



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** 1-47-2002-000408-20-6

---

VISTO el Expediente N° 1-47-2002-000408-20-6 del Registro de la ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I. solicita la autorización de los nuevos proyectos de prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada TECENTRIQ / ATEZOLIZUMAB, forma farmacéutica: CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA INFUSION ENDOVENOSA, autorizada por Certificado N° 58.461.

Que lo presentado se encuadra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos N° 16.463, Decreto N° 150/92.

Que obra el informe técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del Instituto Nacional de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1°.- Autorízase a la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I., los nuevos proyectos de prospecto e

información para el paciente presentados para la Especialidad Medicinal denominada TECENTRIQ / ATEZOLIZUMAB, forma farmacéutica: CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA INFUSION ENDOVENOSA, autorizada por Certificado N° 58.461.

ARTÍCULO 2°.- Acéptese el texto de prospectos que consta en el Anexo IF-2021-45390031-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 3°.- Acéptese el texto de información para el paciente que consta en el Anexo IF-2021-45389939-APN-DECBR#ANMAT.

ARTICULO 4°.- Regístrese. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente Disposición, prospecto e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-47-2002-000408-20-6

mdg

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo  
Date: 2021.06.03 18:17:27 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2021.06.03 18:17:36 -03:00

**PROYECTO DE PROSPECTO  
INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL  
(Adaptado a la Disposición ANMAT N° 5904/96)**

**Tecentriq®  
Atezolizumab  
Roche**

**Concentrado para solución para infusión intravenosa**

Industria suiza  
Expendio bajo receta archivada

**Composición**

Cada vial con un concentrado de 14 ml contiene 840 mg de atezolizumab, que corresponde a una concentración previa a la dilución de 60 mg/ml, en un excipiente compuesto por: L-histidina 43,4 mg, ácido acético glacial 11,5 mg, sacarosa 575,1 mg, polisorbato 20: 5,6 mg y agua para inyectables c.s.p. 14 ml.

Cada vial con un concentrado de 20 ml contiene 1.200 mg de atezolizumab, que corresponde a una concentración previa a la dilución de 60 mg/ml, en un excipiente compuesto por: L-histidina 62,0 mg, ácido acético glacial 16,5 mg, sacarosa 821,6 mg, polisorbato 20: 8,0 mg y agua para inyectables c.s.p. 20 ml.

**Acción terapéutica**

Agente antineoplásico, anticuerpo monoclonal.

**Indicaciones**

***Carcinoma urotelial***

Tecentriq está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico que:

- no son elegibles para recibir quimioterapia basada en cisplatino, y cuyos tumores expresan PD-L1 (tinción de PD-L1 en las células inmunitarias [CI] infiltrantes del tumor en  $\geq 5\%$  del área del tumor), según la determinación mediante una prueba aprobada (*véase Posología y formas de administración*); o
- no son elegibles para recibir ningún tipo de quimioterapia basada en platino, independientemente del nivel de expresión de PD-L1; o
- han experimentado progresión de la enfermedad durante o después de cualquier tipo de quimioterapia basada en platino, o dentro de los 12 meses de haber recibido quimioterapia adyuvante o neoadyuvante.

**Revisión agosto 2020: FINAL.**

1

La presente indicación se basa en la tasa de respuesta tumoral y la duración de la respuesta (*véase Características farmacológicas - Propiedades*).

La continuidad de la aprobación de esta indicación queda sujeta a la verificación y descripción de los beneficios clínicos en los estudios confirmatorios.

### ***Cáncer de pulmón de células no pequeñas***

- Tecentriq, en monoterapia, está indicado para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) metastásico cuyos tumores tengan una elevada expresión de PD-L1 (tinción de PD-L1  $\geq 50\%$  de las células tumorales [CT  $\geq 50\%$ ] o tinción de PD-L1 en las células inmunitarias [CI] infiltrantes del tumor en  $\geq 10\%$  del área del tumor [CI  $\geq 10\%$ ], según la determinación mediante una prueba aprobada, sin aberraciones tumorales genómicas en EGFR o ALK.
- Tecentriq, en combinación con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino, está indicado para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas no escamosas (CPCNP NE) metastásico sin aberraciones tumorales genómicas en EGFR o ALK.
- Tecentriq, en combinación con paclitaxel albúmina y carboplatino, está indicado para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con CPCNP no escamosas metastásico sin aberraciones tumorales genómicas en EGFR o ALK.
- Tecentriq, en monoterapia, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con CPCNP metastásico que han experimentado progresión de la enfermedad durante o después de la quimioterapia basada en platino. Los pacientes con aberraciones tumorales genómicas en EGFR o ALK deben haber experimentado progresión de la enfermedad con un tratamiento previo aprobado para el CPCNP que presente estas aberraciones antes de recibir Tecentriq.

### ***Cáncer de mama triple negativo localmente avanzado o metastásico***

Tecentriq, en combinación con paclitaxel albúmina, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama triple negativo (CMTN) irreseccable localmente avanzado o metastásico cuyos tumores expresen PD-L1 (tinción de PD-L1 en las células inmunitarias [CI] infiltrantes del tumor de cualquier intensidad en  $\geq 1\%$  del área del tumor), según lo determinado por una prueba aprobada (*véase Posología y administración*). La presente indicación se basa en la supervivencia libre de progresión (*véase Características farmacológicas - Propiedades*). La continuidad de la aprobación de esta indicación queda sujeta a la verificación y descripción de los beneficios clínicos en los estudios confirmatorios.

### ***Cáncer de pulmón de células pequeñas***

Tecentriq, en combinación con carboplatino y etopósido, está indicado para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células pequeñas en estadio extendido (CPCP-EE).

### ***Carcinoma hepatocelular***

Tecentriq, en combinación con bevacizumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma hepatocelular (CHC) no resecable o metastásico que no han recibido un tratamiento sistémico previo.

### **Posología y formas de administración**

Tecentriq debe administrarse bajo la supervisión de un profesional de la salud entrenado.

El reemplazo por cualquier otro agente biológico requiere el consentimiento del médico prescriptor.

### ***Selección de pacientes para el tratamiento del carcinoma urotelial, el cáncer de mama triple negativo o el cáncer de pulmón de células no pequeñas***

Seleccione pacientes no elegibles para recibir cisplatino con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico no tratado previamente para el tratamiento con Tecentriq en función de la expresión de PD-L1 de las células inmunitarias infiltrantes del tumor (*véase Características farmacológicas - Propiedades*).

Seleccione pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico en primera línea para el tratamiento con Tecentriq en monoterapia, en función de la expresión de PD-L1 en las células tumorales o en las células inmunitarias infiltrantes del tumor (*véase Características farmacológicas - Propiedades*).

Seleccione pacientes con cáncer de mama triple negativo localmente avanzado o metastásico para el tratamiento con Tecentriq en combinación con paclitaxel albúmina en función de la expresión de PD-L1 de las células inmunitarias infiltrantes del tumor (*véase Características farmacológicas - Propiedades*).

### ***Posología***

#### ***Dosis recomendada para el carcinoma urotelial***

La dosis recomendada de Tecentriq es de:

- 840 mg cada 2 semanas o
- 1.200 mg cada 3 semanas o
- 1.680 mg cada 4 semanas.

La dosis se administrará mediante infusión intravenosa durante 60 minutos hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Si el paciente tolera la primera infusión, las próximas infusiones pueden administrarse en el transcurso de 30 minutos.

**Revisión agosto 2020: FINAL.**

3

### *Dosis recomendada para el CPCNP*

#### *Monoterapia*

La dosis recomendada de Tecentriq es de:

- 840 mg cada 2 semanas o
- 1.200 mg cada 3 semanas o
- 1.680 mg cada 4 semanas.

La dosis se administrará mediante infusión intravenosa durante 60 minutos hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Si el paciente tolera la primera infusión de Tecentriq, las próximas infusiones pueden administrarse en el transcurso de 30 minutos.

#### *Tecentriq en combinación con quimioterapia basada en platino*

La dosis recomendada de Tecentriq es de 1.200 mg administrados por vía intravenosa cada 3 semanas hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Tecentriq se debe administrar antes de la quimioterapia y bevacizumab si se utilizan el mismo día.

Remítase a la información para la prescripción para ver los agentes quimioterápicos u otros fármacos antineoplásicos en combinación con Tecentriq y la información de administración recomendada.

Luego de completar 4 a 6 ciclos de quimioterapia, y si se discontinúa bevacizumab, la dosis recomendada de Tecentriq es de:

- 840 mg cada 2 semanas o
- 1.200 mg cada 3 semanas o
- 1.680 mg cada 4 semanas.

La dosis se administrará por vía intravenosa hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

La infusión inicial de Tecentriq deberá administrarse durante 60 minutos. Si el paciente tolera la primera infusión, las próximas infusiones pueden administrarse en el transcurso de 30 minutos.

### *Dosis recomendada para el CMTN localmente avanzado o metastásico*

La dosis recomendada de Tecentriq es de 840 mg administrados por vía intravenosa durante 60 minutos, seguidos de 100 mg/m<sup>2</sup> de paclitaxel albúmina.

Para cada ciclo de 28 días, Tecentriq se administra los días 1 y 15, y paclitaxel albúmina se administra los días 1, 8 y 15 hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Se puede discontinuar la administración de Tecentriq y paclitaxel albúmina debido a toxicidades independientemente de cada uno.

Si el paciente tolera la primera infusión, las próximas infusiones se pueden administrar en el transcurso de 30 minutos. Remítase a la información de prescripción de paclitaxel albúmina para consultar la información recomendada para la administración de la dosis.

#### *Dosis recomendada para el CPCP*

La dosis recomendada de Tecentriq es de 1.200 mg por vía intravenosa cada 3 semanas, cuando se administra en combinación con carboplatino y etopósido, hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Administrar Tecentriq antes de la quimioterapia cuando se administren el mismo día.

Remítase a la información de prescripción de los agentes quimioterápicos administrados en combinación con Tecentriq para ver la información recomendada para la administración.

Luego de completar 4 ciclos de carboplatino y etopósido, la dosis recomendada de Tecentriq es de:

- 840 mg cada 2 semanas o
- 1.200 mg cada 3 semanas o
- 1.680 mg cada 4 semanas.

La dosis debe administrarse por vía intravenosa hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

La infusión inicial de Tecentriq debe administrarse durante 60 minutos. Si el paciente tolera la primera infusión, las próximas infusiones pueden administrarse en el transcurso de 30 minutos.

#### *Dosis recomendada para el HCC*

La dosis recomendada de Tecentriq es de 1.200 mg administrados como una infusión intravenosa durante 60 minutos, seguidos de 15 mg/kg de bevacizumab el mismo día, cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Antes de iniciar la administración, consulte la información de prescripción de bevacizumab.

Si bevacizumab se discontinúa debido a una toxicidad, la dosis recomendada de Tecentriq es de:

- 840 mg cada 2 semanas o
- 1.200 mg cada 3 semanas o
- 1.680 mg cada 4 semanas.

Esta dosis se administrará por vía intravenosa hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Si el paciente tolera la primera infusión de Tecentriq, las próximas infusiones pueden administrarse en el transcurso de 30 minutos.

**Revisión agosto 2020: FINAL.**

5

### *Retraso u omisión de dosis*

Si se olvida administrar una dosis de Tecentriq, deberá administrarse lo antes posible. Se debe ajustar el cronograma de administración para mantener un intervalo apropiado entre las dosis.

### *Ajustes de dosis en caso de reacciones adversas*

No se recomienda reducir la dosis de Tecentriq. En la Tabla 1 se encuentran detalladas las recomendaciones para los ajustes de la dosis.

**Tabla 1. Ajustes recomendados de la dosis para reacciones adversas**

<b>Reacción adversa</b>	<b>Gravedad de la reacción adversa<sup>1</sup></b>	<b>Ajustes de la dosis</b>
Neumonitis ( <i>véase Precauciones y advertencias</i> )	Grado 2.	Interrumpa la dosis hasta alcanzar el grado 1 o hasta su resolución y que la dosis de corticosteroides sea inferior o igual a la dosis diaria de prednisona 10 mg (o su equivalente).
	Grado 3 o 4.	Discontinúe de forma permanente.
Hepatitis en pacientes con otros tipos de cáncer que no sea el CHC <sup>2</sup> ( <i>véase Precauciones y advertencias</i> )	Nivel de AST o ALT de más de 3 y hasta 8 veces el límite superior del rango normal (LSN) o bilirrubina total de más de 1,5 y hasta 3 veces el límite superior del rango normal (LSN).	Interrumpa la dosis hasta alcanzar el grado 1 o hasta su resolución y que la dosis de corticosteroides sea inferior o igual a la dosis diaria de prednisona 10 mg (o su equivalente).
	Nivel de AST o ALT de más de 8 veces el LSN o bilirrubina total de más de 3 veces el LSN.	Discontinúe de forma permanente.



**Tabla 1. Ajustes recomendados de la dosis para reacciones adversas (continuación)**

Reacción adversa	Gravedad de la reacción adversa <sup>1</sup>	Ajustes de la dosis
Hepatitis en pacientes con CHC <sup>2</sup> (véase Precauciones y advertencias)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Valores basales de AST o ALT dentro de los límites normales, pero aumentan a más de 3 y hasta 10 veces el LSN.</li> <li>• Valor basal de AST o ALT superior a 1 y hasta 3 veces el LSN, pero aumenta a más de 5 y hasta 10 veces el LSN.</li> <li>• Valor basal de AST o ALT superior a 3 y hasta 5 veces el LSN que aumenta a más de 8 y hasta 10 veces el LSN.</li> </ul>	Interrumpa la dosis hasta alcanzar el grado 1 o hasta su resolución y que la dosis de corticosteroides sea inferior o igual a la dosis diaria de prednisona 10 mg (o su equivalente).
	El valor de AST o ALT aumenta a más de 10 veces el LSN o la bilirrubina total aumenta a más de 3 veces el LSN.	Discontinúe de forma permanente.
Colitis o diarrea (véase Precauciones y advertencias)	Grado 2 o 3.	Interrumpa la dosis hasta alcanzar el grado 1 o hasta su resolución y que la dosis de corticosteroides sea inferior o igual a la dosis diaria de prednisona de 10 mg (o su equivalente).
	Grado 4.	Discontinúe de forma permanente.
Endocrinopatías (incluye, entre otros, hipofisitis, insuficiencia suprarrenal, hipertiroidismo y diabetes mellitus tipo 1) (véase Precauciones y advertencias)	Grado 2, 3 o 4.	Interrumpa la dosis hasta alcanzar el grado 1 o hasta su resolución y estabilidad clínica con terapia de reemplazo hormonal.
Otras reacciones adversas mediadas por el sistema inmunitario que comprometen a un órgano principal (véase Precauciones y advertencias)	Grado 3.	Interrumpa la dosis hasta alcanzar el grado 1 o hasta su resolución y que la dosis de corticosteroides sea inferior o igual a la dosis diaria de prednisona de 10 mg (o su equivalente).
	Grado 4.	Discontinúe en forma permanente.

**Tabla 1. Ajustes recomendados de la dosis para reacciones adversas (continuación)**

Reacción adversa	Gravedad de la reacción adversa <sup>1</sup>	Ajustes de la dosis
Infecciones ( <i>véase Precauciones y advertencias</i> )	Grado 3 o 4.	Interrumpa la dosis hasta alcanzar el grado 1 o hasta su resolución.
Reacciones relacionadas con la infusión ( <i>véase Precauciones y advertencias</i> )	Grado 1 o 2.	Interrumpa o reduzca la velocidad de infusión.
	Grado 3 o 4.	Discontinúe en forma permanente.
Reacción adversa de grado 2 o 3 persistente (sin incluir endocrinopatías)	Reacción adversa de grado 2 o 3 que no se recupera a grado 0 o 1 dentro de las 12 semanas posteriores a la administración de la última dosis de Tecentriq.	Discontinúe en forma permanente.
Imposibilidad de retirar gradualmente la dosis de corticosteroides	Imposibilidad de reducir la dosis a una dosis inferior o igual a prednisona 10 mg por día (o su equivalente) dentro de las 12 semanas posteriores a la administración de la última dosis de Tecentriq.	Discontinúe en forma permanente.
Reacción adversa de grado 3 o 4 recurrente	Reacción adversa (severa o potencialmente mortal) de grado 3 o 4 recurrente.	Discontinúe en forma permanente.

<sup>1</sup> Criterios comunes de terminología para eventos adversos del Instituto Nacional del Cáncer (NCI CTCAE, *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*) versión 4.0.

<sup>2</sup> CHC: carcinoma hepatocelular.

### **Formas de administración**

#### *Preparación*

Inspeccione visualmente el medicamento para detectar la presencia de partículas o alteración del color antes de la administración, siempre y cuando la solución y el envase lo permitan. Deseche el vial si la solución está turbia, presenta decoloración o se observan partículas visibles. No agite el vial.

Prepare la solución para infusión de la siguiente manera:

- Seleccione el vial (o los viales) correspondiente (s) en función de la dosis indicada.
- Retire el volumen requerido de Tecentriq del vial (o de los viales).
- Diluya para obtener una concentración final de entre 3,2 mg/ml y 16,8 mg/ml en una bolsa para infusión de cloruro de polivinilo (PVC, por sus siglas en inglés), polietileno (PE) o poliolefina (PO) que contenga cloruro de sodio para inyección al 0,9%, USP [Farmacopea de los Estados Unidos].
- Diluya solamente con cloruro de sodio para inyección al 0,9%, USP.
- Mezcle la solución diluida invirtiéndola suavemente. No agite.
- Deseche los viales de Tecentriq vacíos o usados.

#### *Almacenamiento de la solución para infusión*

Este producto no tiene conservantes.

Administre inmediatamente una vez preparada. Si la solución para infusión diluida de Tecentriq no se utiliza de inmediato, se puede almacenar:

- a temperatura ambiente por no más de 6 horas desde su preparación. Esto incluye el almacenamiento a temperatura ambiente de la infusión en la bolsa y el tiempo para la administración de la infusión; o
- refrigerada a una temperatura de 2°C a 8°C durante no más de 24 horas desde su preparación.

No congele.

No agite.

#### *Administración*

Administre la primera infusión durante 60 minutos por medio de una vía intravenosa con o sin un filtro en línea con baja unión a proteínas, estéril, no pirogénico (tamaño de los poros: 0,2-0,22 micrones). Si el paciente tolera la primera infusión, el resto de las infusiones pueden administrarse en el transcurso de 30 minutos.

No utilice la misma línea intravenosa para administrar otros fármacos.

No administre como inyección IV lenta o bolo intravenoso.

#### **Contraindicaciones**

Tecentriq está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a atezolizumab o a cualquiera de los excipientes.

**Revisión agosto 2020: FINAL.**

9

## **Precauciones y advertencias**

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre comercial y el número de lote del producto administrado deben estar claramente registrados (o mencionados) en la historia clínica del paciente.

### ***Neumonitis mediada por el sistema inmunitario***

Tecentriq puede causar neumonitis inmunomediada o enfermedad pulmonar intersticial, definida como aquella que requiere el uso de corticosteroides sistémicos, con inclusión de casos mortales. Controle a los pacientes para identificar signos y síntomas de neumonitis. Evalúe a los pacientes con sospecha de neumonitis con imágenes radiográficas. Administre corticosteroides, prednisona 1-2 mg/kg/día o equivalentes, seguido del retiro gradual en pacientes con neumonitis de grado 2 o superior. Interrumpa o discontinúe permanentemente Tecentriq según la gravedad (*véase Posología y formas de administración*).

En estudios clínicos en los que se inscribió a 2.616 pacientes con diferentes tipos de cáncer que recibieron monoterapia con Tecentriq (*véase Reacciones adversas*), el 2,5% de los pacientes desarrolló neumonitis, con inclusión de neumonitis mediada por el sistema inmunitario de grado 3 (0,6%), grado 4 (0,1%) y grado 5 (< 0,1%). La mediana del tiempo hasta el inicio de la neumonitis fue de 3,6 meses (3 días a 20,5 meses) y la mediana de la duración de la neumonitis fue 1,4 meses (1 día a 15,1 meses). La neumonitis se resolvió en el 67% de los pacientes. La neumonitis dio lugar a la discontinuación de Tecentriq en el 0,4% de los 2.616 pacientes. Se requirieron dosis de corticosteroides sistémicos en el 1,5% de los pacientes, inclusive el 0,8% que recibió corticosteroides en dosis altas (prednisona  $\geq$  40 mg por día o su equivalente) durante una mediana de duración de 4 días (1 día a 45 días), seguido del retiro gradual de los corticosteroides.

En los estudios clínicos en los que se inscribieron 2.421 pacientes con CPCNP y CPCP que recibieron Tecentriq en combinación con quimioterapia basada en platino (*véase Reacciones adversas*), se produjeron casos de neumonitis mediada por el sistema inmunitario en el 5,5% de los pacientes, que incluyeron casos de grado 3-4 en el 1,4% de los pacientes. Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 4,2% de los pacientes, incluyendo al 3,1% que recibió corticosteroides en dosis altas (prednisona  $\geq$  40 mg por día o su equivalente) durante una mediana de duración de 5 días (1 día a 98 días), seguido del retiro gradual de los corticosteroides.

### ***Hepatitis mediada por el sistema inmunitario***

Tecentriq puede causar anomalías en las pruebas hepáticas y hepatitis mediada por el sistema inmunitario, definida como aquella que requiere el uso de corticosteroides sistémicos. Se informaron casos mortales. Se debe controlar a los pacientes para identificar signos y síntomas de hepatitis, durante y después de la discontinuación de Tecentriq, con inclusión de un monitoreo de la bioquímica clínica. Administre corticosteroides, prednisona 1-2 mg/kg/día o equivalentes, seguido del retiro gradual en caso de elevaciones de los niveles de ALT, AST y/o bilirrubina total de grado 2 o superiores. Interrumpa o discontinúe Tecentriq en forma permanente según la gravedad (*véase Posología y formas de administración*).

**Revisión agosto 2020: FINAL.**

10

En estudios clínicos en los que se inscribieron 2.616 pacientes con diferentes tipos de cáncer que recibieron Tecentriq en monoterapia (*véase Reacciones adversas*), el 9% de los pacientes presentó hepatitis, incluso de grado 3 (2,3%), grado 4 (0,6%) y grado 5 (< 0,1%). La mediana del tiempo hasta el inicio de la hepatitis fue de 1,4 meses (1 día a 25,8 meses) y la mediana de la duración fue de 24 días (1 día a 13 meses). La hepatitis se resolvió en el 71% de los pacientes. La hepatitis derivó en la discontinuación de Tecentriq en el 0,4% de los 2.616 pacientes. Se necesitó el uso de corticosteroides sistémicos en el 2% de los pacientes, de los cuales el 1,3% debió recibir corticosteroides en dosis altas (prednisona  $\geq$  40 mg por día o su equivalente) por una mediana de duración de 3 días (1 día a 35 días), seguido del retiro gradual de los corticosteroides.

En los estudios clínicos en los que se inscribieron 2.421 pacientes con CPCNP y CPCP que recibieron Tecentriq en combinación con quimioterapia basada en platino (*véase Reacciones adversas*), se produjeron casos de hepatitis mediada por el sistema inmunitario en el 14% de los pacientes, que incluyeron casos de grado 3-4 en el 4,1% de los pacientes. Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 4,8% de los pacientes, incluyendo al 3,4% que recibió corticosteroides en dosis altas (prednisona  $\geq$  40 mg por día o su equivalente) durante una mediana de duración de 6 días (1 día a 144 días), seguido del retiro gradual de los corticosteroides.

### ***Colitis mediada por el sistema inmunitario***

Tecentriq puede causar colitis o diarrea inmunomediada, definida como aquella que requiere del uso de corticosteroides sistémicos. Se debe controlar a los pacientes para identificar signos y síntomas de diarrea o colitis. Interrumpa el tratamiento con Tecentriq en caso de diarrea o colitis de grado 2 o 3. Si los síntomas persisten por más de 5 días o son recurrentes, administre corticosteroides, prednisona 1-2 mg/kg/día o un equivalente, seguido del retiro gradual en caso de diarrea o colitis de grado 2. Interrumpa o discontinúe en forma permanente el tratamiento con Tecentriq según la gravedad (*véanse Posología y formas de administración y Reacciones adversas*).

