

Guía para Cuidadores



Es importante estar al tanto de todo lo que puede suceder cuando cuidas a un ser querido. Es fundamental que tú también te cuides.

Esta guía te ayudará a estar al tanto de todo lo que debes saber. También puedes visitar nuestro sitio web [TECENTRIQ.com](https://www.tecentriq.com) para obtener más información.

Consulta la Información de Prescripción completa para ver Indicaciones e Información Importante de Seguridad.

© 2021 Genentech USA, Inc. Todos los derechos están reservados. M-US-00012086(v1.0)



ÍNDICE

Si deseas obtener más información sobre algún tema en particular, haz clic en la sección correspondiente:

TU ROL COMO CUIDADOR	3
CÓMO COMENZAR	4
CÓMO BRINDAR AYUDA PRÁCTICA	4
CÓMO BRINDAR APOYO EMOCIONAL	5
LA IMPORTANCIA DE LA COMUNICACIÓN	6
CÓMO CUIDARTE A TI MISMO	7
EQUIPO DE ATENCIÓN MÉDICA	8
TODO LO QUE NECESITAS SABER SOBRE TECENTRIQ	9
¿QUÉ ES UNA INFUSIÓN INTRAVENOSA (IV)?	9
PREPARACIÓN PARA LA TERAPIA DE INFUSIÓN	10
RECURSOS FINANCIEROS	11
GENENTECH PATIENT FOUNDATION	11
PROGRAMA TECENTRIQ ACCESS SOLUTIONS	11
PROGRAMA DE ASISTENCIA DE COPAGO DE TECENTRIQ	12
RECURSOS ADICIONALES	13
CÓMO OBTENER AYUDA	13
SEGUIMIENTO DE INFORMACIÓN CLAVE	14
PRÓXIMAS CITAS	14
NOTAS	15



TU ROL COMO CUIDADOR

Si estás leyendo esto, es porque has decidido cuidar de tu ser querido para garantizar que reciba la atención y el apoyo que necesita a fin de enfrentar lo que se viene. Gracias por acompañar a tu ser querido.

Esta guía provee consejos sobre cómo mantenerse fuerte a la hora de ayudar. También proporciona sugerencias y enlaces a sitios web con información y recursos que pueden ser útiles para aplicar a tu rol de cuidador.

Esta guía no pretende sustituir las conversaciones con un médico. Funciona como un recurso para proveer información.



Para obtener más información sobre los resultados de los ensayos clínicos de TECENTRIQ, visita [TECENTRIQ.com](https://www.tecentriq.com)



El uso de TECENTRIQ no está aprobado para niños.

Consulta la **Información de Prescripción completa** para ver **Indicaciones e Información Importante de Seguridad**.

© 2021 Genentech USA, Inc. Todos los derechos están reservados. M-US-00012086(v1.0)



CÓMO COMENZAR

CÓMO BRINDAR AYUDA PRÁCTICA

Como parte de tu rol de cuidador, es posible que tengas que ayudar a tu ser querido con las actividades que realiza todos los días. Entre estas actividades, podrían incluirse tanto tareas físicas, como ayuda para encontrar información cuando la necesite.



Ayuda con actividades relacionadas con el tratamiento:

- Organizar y coordinar citas
- Mantener un registro de los posibles efectos secundarios
- Notificar los posibles problemas al equipo de atención médica
- Mantener la comunicación con otros miembros de la familia y amigos



Ayuda con las actividades diarias:

- Encargarse de las compras y la preparación de las comidas
- Limpiar la casa
- Ayudar a tu ser querido a ir al baño
- Asistirlo a la hora de bañarse, asearse o vestirse
- Lavar la ropa
- Asegurarse de pagar las cuentas
- Encargarse del traslado a las citas médicas
- Colaborar en el cuidado de los niños



Recopilación de información:

- Ser un par de ojos y oídos extra para tu ser querido. Hacer preguntas importantes y recopilar la información
- Notar cualquier cambio en los síntomas o los efectos secundarios
- Mantener un registro de la información médica y la documentación
- Supervisar el seguimiento de las instrucciones y los consejos sobre el tratamiento del equipo de atención médica



CÓMO COMENZAR



CÓMO BRINDAR APOYO EMOCIONAL

Por supuesto, ayudar a tu ser querido en las actividades diarias es importante, pero acompañarlo y proveerle apoyo emocional también lo es.

