


Figura 10: Curvas Kaplan-Meier para la supervivencia libre de progresión (IMpower130)

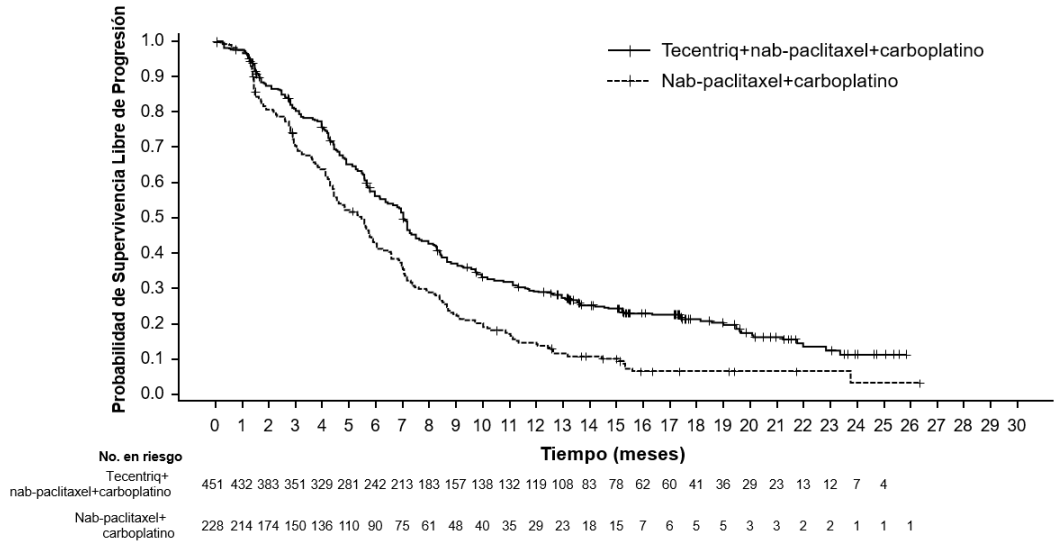
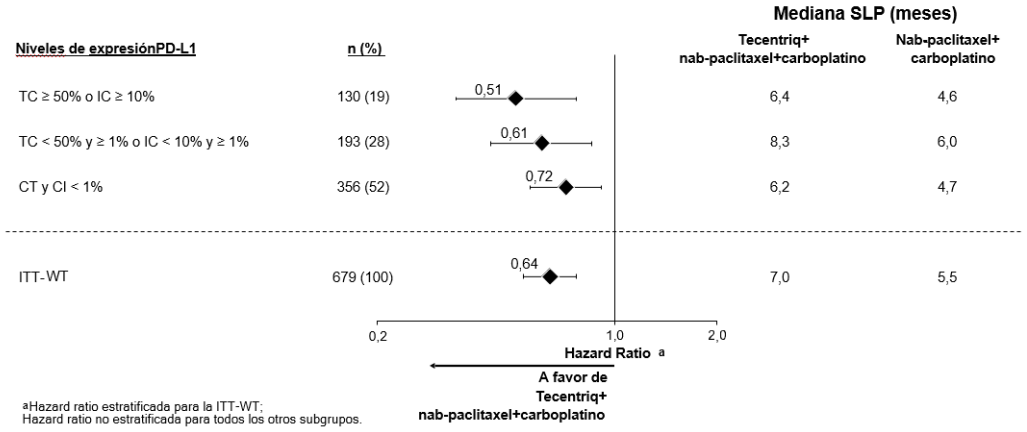


Figura 11: Forest plot de la supervivencia libre de progresión para expresión PD-L1 (IMpower130)



IMpower 110 (GO29431): Ensayo de fase III aleatorizado en pacientes con CPNM metastásico no tratados previamente con quimioterapia

El estudio de fase III, IMpower110, abierto, multicéntrico, aleatorizado, fue realizado para evaluar la eficacia y la seguridad de atezolizumab en pacientes con CPNM metastásico no tratados previamente con quimioterapia. Los pacientes presentaron una expresión de PD-L1 ≥ 1 % en CT (PD-L1 ≥ 1 % en células tumorales) o ≥ 1 % de CI (PD-L1 de células inmunes infiltrantes de tumor que cubre ≥ 1 % del área del tumor) de acuerdo con el ensayo VENTANA PD-L1 (SP142).

Un total de 572 pacientes fueron aleatorizados en una proporción 1:1 para recibir atezolizumab (Grupo A) o quimioterapia (Grupo B). Se administró atezolizumab a una dosis fija de 1 200 mg mediante perfusión intravenosa cada 3 semanas hasta la pérdida de beneficio clínico evaluada por el investigador o toxicidad inaceptable. Los regímenes de quimioterapia están descritos en la Tabla 13. La aleatorización fue estratificada por sexo, estado funcional ECOG, histología, y expresión de PD-L1 en CT y CI.

Tabla 13. Regímenes de tratamiento de quimioterapia intravenosa (IMpower110)

Régimen de tratamiento	**Inducción (Cuatro o Seis ciclos de 21 días)**	**Mantenimiento (ciclos de 21 días)**
B (No escamoso)	Cisplatino[a] (75 mg/m²) + pemetrexed[a] (500 mg/m²) o carboplatino[a] (AUC 6) + pemetrexed[a] (500 mg/m²)	Pemetrexed[b,d] (500 mg/m²)
B (Escamoso)	Cisplatino[a] (75 mg/m²) + gemcitabina[a,c] (1 250 mg/m²) o carboplatino[a] (AUC 5) + gemcitabina[a,c] (1 000 mg/m²)	Mejor tratamiento de soporte[d]

[a] Se administró cisplatino, carboplatino, pemetrexed y gemcitabina hasta completar 4 o 6 ciclos, o progresión de la enfermedad, o toxicidad inaceptable

[b] Se administró pemetrexed como régimen de mantenimiento cada 21 días hasta progresión de la enfermedad, o toxicidad inaceptable

[c] Se administró gemcitabina los días 1 y 8 de cada ciclo

[d] No se permitió cruzar del grupo control (quimioterapia basada en platino) al grupo de tratamiento con atezolizumab (Grupo A)

Los pacientes fueron excluidos si tenían antecedentes de enfermedad autoinmune; se les había administrado una vacuna viva atenuada dentro de los 28 días previos a la aleatorización, o agentes inmunoestimulantes sistémicos dentro de las 4 semanas previas a la aleatorización o medicamentos inmunosupresores sistémicos dentro de las 2 semanas previas a la aleatorización o presentaban metástasis en SNC no tratadas o activas. Las evaluaciones de los tumores se realizaron cada 6 semanas durante las 48 primeras semanas desde el día 1 del Ciclo 1, y cada 9 semanas a partir de entonces.

Las características demográficas y basales de la enfermedad en los pacientes con expresión de PD-L1

≥ 1 % en CT o ≥ 1 % de CI sin mutaciones EGFR o reordenamientos ALK (n = 554), estuvieron bien balanceadas entre los grupos de tratamiento. La mediana de edad fue de 64,5 años (rango: 30 a 87), y el 70 % de los pacientes fueron varones. La mayoría de los pacientes eran blancos (84 %) y asiáticos (14 %). La mayoría de los pacientes eran fumadores o lo habían sido (87 %) y el estado funcional ECOG basal en los pacientes fue 0 (36 %) o 1 (64 %). En general, el 69 % de los pacientes tenía histología no escamosa y el 31 % de los pacientes tenía histología escamosa. Las características demográficas y basales de la enfermedad en pacientes con alta expresión de PD-L1 (PD-L1 ≥ 50 % en CT o ≥ 10 % de CI) sin mutaciones EGFR o reordenamientos ALK (n = 205) fueron por lo general representativas de la población total del estudio y estuvieron balanceadas entre los grupos de tratamiento.

La variable primaria fue la supervivencia global (SG). En el momento del análisis intermedio de la SG, los pacientes con una alta expresión de PD-L1, excluyendo aquellos con mutaciones EGFR o reprodenamientos ALK (n = 205), mostraron una mejora estadísticamente significativa de la SG para los pacientes aleatorizados al grupo de tratamiento con atezolizumab (Grupo A) en comparación con el de quimioterapia (Grupo B) (HR de 0,59, IC del 95 %: 0,40; 0,89; mediana de SG de 20,2 meses vs 13,1 meses) con un p-valor de dos colas de 0,0106. La mediana del tiempo de seguimiento de la supervivencia en pacientes con alta expresión de PD-L1 fue de 15,7 meses.

En un análisis exploratorio de SG con un seguimiento más prolongado (mediana: 31,3 meses) para estos pacientes, la mediana de SG para el grupo de atezolizumab no cambió en relación con el análisis intermedio primario de la SG (20,2 meses) y fue de 14,7 meses para el grupo de quimioterapia (HR de 0,76, IC del 95 %: 0,54; 1,09). Los principales resultados del análisis exploratorio se resumen en la Tabla 14. Las curvas de Kaplan-Meier para la SG y la SLP en pacientes con alta expresión de PD-L1 se presentan en las Figuras 12 y 13. Una mayor proporción de pacientes murió en los primeros 2,5 meses en el grupo de tratamiento con atezolizumab (16/107, 15,0 %) en comparación con el grupo de quimioterapia (10/98, 10,2 %). No se pudieron identificar factor(es) específico(s) asociado(s) con las muertes tempranas.

Tabla 14. Resumen de la eficacia en pacientes con alta expresión de PD-L1 ≥ 50 % en CT o ≥ 10 % de CI (IMpower110)

Variables de eficacia	**Grupo A** (Atezolizumab)	**Grupo B** (Quimioterapia)
Variable primaria		
Supervivencia global	n = 107	n = 98
N° de muertes (%)	64 (59,8 %)	64 (65,3 %)
Mediana de tiempo hasta acontecimientos (meses)	20,2	14,7
IC del 95 %	(17,2; 27,9)	(7,4; 17,7)
Hazard ratio estratificado‡ (IC del 95 %)	0,76 (0,54; 1,09)	
SG a los 12 meses (%)	66,1	52,3
Variables secundarias		
SLP evaluada por el investigador (RECIST v1.1)	n = 107	n = 98
N° de acontecimientos (%)	82 (76,6 %)	87 (88,8 %)
Mediana de duración de la SLP (meses)	8,2	5,0
IC del 95 %	(6,8; 11,4)	(4,2; 5,7)
Hazard ratio estraficado‡ (IC del 95 %)	0,59 (0,43; 0,81)	
SLP a los 12 meses (%)	39,2	19,2
TRO evaluada por el investigador (RECIST v1.1)	n = 107	n = 98
N° de respondedores (%)	43 (40,2 %)	28 (28,6 %)
IC del 95 %	(30,8; 50,1)	(19,9; 38,6)
N° de respuestas completas (%)	1 (0,9 %)	2 (2,0 %)
N° de respuestas parciales (%)	42 (39,3 %)	26 (26,5 %)
DR evaluada por el investigador (RECIST v1.1)	n = 43	n = 28
Mediana en meses	38,9	8,3
IC del 95 %	(16,1; NE)	(5,6; 11,0)

‡ Estratificado por sexo y estado funcional ECOG (0 vs. 1)

SLP = supervivencia libre de progresión; RECIST = Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos v1.1.; IC = intervalo de confianza; TRO = tasa de respuesta objetiva; DR = duración de la respuesta; SG = supervivencia

global; NE = no estimable

Figura 12: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia global en pacientes con alta expresión de PD-L1 ≥ 50 % en CT o ≥ 10 % de CI (IMpower110)