En estudios clínicos en los que se inscribieron 2.616 pacientes con diferentes tipos de cáncer que recibieron Tecentriq en monoterapia (*véase Reacciones adversas*), el 20% de los pacientes presentó diarrea o colitis, con inclusión de eventos de grado 3 (1,4%). La mediana del tiempo hasta el inicio de la diarrea o colitis fue de 1,5 meses (1 día a 41 meses). La diarrea y la colitis se resolvieron en el 85% de los pacientes y derivaron en la discontinuación de Tecentriq en el 0,2% de los 2.616 pacientes. El 1,1% de los pacientes debió recibir corticosteroides sistémicos y el 0,4% de ellos recibió dosis altas de corticosteroides (prednisona  $\geq$  40 mg por día o su equivalente) con una mediana de duración de 3 días (1 día a 11 días), seguido del retiro gradual de los corticosteroides.

En los estudios clínicos en los que se inscribieron 2.421 pacientes con CPCNP y CPCP que recibieron Tecentriq en combinación con quimioterapia basada en platino (*véase Reacciones adversas*), se produjeron casos de diarrea o colitis en el 29% de los pacientes, que incluyeron casos de grado 3-4 en el 4,3% de los pacientes. Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 4,7% de los pacientes, incluido el 2,9% que recibió corticosteroides en dosis altas (prednisona  $\geq$  40 mg por día o su equivalente) durante una mediana de duración de 4 días (1 día a 170 días), seguido del retiro gradual de los corticosteroides.

### ***Endocrinopatías mediadas por el sistema inmunitario***

Tecentriq puede causar endocrinopatías inmunomediadas, inclusive trastornos de la tiroides, insuficiencia suprarrenal y diabetes mellitus tipo 1, con inclusión de cetoacidosis diabética e hipofisitis/hipopituitarismo.

*Trastornos de la tiroides:* La función tiroidea debe controlarse antes y periódicamente durante el tratamiento con Tecentriq. Inicie la terapia de reemplazo hormonal o tratamiento médico del hipertiroidismo, según se indique clínicamente. Continúe con la administración de Tecentriq en caso de hipotiroidismo e interrumpa en caso de hipertiroidismo según la gravedad (*véase Posología y formas de administración*).

En estudios clínicos en los que se inscribió a 2.616 pacientes que recibieron Tecentriq en monoterapia (*véase Reacciones adversas*), el 4,6% de los pacientes presentaron hipotiroidismo y el 3,8% debió iniciar una terapia de reemplazo hormonal. El 1,6% de los pacientes presentó hipertiroidismo. Se informó que 1 paciente presentó tiroiditis aguda.

En los estudios clínicos en los que se inscribieron 2.421 pacientes con CPCNP y CPCP que recibieron Tecentriq en combinación con quimioterapia basada en platino (*véase Reacciones adversas*), se produjeron casos de hipotiroidismo en el 11% de los pacientes, que incluyeron casos de grado 3-4 en el 0,3% de los pacientes. El 8,2% de los 2.421 pacientes requirió terapia de reemplazo hormonal. La frecuencia y gravedad de los casos de hipertiroidismo y tiroiditis fueron similares tanto en los casos en que se administró Tecentriq como monoterapia en pacientes con diversos tipos de cáncer como cuando se administró en combinación con otros fármacos antineoplásicos en el CPCNP y CPCP.

*Insuficiencia suprarrenal:* Se debe controlar a los pacientes para identificar signos y síntomas de insuficiencia suprarrenal. En caso de insuficiencia suprarrenal de grado 2 o superior, inicie prednisona 1-2 mg/kg/día o un equivalente, seguido del retiro gradual y terapia de reemplazo hormonal según la indicación clínica. Interrumpa la administración de Tecentriq de acuerdo con la gravedad (*véase Posología y formas de administración*).

En estudios clínicos en los que se inscribió a 2.616 pacientes que recibieron Tecentriq en monoterapia, el 0,4% de los pacientes presentó insuficiencia suprarrenal, incluso de grado 3 (< 0,1%). La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 5,7 meses (3 días a 19 meses). No se registró información suficiente para poder describir de manera adecuada la mediana de la duración de la insuficiencia suprarrenal, que se resolvió en el 27% de los pacientes. El 0,3% de los 2.616 pacientes debió iniciar terapia sistémica con corticosteroides, con inclusión de un 0,1% que debió recibir dosis altas de corticosteroides (prednisona  $\geq$  40 mg por día o su equivalente). La frecuencia y la gravedad de la insuficiencia suprarrenal fueron similares tanto en los casos en que se administró Tecentriq como monoterapia en pacientes con diversos tipos de cáncer como cuando se administró en combinación con otros fármacos antineoplásicos en el CPCNP y el CPCP.

*Diabetes mellitus tipo 1:* Se debe controlar a los pacientes en busca de hiperglucemia u otros signos y síntomas de diabetes. Inicie el tratamiento con insulina según la indicación clínica. Interrumpa la administración de Tecentriq según la gravedad (*véase Posología y formas de administración*).

En estudios clínicos en los que se inscribió a 2.616 pacientes que recibieron Tecentriq en monoterapia, se informó que < 0,1% de los pacientes presentaron diabetes mellitus tipo 1. Se debió administrar insulina a un paciente. La frecuencia y la gravedad de la diabetes mellitus fueron similares tanto en los casos en que se administró Tecentriq como monoterapia en pacientes con diversos tipos de cáncer como cuando se administró en combinación con otros fármacos antineoplásicos en el CPCNP y el CPCP.

*Hipofisitis:* Inicie la administración de 1-2 mg/kg/día de prednisona o un equivalente, seguido del retiro gradual y el inicio de una terapia de reemplazo hormonal, según la indicación clínica, para la hipofisitis de grado 2 o superior. Interrumpa la administración de Tecentriq según la gravedad (*véase Posología y formas de administración*).

En estudios clínicos en los que se inscribió a 2.616 pacientes que recibieron Tecentriq en monoterapia, se informó que < 0,1% de los pacientes presentaron hipofisitis de grado 2. La frecuencia y la gravedad de la hipofisitis fueron similares tanto en los casos en que se administró Tecentriq como monoterapia en pacientes con diversos tipos de cáncer como cuando se administró en combinación con otros fármacos antineoplásicos en el CPCNP y el CPCP.

#### ***Otras reacciones adversas mediadas por el sistema inmunitario***

Tecentriq puede causar reacciones adversas inmunomediadas severas y mortales. Estas reacciones pueden afectar a cualquier sistema de órganos. Mientras que, por lo general, las reacciones mediadas por el sistema inmunitario se manifiestan durante el tratamiento con Tecentriq, también pueden ocurrir después de discontinuar su administración.

En caso de sospecha de reacciones adversas inmunomediadas de grado 2, se deben excluir otras causas e iniciar el tratamiento con corticosteroides según la indicación clínica. En el caso de reacciones adversas graves (grado 3 o 4), administre corticosteroides, prednisona 1-2 mg/kg/día o equivalentes, seguido del retiro gradual. Interrumpa o discontinúe Tecentriq en forma permanente según la gravedad (*véase Posología y formas de administración*).

Si los pacientes presentan uveítis junto con otras reacciones adversas inmunomediadas, se deberá evaluar si presentan el síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, que se ha observado con otros medicamentos de esta misma clase y puede requerir tratamiento con corticosteroides sistémicos para reducir el riesgo de pérdida permanente de la visión.

Las siguientes reacciones adversas inmunomediadas y clínicamente significativas se produjeron con una incidencia < 1% en los 2.616 pacientes que recibieron Tecentriq en monoterapia y en los 2.421 pacientes que recibieron Tecentriq en combinación con quimioterapia basada en platino, o fueron informadas con otros medicamentos de esta clase (*véase Reacciones adversas*):

*Cardíacas:* miocarditis.

*Dermatológicas:* dermatitis ampollosa, penfigoide, eritema multiforme, síndrome de Stevens Johnson (SSJ)/necrólisis epidérmica tóxica (NET).

*Gastrointestinales:* pancreatitis, incluso aumentos en las concentraciones séricas de amilasa o lipasa.

*Generales:* síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, linfadenitis histiocítica necrosante.

*Hematológicas:* anemia hemolítica autoinmune, púrpura trombocitopénica inmune.

*Osteomusculares:* miositis, rabdomiólisis.

*Neurológicas:* síndrome de Guillain-Barré, síndrome de miastenia/miastenia grave, desmielinización, meningoencefalitis inmunorrelacionada, meningitis aséptica, encefalitis, parálisis del nervio facial y del nervio motor ocular externo, polimialgia reumática, neuropatía autoinmune y síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada.

*Oftalmológicas:* uveítis, iritis.

*Renales:* síndrome nefrótico, nefritis.

*Vasculares:* vasculitis.

### ***Infecciones***

Tecentriq puede causar infecciones graves, incluso casos mortales. Se debe controlar a los pacientes con el fin de identificar signos y síntomas de infección. En caso de infecciones de grado 3 o superior, interrumpa la administración de Tecentriq y reanude el tratamiento una vez que se encuentre clínicamente estable (*véase Posología y formas de administración y Reacciones adversas*).

En estudios clínicos en los que se inscribió a 2.616 pacientes con diferentes tipos de cáncer que recibieron Tecentriq en monoterapia (*véase Reacciones adversas*), el 42% de los pacientes presentó infecciones, incluso de grado 3 (8,7%), grado 4 (1,5%) y grado 5 (1%). La causa más frecuente de infecciones de grado 3 o superior en pacientes con carcinoma urotelial fueron las infecciones urinarias, que se produjeron en el 6,5% de los pacientes. En el caso de los pacientes con CPCNP, la causa más frecuente de infección de grado 3 o superior fue la neumonía, que se produjo en el 3,8% de los pacientes. La frecuencia y la gravedad de las infecciones fueron similares tanto en los casos en que se administró Tecentriq como monoterapia en pacientes con diversos tipos de cáncer como cuando se administró en combinación con otros fármacos antineoplásicos en el CPCNP y el CPCP.



### ***Reacciones relacionadas con la infusión (RRI)***

Tecentriq puede causar reacciones relacionadas con la infusión graves o potencialmente mortales. Se debe controlar a los pacientes para identificar signos y síntomas de reacciones relacionadas con la infusión. Interrumpa, reduzca la velocidad o discontinúe en forma permanente la administración de Tecentriq según la gravedad (*véase Posología y formas de administración*). En el caso de las reacciones relacionadas con la infusión de grado 1 o 2, considere el uso de premedicación con las dosis posteriores.

En estudios clínicos en los que se inscribió a 2.616 pacientes con diferentes tipos de cáncer que recibieron Tecentriq en monoterapia (*véase Reacciones adversas*), el 1,3% de los pacientes presentó reacciones relacionadas con la infusión, incluso de grado 3 (0,2%). La frecuencia y la gravedad de las reacciones relacionadas con la infusión fueron similares tanto en los casos en que se administró Tecentriq como monoterapia en pacientes con diversos tipos de cáncer, como cuando se administró en combinación con otros fármacos antineoplásicos en el CPCNP y el CPCP, y en el rango de dosis recomendado (840 mg cada 2 semanas a 1.680 mg cada 4 semanas).

### ***Poblaciones especiales***

Los pacientes con enfermedad autoinmune fueron excluidos de los ensayos clínicos con Tecentriq. En ausencia de datos, Tecentriq debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad autoinmune, después de la evaluación del potencial riesgo-beneficio.

### ***Toxicidad embriofetal***

Debido a su mecanismo de acción, Tecentriq puede provocar un daño al feto cuando se lo administra a mujeres embarazadas. No hay datos disponibles respecto del uso de Tecentriq en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han demostrado que la inhibición de la vía de PD-L1/PD-1 puede aumentar el riesgo de rechazo inmunológico del feto en desarrollo, lo que puede derivar en la muerte fetal.

Verifique si las pacientes en edad fértil están embarazadas antes de iniciar el tratamiento con Tecentriq e infórmeles sobre los posibles riesgos para el feto. Indique a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con Tecentriq y, por lo menos, durante los 5 meses posteriores a la última dosis (*véase Fertilidad, embarazo y lactancia*).

## ***Fertilidad, embarazo y lactancia***

### *Embarazo*

#### *Resumen de los riesgos*

Debido a su mecanismo de acción (*véase Características farmacológicas - Propiedades*), Tecentriq puede causarle un daño al feto si se administra a mujeres embarazadas. No hay datos disponibles sobre el uso de Tecentriq en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales demostraron que la inhibición de PD-L1/PD-1 puede incrementar el riesgo de rechazo inmunorrelacionado del feto en desarrollo y provocar su muerte (*véase Datos*). Se debe advertir a las pacientes mujeres en edad fértil acerca del posible riesgo para el feto.

En la población general de los EE.UU., el riesgo estimado de anomalías congénitas graves y aborto espontáneo en los embarazos clínicamente confirmados es de 2% a 4% y 15% a 20%, respectivamente.

#### *Datos*

##### *Datos en animales*

No se han realizado estudios de reproducción en animales con Tecentriq para evaluar su efecto en la reproducción y el desarrollo del feto. Una evaluación de la literatura sobre los efectos en la reproducción demostró que una función central de PD-L1/PD-1 es preservar el embarazo, manteniendo la tolerancia del sistema inmune materno al feto. En modelos murinos de embarazo se ha demostrado que el bloqueo de la señalización de PD-L1 afecta la tolerancia al feto y aumenta el riesgo de pérdida fetal; por lo tanto, entre los posibles riesgos de administrar Tecentriq durante el embarazo se encuentra el aumento en las tasas de aborto o mortinato. Como se ha informado en la literatura, no hubo malformaciones relacionadas con el bloqueo de la señalización de PD-L1/PD-1 en las crías de estos animales; no obstante, se reportaron trastornos inmunomediados en ratones con genes inactivados PD-1 y PD-L1 (*knock-out*). Debido a su mecanismo de acción, la exposición fetal a atezolizumab podría incrementar el riesgo de trastornos inmunomediados o alterar la respuesta inmunitaria normal.

### *Lactancia*

#### *Resumen de riesgos*

No hay información sobre la presencia de atezolizumab en la leche materna, los efectos en el lactante o en la producción de leche. Dado que la IgG humana se excreta en la leche materna, se desconoce el riesgo de absorción y daño al lactante. Dado el potencial de reacciones adversas serias de Tecentriq en los lactantes, se debe indicar a las mujeres lactantes que no amamenten durante el tratamiento y, por lo menos, durante 5 meses después de la última dosis.

### *Hombres y mujeres en edad fértil*

#### *Prueba de embarazo*

Antes de iniciar el tratamiento con Tecentriq, se deberá confirmar o descartar el embarazo en las mujeres en edad fértil (*véase Embarazo*).

#### *Métodos anticonceptivos*

##### *Mujeres*

Debido a su mecanismo de acción, Tecentriq puede causarle daño al feto si se administra a mujeres embarazadas (*véase Embarazo*). Recomiende a las mujeres en edad fértil que utilicen anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con Tecentriq y durante al menos 5 meses después de la última dosis.

#### *Fertilidad*

##### *Mujeres*

Según los estudios en animales, Tecentriq puede comprometer la fertilidad en mujeres en edad fértil mientras reciben tratamiento (*véase Características farmacológicas – Propiedades*).

### **Interacciones**

Se desconoce el potencial de interacciones medicamentosas de atezolizumab.

### **Reacciones adversas**

Las siguientes reacciones adversas se explican más detalladamente en otras secciones del prospecto:

- Neumonitis mediada por el sistema inmunitario (*véase Precauciones y advertencias*).
- Hepatitis mediada por el sistema inmunitario (*véase Precauciones y advertencias*).
- Colitis mediada por el sistema inmunitario (*véase Precauciones y advertencias*).
- Endocrinopatías mediadas por el sistema inmunitario (*véase Precauciones y advertencias*).
- Otras reacciones adversas mediada por el sistema inmunitario (*véase Precauciones y advertencias*).
- Infecciones (*véase Precauciones y advertencias*).
- Reacciones relacionadas con la infusión (*véase Precauciones y advertencias*).

### **Experiencia en estudios clínicos**

Dado que los estudios clínicos se llevan a cabo bajo una amplia variedad de condiciones, no es posible comparar de manera directa las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un determinado fármaco con las tasas de estudios clínicos de otro fármaco y estas podrían no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Los datos descritos en la sección *Precauciones y advertencias* reflejan la exposición de 2.616 pacientes a Tecentriq en monoterapia en dos estudios aleatorizados con control activo (POPLAR, OAK) y en cuatro estudios abiertos, de un solo grupo (PCD4989g, IMvigor210, BIRCH, FIR), en los que se inscribió a 524 pacientes con carcinoma urotelial metastásico, 1.636 pacientes con CPCNP metastásico y 456 pacientes con otros tipos de tumores. Se administró Tecentriq con una dosis de 1.200 mg por vía intravenosa cada 3 semanas en todos los estudios, excepto en el estudio PCD4989g. De los 2.616 pacientes que recibieron Tecentriq en monoterapia, el 36% se expuso al medicamento durante un período superior a 6 meses y el 20% durante más de 12 meses. Según el conjunto de datos descrito para los pacientes que recibieron Tecentriq en monoterapia, las reacciones adversas más frecuentes en  $\geq 20\%$  de los pacientes fueron cansancio/astenia (48%), disminución del apetito (25%), náuseas (24%), tos (22%) y disnea (22%).

Asimismo, los datos reflejan la exposición a Tecentriq en combinación con otros fármacos antineoplásicos en 2.421 pacientes con CPCNP (N = 2.223) y CPCP (N = 198) inscritos en cinco estudios aleatorizados con control activo, que incluyen los estudios IMpower150 e IMpower133. De los 2.421 pacientes, el 53% recibió Tecentriq durante más de 6 meses y el 29% durante más de 12 meses. De los 2.421 pacientes con CPCNP y CPCP que recibieron Tecentriq en combinación con otros fármacos antineoplásicos, las reacciones adversas más frecuentes en  $\geq 20\%$  de los pacientes fueron cansancio/astenia (49%), náuseas (38%), alopecia (35%), estreñimiento (29%), diarrea (28%) y disminución del apetito (27%).

### *Carcinoma urotelial*

#### *Pacientes con carcinoma urotelial metastásico o localmente avanzado no elegibles para recibir cisplatino*

Se evaluó la seguridad de Tecentriq en el estudio IMvigor210 (cohorte 1), un estudio clínico multicéntrico, abierto, de un solo grupo, que incluyó a 119 pacientes con carcinoma urotelial metastásico o localmente avanzado, que no eran elegibles para recibir quimioterapia con cisplatino y que no habían sido tratados previamente o presentaron progresión de la enfermedad al menos 12 meses después de recibir quimioterapia adyuvante o neoadyuvante (*véase Características farmacológicas – Propiedades*). Los pacientes recibieron Tecentriq 1.200 mg por vía intravenosa cada 3 semanas hasta que presentaban toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad. La mediana de duración de la exposición fue de 15 semanas (0 a 87 semanas).

Cinco de los pacientes (4,2%) tratados con Tecentriq presentaron uno de los siguientes eventos que produjeron la muerte: septicemia, paro cardíaco, infarto de miocardio, insuficiencia respiratoria o síndrome de dificultad respiratoria. Otro paciente (0,8%) presentaba meningoencefalitis herpética y progresión de la enfermedad al momento de la muerte.

El 37% de los pacientes presentó reacciones adversas serias. Las más frecuentes ( $\geq 2\%$ ) fueron diarrea, obstrucción intestinal, septicemia, lesión renal aguda e insuficiencia renal.

Se discontinuó la administración de Tecentriq a causa de las reacciones adversas observadas en el 4,2% de los pacientes. Las reacciones adversas que derivaron en la discontinuación del tratamiento fueron diarrea/colitis (1,7%), cansancio (0,8%), hipersensibilidad (0,8%) y disnea (0,8%).

Las reacciones adversas que derivaron en la interrupción del medicamento se produjeron en el 35% de los pacientes; las más frecuentes ( $\geq 1\%$ ) fueron obstrucción intestinal, cansancio, diarrea, infección urinaria, reacción relacionada con la infusión, tos, dolor abdominal, edema periférico, fiebre, infección de las vías respiratorias, infección de las vías respiratorias altas, aumento de los niveles de creatinina, disminución del apetito, hiponatremia, dolor de espalda, prurito y tromboembolia venosa.

En la Tabla 2 y la Tabla 3 se presenta un resumen de las reacciones adversas y las anomalías de grado 3-4 en las pruebas de laboratorio seleccionadas, respectivamente, que se produjeron en los pacientes tratados con Tecentriq en el estudio IMvigor210 (cohorte 1).

**Tabla 2. Reacciones adversas en  $\geq 10\%$  de los pacientes con carcinoma urotelial en el estudio IMvigor210 (cohorte 1)**

Reacción adversa	Tecentriq (N = 119)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
<b><i>Trastornos generales</i></b>		
Cansancio <sup>1</sup>	52	8
Edema periférico <sup>2</sup>	17	2
Fiebre	14	0,8
<b><i>Trastornos gastrointestinales</i></b>		
Diarrea <sup>3</sup>	24	5
Náuseas	22	2
Vómitos	16	0,8
Estreñimiento	15	2
Dolor abdominal <sup>4</sup>	15	0,8
<b><i>Trastornos del metabolismo y de la alimentación</i></b>		
Disminución del apetito <sup>5</sup>	24	3
<b><i>Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo</i></b>		
Dolor de espalda/cuello	18	3
Artralgia	13	0
<b><i>Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo</i></b>		
Prurito	18	0,8
Erupción cutánea <sup>6</sup>	17	0,8
<b><i>Infecciones</i></b>		
Infección urinaria <sup>7</sup>	17	5
<b><i>Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino</i></b>		
Tos <sup>8</sup>	14	0
Disnea <sup>9</sup>	12	0

<sup>1</sup> Incluye cansancio, astenia, letargia y malestar general.

<sup>2</sup> Incluye edema periférico, edema del escroto, linfedema y edema.

<sup>3</sup> Incluye diarrea, colitis, deposiciones frecuentes, colitis autoinmune.

<sup>4</sup> Incluye dolor abdominal, dolor en la parte superior del abdomen, dolor en la parte inferior del abdomen y dolor lumbar.

<sup>5</sup> Incluye disminución del apetito y saciedad temprana.

<sup>6</sup> Incluye erupción cutánea, dermatitis, dermatitis acneiforme, erupción maculopapular, erupción eritematosa, erupción prurítica, erupción macular y erupción papular.

<sup>7</sup> Incluye infección urinaria, infección urinaria bacteriana, cistitis y septicemia urinaria.

<sup>8</sup> Incluye tos y tos con expectoración.

<sup>9</sup> Incluye disnea y disnea de esfuerzo.

**Tabla 3. Anomalías de laboratorio de grado 3-4 en  $\geq 1\%$  de los pacientes con carcinoma urotelial en el estudio IMvigor210 (cohorte 1)**

Anomalia de laboratorio	Grados 3-4 (%)
<b>Bioquímica</b>	
Hiponatremia	15
Hiperglucemia	10
Aumento de fosfatasa alcalina	7
Aumento de creatinina	5
Hipofosfatemia	4
Aumento de la ALT	4
Aumento de la AST	4
Hiperpotasemia	3
Hipermagnesemia	3
Hiperbilirrubinemia	3
<b>Hematología</b>	
Linfopenia	9
Anemia	7

Clasificadas según los NCI CTCAE v4.0.

*Pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico que recibieron tratamiento previo*

La seguridad de Tecentriq se evaluó en el estudio IMvigor210 (cohorte 2), un estudio abierto, multicéntrico, de un único grupo de tratamiento, que incluyó a 310 pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico que presentaron progresión de la enfermedad durante o después de recibir al menos un régimen de quimioterapia basada en platino, o que presentaron progresión de la enfermedad dentro de los 12 meses de tratamiento con un régimen de quimioterapia basada en platino neoadyuvante o adyuvante (véase *Características farmacológicas – Propiedades*). Los pacientes recibieron 1.200 mg de Tecentriq por vía intravenosa cada 3 semanas hasta toxicidad inaceptable o progresión radiográfica o clínica. La mediana de la duración de la exposición fue de 12,3 semanas (0,1 a 46 semanas).

Tres pacientes (1%) tratados con Tecentriq experimentaron uno de los siguientes eventos que produjo la muerte: septicemia, neumonitis u obstrucción intestinal.