- Intenta mantener una actitud positiva; es beneficioso para ti y para tu ser querido
- Pasen tiempo de calidad juntos
- Hagan cosas que les recuerden que tienen una relación independientemente del diagnóstico de tu ser querido
- Recomiéndale a tu ser querido que haga cosas que le gusten, siempre que sea factible y estén dentro del límite de sus posibilidades



ENLACES ÚTILES:

Es importante que sepas cómo acompañar a tu ser querido. Puedes encontrar información general útil aquí: <https://www.caregiver.org/spanish/>

Los enlaces a sitios web de terceros se proveen únicamente para tu comodidad y con fines informativos. Genentech no se hace responsable de la veracidad de la información presente en los sitios web de terceros, ni la recomienda o la avala. La información presente en los sitios web de terceros no tiene la intención de sustituir los consejos de un médico. La utilización de los sitios web de terceros corre bajo el riesgo del usuario, y está sujeta a los términos y condiciones de uso de estos sitios.



CÓMO COMENZAR

LA IMPORTANCIA DE LA COMUNICACIÓN

A veces, solamente el estar ahí para hablar y escuchar puede marcar una gran diferencia. Cuanto más sepas sobre tu ser querido y sobre cómo se siente, mejor preparado estarás para ayudarlo.



Estas son algunas opciones para iniciar una conversación saludable:

- Preguntar si es un buen momento para hablar
- Escuchar sin interrumpir
- Pensar lo que quieres decir con anticipación
- Recordar que siempre puedes volver a hablar sobre el tema
- No repetir la frase "Todo saldrá bien"
- Decir lo que sientes



ENLACES ÚTILES:

Aquí encontrarás más consejos para mantener una buena comunicación con tu ser querido: [caregiver.org/spanish](https://www.caregiver.org/spanish)



Consulta la **Información de Prescripción completa** para ver **Indicaciones e Información Importante de Seguridad**.

© 2021 Genentech USA, Inc. Todos los derechos están reservados. M-US-00012086(v1.0)



CÓMO COMENZAR

CÓMO CUIDARTE A TI MISMO

Cuando asumas el rol de cuidador, estarás enfocado en el diagnóstico y el tratamiento de tu ser querido. Mientras te haces cargo de su estado de salud, es igual de importante que tengas en cuenta el tuyo.

A continuación presentamos algunos consejos para que cuides tu salud y no te sientas abrumado:



- Hazte controles frecuentes con el médico
- Reconoce tus límites y sé realista sobre el tiempo y la energía que puedes brindar



- Usa una libreta para organizar tus pensamientos y crear recuerdos



- Tómate tiempo para relajarte y hacer algo que te guste
- No te exijas demasiado; piensa en todas las cosas buenas que estás haciendo por tu ser querido
- Piensa en rutinas que puedan mejorar tu estado de ánimo y energía



- No tengas miedo de pedir ayuda; tu familia o tus amigos pueden ser tu primer recurso
- Considera unirse a un grupo de apoyo o hablar con un psicólogo



ENLACES ÚTILES:

El diagnóstico de tu ser querido afecta a todos: asegúrate de cuidar tu salud. En este enlace puedes encontrar información sobre todo lo que conlleva ser un cuidador: caregiver.org/spanish



CÓMO COMENZAR

EQUIPO DE ATENCIÓN MÉDICA

Es posible que tu ser querido tenga acceso a muchos proveedores de atención médica (PAM). Puede que este equipo de atención médica no solo incluya a su oncólogo. Como parte del equipo, también pueden incluirse algunos o todos los PAM que se detallan a continuación. Estos pueden cambiar durante el tratamiento.



Médico de Atención Primaria

El médico al que acude tu ser querido para realizarse controles frecuentes. Tu ser querido también puede tener consultas con este médico si experimenta cambios en el cuerpo que requieran atención médica. Este profesional puede derivar a tu ser querido a otro especialista si es necesario.



