



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2019 - Año de la Exportación

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2019-48125453-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el EX-2019-48125453-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración 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 aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente con su nueva indicación para la Especialidad Medicinal denominada TECENTRIQ / ATEZOLIZUMAB, Forma farmacéutica y concentración: CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA INFUSION, ATEZOLIZUMAB 840 mg/14 ml – 1,200 mg/20 ml; aprobada por Certificado N° 58.461.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

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

## DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada TECENTRIQ / ATEZOLIZUMAB, Forma farmacéutica y concentración: CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA INFUSION, ATEZOLIZUMAB 840 mg/14 ml – 1,200 mg/20 ml; el nuevo proyecto de rótulos obrante en los documentos: Rótulo primario Atezolizumab 840 mg/14 ml: IF-2019-76925390-APN-DERM#ANMAT – Rótulo primario Atezolizumab 1,200 mg/20 ml: IF-2019-76925322-APN-DERM#ANMAT – Rótulo secundario Atezolizumab 840 mg/14 ml: IF-2019-76925248-APN-DERM#ANMAT – Rótulo secundario Atezolizumab 1,200 mg/20 ml: IF-2019-76925178-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2019-76925042-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2019-76925119-APN-DERM#ANMAT; con las nuevas indicaciones como se detallan a continuación: 1) 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. 2) TECENTRIQ, en combinación con paclitaxel o paclitaxel albúmina, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama triple negativo (CMTN) irresecable 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 >1% del área del tumor). 3)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); además de las aprobadas anteriormente.

ARTICULO 2°.- Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 58.461, consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3°.- Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2019-48125453-APN-DGA#ANMAT





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 metastásico***

- 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 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 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 o paclitaxel albúmina, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama triple negativo (CMTN) irresecable 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 sobrevida 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).

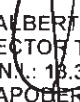
#### **Posología y formas de administración**


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.

Revisión Agosto 2019: ORIGINAL.

2

  
LUIS ALBERTO CRESTA  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I.: 18.336.789  
APODERADO

  
IF-2019-74948725-APN-DGA#ANMAT  
ANDREA B. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
APODERADA

### ***Selección de pacientes para el tratamiento del carcinoma urotelial y el cáncer de mama triple negativo***

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 mama triple negativo localmente avanzado o metastásico para el tratamiento con Tecentriq en combinación con paclitaxel o 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,

administrados como infusión intravenosa durante 60 minutos hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Si el paciente tolera la primera infusión, las infusiones posteriores pueden administrarse durante 30 minutos.

#### ***Dosis recomendada para el CPCNP***

La dosis recomendada de Tecentriq en monoterapia es:


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

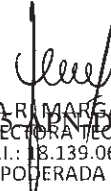
administrados mediante infusión intravenosa hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

La dosis recomendada de Tecentriq es 1200 mg cada 3 semanas cuando se administre Tecentriq en combinación con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino, hasta progresión o toxicidad inaceptable. Tecentriq se debe administrar primero 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.

**Revisión Agosto 2019: ORIGINAL.**

  
LUIS ALBERTO CRESTA  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I.: 13.336.789  
APODERADO

  
ANDREA R. MARGARIDE  
CODIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
APODERADA

Luego de completar 4 a 6 ciclos con paclitaxel y carboplatino, y si se discontinua el tratamiento con bevacizumab, la dosis recomendada de Tecentriq es:

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

administrados mediante infusión intravenosa hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Administrar la infusión inicial de Tecentriq durante 60 minutos. Si el paciente tolera la primera infusión, las infusiones posteriores pueden administrarse durante 30 minutos.

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

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

Paclitaxel se administrará a una dosis de 90 mg/m<sup>2</sup> mediante una infusión IV de 1 hora de duración, los Días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días. Se administrará paclitaxel hasta progresión de la enfermedad o hasta toxicidad inaceptable, lo que ocurra primero.

Todos los pacientes deben recibir premedicación antes de la administración de paclitaxel para evitar reacciones de hipersensibilidad severas, o seguir el estándar de atención de la institución.

- Dexametasona 8-10 mg (o equivalente) administrada por vía oral aproximadamente 12 y 6 horas antes de la infusión de paclitaxel.
- Los pacientes pueden recibir dexametasona ≤10 mg IV dentro de la hora previa a la infusión de paclitaxel si el paciente no tomó dexametasona oral.
- Difenhidramina 50 mg IV (o equivalente), 30-60 minutos antes de la infusión de paclitaxel.
- Cimetidina 300 mg IV o ranitidina 50 mg IV (o equivalente), 30-60 minutos antes de la infusión de paclitaxel.

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. Véase también la información de prescripción de paclitaxel albúmina antes de iniciar la administración.

#### *Dosis recomendada para el CPCP*


La dosis recomendada de Tecentriq es de 1200 mg por vía intravenosa cada 3 semanas, cuando es administrado en combinación con carboplatino y etopósido, hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

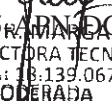
Cuando se administre Tecentriq en combinación con quimioterapia el mismo día, se debe administrar Tecentriq antes de la quimioterapia.

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

Revisión Agosto 2019: ORIGINAL.

4

  
LUIS ALBERTO GRESTA  
FARMACEUTICO  
D.N.I.: 13.836.789  
DIRECTOR TÉCNICO

  
IF-2019-74048725-ANDREA PINEDA#ANMAT  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 8.139.067  
APODERADA





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

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

administrados mediante infusión intravenosa hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

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


#### *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.

Revisión Agosto 2019: ORIGINAL.

  
LUIS ALBERTO CRESTA  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I. 13.336.789  
APODERADO


  
ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
IF-2019-74948725-APOD-DOGA#ANMAT  
APODERADA

5

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

Reacción adversa	Gravedad de la reacción adversa <sup>1</sup>	Ajustes de la dosis
Neumonitis (véase Precauciones y advertencias)	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 (véase Precauciones y advertencias)	Nivel de AST o ALT de más de 3 y hasta 8 veces el límite superior del rango normal o bilirrubina total de más de 1,5 y hasta 3 veces el límite superior del rango normal.	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 límite superior del rango normal o bilirrubina total de más de 3 veces el límite superior del rango normal.	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 (incluyendo, 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.
Infecciones (véase Precauciones y advertencias)	Grado 3 o 4	Interrumpa la dosis hasta alcanzar el grado 1 o hasta su resolución.
Reacciones relacionadas con la infusión (véase Precauciones y advertencias)	Grado 1 o 2	Interrumpa o reduzca la velocidad de infusión.
	Grado 3 o 4	Discontinúe en forma permanente.

Revisión Agosto 2019: ORIGINAL.

  
 LUIS ALBERTO CRESTA  
 DIRECTOR TÉCNICO  
 D.N.I.: 3.336.789  
 APODERADO

  
 ANDREA R. MARGARIDE  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 D.N.I.: 18.139.067  
 APODERADA

6

**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
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.

### **Formas de administración**

Administrar la primera infusión durante 60 minutos a través de una vía intravenosa con o sin un filtro en vía estéril, no pirogénico, de baja unión a proteínas (tamaño de poro: 0,2-0,22 micrones).

Si el paciente tolera la primera infusión, el resto de las infusiones pueden ser administradas durante 30 minutos.

No coadministrar otros medicamentos a través de la misma vía.

No administrar Tecentriq como pulso o bolo intravenoso.


### **Contraindicaciones**

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

### **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.

Revisión Agosto 2019: ORIGINAL.

  
 LUIS ALBERTO CRESTA  
 DIRECTOR TÉCNICO  
 D.N.I.: 13.336.789  
 APODERADO

  
 ANDREA R. MARGARIDE  
 COORDINADORA DE CALIDAD  
 D.N.I.: B.139.067  
 APODERADA

7

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

Tecentriq puede causar neumonitis inmunomediada o enfermedad pulmonar intersticial, definida como aquella que requiere el uso de corticoides 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 2616 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 2616 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.

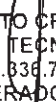
En los estudios clínicos en los que se inscribieron 2421 pacientes con CPCNP y CPCP que recibieron Tecentriq en combinación con quimioterapia basada en platino (*véase Reacciones adversas*), se produjeron casos de neumonitis mediada por el sistema inmunitario en el 5,5% de los pacientes, que incluyeron 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.

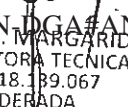
### ***Hepatitis mediada por el sistema inmunitario***

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*).

En estudios clínicos en los que se inscribieron 2616 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).

Revisión Agosto 2019: ORIGINAL.

  
LUIS ALBERTO CRESTA  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I.: 13.836.789  
APODERADO

8  
  
IF-2019-74948725-APN-DGA#ANMAT  
ANDREA R. MARGÁRIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.189.067  
APODERADA

La hepatitis se resolvió en el 71% de los pacientes. La hepatitis derivó en la discontinuación de Tecentriq en el 0,4% de los 2616 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 2421 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 recurren, 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 (*véase Posología y formas de administración*).

En estudios clínicos en los que se inscribieron 2616 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 2616 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 2421 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, incluyendo al 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.

Revisión Agosto 2019: ORIGINAL.

  
LUIS ALBERTO CRESTA  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I.: 13.336.789  
APODERADO

9  
  
ANDREA R. MARGARIDE  
IF-2019-74948-DIRECTORA DE CÁNCER  
D.N.I.: 18.139.067  
APODERADA

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

Tecentriq puede causar endocrinopatías inmunomediadas, inclusive trastornos de la tiroides, hipofisitis, insuficiencia suprarrenal y diabetes mellitus tipo 1, incluso cetoacidosis diabética e hipofisitis/hipopituitarismo. Monitorear la función tiroidea antes y periódicamente durante el tratamiento con Tecentriq. Se debe considerar el control apropiado de los pacientes con función tiroidea anormal en los tests basales.

#### ***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 2616 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 2421 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 2421 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 2616 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 2616 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.

**Revisión Agosto 2019: ORIGINAL.**

  
LUIS ALBERTO CRESTA  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I.: 13.336.789  
APODERADO

IF-2019-74948735  
ANDREA B. MARGARITA  
DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
APODERADA

10

**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 2616 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 2616 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 2616 pacientes que recibieron Tecentriq en monoterapia y en los 2421 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).

Revisión Agosto 2019: ORIGINAL.

  
LUIS ALBERTO CRESTA  
DIRECTOR TECNICO  
D.N.I.: 13.336.789  
APODERADO

11  
  
IF-2019-74948725-A-PNADICAMPA  
CO-DIRECTORA TECNICA  
D.N.I.: 8.139.067  
APODERADA

*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 2616 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 CPCR.