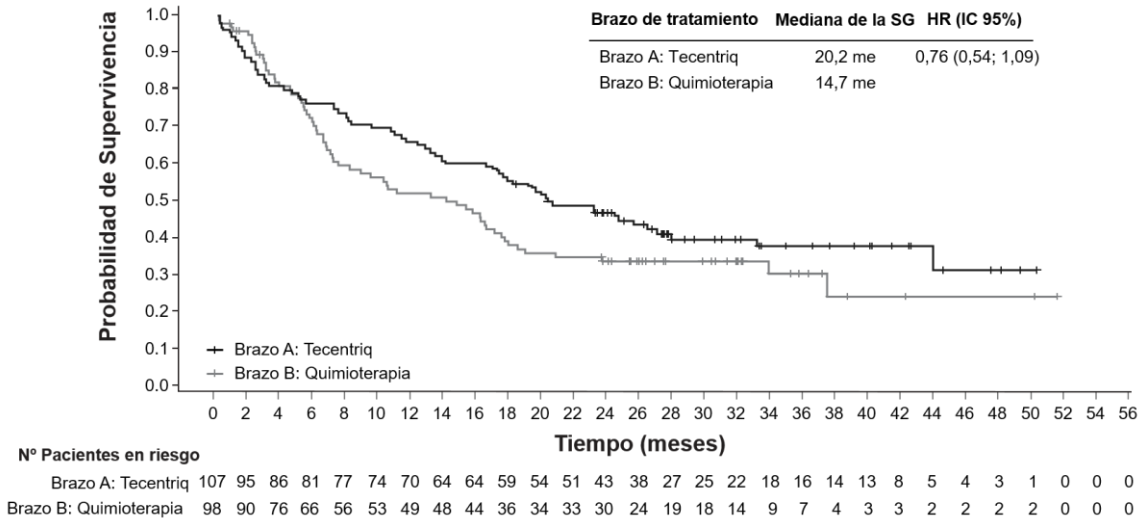
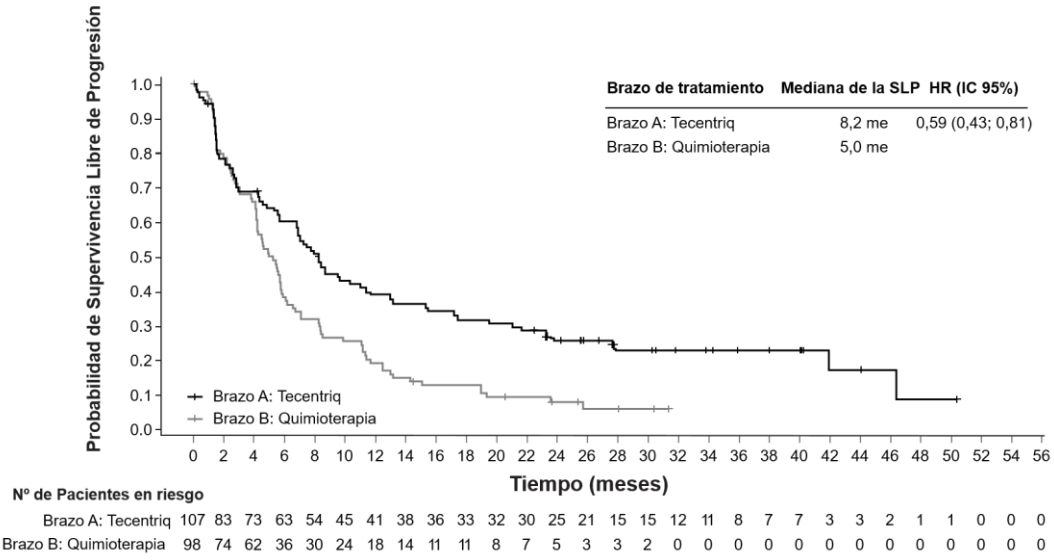


Figura 13: Curva Kaplan-Meier para la supervivencia libre de progresión en pacientes con alta expresión de PD-L1 ≥ 50 % en CT o ≥ 10 % de CI (IMpower110)



La mejora de la SG observada en el grupo de tratamiento con atezolizumab en comparación con el grupo de quimioterapia se mostró de manera consistente en los subgrupos de pacientes con alta expresión de PD-L1, incluidos los pacientes con CPNM no escamoso (hazard ratio [HR] de 0,62; IC del 95 %: 0,40; 0,96; mediana de SG de 20,2 frente a 10,5 meses) y pacientes con CPNM escamoso (HR de 0,56, IC del 95 %: 0,23; 1,37; mediana de SG no alcanzada frente a 15,3 meses). Los datos para pacientes ≥ 75 años y pacientes que nunca fueron fumadores son demasiado limitados para sacar conclusiones en estos subgrupos.

IPSOS (MO29872): Ensayo de fase III aleatorizado en pacientes que no han recibido tratamiento para CPNM localmente avanzado irresecable o metastásico, que no son candidatos a una quimioterapia basada en platino.

El estudio de fase III, abierto, aleatorizado y controlado, MO29872 (IPSOS), se llevó a cabo para

evaluar la eficacia y seguridad de atezolizumab en comparación con un régimen de quimioterapia de agente único (vinorelbina o gemcitabina según elección del investigador) en pacientes sin tratamiento previo, con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado o recurrente (Estadio IIIB [según la 7ª edición de la AJCC] no apto para tratamiento multimodal) o metastásico (Estadio IV), que se consideraban no candidatos a quimioterapia con platino.

Los siguientes criterios de selección definen a los pacientes no candidatos a quimioterapia basada en platino que están incluidos en la indicación terapéutica: Pacientes mayores de 80 años, o con un estado funcional del ECOG de 3, o pacientes con un ECOG PS 2 en combinación con comorbilidades relevantes, o de edad avanzada (≥ 70 años) en combinación con comorbilidades relevantes. Las comorbilidades relevantes están relacionadas con trastornos cardíacos, trastornos del sistema nervioso, trastornos psiquiátricos, trastornos vasculares, trastornos renales, trastornos del metabolismo y la nutrición, o trastornos pulmonares con contraindicaciones para el tratamiento basado en platino, según la evaluación de su médico.

El estudio excluyó a pacientes menores de 70 años que tuvieran un ECOG PS de 0 o 1; pacientes con metástasis activas o no tratadas en el sistema nervioso central; administración de vacunas vivas atenuadas en las 4 semanas previas a la aleatorización; administración de medicamentos inmunomoduladores o inmunosupresores sistémicos en las 4 semanas previas a la aleatorización. También se excluyeron del estudio a pacientes con mutaciones del EGFR o reordenamientos del ALK. Los pacientes eran elegibles independientemente de su estado de PD-L1 tumoral.

Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción de 2:1 para recibir atezolizumab (Grupo A) o quimioterapia (Grupo B). Atezolizumab se administró en una dosis fija de 1 200 mg por perfusión intravenosa cada 3 semanas. Los regímenes de quimioterapia se describen en la Tabla 15. El tratamiento se administró hasta la progresión de la enfermedad según RECIST v1.1 o toxicidad inaceptable. La aleatorización se estratificó por histología (escamosa/no escamosa), expresión de PDL1 (estado de PD-L1 IHC medido por el ensayo VENTANA PD-L1 (SP142): CT3 o CI3 vs CT0/1/2 y CI0/1/2 vs desconocido) y metástasis cerebrales (sí/no).

Tabla 15. Régimenes de tratamiento (IPSOS)

Régimen de tratamiento	
A	Atezolizumab 1 200 mg en perfusión IV en el Día 1 de cada ciclo de 21 días.
B	Vinorelbina: perfusión IV 25-30 mg/m^2 o administración oral 60-80 mg/m^2 en el Día 1 y 8 de cada ciclo de 21 días o en Día 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días o administración semanal o Gemcitabina: perfusión IV 1 000-1 250 mg/m2 en el Día 1 y 8 de cada ciclo de 21 días o en los Días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días.

Se incluyeron un total de 453 pacientes en el estudio (población de ITT). La población estaba compuesta principalmente por pacientes blancos (65,8 %) y hombres (72,4 %). La mediana de edad de los pacientes fue de 75 años y el 72,8 % de los pacientes tenían 70 años o más. La proporción de pacientes con ECOG PS de 0, 1, 2 y 3 fue del 1,5 %, 15,0 %, 75,9 % y 7,5 %, respectivamente. En general, el 13,7 % de los pacientes tenían enfermedad de estadio IIIB no susceptible a tratamiento multimodal y el 86,3 % tenía enfermedad de estadio IV. El porcentaje de pacientes que tenían tumores con expresión de PD-L1 CT < 1 %, 1-49 % y ≥ 50 % medida por el ensayo VENTANA PD-L1 (SP263) fue del 46,8 %, 28,7 % y 16,6 %, respectivamente, mientras que el 7,9 % de los pacientes tenían una expresión de PD-L1 desconocida.

La variable primaria del estudio fue supervivencia global (SG). En el momento del análisis final de SG, la mediana de seguimiento era de 41,0 meses. Los resultados de eficacia se presentan en la Tabla 16 y la Figura 14

Tabla 16. Resumen de la eficacia en pacientes con CPNM no candidatos a quimioterapia basada en platino (IPSOS)

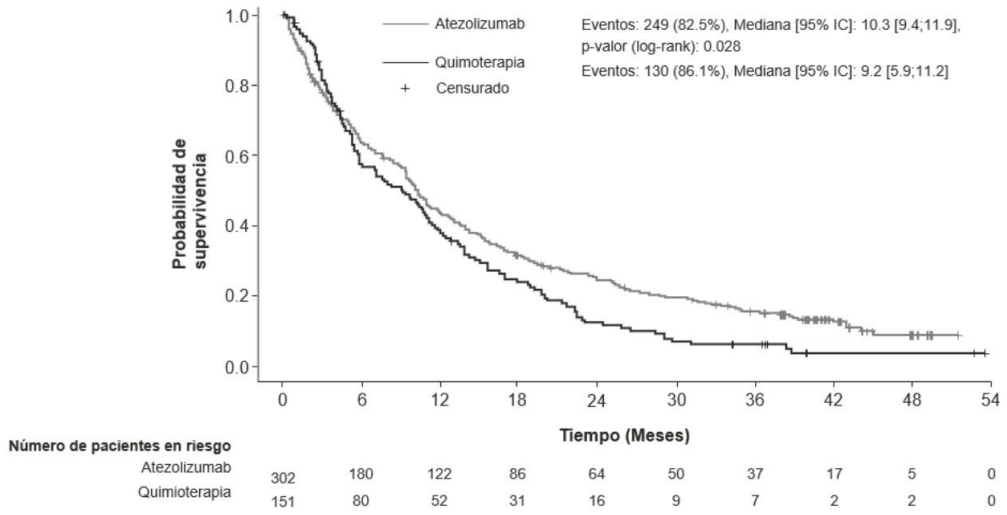
Variables de eficacia	**Atezolizumab (N = 302)**	**Quimioterapia (N = 151)**
Variable primaria		
SG		

N° de muertes (%)	249 (82,5 %)	130 (86,1 %)
Mediana de tiempo hasta acontecimientos (meses) (95 % IC)	10,3 (9,4; 11,9)	9,2 (5,9; 11,2)
Hazard ratio no estratificado‡ (IC del 95 %)‡	0,78 (0,63; 0,97)	
Valor de p (log-rank estratificado)	p=0,028	
Variables secundarias		
SLP evaluada por el investigador (RECIST 1.1)		
Nº de acontecimientos (%)	276 (91,4 %)	138 (91,4 %)
Mediana de duración de PFS (meses) (95 % IC)	4,2 (3,7; 5,5)	4,0 (2,9; 5,4)
Hazard ratio estratificado‡ (95 % CI)	0,87 (0,70; 1,07)	
TRO (RECIST 1.1)		
Nº de respondedores confirmado (%)	51 (16,9 %)	12 (7,9 %)
DR (RECIST 1.1)		
Mediana en meses (95 % IC)	14,0 (8,1; 20,3)	7,8 (4,8; 9,7)

IC = intervalo de confianza; DR = duración de la respuesta; TRO = tasa de respuesta objetiva; SG = supervivencia global SLP = supervivencia libre de progresión; RECIST = Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos v1.1;

‡ Hazard ratio estimado y 95 % IC obtenidos por el modelo de Cox con el grupo de tratamiento como covariable. Para el análisis estratificado, se añadieron como factores de estratificación el subtipo histológico, el estado de PD-L1 IHC y las metástasis cerebrales (sí/no).