Enfermero o Enfermero Guía

Un profesional que acompaña a los pacientes en su tratamiento y que puede responder preguntas sobre los programas de apoyo, incluidas las opciones de asistencia financiera.



Trabajador Social

Un profesional que ayuda a abordar algunos desafíos que enfrentan los pacientes.



Nutricionista

Un profesional que ayuda a los pacientes con sus necesidades de alimentación. Estos profesionales suelen ayudar mucho a pacientes con enfermedades crónicas.



Psicólogo/Terapeuta/Consejero

Un profesional que ayuda a los pacientes a lidiar con problemas emocionales o psicológicos y los acompaña durante todo el proceso del tratamiento.



Asistente de Atención Médica en el Hogar

Un profesional autorizado que asiste a los pacientes en sus hogares con las tareas de cuidado personal. Este profesional ayuda a los pacientes a bañarse, vestirse y a realizar otras actividades de la vida diaria.



LO QUE DEBES SABER SOBRE TECENTRIQ

¿QUÉ ES LA INFUSIÓN INTRAVENOSA (IV)?

Muchos medicamentos se administran mediante un proceso denominado infusión intravenosa. Esta terapia consiste en la administración de medicamentos directamente en el torrente sanguíneo del paciente. A continuación se presenta una breve descripción de cómo funciona el proceso de infusión:

PREPARACIÓN PARA LA TERAPIA DE INFUSIÓN:



Llegada a un centro para realizar la infusión

Es posible que tu ser querido deba dirigirse al consultorio de su médico, a un hospital, a una clínica o a un centro de terapia de infusión ambulatoria. Solicita información al equipo de atención médica sobre los centros de terapia de infusión en la zona.



Ponerse cómodo

Tu ser querido se sentará en una silla para recibir la infusión. Según el tratamiento, las infusiones pueden tardar unos minutos o, a veces, varias horas. La primera sesión de infusión de TECENTRIQ dura alrededor de 60 minutos. En función de la respuesta de tu ser querido a esta primera infusión, es posible que las demás sesiones de infusión de TECENTRIQ duren 30 minutos. Pregúntale al equipo de atención médica de tu ser querido cómo serán las próximas sesiones.



Preparación para el tratamiento

Se insertará una sonda estrecha denominada catéter en la vena del paciente, probablemente en el brazo o la mano. El catéter se inserta con una aguja, que se retira una vez que se haya colocado el catéter.



Comienzo de la infusión

El catéter estará conectado a una bolsa de plástico con medicamentos, lo que permitirá el suministro de medicamentos en el torrente sanguíneo del paciente. Este suministro estará regulado por medio de una máquina denominada bomba de infusión.



Planeamiento de la próxima cita

Según el tratamiento, la administración de medicamentos puede ser diaria, semanal o mensual. La administración de TECENTRIQ puede ser cada 2, 3 o 4 semanas. Algunos tratamientos presentan ciclos en los que se detiene la administración de medicamentos. El calendario de administración depende de la enfermedad de tu ser querido y de los medicamentos recetados. Te recomendamos que utilices un calendario para guardar un registro de las próximas fechas de terapia de infusión.



¿Qué se recomienda para que el proceso de infusión sea lo más cómodo posible?

Consulta la página 10.



LO QUE DEBES SABER SOBRE TECENTRIQ

PREPARACIÓN PARA LA TERAPIA DE INFUSIÓN

Si acompañas a tu ser querido a las citas de terapia de infusión, a continuación te compartimos algunos consejos para que el tiempo pase más rápido y ambos se sientan más cómodos.



Manténganse entretenidos

Un dispositivo electrónico personal, un libro, un crucigrama o un juego de cartas puede hacer que el tiempo pase más rápido durante la terapia.



Lleva abrigo o mantas

Los pacientes que reciben terapia de infusión suelen tener frío durante el tratamiento. Lleva una manta calentita, una bufanda abrigada o un abrigo adicional.