### ***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 2616 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%).

Revisión Agosto 2019: ORIGINAL.

12

  
LUIS ALBERTO CRESTA  
DIRECTOR TECNICO  
D.N.I.: 13.336.789  
APODERADO

  
IF-2019-7494875-APODERADO#ANMAT  
CO-DIRECTORA TECNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
APODERADA

Página 22 de 85



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, cuando se administró en combinación con otros fármacos antineoplásicos en el CPCNP y el CPCP, y en el intervalo de dosis recomendado (840 mg Q2W a 1680 mg Q4W).

### ***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 embrionaria-fetal***

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 en animales han demostrado que la inhibición de la vía de PD-L1/PD-1 puede aumentar el riesgo de rechazo inmunorrelacionado del feto en desarrollo, causando 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 durante al menos 5 meses luego de la última dosis.

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

#### ***Embarazo***

#### ***Resumen de riesgos***

En base al mecanismo de acción (*véase Características farmacológicas - Propiedades*), Tecentriq puede causar un daño al feto al ser administrado 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. Se debe advertir a las pacientes mujeres en edad fértil acerca del posible riesgo para el feto.

En la población general de 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.

Revisión Agosto 2019: ORIGINAL.

  
LUIS ALBERTO CRESTA  
DIRECTOR TECNICO  
D.N.I.: 13.336.789  
APODERADO

13  
  
IF-2019-190167-3-MARGARIDE#ANMAT  
CO-DIRECTORA TECNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
APODERADA

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 explica 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 transgénicos sin actividad PD-1 y PD-L1 (*knock-out*). En base al mecanismo de acción, la exposición fetal a atezolizumab podría incrementar el riesgo de trastornos inmunomediados o alterar la respuesta inmune 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.

Considerando el potencial de reacciones adversas serias de Tecentriq en los lactantes, se debe indicar a las madres que no amamenten durante el tratamiento y por al menos 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.

#### *Métodos anticonceptivos*

##### *Mujeres*

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

#### *Fertilidad*

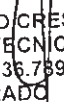
##### *Mujeres*

Según los estudios en animales, Tecentriq podría comprometer la fertilidad en mujeres en edad fértil mientras reciben tratamiento.

### **Interacciones**

Se desconoce el potencial de interacciones medicamentosas de atezolizumab.

Revisión Agosto 2019: ORIGINAL.

  
LUIS ALBERTO CRESTA  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I.: 13.336.789  
APODERADO

14  
  
ANDREA R. MARGARIDE  
IF-2019-7494892-3-BAJOS DE CALI  
D.N.I.: 18.139.067  
APODERADA



M

IF-2019-74948725-APN-DGA#ANMAT

Otras reacciones adversas adicionales identificadas en ensayos clínicos (no informados en monoterapia) asociadas con el uso de Tecentriq en combinación en múltiples indicaciones son: síncope [frecuente (todos los grados)], disminución en el recuento de linfocitos [frecuente (todos los grados)], mareos [muy frecuente (todos los grados)], disgeusia [frecuente (todos los grados)], infección pulmonar [frecuente (todos los grados)] y estomatitis [frecuente (todos los grados)].

Adicionalmente, en base a un resumen de reacciones adversas que ocurrieron en ensayos clínicos con pacientes tratados con Tecentriq en monoterapia, se pueden mencionar los siguientes eventos: resfriado [frecuente (todos los grados)], síndrome pseudo-gripal [frecuente (todos los grados)], congestión nasal [frecuente (todos los grados)], hipotensión [frecuente (todos los grados)], nefritis inmunorelacionada [raro (todos los grados)] y miositis [poco frecuente (todos los grados)]. Las categorías de frecuencia mencionadas para estas reacciones adversas al medicamento se basan en la siguiente convención: muy frecuente ( $\geq 1 / 10$ ), frecuente ( $\geq 1 / 100$  a  $< 1 / 10$ ), poco frecuente ( $\geq 1 / 1.000$  a  $< 1 / 100$ ), raro ( $\geq 1 / 10.000$  a  $< 1 / 1.000$ ), muy raro ( $< 1 / 10.000$ ).

### *Carcinoma urotelial*

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

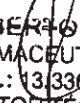
La seguridad de Tecentriq se evaluó en el Estudio IMvigor210 (cohorte 1), un estudio clínico abierto, multicéntrico, de un único grupo de tratamiento, que incluyó a 119 pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico que no eran elegibles para recibir quimioterapia con cisplatino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


Las reacciones adversas de Grados 3-4 más frecuentes ( $\geq 2\%$ ) fueron fatiga, infección del tracto urinario, anemia, diarrea, aumento de la creatinina sérica, obstrucción intestinal, aumento de la ALT, hiponatremia, disminución del apetito, septicemia, dolor de espalda/cuello, insuficiencia renal e hipotensión.

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 disnea. Otro paciente (0,8%) experimentó 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 debido a reacciones adversas observadas en el 4,2% de los pacientes. Las mismas fueron diarrea/colitis (1,7%), fatiga (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, fatiga, diarrea, infección del tracto urinario, reacción relacionada con la infusión, tos, dolor abdominal, edema periférico, fiebre, infección de las vías respiratorias, infección de las vías respiratorias superiores, aumento de la creatinina, disminución del apetito, hiponatremia, dolor de espalda, prurito y tromboembolia venosa.

Revisión Agosto 2019: ORIGINAL.

  
LUIS ALBERTO GRESTA  
FARMACÉUTICO  
D.N.I.: 13.336.789  
DIRECTOR TÉCNICO

  
ANDREA R. MARGARIDE  
IF-2019-7494  
CORP. FARMACÉUTICA #ANMAT  
D.N.I.: 18.139.057  
APODERADA

16



En las Tablas 2 y 3 se presenta un resumen de las reacciones adversas y las anomalías Grados 3-4 en las pruebas de laboratorio seleccionadas, respectivamente, que ocurrieron en  $\geq 1\%$  de 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).

Reacciones adversas	Tecentriq (n=119)	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>		
Fatiga <sup>a</sup>	52	8
Edema periférico <sup>b</sup>	17	2
Fiebre	14	0,8
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		
Diarrea <sup>c</sup>	24	5
Náuseas	22	2
Vómitos	16	0,8
Constipación	15	2
Dolor abdominal <sup>d</sup>	15	0,8
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>		
Disminución del apetito <sup>e</sup>	24	3
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b>		
Dolor de espalda/cuello	18	3
Artralgia	13	0
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>		
Prurito	18	0,8
Erupción cutánea <sup>f</sup>	17	0,8
<b>Infecciones e infestaciones</b>		
Infección urinaria <sup>g</sup>	17	5
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>		
Tos <sup>h</sup>	14	0
Disnea <sup>i</sup>	12	0

<sup>a</sup> Incluye fatiga, astenia, letargia y malestar general.

<sup>b</sup> Incluye edema periférico, edema escrotal, linfedema y edema.

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

<sup>d</sup> Incluye dolor abdominal, dolor abdominal superior, dolor abdominal inferior y dolor lateral.

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

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

<sup>g</sup> Incluye infección del tracto urinario, infección bacteriana del tracto urinario, cistitis y urosepsis.

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

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

Revisión Agosto 2019: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA  
DIRECTOR TECNICO  
D.N.I.: 13.336.789  
APODERADO

ANDREA R. MARGARIDE  
D.N.I.: 18.139.067  
APODERADA

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

Pruebas de laboratorio	Grados 3-4 (%)
<b>Bioquímica</b>	
Hiponatremia	15
Hiper glucemia	10
Aumento de alcalina fosfatasa	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

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

Los datos presentados en la Tabla 3 muestran la exposición de Tecentriq en la cohorte 2 del Estudio IMvigor210. En esta cohorte se incorporó a 310 pacientes en un estudio de una sola rama con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico, que experimentaron progresión de la enfermedad durante o después de al menos un régimen de quimioterapia basada en platino o progresión de la enfermedad dentro de los 12 meses de tratamiento con un régimen de quimioterapia neoadyuvante o adyuvante basado en platino. 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).

Las reacciones adversas de Grados 3-4 más frecuentes ( $\geq 2\%$ ) fueron infección urinaria, anemia, fatiga, deshidratación, obstrucción intestinal, obstrucción urinaria, hematuria, disnea, lesión renal aguda, dolor abdominal, tromboembolismo venoso, sepsis y neumonía.

Tres (1%) pacientes que fueron tratados con Tecentriq experimentaron sepsis, neumonitis u obstrucción intestinal, que condujeron a la muerte.

Tecentriq fue discontinuado por reacciones adversas en el 3,2% de los pacientes. La sepsis requirió discontinuar el 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 2019: ORIGINAL.

18

LUIS ALBERTO CRESTA  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I.: 13.336.789  
APODERADO

ANDREA R. MARGARIDE  
DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
APODERADA



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

En las Tablas 4 y 5 se presenta un resumen de las reacciones adversas que ocurrieron y las anomalías de laboratorio Grados 3-4 seleccionadas, respectivamente, que se produjeron en pacientes tratados con Tecentriq en la cohorte 2 del Estudio IMvigor210.

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

Reacciones adversas	Tecentriq (n = 310)	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
<b>Trastornos cardíacos</b>		
Miocarditis	-	-
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		
Náuseas	25	2
Constipación	21	0,3
Diarrea	18	1
Dolor abdominal	17	4
Vómitos	17	1
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>		
Fatiga	52	6
Fiebre	21	1
Edema periférico	18	1
<b>Infecciones e infestaciones</b>		
Infección urinaria	22	9
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>		
Falta de apetito	26	1
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b>		
Dolor de espalda/cuello	15	2
Artralgia	14	1
<b>Trastornos renales y urinarios</b>		
Hematuria	14	3
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>		
Disnea	16	4
Tos	14	0,3
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>		
Erupción cutánea	15	0,3
Prurito	13	0,3

Revisión Agosto 2019: ORIGINAL.

19

LUIS ALBERTO CRESTA  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I.: 13.336.789  
APODERADO

ANDREA A. MAJAGALTA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
APODERADA

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

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

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

*CPCNP no escamoso metastásico*

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 1200 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 cada 3 semanas durante un máximo de 4 o 6 ciclos, seguido de Tecentriq 1200 mg con bevacizumab 15 mg/kg 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.