Figura 14. Curva de Kaplan-Meier para supervivencia global en pacientes con CPNM no candidatos a quimioterapia basada en platino (IPSOS)



<u>*Tratamiento de segunda línea para CPNM*</u>

Formulación subcutánea

IMscin001 (BP40657): Estudio de fase IB/III aleatorizado en pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico previamente tratados con quimioterapia basada en platino

Se realizó un estudio de fase Ib/III BP40657 (IMscin001) abierto, multicéntrico, internacional, aleatorizado para evaluar la farmacocinética, eficacia y seguridad de Tecentriq subcutáneo comparado con atezolizumab intravenoso en pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico que no habían sido tratados previamente con inmunoterapia y cuya quimioterapia previa basada en platinos había fallado. IMscin001 fue diseñado para demostrar no inferioridad de la C_{valle} sérica del atezolizumab en el ciclo 1 (antes de la administración del ciclo 2) y el área bajo la curva de los días 0 a 21 ($AUC_{0\text{-}21d}$) de acuerdo a la predicción del modelo (variable co-primaria) de atezolizumab SC comparado con atezolizumab IV. Las variables secundarias incluyeron eficacia [SLP, TRO, SG, DR], y seguridad.

En la parte 2 (fase III) un total de 371 pacientes fueron incluidos y aleatorizados 2:1 para recibir 1 875 mg de Tecentriq SC cada 3 semanas o 1 200 mg de atezolizumab intravenosos cada 3 semanas. No se permitió la reducción de dosis.

Los pacientes fueron excluidos si tenían antecedentes de enfermedad autoinmune; presentaban metástasis en SNC activas o dependientes de corticoides, si se les había administrado una vacuna de microorganismos vivos, atenuados dentro de las 4 semanas previas a la aleatorización, si se les había administrado agentes inmunoestimulantes sistémicos dentro de las 4 semanas previas o medicamentos inmunosupresores sistémicos dentro de las 2 semanas previas a la aleatorización.

La mediana de edad fue 64 años (rango de 27 a 85 años) y el 69 % de los pacientes fueron hombres. La mayoría de los pacientes fueron blancos (67 %). Aproximadamente 2 de cada 3 pacientes (65 %) tuvieron histología no-escamosa, 5 % tuvieron mutaciones de EGFR y 2 % reordenamientos de ALK, 40 % fueron PD-L1 positivos (CT ≥ 1 % y/o CI ≥ 1 %), 16 % no tuvieron metástasis activas en el SNC basales, 26 % tuvieron un ECOG de 0,74 % ECOG 1, y la mayoría de los pacientes eran fumadores o lo habían sido (70 %), 80 % había recibido una terapia previa.

En el momento del análisis primario, la mediana de seguimiento de la supervivencia era de 4,7 meses y los resultados de SG eran inmaduros. Hubo 86 (35 %) muertes en el grupo de Tecentriq subcutáneo y 37 (30 %) muertes en el grupo de atezolizumab intravenoso. Se llevó a cabo un análisis post-hoc actualizado 9 meses después del análisis primario con una mediana de seguimiento de supervivencia de 9,5 meses. Los resultados de eficacia de este análisis actualizado están resumidos en la Tabla 17

Tabla 17. Resumen del análisis actualizado de eficacia (IMscin001)

Variable de eficacia	**Tecentriq subcutáneo**	**Tecentriq intravenoso**
TRO evaluada por investigador (RECIST v1.1)*	n = 245	n = 124
Número de respondedores confirmados (%)	27 (11,0 %)	13 (10,5 %)
95 % IC	(7,39; 15,63)	(5,70; 17,26)
SLP evaluada por investigador (RECIST v1.1)*	n = 247	n = 124
Número de eventos (%)	219 (88,7 %)	107 (86,3 %)
Mediana (meses) (95 % IC)	2,8 (2,7; 4,1)	2,9 (1,8; 4,2)
SG*	n = 247	n = 124
Número de eventos (%)	144 (58 %)	79 (63,7 %)
Mediana (meses) (95 % IC)	10,7 (8,5; 13.8)	10,1 (7,5; 12,1)

IC = intervalo de confianza, TRO = Tasa de respuesta objetiva, SG = supervivencia global SLP = supervivencia libre de progresión; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors v1.1

** análisis descriptivo*

Formulación intravenosa

OAK (GO28915): Ensayo de fase III aleatorizado en pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico previamente tratados con quimioterapia

Un estudio de fase III, OAK, abierto, multicéntrico, internacional, aleatorizado, fue realizado para evaluar la eficacia y seguridad de atezolizumab en comparación con docetaxel en pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico que progresaron durante o después de un régimen que contenga platino. Este estudio excluyó a los pacientes que tenían historia de enfermedad autoinmune, metástasis cerebrales activas o dependientes de corticoesteroides, si se les había administrado una vacuna viva, atenuada dentro de los 28 días anteriores al reclutamiento, si se les habían administrado agentes inmunoestimuladores sistémicos en las 4 semanas anteriores al reclutamiento o medicamentos inmunosupresores sistémicos en las 2 semanas anteriores al reclutamiento. Las evaluaciones del tumor se realizaron cada 6 semanas durante las 36 primeras semanas, y cada 9 semanas después. Las muestras de tumor se evaluaron prospectivamente para la detección de la expresión de PD-L1 en células tumorales (CT) y células inmunes infiltrantes del tumor (CI).

Se incluyó un total de 1 225 pacientes, y de acuerdo al plan de análisis los primeros 850 pacientes aleatorizados se incluyeron en el análisis primario de eficacia. La aleatorización se estratificó por el estado de expresión de PD-L1 en CI, por el número de regímenes previos de quimioterapia, y por histología. Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) para recibir atezolizumab o docetaxel.

Se administró atezolizumab en una dosis fija de 1 200 mg mediante perfusión intravenosa cada 3 semanas. No se permitió la reducción de dosis. Los pacientes fueron tratados hasta pérdida del beneficio clínico según la evaluación del investigador. Se administró docetaxel 75 mg/m^2 mediante perfusión intravenosa en el día 1 de cada ciclo de 3 semanas hasta progresión de la enfermedad. Para todos los pacientes tratados, la mediana de duración del tratamiento fue de 2,1 meses para el grupo de docetaxel y 3,4 meses para el grupo de atezolizumab.

Las características demográficas y basales de la enfermedad en la población del análisis primario estuvieron bien balanceadas entre los diferentes grupos de tratamiento. La mediana de edad fue de 64 años (rango: 33 a 85), y el 61 % de los pacientes eran hombres. La mayoría de los pacientes eran blancos (70 %). Aproximadamente tres cuartas partes de los pacientes tuvieron histología no escamosa (74 %), el 10 % tuvieron mutación EGFR conocida, el 0,2 % tuvieron reordenamiento de ALK conocidas, el 10 % tuvieron metástasis del SNC al inicio, y la mayoría de los pacientes eran fumadores actuales o previos (82 %). El estado funcional ECOG inicial fue 0 (37 %) o 1 (63 %). El setenta y cinco por ciento de los pacientes recibieron solo un régimen terapéutico previo basado en platino.

La variable primaria de eficacia fue la SG. Los resultados clave de este estudio con una mediana de seguimiento de la supervivencia de 21 meses, se resumieron en la Tabla 18. Las curvas de Kaplan-Meier para la SG en la población ITT se presentan en la Figura 15. La Figura 16 resume los resultados de SG en ITT y los subgrupos de PD-L1, demostrando el beneficio de la SG con atezolizumab en todos los subgrupos, incluyendo aquellos con expresión de PD-L1 < 1 % en CT y CI.

Tabla 18. Resumen de la eficacia en la población del análisis primario (independientemente del nivel de expresión de PD-L1) [*] (OAK)

Variable de eficacia	Atezolizumab (n = 425)	Docetaxel (n = 425)
Variable de eficacia primaria		
SG		
Número de muertes (%)	271 (64 %)	298 (70 %)
Mediana de duración SG (meses)	13,8	9,6
IC 95 %	(11,8;15,7)	(8,6; 11,2)
Hazard ratio estratificada[‡] (IC 95 %)	0,73 (0,62; 0,87)	
Valor-p[**]	0,0003	
SG a los 12 meses (%)[***]	218 (55 %)	151 (41 %)
SG a los 18 meses (%)[***]	157 (40 %)	98 (27 %)
Variables secundarias		
SLP evaluada por el investigador (RECIST v1.1)		
Número de acontecimientos (%)	380 (89 %)	375 (88 %)
Mediana de duración de SLP (meses)	2,8	4,0
IC 95 %	(2,6; 3,0)	(3,3; 4,2)
Hazard ratio estratificada (IC 95 %)	0,95 (0,82; 1,10)	
TRO evaluada por el investigador (RECIST v1.1)		
Número de respondedores (%)	58 (14 %)	57 (13 %)
IC 95 %	(10,5; 17,3)	(10,3; 17,0)
DR evaluada por el investigador (RECIST v1.1)	n = 58	n = 57
Mediana en meses	16,3	6,2

IC 95 %	(10,0; NE)	(4,9; 7,6)

IC = intervalo de confianza; DR = duración de la respuesta; NE = no estimable; TRO = tasa de respuesta objetiva; SG = supervivencia global; SLP = supervivencia libre de progresión; RECIST = Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos v1.1.

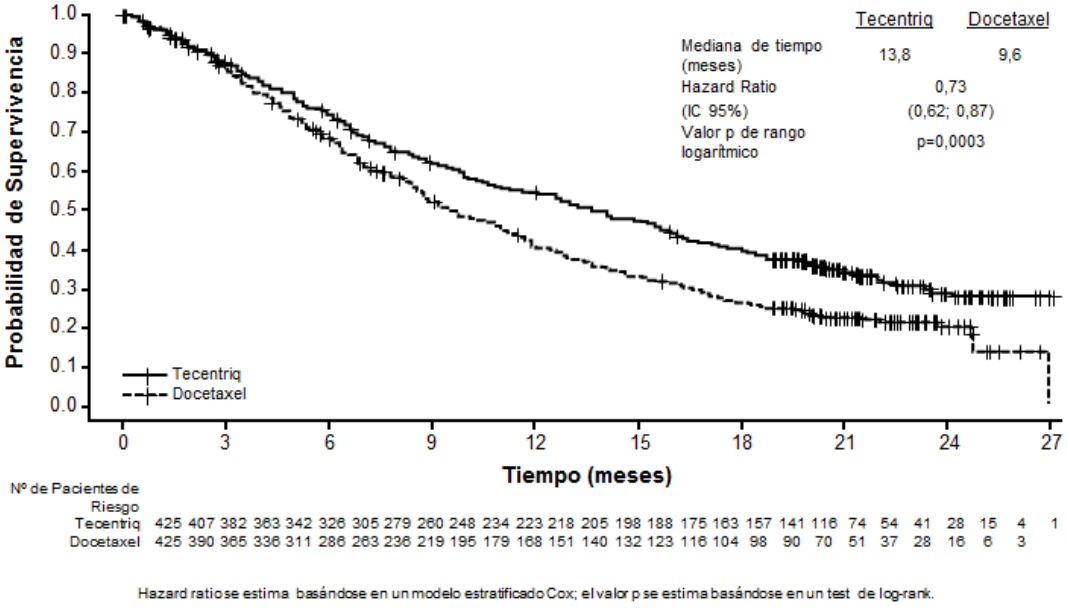
** La población del análisis primario consiste en los primeros 850 pacientes aleatorizados*

ǂ Estratificado por la expresión de PD-L1 en células inmunes infiltrantes de tumor, el número de regímenes de quimioterapia previos, y la histología.

