

SINOPSIS DEL INFORME DE INVESTIGACIÓN 1122985 (PROTOCOLO CO42177)

NOMBRE DEL PROMOTOR/EMPRESA: F. Hoffmann-La Roche Ltd. NOMBRE DEL TRATAMIENTO DEL ESTUDIO: Tiragolumab (RO7092284)	(ESPACIO RESERVADO PARA LAS AUTORIDADES NACIONALES)
TÍTULO DEL ESTUDIO/ N.º DE INFORME/FECHA DEL INFORME	Informe final del estudio clínico - Estudio CO42177 - Estudio de fase Ib, abierto, de cohortes múltiples para investigar la seguridad, eficacia y farmacocinética de tiragolumab en combinación con atezolizumab y quimioterapia en pacientes con cáncer de mama triple negativo. Informe n.º 1122985. Noviembre de 2023.
NÚMERO DE CENTROS Y PAÍSES DEL ESTUDIO	Los pacientes fueron incluidos en el estudio en 24 centros de 8 países: Estados Unidos (5 centros), Brasil (3 centros), Rusia (3 centros), España (3 centros), República de Corea (3 centros), Alemania (2 centros), Australia (2 centros) y Taiwán (2 centros).
PUBLICACIONES (EN SU CASO)	No procede
FASE DEL ESTUDIO	Ib
PERÍODO DEL ESTUDIO	Inclusión del primer paciente: 28 de septiembre de 2020 Última visita del último paciente: 8 de marzo de 2023
METODOLOGÍA	<p>El CO42177 fue un estudio de fase Ib, de cohortes múltiples, abierto, multicéntrico e internacional, diseñado para investigar la seguridad y tolerabilidad, la eficacia preliminar y la farmacocinética de tiragolumab (en adelante, "tira") en combinación con atezolizumab (en adelante, "atezo") y nab-paclitaxel en pacientes con cáncer de mama triple negativo (CMTN) localmente avanzado irreseccable o metastásico con PD-L1 positivo que no habían recibido tratamiento sistémico previo para el cáncer de mama metastásico (en adelante, cohorte A, CMTN metastásico).</p> <p>Este estudio también se diseñó para permitir la evaluación de la seguridad y tolerabilidad, la eficacia preliminar y la farmacocinética de tira neoadyuvante combinado con atezo, nab-paclitaxel y carboplatino seguidos de doxorubicina + ciclofosfamida (en adelante, AC) o tira neoadyuvante en combinación con atezo, nab-paclitaxel, seguido de AC en pacientes candidatos a cirugía con CMTN T2-4d evaluado clínicamente inicialmente (población de todos los participantes con PD-L1) (denominada cohorte B, CMTN precoz). La aleatorización en la cohorte B se realizó en una proporción 1:1 a dos grupos de tratamiento diferentes.</p>
NÚMERO DE PACIENTES (PREVISTOS Y ANALIZADOS)	<p>Estaba previsto incluir en este estudio a unos 80 pacientes en unos 20-30 centros de todo el mundo (aproximadamente 40 pacientes en la cohorte A [pacientes con CMTN metastásico con PD-L1 positivo]) y hasta unos 40 pacientes en la cohorte B [CMTN precoz; población de todos los participantes con PD-L1]).</p> <p>En la cohorte A se incluyó a 41 pacientes. En la cohorte B se incluyó a 42 pacientes.</p> <p>Todos los pacientes de ambas cohortes fueron incluidos en las poblaciones por intención de tratar y evaluable en cuanto a seguridad, FC e inmunogenicidad.</p>