La dosis de Tecentriq se discontinuó en el 3,2% de los pacientes debido a reacciones adversas. La septicemia produjo la interrupción del tratamiento en el 0,6% de los pacientes.

El 45% de los pacientes presentó reacciones adversas serias. Las reacciones adversas serias más frecuentes (> 2%) fueron infección urinaria, hematuria, daño renal agudo, obstrucción intestinal, fiebre, tromboembolia venosa, obstrucción urinaria, neumonía, disnea, dolor abdominal, septicemia y estado de confusión.

**Revisión agosto 2020: FINAL.**

21

Las reacciones adversas que derivaron en la interrupción del tratamiento ocurrieron en el 27% de los pacientes; las más frecuentes (> 1%) fueron: aumento de las enzimas hepáticas, infección urinaria, diarrea, cansancio, estado de confusión, obstrucción urinaria, fiebre, disnea, tromboembolia venosa y neumonitis.

En la Tabla 4 y en la Tabla 5 se presenta un resumen de las reacciones adversas y las anomalías seleccionadas de laboratorio grado 3-4, respectivamente, que se produjeron en pacientes tratados con Tecentriq en el estudio IMvigor210 (cohorte 2).

**Tabla 4. Reacciones adversas que se produjeron en  $\geq 10\%$  de los pacientes con carcinoma urotelial en el estudio IMvigor210 (cohorte 2)**

Reacción adversa	Tecentriq (N = 310)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
<b><i>Trastornos generales</i></b>		
Cansancio	52	6
Fiebre	21	1
Edema periférico	18	1
<b><i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i></b>		
Disminución del apetito	26	1
<b><i>Trastornos gastrointestinales</i></b>		
Náuseas	25	2
Estreñimiento	21	0,3
Diarrea	18	1
Dolor abdominal	17	4
Vómitos	17	1
<b><i>Infecciones</i></b>		
Infección urinaria	22	9
<b><i>Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino</i></b>		
Diarrea	16	4
Tos	14	0,3
<b><i>Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo</i></b>		
Dolor de espalda/cuello	15	2
Artralgia	14	1
<b><i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i></b>		
Erupción cutánea	15	0,3
Prurito	13	0,3
<b><i>Trastornos renales y urinarios</i></b>		
Hematuria	14	3



**Tabla 5. Anomalías de laboratorio de grado 3-4 en  $\geq 1\%$  de los pacientes con carcinoma urotelial en el estudio IMvigor210 (cohorte 2)**

Anomalía de laboratorio	Grados 3-4 (%)
<b>Bioquímica</b>	
Hiponatremia	10
Hiperglucemia	5
Aumento de fosfatasa alcalina	4
Aumento de creatinina	3
Aumento de ALT	2
Aumento de AST	2
Hipoalbuminemia	1
<b>Hematología</b>	
Linfopenia	10
Anemia	8

Clasificadas según los NCI CTCAE v4.0.

#### *Cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP)*

##### *IMpower110*

La seguridad de Tecentriq se evaluó en el estudio IMpower110, un estudio multicéntrico, internacional, aleatorizado, abierto, en el que se incluyeron 549 pacientes con CPCNP en estadio IV sin tratamiento previo con quimioterapia, incluidos aquellos con aberraciones tumorales genómicas en la tasa de filtración glomerular estimada (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*) o ALK. Los pacientes recibieron Tecentriq 1.200 mg cada 3 semanas (N = 286) o quimioterapia basada en platino con carboplatino o cisplatino ya sea con pemetrexed o gemcitabina (N = 263) hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable (*véase Características farmacológicas – Propiedades*). En el estudio IMpower110 se inscribieron a 110 pacientes cuyos tumores expresaban PD-L1 (tinción de PD-L1 en  $\geq 1\%$  de las células tumorales [CT] o tinción de PD-L1 en las células inmunitarias [CI] infiltrantes del tumor en  $\geq 1\%$  del área del tumor). La mediana de la duración de la respuesta a Tecentriq fue de 5,3 meses (de 0 a 33 meses).

El 3,8% de los pacientes que recibieron Tecentriq tuvieron reacciones adversas mortales, algunas de ellas fueron la muerte (que se informó como muerte sin explicación o muerte con causa conocida), aspiración, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, embolia pulmonar, infarto agudo de miocardio, paro cardíaco, obstrucción intestinal por íleo mecánico, septicemia, infarto cerebral y obstrucción de dispositivo (cada reacción se presentó en 1 paciente).

El 28% de los pacientes que recibieron Tecentriq presentaron reacciones adversas serias. Las más frecuentes ( $> 2\%$ ) fueron neumonía (2,8%), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (2,1%) y neumonitis (2,1%).

El 6% de los pacientes debieron discontinuar el tratamiento con Tecentriq a causa de las reacciones adversas; las reacciones adversas más frecuentes ( $\geq 2\%$  de los pacientes) que derivaron en la discontinuación de Tecentriq fueron la neuropatía periférica y la neumonitis. Las reacciones adversas que derivaron en la interrupción de Tecentriq se presentaron en el 26% de los pacientes; las más frecuentes ( $>1\%$ ) fueron aumento de la ALT (2,1%), aumento de la AST (2,1%), neumonitis (2,1%), fiebre (1,4%), neumonía (1,4%) e infección de las vías respiratorias superiores (1,4%).

En la Tabla 6 y en la Tabla 7 se presenta un resumen de las reacciones adversas y las anomalías de laboratorio seleccionadas en pacientes que recibieron Tecentriq en IMpower110.

**Tabla 6. Reacciones adversas que se produjeron en  $\geq 10\%$  de los pacientes con CPCNP que recibieron Tecentriq en el estudio IMpower110**

Reacción adversa	Tecentriq N = 286		Quimioterapia basada en platino N = 263	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4* (%)	Todos los grados* (%)	Grados 3-4 (%)
<b><i>Gastrointestinales</i></b>				
Náuseas	14	0,3	34	1,9
Estreñimiento	12	1,0	22	0,8
Diarrea	11	0	12	0,8
<b><i>Generales</i></b>				
Cansancio/astenia	25	1,4	34	4,2
Fiebre	14	0	9	0,4
<b><i>Trastornos del metabolismo y de la alimentación</i></b>				
Disminución del apetito	15	0,7	19	0
<b><i>Trastornos respiratorios, torácicos o del mediastino</i></b>				
Disnea	14	0,7	10	0
Tos	12	0,3	10	0

Clasificadas según los NCI CTCAE v4.0.

**Tabla 7. Anomalías de laboratorio que se agravaron respecto de la evaluación inicial que se produjeron en  $\geq 20\%$  de los pacientes que recibieron Tecentriq en el estudio IMpower110**

Anomalía de laboratorio	Tecentriq		Quimioterapia basada en platino	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4* (%)	Todos los grados* (%)	Grados 3-4 (%)
<b>Hematología</b>				
Anemia	69	1,8	94	20
Linfopenia	47	9	59	17
<b>Bioquímica</b>				
Hipoalbuminemia	48	0,4	39	2
Aumento de la fosfatasa alcalina	46	2,5	42	1,2
Hiponatremia	44	9	36	7
Aumento de la ALT	38	3,2	32	0,8
Aumento de la AST	36	3,2	32	0,8
Hiperpotasemia	29	3,9	36	2,7
Hipopotasemia	24	1,4	24	2,7
Aumento de la creatinina en sangre	24	0,7	33	1,5
Hipofosfatemia	23	3,6	21	2

Cada incidencia en las pruebas se basa en la cantidad de pacientes con una medición de laboratorio disponible durante el estudio: Tecentriq (rango: 278-281); quimioterapia basada en platino (rango: 256-260). Clasificadas según los NCI CTCAE v4.0. El aumento de la creatinina en sangre solo incluye a los pacientes con resultados en las pruebas por encima del rango de los valores normales.

#### *IMpower150*

La seguridad de Tecentriq con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino se evaluó en el estudio IMpower150, un estudio multicéntrico, internacional, aleatorizado, abierto en el que 393 pacientes con CPCNP no escamosas metastásico que no habían recibido quimioterapia previamente recibieron Tecentriq 1.200 mg con bevacizumab 15 mg/kg, paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> o 200 mg/m<sup>2</sup> y carboplatino ABC 6 mg/ml/min por vía intravenosa cada 3 semanas durante un máximo de 4 o 6 ciclos, seguido de Tecentriq 1.200 mg con bevacizumab 15 mg/kg por vía intravenosa cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable (*véase Características farmacológicas – Propiedades*). La mediana de la duración de la exposición a Tecentriq fue de 8,3 meses en los pacientes que recibieron Tecentriq con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino.

Se produjeron reacciones adversas mortales en el 6% de los pacientes que recibieron Tecentriq; incluyeron hemoptisis, neutropenia febril, embolia pulmonar, hemorragia pulmonar, muerte, paro cardíaco, accidente cerebrovascular, neumonía, neumonía por aspiración, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hemorragia intracraneal, angina intestinal, isquemia intestinal, obstrucción intestinal y disección aórtica.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 44% de los pacientes. Las reacciones adversas serias más frecuentes (> 2%) fueron neutropenia febril, neumonía, diarrea y hemoptisis.

Se discontinuó el tratamiento con Tecentriq debido a reacciones adversas en el 15% de los pacientes. La reacción adversa más frecuente que provocó la discontinuación fue la neumonitis (1,8%).

Se produjeron reacciones adversas que derivaron en la interrupción de Tecentriq en el 48% de los pacientes; las más frecuentes (> 1%) fueron neutropenia, trombocitopenia, cansancio/astenia, diarrea, hipotiroidismo, anemia, neumonía, fiebre, hipertiroidismo, neutropenia febril, aumento en la ALT, disnea, deshidratación y proteinuria.

En la Tabla 8 y en la Tabla 9 se presenta un resumen de las reacciones adversas y las anomalías de laboratorio en pacientes que recibieron Tecentriq con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino en el estudio IMpower150.

**Tabla 8. Reacciones adversas que se produjeron en  $\geq 15\%$  de los pacientes con CPCNP tratados con Tecentriq en el estudio IMpower150**

Reacción adversa	Tecentriq con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino N = 393		Bevacizumab, paclitaxel y carboplatino N = 394	
	Todos los grados* (%)	Grado 3-4* (%)	Todos los grados* (%)	Grado 3-4* (%)
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>				
Neuropatía <sup>1</sup>	56	3	47	3
Dolor de cabeza	16	0,8	13	0
<b>Trastornos generales</b>				
Cansancio/astenia	50	6	46	6
Fiebre	19	0,3	9	0,5
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>				
Alopecia	48	0	46	0
Erupción cutánea <sup>2</sup>	23	2	10	0,3
<b>Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo</b>				
Mialgia/dolor <sup>3</sup>	42	3	34	2
Artralgia	26	1	22	1
<b>Trastornos gastrointestinales</b>				
Náuseas	39	4	32	2
Diarrea <sup>4</sup>	33	6	25	0,5
Estreñimiento	30	0,3	23	0,3
Vómitos	19	2	18	1
<b>Trastornos del metabolismo y de la alimentación</b>				
Disminución del apetito	29	4	21	0,8
<b>Trastornos vasculares</b>				
Hipertensión	25	9	22	8
<b>Trastornos respiratorios</b>				
Tos	20	0,8	19	0,3
Epistaxis	17	1	22	0,3
<b>Trastornos renales</b>				
Proteinuria <sup>5</sup>	16	3	15	3

Clasificadas según los NCI CTCAE v4.0.

<sup>1</sup> Incluye neuropatía periférica, neuropatía periférica sensitiva, hipoestesia, parestesia, disestesia, polineuropatía.

<sup>2</sup> Incluye erupción cutánea, erupción maculopapular, erupción por medicamentos, eccema, eccema asteatósico, dermatitis, dermatitis por contacto, erupción eritematosa, erupción macular, erupción prurítica, dermatitis seborreica, dermatitis psoriasiforme.

<sup>3</sup> Incluye dolor en las extremidades, dolor osteomuscular en el pecho, malestar osteomuscular, dolor en el cuello, dolor de espalda, mialgia y dolor de huesos.

<sup>4</sup> Incluye diarrea, gastroenteritis, colitis, enterocolitis.

<sup>5</sup> Datos basados en los Términos preferidos dado que los datos de laboratorio para la proteinuria no se recolectaron sistemáticamente.

**Tabla 9. Anomalías de laboratorio que se agravaron respecto de la evaluación inicial y que se produjeron en  $\geq 20\%$  de los pacientes con CPCNP tratados con Tecentriq en el estudio IMpower150**

Anomalía de laboratorio	Tecentriq con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino		Bevacizumab, paclitaxel y carboplatino	
	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los grados (%) <sup>2</sup>	Grado 3-4 (%)
<b>Hematología</b>				
Anemia	83	10	83	9
Neutropenia	52	31	45	26
Linfopenia	48	17	38	13
<b>Bioquímica</b>				
Hiperglucemia	61	0	60	0
Aumento de BUN	52	NA <sup>1</sup>	44	NA <sup>1</sup>
Hipomagnesemia	42	2	36	1
Hipoalbuminemia	40	3	31	2
Aumento de la AST	40	4	28	0,8
Hiponatremia	38	10	36	9
Aumento de la fosfatasa alcalina	37	2	32	1
Aumento de la ALT	37	6	28	0,5
Aumento de la TSH	30	NA <sup>1</sup>	20	NA <sup>1</sup>
Hiperpotasemia	28	3	25	2
Aumento de la creatinina	28	1	19	2
Hipocalcemia	26	3	21	3
Hipofosfatemia	25	4	18	4
Hipopotasemia	23	7	14	4
Hiperfosfatemia	25	NA <sup>1</sup>	19	NA <sup>1</sup>

Cada incidencia en las pruebas se basa en la cantidad de pacientes que tuvieron una medición de laboratorio disponible tanto en la evaluación inicial como durante el estudio: rango de Tecentriq con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino: 337-380; bevacizumab, paclitaxel y carboplatino (rango: 337-382). Clasificadas según los NCI CTCAE v4.0.

<sup>1</sup> NA = no aplicable. Los NCI CTCAE no proporcionan una definición de grado 3-4 para estas anomalías de laboratorio.

### *IMpower130*

La seguridad de Tecentriq con paclitaxel albúmina y carboplatino se evaluó en IMpower130, un estudio multicéntrico, internacional, aleatorizado, abierto, en el que 473 pacientes con CPCNP no escamosas metastásico que no habían recibido tratamiento previo con quimioterapia recibieron Tecentriq 1.200 mg y carboplatino ABC 6 mg/ml/min por vía intravenosa el día 1 y paclitaxel albúmina 100 mg/m<sup>2</sup> por vía intravenosa el día 1, 8 y 15 de cada ciclo de 21 días por un máximo de 4 o 6 ciclos, seguido de Tecentriq 1.200 mg por vía intravenosa cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable (*véase Características farmacológicas – Propiedades*). Entre los pacientes que recibieron Tecentriq, el 55% estuvieron expuestos durante 6 meses o más y el 3,5% estuvieron expuestos durante más de 1 año.

El 5,3% de los pacientes que recibieron Tecentriq presentaron reacciones adversas mortales; estas incluyeron neumonía (1,1%), embolia pulmonar (0,8%), infarto de miocardio (0,6%), paro cardíaco (0,4%) y neumonitis (0,4%) y septicemia, shock septicémico, septicemia estafilocócica, aspiración, dificultad respiratoria, paro cardiorrespiratorio, taquicardia ventricular, muerte (sin otra especificación) y cirrosis hepática (0,2% cada una).

El 51% de los pacientes que recibieron Tecentriq tuvieron reacciones adversas serias, las más frecuentes ( $\geq 2\%$ ) fueron neumonía (6%), diarrea (3%), infección pulmonar (3,0%), embolia pulmonar (3%), exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (2,5%), disnea (2,3%) y neutropenia febril (1,9%).

El 13% de los pacientes tuvieron que discontinuar el tratamiento con Tecentriq a causa de las reacciones adversas; las reacciones adversas más frecuentes que derivaron en la discontinuación fueron neumonía (0,8%), embolia pulmonar (0,8%), cansancio (0,6%), disnea (0,6%), neumonitis (0,6%), neutropenia (0,4%), náuseas (0,4%), insuficiencia renal (0,4%), paro cardíaco (0,4%) y shock septicémico (0,4%).

El 62% de los pacientes tuvieron reacciones adversas que derivaron en la interrupción del tratamiento con Tecentriq; las más frecuentes ( $> 1\%$ ) fueron neutropenia, trombocitopenia, anemia, diarrea, cansancio/astenia, neumonía, dispepsia, neumonitis, fiebre, náuseas, lesión renal aguda, vómitos, embolia pulmonar, artralgia, reacción relacionada con la infusión, dolor abdominal, exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, deshidratación e hipopotasemia.

En la Tabla 10 y en la Tabla 11 se resumen las reacciones adversas y las anomalías de laboratorio que presentaron los pacientes que recibieron Tecentriq con paclitaxel unido a proteínas y carboplatino en el estudio IMpower130.

**Tabla 10. Reacciones adversas que se produjeron en  $\geq 20\%$  de los pacientes con CPCNP tratados con Tecentriq en el estudio IMpower130**

Reacción adversa	Tecentriq con paclitaxel albúmina y carboplatino N = 473		Paclitaxel albúmina y carboplatino N = 232	
	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)
<i>Trastornos generales</i>				
Cansancio/astenia	61	11	60	8
<i>Trastornos gastrointestinales</i>				
Náuseas	50	3,4	46	2,2
Diarrea <sup>1</sup>	43	6	32	6
Estreñimiento	36	1,1	31	0
Vómitos	27	2,7	19	2,2
<i>Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo</i>				
Mialgia/dolor <sup>2</sup>	38	3	22	0,4
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>				
Neuropatía <sup>3</sup>	32	2,5	28	2,2
<i>Trastornos respiratorios, torácicos o del mediastino</i>				
Disnea <sup>4</sup>	32	4,9	25	1,3
Tos	27	0,6	17	0
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>				
Alopecia	32	0	27	0
Erupción cutánea <sup>5</sup>	20	0,6	11	0,9
<i>Trastornos del metabolismo y de la alimentación</i>				
Disminución del apetito	30	2,1	26	2,2

Clasificadas según los NCI CTCAE v4.0.

<sup>1</sup> Incluye diarrea, colitis y gastroenteritis.

<sup>2</sup> Incluye dolor de espalda, dolor en las extremidades, mialgia, dolor de pecho osteomuscular, dolor en los huesos, dolor de cuello y malestar osteomuscular.

<sup>3</sup> Incluye neuropatía periférica, neuropatía periférica sensitiva, hipoestesia, parestesia, disestesia, polineuropatía.

<sup>4</sup> Incluye disnea, disnea de esfuerzo y sibilancias.

<sup>5</sup> Incluye erupción cutánea, erupción maculopapular, eccema, erupción prurítica, erupción eritematosa, dermatitis, dermatitis de contacto, erupción por medicamentos, dermatitis seborreica y erupción macular.



**Tabla 11. Anomalías de laboratorio que se agravaron respecto de la evaluación inicial y que se produjeron en  $\geq 20\%$  de los pacientes tratados con Tecentriq en el estudio IMpower130**

Anomalía de laboratorio	Tecentriq con paclitaxel albúmina y carboplatino N = 473		Paclitaxel albúmina y carboplatino N = 232	
	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)
<b>Hematología</b>				
Anemia	92	33	87	25
Neutropenia	75	50	67	39
Trombocitopenia	73	19	59	13
Linfopenia	71	23	61	16
<b>Bioquímica</b>				
Hiperglucemia	75	8	66	8
Hipomagnesemia	50	3,4	42	3,2
Hiponatremia	37	9	28	7
Hipoalbuminemia	35	1,3	31	0
Aumento de la ALT	31	2,8	24	3,9
Hipocalcemia	31	2,6	27	1,8
Hipofosfatemia	29	6	20	3,2
Aumento de la AST	28	2,2	24	1,8
Aumento de la TSH	26	NA <sup>1</sup>	5	NA <sup>1</sup>
Hipopotasemia	26	6	24	4,4
Aumento de la fosfatasa alcalina	25	2,6	22	1,3
Aumento de la creatinina en sangre	23	2,8	16	0,4
Hiperfosfatemia	21	NA <sup>1</sup>	13	NA <sup>1</sup>

Cada incidencia en las pruebas se basa en la cantidad de pacientes que tuvieron una medición de laboratorio disponible tanto en la evaluación inicial como durante el estudio: rango de Tecentriq con paclitaxel albúmina y carboplatino: 423-467; rango de paclitaxel albúmina y carboplatino: 218-229. Clasificadas según los NCI CTCAE v4.0.

<sup>1</sup> NA = no aplicable. Los NCI CTCAE no proporcionan una definición de grado 3-4 para estas anomalías de laboratorio.

### *CPCNP metastásico tratado previamente*

La seguridad de Tecentriq fue evaluada en el estudio OAK, un estudio abierto, aleatorizado, multicéntrico, internacional, realizado en pacientes con CPCNP metastásico que presentaron progresión de la enfermedad durante o después de un régimen basado en platino, independientemente de la expresión de PD-L1 (*véase Características farmacológicas – Propiedades*). Un total de 609 pacientes recibieron Tecentriq 1.200 mg por vía intravenosa cada 3 semanas hasta la toxicidad inaceptable o progresión radiográfica o clínica, o docetaxel (N = 578) 75 mg/m<sup>2</sup> administrado por vía intravenosa cada 3 semanas hasta la toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad. Se excluyó del estudio a los pacientes con enfermedad autoinmune previa o activa o con una afección médica que requiriera de corticosteroides sistémicos. La mediana de la duración de la respuesta fue de 3,4 meses (de 0 a 26 meses) en los pacientes tratados con Tecentriq y de 2,1 meses (de 0 a 23 meses) en los pacientes tratados con docetaxel.

Las características de la población del estudio fueron: mediana de edad de 63 años (25 a 85 años), 46% de 65 años o más, 62% hombres, 71% caucásicos, 20% asiáticos, 68% exfumadores, 16% actualmente fumadores y 63% con estado funcional del ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) de 1.

El 1,6% de los pacientes tuvo reacciones adversas mortales, entre ellas, neumonía, septicemia, shock séptico, disnea, hemorragia pulmonar, muerte súbita, isquemia miocárdica o insuficiencia renal.

El 33,5% de los pacientes tuvo reacciones adversas serias; las más frecuentes (> 1%) fueron neumonía, septicemia, disnea, derrame pleural, embolia pulmonar, fiebre e infección de las vías respiratorias.

Tecentriq se discontinuó debido a las reacciones adversas en el 8% de los pacientes. Las reacciones adversas más frecuentes que derivaron en la discontinuación de Tecentriq fueron cansancio, infecciones y disnea. El 25% de los pacientes tuvo reacciones adversas que derivaron en la interrupción de Tecentriq; las más frecuentes (> 1%) fueron neumonía, anomalías en las pruebas de la función hepática, disnea, cansancio, fiebre y dolor de espalda.

En la Tabla 12 y en la Tabla 13 se presenta un resumen de las reacciones adversas y las anomalías de laboratorio, respectivamente, en el estudio OAK.

**Tabla 12. Reacciones adversas que se produjeron en  $\geq 10\%$  de los pacientes con CPCNP tratados con Tecentriq en el estudio OAK**

Reacción adversa	Tecentriq N = 609		Docetaxel N = 578	
	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)
<i>Trastornos generales</i>				
Cansancio/astenia <sup>1</sup>	44	4	53	6
Fiebre	18	< 1	13	< 1
<i>Trastornos respiratorios</i>				
Tos <sup>2</sup>	26	< 1	21	< 1
Disnea	22	2,8	21	2,6
<i>Trastornos del metabolismo y de la alimentación</i>				
Disminución del apetito	23	< 1	24	1,6
<i>Trastornos osteomusculares</i>				
Mialgia/dolor <sup>3</sup>	20	1,3	20	< 1
Artralgia	12	0,5	10	0,2
<i>Trastornos gastrointestinales</i>				
Náuseas	18	< 1	23	< 1
Estreñimiento	18	< 1	14	< 1
Diarrea	16	< 1	24	2
<i>Trastornos de la piel</i>				
Erupción cutánea <sup>5</sup>	12	< 1	10	0

Clasificadas según el NCI CTCAE v4.0.

<sup>1</sup> Incluye cansancio y astenia.

<sup>2</sup> Incluye tos y tos de esfuerzo.