*** Basado en el test de log-rank estratificado*

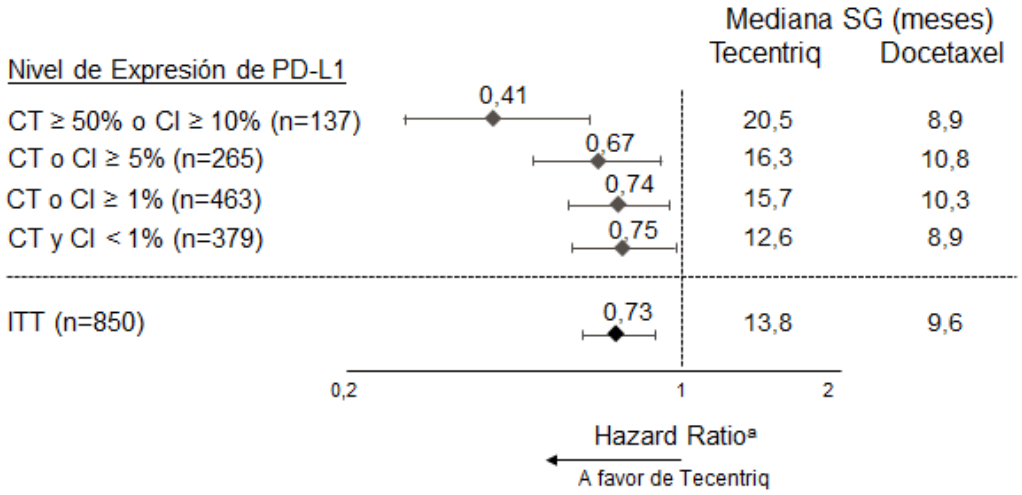
**** Basado en las estimaciones de Kaplan-Meier*

Figura 15: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia global en la población del análisis primario (independientemente del nivel de expresión de PD-L1) (OAK)



Hazard ratio se estima basándose en un modelo estratificado Cox; el valor p se estima basándose en un test de log-rank.

Figura 16: Forest plot de la supervivencia global en función de la expresión de PD-L1 en la población del análisis primario (OAK)



ªHR estratificado para ITT y CT o CI ≥1%. HR no estratificado para otros subgrupos exploratorios.

Se observó una mejoría en la SG con atezolizumab en comparación con docetaxel en ambos grupos de pacientes, en pacientes con CPNM no escamoso (hazard ratio [HR] de 0,73, IC 95 %: 0,60, 0,89; mediana de SG de 15,6 frente a 11,2 meses para atezolizumab y docetaxel, respectivamente) y en

pacientes con CPNM escamoso (HR de 0,73, IC 95 %: 0,54; 0,98; mediana de SG de 8,9 frente a 7,7 meses para atezolizumab y docetaxel, respectivamente). La mejora en SG observada fue consistente con la demostrada a través de los subgrupos de pacientes incluyendo aquellos con metástasis cerebrales al inicio (HR de 0,54, IC 95 %: 0,31; 0,94; mediana de SG de 20,1 frente a 11,9 meses para atezolizumab y docetaxel respectivamente) y pacientes que nunca fueron fumadores (HR de 0,71, IC 95 %: 0,47; 1,08; mediana de SG de 16,3 frente a 12,6 meses para atezolizumab y docetaxel, respectivamente). Sin embargo, los pacientes con mutaciones de EGFR no mostraron mejoría en la SG con atezolizumab en comparación con docetaxel (HR de 1,24, IC 95 %: 0,71; 2,18; mediana de SG de 10,5 frente a 16,2 meses para atezolizumab y docetaxel, respectivamente).

Atezolizumab prolongó el tiempo hasta el deterioro del dolor referido por el paciente en el pecho medido por la escala EORTC QLQ-LC13 en comparación con docetaxel (HR de 0,71, IC 95 %: 0,49; 1,05; la mediana no se alcanzó en ninguno de los dos grupos). El tiempo hasta el deterioro en otros síntomas del cáncer de pulmón (p.ej. tos, disnea, y dolor de brazo/hombro) medido por la escala EORTC QLQ-LC13 fue similar entre atezolizumab y docetaxel. Estos resultados deben ser interpretados con cautela debido al diseño abierto del estudio.

POPLAR (GO28753): Estudio de fase II aleatorizado en pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico que han sido previamente tratados con quimioterapia
Estudio de fase II, multicéntrico, internacional, aleatorizado, abierto, controlado, que se llevó a cabo en pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico que progresaron durante o después de un régimen que contenía platino, independientemente de la expresión de PD-L1. El principal parámetro de eficacia fue la supervivencia global. Un total de 287 pacientes fueron aleatorizados 1:1 para recibir atezolizumab (1 200 mg mediante perfusión intravenosa cada 3 semanas hasta pérdida del beneficio clínico) o docetaxel (75 mg/m^2 mediante perfusión intravenosa en el día 1 de cada ciclo de 3 semanas hasta progresión de la enfermedad). Se estratificó la aleatorización según el estado de expresión de PD-L1 en CI, por el número de regímenes de quimioterapia previos y por histología. Un análisis actualizado con un total de 200 muertes observadas y una mediana de seguimiento de la supervivencia de 22 meses mostró una mediana de SG de 12,6 meses en pacientes tratados con atezolizumab, frente a 9,7 meses en pacientes tratados con docetaxel (HR de 0,69, IC de 95 %: 0,52; 0,92). La TRO fue de 15,3 % frente a 14,7 % y la mediana de DR fue de 18,6 meses frente a 7,2 meses para atezolizumab frente a docetaxel respectivamente.

Cáncer de Pulmón Microcítico

Formulación intravenosa

IMpower133 (GO30081): Ensayo clínico de fase I/III aleatorizado en combinación con carboplatino y etopósido en pacientes con CPM en estadio extendido no tratados previamente con quimioterapia
Un ensayo clínico de fase I/III, IMpower133, aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, se llevó a cabo para evaluar la eficacia y la seguridad de atezolizumab en combinación con carboplatino y etopósido en pacientes con CPM-EE no tratados previamente con quimioterapia.

Los pacientes fueron excluidos si: presentaban metástasis en el SNC activas o no tratadas; antecedentes de enfermedad autoinmune; se les había administrado una vacuna viva atenuada dentro de las 4 semanas previas a la aleatorización; o medicamentos inmunosupresores sistémicos dentro de la 1 semana previa a la aleatorización. Las evaluaciones de los tumores se realizaron cada 6 semanas durante las primeras 48 semanas tras el día 1 del Ciclo 1, y cada 9 semanas a partir de entonces. En aquellos pacientes que cumplían el criterio establecido y estuvieron de acuerdo en ser tratados más allá de la progresión de la enfermedad, las evaluaciones de los tumores se realizaron cada 6 semanas hasta la suspensión del tratamiento.

Se reclutaron un total de 403 pacientes y fueron aleatorizados (1:1) para recibir uno de los regímenes de tratamiento descritos en la Tabla 19. La aleatorización fue estratificada por sexo, estado funcional ECOG, y presencia de metástasis cerebrales.

Tabla 19. Régimen de tratamiento intravenoso (IMpower133)

Régimen de tratamiento	Inducción (Cuatro Ciclos de 21 días cada uno)	Mantenimiento (Ciclos de 21 días)
A	atezolizumab (1 200 mg)[a] + carboplatino (AUC 5)[b] + etopósido (100 mg/m^2)[b,c]	atezolizumab (1 200 mg) [a]
B	placebo + carboplatino (AUC 5)[b] + etopósido (100 mg/m^2)[b,c]	placebo

[a] Se administró Atezolizumab hasta la pérdida de beneficio clínico evaluado por el investigador
[b]Se administró carboplatino y etopósido hasta completar 4 ciclos, o progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable, cualquiera que ocurra primero
[c]Se administró etopósido los días 1, 2 y 3 de cada ciclo

Las características demográficas y basales de la enfermedad en la población de estudio estuvieron bien balanceadas entre los dos grupos de tratamiento. La mediana de edad fue de 64 años (rango: 26 a 90 años) con un 10 % de pacientes de edad ≥ 75 años. La mayoría de los pacientes fueron hombres (65 %), blancos (80 %), y 9 % con metástasis cerebrales y la mayoría de los pacientes eran actuales fumadores o lo habían sido (97 %). El estado funcional ECOG basal fue 0 (35 %) o 1 (65 %).

En el momento del análisis principal, los pacientes presentaron una mediana del tiempo de seguimiento de la supervivencia de 13,9 meses. Se observó una mejora estadísticamente significativa de la SG con atezolizumab en combinación con carboplatino y etopósido en comparación con el grupo control (HR de 0,70, IC95 %: 0,54, 0,91; mediana de la SG de 12,3 meses vs. 10,3 meses). En el análisis exploratorio final de la SG con un seguimiento más largo (mediana: 22,9 meses), la mediana de la SG para ambos grupos de tratamiento no cambió respecto al interin análisis primario de la SG. Los resultados más relevantes de la SLP, TRO y DR para el análisis primario, así como para el análisis exploratorio final de la SG se resumen en la Tabla 20. Las curvas Kaplan-Meier para la SG y la SLP se presentan en las Figuras 17 y la 18. Los datos de los pacientes con metástasis cerebrales son demasiado limitados para sacar conclusiones sobre esta población.