DIAGNÓSTICO Y PRINCIPALES CRITERIOS DE INCLUSIÓN	<p>El estudio CO42177 consta de dos cohortes distintas con CMTN. En la cohorte A se incluyeron pacientes con CMTN con PD-L1 positivo localmente avanzado irreseccable o metastásico (CMTN metastásico en primera línea) que no habían recibido tratamiento sistémico previo en el contexto del cáncer de mama metastásico. En la cohorte B se incluyeron pacientes con CMTN T2-4d evaluado clínicamente que eran candidatos a cirugía.</p> <p>Los pacientes elegibles de la cohorte A eran mujeres y varones ≥ 18 años con CMTN metastásico o localmente avanzado irreseccable, documentado histológicamente y con enfermedad mensurable, según la evaluación del investigador conforme a los criterios RECIST v1.</p> <p>Las pacientes elegibles de la cohorte B eran mujeres y varones ≥ 18 años con CMTN confirmado histológicamente mediante análisis local que habían aceptado someterse a un tratamiento quirúrgico adecuado tras la finalización del tratamiento neoadyuvante.</p>
TRATAMIENTOS DEL ESTUDIO, DOSIS, VÍA DE ADMINISTRACIÓN Y NÚMEROS DE LOTE	<p>En la cohorte A, todos los pacientes recibieron una dosis fija de tira 840 mg y atezo 1680 mg en infusión IV el día 1 de cada ciclo de 28 días más nab-paclitaxel 100 mg/m² administrado a los pacientes en infusión IV los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días.</p> <p>En la cohorte B, los pacientes del grupo A recibieron tira 420 mg y atezo 840 mg administrados mediante infusión IV cada dos semanas (C2S) en combinación con nab-paclitaxel 125 mg/m² administrado mediante infusión IV una vez a la semana y carboplatino (área bajo la curva de concentración-tiempo [AUC]: 5 mg/ml/min) administrado en infusión IV cada tres semanas (C3S) durante cuatro ciclos, seguido de tira (420 mg) y atezo (840 mg) en combinación con doxorubicina (60 mg/m²) y ciclofosfamida (600 mg/m²) administrados cada dos semanas en infusión IV con apoyo con factor estimulador de las colonias de granulocitos (G-CSF) o factor estimulador de las colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) durante cuatro dosis.</p> <p>En el grupo B, los pacientes recibieron tira 420 mg y atezo 840 mg administrados mediante infusión IV cada 2 semanas en combinación con nab-paclitaxel (125 mg/m²) administrado mediante infusión IV una vez a la semana durante 12 semanas, seguido de tira (420 mg) y atezo (840 mg) en combinación con doxorubicina (60 mg/m²) y ciclofosfamida (600 mg/m²) administrados cada 2 semanas mediante infusión IV con apoyo con G-CSF o GM-CSF durante cuatro dosis.</p>
DURACIÓN DEL TRATAMIENTO DEL ESTUDIO	<p>En la cohorte A, la duración prevista del tratamiento era hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.</p> <p>En la cohorte B, la duración prevista del tratamiento era de 19 semanas de tratamiento farmacológico seguido de cirugía durante las semanas 21-25.</p>

RESUMEN DE LOS OBJETIVOS Y CRITERIOS DE VALORACIÓN

Objetivos	Criterios de valoración	Análisis estadísticos
Principal		
<p>Cohorte A: El objetivo principal en la cohorte A era investigar la eficacia de tira en combinación con atezo y nab-paclitaxel.</p> <p>Cohorte B: El objetivo principal en la cohorte B era investigar la seguridad y tolerabilidad de tira y atezo + nab-pac-carbo + AC en comparación con tira y atezo + nab-pac + AC.</p>	<p>TRO confirmada, definida como la proporción de pacientes con RC o RP en dos ocasiones consecutivas con ≥ 4 semanas de diferencia, según lo determinado por el investigador conforme a los criterios RECIST v1.1.</p> <p>Incidencia e intensidad de los acontecimientos adversos, con determinación de la intensidad conforme a los criterios NCI-CTCAE v5.0.</p>	<p>La TRO confirmada mediante los criterios RECIST v1.1 se tabuló junto con el IC del 95%.</p> <p>La seguridad se evaluó mediante resúmenes de la exposición al tratamiento del estudio, los eventos adversos, las variaciones de los resultados analíticos y las variaciones de las constantes vitales y los ECG.</p>
Secundarios		
<p>Cohorte A: El objetivo de seguridad en la cohorte A era investigar la seguridad y tolerabilidad de tira en combinación con atezo y nab-paclitaxel.</p>		
<p>Cohorte A: El objetivo secundario de la eficacia en la cohorte A era obtener datos preliminares sobre la eficacia de tira en combinación con atezo y nab-paclitaxel.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • SLP • DR • SG 	<p>Se tabularon la SLP, la DR y la SG junto con los IC del 95%.</p>
<p>Cohorte A: El objetivo FC en la cohorte A era caracterizar la farmacocinética de tira y atezo.</p>	<p>Concentraciones séricas de tira y atezo en los momentos especificados.</p>	
<p>Cohorte B: El objetivo FC en la cohorte B era caracterizar la farmacocinética de tira, atezo, nab-paclitaxel, carboplatino (solo en el grupo A) y AC.</p>	<p>Concentraciones séricas de tira y atezo y concentraciones plasmáticas de nab-paclitaxel, carboplatino (solo en el grupo A) y AC en momentos especificados.</p>	<p>Las concentraciones séricas de tira y atezo y las concentraciones plasmáticas de nab-paclitaxel, carboplatino, doxorubicina y ciclofosfamida se notificaron como valores individuales y se resumieron (media, desviación estándar, coeficiente de variación, mediana, intervalo, media geométrica y media geométrica del coeficiente de variación) por grupo de tratamiento y ciclo.</p> <p>Las concentraciones séricas individuales y las medianas de tira y atezo se representaron gráficamente por grupo de tratamiento y día.</p>