<sup>3</sup> Incluye dolor osteomuscular, rigidez osteomuscular, dolor osteomuscular en el pecho y mialgia.

<sup>4</sup> Incluye erupción cutánea, erupción cutánea eritematosa, erupción cutánea generalizada, erupción maculopapular, erupción papular, erupción prurítica, erupción pustular y penfigoide.

**Tabla 13. Anomalías de laboratorio que se agravaron respecto de la evaluación inicial y que se produjeron en  $\geq 20\%$  de los pacientes con CPCNP tratados con Tecentriq en el estudio OAK**

Anomalía de laboratorio	Tecentriq		Docetaxel		
	Grado	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)
<b>Hematología</b>					
Anemia		67	3	82	7
Linfopenia		49	14	60	21
<b>Bioquímica</b>					
Hipoalbuminemia		48	4	50	
Hiponatremia		42	7	31	6
Aumento de la fosfatasa alcalina		39	2	25	1
Aumento de la AST		31	3	16	0,5
Aumento de la ALT		27	3	14	0,5
Hipofosfatemia		27	5	23	4
Hipomagnesemia		26	1	21	1
Aumento de la creatinina		23	2	16	1

Cada incidencia en las pruebas se basa en la cantidad de pacientes con una medición de laboratorio tanto al inicio como durante el estudio (al menos una): Tecentriq (rango de 546 a 585) y docetaxel (rango de 532 a 560). Clasificadas según los NCI CTCAE v.4.0.

#### *Cáncer de mama triple negativo (CMTN) metastásico*

Se evaluó la seguridad de Tecentriq en combinación con paclitaxel albúmina en el estudio IMpassion130, un estudio multicéntrico, internacional, aleatorizado, a doble ciego, controlado con placebo en pacientes con CMTN localmente avanzado o metastásico que no habían recibido quimioterapia para la enfermedad metastásica (*véase Características farmacológicas – Propiedades*). Los pacientes recibieron 840 mg de Tecentriq (N = 452) o placebo (N = 438) por vía intravenosa, seguido de paclitaxel albúmina (100 mg/m<sup>2</sup>) por vía intravenosa. Para cada ciclo de 28 días, se administró Tecentriq los días 1 y 15 y paclitaxel albúmina los días 1, 8 y 15 hasta la progresión o la toxicidad inaceptable. En la población evaluable de seguridad, la mediana de la duración de la exposición a Tecentriq fue de 5,5 meses (rango: 0-32 meses) y a paclitaxel albúmina fue de 5,1 meses (rango: 0-31,5 meses) en el grupo de Tecentriq más paclitaxel albúmina. La mediana de la duración de la exposición a placebo fue de 5,1 meses (rango: 0-25,1 meses) y la de paclitaxel albúmina fue de 5,0 meses (rango: 0-23,7 meses) en el grupo de placebo más paclitaxel albúmina.

El 1,3% de los pacientes en el grupo de Tecentriq más paclitaxel albúmina tuvo reacciones adversas mortales que incluyeron shock septicémico, inflamación de la mucosa, hepatitis autoinmune, neumonía por aspiración, neumonía, embolia pulmonar.

El 23% de los pacientes presentó reacciones adversas serias, las más frecuentes fueron neumonía (2%), infección urinaria (1%), disnea (1%) y fiebre (1%).

Las reacciones adversas que derivaron en la discontinuación de Tecentriq se produjeron en el 6% (29/452) de los pacientes en el grupo de Tecentriq y paclitaxel albúmina. La reacción adversa más frecuente que derivó en la discontinuación de Tecentriq fue la neuropatía periférica (< 1%).

Se produjeron reacciones adversas que derivaron en la interrupción de Tecentriq en el 31% de los pacientes; las más frecuentes ( $\geq 2\%$ ) fueron neutropenia, reducción en el recuento de neutrófilos, hipertiroidismo y fiebre.

Se produjeron reacciones adversas inmunomediadas que requirieron el uso de tratamiento con corticosteroides sistémicos en el 13% (59/452) de los pacientes en el grupo de Tecentriq y paclitaxel albúmina.

En la Tabla 14 y en la Tabla 15 se resumen las reacciones adversas y las anomalías de laboratorio seleccionadas que empeoraron respecto de la evaluación inicial en los pacientes tratados con Tecentriq.

**Tabla 14. Reacciones adversas que se produjeron en  $\geq 10\%$  de los pacientes con CMTN en el estudio IMpassion130**

Reacción adversa	Tecentriq con paclitaxel albúmina (N = 452)		Placebo con paclitaxel albúmina (n = 438)	
	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)
<b><i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i></b>				
Alopecia	56	< 1	58	< 1
Erupción cutánea	17	< 1	16	< 1
Prurito	14	0	10	0
<b><i>Trastornos del sistema nervioso</i></b>				
Neuropatías periféricas <sup>1</sup>	47	9	44	5
Dolor de cabeza	23	< 1	22	< 1
Disgeusia	14	0	14	0
Mareos	14	0	11	0
<b><i>Trastornos generales</i></b>				
Cansancio	47	4	45	3,4
Fiebre	19	< 1	11	0
Edema periférico	15	< 1	16	1,4
Astenia	12	< 1	11	< 1
<b><i>Trastornos gastrointestinales</i></b>				
Náuseas	46	1,1	38	1,8
Diarrea	33	1,3	34	2,1
Estreñimiento	25	< 1	25	< 1
Vómitos	20	< 1	17	1,1
Dolor abdominal	10	< 1	12	< 1
<b><i>Trastornos respiratorios, torácicos o del mediastino</i></b>				
Tos	25	0	19	0
Disnea	16	< 1	15	< 1

**Tabla 14. Reacciones adversas que se produjeron en  $\geq 10\%$  de los pacientes con CMTN en el estudio IMpassion130 (continuación)**

Reacción adversa	Tecentriq con paclitaxel albúmina (N = 452)		Placebo con paclitaxel albúmina (n = 438)	
	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)
<i>Trastornos del metabolismo y de la alimentación</i>				
Disminución del apetito	20	< 1	18	< 1
<i>Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo</i>				
Artralgia	18	< 1	16	< 1
Dolor de espalda	15	1,3	13	< 1
Mialgia	14	< 1	15	< 1
Dolor en las extremidades	11	< 1	10	< 1
<i>Trastornos endócrinos</i>				
Hipotiroidismo	14	0	3,4	0
<i>Infecciones</i>				
Infección urinaria	12	< 1	11	< 1
Infección de las vías respiratorias superiores	11	1,1	9	0
Nasofaringitis	11	0	8	0

Clasificadas según los NCI CTCAE v.4.0.

<sup>1</sup>Incluye neuropatía periférica, neuropatía periférica sensitiva, parestesia y polineuropatía.

**Tabla 15. Anomalías de laboratorio que empeoraron respecto de la evaluación inicial y se produjeron en  $\geq 20\%$  de los pacientes con CMTN en el estudio IMpassion130**

Anomalía de laboratorio	Tecentriq con paclitaxel albúmina		Placebo con paclitaxel albúmina	
	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)
<b>Hematología</b>				
Reducción de la hemoglobina	79	3,8	73	3
Reducción de los leucocitos	76	14	71	9
Reducción de los neutrófilos	58	13	54	13
Reducción de los linfocitos	54	13	47	8
Aumento del tiempo de protrombina (INR)	25	< 1	25	< 1
<b>Bioquímica</b>				
Aumento de la ALT	43	6	34	2,7
Aumento de la AST	42	4,9	34	3,4
Reducción del calcio	28	1,1	26	< 1
Reducción del sodio	27	4,2	25	2,7
Reducción de la albúmina	27	< 1	25	< 1
Aumento de la fosfatasa alcalina	25	3,3	22	2,7
Reducción de fosfato	22	3,6	19	3,7
Aumento de creatinina	21	< 1	16	< 1

Cada incidencia de las pruebas se basa en la cantidad de pacientes con al menos una medición de laboratorio disponible durante el estudio: Tecentriq y paclitaxel albúmina (rango: 316-452); placebo más paclitaxel albúmina (rango: 299-438). Clasificadas según los NCI CTCAE v.4.0, salvo en el caso del aumento de la creatinina que solo incluye a los pacientes con un aumento en función de la definición de límite superior del rango normal para los eventos de grado 1 (NCI CTCAE v5.0).



### *Cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP)*

En el estudio IMpower133, se evaluó la seguridad de Tecentriq con carboplatino y etopósido. El estudio fue aleatorizado, multicéntrico, a doble ciego, controlado con placebo, e incluyó a 198 pacientes con CPCP-EE que recibieron Tecentriq 1.200 mg y carboplatino ABC 5 mg/ml/min el día 1 y etopósido 100 mg/m<sup>2</sup> por vía intravenosa los días 1, 2 y 3 de cada ciclo de 21 días durante un máximo de 4 ciclos, seguido de Tecentriq 1.200 mg cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable (véase *Características farmacológicas – Propiedades*). De los 198 pacientes tratados con Tecentriq, el 32% lo recibió durante 6 meses o más y el 12% durante 12 meses o más.

Se produjeron reacciones adversas mortales en el 2% de los pacientes que recibieron Tecentriq. Las reacciones incluyeron neumonía, insuficiencia respiratoria, neutropenia y la muerte (cada reacción se presentó en un paciente diferente).

Se produjeron reacciones adversas serias en el 37% de los pacientes que recibieron Tecentriq. Las reacciones adversas serias en > 2% fueron neumonía (4,5%), neutropenia (3,5%), neutropenia febril (2,5%) y trombocitopenia (2,5%).

Se discontinuó la administración de Tecentriq en el 11% de los pacientes debido a las reacciones adversas. Las reacciones adversas más frecuentes que derivaron en la discontinuación permanente en > 2% de los pacientes fueron las reacciones relacionadas con la infusión (2,5%).

Se produjeron reacciones adversas que derivaron en la interrupción de Tecentriq en el 59% de los pacientes; las más frecuentes (> 1%) fueron neutropenia (22%), anemia (9%), leucopenia (7%), trombocitopenia (5%), cansancio (4,0%), reacciones relacionadas con la infusión (3,5%), neumonía (2,0%), neutropenia febril (1,5%), aumento de ALT (1,5%) y náuseas (1,5%).

En la Tablas 16 y en la Tabla 17 se resumen las reacciones adversas y anomalías de laboratorio, respectivamente, en los pacientes que recibieron Tecentriq con carboplatino y etopósido en el estudio IMpower133.

**Tabla 16. Reacciones adversas que se produjeron en  $\geq 20\%$  de los pacientes con CPCP que recibieron Tecentriq en el estudio IMpower133**

Reacción adversa	Tecentriq con carboplatino y etopósido N = 198		Placebo con carboplatino y etopósido N = 196	
	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)
<i>Trastornos generales</i>				
Cansancio/astenia	39	5	33	3
<i>Trastornos gastrointestinales</i>				
Náuseas	38	1	33	1
Estreñimiento	26	1	30	1
Vómitos	20	2	17	3
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>				
Alopecia	37	0	35	0
<i>Trastornos del metabolismo y de la alimentación</i>				
Disminución del apetito	27	1	18	0

Clasificadas según los NCI CTCAE v4.0.

**Tabla 17. Anomalías de laboratorio que empeoraron respecto de la evaluación inicial y se produjeron en  $\geq 20\%$  de los pacientes con CPCP que recibieron Tecentriq en el estudio IMpower133**

Anomalía de laboratorio	Tecentriq con carboplatino y etopósido		Placebo con carboplatino y etopósido	
	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)
<b>Hematología</b>				
Anemia	94	17	93	19
Neutropenia	73	45	76	48
Trombocitopenia	58	20	53	17
Linfopenia	46	14	38	11
<b>Bioquímica</b>				
Hiperglucemia	67	10	65	8
Aumento de la fosfatasa alcalina	38	1	35	2
Hiponatremia	34	15	33	11
Hipoalbuminemia	32	1	30	0
Reducción de TSH <sup>2</sup>	28	NA <sup>1</sup>	15	NA <sup>1</sup>
Hipomagnesemia	31	5	35	6
Hipocalcemia	26	3	28	5
Aumento de ALT	26	3	31	1
Aumento de AST	22	1	21	2
Aumento de creatinina en sangre	22	4	15	1
Hiperfosfatemia	21	NA <sup>1</sup>	23	NA <sup>1</sup>
Aumento de TSH <sup>3</sup>	21	NA <sup>1</sup>	7	NA <sup>1</sup>

Cada incidencia en las pruebas se basa en la cantidad de pacientes con una medición de laboratorio tanto al inicio como durante el estudio (al menos una): Tecentriq (rango: 181-193); placebo (rango: 181-196). Clasificadas según los NCI CTCAE v4.0.

<sup>1</sup>NA = no aplicable.

<sup>2</sup>TSH = hormona estimulante de la tiroides. Los NCI CTCAE v4.0 no incluyen estas pruebas de laboratorio.

### *Carcinoma hepatocelular(CHC)*

La seguridad de Tecentriq en combinación con bevacizumab se evaluó en el estudio IMbrave150, un estudio multicéntrico, internacional, aleatorizado, abierto, en pacientes con carcinoma hepatocelular localmente avanzado o metastásico o no resecable que no habían recibido tratamiento sistémico previo (*véase Características farmacológicas – Propiedades*). Los pacientes recibieron 1.200 mg de Tecentriq por vía intravenosa, seguido de 15 mg/kg de bevacizumab (N = 329) cada 3 semanas, o 400 mg de sorafenib (N = 156) administrado por vía oral dos veces al día, hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La mediana de la duración de la exposición a Tecentriq fue de 7,4 meses (rango: 0-16 meses) y a bevacizumab fue de 6,9 meses (rango: 0-16 meses).

El 4,6% de los pacientes en el grupo de Tecentriq más bevacizumab tuvo reacciones adversas mortales. Las reacciones más frecuentes que derivaron en la muerte fueron hemorragia de várices esofágicas y gastrointestinales (1,2%) e infecciones (1,2%).

El 38% de los pacientes en el grupo de Tecentriq más bevacizumab tuvo reacciones adversas serias. Las más frecuentes ( $\geq 2\%$ ) fueron: hemorragia gastrointestinal (7%), infecciones (6%) y fiebre (2,1%).

Las reacciones adversas que derivaron en la discontinuación de Tecentriq se presentaron en el 9% de los pacientes en el grupo de Tecentriq más bevacizumab. Las más frecuentes fueron: hemorragia (1,2%), que incluye las hemorragias gastrointestinales, subaracnoideas y pulmonares; aumento de las transaminasas o de la bilirrubina (1,2%); reacciones relacionadas con la infusión/síndrome de liberación de citocinas (0,9%); y hepatitis autoinmune (0,6%).

Las reacciones adversas que provocaron la interrupción de Tecentriq se presentaron en el 41% de los pacientes en el grupo de Tecentriq más bevacizumab; las más frecuentes ( $\geq 2\%$ ) fueron: anomalías de laboratorio relacionadas con la función hepática, que incluye el aumento de los valores de las transaminasas, la bilirrubina o la fosfatasa alcalina (8%); infecciones (6%); hemorragias gastrointestinales (3,6%); trombocitopenia/reducción del recuento de plaquetas (3,6%); hipertiroidismo (1,7%); y fiebre (2,1%).

Las reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario que requirieron tratamiento con corticoesteroides sistémicos se presentaron en el 12% de los pacientes en el grupo de Tecentriq más bevacizumab.

En la Tabla 18 y en la Tabla 19 se resumen las reacciones adversas y las anomalías de laboratorio, respectivamente, en los pacientes que recibieron Tecentriq y bevacizumab en el estudio IMbrave150.

**Tabla 18. Reacciones adversas que se produjeron en  $\geq 10\%$  de los pacientes en CHC que recibieron Tecentriq en el estudio IMbrave150**

Reacción adversa	Tecentriq en combinación con bevacizumab (N = 329)		Sorafenib (N = 156)	
	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)
<b><i>Trastornos vasculares</i></b>				
Hipertensión	30	15	24	12
<b><i>Trastornos generales</i></b>				
Cansancio/astenia <sup>1</sup>	26	2	32	6
Fiebre	18	0	10	0
<b><i>Trastornos renales y urinarios</i></b>				
Proteinuria	20	3	7	0,6
<b><i>Investigaciones</i></b>				
Pérdida de peso	11	0	10	0
<b><i>Trastornos de la piel y del tejido conjuntivo</i></b>				
Prurito	19	0	10	0
Erupción cutánea	12	0	17	2,6
<b><i>Trastornos gastrointestinales</i></b>				
Diarrea	19	1,8	49	5
Estreñimiento	13	0	14	0
Dolor abdominal	12	0	17	0
Náuseas	12	0	16	0
Vómitos	10	0	8	0
<b><i>Trastornos del metabolismo y de la alimentación</i></b>				
Disminución del apetito	18	1,2	24	3,8
<b><i>Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino</i></b>				
Tos	12	0	10	0
Epistaxis	10	0	4,5	0
<b><i>Complicaciones por una lesión, intoxicación o un procedimiento</i></b>				
Reacción relacionada con la infusión	11	2,4	0	0

<sup>1</sup> Incluye cansancio y astenia.  
Clasificadas según los NCI CTCAE v4.0.

**Tabla 19. Anomalías de laboratorio que empeoraron respecto de la evaluación inicial y se produjeron en  $\geq 20\%$  de los pacientes con CHC que recibieron Tecentriq en el estudio IMbrave150**

Anomalía de laboratorio	Tecentriq en combinación con bevacizumab (N = 329)		Sorafenib (N = 156)	
	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)
<b>Bioquímica</b>				
Aumento de la AST	86	16	90	16
Aumento de la fosfatasa alcalina	70	4	76	4,6
Aumento de la ALT	62	8	70	4,6
Reducción de la albúmina	60	1,5	54	0,7
Reducción del sodio	54	13	49	9
Aumento de la glucosa	48	9	43	4,6
Reducción del calcio	30	0,3	35	1,3
Reducción del fósforo	26	4,7	58	16
Aumento del potasio	23	1,9	16	2
Hipomagnesemia	22	0	22	0
<b>Hematología</b>				
Disminución de las plaquetas	68	7	63	4,6
Disminución de los linfocitos	62	13	58	11
Disminución de la hemoglobina	58	3,1	62	3,9
Aumento de la bilirrubina	57	8	59	14
Disminución de los leucocitos	32	3,4	29	1,3
Disminución de los neutrófilos	232	2,3	16	1,1

Cada incidencia en las pruebas se basa en la cantidad de pacientes con al menos una medición de laboratorio disponible en la evaluación inicial y durante el estudio: Tecentriq más bevacizumab (222-323) y sorafenib (90-153).

NA = no aplicable. Clasificadas según los NCI CTCAE v4.0.

### **Comunicación de reportes de reacciones adversas**

Es importante comunicar las presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite la monitorización continua de la relación riesgo/beneficio. Se solicita a los profesionales de la salud informar sobre cualquier sospecha de eventos adversos asociados con el uso de Tecentriq® al Área de Farmacovigilancia de Roche al siguiente teléfono 0800-77-ROCHE (76243) o escribiendo a [argentina.safety@roche.com](mailto:argentina.safety@roche.com).

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT.

**“Ante cualquier inconveniente con el producto,  
el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:  
<https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos>  
o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234”**

### **Características farmacológicas - Propiedades**

*Código ATC:* L01XC32.

*Grupo farmacoterapéutico:* Agentes antineoplásicos, anticuerpos monoclonales.

### ***Propiedades farmacodinámicas***

#### *Mecanismo de acción*

PD-L1 puede expresarse en las células tumorales y/o en las células inmunes infiltrantes de tumor, y puede contribuir a la inhibición de la respuesta antitumoral del sistema inmunitario en el microambiente tumoral. La unión de PD-L1 a los receptores PD-1 y B7.1 que se encuentran en los linfocitos T y en las células presentadoras de antígenos suprime la actividad de los linfocitos T citotóxicos, la proliferación de linfocitos T y la producción de citocinas.

Atezolizumab es un anticuerpo monoclonal que se une a PD-L1 y bloquea sus interacciones con los receptores PD-1 y B7.1. Esto libera la inhibición mediada por PD-L1/PD-1 de la respuesta inmunitaria, con inclusión de la activación de la respuesta inmunitaria antitumoral sin inducir la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos. En los modelos murinos tumorales singénicos, el bloqueo de la actividad de PD-L1 redujo el crecimiento del tumor.

## *Eficacia clínica y seguridad*

### *Carcinoma urotelial*

#### *Pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico que no son elegibles para el tratamiento con cisplatino*

La eficacia de Tecentriq se evaluó en IMvigor210 (cohorte 1) (NCT02951767), un estudio abierto, multicéntrico, de un único grupo de tratamiento, que incluyó a 119 pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico que no eran elegibles para la quimioterapia basada en cisplatino y que no recibieron tratamiento previo o que presentaron progresión de la enfermedad, por lo menos, 12 meses después de la quimioterapia neoadyuvante o adyuvante. Los pacientes eran considerados como pacientes no elegibles para el tratamiento con cisplatino si cumplían con alguno de los siguientes criterios al inicio del estudio: insuficiencia renal (clearance de creatinina [ClCr] de 30 a 59 ml/min), estado funcional del ECOG (*Eastern Cooperative Group*) de 2, pérdida de la audición de  $\geq 25$  decibeles (dB) en dos frecuencias contiguas, o neuropatía periférica de grado 2-4. El estudio excluyó a los pacientes con: antecedentes de enfermedad autoinmune, metástasis cerebral activa o dependiente de corticosteroides, administración de una vacuna con virus vivos atenuada dentro de los 28 días previos a la inclusión en el estudio, o administración de inmunoestimulantes sistémicos dentro de las 6 semanas o inmunosupresores sistémicos dentro de las 2 semanas previas a la inclusión en el estudio. Los pacientes recibieron una infusión por vía intravenosa de Tecentriq 1.200 mg cada 3 semanas hasta presentar toxicidad inaceptable o la progresión de la enfermedad. Las evaluaciones de la respuesta tumoral se realizaron cada 9 semanas durante las primeras 54 semanas y, posteriormente, cada 12 semanas. Los criterios de valoración de eficacia principales incluyeron la tasa de respuesta objetiva (TRO) confirmada según lo evaluado por un Comité de Revisión Independiente (CRI) mediante los criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos (RECIST v1.1, *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*), duración de la respuesta (DR) y la sobrevida global (SG).

En este estudio, la mediana de edad fue 73 años, el 81% eran hombres y el 91% caucásicos. El 35% de los pacientes tenía carcinoma urotelial no situado en la vejiga y el 66% metástasis viscerales. El 80% de los pacientes tenía un estado funcional de ECOG de 0 o 1. Los motivos por los cuales los pacientes no eran elegibles para la quimioterapia basada en cisplatino fueron: el 70% presentaba insuficiencia renal, el 20% tenía un estado funcional ECOG de 2, el 14% presentaba pérdida de la audición de  $\geq 25$  dB y el 6% neuropatía periférica de grado 2 a 4 al inicio. El 20% de los pacientes presentó progresión de la enfermedad tras la quimioterapia neoadyuvante o adyuvante previa basada en platino.

Las muestras tumorales se evaluaron prospectivamente mediante el ensayo VENTANA PD-L1 (SP142) en un laboratorio central y los resultados se utilizaron para definir subgrupos para los análisis predeterminados. De los 119 pacientes, se determinó que el 27% expresaba PD-L1  $\geq 5\%$  (definido como tinción de PD-L1 en las CI infiltrantes del tumor en  $\geq 5\%$  del área del tumor). En el 73% restante de los pacientes, la expresión de PD-L1 era  $< 5\%$  (tinción de PD-L1 en las CI infiltrantes del tumor en  $< 5\%$  del área del tumor).



En el caso de los 32 pacientes con expresión de PD-L1  $\geq 5\%$ , la mediana de edad fue de 67 años, el 81% eran hombres, el 19% mujeres y el 88% caucásicos. El 28% de los pacientes presentó carcinoma urotelial no situado en la vejiga y el 56% presentó metástasis viscerales. El 72% de los pacientes presentó un estado funcional del ECOG de 0 o 1. Los motivos por los cuales los pacientes no eran elegibles para la quimioterapia basada en cisplatino fueron: el 66% presentaba insuficiencia renal, el 28% tenía un estado funcional del ECOG de 2, el 16% presentaba pérdida de la audición  $\geq 25$  dB y el 9% neuropatía periférica de grado 2 a 4 al inicio. El 31% de los pacientes presentó progresión de la enfermedad tras la quimioterapia previa neoadyuvante o adyuvante basada en platino.