Las reacciones adversas de grado 3-4 más frecuentes ( $\geq 2\%$ ) en los pacientes que recibieron Tecentriq fueron cansancio/astenia, hipertensión, neutropenia febril, diarrea, neumonía, náuseas, disminución del apetito, deshidratación y embolia pulmonar.

Se produjeron reacciones adversas fatales 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.

Revisión Agosto 2019: ORIGINAL.

20

LUIS ALBERTO CRESTA  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I.: 13.836.789  
APODERADO

ANDREA R. MARGARIDE  
D.N.I.: 18.139.067  
APODERADA

En la Tabla 6 y en la Tabla 7 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. El estudio IMpower150 no se diseñó para demostrar una reducción estadísticamente significativa en las tasas de reacciones adversas para Tecentriq, en comparación con el grupo de control, para cualquier reacción adversa o anomalía de laboratorio enumerada en las Tablas 6 y 7.

**Tabla 6.** 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

Revisión Agosto 2019: ORIGINAL.

21

LUIS ALBERTO CRESTA  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I.: 18.836.789  
APODERADO

ANDREA R. MARGARIDE  
DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
APODERADA

**Tabla 6.** Reacciones adversas que se produjeron en  $\geq 15\%$  de los pacientes con CPCNP tratados con Tecentriq en el estudio IMpower150 (Continuación).

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 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

\*Clasificado según el 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.

Revisión Agosto 2019: ORIGINAL.

22

  
LUIS ALBERTO CRESTA  
DIRECTOR TECNICO  
D.N.I.: 13.336.789  
APODERADO

  
ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TECNICA  
IF-2019-040843-SPN-DGA#ANMAT  
APODERADA

**Tabla 7.** 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.

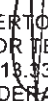
Anomalía de laboratorio	Tecentriq con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino <sup>2</sup>		Bevacizumab, paclitaxel y carboplatino <sup>2</sup>	
	Todos los grados <sup>1</sup> (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los grados <sup>1</sup> (%) <sup>2</sup>	Grado 3-4 (%)
<b>Hematología</b>				
Anemia	83	10	83	9
Neutropenia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

NA = no aplicable.

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

<sup>2</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 con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino (rango de 337-380); bevacizumab, paclitaxel y carboplatino (rango de 337-382).

Revisión Agosto 2019: ORIGINAL.

  
 LUIS ALBERTO CRESTA  
 DIRECTOR TÉCNICO  
 D.N.I.: 13.336.789  
 APODERADO

  
 ANDREA R. MARGARIDE  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 D.N.I.: 31.159.067  
 APODERADA

IF-2019-7498725-APN-DEGA#ANMAT

*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 1200 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. 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. La mediana de la duración de la exposición fue 3,4 meses (0 a 26 meses) en los pacientes tratados con Tecentriq y 2,1 meses (0 a 23 meses) en los pacientes tratados con docetaxel.

Las reacciones adversas de grado 3-4 más frecuentes ( $\geq 2\%$ ) fueron disnea, neumonía, cansancio y embolia pulmonar.

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

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

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 experimentó 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.

Las Tablas 8 y 9 presentan un resumen de las reacciones adversas y las anomalías de laboratorio, respectivamente, en el estudio OAK.

Revisión Agosto 2019: ORIGINAL.

24

LUIS ALBERTO CRESTA  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I.: 13.336.789  
APODERADO

ANDREA R. MARGARIDE  
IF-2019-0404873-RAJENIDGA#ANMAT  
D.N.I.: 181139.067  
APODERADA

**Tabla 8.** Reacciones adversas que se produjeron en  $\geq 10\%$  de los pacientes con CPCNP tratados con Tecentriq en el estudio OAK.

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

<sup>1</sup>Clasificadas según el NCI CTCAE v4.0.

<sup>2</sup>Incluye cansancio y astenia.

<sup>3</sup>Incluye tos y tos de esfuerzo.

<sup>4</sup>Incluye dolor osteomuscular, rigidez osteomuscular, dolor osteomuscular en el pecho y mialgia.

<sup>5</sup>Incluye erupción cutánea, erupción cutánea eritematosa, erupción cutánea generalizada, erupción maculopapular, erupción papular, erupción prurítica, erupción pustular y penfigoide.

Revisión Agosto 2019: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I.: 13.336.789  
APODERADO

ANDREA R. MATÍ GARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.135.067  
APODERADA  
IF-2019-749487-51-AN-DGA#ANMAT

25

**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 OAK.

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

<sup>1</sup>Clasificadas según los NCI CTCAE versión 4.0.

<sup>2</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 de 546 a 585) y docetaxel (rango de 532 a 560).

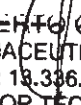
#### *Cáncer de mama triple negativo (CMTN) metastásico*

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.

Las reacciones adversas más frecuentes de grado 3-4 que se produjeron en  $\geq 2\%$  de los pacientes fueron neutropenia (8%), neuropatías periféricas (9%), disminución en el recuento de neutrófilos (4,6%), cansancio (4%), anemia (2,9%), hipopotasemia (2,2%), neumonía (2,2%) y aumento de la aspartato aminotransferasa (2,0%). 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 mortales en el 1,3% (6/452) de los pacientes en el grupo de Tecentriq y paclitaxel albúmina e incluyeron shock séptico, inflamación de la mucosa, hepatitis autoinmune, neumonía por aspiración, embolia pulmonar.

Revisión Agosto 2019: ORIGINAL.

26

  
**LUIS ALBERTO GRESTA**  
 FARMACEUTICO  
 D.N.I.: 13.336.789  
 DIRECTOR TECNICO

  
**ANDREA R. MARGARIDE**  
 FARMACEUTICO  
 D.N.I.: 13.139.067  
 APODERADA



IF-2019-74948725-APN-DGA#ANMAT

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 serias en el 23% (103/452) de los pacientes. Las reacciones adversas serias más frecuentes fueron neumonía (2%), infección urinaria (1%), disnea (1%) y fiebre (1%).

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.

La Tabla 10 resume las reacciones adversas que se produjeron en al menos el 10% de los pacientes tratados con Tecentriq y paclitaxel albúmina. La Tabla 11 resume las anomalías de laboratorio seleccionadas que empeoraron respecto de la evaluación inicial y que se produjeron en al menos el 20% de los pacientes tratados con Tecentriq.

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

Reacción adversa <sup>1</sup>	Tecentriq en combinación con paclitaxel albúmina (n=452)		Placebo en combinación con paclitaxel albúmina (n=438)	
	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>				
Alopecia	56	<1	58	<1
Erupción cutánea	17	<1	16	<1
Prurito	14	0	10	0
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>				
Neuropatías periféricas <sup>2</sup>	47	9	44	5
Dolor de cabeza	23	<1	22	<1
Disgeusia	14	0	14	0
Mareos	14	0	11	0
<b>Trastornos generales y afecciones del lugar de administración</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>Trastornos gastrointestinales</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>Trastornos respiratorios, torácicos o del mediastino</b>				
Tos	25	0	19	0
Disnea	16	<1	15	<1

Revisión Agosto 2019: ORIGINAL.

27

LUIS ALBERTO GRESTA  
FARMACEUTICO  
D.N.I.: 13.336.789  
DIRECTOR TÉCNICO

IF-2019-740 ANDREA A. MARCÓN  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
APODERADA



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


Reacción adversa <sup>1</sup>	Tecentriq en combinación con paclitaxel albúmina (n=452)		Placebo en combinación con paclitaxel albúmina (n=438)	
	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)
<b>Trastornos del metabolismo o de la alimentación</b>				
Disminución del apetito	20	<1	18	<1
<b>Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo</b>				
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
<b>Trastornos endocrinos</b>				
Hipotiroidismo	14	0	3,4	0
<b>Infecciones e infestaciones</b>				
Infección urinaria	12	<1	11	<1
Infección de las vías respiratorias altas	11	1,1	9	0
Nasofaringitis	11	0	8	0


<sup>1</sup>Clasificadas según los NCI CTCAE versión 4.0.

<sup>2</sup>Incluye neuropatía periférica, neuropatía periférica sensitiva, parestesia y polineuropatía.

Revisión Agosto 2019: ORIGINAL.

28

  
 LUIS ALBERTO CRESTA  
 DIRECTOR TÉCNICO  
 D.N.I.: 13.336.789  
 APODERADO

  
 ANDREA R. MARGARIDE  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 IF-2019-74878-AFN-DGA#ANMAT  
 D.N.I.: 14.139.067  
 APODERADA

**Tabla 11.** Anomalías de laboratorio que empeoraron respecto de la evaluación inicial y se produjeron en  $\geq 20\%$  de los pacientes con CMTN (IMpassion130).

Anomalía de laboratorio	Porcentaje de pacientes con empeoramiento de las pruebas de laboratorio respecto de la evaluación inicial			
	Tecentriq en combinación con paclitaxel albúmina (n=452)		Placebo en combinación con paclitaxel albúmina (n=438)	
	Todos los grados <sup>1</sup> (%) <sup>2</sup>	Grado 3-4 (%)	Todos los grados <sup>1</sup> (%) <sup>2</sup>	Grado 3-4 (%)
<b>Bioquímica</b>				
Aumento de ALT	43	6	34	2,7
Aumento de 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
<b>Hematología</b>				
Reducción de hemoglobina	79	3,8	73	3
Reducción de leucocitos	76	14	71	9
Reducción de neutrófilos	58	13	54	13
Reducción de linfocitos	54	13	47	8
Aumento de protrombina-INR	25	<1	25	<1

<sup>1</sup> Clasificadas según los NCI CTCAE versión 4.0, salvo el aumento de la creatinina que solamente incluye a los pacientes con aumento de la creatinina en función de la definición del límite superior del rango normal para los eventos de grado 1 (NCI CTCAE v5.0).

<sup>2</sup> En función de la cantidad de pacientes con una medición de laboratorio tanto al inicio como durante el estudio (al menos una).

### *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 1200 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 1200 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.

Las reacciones adversas más frecuentes de grado 3-4 ( $\geq 2\%$ ) fueron cansancio/astenia (5%), neutropenia febril (3,5%), neumonía (3,0%), astenia (2,5%), diarrea (2,0%) y reacciones relacionadas con la infusión (2,0%).

Revisión Agosto 2019: ORIGINAL.

29

LUIS ALBERTO CRESTA.  
DIRECTOR TECNICO  
D.N.I.: 13.336.789  
APODERADO

IF-2019-04948725-AR-ANMAT  
CO-DIRECTORA TECNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
APODERADA

Se produjeron reacciones adversas mortales en el 2% de los pacientes que recibieron Tecentriq. Las reacciones incluyeron neumonía, insuficiencia respiratoria, neutropenia y la muerte (1 paciente en cada una).