Objetivos	Criterios de valoración	Análisis estadísticos
El objetivo de inmunogenicidad en este estudio era evaluar la respuesta inmunitaria a tira y atezo.	Prevalencia de anticuerpos contra el fármaco (ACF) dirigidos contra tira y atezo en el momento basal e incidencia de ACF dirigidos contra tira durante el estudio.	Se resumieron por grupo de tratamiento las cifras y proporciones de pacientes con y sin ACF aparecidos con el tratamiento durante los períodos de tratamiento y seguimiento.
<p>Exploratorios</p> <p>Cohorte B: El objetivo exploratorio en la cohorte B era obtener datos preliminares sobre la eficacia de tira y atezo + nab-pac-carbo + AC en comparación con tira y atezo + nab-pac + AC en el contexto neoadyuvante.</p>	<p>Proporción de pacientes con respuesta completa anatomopatológica, definida como la erradicación del tumor invasivo en la mama y los ganglios linfáticos (ypT0/is ypN0).</p> <p>Supervivencia libre de eventos, que se define como el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la recidiva documentada de la enfermedad, la progresión o la muerte por cualquier causa, lo que ocurra antes.</p> <p>SG, definida como el tiempo transcurrido entre la aleatorización y la muerte por cualquier causa.</p>	
El objetivo FC exploratorio en este estudio era investigar las relaciones entre la exposición a tira y atezo y la eficacia y seguridad.	<p>Relación entre las concentraciones séricas de tira y atezo y los criterios de valoración de la eficacia.</p> <p>Relación entre las concentraciones séricas de tira y atezo y los criterios de valoración de la seguridad.</p>	
El objetivo de inmunogenicidad exploratorio en este estudio es investigar los efectos de los ACF.	Relación entre la presencia de ACF dirigidos contra tira y atezo y los criterios de valoración de la eficacia, la seguridad o la farmacocinética.	

ACF = anticuerpos contra el fármaco; RC = respuesta completa; DR = duración de la respuesta; nab-pac + AC = nab-paclitaxel en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida; nab-pac + carbo + AC = nab-paclitaxel en combinación con carboplatino, doxorubicina y ciclofosfamida; CTCAE del NCI v5.0 = Criterios terminológicos comunes para acontecimientos adversos del National Cancer Institute, versión 5.0; TRO = tasa de respuestas objetivas; SG = supervivencia global; SLP = supervivencia libre de progresión; RP = respuesta parcial; RECIST = Criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos, versión 1.1.

RESUMEN DE LOS RESULTADOS Y CONCLUSIONES

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y OTRAS CARACTERÍSTICAS BASALES

Cohorte A:

Del total de pacientes incluidos en la cohorte A, todas eran mujeres, el 63,4% eran de raza blanca, el 14,6% eran de raza negra o afroamericana y el 12,2% eran asiáticas. La mediana de edad era de 51 años (intervalo: 31-79). En la población evaluable en cuanto a seguridad, el 78,0% de las pacientes tenía un estado funcional del ECOG basal de 0.

La mediana del tiempo transcurrido entre el diagnóstico inicial del cáncer de mama y la recidiva metastásica fue de 1 año (intervalo: 0,0-22 años) y el subtipo histológico más frecuente era el carcinoma ductal (73,2%).