Lleva alimentos y bebidas

Tú o tu ser querido pueden tener hambre o sed durante la terapia de infusión. Ten un refrigerio ligero y una botella de agua a mano, en caso de que los necesiten. Es recomendable que hables con el proveedor de atención médica antes de comer o beber durante las sesiones de infusión.



Lleva una libreta o esta guía

Puedes utilizar el espacio en blanco de esta guía para tomar notas y escribir lo que tú o tu ser querido quieran preguntarle al equipo de atención médica.



RECURSOS FINANCIEROS



Si tú o tu ser querido están preocupados por la financiación de TECENTRIQ, podemos ayudarles a entender las opciones de asistencia. Podemos averiguar los costos del tratamiento o ayudarlos a buscar opciones de asistencia para el pago del tratamiento.

GENENTECH PATIENT FOUNDATION

Genentech Patient Foundation les brinda asistencia a las personas, independientemente de si tienen o no un seguro de salud. Para obtener más información, llama a un Especialista de la Fundación al **(888) 941-3331** o visita **GenentechPatientFoundation.com**.

Para ser elegible para recibir medicamentos gratis de Genentech a través de Genentech Patient Foundation, los pacientes con seguro que tienen cobertura para sus medicamentos deben buscar otros programas de asistencia financiera, en caso de que estén disponibles, y cumplir con ciertos requisitos relacionados con los ingresos. Los pacientes que no tienen seguro y los pacientes con seguro pero sin cobertura para sus medicamentos deben cumplir otros requisitos relacionados con los ingresos.

PROGRAMA TECENTRIQ ACCESS SOLUTIONS

El programa TECENTRIQ Access Solutions tiene como objetivo ayudar a los pacientes a obtener los medicamentos de Genentech recetados por sus médicos.

Si visitas **Genentech-Access.com/TECENTRIQ/patients**, podrás:

- Conocer los servicios que ofrecemos
- Manejar expectativas
- Comenzar a aprovechar la asistencia para pacientes



RECURSOS FINANCIEROS

PROGRAMA DE ASISTENCIA DE COPAGO DE TECENTRIQ

El programa TECENTRIQ Access Solutions puede derivarte al Programa de Asistencia de Copago de TECENTRIQ. Además, puede ayudarte con la financiación de los gastos de bolsillo para tus medicamentos TECENTRIQ, en caso de que seas elegible.

<p>SIN</p> <p>REQUISITOS DE INGRESOS</p>	<p>PAGA SOLO</p> <p>\$5</p> <p>POR LOS MEDICAMENTOS TECENTRIQ</p>	<p>\$25 mil</p> <p>DE LÍMITE DE BENEFICIOS ANUALES POR PRODUCTO DE GENENTECH</p>
---	--	---

No necesitas ninguna tarjeta física; los pacientes solo deben presentar su Identificación de Miembro.

Para obtener más información sobre el Programa de Asistencia de Copago de TECENTRIQ, llama al (855) MY-COPAY (855-692-6729) o visita copayassistancenow.com.

El Programa de Asistencia de Copago de TECENTRIQ es válido SOLO para pacientes con un seguro comercial que tengan una prescripción vigente de una indicación aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) para un medicamento de Genentech. No son elegibles los pacientes cuyos seguros sean Medicare, Medicaid o cualquier otro programa del gobierno federal o estatal que pague sus medicamentos.

En conformidad con el Programa, el paciente deberá pagar un copago. Una vez alcanzado el máximo de beneficios del Programa, el paciente será responsable de todos los gastos de bolsillo.

Todos los participantes son responsables de notificar la recepción de los beneficios del Programa, según lo indique la aseguradora o lo exija la ley. Las partes no pueden solicitar el reembolso de todos o parte de los beneficios recibidos a través de este Programa. El programa solo es válido en Estados Unidos y en los territorios de Estados Unidos. El Programa no es válido en aquellos lugares en los que lo prohíben las leyes, y deberá cumplir las restricciones estatales asociadas con los equivalentes genéricos con clasificación AB (p. ej. MA, CA) en caso de que corresponda. El paciente, el tutor, el médico que realiza la prescripción, el hospital y cualquier otra persona que utilice el programa acepta no solicitar el reembolso de todos o parte de los beneficios que recibe el paciente a través de este programa. Genentech se reserva el derecho de rescindir, revocar o modificar este Programa en cualquier momento. Aplican términos y condiciones adicionales. Visita copayassistancenow.com (en inglés) para obtener la lista completa de Términos y Condiciones.