Tabla 20. Resumen de la eficacia (IMpower133)

Variables de eficacia	Grupo A (Atezolizumab + carboplatino + etopósido)	Grupo B (Placebo + carboplatino + etopósido)
Variables coprimarias		
Analisis de la SG*	n = 201	n = 202
Número de muertes (%)	142 (70,6 %)	160 (79,2 %)
Mediana de duración hasta los eventos (meses)	12,3	10,3
IC 95 %	(10,8; 15,8)	(9,3; 11,3)
Hazard ratio estratificada‡ (IC 95 %)	0,76 (0,60; 0,95)	
p-valor	0,0154***	
SG a los 12 meses (%)	51,9	39,0
SLP evaluada por el investigador (RECIST v1.1) **	n = 201	n = 202
Número de eventos (%)	171 (85,1 %)	189 (93,6 %)
Mediana de duración de la SLP (meses)	5,2	4,3
IC 95 %	(4,4; 5,6)	(4,2; 4,5)
Hazard ratio estratificada‡ (IC 95 %)	0,77 (0,62; 0,96)	
p-valor	0,0170	
SLP a los 6 meses (%)	30,9	22,4
SLP a los 12 meses (%)	12,6	5,4
Otras variables		
TRO evaluada por el investigador (RECIST 1.1) **^	n = 201	n = 202
Número de respondedores (%)	121 (60,2 %)	130 (64,4 %)
IC 95 %	(53,1; 67,0)	(57,3; 71,0)
Número de respuestas completas (%)	5 (2,5 %)	2 (1,0 %)
Número de respuestas parciales (%)	116 (57,7 %)	128 (63,4 %)
DR evaluada por el investigador (RECIST 1.1) **^	n = 121	n = 130
Mediana en meses	4,2	3,9

IC 95 %	(4,1; 4,5)	(3,1; 4,2)

SLP = supervivencia libre de progresión; RECIST = Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos v1.1.; IC = intervalo de confianza; TRO = tasa de respuesta objetiva; DR = duración de la respuesta; SG = supervivencia global

‡ Estratificado por sexo y estado funcional ECOG

** Análisis exploratorio final de la SG punto de corte 24 de enero 2019*

*** Análisis de la SLP, TRO y DR punto de corte 24 de abril 2018*

**** Sólo con propósitos descriptivos*

^ La TRO y la DR confirmadas son variables exploratorias

Figura 17: Curva Kaplan-Meier para la supervivenvia global (IMpower133)

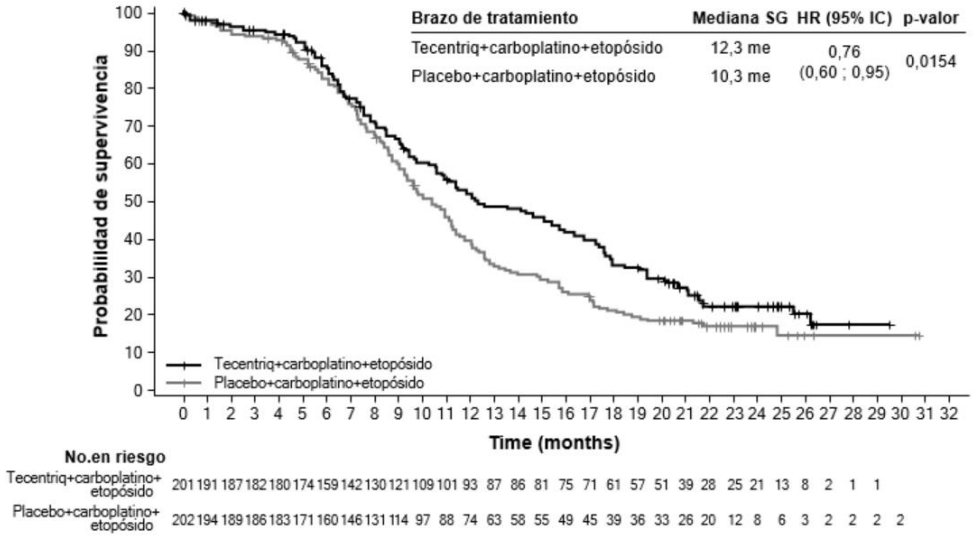
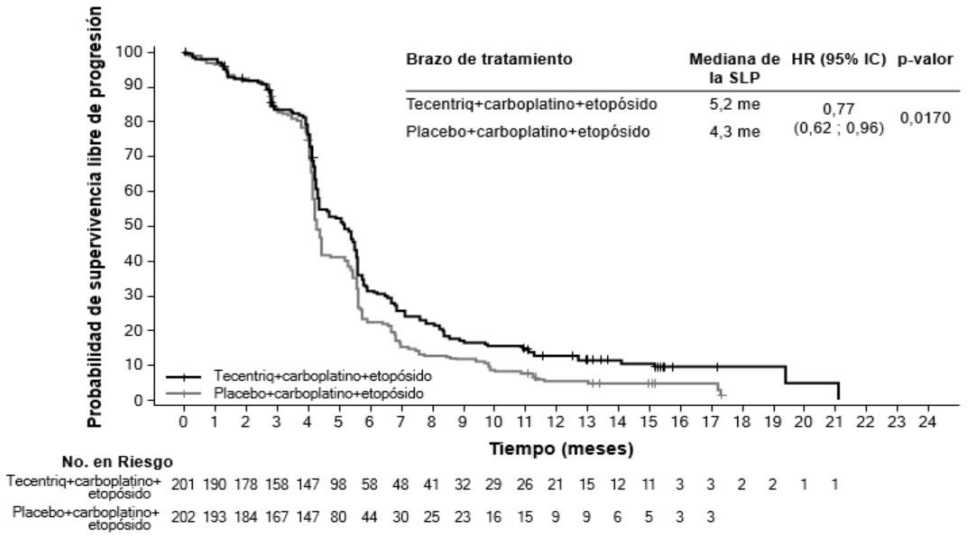


Figure 18: Curva Kaplan-Meier para la supervivencia libre de progresión (IMpower133)



<u>Cáncer de mama triple negativo</u>

Formulación intravenosa

IMpassion130 (WO29522): Ensayo clínico de fase III aleatorizado en pacientes con CMTN localmente avanzado o metastásico previamente no tratados para la enfermedad metastásica

Un ensayo clínico de fase III, IMpassion130, doble ciego, de dos grupos de tratamiento, multicéntrico, internacional, aleatorizado, controlado con placebo, fue llevado a cabo para evaluar la eficacia y la seguridad de atezolizumab en combinación con nab-paclitaxel, en pacientes con CMTN localmente avanzado irresecable o metastásico, que no habían recibido quimioterapia previa para la enfermedad

metastásica. Los pacientes debían ser elegibles para la monoterapia con taxano (es decir, ausencia de progresión clínica rápida, metástasis viscerales potencialmente mortales o necesidad de rápido control sintomático y/o de la enfermedad) y siendo excluidos aquellos que: habían recibido quimioterapia previa neoadyuvante o adyuvante dentro de los 12 últimos meses, tenían antecedentes de enfermedad autoinmune; se les había administrado una vacuna viva atenuada dentro de las 4 semanas previas a la aleatorización, o agentes inmunoestimulantes sistémicos dentro de las 4 semanas previas a la aleatorización o medicamentos inmunosupresores sistémicos dentro de las 2 semanas previas a la aleatorización; presentaban metástasis cerebrales no tratadas, sintomáticas o dependientes de corticoesteroides. Las evaluaciones de los tumores se realizaron cada 8 semanas (± 1 semana) durante los 12 primeros meses tras el día 1 del Ciclo 1, y cada 12 semanas (± 1 semana) a partir de entonces.

Se reclutaron un total de 902 pacientes y se estratificaron por metástasis hepáticas, tratamiento previo con taxanos y niveles de expresión de PD-L1 en células inmunes infiltrantes de tumor (CI) (expresión de PD-L1 en células inmunes infiltrantes de tumor teñidas [CI] < 1 % del área del tumor vs. ≥ 1 % del área del tumor) evaluada mediante el ensayo VENTANA PD-L1 (SP142).

Los pacientes fueron aleatorizados para recibir atezolizumab 840 mg o placebo, mediante perfusión intravenosa los días 1 y 15 de cada ciclo de 28 días, más nab-paclitaxel (100 mg/m^2) administrado en forma de perfusión intravenosa los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días. Los pacientes recibieron tratamiento hasta que se observó progresión de la enfermedad medible, mediante evaluación radiográfica de acuerdo con los criterios RECIST v1.1, o toxicidad inaceptable. El tratamiento con atezolizumab podría continuarse cuando el tratamiento con nab-paclitaxel se pare debido a toxicidad inaceptable. La mediana del número de ciclos de tratamiento fue 7 para atezolizumab y 6 para nab-paclitaxel en cada grupo de tratamiento.
Las características demográficas y basales de la enfermedad en la población de estudio estuvieron bien balanceadas entre los diferentes grupos de tratamiento. La mayoría de los pacientes fueron mujeres (99,6 %), de las cuales 67,5 % fueron blancas y 17,8 % asiáticas. La mediana de edad fue de 55 años (rango: 20 a 86). El estado basal ECOG fue 0 (58,4 %) o 1 (41,3 %). En general, el 41 % de los pacientes reclutados presentaron una expresión PD-L1 ≥ 1 %, el 27 % presentaron metástasis hepáticas y el 7 % presentaron metástasis cerebrales asintomáticas al inicio. Aproximadamente, la mitad de los pacientes habían recibido tratamiento (neo)adyuvante con taxanos (51 %) o antraciclinas (54 %). Las características demográficas y basales de la enfermedad tumoral en los pacientes con expresión PD-L1 ≥ 1 % fueron representativas de la población general del estudio.

Las variables coprimarias de eficacia incluyeron la supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada por el investigador en la población ITT y en pacientes con expresión PD-L1 ≥ 1 %, de acuerdo con los criterios RECIST v1.1, así como supervivencia global (SG) en población ITT y en pacientes con expresión PD-L1 ≥ 1 %. Las variables secundarias de eficacia incluyeron la tasa de respuesta objetiva (TRO) y la duración de la respuesta (DR) de acuerdo con los criterios RECIST v1.1.

Los resultados de las variables SLP, TRO y DR del estudio IMpassion130 para pacientes con expresión PD-L1 ≥ 1 % en el momento del análisis final de SLP con una mediana de seguimiento de la supervivencia de 13 meses se resumen en la Tabla 21 con curvas de Kaplan-Meier para la SG, que se presentan en la Figura 19. Los pacientes con expresión PD-L1 < 1 % no mostraron mejoría de la SLP cuando atezolizumab fue añadido al tratamiento con nab-paclitaxel ((HR de 0,94, 95 % IC 0,78, 1,13).

Se realizó un análisis final de la SG en pacientes con expresión PD-L1 ≥ 1 % con una mediana de seguimiento de 19,12 meses. Los resultados de la SG se presentan en la Tabla 21 y en la curva de Kaplan-Meier de la Figura 20. Los pacientes con expresión PD-L1 < 1 % no mostraron mejoría de la SG cuando se añadió atezolizumab a nab-paclitaxel (HR de 1,02, 95 % CI 0,84, 1,24).

Se realizaron análisis de subgrupos exploratorios en pacientes con expresión PD-L1 ≥ 1 %, explorando el tratamiento previo (neo)adyuvante, la mutación BRCA1/2 y las metástasis cerebrales asintomáticas al inicio.

En pacientes que habían recibido tratamiento previo (neo)adyuvante (n = 242), el hazard ratio para

la SLP primaria (final) fue 0,79 y 0,77 para la SG final, mientras que en pacientes que no habían recibido tratamiento previo (neo)adyuvante (n = 127), el hazard ratio para la SLP primaria (final) fue 0,44 y 0,54 para la SG final.

En el estudio IMpassion 130, de los 614 pacientes analizados, 89 (15 %) portaron mutaciones patogénicas BRCA 1/2, Del subgrupo con mutaciones PD-L1+/BRCA 1/2, 19 pacientes recibieron atezolizumab más nab-paclitaxel y 26 placebo más nab-paclitaxel. En base al análisis exploratorio y al reconocimiento del pequeño tamaño de muestra, la presencia de la mutación BRCA1/2 no parece afectar el beneficio clínico de la SLP de atezolizumab y nab-paclitaxel.

Debido al bajo número de pacientes incluidos con metástasis cerebrales al inicio, no hubo evidencia de eficacia, la mediana de SLP fue de 2,2 meses en el grupo de tratamiento de atezolizumab más nab-paclitaxel (n = 15) en comparación con 5,6 meses en el grupo de placebo más nab-paclitaxel (n = 11) (HR 1,40; IC 95 % 0,57; 3,44).