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%).

Las Tablas 12 y 13 resumen las reacciones adversas y anomalías de laboratorio, respectivamente, en los pacientes que recibieron Tecentriq con carboplatino y etopósido en el estudio IMpower133.

**Tabla 12.** 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 <sup>1</sup> (%)	Grado 3-4 <sup>1</sup> (%)	Todos los grados <sup>1</sup> (%)	Grado 3-4 <sup>1</sup> (%)
<b>Trastornos generales</b>				
Cansancio/astenia	39	5	33	3
<b>Trastornos gastrointestinales</b>				
Náuseas	38	1	33	1
Estreñimiento	26	1	30	1
Vómitos	20	2	17	3
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>				
Alopecia	37	0	35	0
<b>Trastornos del metabolismo o de la alimentación</b>				
Disminución del apetito	27	1	18	0

<sup>1</sup>Clasificadas según los NCI CTCAE v4.0.



**Tabla 13.** 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 <sup>2</sup>		Placebo con carboplatino y etopósido <sup>2</sup>	
	Todos los grados <sup>1</sup> (%) <sup>2</sup>	Grado 3-4 <sup>1</sup> (%) <sup>2</sup>	Todos los grados <sup>1</sup> (%) <sup>2</sup>	Grado 3-4 <sup>1</sup> (%) <sup>2</sup>
<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>3</sup>	28	NA <sup>3</sup>	15	NA <sup>3</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 <sup>3</sup>	21	NA <sup>3</sup>	23	NA <sup>3</sup>
Aumento de TSH <sup>3</sup>	21	NA <sup>3</sup>	7	NA <sup>3</sup>

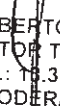
<sup>1</sup>Clasificadas según los NCI CTCAE v4.0.


<sup>2</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).

<sup>3</sup>NA = no aplicable. Los NCI CTCAE v4.0 no incluyen estas pruebas de laboratorio.

Revisión Agosto 2019: ORIGINAL.

31.

  
 LUIS ALBERTO CRESTA  
 DIRECTOR TÉCNICO IF-2019-7194875-MINISTERIO #ANMAT  
 D.N.I.: 18.336.789  
 APODERADO

  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 D.N.I.: 18.139.067  
 APODERADA





### ***Otras reacciones adversas inmunorrelacionadas***

Se han reportado otras reacciones adversas inmunorrelacionadas, incluida meningoencefalitis, síndrome miasténico/miastenia gravis, Guillain-Barré, toxicidad ocular inflamatoria y pancreatitis, incluidos aumentos en los niveles séricos de amilasa y lipasa, en  $\leq 1,0\%$  de los pacientes tratados con Tecentriq.

Indique a los pacientes que se contacten de inmediato con su médico en caso de signos o síntomas de toxicidad ocular inflamatoria.

### ***Meningitis/encefalitis***

Monitorear a los pacientes para identificar signos y síntomas clínicos de meningitis o encefalitis. Discontinuar Tecentriq en forma permanente en caso de meningitis o encefalitis de cualquier Grado. Tratar con esteroides IV (1-2 mg/kg/día de metilprednisolona o equivalente) y convertir a corticosteroides orales (prednisona 60 mg/día o equivalente) una vez que el paciente ha mejorado. Cuando los síntomas mejoren a Grado  $\leq 1$ , retirar los corticosteroides gradualmente durante  $\geq 1$  mes.

Indique a los pacientes que se contacten con su médico de inmediato en caso de signos o síntomas de meningitis.

### ***Neuropatía motora y sensorial***


Monitorear a los pacientes para identificar síntomas de neuropatía motora y sensorial. Discontinuar Tecentriq en forma permanente en caso de síndrome miasténico/miastenia grave o síndrome de Guillain-Barré de cualquier Grado. Proceder a la intervención médica según sea necesario. Considerar iniciar corticosteroides sistémicos a una dosis de 1-2 mg/kg/día de prednisona.


Indique a los pacientes que se contacten con su médico de inmediato en caso de síndrome miasténico/miastenia gravis o síndrome de Guillain-Barré.

### ***Pancreatitis***

El 0,1% (2/1.978) de los pacientes en los estudios clínicos experimentaron pancreatitis sintomática sin una etiología alternativa. Monitorear a los pacientes para identificar signos y síntomas de pancreatitis aguda. Suspender Tecentriq en caso de niveles séricos de amilasa o lipasa Grado  $\geq 3$  ( $> 2,0$  ULN) o pancreatitis Grados 2 o 3. Tratar con metilprednisolona 1-2 mg/kg IV o equivalente por día. Una vez que mejoren los síntomas, continuar con 1-2 mg/kg de prednisona oral o equivalente por día. Reiniciar el tratamiento con Tecentriq cuando los niveles séricos de amilasa y lipasa hayan mejorado a Grado  $\leq 1$  dentro de las 12 semanas o los síntomas de pancreatitis se hayan resuelto, y la dosis de corticosteroides se haya reducido a  $\leq 10$  mg de prednisona oral o equivalente por día. Discontinuar Tecentriq en forma permanente en caso de pancreatitis Grado 4 o recurrente de cualquier Grado.

Revisión Agosto 2019: ORIGINAL.

  
LUIS ALBERTO CRESTA  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I.: 13.335.789  
APODERADO

  
ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 14.135.067  
APODERADA

32



Indique a los pacientes que se contacten de inmediato con su médico en caso de signos y síntomas de pancreatitis.

#### *Miocarditis*

Se observó miocarditis en los ensayos clínicos con Tecentriq. Los pacientes deben ser monitoreados por signos y síntomas de miocarditis.

Suspender Tecentriq para la miocarditis de Grado 2. El tratamiento con Tecentriq debe interrumpirse permanentemente para la miocarditis de Grados 3 o 4. Considerar la posibilidad de iniciar el tratamiento con corticosteroides sistémicos.

#### *Miositis*

Se recomienda suspender el uso de Tecentriq en caso de miositis inmunomediada moderada o severa (Grado 2 o 3) y suspender de forma permanente en caso de miositis severa recurrente o potencialmente mortal (Grado 3 recurrente y Grado 4). Refiera al paciente al reumatólogo y/o al neurólogo y considere la posibilidad de realizar una biopsia de tejido muscular, así como medidas de apoyo según lo que esté clínicamente indicado.

Debe administrarse el tratamiento con corticosteroides con 1-2 mg/kg/día de metilprednisolona IV o en un bolo a dosis más alta si el compromiso es severo (debilidad que limita la movilidad, la función cardíaca, la función respiratoria, disfagia) y/o agentes inmunosupresores adicionales para eventos adversos mayores a grado 2 o si el evento no mejora después del tratamiento con corticosteroides iniciales.

#### *Nefritis*

Se recomienda que Tecentriq se interrumpa para la nefritis inmunorelacionada moderada (Grado 2) y se suspenda permanentemente para la nefritis severa (Grado 3 y 4). Por favor, refiera al paciente a un especialista renal, considere la biopsia renal y las medidas de soporte como se indica. Los corticosteroides y/o los agentes inmunosupresores adicionales deben administrarse según lo indicado clínicamente.

#### ***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).

Revisión Agosto 2019: ORIGINAL.

33

LUIS ALBERTO CRESTA  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I.: 13.336.789  
APODERADO

ANDREA R. MARGARIDE  
D.N.I.: 18.139.067  
APODERADA

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: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> 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 inmune en el microambiente tumoral. La unión de PD-L1 a los receptores PD-1 y B7.1 que se encuentran en las células T y en las células presentadoras de antígenos, suprime la actividad de las células T citotóxicas, la proliferación de células T y la producción de citocinas.

Atezolizumab es un anticuerpo monoclonal que se une a PD-L1 y bloquea las interacciones con los receptores PD-1 y B7.1. Esto libera la inhibición mediada por PD-L1/PD-1 de la respuesta inmune, incluida la activación de la respuesta antitumoral del sistema inmune sin inducir la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo. En los modelos tumorales de ratones 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 el IMvigor210 (cohorte 1) (NCT02951767), un ensayo 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 [CrCL, *creatinine clearance*] de 30 a 59 ml/min), puntuación del estado funcional del ECOG (*Eastern Cooperative Group*) de 2, pérdida de la audición de  $\geq 25$  dB en dos frecuencias contiguas, o neuropatía periférica de grado 2-4.

Revisión Agosto 2019: ORIGINAL.

  
LUIS ALBERTO CRESTA  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I.: 13.336.789  
APODERADO

  
ANDREA R. MARGARIDE  
IF-2019-7494875-APROBADA #ANMAT  
D.N.I.: 18.139.067  
APODERADA

34

El estudio excluyó a los pacientes con: antecedentes de enfermedad autoinmune, metástasis cerebral activa o dependiente de corticosteroides, administración de una vacuna viva atenuada dentro de los 28 días previos a la admisión o la administración de inmunostimulantes sistémicos dentro de las 6 semanas o inmunosupresores sistémicos en las 2 semanas previas al ingreso en el estudio. Los pacientes recibieron una infusión por vía intravenosa de 1.200 mg de Tecentriq cada 3 semanas hasta presentar una 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. Las mediciones principales de los resultados de eficacia incluyeron la tasa de respuesta objetiva (TRO) confirmada según lo evaluado por un Comité de Revisión Independiente (CRI) mediante los criterios RECIST v1.1 (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*, criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos), duración de la respuesta (DR) y sobrevida global (SG).

En este estudio, la mediana de edad fue de 73 años, el 81% eran hombres y el 91% caucásicos. El 35% de los pacientes padeció carcinoma urotelial no situado en la vejiga y el 66% metástasis viscerales. El 80% de los pacientes tenía una puntuación ECOG de 0-1. 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 una puntuación 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 después de 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  $\geq 5\%$  (definida como tinción de PD-L1 en las células inmunes (CI) infiltrantes de 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 tumoral).


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 14 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%).

Revisión Agosto 2019: ORIGINAL.