En la Tabla 20 se resumen las TRO confirmadas en todos los pacientes y los dos subgrupos de PD-L1. La mediana del tiempo de seguimiento para el estudio fue de 14,4 meses. En 24 pacientes con progresión de la enfermedad luego del tratamiento neoadyuvante o adyuvante, la TRO fue del 33% (IC del 95%: 16%, 55%).

**Tabla 20. Resultados de eficacia del estudio IMvigor210 (cohorte 1)**

	Todos los pacientes	Subgrupos con expresión de PD-L1	
	N = 119	Expresión de PD-L1 < 5% en las CI <sup>1</sup> (N = 87)	Expresión de PD-L1 $\geq 5\%$ en las CI <sup>1</sup> (N = 32)
<b>Cantidad de pacientes con respuesta confirmados según la evaluación del CRI</b>	28	19	9
<b>% TRO (IC del 95%)</b>	23,5% (16,2; 32,2)	21,8% (13,7; 32,0)	28,1% (13,8; 46,8)
Respuesta completa (RC) (%)	6,7%	6,9%	6,3%
Respuesta parcial (RP) (%)	16,8%	14,9%	21,9%
<b>Mediana de la DR, meses (rango)</b>	NA (3,7; 16,6+)	NA (3,7; 16,6+)	NA (8,1; 15,6+)

NA = No alcanzada.

+ Valor con censura estadística.

<sup>1</sup> Expresión de PD-L1 en células inmunitarias (CI) infiltrantes del tumor.

El estudio IMvigor130 (NCT02807636) es un estudio aleatorizado, multicéntrico en curso, en pacientes que no recibieron tratamiento previo para el carcinoma urotelial metastásico y que son elegibles para recibir quimioterapia basada en platino. El estudio contiene tres grupos de tratamiento: Tecentriq en monoterapia, Tecentriq con quimioterapia basada en platino (es decir, cisplatino o carboplatino con gemcitabina) y quimioterapia basada en platino en monoterapia (comparador). Los pacientes elegibles y aquellos no elegibles para recibir cisplatino están incluidos en el estudio. Las muestras tumorales se evaluaron prospectivamente con el ensayo VENTANA PD-L1 (SP142) en un laboratorio central. El Comité independiente de monitoreo de datos (iDMC, *independent Data Monitoring Committee*) del estudio llevó a cabo un análisis de los datos iniciales y se informó que los pacientes del grupo que expresaba PD-L1 < 5%, al recibir tratamiento con Tecentriq en monoterapia, presentaban una disminución del tiempo de supervivencia en comparación con aquellos que recibieron quimioterapia basada en platino. El iDMC recomendó el cierre del grupo que recibía monoterapia para avanzar con el reclutamiento de pacientes con baja expresión de PD-L1; sin embargo, no se recomendaron mayores cambios para el estudio, incluso con respecto al tratamiento de pacientes que ya habían sido asignados aleatoriamente y recibían tratamiento en el grupo de monoterapia.

*Pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico que recibieron tratamiento previo*

La eficacia de Tecentriq se investigó en IMvigor210 (cohorte 2) (NCT02108652), un estudio abierto, multicéntrico, de un único grupo de tratamiento, que incluyó a 310 pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico que presentaron progresión de la enfermedad durante o después de un régimen de quimioterapia basado en platino, o que presentaron progresión de la enfermedad dentro de los 12 meses de tratamiento con un régimen de quimioterapia neoadyuvante o adyuvante basado en platino. El presente estudio no incluyó a pacientes con: antecedentes de enfermedad autoinmune, metástasis cerebrales activas o dependientes de corticosteroides, administración de una vacuna con virus vivos atenuada dentro de los 28 días previos a la inclusión en el estudio o administración de inmunostimulantes sistémicos dentro de las 6 semanas o de inmunosupresores sistémicos dentro de las 2 semanas previas a la inclusión en el estudio. Los pacientes recibieron Tecentriq 1.200 mg cada 3 semanas por vía intravenosa hasta presentar toxicidad inaceptable o progresión radiográfica o clínica. Las evaluaciones de la respuesta tumoral se realizaron cada 9 semanas durante las primeras 54 semanas y, posteriormente, cada 12 semanas. Los principales criterios de valoración de eficacia incluyeron la TRO confirmada según la evaluación del CRI utilizando los criterios RECIST v1.1 y la DR.

En este estudio, la mediana de edad fue de 66 años, 78% de los pacientes eran hombres y el 91% caucásicos. El 26% de los pacientes presentó carcinoma urotelial no situado en la vejiga y el 78% de los pacientes presentó metástasis viscerales. El 62% de los pacientes presentó un estado funcional del ECOG de 1 y el 35% de los pacientes tenía un ClCr al inicio < 60 ml/min. El 19% de los pacientes presentó progresión de la enfermedad tras la quimioterapia previa neoadyuvante o adyuvante basada en platino. El 41% de los pacientes había recibido  $\geq 2$  regímenes sistémicos previos para la enfermedad metastásica. El 73% de los pacientes recibió tratamiento previo con cisplatino, el 26% recibió tratamiento previo con carboplatino y el 1% fue tratado con otros regímenes basados en platino.

Las muestras tumorales fueron evaluadas prospectivamente mediante el ensayo VENTANA PD-L1 (SP142) en un laboratorio central y los resultados se utilizaron para definir los subgrupos para los análisis predeterminados. De 310 pacientes, se determinó que el 32% presentaba expresión de PD-L1  $\geq$  5% y el 68% restante presentaba expresión de PD-L1  $<$  5%.

La Tabla 21, se resumen la TRO confirmada y la mediana de la DR en todos los pacientes y los dos subgrupos de PD-L1. La mediana del tiempo de seguimiento para el presente estudio fue de 32,9 meses. En 59 pacientes con progresión de la enfermedad tras la terapia neoadyuvante o adyuvante, la TRO fue del 22,0% (IC del 95%: 12,3%; 34,7%).

**Tabla 21. Resultados de eficacia del estudio IMvigor210 (cohorte 2)**

	Todos los pacientes	Subgrupos con expresión de PD-L1	
	N = 310	Expresión de PD-L1 $<$ 5% en las CI <sup>1</sup> (N = 210)	Expresión de PD-L1 $\geq$ 5% en las CI <sup>1</sup> (N = 100)
<b>Cantidad de pacientes con respuesta confirmados según la evaluación del CRI</b>	46	20	26
<b>TRO (%) (IC del 95%)</b>	14,8% (11,2; 19,3)	9,5% (5,9; 14,3)	26,0% (17,7; 35,7)
Respuesta completa (RC) (%)	5,5%	2,4%	12,0%
Respuesta parcial (RP) (%)	9,4%	7,1%	14,0%
<b>Mediana de la TRO, meses (rango)</b>	27,7 (2,1 <sup>+</sup> ; 33,4 <sup>+</sup> )	20,9 (2,1 <sup>+</sup> ; 33,4 <sup>+</sup> )	29,7 (4,2; 31,2 <sup>+</sup> )

<sup>+</sup> Valor con censura estadística.

<sup>1</sup> Expresión de PD-L1 en CI infiltrantes del tumor.

#### *Cáncer de pulmón de células no pequeñas*

##### *CPCNP metastásico sin quimioterapia previa con expresión de PD-L1 elevada*

La eficacia de Tecentriq se evaluó en el IMpower110 (NCT02409342), un estudio multicéntrico, internacional, aleatorizado, abierto, en pacientes con CPCNP en estadio IV cuyos tumores presentan expresión de PD-L1 (tinción de PD-L1 en  $\geq$  1% de las células tumorales [CT  $\geq$  1%] o tinción de PD-L1 en las CI infiltrantes del tumor en  $\geq$  1% del área del tumor [CI  $\geq$  1%], que no habían recibido quimioterapia previamente para la enfermedad metastásica. El estado de PD-L1 del tumor se determinó en función de las pruebas de inmunohistoquímica (IHQ) mediante el ensayo VENTANA PD-L1 (SP142). La evaluación de la eficacia se basa en el subgrupo de pacientes con expresión elevada de PD-L1 (CT  $\geq$  50% o CI  $\geq$  10%), sin incluir a los pacientes con aberraciones tumorales genómicas en EGFR o ALK. En el estudio no se incluyó a pacientes con: antecedentes de enfermedad autoinmune, administración de una vacuna con virus vivos atenuada dentro de los 28 días previos a la aleatorización, metástasis en el SNC activas o no tratadas, administración de inmunoestimulantes sistémicos en las 4 semanas o de inmunosupresores sistémicos en las 2 semanas previas a la aleatorización.

La aleatorización se estratificó según el sexo, el estado funcional del ECOG, la histología (no escamosa o escamosa) y la expresión de PD-L1 (CT  $\geq$  1% y cualquier CI frente a CT < 1% y CI  $\geq$  1%). Se aleatorizó a los pacientes (1:1) para que reciban uno de los siguientes grupos de tratamiento:

- Grupo A: Tecentriq 1.200 mg cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.
- Grupo B: quimioterapia basada en platino.

Los regímenes de quimioterapia basada en platino del grupo B para el CPCNP no escamosas constaban de cisplatino (75 mg/m<sup>2</sup>) y pemetrexed (500 mg/m<sup>2</sup>) o bien carboplatino (ABC 6 mg/ml/min) y pemetrexed (500 mg/m<sup>2</sup>) el día 1 de cada ciclo de 21 días por un máximo de 4 o 6 ciclos, seguido de pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Los regímenes de quimioterapia basada en platino del grupo B para el CPCNP escamosas constaban de cisplatino (75 mg/m<sup>2</sup>) el día 1 con gemcitabina (1.250 mg/m<sup>2</sup>) los días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días o bien carboplatino (ABC 5 mg/ml/min) el día 1 con gemcitabina (1.000 mg/m<sup>2</sup>) los días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días por un máximo de 4 o 6 ciclos, seguido del mejor tratamiento de apoyo hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Se permitió la administración de Tecentriq después de la progresión de la enfermedad según la definición de los RECIST. La evaluación del tumor se realizaba cada 6 semanas durante las primeras 48 semanas después del día 1 del ciclo 1 y, posteriormente, cada 9 semanas. Las muestras del tumor se evaluaron prospectivamente mediante el ensayo VENTANA PD-L1 (SP142) en un laboratorio central y los resultados se utilizaron para definir los subgrupos de los análisis predeterminados.

La medición principal de los resultados de eficacia fue la supervivencia global (SG), que se evaluó de manera secuencial en los siguientes subgrupos de pacientes, sin incluir a aquellos con aberraciones tumorales genómicas en EGFR y ALK: CT  $\geq$  50% o CI  $\geq$  10%; CT  $\geq$  5%; y CT  $\geq$  1% o CI  $\geq$  1%.

De los 205 pacientes sin quimioterapia previa con CPCNP en estadio IV y expresión elevada de PD-L1 (CT  $\geq$  50% o CI  $\geq$  10%), sin incluir a los pacientes con aberraciones tumorales genómicas en EGFR o ALK, la mediana de la edad fue 65,0 años (rango: 33 a 87), y el 70% de los pacientes eran varones. La mayoría de los pacientes eran de raza blanca (82%) y asiáticos (17%). El estado funcional del ECOG al inicio fue de 0 (36%) o 1 (64%); el 88% eran fumadores actuales o tenían antecedentes de tabaquismo; y el 76% tenían enfermedad no escamosa, mientras que el 24% tenían enfermedad escamosa.

El estudio demostró una mejoría estadísticamente significativa en la SG de los pacientes con expresión elevada de PD-L1 (CT  $\geq$  50% o CI  $\geq$  10%) al momento del análisis preliminar de la SG. En los otros dos subgrupos de PD-L1 (CT  $\geq$  5% o CI  $\geq$  5% y CT  $\geq$  1% o CI  $\geq$  1%), no hubo una diferencia estadísticamente significativa en la SG al momento del análisis preliminar y tampoco al momento del análisis final. En la Tabla 22, Figura 1, se presentan los resultados sobre la eficacia de los pacientes con CPCNP con expresión elevada de PD-L1.

**Tabla 22. Resultados de eficacia del estudio IMpower110 en pacientes con CPCNP con expresión elevada de PD-L1 (CT ≥ 50% o CI ≥ 10%) y sin aberraciones tumorales genómicas en EGFR y ALK**

	<b>Grupo A: Tecentriq N = 107</b>	<b>Grupo B: Quimioterapia a base de platino N = 98</b>
<b>Sobrevida global<sup>1</sup></b>		
Muertes (%)	44 (41%)	57 (58%)
Mediana, meses	20,2	13,1
(IC del 95%)	(16,5; NE)	(7,4; 16,5)
Cociente de riesgos <sup>2</sup> (IC del 95%)	0,59 (0,40; 0,89)	
Valor de p <sup>3</sup>	0,01064	

<sup>1</sup> En función del análisis preliminar de la SG. La mediana del tiempo de sobrevida durante el seguimiento fue de 15,7 meses.

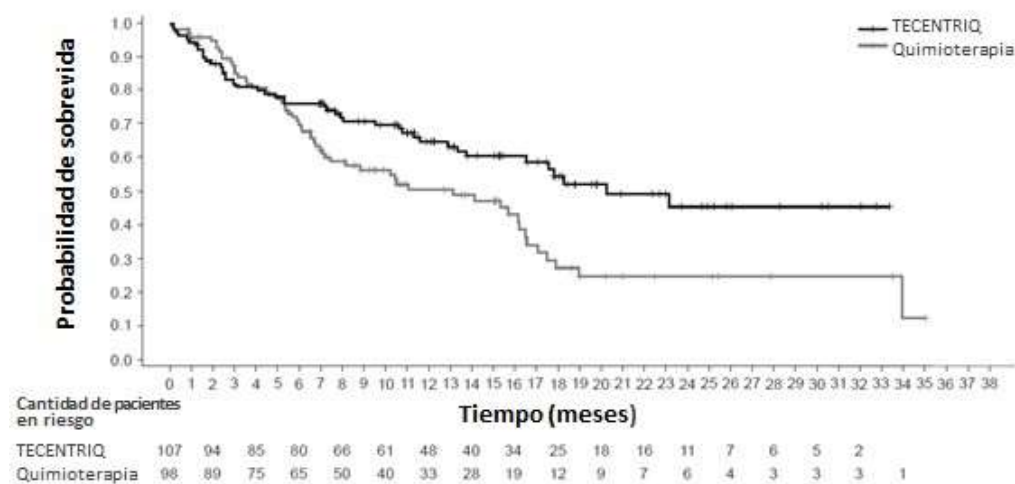
<sup>2</sup> Estratificado por sexo y estado funcional del ECOG.

<sup>3</sup> En función de la prueba de rango logarítmico (*log-rank*) en comparación con el grupo A.

<sup>4</sup> En comparación con el valor de alfa de 0,0413 (bilateral) asignado para este análisis preliminar.

IC = intervalo de confianza; NE = no estimable.

**Figura 1: Gráfico de Kaplan-Meier de la sobrevida global en los pacientes del estudio IMpower110 con CPCNP y expresión elevada de PD-L1 (CT ≥ 50% o CI ≥ 10%) y sin aberraciones tumorales genómicas en EGFR o ALK**



La sobrevida libre de progresión (SLP) según la evaluación del investigador demostró un HR de 0,63 (IC del 95%: 0,45; 0,88) y una mediana de SLP de 8,1 meses (IC del 95%: 6,8; 11,0) en el grupo de Tecentriq y de 5 meses (IC del 95%: 4,2; 5,7) en el grupo de quimioterapia basada en platino. La evaluación del investigador confirmó una TRO del 38% (IC del 95%: 29%; 48%) en el grupo de Tecentriq y del 29% (IC del 95%: 20%; 39%) en el grupo de quimioterapia basada en platino.

#### *CPCNP no escamosas metastásico sin quimioterapia previa*

##### *IMpower150*

La eficacia de Tecentriq con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino se evaluó en IMpower150 (NCT02366143), un estudio multicéntrico, internacional, aleatorizado (1:1:1), abierto en pacientes con CPCNP no escamosas metastásico. El estudio IMpower150 incluyó pacientes con CPCNP no escamosas en estadio IV que no habían recibido quimioterapia previamente para la enfermedad metastásica, pero que podían haber recibido un inhibidor de la tirosina cinasa EGFR o ALK, de ser apropiado, independientemente de la expresión de PD-L1 o expresión genética de efectores T (tGE, *T-effector gene*) y estado funcional del ECOG de 0 o 1. El estudio excluyó a los pacientes con antecedentes de enfermedad autoinmune, administración de vacunas con virus vivos atenuadas dentro de los 28 días previos a la aleatorización, metástasis del SNC activas o no tratadas, administración de agentes inmunoestimulantes sistémicos dentro de las 4 semanas o inmunosupresores sistémicos dentro de las 2 semanas previas a la aleatorización o infiltración tumoral clara en los vasos grandes torácicos o cavitación clara de lesiones pulmonares según las evaluaciones por imágenes.

La aleatorización se estratificó por sexo, presencia de metástasis en el hígado y la expresión de PD-L1 en las CT y las CI infiltrantes del tumor de la siguiente manera: CT3 y cualquier CI vs. CT0/1/2 y CI2/3 vs. CT0/1/2 y CI0/1. Los pacientes se aleatorizaron a uno de los siguientes grupos de tratamiento:

- Grupo A: Tecentriq 1.200 mg, paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> o 200 mg/m<sup>2</sup> y carboplatino ABC 6 mg/ml/min el día 1 de cada ciclo de 21 días durante un máximo de 4 o 6 ciclos.
- Grupo B: Tecentriq 1.200 mg, bevacizumab 15 mg/kg, paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> o 200 mg/m<sup>2</sup> y carboplatino ABC 6 mg/ml/min el día 1 de cada ciclo de 21 días durante un máximo de 4 o 6 ciclos.
- Grupo C: bevacizumab 15 mg/kg, paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> o 200 mg/m<sup>2</sup> y carboplatino ABC 6 mg/ml/min el día 1 de cada ciclo de 21 días durante un máximo de 4 o 6 ciclos.

Los pacientes que no habían presentado progresión de la enfermedad luego de la finalización o el cese de la quimioterapia basada en platino recibieron:

- Grupo A: Tecentriq 1.200 mg por vía intravenosa el día 1 de cada ciclo de 21 días hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.
- Grupo B: Tecentriq 1.200 mg y bevacizumab 15 mg/kg por vía intravenosa el día 1 de cada ciclo de 21 días hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.
- Grupo C: bevacizumab 15 mg/kg por vía intravenosa el día 1 de cada ciclo de 21 días hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Se realizaron evaluaciones tumorales cada 6 semanas durante las primeras 48 semanas siguientes al día 1 del ciclo 1 y cada 9 semanas de allí en adelante. Las muestras de tumor se evaluaron antes de la aleatorización para determinar la expresión de PD-L1 mediante el ensayo VENTANA PD-L1 (SP142) en un laboratorio central. El tejido tumoral se obtuvo al inicio para determinar la expresión de la firma de tGE y la evaluación se realizó mediante un ensayo de estudio clínico en un laboratorio central antes del análisis de los criterios de valoración de eficacia.

Los criterios de valoración de eficacia principales para la comparación de los grupos B y C fueron la SLP según RECIST v1.1 en los pacientes tGE-WT (pacientes con expresión elevada de la firma de los efectores T de expresión genética [tGE] y excluye a aquellos con CPCNP positivo para EGFR y ALK [WT]) y en las subpoblaciones ITT-WT y la sobrevida global (SG) en la subpoblación ITT-WT. Otros criterios de valoración de eficacia para la comparación de los grupos B y C o los grupos A y C fueron la SLP y la SG en la población ITT, la SG en la subpoblación tGE-WT y la TRO/DR en las subpoblaciones tGE-WT e ITT-WT.

En los tres grupos se incluyeron 1.202 pacientes de los cuales 1.045 estaban en la subpoblación ITT-WT y 447 estaban en la subpoblación tGE-WT. La información demográfica se limita a 800 pacientes incluidos en los grupos B y C, en los que se demostró la eficacia. La mediana de la edad fue de 63 años (rango: 31 a 90) y el 60% de los pacientes eran hombres. La mayoría de los pacientes eran de raza blanca (82%), el 13% eran asiáticos, el 10% eran hispanos y el 2% eran de raza negra. Los centros clínicos en Asia (que incluyeron al 13% de la población del estudio) recibieron paclitaxel en dosis de 175 mg/m<sup>2</sup>, mientras que el 87% restante recibió paclitaxel a dosis de 200 mg/m<sup>2</sup>.

Aproximadamente el 14% de los pacientes presentaban metástasis en el hígado al inicio y la mayoría de los pacientes eran fumadores o exfumadores (80%). El estado funcional del ECOG al inicio fue de 0 (43%) o 1 (57%). La expresión de PD-L1 fue CT3 y cualquier CI en el 12%, CT0/1/2 y CI2/3 en el 13% y CT0/1/2 y CI0/1 en el 75%. Las características demográficas de los 696 pacientes en la subpoblación ITT-WT fueron similares a las de la población ITT, salvo por la ausencia de pacientes con CPCNP positivo para EGFR o ALK.

El estudio demostró una mejoría estadísticamente significativa en la SLP entre los grupos B y C en las subpoblaciones tGE-WT e ITT-WT, pero no demostró una diferencia significativa para ninguna de las subpoblaciones entre los grupos A y C según los análisis finales de la SLP. En el análisis preliminar de la SG, se observó una mejoría estadísticamente significativa para el grupo B en comparación con el grupo C, pero no para el grupo A en comparación con el grupo C. Los resultados de eficacia para la subpoblación ITT-WT se presentan en la Tabla 23 y en la Figura 2.

**Tabla 23. Resultados de eficacia en la población ITT-WT en el estudio IMpower150**

	<b>Grupo C: bevacizumab, paclitaxel y carboplatino N = 337</b>	<b>Grupo B: Tecentriq con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino N = 359</b>	<b>Grupo A: Tecentriq con paclitaxel y carboplatino N = 349</b>
<b>Sobrevida global<sup>1</sup></b>			
Muertes (%)	197 (59%)	179 (50%)	179 (51%)
Mediana, meses	14,7	19,2	19,4
(IC del 95%)	(13,3; 16,9)	(17,0; 23,8)	(15,7; 21,3)
Cociente de riesgos <sup>2</sup> (IC del 95%)	---	0,78 (0,64; 0,96)	0,84 (0,72; 1,08)
Valor de p <sup>3</sup>	---	0,016 <sup>4</sup>	0,204 <sup>5</sup>
<b>Sobrevida libre de progresión<sup>6</sup></b>			
Cantidad de eventos (%)	247 (73%)	247 (69%)	245 (70%)
Mediana, meses	7,0	8,5	6,7
(IC del 95%)	(6,3; 7,9)	(7,3; 9,7)	(5,6; 6,9)
Cociente de riesgos <sup>2</sup> (IC del 95%)	---	0,71 (0,59; 0,85)	0,94 (0,79; 1,13)
Valor de p <sup>3</sup>	---	0,0002 <sup>7</sup>	0,5219
<b>Tasa de respuesta objetiva<sup>6</sup></b>			
Cantidad de pacientes con respuesta (%)	142 (42%)	196 (55%)	150 (43%)
(IC del 95%)	(37; 48)	(49; 60)	(38; 48)
Respuesta completa	3 (1%)	14 (4%)	9 (3%)
Respuesta parcial	139 (41%)	182 (51%)	141 (40%)
<b>Duración de la respuesta<sup>6</sup></b>			
	N = 142	N = 196	N = 150
Mediana (meses)	6,5	10,8	9,5
(IC del 95%)	(5,6; 7,6)	(8,4; 13,9)	(7,0; 13,0)

<sup>1</sup> En función del análisis preliminar de la SG.

<sup>2</sup> Estratificados por sexo, presencia de metástasis en el hígado, expresión de PD-L1 en CT y CI.

<sup>3</sup> En función de la prueba estratificada de *log-rank* en comparación con el grupo C.

<sup>4</sup> En comparación con el valor asignado de  $\alpha = 0,0174$  (bilateral) para este análisis preliminar.

<sup>5</sup> En comparación con el valor asignado de  $\alpha = 0,0128$  (bilateral) para este análisis preliminar.