Tabla 21. Resumen de la eficacia del ensayo (IMpassion130) en pacientes con expresión PD-L1 ≥ 1 %

Variables de eficacia	**Atezolizumab + nab-paclitaxel**	**Placebo + nab-paclitaxel**
Variables primarias de eficacia	n = 185	n = 184
SLP evaluada por el investigador (RECIST v1.1)[3]		
Número de eventos (%)	138 (74,6 %)	157 (85,3 %)
Mediana de duración de SLP (meses)	7,5	5,0
IC 95 %	(6,7; 9,2)	(3,8; 5,6)
Hazard ratio estratificada[‡] (IC 95 %)	0,62 (0,49; 0,78)	
Valor-p[1]	< 0,0001	
SLP a los 12 meses (%)	29,1	16,4
SLP evaluada por el investigador (RECIST v1.1)-Análisis exploratorio actualizado[4]		
Número de eventos (%)	149 (80,5 %)	163 (88,6 %)
Mediana de duración de SLP (meses)	7,5	5,3
IC 95 %	(6,7; 9,2)	(3,8; 5,6)
Hazard ratio estratificada[‡] (IC 95 %)	0,63 (0,50-0,80)	
Valor-p[1]	< 0,0001	
SLP a los 12 meses (%)	30,3	17,3
SG[1,2,5]		
Número de muertes (%)	120 (64,9 %)	139 (75,5 %)
Mediana de duración hasta los eventos (meses)	25,4	17,9
IC 95 %	(19,6; 30,6)	(13,6; 20,3)
Hazard ratio estratificada[‡] (IC 95 %)	0,67 (0,53; 0,86)	
Variables secundarias y exploratorias		
TRO evaluada por el investigador (RECIST 1.1)[3]	n = 185	n = 183
Número de respondedores (%)	109 (58,9 %)	78 (42,6 %)
IC 95 %	(51,5; 66,1)	(35,4; 50,1)
Número de respuestas completas (%)	19 (10,3 %)	2 (1,1 %)
Número de respuestas parciales (%)	90 (48,6 %)	76 (41,5 %)
Número de enfermedades estables	38 (20,5 %)	49 (26,8 %)

DR evaluada por el investigador[3]	n = 109	n = 78
Mediana en meses	8,5	5,5
IC 95 %	(7,3; 9,7)	(3,7; 7,1)

Basado en el test log-rank estratificado.

[1] Las comparaciones de la SG entre los grupos de tratamiento en pacientes con expresión PD-L1 ≥ 1 % no se testaron formalmente, de acuerdo con la jerarquía de análisis preespecificada.

[2] 17 de abril 2018 punto de corte para el análisis final de SLP, TRO, DR y el primer análisis intermedio de SG.

[3] 2 de enero de 2019 punto de corte para el análisis exploratorio de SLP

[4] 14 de abril de 2020 punto de corte para el análisis final de SG

‡ Estratificado por presencia de metástasis hepáticas, y por tratamiento previo con taxanos.

SLP = supervivencia libre de progresión; RECIST = Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos v1.1.; IC = intervalo de confianza; TRO = tasa de respuesta objetiva; DR = duración de la respuesta; SG = supervivencia global, NE = no estimable

Figura 19: Curva Kaplan-Meier para la supervivencia libre de progresión en pacientes con expresión PD-L1 ≥ 1 % (IMpassion130)

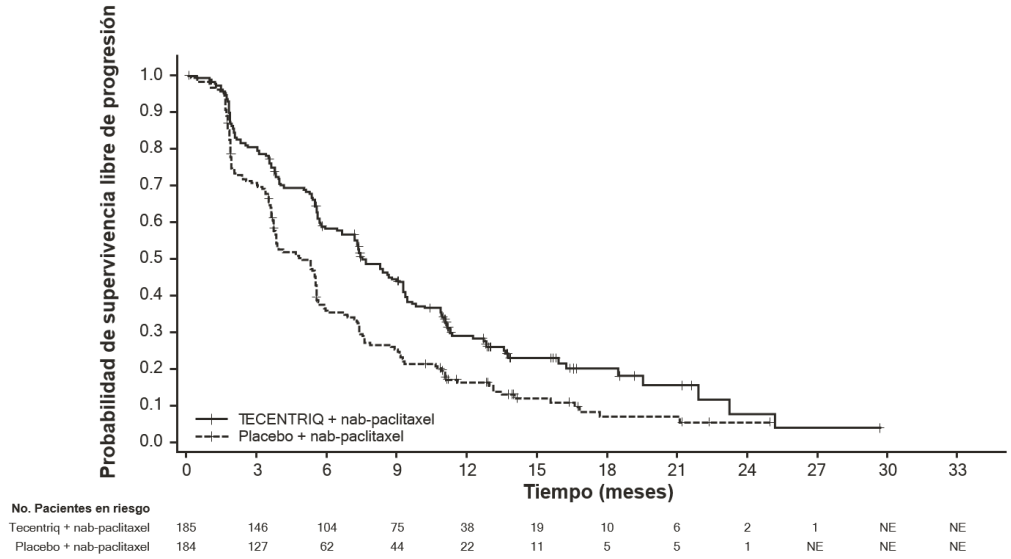
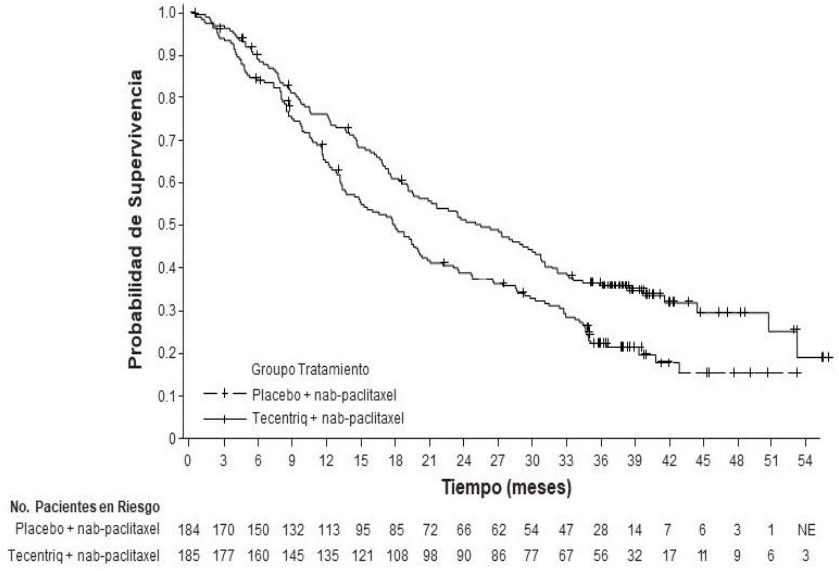


Figura 20: Curva de Kaplan-Meier para la Supervivencia Global en pacientes con expresión PD-L1 ≥ 1 % (IMpassion130)



El tiempo hasta el deterioro (declive sostenido ≥ 10 puntos desde la puntuación inicial) de paciente que informaron de estados basales de salud global/calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) medido por el EORTC QLQ-C30 fue similar en ambos grupos de tratamiento, indicando que todos los pacientes mantuvieron su CVRS basal durante un tiempo comparable.

Carcinoma Hepatocelular

Formulación intravenosa

Imbrave150 (YO40245): Estudio de fase III aleatorizado en pacientes con CHC irresecable que no han sido previamente tratados con terapia sistémica, en combinación con bevacizumab
Un estudio de fase III (Imbrave150), aleatorizado, multicéntrico, internacional, abierto, fue llevado a cabo para evaluar la eficacia y la seguridad de atezolizumab en combinación con bevacizumab, en pacientes con CHC localmente avanzado metastásico y/o irresecable, que no habían recibido tratamiento sistémico previo. Se reclutaron un total de 501 pacientes y fueron aleatorizados (2:1) para recibir atezolizumab (1 200 mg) y 15 mg/kg pc de bevacizumab cada 3 semanas administrados mediante perfusión intravenosa, o sorafenib 400 mg oral dos veces por día. La aleatorización fue estratificada por región geográfica, invasión macrovascular y/o diseminación extrahepática, α-fetoproteína basal (AFP) y estado funcional ECOG. Los pacientes de ambos grupos recibieron tratamiento hasta la pérdida de beneficio clínico o toxicidad inaceptable. Los pacientes podían suspender el tratamiento con atezolizumab o bevacizumab (por ejemplo, debido a eventos adversos) y continuar con un solo agente terapéutico hasta la pérdida de beneficio clínico o toxicidad inaceptable asociada con dicho agente.

El estudio incluyó adultos cuya enfermedad no era susceptible o no progreso después de cirugía o de terapias locorregionales, clase A en la escala de Child-Pugh, ECOG 0/1 y que no habían recibido tratamiento sistémico previo. El sangrado (incluidos los eventos mortales) es una reacción adversa conocida de bevacizumab y el sangrado del tracto superior gastrointestinal es una complicación común y potencialmente mortal en pacientes con CHC. Por ello, en los pacientes debía ser evaluada la presencia de varices dentro de los 6 meses previos al tratamiento, y fueron excluidos si tenían sangrado varicoso dentro de los 6 meses previos al tratamiento, varices no tratadas o tratadas de forma incompleta con sangrado o alto riesgo de sangrado. Pacientes con hepatitis B activa se requirió ADN VHB < 500 IU/mL en los 28 días anteriores al inicio del tratamiento del estudio, y tratamiento estándar anti-VHB durante un mínimo de 14 días antes del ingreso al estudio y durante la duración del mismo.

Los pacientes también fueron excluidos si: presentaban ascitis moderada o grave; antecedentes de encefalopatía hepática; CHC fibrolamelar conocido; CHC sarcomatoide, colangiocarcinoma mixto y CHC; coinfección activa de VHB y VHC; antecedentes de enfermedad autoinmune; si se les había administrado una vacuna viva atenuada dentro de las 4 semanas previas a aleatorización; o agentes inmunoestimuladores sistémicos dentro de las 4 semanas previas a la aleatorización o medicamentos inmunosupresores sistémicos dentro de las 2 semanas previas a la aleatorización; o presentaban metástasis cerebrales sin tratamiento o dependiente de corticosteroides. Las evaluaciones tumorales se realizaron cada 6 semanas durante las primeras 54 semanas tras el día 1 del Ciclo 1, y cada 9 semanas a partir de entonces.

Las características demográficas y basales de la enfermedad en la población de estudio estuvieron bien balanceadas entre los grupos de tratamiento. La mediana de edad fue de 65 años (rango: 26 a 88 años) y el 83 % fueron hombres. La mayoría de los pacientes fueron asiáticos (57 %) y blancos (35 %). El 40 % fueron de Asia (excluyendo Japón), mientras que el 60 % fueron del resto del mundo. Aproximadamente el 75 % de los pacientes presentaron invasión macrovascular y/o diseminación extrahepática y el 37 % tenía una AFP basal ≥ 400 ng/mL. El estado funcional ECOG basal fue 0 (62 %) o 1 (38 %). Los principales factores de riesgo para el desarrollo de CHC fueron: infección por el virus de la hepatitis B en el 48 % de los pacientes, infección por el virus de la hepatitis C en el 22 % de los pacientes y enfermedad no viral en el 31 % de los pacientes. El CHC fue categorizado de acuerdo al Estadiaje BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) 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 coprimarias de eficacia fueron SG y SLP evaluados por un comité de revisión independiente (CRI) mediante RECIST v1.1. En el momento del análisis primario, los pacientes tuvieron una mediana de duración del seguimiento de la supervivencia de 8,6 meses. Los datos demostraron una mejora estadísticamente significativa en SG y SLP con atezolizumab + bevacizumab en comparación con sorafenib según lo evaluado por el CRI mediante RECIST v1.1. También se observó una mejora estadísticamente significativa en la tasa de respuesta objetiva confirmada (TRO) evaluado por el CRI mediante RECIST v1.1. y los criterios RECIST modificados de CHC (mRECIST). Los resultados clave de eficacia del análisis primario se resumen en la Tabla 22.