35

  
LUIS ALBERTO CRESTA  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I.: 13.336.789  
APODERADO

  
IF-2019-07194875-FATIMA GARCÍA#ANMAT  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
APODERADA

**Tabla 14.** Resumen de eficacia del estudio IMvigor210 (Cohorte 1).

	Todos los pacientes	Subgrupos con expresión de PD-L1	
	n=119	Expresión PD-L1 de <5% en los CI <sup>1</sup> (n=87)	Expresión PD-L1 de ≥5% en los CI <sup>1</sup> (n=32)
Cantidad confirmada de pacientes que respondieron al tratamiento evaluados por el CRI	28	19	9
TRO (%) (IC del 95%)	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%
Mediana de DR, meses (rango)	NA (3,7; 16,6+)	NA (3,7; 16,6+)	NA (8,1; 15,6+)

NA = No alcanzado.


+ Valor con censura estadística.


<sup>1</sup> Expresión de PD-L1 en los linfocitos (CI) infiltrantes de tumores.

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.

Revisión Agosto 2019: ORIGINAL.

36

  
 LUIS ALBERTO CRESTA  
 DIRECTOR TECNICO  
 D.N.I.: 48.336.789  
 APODERADO

  
 ANDREA R. MARGARIDE  
 IF-2019-074948725-APN-DGA#ANMAT  
 D.N.I.: 18.139.067  
 APODERADA

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

Tecentriq fue investigado en el estudio IMvigor210 (cohorte 2) (NCT02108652), multicéntrico, abierto, de un único grupo de tratamiento.

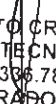
En la cohorte 2 del Estudio 1, Tecentriq fue administrado a 310 pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico que presentaron progresión de la enfermedad durante o después de un régimen de quimioterapia basado en platino o progresión de la enfermedad dentro de los 12 meses de tratamiento con un régimen de quimioterapia neoadyuvante o adyuvante basado en platino. Este estudio excluyó a pacientes con: antecedentes de enfermedad autoinmune, metástasis cerebrales dependientes de corticosteroides o activas, administración de una vacuna atenuada con agentes vivos dentro de los 28 días previos a la incorporación, o administración de agentes inmunoestimuladores sistémicos dentro de las 6 semanas o medicación inmunosupresora sistémica dentro de las 2 semanas previas al ingreso. Los pacientes recibieron una infusión intravenosa de 1.200 mg de Tecentriq cada 3 semanas hasta toxicidad inaceptable o progresión radiográfica o clínica. Las evaluaciones de la respuesta tumoral se realizaron cada 9 semanas durante las primeras 54 semanas y cada 12 semanas en adelante. Los principales criterios de valoración de eficacia incluyeron la tasa de respuesta objetiva (TRO) confirmada, según la estimación de un Comité de revisión independiente (CRI), utilizando los criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos v1.1 (RECIST, por sus siglas en inglés) y la duración de la respuesta (DR).


En este estudio, la mediana de edad fue 66 años, 78% de los pacientes eran hombres y el 91% caucásicos. El 26% de los pacientes tenía carcinoma urotelial que no se había originado en la vejiga y el 78% metástasis viscerales. El 62% presentó una puntuación ECOG de 1 y el 35% un clearance de creatinina <60 ml/min. El 19% experimentó progresión de la enfermedad luego de la quimioterapia previa neoadyuvante o adyuvante basada en platino. El 41% había recibido  $\geq 2$  regímenes sistémicos previos en el contexto metastásico. Al 73% se le administró cisplatino previo, al 26% carboplatino y al 1% otros regímenes basados en platino.

Las muestras de tumor fueron evaluadas en forma prospectiva utilizando el ensayo VENTANA PD-L1 (SP142) en un laboratorio central y los resultados fueron utilizados para definir los subgrupos de los análisis preespecificados. De 310 pacientes, se determinó que el 32% evidenciaba una expresión de PD-L1  $\geq 5\%$ . El 68% restante presentaba una expresión de PD-L1 < 5%.

La Tabla 15 resume la TRO y la mediana de la DR confirmada en todos los pacientes y los dos subgrupos de PD-L1. La mediana de seguimiento de esta cohorte fue de 32,9 meses. En 59 pacientes con progresión de la enfermedad luego de la terapia adyuvante o neoadyuvante, la TRO fue de 22,0% (IC 95%: 12,3%, 34,7%).

Revisión Agosto 2019: ORIGINAL.

  
LUIS ALBERTO CRESTA  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I.: 13.336.789  
APODERADO

  
ANDREA R. MARGARIDE  
D.N.I.: 13.134.067  
APODERADO

37



**Tabla 15.** Resumen de datos de eficacia de la cohorte 2 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 ≥5% en las CI <sup>1</sup> (n=100)
Cantidad de pacientes con respuesta confirmados según la evaluación del CRI	46	20	26
TRO (%) (IC 95%)	14,8% (11,1; 19,3)	9,5% (5,9; 14,3)	26,0% (17,7; 35,7)
Respuesta completa (%)	5,5%	2,4%	12,0%
Respuesta parcial (%)	9,4%	7,1%	14,0%
Mediana de la TRO, meses (rango)	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> )

NA = No alcanzado.

<sup>+</sup> Denota un valor censurado.

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

*Cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico*

*CPCNP no escamoso metastásico sin quimioterapia previa*

La eficacia de Tecentriq con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino se evaluó en IMpower150 (NCT02366143), un estudio multicéntrico, internacional, aleatorizado (1:1:1), abierto en 1202 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 células tumorales (CT) y las células inmunitarias (CI) infiltrantes del tumor de la siguiente manera: CT<sub>3</sub> y cualquier CI vs. CT<sub>0/1/2</sub> y CI<sub>2/3</sub> vs. CT<sub>0/1/2</sub> y CI<sub>0/1</sub>.

Revisión Agosto 2019: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO GRESTA  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I.: 13.336.789  
APODERADO

ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
IF-2019-74948748139067  
APODERADA

38

Los pacientes se aleatorizaron a uno de los siguientes grupos de tratamiento:

Grupo A: Tecentriq 1200 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 1200 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 1200 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 1200 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 sobrevida libre de progresión (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 ORR/DoR en las subpoblaciones tGE-WT e ITT-WT.


En los tres grupos se incluyeron 1202 pacientes de los cuales 1045 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 caucásicos (82%), el 13% eran asiáticos, el 10% eran hispanos y el 2% eran negros. 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.

Revisión Agosto 2019: ORIGINAL.

39

  
LUIS ALBERTO CRESTA  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I.: 18.336.789  
APODERADO

  
IF-2019-~~2019-00000000~~ ANDREA B. MARGARIDA #ANMAT  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
APODERADA

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 16 y en la Figura 1.

**Tabla 16.** 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 centro de revisión independiente (CRI) según 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.

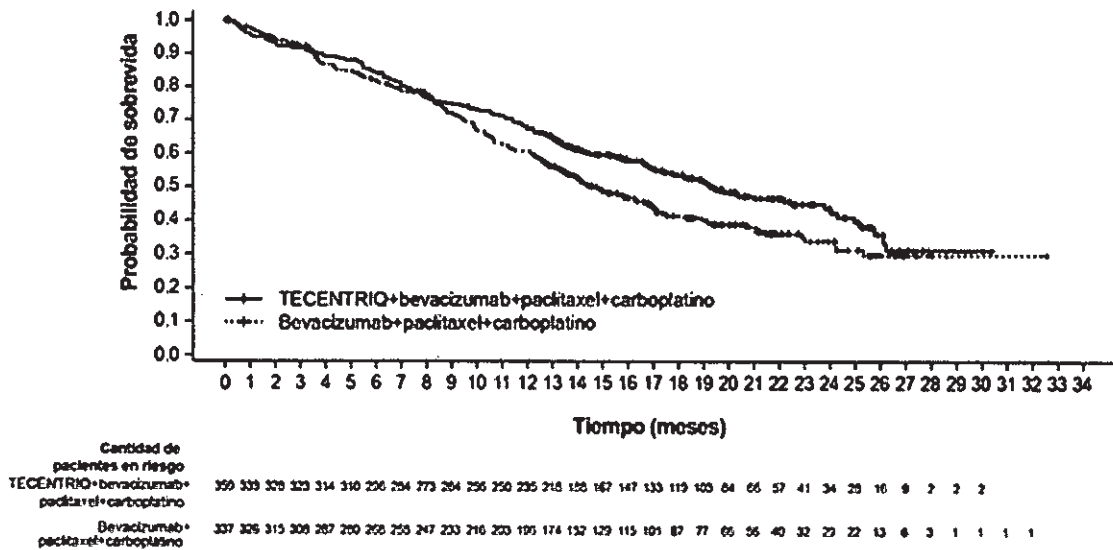
Revisión Agosto 2019: ORIGINAL.

40

LUIS ALBERTO CUESTA  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I.: 13.336.789  
APODERADO

ANDREA R. MARGARIDA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
APODERADA

**Figura 1.** 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).

**CPCNP metastásico previamente tratado**

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 progresaron durante o después de un régimen que contenía 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.

LUIS ALBERTO ORESTA  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I.: 13.334.789  
APODERADO

ANDRÉS BERNARDO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
APODERADA

Los pacientes aleatorizados fueron estratificados según el estado de la expresión de PD-L1 en células inmunes (CI) infiltrantes del tumor según la cantidad de regímenes quimioterápicos previos y la histología. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir Tecentriq por vía intravenosa con una dosis de 1.200 mg cada 3 semanas hasta toxicidad inaceptable o progresión radiográfica o clínica, o docetaxel por vía intravenosa a 75 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas hasta toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad.

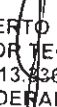
Las evaluaciones tumorales se realizaron cada 6 semanas en las primeras 36 semanas, y cada 9 semanas en adelante. El criterio de valoración de eficacia principal fue la sobrevida global (SG) en los primeros 850 pacientes aleatorizados y la SG en el subgrupo de pacientes con tumores que expresaban PD-L1 (definido como expresión de PD-L1  $\geq 1\%$  en las células tumorales [CT] o células inmunitarias [CI]). Otros criterios de valoración de eficacia incluyeron la SG en todos los pacientes aleatorizados (n=1225), la SG en subgrupos según la expresión de PD-L1, la tasa de respuesta global (ORR) y la sobrevida 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 caucásicos 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.

En la Tabla 17 y en la Figura 2 se presentan los resultados de eficacia.

Revisión Agosto 2019: ORIGINAL.

42

  
LUIS ALBERTO CRESTA  
DIRECTOR TECNICO  
D.N.I.: 13.426.789  
APODERADO

  
ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TECNICA  
IF-2019-7498767-APN-DGA#ANMAT  
APODERADA

**Tabla 17. 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 $p^2$	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
ORR, 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 1225 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 $p^2$	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.