La mayoría de las pacientes (97,6%) tenían enfermedad metastásica; el 36,6%, metástasis pulmonares; el 24,4%, metástasis hepáticas; el 19,5%, afectación exclusivamente ganglionar y el 14,6%, metástasis cerebrales. Aproximadamente la mitad de las pacientes había recibido un taxano (51,2%) o una antraciclina (46,3%) en el contexto neo/adyuvante.

Todas las pacientes tenían tumores triple negativos según el ASCO-College of American Pathologists como requerían los criterios de elegibilidad.

Cohorte B

Del total de pacientes incluidos en la cohorte B, todas eran mujeres. La mayoría de las pacientes eran de raza blanca (64,3%) y el 31%, asiáticas. La mediana del intervalo de edad era similar entre los grupos de tratamiento, con una mediana de edad de 48 (intervalo, 34,0-73,0) y 50 (intervalo, 26,0-67,0) años en los grupos A y B, respectivamente. Había una mayor proporción de pacientes de 40 a < 65 años en el grupo A (72,7%) que en el grupo B (50,0%). Las características basales de la cohorte B eran comparables en los grupos A y B. En la cohorte B, la mayoría de las pacientes de los dos grupos tenían un estado funcional del ECOG basal de 0 (77,3% y 100% en los grupos A y B, respectivamente). En el momento del diagnóstico inicial, la estadificación del AJCC era en general similar en los dos grupos, aunque con una amplia variedad entre los estadios IIa y IIIc.

En el momento de la incorporación al ensayo, todas las pacientes de ambos grupos tenían una expresión proteica negativa de receptores de estrógenos y progesterona. En el grupo A, todas las pacientes eran negativas para la expresión de proteína HER2 y en el grupo B, el 95% de las pacientes eran negativas para la expresión de proteína HER2, con un resultado ausente.

EXPOSICIÓN

Cohorte A

- Todos los pacientes recibieron al menos un ciclo del tratamiento del estudio.
- La mediana de la duración del tratamiento con tira, atezo y nab-paclitaxel fue similar con los 3 fármacos (aproximadamente 6 meses).

Cohorte B

- Todos los pacientes de todos los grupos recibieron al menos una dosis de tira y una dosis de atezo. La mediana de la duración de ambos tratamientos fue similar en todos los grupos (4,65 meses en el grupo A frente a 4,24 meses en el grupo B).
- Todos los pacientes de ambos grupos de tratamiento recibieron al menos una dosis de nab-paclitaxel. La mediana de la duración del tratamiento fue similar entre los grupos (2,79 meses en el grupo A frente a 2,60 meses en el grupo B).
- En el caso de ciclofosfamida y doxorubicina, el 95,5% de los pacientes del grupo A recibieron al menos una dosis de cada tratamiento y el 90% de los pacientes del grupo B recibieron al menos una dosis de cada tratamiento. La mediana de la duración de cada tratamiento fue similar en los dos grupos del estudio (1,54 meses en el grupo A y 1,41 meses en el grupo B).
- La exposición al carboplatino solo se recibió en el grupo A del estudio, en el que todos los pacientes recibieron al menos una dosis de tratamiento. La mediana de la duración del tratamiento fue de 2,33 meses.

RESULTADOS DE EFICACIA

Cohorte A

- En la población por intención de tratar (IT) (41 pacientes), la TRO confirmada fue del 53,7%. De los 22 pacientes con respuesta, 3 (7,3%) presentaron una respuesta completa y 19 (46,3%), una respuesta parcial.
 - En los pacientes con respuesta confirmada (22 pacientes), la mediana de la duración de la respuesta fue de 7,2 meses (IC del 95%: 4,9, 13,1). De los pacientes con respuesta, el 68,2% (15 pacientes) experimentó un evento posterior (2 eventos de muerte, 13 eventos de progresión de la enfermedad).
- El 78% (32 pacientes) presentó un episodio de SLP. Consistieron en 4 eventos de muerte y 28 de progresión de la enfermedad. La mediana del tiempo hasta el evento fue de 6,5 meses (IC del 95%: 5,4, 9,0).
- Durante el estudio, el 43,9% (18 pacientes) tuvo un evento de SG. La mediana del tiempo hasta la muerte fue de 24,6 meses (IC del 95%: 14,7, NE).