Se realizó un análisis de eficacia descriptivo actualizado con una mediana del tiempo de seguimiento de la supervivencia de 15,6 meses. La mediana de la SG fue 19,2 meses (IC 95 %: 17,0-23,7) en el grupo de atezolizumab + bevacizumab versus 13,4 meses (IC 95 %: 11,4-16,9) en el grupo de sorafenib, con un HR de 0,66 (IC 95 %: 0,52-0,85). La mediana de la SLP evaluada por CRI mediante RECIST v1.1 fue 6,9 meses (IC 95 %: 5,8-8,6) en el grupo de atezolizumab + bevacizumab versus 4,3 meses (IC 95 %: 4,0-5,6) en el grupo de sorafenib, con un HR de 0,65 (IC 95 %: 0,53-0,81).

La TRO evaluada por CRI mediante RECIST v1.1 fue 29,8 % (IC 95 %: 24,8-35,0) en el grupo de atezolizumab + bevacizumab y 11,3 % (IC 95 %: 6,9-17,3) en el grupo de sorafenib. La mediana de la duración de la respuesta (DR) evaluada por CRI mediante RECIST v1.1 en los respondedores confirmados fue de 18,1 meses (IC 95 %: 14,6-NE) en el grupo de atezolizumab + bevacizumab comparado con 14,9 meses (IC 95 %: 4,9-17,0) en el grupo de sorafenib.

Las curvas de Kaplan-Meier para SG (análisis actualizado) y SLP (análisis primario) se presentan en las Figuras 21 y 22, respectivamente.

Tabla 22. Resumen de eficacia (Análisis primario IMbrave150)

Variables de eficacia claves	**Ateolizumab + Bevacizumab**	**Sorafenib**
SG	n = 336	n = 165
Número de muertes (%)	96 (28,6 %)	65 (39,4 %)
Mediana de duración hasta los evento (meses)	NE	13,2
IC 95 %	(NE, NE)	(10,4; NE)
Hazard ratio estratificado‡ (IC 95 %)	0,58 (0,42; 0,79)	
p-valor[1]	0,0006	

SG a los 6 meses (%)	84,8 %		72,3 %
SLP evaluada por CRI, RECIST 1.1	n = 336		n = 165
Número de eventos (%)	197 (58,6 %)		109 (66,1 %)
Mediana de duración de SLP (meses)	6,8		4,3
IC 95 %	(5,8, 8,3)		(4,0, 5,6)
Hazard ratio estratificado‡ (IC 95 %)		0,59 (0,47, 0,76)	
p-valor		< 0,0001	
SLP a los 6 meses	54,5 %		37,2 %
TRO evaluada por CRI, RECIST 1.1	n = 326		n = 159
Número de respondedores confirmados (%)	89 (27,3 %)		19 (11,9 %)
IC 95 %	(22,5; 32,5)		(7,4; 18,0)
p-valor[2]		< 0,0001	
Número de respuestas completas (%)	18 (5,5 %)		0
Número de respuestas parciales (%)	71 (21,8 %)		19 (11,9 %)
Número de enfermedad estable (%)	151 (46,3 %)		69 (43,4 %)
DR evaluada por CRI, RECIST 1.1	n = 89		n = 19
Mediana en meses	NE		6,3
IC 95 %	(NE, NE)		(4,7, NE)
Rango (meses)	(1,3+; 13,4+)		(1,4+; 9,1+)
TRO evaluada por CRI, mRECIST en CHC	n = 325		n = 158
Número de respondedores confirmados (%)	108 (33,2 %)		21 (13,3 %)
IC 95 %	(28,1, 38,6)		(8,4, 19,6)
p-valor[2]		< 0,0001	
Número de respuestas completas (%)	33 (10,2 %)		3 (1,9 %)
Número de respuestas parciales (%)	75 (23,1 %)		18 (11,4 %)
Número de enfermedad estable (%)	127 (39,1 %)		66 (41,8 %)
DR evaluada por CRI, mRECIST en CHC	n = 108		n = 21
Mediana en meses	NE		6,3
IC 95 %	(NE, NE)		(4,9, NE)
Rango (meses)	(1,3+; 13,4+)		(1,4+; 9,1+)

‡ Estratificado por región geográfica (Asia excluyendo Japón vs resto del mundo), invasión macrovascular y/o diseminación extrahepática (presencia vs. ausencia), y AFP basal (< 400 vs. ≥ 400 ng/mL)

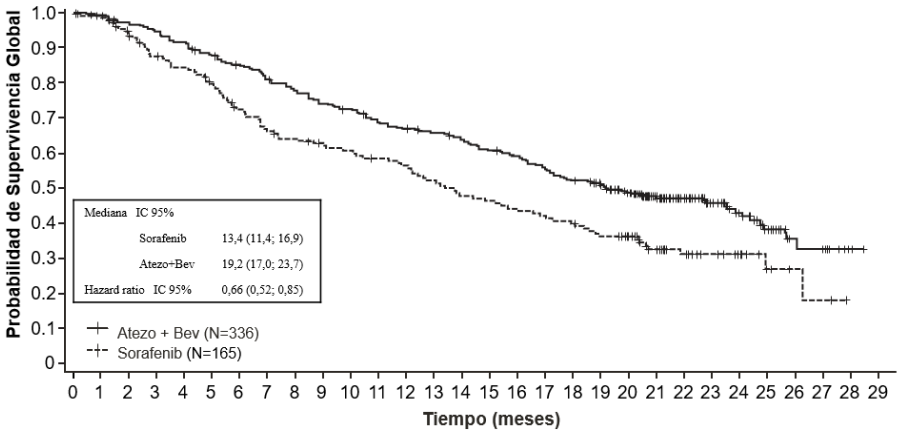
[1] Basado en un test bilateral log-rank estratificado

[2] Basado en un test bilateral Cochran-Mantel-Haenszel

[+] valor censurado

SLP = supervivencia libre de progresión; RECIST = Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos v1.1; CHC mRECIST = Evaluación RECIST modificado para el carcinoma hepatocelular; CI = intervalo de confianza; TRO = tasa de respuesta objetiva; DR = duración de la respuesta; SG = supervivencia global; NE = no estimable; N/A = no aplicable

Figura 21: Curva Kaplan Meier para la supervivencia global en la población ITT (Análisis actualizado IMbrave 150)

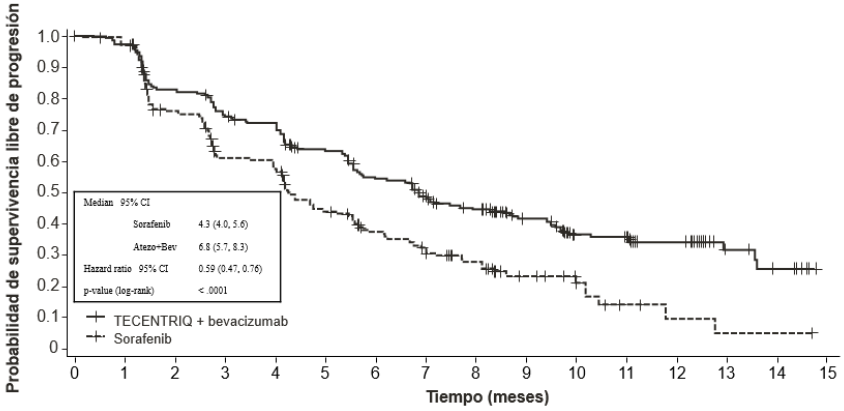


No. de Pacientes en riesgo

Atezo + Bev	336	329	320	312	302	288	276	263	252	240	233	221	214	209	202	192	186	175	164	156	134	105	80	57	42	24	12	11	2	NE
Sorafenib	165	158	144	133	128	119	106	96	92	88	85	81	78	72	66	64	61	58	55	49	44	32	24	18	12	7	3	2	NE	NE

El Hazard ratio procede de un análisis estratificado. Los factores de estratificacion incluyen región geográfica (Asia excluyendo Japón vs. resto del mundo), invasión macrovascular y/o diseminación extrahepática (presencia vs. ausencia), y AFP basal (<400 vs. ≥400 ng/ml) en el screening por IxRS.

Figura 22: Curva Kaplan-Meier para la SLP evaluada por un CRI mediante RECIST v1.1 en población ITT (Análisis primario IMbrave150)



No. de Pac en riesgo

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

<u>Eficacia en pacientes de edad avanzada</u>

En general no se observaron diferencias de eficacia entre los pacientes ≥ 65 años de edad y los más jóvenes que estaban recibiendo atezolizumab en monoterapia. En el estudio Impower150, la edad de ≥ 65 años fue asociada con un menor efecto de atezolizumab en pacientes tratados con atezolizumab en combinación con carboplatino y paclitaxel.

En los estudios IMpower150, IMpower133 e IMpower110 e IMscin001, los datos de pacientes ≥ 75 años son muy limitados para extraer conclusiones en esta población.

<u>Población pediátrica</u>

Formulación intravenosa

Un estudio de fase temprana abierto multicéntrico fue llevado a cabo en población pediátrica (< 18 años, n = 69) y pacientes adultos jóvenes (18-30 años, n = 18) con tumores sólidos recidivantes o progresivos, así como con linfoma Hodgkin y no Hodgkin, para evaluar la seguridad y la farmacocinética de atezolizumab. Los pacientes fueron tratados con 15 mg/kg pc de atezolizumab intravenoso cada 3 semanas (véase la sección 3.2).

Formulación subcutánea
No hay estudios de atezolizumab con la formulación subcutánea en población pediátrica.

3.2 Propiedades farmacocinéticas

La exposición a atezolizumab según la predicción del modelo tras la administración de 1 875 mg cada 3 semanas de Tecentriq SC y atezolizumab intravenoso (1 200 mg cada 3 semanas en el estudio IMscin001) se muestran en la Tabla 23.

La C_{valle} de atezolizumab en el ciclo 1 (es decir, antes de la administración del ciclo 2) mostró no inferioridad para la formulación de Tecentriq solución inyectable comparado con atezolizumab intravenoso, con una tasa de media geométrica (TMG) de 1,05 (90 % IC: 0,88-1,24).

La TMG de la AUC_{0-21d} según la predicción del modelo para el ciclo 1 fue de 0,87 (90 % IC: 0,83-0,92).

La tasa de acumulación sistémica máxima tras la dosis de 1 875 mg Tececentriq SC cada 3 semanas es 2,2.

La C_{valle} y el AUC en estado estacionario según la predicción del modelo fue comparable para Tecentriq subcutáneo y atezolizumab intravenoso (ver tabla 23). Un análisis farmacocinético sugiere que el estado estacionario se alcanza después de 6 a 9 semanas de dosis múltiples.

Tabla 23. Exposición (media geométrica con percentil 5-95) a atezolizumab según la predicción del modelo tras administración subcutánea o intravenosa de atezolizumab

Parámetro	Tecentriq subcutáneo	Atezolizumab intravenoso
C_{valle} en estado estacionario[a] (µg/mL)	205 (70,3-427)	179 (98,4-313)
AUC en estado estacionario[a] (mcg/mL·día)	6163 (2 561-11 340)	6107 (3 890-9 334)

[a] Exposición basada en la predicción del modelo en un análisis de farmacocinética poblacional.