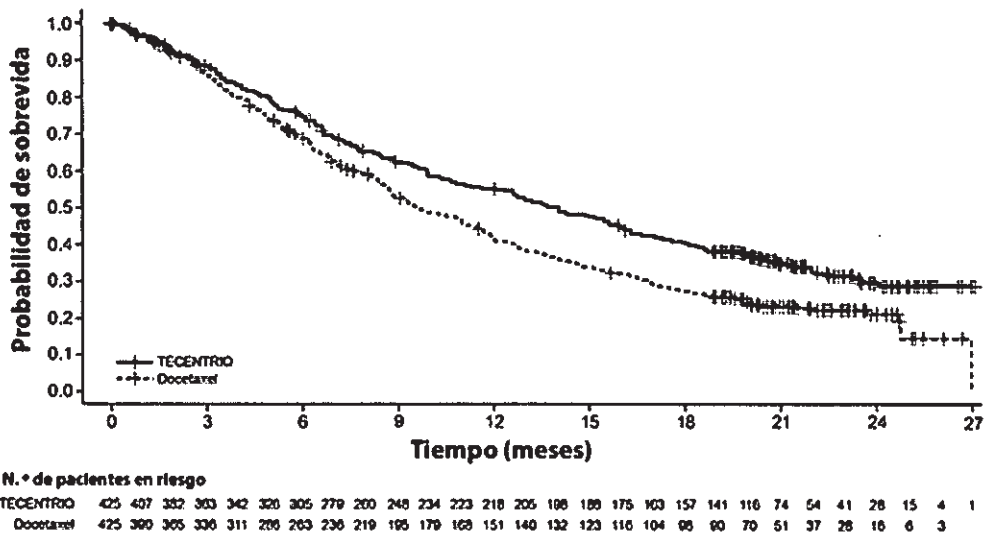
Revisión Agosto 2019: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I.: 13.436.789  
APODERADO

ANDREA R. MARGARIDE  
IF-2009-7404872-ECARIN-DGA#ANMAT  
D.N.I.: 18.139.067  
APODERADA

43

Figura 2. Curvas de Kaplan-Meier de la sobrevida global en los primeros 850 pacientes aleatorizados en el estudio OAK.



Las muestras de tumor 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 preespecificados. De los 850 pacientes, el 16% tenía una expresión de PD-L1 elevada definida como  $\geq 50\%$  de las CT o  $\geq 10\%$  de las CI. En un análisis exploratorio de eficacia de la SG en los subgrupos, realizado en base a la expresión de PD-L1, el cociente de riesgo fue 0,41 (IC 95%: 0,27, 0,64) en el subgrupo con expresión elevada de PD-L1 y 0,82 (IC 95%: 0,68 - 0,98) en los pacientes cuya expresión de PD-L1 era baja.

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 suma del diámetro máximo del tumor al inicio (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 que incluyó 902 pacientes con cáncer de mama triple negativo irresecable localmente avanzado o metastásico que no recibieron quimioterapia previa para la enfermedad metastásica. Los pacientes se estratificaron según la presencia de metástasis en el hígado, tratamiento previo con taxanos y la expresión de PD-L1 en las células inmunitarias (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 (1:1) para recibir infusiones por vía intravenosa de Tecentriq (840 mg) o placebo 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 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 activa o dependiente de corticosteroides. 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.

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%), caucásicos (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 criterios de valoración de eficacia principales fueron la supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada por el investigador en la población de pacientes ITT y con expresión de PD-L1 según RECIST v1.1 y la supervivencia global (SG) en la población ITT. 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 18 y la Figura 3.

Revisión Agosto 2019: ORIGINAL.

45

  
LUIS ALBERTO CRESTA  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I.: 13.336.789  
APODERADO

  
IF-2019-09487257-ANMAT  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
APODERADA



**Tabla 18.** 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 <i>p</i>	<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 células inmunitarias (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.

DOR: duración de la respuesta; IC: intervalo de confianza; NE: no estimable; ORR: tasa de respuesta objetiva; SLP: supervivencia libre de progresión.

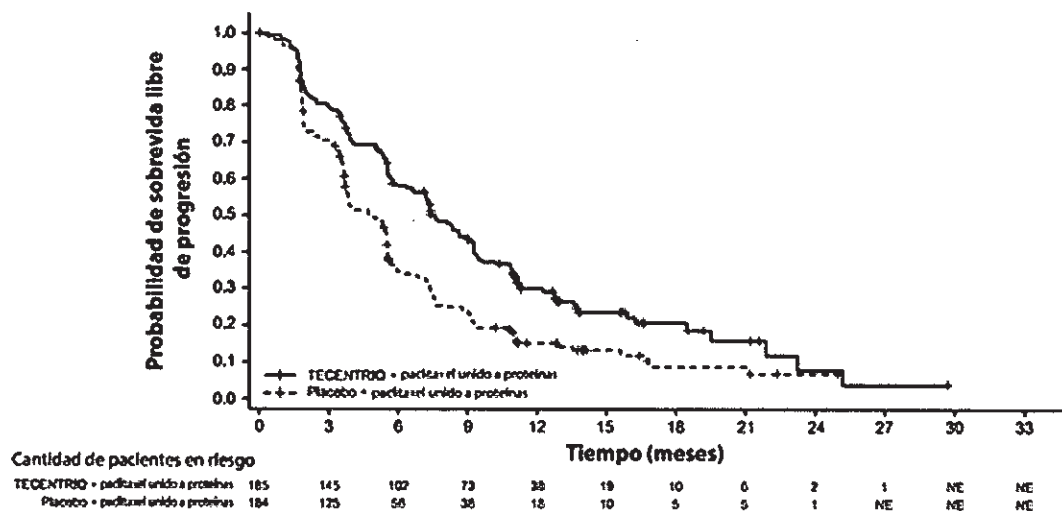
Revisión Agosto 2019: ORIGINAL.

46

LUIS ALBERTO CRESTA  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I.: 13.336.789  
APODERADO

ANDREA R. MARGARIDE  
IF-2019-04948725-APN-DGA#ANMAT  
D.N.I.: 18.139.067  
APODERADA

**Figura 3.** Gráfico de Kaplan-Meier de la sobrevida libre de progresión global en los pacientes del estudio IMpassion130 con expresión de PD-L1  $\geq 1\%$ .



### 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 1200 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 1200 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.

Revisión Agosto 2019: ORIGINAL.

47

LUIS ALBERTO ORESTA  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I.: 13.336.789  
APODERADO

ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
IF-2019-7105872-A-GEN-DGA#ANMAT  
D.N.I.: 18.139.067  
APODERADA



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 ORR y la DoR 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 caucásicos (80%); el 17% asiáticos, el 4% hispano 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 19 y la Figura 4.

**Tabla 19.** Resultados de eficacia del estudio IMpower133.

	Tecentriq con carboplatino y etopósido	Placebo con carboplatino y etopósido
<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 $p^{4,5}$	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 $p^{4,6}$	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*.

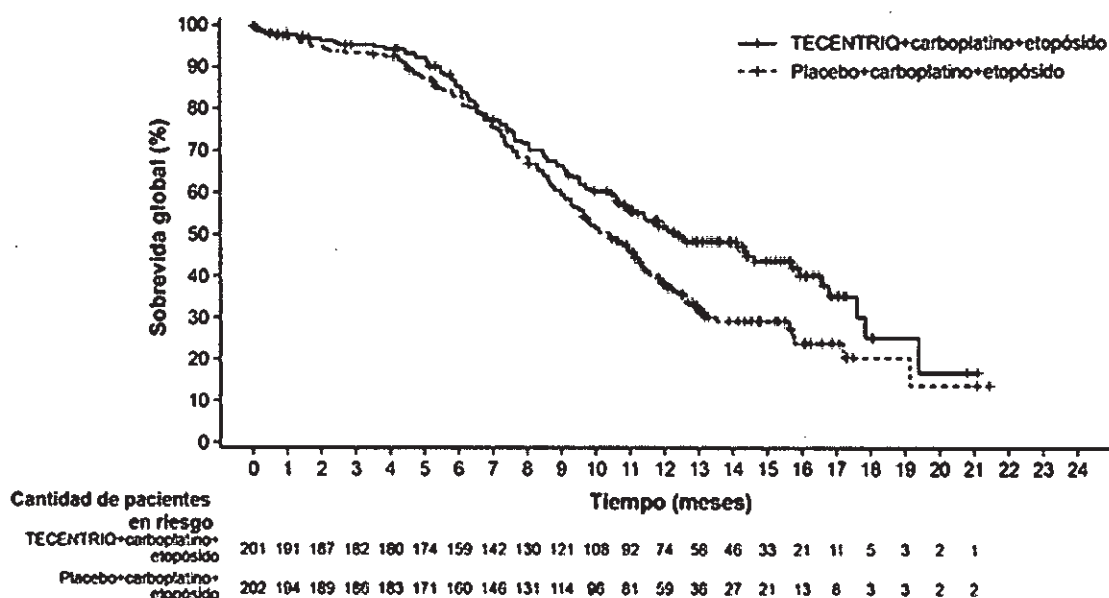
<sup>5</sup>En comparación con los valores asignados de  $\alpha$  de 0,0193 para este análisis preliminar en función del 78% de la información según los límites propuestos por O'Brien Fleming.

<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 4. Gráfico de Kaplan-Meier de la supervivencia global en el estudio IMpower133.



### Inmunogenicidad

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, la inmunogenicidad es un riesgo posible. 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 de base. 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 supervivencia 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.

Revisión Agosto 2019: ORIGINAL.

49

LUIS ALBERTO GRESTA  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I.: 13.336.789  
APODERADO

IF-2019-04948723-APN-DGA#ANMAT  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
APODERADA


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 unión de estos ADA 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.

Revisión Agosto 2019: ORIGINAL.

  
LUIS ALBERTO CRESTA  
FARMACEUTICO  
D.N.I.: 13.336.789  
DIRECTOR TÉCNICO

50  
  
ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
IF-2019-749-BN/25-ABN/159/087  
APODERADA

### ***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 incluyendo la dosis fija 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 estado de equilibrio de 6,9 litros y la vida media terminal de 27 días. El estado de equilibrio se alcanzó después de 6 a 9 semanas, luego de dosis repetidas. 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 disminución máxima media (CV%) respecto al valor inicial de aproximadamente 17% (41%). No obstante, el descenso en el clearance no fue considerado clínicamente relevante.