Cohorte B

- En la población IT, el grupo A logró una RCap del 45,5%, en comparación con una tasa de RCap del 55,0% en el grupo B.

RESULTADOS DE SEGURIDAD

Cohorte A

- Tira en combinación con atezo y nab-paclitaxel se toleró bien como tratamiento de primera línea para pacientes con CMTN metastásico.
- Los EA más frecuentes ($\geq 20\%$ de los pacientes) por término preferente fueron náuseas, exantema, anemia (34,1% cada uno), neutropenia (31,7%), diarrea, cefalea (26,8% cada uno), alopecia, fiebre, astenia y fatiga (24,4% cada uno).
- Un total de 38 pacientes (92,7%) presentaron al menos un EA relacionado con cualquier fármaco del estudio. Los EA más frecuentes por TP fueron anemia (34,1%), exantema (31,7%), neutropenia (31,7%), náuseas (29,3%), alopecia (24,4%), diarrea (24,4%) y fatiga (24,4%).
- Se notificaron EA de grado 3-4 de intensidad máxima en el 56,1% de los pacientes. La neutropenia (14,6%) y el aumento de la ALT (7,3%) fueron los EA de grado 3-4 notificados con más frecuencia ($\geq 5\%$ de los pacientes).
- Se notificaron EA de grado 5 en 2 pacientes (4,9%), en concreto, 1 paciente con COVID-19 y 1 paciente con sepsis pulmonar (que se consideró relacionada con el tratamiento del estudio).
- Se notificaron 18 muertes (43,9 %). Entre todas las muertes, la causa más frecuente de muerte fue la progresión de la enfermedad (29,3%).
- Dieciséis pacientes (39%) presentaron al menos un evento adverso grave (EAG). No se notificaron términos preferentes de EAG en $\geq 5\%$ de los pacientes de la cohorte A.
- Se notificaron EA que obligaron a suspender el tratamiento en 9 pacientes (22,0 %). El exantema pustuloso (2 pacientes, 4,9%) fue el único EA que motivó la suspensión del tratamiento del estudio en ≥ 2 pacientes.
- Se notificaron EA que motivaron la modificación de la dosis o la interrupción de cualquiera de los tratamientos del estudio en 23 pacientes (56,1%). Los EA más frecuentes por TP que motivaron la modificación de la dosis o la interrupción de cualquiera de los tratamientos del estudio ($\geq 5\%$) fueron neutropenia (14,6%), aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la aspartato aminotransferasa y fiebre (7,3% cada uno).
- Se notificaron EAIE en el 70,7% de los pacientes, de los cuales el exantema inmunomediado y la hepatitis (anomalías analíticas) fueron los EAIE de cualquier grado más frecuentes ($\geq 20\%$ de los pacientes) y los EAIE de grado 3-4 más frecuentes ($\geq 5\%$ de los pacientes) por concepto médico. Los EAIE más frecuentes ($\geq 10\%$ de los pacientes) por TP fueron exantema (53,7%), aumento de la AST (24,4%), aumento de la ALT (24,4%) e hipotiroidismo (19,5%). Se notificaron EAIE con necesidad de corticosteroides sistémicos en el 31,7% de los pacientes, principalmente para el tratamiento del exantema inmunomediado (12,2%).

- Se notificaron eventos de linfopenia en el 7,3% de los pacientes, que en 2 casos (4,9%) fueron de grado 3 de intensidad. No hubo ningún evento grave ni que obligara a interrumpir el tratamiento o a retirar cualquiera de los tratamientos del estudio.
- No se notificaron eventos de síndrome de liberación de citocinas.