Consulta la Información de Prescripción completa para ver Indicaciones e Información Importante de Seguridad.

© 2021 Genentech USA, Inc. Todos los derechos están reservados. M-US-00012086(v1.0)



RECURSOS ADICIONALES

CÓMO OBTENER AYUDA

Cada situación es única, pero no estás solo. La información es una herramienta clave para que le brindes el mejor cuidado a tu ser querido. Estos son algunos ejemplos de sitios web en los que puedes obtener más información y la asistencia que necesitas.



Grupos de apoyo

- Visita la Alianza de Cuidadores de Familiares para obtener más información sobre programas y comunidades de apoyo en línea:
caregiver.org

Asistencia financiera y para cuestiones relacionadas con el seguro

- Los asuntos financieros y del seguro suelen ser complicados. Visita esta página para obtener ayuda:
medlineplus.gov/spanish/financialassistance.html

Apoyo emocional

- Si necesitas otro tipo de apoyo emocional, encuentra más recursos útiles para cuidadores aquí:
caregiver.org

Ayuda para dejar de fumar

- Si tu ser querido necesita ayuda para dejar de fumar, comienza por aquí:
cdc.gov

Los enlaces a sitios web de terceros se proveen únicamente para tu comodidad y con fines informativos. Genentech no se hace responsable de la veracidad de la información presente en los sitios web de terceros, ni la recomienda o la avala. La información presente en los sitios web de terceros no tiene la intención de sustituir los consejos de un médico. La utilización de los sitios web de terceros corre bajo el riesgo del usuario, y está sujeta a los términos y condiciones de uso de estos sitios.



SEGUIMIENTO DE INFORMACIÓN CLAVE

PRÓXIMAS CITAS

Utiliza este espacio para escribir las fechas y los horarios de las próximas citas médicas de tu ser querido, incluidas las citas de terapia de infusión de TECENTRIQ.

Fecha: _____ Hora: _____

Tipo de cita: _____

Fecha: _____ Hora: _____

Tipo de cita: _____

NOTAS

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN
Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar TECENTRIQ de manera segura y eficaz. Consulte la Información de prescripción completa de TECENTRIQ.

TECENTRIQ® (atezolizumab) inyección, para uso intravenoso
Aprobación inicial en los EE. UU.: 2016

CAMBIOS IMPORTANTES RECIENTES

Dosificación y administración (2.3)	04/2023
Advertencias y precauciones (5.1)	04/2024

INDICACIONES Y USO

TECENTRIQ es un anticuerpo bloqueador del ligando de muerte programado 1 (PD-L1) indicado:

Cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP)

- como tratamiento adyuvante tras la resección y quimioterapia basada en platino para pacientes adultos con CPCNP en estadio II a IIIA cuyos tumores tienen expresión de PD-L1 en $\geq 1\%$ de las células tumorales, determinada mediante una prueba aprobada por la FDA. (1.1, 14.1)
- para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPCNP metastásico cuyos tumores tienen una alta expresión de PD-L1 (con tinción de PD-L1 en $\geq 50\%$ de las células tumorales [CT $\geq 50\%$] o células inmunes [CI] infiltrantes tumorales con tinción de PD-L1 que cubren $\geq 10\%$ del área tumoral [CI $\geq 10\%$]), determinado mediante una prueba aprobada por la FDA, sin aberraciones tumorales genómicas EGFR o ALK. (1.1)
- en combinación con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino, para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPCNP metastásico no escamoso sin aberraciones tumorales genómicas EGFR o ALK. (1.1)
- en combinación con paclitaxel unido a proteínas y carboplatino para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPCNP metastásico no escamoso sin aberraciones tumorales genómicas EGFR o ALK. (1.1)
- para el tratamiento de pacientes adultos con CPCNP metastásico que tienen progresión de la enfermedad durante o después de quimioterapia con contenido de platino. Los pacientes con aberraciones tumorales genómicas EGFR o ALK deben tener progresión de la enfermedad en terapia aprobada por la FDA para el CPCNP que alberga estas aberraciones antes de recibir TECENTRIQ. (1.1)

Cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP)

- en combinación con carboplatino y etopósido, para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células pequeñas en estadio extenso (CPCP-EE). (1.2)

Carcinoma hepatocelular (CHC)

- en combinación con bevacizumab para el tratamiento de pacientes adultos con CHC irreseccable o metastásico que no han recibido tratamiento sistémico previo. (1.3)

Melanoma

- en combinación con cobimetinib y vemurafenib para el tratamiento de pacientes adultos con melanoma metastásico o irreseccable con mutación BRAF V600 positiva. (1.4)

Sarcoma alveolar de partes blandas (SAPB)

- para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos a partir de 2 años de edad con SAPB irreseccable o metastásico. (1.5)

DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

Administrar TECENTRIQ por vía intravenosa durante 60 minutos. Si se tolera la primera infusión, todas las infusiones posteriores pueden administrarse durante 30 minutos.

CPCNP

- En el entorno de adyuvante, administrar TECENTRIQ después de la resección y hasta 4 ciclos de quimioterapia basada en platino en dosis de 840 mg cada 2 semanas, 1200 mg cada 3 semanas o 1680 mg cada 4 semanas hasta por 1 año. (2.2)
- En el contexto metastásico, administre TECENTRIQ en dosis de 840 mg cada 2 semanas, 1200 mg cada 3 semanas o 1680 mg cada 4 semanas. (2.2)
- Cuando se administre con quimioterapia con o sin bevacizumab, administre TECENTRIQ antes de la quimioterapia y bevacizumab cuando se administre el mismo día. (2.2)

Cáncer de pulmón de células pequeñas

- Administre TECENTRIQ en dosis de 840 mg cada 2 semanas, 1200 mg cada 3 semanas o 1680 mg cada 4 semanas. Cuando se administre con carboplatino y etopósido, administre TECENTRIQ antes de la quimioterapia cuando se administre el mismo día. (2.2)

Carcinoma hepatocelular

- Administre TECENTRIQ en dosis de 840 mg cada 2 semanas, 1200 mg cada 3 semanas o 1680 mg cada 4 semanas. Administre TECENTRIQ antes de bevacizumab cuando se administre el mismo día. Bevacizumab se administra a 15 mg/kg cada 3 semanas. (2.2)

Melanoma

- Después de completar un ciclo de 28 días de cobimetinib y vemurafenib, administre 840 mg de TECENTRIQ cada 2 semanas, 1200 mg cada 3 semanas o 1680 mg cada 4 semanas con 60 mg de cobimetinib por vía oral una vez al día (21 días de tratamiento/7 días de descanso) y 720 mg de vemurafenib por vía oral dos veces al día. (2.2)

SAPB

- Adultos: Administre 840 mg de TECENTRIQ cada 2 semanas, 1200 mg cada 3 semanas o 1680 mg cada 4 semanas. (2.2)
- Pacientes pediátricos a partir de 2 años de edad: 15 mg/kg (hasta un máximo de 1200 mg), cada 3 semanas (2.2)

DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

Inyección: Solución de 840 mg/14 ml (60 mg/ml) y 1200 mg/20 ml (60 mg/ml) en un vial de dosis única. (3)