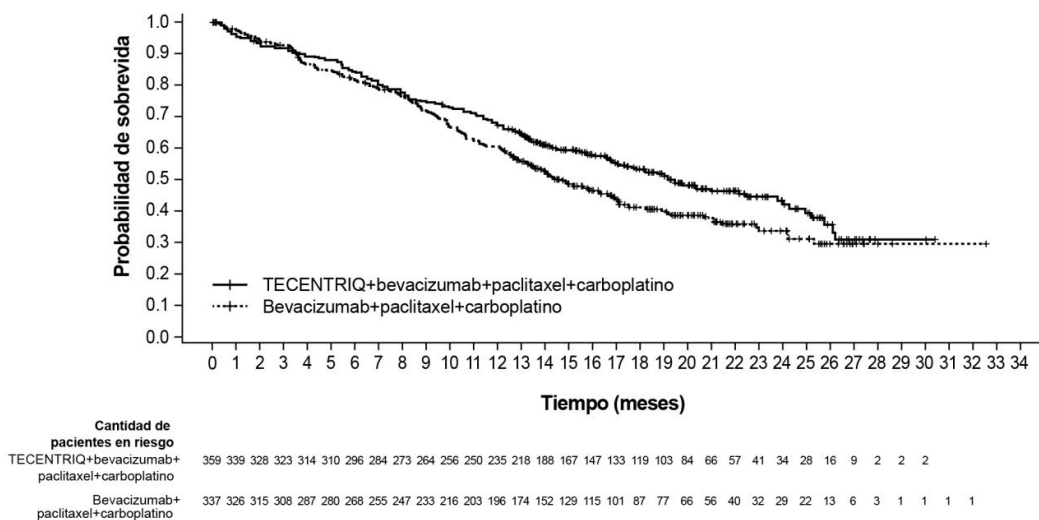
<sup>6</sup> Según la determinación del CRI RECIST v1.1 (criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos v1.1).

<sup>7</sup> En comparación con el valor asignado de  $\alpha = 0,006$  (bilateral) para el análisis final de la SLP.

IC: intervalo de confianza.



**Figura 2. Curvas de Kaplan-Meier de la sobrevida global en la población ITT-WT en el estudio IMpower150**



Los análisis exploratorios mostraron que el subconjunto de pacientes en el grupo con el régimen de cuatro fármacos que presentaban ADA positivos en la semana 4 (30%) tenían una eficacia similar (efecto en la sobrevida global) en comparación con los pacientes que obtuvieron resultados negativos para los ADA emergentes del tratamiento en la semana 4 (70%) (véase *Características farmacológicas – Propiedades y Reacciones adversas*). En un análisis exploratorio, se llevó a cabo un emparejamiento por puntaje de propensión para realizar una comparación entre los pacientes con ADA positivos en el grupo de Tecentriq, bevacizumab, paclitaxel y carboplatino con una población emparejada en el grupo de bevacizumab, paclitaxel y carboplatino. Asimismo, se comparó a los pacientes con ADA negativos en el grupo de Tecentriq, bevacizumab, paclitaxel y carboplatino con una población emparejada en el grupo de bevacizumab, paclitaxel y carboplatino. Los factores del emparejamiento por puntaje de propensión fueron: la suma del diámetro máximo del tumor al inicio (BSLD), el estado funcional del ECOG al inicio, la concentración de albúmina al inicio, el nivel de lactato deshidrogenasa al inicio, el sexo, los antecedentes de tabaquismo, el lugar de metástasis, el nivel de CT y el nivel de CI. El cociente de riesgos que comparaba al subgrupo con ADA positivos con su grupo de control emparejado fue de 0,69 (IC del 95%: 0,44; 1,07). El cociente de riesgos que comparaba el subgrupo con ADA negativos con su grupo de control emparejado fue de 0,64 (IC del 95%: 0,46; 0,90).

### *IMpower130*

La eficacia de Tecentriq con paclitaxel albúmina y carboplatin se evaluó en el estudio IMpower130 (NCT02367781), un estudio multicéntrico, aleatorizado (2:1), abierto, en pacientes con CPCNP no escamosas en estadio IV. Eran elegibles los pacientes con CPCNP no escamosas en estadio IV que no habían recibido quimioterapia previamente por la enfermedad metastásica, pero podían haber recibido un inhibidor de la cinasa EGFR o ALK, según corresponda. No se incluyeron a los pacientes que tenían antecedentes de enfermedad autoinmune, que habían recibido la administración de vacunas con virus vivo atenuada dentro de los 28 días previos a la aleatorización, la administración de agentes inmunoestimulatorios en las 4 semanas o inmunosupresores en las 2 semanas previas a la aleatorización, y con metástasis del SNC activas o no tratadas. La aleatorización se estratificó por sexo, presencia de metástasis en el hígado y expresión de PD-L1 en las células del tumor de acuerdo con el ensayo VENTANA PD-L1 (SP142) de la siguiente manera: CT3 y cualquier CI vs. CT0/1/2 y CI2/3 vs. CT0/1/2 y CI0/1. Se aleatorizó a los pacientes para que reciban uno de los siguientes regímenes de tratamiento:

- Tecentriq 1.200 mg el día 1; paclitaxel albúmina 100 mg/m<sup>2</sup> los días 1,8 y 15; y carboplatino ABC 6 mg/ml/min el día 1 de cada ciclo de 21 días por un máximo de 4 o 6 ciclos, seguido de Tecentriq 1.200 mg una vez cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable, o bien
- Paclitaxel albúmina 100 mg/m<sup>2</sup> los días 1, 8 y 15; y carboplatino ABC 6 mg/ml/min el día 1 de cada ciclo de 21 días por un máximo de 4 o 6 ciclos, seguido del mejor tratamiento de apoyo o pemetrexed.

Las evaluaciones del tumor se realizaron cada 6 semanas durante las primeras 48 semanas y, en adelante, cada 9 semanas. Los criterios de valoración de eficacia principales fueron la SLP según los RECIST v1.1 y la SG en esta subpoblación de pacientes (ITT-WT) que fueron evaluados para determinar la presencia de aberraciones tumorales genómicas en EGFR o ALK y que, según se ha informado, no presentaron aberraciones.

Se incluyeron a un total de 724 pacientes, de los cuales 681 (94%) pertenecían a la población ITT-WT. La mediana de la edad fue 64 años (rango: 18-86) y el 59% eran hombres. La mayoría de los pacientes eran de raza blanca (90%), el 2% eran asiáticos, el 5% eran hispanos y el 4% eran de raza negra. El estado funcional del ECOG al inicio fue de 0 (41%) o 1 (58%). La mayoría de los pacientes eran fumadores o exfumadores (90%). La expresión de PD-L1 en las células del tumor fue CT0/1/2 y CI0/1 en el 73%, CT3 y cualquier CI en el 14%, y CT0/1/2 y CI2/3 en el 13%.

Los resultados de eficacia para la población ITT-WT se presentan en la Tabla 24 y la Figura 3.

**Tabla 24. Resultados de eficacia del estudio IMpower130**

	<b>Tecentriq con paclitaxel albúmina y carboplatino</b>	<b>Paclitaxel albúmina y carboplatino</b>
<b>Sobrevida global<sup>1</sup></b>	<b>N = 453</b>	<b>N = 228</b>
Muertes (%)	228 (50%)	131 (57%)
Mediana, meses	18,6	13,9
(IC del 95%)	(15,7; 21,1)	(12,0; 18,7)
Cociente de riesgos <sup>2</sup> (IC del 95%)	0,80 (0,64; 0,99)	
Valor de p <sup>3</sup>	0,0384 <sup>4</sup>	
<b>Sobrevida libre de progresión<sup>6</sup></b>	<b>N = 453</b>	<b>N = 228</b>
Cantidad de eventos (%)	330 (73%)	177 (78%)
Mediana, meses	7,2	6,5
(IC del 95%)	(6,7; 8,3)	(5,6; 7,4)
Cociente de riesgos <sup>2</sup> (IC del 95%)	0,75 (0,63; 0,91)	
Valor de p <sup>3</sup>	0,0024 <sup>5</sup>	
<b>Tasa de respuesta objetiva<sup>6,7</sup></b>	<b>N = 453</b>	<b>N = 228</b>
Cantidad de pacientes con respuesta (%)	207 (46%)	74 (32%)
(IC del 95%)	(41; 50)	(26; 39)
Respuesta completa	22 (5%)	2 (1%)
Respuesta parcial	185 (41%)	72 (32%)
<b>Duración de la respuesta<sup>6</sup></b>	<b>N = 207</b>	<b>N = 74</b>
Mediana (meses)	10,8	7,8
(IC del 95%)	(9,0; 14,4)	(6,8; 10,9)

<sup>1</sup> En función del análisis preliminar de la SG.

<sup>2</sup> Estratificada por sexo, expresión de PD-L1 en las CT y CI infiltrantes del tumor.

<sup>3</sup> En función de la prueba de *log-rank* estratificada.

<sup>4</sup> En comparación con el valor asignado a  $\alpha$  de 0,0428 (bilateral) para este análisis preliminar.

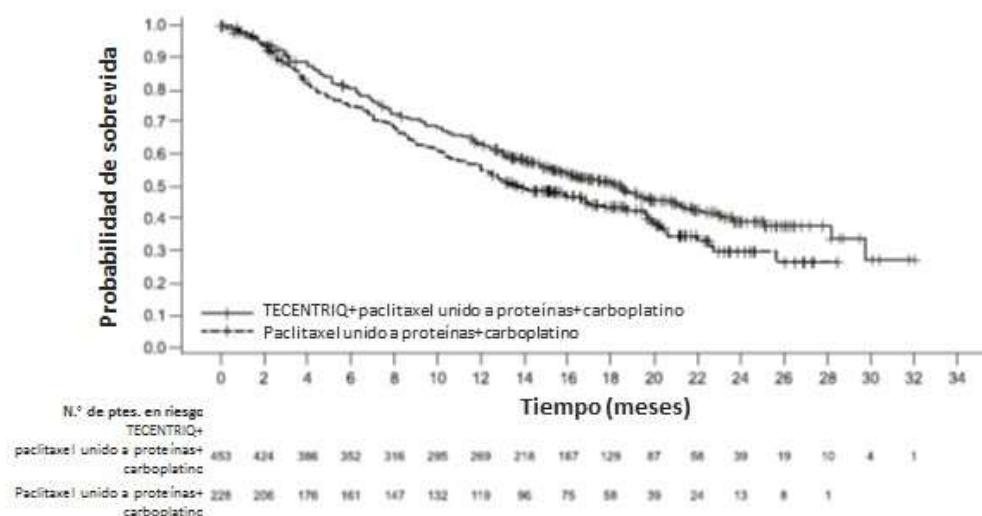
<sup>5</sup> En comparación con el valor asignado a  $\alpha$  de 0,006 (bilateral) para el análisis final de la SLP.

<sup>6</sup> Conforme a la determinación del CRI según los RECIST v1.1 (criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos v1.1).

<sup>7</sup> Respuesta confirmada.

IC = intervalo de confianza.

**Figura 3. Curvas de Kaplan-Meier de la supervida global en el estudio IMpower130**



#### *CPCNP metastásico tratado previamente*

La eficacia de Tecentriq fue evaluada en un estudio abierto, aleatorizado (1:1), internacional, multicéntrico (OAK; NCT02008227), realizado en pacientes con CPCNP localmente avanzado o metastásico, que presentaron progresión de la enfermedad durante o después de un régimen basado en platino. Se excluyó a los pacientes con antecedentes de enfermedad autoinmune, metástasis cerebrales sintomáticas o dependientes de corticosteroides, o que requerían de administración de inmunosupresores sistémicos dentro de las 2 semanas previas a la inclusión. Los pacientes aleatorizados fueron estratificados según la expresión de PD-L1 en las CI infiltrantes del tumor, la cantidad de regímenes previos de quimioterapia (1 vs. 2) y la histología (escamosa vs. no escamosa).

Los pacientes fueron aleatorizados para recibir Tecentriq 1.200 mg por vía intravenosa cada 3 semanas hasta la toxicidad inaceptable o progresión radiográfica o clínica, o docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> por vía intravenosa cada 3 semanas hasta la toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad. Las evaluaciones tumorales se realizaron cada 6 semanas durante las primeras 36 semanas y, posteriormente, cada 9 semanas. El criterio de valoración de eficacia principal fue la SG en los primeros 850 pacientes aleatorizados y la SG en el subgrupo de pacientes con tumores que expresaban PD-L1 (definido como expresión de PD-L1  $\geq$  1% en las CT o CI). Otros criterios de valoración de eficacia incluyeron la SG en todos los pacientes aleatorizados (N = 1.225), la SG en subgrupos según la expresión de PD-L1, la TRO y la supervida libre de progresión según la evaluación del investigador de acuerdo con RECIST v.1.1.

Entre los primeros 850 pacientes aleatorizados, la mediana de edad fue de 64 años (33 a 85 años) y el 47% era  $\geq$  65 años; el 61% eran hombres; el 70% eran de raza blanca y el 21% eran asiáticos; el 15% eran fumadores y el 67% exfumadores; el 37% tenía un estado funcional del ECOG al inicio de 0 y el 63% de 1. Casi todos los pacientes (94%) presentaban enfermedad metastásica, en el 74% la histología era no escamosa, el 75% había recibido sólo un régimen previo de quimioterapia basada en platino y el 55% de los pacientes presentaban tumores que expresaban PD-L1.

**Revisión agosto 2020: FINAL.**

58

En la Tabla 25 y en la Figura 4 se presentan los resultados de eficacia.

**Tabla 25. Resultados de eficacia en el estudio OAK**

	<b>Tecentriq</b>	<b>Docetaxel</b>
<b>Sobrevida global en los primeros 850 pacientes</b>		
Cantidad de pacientes	N = 425	N = 425
Muertes (%)	271 (64%)	298 (70%)
Mediana, meses	13,8	9,6
(IC del 95%)	(11,8; 15,7)	(8,6; 11,2)
Cociente de riesgos <sup>1</sup> (IC del 95%)	0,74 (0,63; 0,87)	
Valor de p <sup>2</sup>	0,0004 <sup>3</sup>	
<b>Sobrevida libre de progresión</b>		
Cantidad de pacientes	N = 425	N = 425
Eventos (%)	380 (89%)	375 (88%)
Progresión (%)	332 (78%)	290 (68%)
Muertes (%)	48 (11%)	85 (20%)
Mediana, meses	2,8	4,0
(IC del 95%)	(2,6; 3,0)	(3,3; 4,2)
Cociente de riesgos <sup>1</sup> (IC del 95%)	0,95 (0,82; 1,10)	
<b>Tasa de respuesta global<sup>4</sup></b>		
Cantidad de pacientes	N = 425	N = 425
TRO, N (%)	58 (14%)	57 (13%)
(IC del 95%)	(11%, 17%)	(10%, 17%)
Respuesta completa	6 (1%)	1 (0,2%)
Respuesta parcial	52 (12%)	56 (13%)
<b>Duración de la respuesta<sup>3</sup></b>		
	N = 58	N = 57
Mediana (meses)	16,3	6,2
(IC del 95%)	(10,0; NE)	(4,9; 7,6)
<b>Sobrevida global en los 1.225 pacientes</b>		
Cantidad de pacientes	N = 613	N = 612
Muertes (%)	384 (63%)	409 (67%)
Mediana (meses)	13,3	9,8
(IC del 95%)	(11,3; 14,9)	(8,9; 11,3)
Cociente de riesgos <sup>1</sup> (IC del 95%)	0,79 (0,69; 0,91)	
Valor de p <sup>2</sup>	0,0013 <sup>5</sup>	

<sup>1</sup> Estratificados según la expresión de PD-L1 en las células inmunitarias infiltrantes del tumor, la cantidad de regímenes previos de quimioterapia y la histología.

<sup>2</sup> En función de la prueba de *log-rank* estratificada.

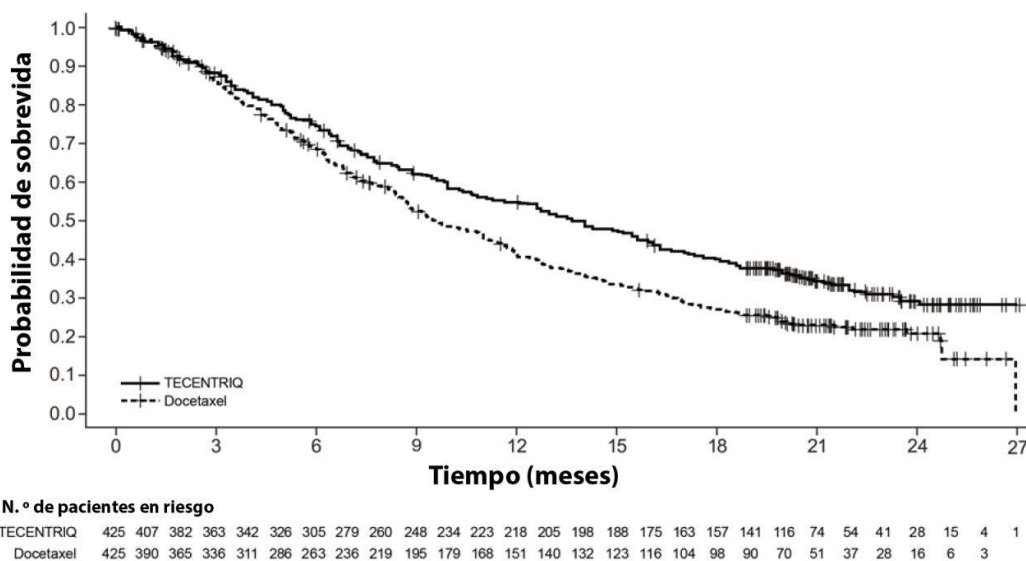
<sup>3</sup> En comparación con los valores asignados de  $\alpha$  predeterminados de 0,03 para este análisis.

<sup>4</sup> Según RECIST v1.1 (criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos v1.1).

<sup>5</sup> En comparación con los valores asignados de  $\alpha$  de 0,0177 para este análisis preliminar en base al 86% de la información utilizando los límites propuestos por O'Brien Fleming.

IC = intervalo de confianza; NE = no estimable.

**Figura 4. Curvas de Kaplan-Meier de la sobrevida global en los primeros 850 pacientes aleatorizados en el estudio OAK**



Las muestras tumorales fueron evaluadas en forma prospectiva con el ensayo VENTANA PD-L1 (SP142) en un laboratorio central y los resultados fueron utilizados para definir los subgrupos de expresión de PD-L1 para los análisis predeterminados. De los 850 pacientes, el 16% tenía una expresión de PD-L1 elevada, definida como expresión de PD-L1  $\geq 50\%$  de las CT o  $\geq 10\%$  de las CI. En un análisis exploratorio de eficacia de la SG en los subgrupos, realizado en función de la expresión de PD-L1, el cociente de riesgos fue 0,41 (IC del 95%: 0,27; 0,64) en el subgrupo con expresión elevada de PD-L1 y 0,82 (IC del 95%: 0,68; 0,98) en los pacientes cuya expresión de PD-L1 no era elevada.

Los análisis exploratorios demostraron que el subconjunto de pacientes con ADA positivos en la semana 4 (21%) presentó una eficacia menor (efecto en la sobrevida global) en comparación con los pacientes con ADA negativos emergentes del tratamiento en la semana 4 (79%) (véase *Características farmacológicas – Propiedades y Reacciones adversas*). Los pacientes con ADA positivos en la semana 4 parecieron tener una SG similar a los pacientes tratados con docetaxel. En un análisis exploratorio, se llevó a cabo un emparejamiento por puntaje de propensión para realizar una comparación entre los pacientes con ADA positivos en el grupo de atezolizumab con una población emparejada en el grupo de docetaxel y los pacientes con ADA negativos en el grupo de atezolizumab con una población emparejada en el grupo de docetaxel. Los factores del emparejamiento por puntaje de propensión fueron: la BSLD, el estado funcional del ECOG al inicio, la histología (escamosa vs. no escamosa), la concentración de albúmina al inicio, el nivel de lactato deshidrogenasa al inicio, el sexo, los antecedentes de tabaquismo, el estado de las metástasis (avanzada o local), el lugar de metástasis, el nivel de CT y el nivel de CI. El cociente de riesgos que comparaba el subgrupo con ADA positivos con su grupo de control emparejado fue de 0,89 (IC del 95%: 0,61; 1,3). El cociente de riesgos que comparaba el subgrupo con ADA negativos con su grupo de control emparejado fue de 0,68 (IC del 95%: 0,55; 0,83).

### *Cáncer de mama triple negativo localmente avanzado o metastásico*

La eficacia de Tecentriq en combinación con paclitaxel albúmina se investigó en IMpassion130 (NCT02425891), un estudio multicéntrico, internacional, a doble ciego, controlado con placebo, aleatorizado (1:1) que incluyó 902 pacientes con cáncer de mama triple negativo no reseccable localmente avanzado o metastásico que no recibieron quimioterapia previa para la enfermedad metastásica. Se excluyó a los pacientes con antecedentes de enfermedad autoinmune, administración de vacunas con virus vivos atenuadas dentro de las 4 semanas previas a la aleatorización, administración de inmunoestimulantes sistémicos dentro de las 4 semanas o inmunosupresores sistémicos dentro de las 2 semanas previas a la aleatorización, o metástasis cerebral no tratada o dependiente de corticosteroides.

En la aleatorización, los pacientes se estratificaron según la presencia de metástasis en el hígado, tratamiento previo con taxanos y la expresión de PD-L1 en las CI infiltrantes del tumor (tinción de PD-L1 en las células inmunitarias infiltrantes del tumor en  $< 1\%$  del área del tumor vs.  $\geq 1\%$  del área del tumor) según el ensayo VENTANA PD-L1 (SP142). De los 902 pacientes en la población por intención de tratar (ITT), el 41% (369 pacientes) presentaron una expresión de PD-L1  $\geq 1\%$ . Los pacientes se aleatorizaron para recibir Tecentriq (840 mg) o placebo por vía intravenosa los días 1 y 15 de cada ciclo de 28 días, más paclitaxel albúmina (100 mg/m<sup>2</sup>) por infusión intravenosa los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días. Los pacientes recibieron tratamiento hasta la progresión radiográfica de la enfermedad según RECIST v1.1 o toxicidad inaceptable. Se realizaron evaluaciones tumorales cada 8 semanas ( $\pm 1$  semana) durante los primeros 12 meses después del día 1 del ciclo 1 y cada 12 semanas ( $\pm 1$  semana) de allí en adelante. Los criterios de valoración de eficacia principales fueron la SLP evaluada por el investigador en la población de pacientes ITT y con expresión de PD-L1 según los RECIST v1.1. y la SG en la población ITT.

En el estudio IMpassion130, la mediana de la edad fue de 55 años (rango: 20-86). En general, la mayoría de los pacientes fueron mujeres (99,6%), de raza blanca (68%), asiáticos (18%), negros o afroamericanos (7%) y nativos de América del Norte o de Alaska (4,4%). Las características demográficas y las características de la enfermedad al inicio de la población del estudio estaban bien equilibradas entre los grupos de tratamiento. El estado funcional del ECOG al inicio fue de 0 (58%) o 1 (41%). En general, el 41% de los pacientes incluidos presentaba expresión de PD-L1  $\geq 1\%$ , el 27% metástasis en el hígado y el 7% metástasis cerebral al inicio. Aproximadamente la mitad de los pacientes habían recibido taxanos (51%) o antraciclinas (54%) como tratamiento (neo)adyuvante. Las características demográficas y la enfermedad tumoral al inicio de los pacientes en la población con expresión de PD-L1 fueron representativas de la población general del estudio.

Las muestras tumorales (de archivo o frescas) se evaluaron prospectivamente mediante el ensayo VENTANA PD-L1 (SP142) en un laboratorio central y los resultados se utilizaron como un factor de estratificación para la aleatorización y para definir subgrupos con expresión de PD-L1 para los análisis predeterminados. Los datos de la supervivencia global no estaban listos con el 43% de muertes en la población ITT. Los resultados de eficacia del estudio IMpassion130 para la población de pacientes con expresión de PD-L1  $\geq 1\%$  se presentan en la Tabla 26 y la Figura 5.