### ***Poblaciones especiales***

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  $\leq$  LSN y AST  $>$  LSN o bilirrubina  $<$  1,0 a 1,5 x LSN y cualquier AST), el nivel de expresión de PD-L1 o el estado de ECOG no causaron 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), la depuración de atezolizumab en pacientes con anticuerpos antifármaco (ADA) positivos emergentes del tratamiento fue un 25%, 18% y 22% 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.

### ***Población pediátrica***

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

### ***Pacientes de edad avanzada***

De los 2481 pacientes con carcinoma urotelial, cáncer de pulmón y cáncer de mama triple negativo tratados con Tecentriq en estudios clínicos, el 45% tenía 65 años o más y el 11% tenía 75 años o más. No se registraron diferencias globales en la seguridad o la eficacia entre pacientes  $\geq$  65 años y 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. Tampoco se han llevado a cabo ensayos de fertilidad con atezolizumab en animales; no obstante, en un estudio de toxicidad de 26 semanas con dosis repetida en monos *cynomolgus* se incluyó una evaluación de los órganos reproductores en machos y hembras.

Revisión Agosto 2019: ORIGINAL.

51

LUIS ALBERTO CRESTA  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I.: 13.336.789  
APODERADO

IF-2019-74918723-APN-DGA#ANMAT  
ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
APODERADA

Página 69 de 85

La administración semanal de atezolizumab a monos hembras con la dosis máxima evaluada causó un ciclo menstrual irregular y falta 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.

### ***Toxicidad de la reproducción***

No se han realizado estudios de reproducción o teratogenicidad en animales con Tecentriq. La vía de señalización PD-L1 / PD-1 está bien establecida como esencial en la tolerancia materno-fetal y en la sobrevida embrionaria y fetal durante la gestación. Se espera que la administración de Tecentriq tenga un efecto adverso sobre el embarazo y plantea un riesgo para el feto humano, incluyendo embrioletalidad.

### ***Toxicología y 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 transgénicos sin actividad PD-1 (*knock-out*) infectados por *Mycobacterium tuberculosis* tuvieron una sobrevida considerablemente menor en comparación con los controles *wild type*, lo que se correlacionó con un aumento en la proliferación bacteriana y las respuestas inflamatorias en estos animales. Los ratones transgénicos sin actividad PD-L1 y PD-1 (*knock-out*) 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: 4962-6666/2247; Policlínico Dr. G. A. Posadas: 4654-6648, 4658-7777; Hospital General de Niños Dr. Pedro de Elizalde: 4300-2115; 4363-2100/2200 Interno 6217.

LUIS ALBERTO FRESTA  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I.: 13.338.789  
APODERADO

IF-2019-74943725-AR-EDGA#ANMAT  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 8.139.067  
APODERADA



## Observaciones particulares

### *Período de validez*

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

Este producto no tiene conservantes. Administrar de inmediato una vez preparado. Si la solución para infusión diluida de Tecentriq no es utilizada de inmediato, puede guardarse:

- a temperatura ambiente, durante no más de 6 horas desde el momento de la preparación. Esto incluye el almacenamiento de la bolsa de infusión a temperatura ambiente y el tiempo de administración de la infusión;
- refrigerado, a 2°C - 8°C durante no más de 24 horas.

No congelar. No agitar.

### *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 “Período de validez”.

### *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 2019: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I.: 13.336.789  
APODERADO

ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
APODERADA  
IF-2019-7490725-APN-DGA#ANMAT

53

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

***Preparación y administración***

***Preparación***

Inspeccionar el producto visualmente para identificar la presencia de partículas o alteración en el color antes de administrar siempre que las características de la solución y el envase así lo permitan. Tecentriq es una solución de incolora a levemente amarilla.

Desechar el vial si la solución está turbia, decolorada o contiene partículas. No agitar el vial.

Preparar la solución para infusión de la siguiente manera:

- Seleccione el vial (o los viales) correspondiente(s) en función de la dosis indicada.
- Extraer el volumen requerido de Tecentriq del vial (o los viales).
- Diluir en 250 ml en una bolsa de infusión de cloruro polivinilo (PVC, por sus siglas en inglés), polietileno (PE) o poliolefina (PO) que contenga cloruro de sodio para inyección al 0,9%, Farmacopea de EE. UU. (USP, por sus siglas en inglés).
- Diluir sólo en cloruro de sodio para inyección al 0,9%, USP.
- Mezclar la solución diluida invirtiendo la bolsa de infusión lentamente. No agitar.
- Desechar los viales usados o vacíos de Tecentriq.

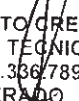
La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

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.

Revisión Agosto 2019: ORIGINAL.

  
LUIS ALBERTO CRESTA  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I.: 13.386.789  
APODERADO

  
ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
IF-2019-749487353-AN-DGA#ANMAT  
APODERADA

54

**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.

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

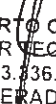
**Importado por:** Productos Roche S. A. Q. e I.  
Rawson 3150, Ricardo Rojas, Tigre,  
Provincia de Buenos Aires, Argentina  
Director Técnico: Luis A. Cresta, Farmacéutico.

*Fecha de última revisión:* Agosto 2019.

*(RI+ND (840 mg) +NI (IMpower150)+NI (IMpower130)+NI (IMpassion130)+FDA (03/2019)+CDS 5.0C+CDS 6.0C+CDS 7.0C+CDS 8.0P+CDS 9.0P+CDS 10.0C+CDS 14.0C+CDS 12.0P+CDS 13.0P+CDS 15.0C).*

**Revisión Agosto 2019: ORIGINAL.**

55

  
LUIS ALBERTO CRESTA  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I.: 13.336.789  
APODERADO

  
ANDREA R. MARGARIDE  
IF-2019-074948725-AN-DGA#ANMAT  
D.N.I.: 18.139.067  
APODERADA



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2019 - Año de la Exportación

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

**Número:**

**Referencia:** EX-2019-48125453- ROCHE -Prospectos - Certificado N58461

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 65 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.08.26 18:16:50 -0300'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.08.26 18:16:52 -0300'

**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 algún efecto adverso, mencionado 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 efectos adversos.
5. Conservación de Tecentriq.
6. Contenido del envase e información adicional.

~~Revisión Agosto 2019 con control de cambios~~

Revisión Agosto 2019: ORIGINAL

LUIS ALBERTO GIESA  
FARMACÉUTICO  
D.N.I. 13.336.789  
DIRECTOR TÉCNICO

1

0

*[Firma]*  
ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
IF-2019-1748135-867-APN-DGA#ANMAT  
APODERADA



## 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.

### ¿Qué es Tecentriq?

Tecentriq es un medicamento de venta bajo receta archivada que se utiliza para tratar:

- **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 ser utilizado con bevacizumab y los medicamentos quimioterápicos carboplatino y paclitaxel como su primer tratamiento cuando su cáncer de pulmón:
    - se ha diseminado o ha crecido, y
    - es un tipo de cáncer de pulmón denominado CPCNP “no escamosas”,
    - su tumor no presenta la anomalía del gen “EGFR” o “ALK”.
  - Tecentriq puede ser utilizado en monoterapia cuando su cáncer de pulmón:
    - se ha diseminado o ha crecido, y
    - ha probado la quimioterapia que contiene platino y no funcionó o ya no está funcionando adecuadamente;
    - si su tumor presenta un gen “EGFR” o “ALK” anormal, 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 o 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).**

Revisión Agosto 2019: ORIGINAL

LUIS ALBERTO GRETA  
FARMACEUTICO  
D.N.I.: 18.336.789  
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA RAMARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
IF-2019-708822-APN-DGA#ANMAT  
APODERADA

IF-2019-74948725-APN-DGA#ANMAT



**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.

Se desconoce si Tecentriq es seguro y eficaz en niños.

**¿Cómo actúa Tecentriq?**

Tecentriq se une a una proteína específica en el cuerpo llamada "PD-L1", la cual hace que el sistema inmune del cuerpo no cumpla su función plenamente. Al unirse a esta proteína, Tecentriq ayuda al sistema inmune a poder luchar contra el cáncer.

**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 recibir Tecentriq, informe a su médico acerca de otras patologías que pudiera tener, incluso 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.
- 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.

Revisión Agosto 2019: ORIGINAL.

3

  
LUIS ALBERTO CRESTA  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I.: 13.836.789  
APODERADO

  
ANDREA R. MARGARIDE  
IF-2019-7401675-APN-DGA#ANMAT  
D.N.I.: 18.139.067  
APODERADA

**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.

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

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

- Inicio o empeoramiento de la tos.
- Dificultad para respirar.
- Dolor de 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 abdomen.
- Somnolencia.
- Orina oscura (del color del té).
- Mayor susceptibilidad a sangrados o a la formación de moretones.
- Falta de apetito.

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


- Diarrea (heces blandas) o movimientos intestinales más frecuentes de lo habitual.
- Sangre o mucosidad en heces o heces oscuras, alquitranosas o pegajosas.
- Dolor intenso o sensibilidad en el área del estómago (abdomen).

Problemas con las glándulas hormonales (especialmente, la glándula hipofisaria, tiroidea, suprarrenal y el páncreas). Los signos y síntomas que indican que sus glándulas hormonales no están funcionando adecuadamente pueden incluir:

- Dolores de cabeza que no desaparecen o inusuales.
- Cansancio extremo.
- Aumento o pérdida de peso.
- Mareos o desmayos.
- Mayor sensación de hambre o sed que lo usual.
- Pérdida de cabello.
- Cambios en el humor o la conducta, como disminución del deseo sexual, irritabilidad u olvidos.
- Sensación de frío.
- Constipación.
- Voz ronca.
- Mayor frecuencia de micción.
- Náuseas o vómitos.
- Dolor en el área del estómago (abdomen).

Revisión Agosto 2019: ORIGINAL.

4

  
LUIS ALBERTO CRESTA  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I.: 13.336.789  
APODERADO

  
ANDREA R. MARGARIDE  
COORDINADORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
APODERADA .

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

- Debilidad muscular severa.
- Entumecimiento u hormigueo en manos o pies.
- Confusión.
- Visión borrosa, visión doble u otros trastornos de la visión.
- Cambios en el humor o la conducta.
- Sensibilidad extrema a la luz.
- Rigidez en el cuello.
- Dolor o enrojecimiento de 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 símil gripe.
- Dolor al orinar, micción frecuente o dolor de espalda.

Reacciones severas a la infusión. Los signos y síntomas pueden incluir:

- Escalofríos o temblores.
- Prurito o erupción cutánea.
- Sofocos.
- Dificultad para respirar o sibilancia.
- Hinchazón de rostro o labios.
- Mareos.
- Fiebre.
- Sensación de desmayo
- Dolor de espalda o cuello.