Cohorte B

- Todos los pacientes de ambos grupos de tratamiento experimentaron al menos un EA.
- Los EA más frecuentes por TP ($\geq 30\%$ de los pacientes de cualquiera de los grupos) fueron anemia (50,0%), náuseas (69,0%), exantema (54,8%), disminución del recuento de neutrófilos (45,2%), alopecia (52,4%), fatiga (42,9%), aumento de la alanina aminotransferasa y aumento de la aspartato aminotransferasa (38,1% cada uno)
- Los EA por TP con diferencias notables ($\geq 15\%$ entre los grupos) fueron (grupos A y B, respectivamente): eccema (0% frente al 15%), mareo (27,3% frente al 5,0%), neuropatía sensitiva periférica (4,5% frente al 30,0%), estreñimiento (27,3% frente al 45,0%), astenia (9,1% frente al 25,0%), disminución del recuento de neutrófilos (54,5% frente al 35,0%), anemia (77,3% frente al 20,0%), neutropenia (31,8% frente al 15,0%), dolor óseo (0% frente al 15,0%), disnea (22,7% frente al 5,0%), reacción relacionada con la infusión (0% frente al 20,0%) e hipotiroidismo (0% frente al 20,0%).
- La proporción de pacientes con EA de grado 3 en el grupo A (45,5% [10 pacientes]) fue comparable a la observada en el grupo B (45,0% [9 pacientes]).
- La proporción de pacientes con EA de grado 4 en el grupo A (36,4% [8 pacientes]) fue mayor que en el grupo B (10,0% [2 pacientes]). No hubo EA de grado 5.
- Los EA de grado 3-4 más frecuentes por TP ($\geq 10\%$ de los pacientes en cualquiera de los grupos) fueron (grupos A y B, respectivamente): anemia (50% [11 pacientes] frente al 0%, disminución del recuento de neutrófilos (45,5% [10 pacientes] frente al 20,0% [4 pacientes]), neutropenia (27,3% [6 pacientes] frente al 5,0% [1 paciente]), linfopenia (4,5% [1 paciente] frente al 10% [2 pacientes]), aumento de la alanina aminotransferasa (0% frente al 10% [2 pacientes]), alopecia (0% frente al 10% [2 pacientes]), hipertensión (0% frente al 10% [2 pacientes]).
- Se produjeron dos muertes en el estudio, una en cada grupo. Las causas de muerte fueron EA, pero estos EA aparecieron fuera del margen para la notificación de EA (es decir, 90 días después de la última dosis del tratamiento del estudio) y no se consideraron relacionados con el tratamiento anterior del estudio. En el grupo A, la causa de la muerte fue shock hipovolémico. En el grupo B, la causa de la muerte fue neumonitis. No hubo EA de grado 5.
- La proporción de pacientes con al menos un EAG en el grupo A (27,3%) fue comparable a la observada en el grupo B (35,0%). El EAG más frecuente por TP ($> 5,0\%$ de los pacientes en cualquiera de los grupos) fue (grupos A y B, respectivamente) disminución del recuento de neutrófilos (9,1% [2 pacientes]) y (5,0% [1 paciente]).
- Los EA que motivaron la suspensión de cualquiera de los tratamientos del estudio notificados en el grupo A (22,7% [5 pacientes]) fueron comparables a los del grupo B (20,0% [4 pacientes]).
- La proporción de pacientes que presentaron EA que motivaron la modificación de la dosis o la interrupción de cualquiera de los tratamientos del estudio fue mayor en el grupo A (86,4% [19 pacientes]) que en el grupo B (55% [11 pacientes]).
- En general, la proporción de pacientes que presentaron un EAIE en el grupo A fue del 95,5% (21 pacientes), cifra comparable a la del grupo B (90,0% [18 pacientes]). No se notificaron EAIE de grado 3-4 en el grupo A, pero sí en el 20,0% (4 pacientes) en el grupo B.
- Se notificó linfopenia en el 9,1% (2 pacientes) del grupo A y en el 10% (2 pacientes) del grupo B. La linfopenia de grado 3-4 fue del 4,5% (1 paciente) en el grupo A y del 10% (2 pacientes) en el grupo B. No hubo linfopenia grave ni linfopenia que obligara a modificar la dosis o interrumpir cualquiera de los tratamientos del estudio ni a suspender definitivamente su administración en ninguno de los grupos.
- No se notificaron eventos de síndrome de liberación de citocinas.