**Tabla 26. Resultados de eficacia del estudio IMpassion130 en pacientes con expresión de PD-L1  $\geq$  1%**

	Expresión de PD-L1 $\geq$ 1% <sup>1</sup>	
	Tecentriq en combinación con paclitaxel albúmina	Placebo en combinación con paclitaxel albúmina
<b>Sobrevida libre de progresión<sup>2,3</sup></b>	(N = 185)	(N = 184)
Eventos (%)	136 (74)	151 (82)
Mediana, meses	7,4 (6,6; 9,2)	4,8 (3,8; 5,5)
Cociente de riesgos estratificado (IC del 95%) <sup>4</sup>	0,60 (0,48; 0,77)	
Valor de p	< 0,0001	
<b>Tasa de respuesta objetiva<sup>2,3,5,6</sup></b>	N = 185	N = 183
Cantidad de pacientes con respuesta (%) (IC del 95%)	98 (53) (45,5; 60,3)	60 (33) (26,0; 40,1)
Respuesta completa (%)	17 (9)	1 (< 1)
Respuesta parcial (%)	81 (44)	59 (32)
<b>Duración de la respuesta<sup>2,3,6</sup></b>	N = 98	N = 60
Mediana (meses) (IC del 95%)	9,2 (7,5; 11,9)	6,2 (5,5; 8,8)

<sup>1</sup> Expresión de PD-L1 en las CI infiltrantes del tumor.

<sup>2</sup> Determinado según la evaluación del investigador.

<sup>3</sup> Según RECIST v1.1 (criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos v1.1).

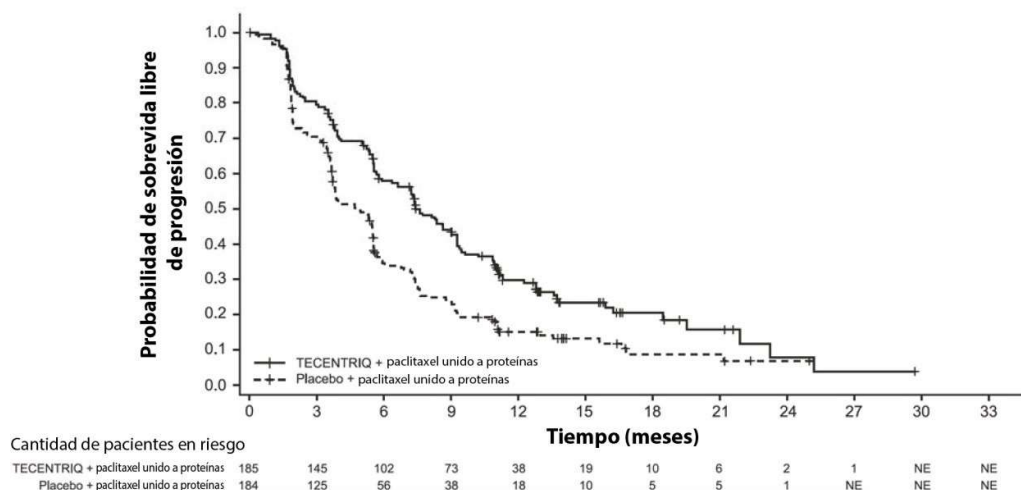
<sup>4</sup> Estratificados según la presencia de metástasis en el hígado y el tratamiento previo con taxanos.

<sup>5</sup> Pacientes con enfermedad medible al inicio.

<sup>6</sup> Respuestas confirmadas.

IC: intervalo de confianza.

**Figura 5. Gráfico de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de progresión global en los pacientes del estudio IMpassion130 con expresión de PD-L1  $\geq$  1%**



Revisión agosto 2020: FINAL.

62



### *Cáncer de pulmón de células pequeñas*

La eficacia de Tecentriq con carboplatino y etopósido se investigó en IMpower133 (NCT02763579), un estudio aleatorizado (1:1), multicéntrico, a doble ciego, controlado con placebo en 403 pacientes con CPCP-EE. El estudio IMpower133 incluyó pacientes con CPCP-EE que no habían recibido quimioterapia previamente para la enfermedad en estadio extendido y un estado funcional del ECOG de 0 o 1. El estudio excluyó a los pacientes con metástasis en el SNC activas o no tratadas, antecedentes de enfermedad autoinmune, administración de una vacuna con virus vivos atenuada dentro de las 4 semanas previas a la aleatorización o administración de inmunosupresores sistémicos dentro de 1 semana antes de la aleatorización. La aleatorización se estratificó por sexo, estado funcional del ECOG y la presencia de metástasis cerebrales. Se aleatorizó a los pacientes para recibir uno de los siguientes dos tratamientos:

- Tecentriq 1.200 mg y carboplatino ABC 5 mg/ml/min el día 1 y etopósido 100 mg/m<sup>2</sup> por vía intravenosa los días 1, 2 y 3 de cada ciclo de 21 días durante un máximo de 4 ciclos, seguido de Tecentriq 1.200 mg una vez cada 3 semanas hasta la progresión o toxicidad inaceptable, o
- placebo y carboplatino ABC 5 mg/ml/min el día 1 y etopósido 100 mg/m<sup>2</sup> por vía intravenosa los días 1, 2 y 3 de cada ciclo de 21 días durante un máximo de 4 ciclos, seguido de placebo una vez cada 3 semanas hasta la progresión o toxicidad inaceptable.

Se permitió la administración de Tecentriq más allá de la progresión de la enfermedad definida en RECIST.

Las evaluaciones tumorales se realizaron cada 6 semanas durante las primeras 48 semanas posteriores al día 1 del ciclo 1 y cada 9 semanas de allí en adelante. Se realizó una evaluación tumoral en los pacientes tratados más allá de la progresión de la enfermedad cada 6 semanas hasta la discontinuación del tratamiento.

Los criterios de valoración de eficacia principales fueron la SG y la SLP evaluadas por el investigador según RECIST v1.1 en la población por intención de tratar. Los otros criterios de valoración de eficacia incluyeron la TRO y la DR evaluada por el investigador según RECIST v1.1.

Se aleatorizaron 403 pacientes, 201 en el grupo de Tecentriq y 202 en el grupo de quimioterapia sola. La mediana de la edad fue de 64 años (rango: 26 a 90) y el 65% eran hombres. La mayoría de los pacientes eran de raza blanca (80%); el 17% asiáticos, el 4% hispanos y el 1% negros. El estado funcional del ECOG al inicio fue de 0 (35%) o 1 (65%); el 9% de los pacientes tenía antecedentes de metástasis cerebrales y el 97% eran fumadores o exfumadores.

Los resultados de eficacia se presentan en la Tabla 27 y la Figura 6.

**Tabla 27. Resultados de eficacia del estudio IMpower133**

	<b>Tecentriq con carboplatino y etopósido</b>	<b>Placebo con carboplatino y etopósido</b>
<b>Sobrevida global</b>	N = 201	N = 202
Muertes (%)	104 (52%)	134 (66%)
Mediana, meses (IC del 95%)	12,3 (10,8; 15,9)	10,3 (9,3; 11,3)
Cociente de riesgos <sup>3</sup> (IC del 95%)	0,70 (0,54; 0,91)	
Valor de p <sup>4,5</sup>	0,0069	
<b>Sobrevida libre de progresión<sup>1,2</sup></b>	N = 201	N = 202
Cantidad de eventos (%)	171 (85%)	189 (94%)
Mediana, meses	5,2	4,3
Cociente de riesgos <sup>3</sup> (IC del 95%)	0,77 (0,62; 0,96)	
Valor de p <sup>4,6</sup>	0,0170	
<b>Tasa de respuesta objetiva<sup>1,2,7</sup></b>	N = 201	N = 202
Cantidad de pacientes con respuesta (%) (IC del 95%)	121 (60%) (53, 67)	130 (64%) (57, 71)
Respuesta completa	5 (2%)	2 (1%)
Respuesta parcial	116 (58%)	128 (63%)
<b>Duración de la respuesta<sup>1,2,7</sup></b>	N = 121	N = 130
Mediana (meses) (IC del 95%)	4,2 (4,1; 4,5)	3,9 (3,1; 4,2)

<sup>1</sup> Determinado según la evaluación del investigador.

<sup>2</sup> Según RECIST v1.1 (criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos v1.1).

<sup>3</sup> Estratificados según el sexo y el estado funcional del ECOG.

<sup>4</sup> En función de la prueba estratificada de *log-rank*.

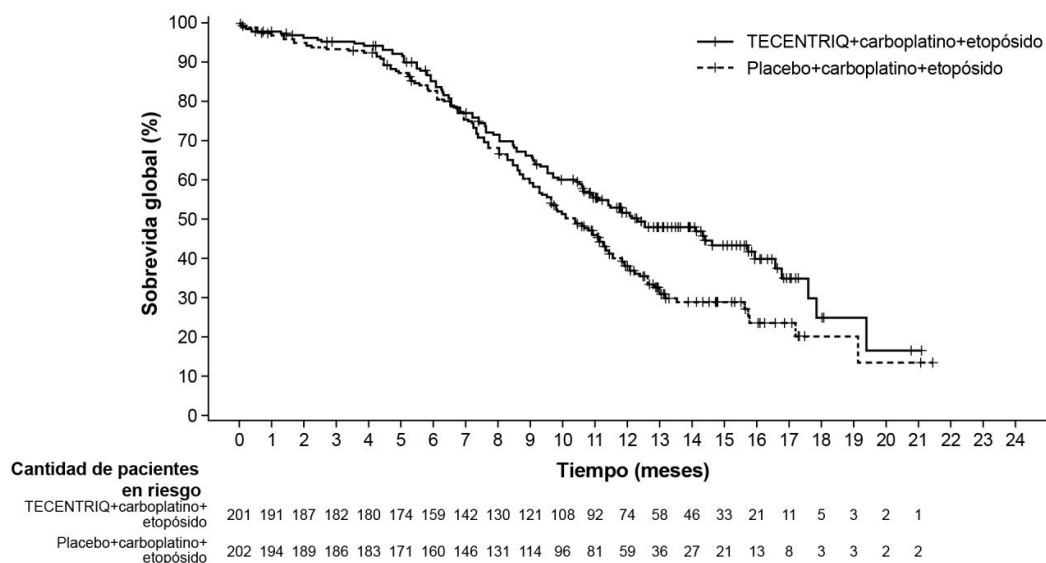
<sup>5</sup> En comparación con los valores asignados de  $\alpha$  de 0,0193 para este análisis preliminar en función del 78% de la información según los límites propuestos por O'Brien Fleming.

<sup>6</sup> En comparación con los valores asignados de  $\alpha$  de 0,05 para este análisis.

<sup>7</sup> Respuesta confirmada.

IC = intervalo de confianza.

**Figura 6. Gráfico de Kaplan-Meier de la sobrevida global en el estudio IMpower133**



### *Carcinoma hepatocelular*

La eficacia de Tecentriq en combinación con bevacizumab se investigó en IMbrave150 (NCT03434379), un estudio multicéntrico, internacional, abierto, aleatorizado, en pacientes con carcinoma hepatocelular localmente avanzado no resecable o metastásico sin tratamiento sistémico previo. La aleatorización se estratificó por región geográfica (Asia sin incluir Japón vs. el resto del mundo), invasión macrovascular y/o propagación extrahepática (presencia vs. ausencia), nivel de alfafetoproteína (AFP) al inicio (< 400 vs. ≥ 400 ng/ml) y estado funcional del ECOG (0 vs. 1).

Se aleatorizó (2:1) a un total de 501 pacientes para recibir ya sea Tecentriq como infusión intravenosa de 1.200 mg, seguido de 15 mg/kg de bevacizumab el mismo día cada 3 semanas o sorafenib 400 mg administrado por vía oral dos veces al día hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Los pacientes podían discontinuar el tratamiento con Tecentriq o bevacizumab (por ejemplo, debido a una reacción adversa) y continuar con una monoterapia hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable asociada al fármaco de la monoterapia.

En el estudio se incluyeron pacientes que tenían un estado funcional del ECOG de 0 o 1 y que no habían recibido un tratamiento sistémico previo. Fue necesario evaluar a los pacientes para detectar la presencia de várices en los 6 meses previos al tratamiento, y quedaban excluidos aquellos que habían tenido sangrado variceal en los 6 meses previos al tratamiento, várices con sangrado no tratadas o tratadas de forma incompleta o tenían un riesgo elevado de sangrado. Se excluyó a los pacientes con cirrosis de clase B o C según la escala Child-Pugh, ascitis moderada o grave, antecedentes de encefalopatía hepática, antecedentes de enfermedad autoinmune, administración de una vacuna con virus vivo atenuada en las 4 semanas previas a la aleatorización, administración de inmunoestimuladores sistémicos en las 4 semanas o inmunosupresores sistémicos en las 2 semanas previas a la aleatorización o metástasis cerebrales no tratadas o dependientes de corticoesteroides. Las evaluaciones del tumor se realizaban cada 6 meses durante las primeras 54 semanas y, en adelante, cada 9 semanas.

**Revisión agosto 2020: FINAL.**

Las características demográficas y las características basales de la enfermedad de la población del estudio estuvieron equilibradas en los diferentes grupos de tratamiento. La mediana de la edad fue de 65 años (rango: 26-88) y el 83% de los pacientes eran hombres. La mayoría de los pacientes eran asiáticos (57%) o de raza blanca (35%) y el 40% eran de Asia (sin incluir Japón). Aproximadamente el 75% de los pacientes presentaba invasión macrovascular y/o propagación extrahepática y el 37% tenía un valor de AFP  $\geq$  400 ng/ml. El estado funcional del ECOG al inicio era de 0 (62%) o 1 (38%). Los factores de riesgo de padecer CHC fueron la hepatitis B en el 48% de los pacientes, la hepatitis C en el 22%, y el 31% de los pacientes tenían enfermedad hepática no viral. La mayoría de los pacientes tenían enfermedad en estadio C al inicio (82%) según la clasificación del BCLC (*Barcelona Clinic Liver Cancer*), mientras que el 16% tenían enfermedad en estadio B y el 3% en estadio A.

Los criterios de valoración de eficacia principales fueron la SG y la SLP evaluada por el CRI según los RECIST v1.1. Los otros criterios de valoración de eficacia fueron la TRO evaluada por el CRI según los RECIST y mRECIST.

Los resultados de eficacia se presentan en la Tabla 28 y la Figura 7.

**Tabla 28. Resultados de eficacia del estudio IMbrave150**

	<b>Tecentriq en combinación con bevacizumab (N = 336)</b>	<b>Sorafenib (N = 165)</b>
<b>Sobrevida global</b>		
Cantidad de muertes (%)	96 (29)	65 (39)
Mediana de la SG en meses (IC del 95%)	NE (NE, NE)	13,2 (10,4; NE)
Cociente de riesgos <sup>1</sup> (IC del 95%)	0,58 (0,42; 0,79)	
Valor de p <sup>2</sup>	0,0006 <sup>2</sup>	
<b>Sobrevida libre de progresión<sup>1,2</sup></b>		
	N = 201	N = 202
Cantidad de eventos (%)	197 (59)	109 (66)
Mediana de la SLP en meses (IC del 95%)	6,8 (5,8; 8,3)	4,3 (4,0; 5,6)
Cociente de riesgos <sup>1</sup> (IC del 95%)	0,59 (0,47; 0,76)	
Valor de p	< 0,0001	
<b>TRO<sup>3,5</sup>, RECIST 1.1.</b>		
Cantidad de pacientes con respuesta (%) (IC del 95%)	93 (28) (23, 33)	19 (12) (7, 17)
Valor de p <sup>4</sup>	< 0,0001	
Respuesta completa, n (%)	22 (7)	0
Respuesta parcial, n (%)	71 (21)	19 (12)
<b>DR<sup>3,5</sup>, según RECIST 1.1.</b>		
	(N = 93)	(N = 19)
Mediana de la DR en meses (IC del 95%)	NE (NE; NE)	6,3 (4,7; NE)
<b>TRO<sup>3,5</sup>, CHC mRECIST</b>		
Cantidad de pacientes con respuesta (%) (IC del 95%)	112 (33) (28, 39)	21 (13) (8, 19)
Valor de p <sup>4</sup>	< 0,0001	
Respuesta completa, n (%)	37 (11)	3 (1,8)
Respuesta parcial, n (%)	75 (22)	18 (11)
<b>DR<sup>3,5</sup>, CHC mRECIST</b>		
Mediana de la DR en meses (IC del 95%)	NE (NE; NE)	6,3 (4,9; NE)
Rango (meses)	(1,3+; 13,4+)	(1,4+; 9,1+)

<sup>1</sup> Estratificados por región geográfica (Asia sin incluir Japón vs. el resto del mundo), invasión macrovascular y/o propagación extrahepática (presencia vs. ausencia) y valor de AFP al inicio (< 400 vs. ≥ 400 ng/ml).

<sup>2</sup> En función de la prueba de *log-rank* estratificada bilateral; en comparación con el nivel de significancia de 0,004 (bilateral) según el 161/312 = 52% de la información usando el método de OBF.

<sup>3</sup> Según la revisión radiológica independiente.

<sup>4</sup> En función de la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel bilateral.

<sup>5</sup> Respuestas confirmadas.

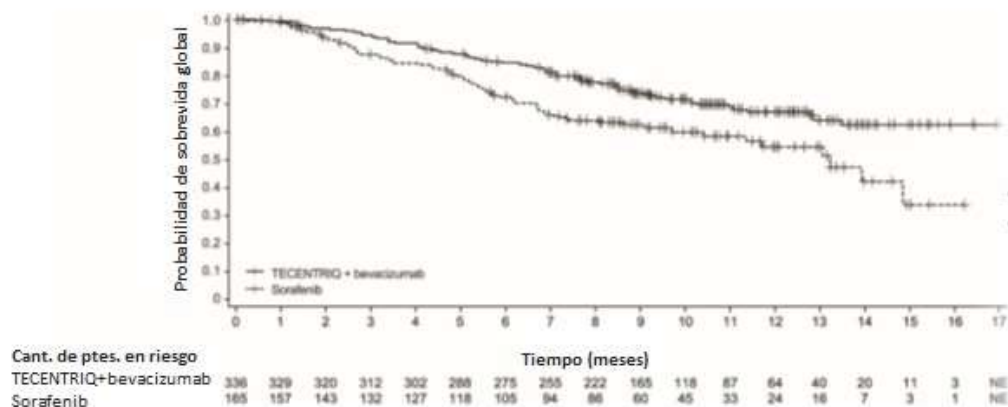
+ Refiere a un valor censurado.

CHC mRECIST = evaluación según los RECIST modificados para el carcinoma hepatocelular; IC = intervalo de confianza; NE = no estimable; RECIST 1.1. = Criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos v1.1.

**Revisión agosto 2020: FINAL.**

67

**Figura 7. Gráfico de Kaplan-Meier de la sobrevida global en el estudio IMbrave150**



Con los análisis exploratorios se demostró que el subconjunto de pacientes (20%) que habían tenido un resultado de ADA positivo en la semana 6 tuvieron una eficacia menor (efecto sobre la SG) en comparación con los pacientes (0%) que habían tenido un resultado negativo para los ADA emergentes del tratamiento en la semana 6 (*véanse Reacciones adversas y Características farmacológicas – Propiedades*). Los pacientes con un resultado de ADA positivo en la semana 6 mostraron una sobrevida global similar en comparación con los pacientes tratados con sorafenib. En un análisis exploratorio, se llevó a cabo una ponderación de probabilidad inversa para comparar a los pacientes con ADA positivos con los pacientes con ADA negativos en el grupo de Tecentriq más bevacizumab frente al grupo de sorafenib. Los factores de la ponderación de probabilidad inversa fueron: la suma del BSLD, el ECOG al inicio, la concentración de albúmina al inicio, LDH al inicio, sexo, edad, raza, región geográfica, peso, relación neutrófilos-linfocitos, AFP (< 400 vs. ≥ 400 ng/ml), cantidad de sitios metastásicos, invasión vascular macroscópica (IVM) y/o propagación extrahepática (PEH) presente al ingreso al estudio, etiología (VHB vs. VHC no viral) y clasificación Child-Pugh (A5 vs. A6). El cociente de riesgos de la SG al comparar el subgrupo con ADA positivos del grupo de Tecentriq más bevacizumab con el grupo de sorafenib fue de 0,96 (IC del 95%: 0,57; 1,53). El cociente de riesgos de la SG al comparar el subgrupo con ADA negativos con sorafenib fue de 0,39 (IC del 95%: 0,26; 0,60).

### *Inmunogenicidad*

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de inmunogenia. La detección de la formación de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y especificidad del ensayo.

Asimismo, la incidencia observada de anticuerpos (incluso anticuerpos neutralizantes) positivos en un ensayo puede estar influenciada por múltiples factores, entre ellos, la metodología utilizada, la manipulación de las muestras, el momento en que se recolectaron las muestras, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estos motivos, la comparación de la incidencia de los anticuerpos contra atezolizumab en los estudios mencionados anteriormente con la incidencia de los anticuerpos en otros estudios o contra otros productos podría ser equívoca.

De los 565 pacientes con CPCNP en el estudio OAK, el 30% presentó anticuerpos antifármacos (ADA, *anti-drug antibodies*) positivos emergentes del tratamiento en uno o más momentos específicos posteriores a las dosis. La mediana del tiempo hasta el inicio de la formación de los ADA fue de 3 semanas. Se desconoce la capacidad de estos ADA para neutralizar a atezolizumab. Los pacientes que presentaron ADA positivos emergentes del tratamiento también tuvieron una menor exposición sistémica a atezolizumab (*véase Características farmacológicas – Propiedades*). Los análisis exploratorios demostraron que el subconjunto de pacientes que presentaron ADA positivos en la semana 4 (21%; 118/560) tuvieron una menor eficacia (efecto en la sobrevida global) en comparación con los pacientes que presentaron ADA negativos emergentes del tratamiento en la semana 4 (*véase Características farmacológicas – Propiedades*). La presencia de ADA no tuvo un efecto clínicamente significativo en la incidencia o la gravedad de las reacciones adversas.

De los 275 pacientes con carcinoma urotelial en el estudio IMvigor210 (cohorte 2), el 42% presentó ADA positivos emergentes del tratamiento en uno o más momentos específicos posteriores a la dosis. De los 111 pacientes en el estudio IMvigor210 (cohorte 1), el 48% presentó ADA positivos emergentes del tratamiento en uno o más momentos específicos posteriores a la dosis. Los pacientes que presentaron ADA positivos emergentes del tratamiento también tuvieron una menor exposición sistémica a atezolizumab. La presencia de ADA no tuvo un efecto clínicamente significativo en la incidencia o la gravedad de las reacciones adversas.

De los 364 pacientes con CPCNP que recibieron Tecentriq con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino en el estudio IMpower150 y que fueron evaluables para determinar la presencia de ADA, el 36% (N = 132) presentó ADA positivos emergentes del tratamiento en uno o más momentos específicos posteriores a la dosis y el 83% de estos 132 pacientes presentó ADA positivos antes de recibir la segunda dosis de atezolizumab. Se desconoce la capacidad de estos ADA de unión para neutralizar a atezolizumab. Los pacientes que presentaron ADA positivos emergentes del tratamiento tuvieron una menor exposición sistémica a atezolizumab en comparación con los que presentaron ADA negativos (*véase Características farmacológicas – Propiedades*). La presencia de ADA no provocó un aumento de la incidencia o la gravedad de las reacciones adversas (*véase Características farmacológicas – Propiedades*).

De los 434 pacientes con CMTN en el estudio IMpassion130, el 13% presentó ADA positivos emergentes del tratamiento en uno o más momentos posteriores a la dosis. De los 178 pacientes en el subgrupo PD-L1 positivo con CMTN en el estudio IMpassion130, el 12% presentó ADA positivos emergentes del tratamiento en uno o más momentos posteriores a la dosis. Los pacientes que presentaron ADA positivos emergentes del tratamiento tuvieron una menor exposición sistémica a atezolizumab (*véase Características farmacológicas – Propiedades*). La cantidad de pacientes en el subgrupo de PD-L1 positivo con ADA no es suficiente para determinar si los ADA alteran la eficacia de atezolizumab. La presencia de ADA no tuvo un efecto clínicamente significativo en la incidencia o la gravedad de las reacciones adversas.