Reacciones adversas inmunorelacionadas:


- Miocarditis inmunorelacionada
- Nefritis inmunorelacionada.
- Miositis inmunorelacionada.


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 efectos secundarios severos.

#### 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.

Revisión Agosto 2019: ORIGINAL

  
LUIS ALBERTO CRESTA  
FARMACEUTICO  
D.N.I.: 13.336.789  
DIRECTOR TECNICO

5  
  
ANDREA R. MARGARIDE  
IF-2019-04948725-ARNA  
D.N.I.: 15.139.067  
APODERADA



## Niños y adolescentes

No se dispone de información sobre su uso en este grupo de edad.

## Embarazo, lactancia y métodos anticonceptivos

### *Anticoncepción*

Si está en edad fértil, debe utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Tecentriq y, por lo menos, hasta 5 meses después de recibir la última dosis.

### *Embarazo*

- Informe a su médico si está embarazada, si supone que puede estarlo o si pretende quedar embarazada.
- No utilice Tecentriq si está embarazada, a menos que su condición clínica requiera tratamiento con atezolizumab indicado por su médico. Esto se debe a que se desconoce el efecto de Tecentriq en embarazadas y existe la posibilidad de que el medicamento le produzca daño a su bebé antes de nacer.
- Si queda embarazada durante el tratamiento con Tecentriq, informe a su médico lo antes posible.

### *Lactancia*

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.

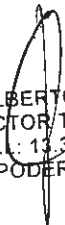
## 3. CÓMO ES EL TRATAMIENTO CON TECENTRIQ

Su médico le administrará Tecentriq directo en su vena a través de una línea intravenosa (IV) durante 30 a 60 minutos.

- Tecentriq suele administrarse cada 2, 3 o 4 semanas.
- Su médico determinará cuántos tratamientos necesita.
- Su médico analizará su sangre para identificar ciertos efectos secundarios.
- Si debe faltar a alguna de las visitas, comuníquese con su médico de inmediato para reprogramarla.

Revisión Agosto 2019: ORIGINAL.

6

  
LUIS ALBERTO CRESTA  
DIRECTOR TECNICO  
D.N.I.: 13.336.789  
APODERADO

  
ANDREA R. MARGARIDE  
D.N.I.: 18.139.067  
APODERADA

#### 4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Tecentriq puede causar efectos secundarios serios, entre ellos:

- Consulte "*Qué información necesita saber antes de recibir Tecentriq*"

Los efectos secundarios más frecuentes de Tecentriq cuando se utiliza solo incluyen:

- Sensación de cansancio o debilidad.
- Náuseas.
- Tos.
- Falta de aire.
- Falta de apetito.

Los efectos secundarios más frecuentes de Tecentriq en personas con cáncer de pulmón con otros medicamentos para el cáncer incluyen:

- Sensación de cansancio o debilidad.
- Náuseas.
- Caída del cabello.
- Estreñimiento.
- Diarrea.
- Falta de apetito.

Los efectos secundarios más frecuentes con Tecentriq cuando se lo utiliza para el tratamiento del cáncer de mama triple negativo con paclitaxel albúmina incluyen:

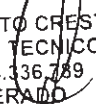
- Caída del cabello.
- Adormecimiento o cosquilleo en manos o pies.
- Cansancio.
- Náuseas.
- Diarrea.
- Niveles bajos de glóbulos rojos (anemia).
- Estreñimiento.
- Tos.
- Dolor de cabeza.
- Niveles bajos de glóbulos blancos.
- Vómitos.
- Disminución del apetito.

Tecentriq podría causar perturbación de la fertilidad en las mujeres, comprometiendo así la posibilidad de procrear. Hable con su médico si le preocupa este tema.

Este listado no incluye todos los posibles eventos adversos de Tecentriq. Para obtener más información, consulte con su médico a fin de que lo asesore sobre los mismos.

Revisión Agosto 2019: ORIGINAL.

7

  
LUIS ALBERTO CRESTA  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I.: 13.336.789  
APODERADO

  
ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
IP-2019-1841875-APN-DGA#ANMAT  
APODERADA

### **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).

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: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234.

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

Los medicamentos muchas veces son indicados para otros fines distintos de los enumerados en la Información para el Paciente. Si desea recibir más datos sobre Tecentriq, hable con su médico. Puede pedirle que le facilite la información sobre Tecentriq dirigida a 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.

Revisión Agosto 2019: ORIGINAL.

8

  
LUIS ALBERTO CRESTA  
DIRECTOR TECNICO  
D.N.I.: 13.336.789  
APODERADO

  
ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TECNICA  
IF-2019-18139067-APN-DGA#ANMAT  
APODERADA

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.


*Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234.*

*Fecha de última revisión: Agosto 2019.*

*(RI+ND (840 mg) +NI (IMpower150)+NI (IMpower130)+NI (IMpassion130)+FDA (03/2019)+CDS 5.0C+CDS 6.0C+CDS 7.0C+CDS 8.0P+CDS 9.0P+CDS 10.0C+CDS 14.0C+CDS 12.0P+CDS 13.0P+CDS 15.0C).*

Revisión Agosto 2019: ORIGINAL.

9

  
LUIS ALBERTO CRESTA  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I.: 13.336.789  
APODERADO

  
ANDREA R. BARRIOS  
DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
APODERADA





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2019 - Año de la Exportación

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

**Número:**

**Referencia:** EX-2019-48125453- ROCHE -Inf pacientes - Certificado N58461

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 12 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.08.26 18:17:07 -0300'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.08.26 18:17:08 -0300'

## PROYECTO DE RÓTULOS Y ENVASES

### Envase secundario

*Estuche: envase con 1 vial*

**Tecentiq®  
Atezolizumab**

**Roche**

Expendio bajo receta archivada

(1.200 mg/20 ml)  
Concentrado para solución para infusión intravenosa

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.

**Posología y formas de administración:** véase prospecto de envase.

**Vía de administración:** infusión intravenosa.

**Forma farmacéutica:** concentrado para solución para infusión intravenosa.

**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.**

Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños.

**Fecha de vencimiento:** ...


**Lote N°:** ...


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

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

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

Revisión Agosto 2019: ORIGINAL.

  
LUIS ALBERTO CRESTA  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I.: 13.236.789  
APODERADO

  
ANDREA MARGARITA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
APODERADA

**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.

*Fecha de última revisión: Agosto 2019.*

**Revisión Agosto 2019: ORIGINAL.**

  
LUIS ALBERTO CRESTA  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I.: 11.136.789  
APODERADO

  
ANDREA MARGARITA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
APODERADA

Página 8 de 85



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2019 - Año de la Exportación

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

**Número:**

**Referencia:** EX-2019-48125453- ROCHE - Rotulo secundario 1200 mg - Certificado N58461

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.08.26 18:17:19 -0300'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR,  
ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,  
serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.08.26 18:17:20 -0300'

## PROYECTO DE RÓTULOS Y ENVASES

### Envase secundario

*Estuche: envase con 1 vial*

**Tecentriq®  
Atezolizumab**

**Roche**

Industria suiza  
Expendio bajo receta archivada

**840 mg/14 ml  
Concentrado para solución para infusión intravenosa**

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.

**Posología y formas de administración:** véanse Prospecto Información para el Profesional e Información para el Paciente.

**Vía de administración:** infusión intravenosa.

**Forma farmacéutica:** concentrado para solución para infusión intravenosa.

**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.**

Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños.

**Fecha de vencimiento: ...**

**Lote N°: ...**

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

Revisión Agosto 2019: ORIGINAL.

  
LUIS ALBERTO CRESTA  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I. 43.336.789  
APODERADO

  
ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I. 15.139.067  
IF-2019-74928725-APN-DGA#ANMAT

1

**Elaborado 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.

*Fecha de última revisión:* Agosto 2019.

Revisión Agosto 2019: ORIGINAL.

2

LUIS ALBERTO CRESTA  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.A. 12.376.788  
APODIADA

ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.A. 12.197.4948  
APODIADA  
725-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2019 - Año de la Exportación

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

**Número:**

**Referencia:** EX-2019-48125453- ROCHE - Rotulo secundario 840 mg - Certificado N58461

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.08.26 18:17:31 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR,  
ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,  
serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.08.26 18:17:32 -03'00'

## PROYECTO DE RÓTULOS Y ENVASES

### Envase primario

1 vial con 20 ml de concentrado para solución para infusión intravenosa.

Tecentriq®  
Atezolizumab

Roche

1200 mg/20 ml  
Concentrado para solución para infusión intravenosa

El vial debe conservarse en heladera entre 2°C y 8°C en el envase original para protegerlo de la luz.  
No congelar. No agitar.

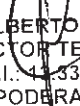
Fecha de vencimiento: ...

Lote N°: ...

Fecha de última revisión: Agosto 2019.

Revisión Agosto 2019: ORIGINAL.

1

  
LUIS ALBERTO CRESTA  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I.: 4.336.789  
APODERADO

  
ANDREA MARGARITA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
APODERADA





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2019 - Año de la Exportación

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

**Número:**

**Referencia:** EX-2019-48125453- ROCHE - Rotulo primario 1200 mg - Certificado N58461

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.08.26 18:17:44 -0300'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.08.26 18:17:45 -0300'

## PROYECTO DE RÓTULOS Y ENVASES

### Envase primario

1 vial con 14 ml de concentrado para solución para infusión intravenosa.

**Tecentriq®**  
**Atezolizumab**

**Roche**

**840 mg/14 ml**  
**Concentrado para solución para infusión intravenosa**

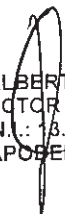
El vial debe conservarse en heladera entre 2°C y 8°C en el envase original para protegerlo de la luz.  
No congelar. No agitar.

**Fecha de vencimiento: ...**

**Lote N°: ...**

*Fecha de última revisión: Agosto 2019.*

Revisión Agosto 2019: ORIGINAL.

  
LUIS ALBERTO CRESTA  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I.: 13.336.789  
APODERADO

  
ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 19.039.067  
APODERADA  
IF-2019-03248725-APN-DGA#ANMAT

1



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2019 - Año de la Exportación

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

**Número:**

**Referencia:** EX-2019-48125453- ROCHE - Rotulo primario 840 mg - Certificado N58461

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.08.26 18:17:57 -0300'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR,  
ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,  
serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.08.26 18:17:58 -0300'