RESULTADOS DE INMUNOGENICIDAD

No se detectaron ACF contra tira en el momento basal (81 pacientes evaluables) ni después del inicio del tratamiento (80 pacientes) en ninguna de las cohortes del estudio. La prevalencia basal de ACF anti-Atezo fue del 0% en los pacientes con una muestra basal de ACF. En la población evaluable en cuanto a ACF, la incidencia posbasal de ACF surgidos durante el tratamiento fue del 10,5% en la cohorte A, del 13,6% en el grupo A de la cohorte B y del 30,0% en el grupo B de la cohorte B. La tolerancia al fármaco en el análisis de ACF de atezo es de 183 µg/ml, lo que puede afectar a la capacidad de detectar ACF en presencia de niveles de atezo por encima de esta concentración. De todas las muestras para ACF posbasales analizadas en el estudio, el 60,3% [91/156] de todos los pacientes evaluables tenía una o más muestras posbasales con una concentración de atezo por debajo de la tolerancia al fármaco.

OTROS RESULTADOS

El 11 de marzo de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) definió como pandemia el brote de enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19) causado por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2. En respuesta a la pandemia de COVID-19, en todo el mundo se aplicaron restricciones oficiales a la población en diversos grados. Las medidas que limitan los desplazamientos y viajes y, por tanto, las visitas a centros sanitarios, así como el aumento de la demanda de servicios sanitarios debido a la pandemia y los cambios en la disponibilidad del personal de los estudios, plantean dificultades para la realización de estudios clínicos. Además, se obligó a los pacientes a permanecer confinados, lo que supuso dificultades para que los investigadores mantuvieran su vigilancia médica. Por consiguiente, la pandemia de COVID-19 podría haber influido en la realización de estudios clínicos de medicamentos, en los pacientes de los estudios y en la recogida y el análisis de los datos de los estudios clínicos.

Es difícil determinar cuándo empezó el brote de COVID-19 y el promotor decidió utilizar el 1 de diciembre de 2019 basándose en los primeros casos notificados en China continental. El estudio CO42177 comenzó el 28 de septiembre de 2020 y en este informe se incluyeron todos los datos hasta la UVUP del estudio, que tuvo lugar el 8 de marzo de 2023, lo que abarcó el período durante el cual la pandemia de COVID-19 estaba extendida por todo el mundo.

Se vigilaron la realización y los procedimientos del estudio para evaluar y mitigar los problemas emergentes debidos a la pandemia. Se observaron dificultades en la resolución más lenta de las consultas de datos y varios pacientes omitieron evaluaciones analíticas programadas (lo que se consideró una desviación importante del protocolo). Además, hubo una muerte relacionada con la COVID-19 en la cohorte A y dos EA de COVID-19 motivaron la interrupción de la administración de nab-paclitaxel, también en la cohorte A. La evaluación global indica que el impacto de la pandemia de COVID-19 en la realización del estudio o la evaluación de la eficacia o la seguridad fue mínimo.

CONCLUSIONES

La COVID-19 no influyó en la realización del estudio ni en la interpretación de los resultados ni en las conclusiones de las cohortes A y B.

Cohorte A

- El criterio de valoración principal, la TRO confirmada, fue del 53,7% (22/41) (IC del 95%: 37,4%, 69,3%).
- La mediana de la DR fue de 7,2 meses (IC del 95%: 4,9, 13,1).
- La mediana del tiempo hasta la SLP fue de 6,5 meses (IC del 95%: 5,4-9,0) y la mediana del tiempo hasta la SG, de 24,6 meses (IC del 95%: 14,7, NE).
- Tira en combinación con atezo y nab-paclitaxel se toleró bien como tratamiento de primera línea para pacientes con CMTN metastásico.

Cohorte B

- La adición de carboplatino al grupo A en comparación con el grupo B no produjo un aumento de la RCap: 45,5% en el grupo A (IC del 95%: 24,39, 67,79) frente al 55,5% en el grupo B (IC del 95%: 31,53, 76,94). La mediana del tiempo hasta la SG y la SLE no pudo calcularse debido al bajo número de pacientes y pacientes con respuesta.
- La adición de carboplatino introdujo algunas toxicidades hematológicas adicionales en el grupo A en comparación con el grupo B, pero no pareció interferir en la capacidad de los pacientes para recibir otro tratamiento del estudio.

Página de firmas para 1122985-csr-co42177-synopsis

Identificador del sistema: RIM-CLIN-510923

Tarea de aprobación	Chenglin Ye Signatario de la empresa 10-Nov-2023 00:35:41 GMT+0000
---------------------	--