Absorción
Tecentriq solución inyectable se administra como inyección subcutánea.

Basándose en los datos del análisis de FC poblacional del ciclo 1 de la parte aleatorizada del estudio IMscin001 la biodisponibilidad absoluta fue del 61 % y la tasa de absorción de primer orden (K_a) es de 0,37 (1/día).

La media de la concentración sérica máxima (C_{max}) de atezolizumab en suero fue de 189 µg/mL y el tiempo hasta la concentración máxima (T_{max}) fue de 4,5 días.

Distribución
Un análisis farmacocinético poblacional indica que el volumen de distribución del compartimento central es de 3,28 l y el volumen en el estado estacionario es de 6,91 l en el paciente habitual.

Biotransformación
No se ha estudiado directamente el metabolismo de atezolizumab. Los anticuerpos se eliminan principalmente por catabolismo.

Eliminación
Un análisis farmacocinético poblacional indica que la eliminación de atezolizumab es de 0,200 l/día y la vida media de eliminación terminal habitual es de 27 días.

Poblaciones especiales

De acuerdo con un análisis de FC poblacional y de exposición respuesta, la edad (21-89 años), la región, la etnia, la insuficiencia renal, la insuficiencia hepática leve, el nivel de expresión de PD-L1, o el estado ECOG no tienen efecto sobre la farmacocinética de atezolizumab. El peso corporal, el sexo, el estado AAF positivo, los niveles de albúmina, la carga tumoral, son estadísticamente significativos, pero no clínicamente relevantes para la farmacocinética de atezolizumab. No se requirió ajuste de dosis.

Pacientes de edad avanzada

No se han realizado estudios específicos de atezolizumab en pacientes de edad avanzada. El efecto de la edad sobre la FC de atezolizumab se evaluó en un análisis farmacocinético de la población. La edad no se identificó como una covariable significativa que influye en la farmacocinética de atezolizumab intravenosos en base a los pacientes de rango de edad de 21-89 años (n = 472), y la mediana de 62 años de edad. No se observaron diferencias clínicamente importantes en la farmacocinética de atezolizumab entre los pacientes < 65 años (n = 274), los pacientes de 65–75 años (n = 152) y los pacientes > 75 años (n = 46) (véase la sección 2.2).

No se observaron diferencias clínicamente relevantes en la FC de atezolizumab subcutáneo en los pacientes < 65 años (n = 138) pacientes entre 65-75 años (n = 89) y pacientes > 75 años de edad (n = 19).

Población pediátrica

Los resultados de farmacocinética de un estudio de fase temprana, abierto, multicéntrico que se llevó a cabo en población pediátrica (< 18 años, n = 69) y pacientes adultos jóvenes (18-30 años, n = 18), muestra que el aclaramiento y el volumen de distribución de atezolizumab intravenoso fueron comparables entre pacientes pediátricos que recibieron 15 mg/kg pc y pacientes adultos jóvenes que recibieron 1 200 mg de atezolizumab intravenoso cada 3 semanas cuando se normalizó según el peso corporal, con una tendencia de exposición menor en pacientes pediátricos a medida que disminuye el peso corporal. Estas diferencias no se asociaron con una disminución en las concentraciones de atezolizumab por debajo del objetivo terapéutico de exposición. Los datos para niños < 2 años son limitados, por lo que no se pueden establecer conclusiones definitivas.

No se han realizado estudios en población pediátrica con la formulación de atezolizumab SC.

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios específicos de atezolizumab en pacientes con insuficiencia renal. En el análisis farmacocinético de la población, no se encontraron diferencias clínicamente importantes en el aclaramiento de atezolizumab intravenoso en pacientes con insuficiencia renal leve (tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) de 60 a 89 mL/min/1,73 m^2; n = 208) o moderada (TFG de 30 a 59 mL/min/1,73 m^2; n = 116), en comparación con pacientes con una función renal normal (TFG mayor o igual a 90 mL/min/1,73 m^2; n = 140). Solo unos pocos pacientes tenían insuficiencia renal grave (TFG de 15 a 29 mL/min/1,73 m^2; n = 8) (véase la sección 2.2). Se desconoce el efecto de la insuficiencia renal grave sobre la farmacocinética de atezolizumab.

No se observaron diferencias clínicamente relevantes en el aclaramiento de atezolizumab subcutáneo en los pacientes con insuficiencia renal leve (FGe de 60 a 89 mL/min/1,73 m^2; n = 111) o moderada (FGe de 30 a 59 mL/min/1,73 m^2; n = 32) en comparación con los pacientes con función renal normal (FGe mayor o igual a 90 mL/min/1,73 m^2; n = 103).

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios específicos de atezolizumab en pacientes con insuficiencia hepática. En el análisis farmacocinético de la población, no hubo diferencias clínicamente importantes en el aclaramiento de atezolizumab observado administrado por vía intravenoso o vía subcutánea en los pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina ≤ LSN y AST > LSN o bilirrubina > 1,0 × a 1,5 × LSN y cualquier AST) o insuficiencia hepática moderada (bilirrubina > 1,5 a 3 × LSN y cualquier valor de AST) en comparación con pacientes con función hepática normal (bilirrubina ≤ LSN y AST ≤ LSN). No existen datos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática grave (bilirrubina > 3 X LSN y

cualquier valor de AST). La insuficiencia hepática fue definida según los criterios de disfunción hepática del Instituto Nacional del Cáncer (INC) (National Cancer Institute-Organ Dysfunction Working Group (NCI-ODWG) (véase la sección 2.2). Se desconoce el efecto de la insuficiencia hepática grave bilirrubina ≥ 3 × LSN y cualquier valor de AST) sobre la farmacocinética de atezolizumab.

3.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Carcinogenicidad
No se han llevado a cabo estudios de carcinogenicidad para establecer el potencial carcinogénico de atezolizumab.

Mutagenicidad
No se han llevado a cabo estudios de mutagenicidad para establecer el potencial mutagénico de atezolizumab. Sin embargo, no se espera que los anticuerpos monoclonales alteren el ADN o los cromosomas.

Fertilidad
No se han realizado estudios de fertilidad con atezolizumab; sin embargo, se incluyó la evaluación de los órganos reproductores de hembras y machos del mono cynomolgus en el estudio de toxicidad crónica. La administración intravenosa semanal de atezolizumab a monos hembra a un AUC de aproximadamente 6 veces el AUC de pacientes que reciben la dosis recomendada originó un patrón irregular del ciclo menstrual y una falta de cuerpos lúteos recién formados en los ovarios que fueron reversibles. No hubo ningún efecto sobre los órganos reproductores en machos.

Teratogenicidad
No se han realizado estudios de reproducción o teratogenicidad en animales con atezolizumab. Los estudios en animales han demostrado que la inhibición de la vía PD-L1/PD-1 puede conducir a un rechazo inmunomediado en el desarrollo del feto con resultado de muerte fetal. La administración de atezolizumab podría causar daño fetal, incluida la letalidad embrio-fetal.

Formulación Subcutánea
La hialuronidasa se encuentra en la mayoría de los tejidos del cuerpo humano. Según los estudios convencionales de toxicidad a dosis repetidas, incluyendo las variables de seguridad farmacológica, los datos preclínicos para la hialuronidasa humana recombinante no revelan ningún riesgo especial para los seres humanos. Los estudios de toxicología reproductiva con rHuPH20 revelaron toxicidad embriofetal en ratones con alta exposición sistémica, pero no mostraron potencial teratogénico.

4. DATOS FARMACÉUTICOS

4.1 Lista de excipientes

- Hialuronidasa recombinante humana (rHuPH20)
- L-histidina
- Ácido acético al 30 %
- L-metionina
- Polisorbato 20
- Sacarosa
- Agua para inyección

4.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

4.3 Periodo de validez

Vial cerrado
24 meses.

Jeringa preparada

Una vez transferido del vial a la jeringa, la formulación de Tecentriq solución inyectable es física y químicamente estable durante 30 días de 2 °C a 8 °C y hasta 8 horas a ≤ 30 °C en luz diurna difusa desde el momento de la preparación.

Desde un punto de vista microbiológico, el medicamento debe usarse inmediatamente, desde que se trasfiere del vial a la jeringa ya que no contiene ningún agente conservante antimicrobiano o agente bacterioestático. Si no se utiliza inmediatamente, el tiempo de conservación hasta el uso y las condiciones de dicha conservación antes de su utilización son responsabilidad del usuario y, en general, no deben ser superiores a 24 horas entre 2 °C y 8 °C, a menos que la preparación de la jeringa se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

El producto no deberá ser utilizado si la fecha de expiración (EXP), que figura en el envase del producto, no se encuentra vigente.

4.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).
No congelar.
Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.
Para las condiciones de conservación tras la preparación de la jeringa, véase la sección 4.3.

4.5 Naturaleza y contenido del envase

Caja de cartón conteniendo 01 vial de vidrio tipo I incoloro con 15 mL.

4.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Preparación de la jeringa

Tecentriq solución inyectable debe inspeccionarse visualmente para asegurarse de que no haya partículas o decoloración antes de la administración.

Tecentriq solución inyectable es una solución preparada para su uso que NO debe diluirse o mezclarse con otros medicamentos. No agitar.

Tecentriq solución inyectable es de un solo uso y solamente debe ser preparada por un profesional sanitario.

No se han observado incompatibilidades entre Tecentriq y polipropileno (PP), policarbonato. acero inoxidable (SS), cloruro de polivinilo (PVC) y poliuretano (PU).

Tecentriq solución inyectable no contiene ningún conservante antimicrobiano o agente bacterioestático.

- Saque el vial de la nevera y deje la solución hasta que alcance temperatura ambiente.
- Extraiga todo el contenido de la solución inyectable del vial de Tecentriq con una jeringa estéril y una aguja de transferencia (recomendada de 18G).
- Retire la aguja de transferencia y acople a un set de transferencia (ej. alado/mariposa) que contenga una aguja de acero inoxidable de 23-25G inyectable. Utilizar un set de perfusión SC con un volumen residual/de retención no superior a 0,5 mL para la administración.
- Cebar la vía de perfusión subcutánea con la solución del producto medicinal para eliminar el aire de la vía de perfusión y detener antes de que el líquido alcance la aguja.
- Asegure que la jeringa contiene exactamente 15 mL de la solución después de cebar y expulsar cualquier volumen sobrante de la jeringa.
- Administrar inmediatamente para evitar la obstrucción de la aguja. NO conserve la jeringa preparada que se ha acoplado al set de perfusión SC ya cebado.

Si la dosis no se administra inmediatamente, ver “conservación de la jeringa” más abajo.

Conservación de la jeringa.

- Si no se va a administrar la dosis inmediatamente, utilice una técnica aséptica para extraer todo el contenido de Tecentriq solución inyectable del vial a la jeringa para tener en cuenta el volumen de dosis (15 mL) y el volumen de cebado del equipo de perfusión SC. Se debe sustituir la aguja de transferencia por un tapón de cierre de jeringa. NO coloque un equipo de perfusión subcutánea para conservación.
- Si la jeringa se ha conservado en un refrigerador, se debe dejar que alcance la temperatura ambiente antes de la administración.

Eliminación

La liberación de Tecentriq en el medio ambiente debe reducirse al mínimo.
La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Se recomienda consultar al médico o químico farmacéutico, según proceda, para cualquier aclaración sobre la utilización del producto.

Fecha de revisión: enero 2025

Producto biológico: Guárdese fuera del alcance de los niños