De los 315 pacientes con CHC que recibieron Tecentriq más bevacizumab y que fueron evaluables para detectar la presencia de ADA en el estudio IMbrave150, el 28% (N = 88) tuvieron un resultado positivo para ADA emergentes del tratamiento en uno o más momentos posteriores a la dosis y el 66% (58/88) de estos 88 pacientes presentaron un resultado positivo antes de recibir la tercera dosis de Tecentriq. Se desconoce la capacidad de estos ADA de unión para neutralizar a atezolizumab. Los pacientes que presentaron ADA positivos emergentes de tratamiento tuvieron una menor exposición sistémica a atezolizumab frente a los pacientes que presentaron un resultado de ADA negativo (*véase Características farmacológicas – Propiedades*).

Los análisis exploratorios demostraron que un subgrupo de pacientes que presentaron un resultado positivo para ADA en la semana 6 (20%; 58/288) tuvieron una menor eficacia (efecto sobre la sobrevida global) en comparación con los pacientes que presentaron un resultado negativo para ADA emergentes del tratamiento en la semana 6 (*véase Características farmacológicas – Propiedades*). La presencia de ADA no tuvo un efecto clínicamente significativo en la incidencia y la gravedad de las reacciones adversas.

### ***Propiedades farmacocinéticas***

La exposición de los pacientes a atezolizumab aumentó en forma proporcional a la dosis en todo el rango de dosis, de 1 mg/kg a 20 mg/kg, con inclusión de una dosis de 1.200 mg administrada cada 3 semanas. El clearance (% coeficiente de variación [CV%]) fue de 0,20 l/día (29%), el volumen de distribución en equilibrio fue de 6,9 litros y la vida media terminal de 27 días. El equilibrio se alcanzó después de 6 a 9 semanas, luego de varias dosis. El cociente de acumulación sistémica para la administración cada 2 semanas y cada 3 semanas fue de 3,3 y 1,9 veces, respectivamente. El clearance de atezolizumab se redujo con el tiempo, con una reducción máxima media (CV%) respecto del inicio de aproximadamente el 17% (41%). No obstante, la disminución en el clearance no se consideró clínicamente relevante.



### ***Poblaciones específicas***

La edad (21-89 años), el peso corporal, el sexo, los niveles de albúmina, la carga tumoral, la región o la etnia, la insuficiencia renal leve o moderada (tasa de filtración glomerular estimada [eGFR] de 30 a 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), la insuficiencia hepática leve (bilirrubina ≤ LSN y AST > LSN o bilirrubina > 1 a 1,5 x LSN y cualquier AST), el nivel de expresión de PD-L1 o el estado funcional no produjeron un efecto clínicamente significativo en la exposición sistémica de atezolizumab. En los estudios OAK, IMpower150 (grupo de Tecentriq, bevacizumab, paclitaxel, carboplatino solamente) e IMpassion130 (Tecentriq y paclitaxel albúmina) e IMbrave150 (Tecentriq más bevacizumab), el clearance de atezolizumab en pacientes con ADA positivos emergentes del tratamiento fue un 25%, 18%, 22% y 49% mayor, respectivamente, en comparación con aquella en los pacientes con ADA negativos emergentes del tratamiento.

Se desconoce el efecto de la insuficiencia renal severa o la insuficiencia hepática moderada o severa en la farmacocinética de atezolizumab.

#### *Estudios de interacción medicamentosa*

Se desconoce el potencial de las interacciones medicamentosas de atezolizumab.

#### *Población pediátrica*

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Tecentriq en pacientes pediátricos.

#### *Pacientes de edad avanzada*

De los 2.810 pacientes con carcinoma urotelial, cáncer de pulmón, cáncer de mama triple negativo y carcinoma hepatocelular tratados con Tecentriq en estudios clínicos, el 45% tenía 65 años o más y el 12% tenía 75 años o más. No se observaron diferencias generales en la seguridad o la eficacia entre los pacientes ≥ 65 años y los más jóvenes.

### **Datos preclínicos de seguridad**

#### ***Carcinogenicidad, mutagenicidad y deterioro de la fertilidad***

No se han realizado estudios para evaluar el potencial carcinogénico o genotóxico de atezolizumab.

No se han realizado estudios de fertilidad con atezolizumab en animales; no obstante, en un estudio de toxicidad de 26 semanas de duración, con dosis repetida, en monos *cynomolgus*, se incluyó una evaluación de los órganos reproductores de machos y hembras. La administración semanal de atezolizumab a monos hembras con la dosis máxima evaluada provocó irregularidades en el ciclo menstrual y ausencia de cuerpos lúteos nuevos en los ovarios. Este efecto ocurrió con un ABC estimada de aproximadamente 6 veces el ABC en pacientes que recibieron la dosis recomendada y fue reversible. No hubo efecto alguno en los órganos reproductores de monos machos.

### ***Toxicología y/o farmacología en animales***

En modelos animales, la inhibición de la señalización de PD-L1/PD-1 potenció las respuestas inflamatorias y la severidad de algunas infecciones. Los ratones con genes inactivados PD-1 infectados por tuberculosis *M.* presentaron una sobrevida considerablemente menor en comparación con los ratones *wild type* del grupo control, lo que se correlacionó con un aumento en la proliferación bacteriana y las respuestas inflamatorias en estos animales. Los ratones con genes inactivados PD-L1 y PD-1 y los ratones que recibieron anticuerpos inhibidores de PD-L1 también presentaron una sobrevida menor luego de la infección con el virus de la coriomeningitis linfocítica.

### **Sobredosificación**

No se dispone de datos sobre la sobredosificación con atezolizumab.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247;

Policlínico Dr. G. A. Posadas: (011) 4654-6648; (011) 4658-7777;

Hospital General de Niños Dr. Pedro de Elizalde: (011) 4300-2115; (011) 4363-2100/2200 (Interno 6217).

### **Observaciones particulares**

#### ***Precauciones especiales de conservación***

Los viales deben conservarse en heladera entre 2°C a 8°C.

Conservar el vial en el envase original para protegerlo de la luz.

No congelar. No agitar.

Para las condiciones de conservación del medicamento después de su dilución, véase “*Posología y formas de administración*”.

#### ***Aspecto y contenido del envase***

*840 mg*

Vial de vidrio tipo I con tapón de caucho butílico con 14 ml de solución.  
Envase con 1 vial.

*1200 mg*

Vial de vidrio tipo I con tapón de caucho butílico con 20 ml de solución.  
Envase con 1 vial.

**Revisión agosto 2020: FINAL.**

72

### ***Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones***

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.

Este medicamento no debe ser utilizado después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños.

### **Presentación**

Vial de 14 ml con 840 mg (60 mg/ml) envase con 1

Vial de 20 ml con 1.200 mg (60 mg/ml) envase con 1

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N°: 58.461.

### ***840 mg:***

**Fabricado para:** F. Hoffmann-La Roche Ltd.  
Basilea, Suiza

**Por:** F. Hoffmann - La Roche Ltd.  
Kaiseraugst, Suiza

**Acondicionado por:** F. Hoffmann - La Roche Ltd.  
Kaiseraugst, Suiza

**Importado por:** Productos Roche S. A. Q. e I.  
Rawson 3150, Ricardo Rojas, Tigre,  
Provincia de Buenos Aires, Argentina  
Director Técnico: Luis A. Cresta, Farmacéutico

**1.200 mg:**

**Fabricado para:** F. Hoffmann - La Roche Ltd.  
Basilea, Suiza

**Por:** Roche Diagnostics GmbH  
Mannheim, Alemania

F. Hoffmann - La Roche Ltd.  
Kaiseraugst, Suiza

**Acondicionado por:** F. Hoffmann - La RocheLtd.  
Kaiseraugst, Suiza

**Importado por:** Productos Roche S. A. Q. e I.  
Rawson 3150, Ricardo Rojas, Tigre,  
Provincia de Buenos Aires, Argentina  
Director Técnico: Luis A. Cresta, Farmacéutico

**Servicio de Atención al Cliente (Argentina):  
0800-77-ROCHE (76243)**

*Fecha de última revisión: agosto 2020.*

*NI(IMpower110[NI2019-0037])+NI(IMpower130[NI2018-0037])+  
NI(IMbrave150[NI2020-0011])+O(IMpassion 131)+  
C° prep. soluc.(TRIC2019-0113)+RI+FDA(4610352 y 4616490)+  
ANMAT(Nvo link RA)+CDS: 17.0P+18.0P+19.0P.*

**Revisión agosto 2020: FINAL.**

74



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** PROSPECTO TECENTRIQ

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 74 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2021.05.20 17:37:33 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2021.05.20 17:37:34 -03:00

**INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**  
**Tecentriq® 1.200 mg**  
**Tecentriq® 840 mg**  
**Concentrado para solución para infusión intravenosa**  
**Atezolizumab**  
Expendio bajo receta archivada  
*(Adaptado a la Disposición ANMAT N° 5904/96)*

**Lea toda la *Información para el Paciente* detenidamente antes de recibir este medicamento. Estos datos pueden ser importantes para usted.**

- Conserve esta *Información para el Paciente*, ya que puede tener que volver a leerla.
- Si tiene alguna duda, consulte con su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarlas.
- Informe a su médico si experimenta alguna reacción adversa, mencionada o no en esta *Información para el Paciente*.

**Contenido de la *Información para el Paciente***

1. Qué es Tecentriq y para qué se utiliza
2. Qué información necesita saber antes de recibir Tecentriq
3. Cómo es el tratamiento con Tecentriq
4. Posibles reacciones adversas
5. Conservación de Tecentriq
6. Contenido del envase e información adicional

**1. QUÉ ES TECENTRIQ Y PARA QUÉ SE UTILIZA**

**¿Qué es lo más importante que debo saber sobre Tecentriq?**

Tecentriq es un medicamento que actúa con su sistema inmunitario para tratar determinados tipos de cáncer. Tecentriq puede hacer que su sistema inmunitario ataque a los órganos y tejidos sanos y puede afectar la forma en que estos funcionan. Estos problemas a veces pueden ser graves o potencialmente mortales y pueden causar la muerte.

**Revisión agosto 2020: FINAL.**

1

## ¿Qué es Tecentriq?

Tecentriq es un medicamento de venta bajo receta que se utiliza para tratar a pacientes adultos con:

### **Un tipo de cáncer de vejiga y de las vías urinarias llamado carcinoma urotelial:**

- Tecentriq puede ser utilizado cuando el cáncer de vejiga se ha diseminado o no puede ser extirpado por cirugía, **y si presenta alguna de las siguientes condiciones:**
  - no puede ser tratado con quimioterapia que contiene un medicamento llamado cisplatino, y el médico ha analizado el tipo de cáncer y ha encontrado niveles elevados de una proteína específica llamada ligando de muerte programada 1 (PD-L1); **o**
  - no puede ser tratado con quimioterapia que contiene platino, independientemente de los niveles de PD-L1 en el cáncer que tiene; **o**
  - ha probado la quimioterapia que contiene platino y no funcionó o ya no está funcionando adecuadamente.

### **Un tipo de cáncer de pulmón llamado cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP):**

- **Tecentriq puede utilizarse solo como su primer tratamiento cuando su cáncer de pulmón:**
  - se ha diseminado o ha crecido, y
  - su tumor es positivo para “nivel elevado de PD-L1”, y
  - su tumor no presenta la anomalía del gen “EGFR” o “ALK”.
- **Tecentriq puede ser utilizado con los medicamentos bevacizumab, paclitaxel y carboplatino como su primer tratamiento cuando su cáncer de pulmón:**
  - se ha diseminado o ha crecido, y
  - es un tipo de tumor denominado “CPCNP no escamosas”, y
  - su tumor no presenta la anomalía del gen “EGFR” o “ALK”.
- **Tecentriq puede utilizarse con los medicamentos paclitaxel albúmina y carboplatino como su primer tratamiento cuando su cáncer de pulmón:**
  - se ha diseminado o ha crecido, y
  - es un tipo de tumor denominado “CPCNP no escamosas”, y
  - si su tumor no presenta una anomalía en el gen “EGFR” o “ALK”.

- **Tecentriq también puede utilizarse solo cuando su cáncer de pulmón:**
  - se ha diseminado o ha crecido, y
  - usted ha probado la quimioterapia que contiene platino y no funcionó o ya no funciona,
  - si su tumor presenta una anomalía en el gen “EGFR” o “ALK”, usted probó un tratamiento aprobado para los tumores con estos genes anormales y no funcionó o ya no está funcionando.

**Un tipo de cáncer de mama denominado triple negativo (CMTN):**

- Tecentriq puede ser utilizado con el medicamento paclitaxel albúmina cuando su cáncer de mama:
  - se ha diseminado o no puede ser extirpado mediante cirugía, y
  - su cáncer es positivo para “PD-L1”.

**Un tipo de cáncer de pulmón denominado cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP):**

- Tecentriq puede ser utilizado con los medicamentos quimioterápicos carboplatino y etopósido como su primer tratamiento si su cáncer de pulmón:
  - es un tipo de cáncer denominado “CPCP en estadio extendido”, lo que significa que se ha diseminado o ha crecido.

**Un tipo de cáncer de hígado denominado carcinoma hepatocelular (CHC):**

- Tecentriq puede utilizarse con el medicamento bevacizumab cuando su cáncer de hígado:
  - se ha diseminado o no puede ser extirpado mediante cirugía, y
  - usted no recibió otros medicamentos por vía oral o mediante una inyección en su vena (iv) para tratar el cáncer.

Se desconoce si Tecentriq es seguro y eficaz en niños.

## **2. QUÉ INFORMACIÓN NECESITA SABER ANTES DE RECIBIR TECENTRIQ**

**No debe administrarse Tecentriq si:**

- Usted es alérgico (hipersensible) a atezolizumab o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (*enumerados en la Sección 6. Composición de Tecentriq*).

Consulte con su médico si tiene dudas.



## Precauciones y advertencias

Antes de iniciar el tratamiento con Tecentriq, informe al profesional de la salud acerca de cualquier afección médica que tenga, inclusive si:

- su sistema inmunitario está comprometido, como en el caso de la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa o el lupus;
- ha sido sometido a un trasplante de órganos;
- tiene problemas pulmonares o de la respiración;
- tiene problemas relacionados con el hígado;
- tiene un problema que afecta al sistema nervioso, como miastenia grave o síndrome de Guillain-Barré;
- está en tratamiento por una infección;
- está embarazada o planifica estarlo. Tecentriq puede provocarle daños al feto. Si queda embarazada o cree que puede estarlo durante el tratamiento con Tecentriq, infórmelo de inmediato al profesional de la salud.
- **Mujeres en edad fértil:**
  - El profesional de la salud debe realizarle una prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento con Tecentriq.
  - Utilice métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con Tecentriq y, por lo menos, durante los 5 meses posteriores a la última dosis de Tecentriq.
  - está amamantando o planifica hacerlo. Se desconoce si Tecentriq se excreta en la leche materna. No amamante durante el tratamiento y, por lo menos, durante los 5 meses posteriores a la última dosis de Tecentriq.

**Comuníquese o visite a su médico de inmediato si experimenta algún síntoma de los siguientes o si estos empeoran:**

**Problemas pulmonares (neumonitis).** Los signos y síntomas de neumonitis pueden incluir:

- aparición o empeoramiento de la tos,
- falta de aire,
- dolor en el pecho.

**Problemas del hígado (hepatitis).** Los signos y síntomas de hepatitis pueden incluir:

- color amarillento de la piel o del blanco de los ojos,
- náuseas o vómitos intensos,
- dolor en el lado derecho del estómago (abdomen),
- somnolencia,
- orina oscura (del color del té),
- mayor susceptibilidad a sangrados o a la formación de moretones,
- pérdida inusual del apetito.

**Problemas intestinales (colitis).** Los signos y síntomas de colitis pueden incluir:

- diarrea (heces blandas) o deposiciones más frecuentes de lo habitual,
- sangre o mucosidad en las heces o heces oscuras, alquitranadas o pegajosas,
- dolor intenso o sensibilidad en el área del estómago (abdomen).

**Problemas con las glándulas endócrinas (en especial, la glándula tiroides, suprarrenal, la hipófisis y el páncreas).** Los signos y síntomas que indican que sus glándulas hormonales no están funcionando correctamente pueden incluir:

- dolor de cabeza que persiste o es inusual,
- cansancio extremo,
- aumento o pérdida de peso,
- mareos o desmayos,
- más hambre o sed que de costumbre,
- caída del cabello,
- cambios de humor o comportamiento, como disminución del deseo sexual, irritabilidad u olvidos,
- sensación de frío,
- estreñimiento,
- voz ronca,
- micción más frecuente de lo habitual,
- náuseas o vómitos,
- dolor en el área del estómago (abdomen).

**Problemas en otros órganos.** Los signos y síntomas pueden incluir:

- debilidad muscular severa,
- adormecimiento o cosquilleo en manos o pies,
- Estado de confusión,
- visión borrosa, visión doble u otros trastornos de la visión,
- cambios en el humor o el comportamiento,
- sensibilidad extrema a la luz,
- rigidez en el cuello,
- dolor o enrojecimiento de los ojos,
- ampollas o desprendimiento de piel,
- dolor de pecho, ritmo cardíaco irregular, falta de aire o inflamación de los tobillos.

**Infecciones severas.** Los signos y síntomas de infección pueden incluir:

- fiebre,
- tos,
- síntomas similares a los de la gripe,
- dolor al orinar, micción frecuente o dolor de espalda.

**Reacciones severas a la infusión.** Los signos y síntomas de las reacciones a la infusión pueden incluir:

- escalofríos o temblores,
- picazón o sarpullido,
- sofocos,
- falta de aire o sibilancias,
- inflamación de rostro o labios,
- mareos,
- fiebre,
- sensación de desmayo,
- dolor de espalda o cuello.

**Obtener atención médica de inmediato puede ayudar a evitar que estos problemas empeoren.**

El profesional de la salud controlará estos problemas durante el tratamiento con Tecentriq. Es posible que deba administrarle un tratamiento con corticosteroides o terapia de reemplazo hormonal. El profesional de la salud podría tener que posponer o suspender por completo el tratamiento con Tecentriq si usted presenta reacciones adversas severas.

#### **Uso de Tecentriq con otros medicamentos**

**Informe al profesional de la salud acerca de todos los medicamentos que toma**, incluso los medicamentos de venta bajo receta, de venta libre, vitaminas y suplementos a base de hierbas.

#### **Niños y adolescentes**

Se desconoce si Tecentriq es seguro y eficaz en niños y adolescentes.

#### **Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### ***Mujeres en edad fértil***

El profesional de la salud debe realizarle una prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento con Tecentriq.

Utilice métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con Tecentriq y, por lo menos, durante los 5 meses posteriores a la última dosis de Tecentriq.

Tecentriq podría causar problemas de fertilidad en las mujeres y, de este modo, afectar la posibilidad de procrear. Hable con su profesional de la salud si le preocupa su fertilidad.

**Revisión agosto 2020: FINAL.**

6

### ***Embarazo***

Informe a su médico si está embarazada o planifica estarlo. Tecentriq puede provocarle daños al feto. Si queda embarazada o cree que puede estarlo durante el tratamiento con Tecentriq, infórmelo de inmediato al profesional de la salud.

### ***Lactancia***

Informe a su médico si está amamantando o planifica hacerlo. Se desconoce si Tecentriq se excreta en la leche materna. No amamante durante el tratamiento y, por lo menos, durante los 5 meses posteriores a la última dosis de Tecentriq.

## **3. CÓMO ES EL TRATAMIENTO CON TECENTRIQ**

- Su profesional de la salud le administrará Tecentriq a través de una vena por vía intravenosa (iv) durante 30 a 60 minutos.
- Tecentriq suele administrarse cada 2, 3 o 4 semanas.
- Su profesional de la salud determinará la cantidad de tratamientos que necesita.
- Su profesional de la salud le realizará análisis de sangre para controlar que no presente determinadas reacciones adversas.
- Sino concurre a alguna de las consultas médicas, comuníquese con su profesional de la salud lo antes posible para reprogramar la cita.

## **4. POSIBLES REACCIONES ADVERSAS**

**Tecentriq puede provocar reacciones adversas graves, entre las que se incluye (véase en la Sección 2. Qué información necesita saber antes de recibir Tecentriq):**

**Las reacciones adversas más frecuentes de Tecentriq cuando se utiliza solo incluyen:**

- sensación de cansancio o debilidad,
- náuseas,
- tos,
- falta de aire,
- disminución del apetito.

**Las reacciones adversas más frecuentes de Tecentriq cuando se lo utiliza para el cáncer de pulmón con otros medicamentos para el cáncer incluyen:**

- sensación de cansancio o debilidad,
- náuseas,
- caída del cabello,
- estreñimiento,
- diarrea,
- disminución del apetito.

**Revisión agosto 2020: FINAL.**

7

**Las reacciones adversas más frecuentes con Tecentriq cuando se lo utiliza para el tratamiento del cáncer de mama triple negativo con paclitaxel albúmina incluyen:**

- caída del cabello,
- adormecimiento o cosquilleo en manos o pies,
- cansancio,
- náuseas,
- diarrea,
- niveles bajos de glóbulos rojos (anemia),
- estreñimiento,
- tos,
- dolor de cabeza,
- niveles bajos de glóbulos blancos,
- vómitos,
- disminución del apetito.

**Las reacciones adversas más frecuentes con Tecentriq cuando se lo utiliza para el tratamiento del carcinoma hepatocelular junto con bevacizumab incluyen:**

- presión arterial elevada,
- sensación de cansancio o debilidad,
- concentración elevada de proteínas en la orina.

Este listado no incluye todas las posibles reacciones adversas de Tecentriq. Para obtener más información, consulte a su profesional de la salud. Comuníquese con su médico para que lo asesore sobre las reacciones adversas.

***Comunicación de reportes de reacciones adversas***

Es importante comunicar las presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite la monitorización continua de la relación riesgo/beneficio. Se solicita a los profesionales de la salud informar sobre cualquier sospecha de eventos adversos asociados con el uso de Tecentriq® al Área de Farmacovigilancia de Roche al siguiente teléfono 0800-77-ROCHE (76243) o escribiendo a [argentina.safety@roche.com](mailto:argentina.safety@roche.com).

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT.

***“Ante cualquier inconveniente con el producto,  
el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:  
<https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos>  
o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234”***

## **Información general sobre el uso seguro y efectivo de Tecentriq**

Los medicamentos a veces suelen prescribirse con un fin diferente a aquellos enumerados en la *Información para el Paciente*. Para obtener más información acerca de Tecentriq, comuníquese con su profesional de la salud. Podrá solicitarle información sobre Tecentriq que está dirigida a los profesionales de la salud.

## **5. CONSERVACIÓN DE TECENTRIQ**

Los profesionales sanitarios conservarán Tecentriq en el hospital o clínica. A continuación, se detallan las condiciones de almacenamiento:

- Mantener este medicamento fuera del alcance y de la vista de los niños.
- No utilizar este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase y en el vial, después de “VEN”. Corresponde al último día del mes que se indica.
- Los viales deben conservarse en heladera entre 2°C y 8°C. No congelar. No agitar.
- Conservar el vial en el envase original para protegerlo de la luz.

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.

## **6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL**

### **Composición de Tecentriq**

- El principio activo es atezolizumab.  
*1200 mg*  
Cada vial con un concentrado de 20 ml contiene 1.200 mg de atezolizumab, que corresponde a una concentración previa a la dilución de 60 mg/ml.
- *840 mg*  
Cada vial con un concentrado de 14 ml contiene 840 mg de atezolizumab, que corresponde a una concentración previa a la dilución de 60 mg/ml.
- Los otros ingredientes son: L-histidina, ácido acético glacial, sacarosa, polisorbato 20 y agua para inyectables.

### **Aspecto de Tecentriq y contenido del envase**

Tecentriq es un concentrado para solución para infusión intravenosa. Es un líquido claro, de incoloro a amarillento.

Se suministra en un envase con 1 vial.

*Fecha de última revisión: agosto 2020.*

*NI(IMpower110[NI2019-0037])+NI(IMpower130[NI2018-0037])+*

*NI(IMbrave150[NI2020-0011])+O(IMpassion131)+*

*C° prep. soluc.(TRIC2019-0113)+RI+FDA(4610352 y 4616490)+*

*ANMAT(Nvo link RA)+CDS: 17.0P+18.0P+19.0P.*

**Revisión agosto 2020: FINAL.**

10



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** INFO PACIENTE TECENTRIQ

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 10 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2021.05.20 17:37:22 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2021.05.20 17:37:23 -03:00