CONTRAINDICACIONES

Ninguna. (4)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- **Reacciones adversas inmunomediadas**
 - Las reacciones adversas inmunomediadas, que pueden ser graves o mortales, pueden ocurrir en cualquier sistema o tejido orgánico, incluidas las siguientes: neumonitis inmunomediada, colitis inmunomediada, hepatitis inmunomediada, endocrinopatías inmunomediadas, reacciones dermatológicas inmunomediadas adversas, nefritis inmunomediada y disfunción renal, y rechazo de trasplantes de órganos sólidos. (5.1)
 - Monitor para la identificación y gestión tempranas. Evalúe las enzimas hepáticas, la creatinina y la función tiroidea al inicio y periódicamente durante el tratamiento. (5.1)
 - Suspender o discontinuar permanentemente en función de la gravedad y el tipo de reacción. (5.1).
- **Reacciones relacionadas con la infusión:** Suspender, reducir la velocidad de infusión o discontinuar permanentemente en función de la gravedad de las reacciones de infusión. (5.2)
- **Complicaciones del TCMH alogénico:** Pueden ocurrir complicaciones fatales y otras complicaciones graves en pacientes que reciben un TCMH alogénico antes o después de ser tratados con un anticuerpo bloqueador PD-1/PD-L1. (5.3)
- **Toxicidad embriofetal:** Puede causar daño fetal. Informar a las mujeres con potencial reproductivo del riesgo potencial para el feto y del uso de anticonceptivos eficaces. (5.4, 8.1, 8.3)

REACCIONES ADVERSAS

TECENTRIQ como agente único

- Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) con TECENTRIQ como agente único son fatiga/astenia, disminución del apetito, náusea, tos y disnea. (6.1)

TECENTRIQ en combinación con otros fármacos antineoplásicos

- Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) en pacientes con CPCNP y CPCP son fatiga/astenia, náusea, alopecia, estreñimiento, diarrea y disminución del apetito. (6.1)

TECENTRIQ en combinación con bevacizumab

- Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) en pacientes con CHC son hipertensión, fatiga y proteinuria. (6.1)

TECENTRIQ en combinación con cobimetinib y vemurafenib

- Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) de TECENTRIQ en pacientes con melanoma son erupción cutánea, dolor musculoesquelético, fatiga, hepatotoxicidad, pirexia, náusea, prurito, edema, estomatitis, hipotiroidismo y reacción de fotosensibilidad. (6.1)

Para reportar SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Genentech al 1-888-835-2555 o con la FDA al 1-800-FDA-1088 o www.fda.gov/medwatch.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Lactancia: Aconseje no amamantar. (8.2)

Consulte el punto 17 para obtener la INFORMACIÓN DE ASesoramiento PARA EL PACIENTE y la Guía del medicamento.
Revisado: 04/2024

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: ÍNDICE*

1 INDICACIONES Y USO

- 1.1 Cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP)
- 1.2 Cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP)
- 1.3 Carcinoma hepatocelular
- 1.4 Melanoma
- 1.5 Sarcoma alveolar de partes blandas

2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Selección de pacientes para el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) y melanoma
- 2.2 Dosis recomendada
- 2.3 Modificaciones de dosificación para reacciones adversas
- 2.4 Preparación y administración

3 DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Reacciones adversas inmunomediadas graves y mortales
- 5.2 Reacciones relacionadas con la infusión
- 5.3 Complicaciones del TCMH alógeno después de inhibidores de PD-1/PD-L1
- 5.4 Toxicidad embrionofetal

6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en ensayos clínicos
- 6.2 Experiencia posmarketing

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.2 Lactancia
- 8.3 Mujeres y hombres con potencial reproductivo
- 8.4 Uso pediátrico
- 8.5 Uso geriátrico

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.2 Farmacodinámica
- 12.3 Farmacocinética
- 12.6 Inmunogenicidad

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

- 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad
- 13.2 Toxicología o farmacología animal

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

- 14.1 Cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP)
- 14.2 Cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP)
- 14.3 Carcinoma hepatocelular
- 14.4 Melanoma
- 14.5 Sarcoma alveolar de partes blandas

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

* No se enumeran las secciones o subsecciones omitidas de la Información de prescripción completa.

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

1 INDICACIONES Y USO

1.1 Cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP)

- TECENTRIQ, como agente único, está indicado como tratamiento adyuvante después de la resección y quimioterapia basada en platino para pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) en estadio II a IIIA [ver Estudios clínicos (14.1)] cuyos tumores tienen expresión de PD-L1 en $\geq 1\%$ de las células tumorales, determinada por una prueba aprobada por la FDA [ver Dosificación y administración (2.1)].
- TECENTRIQ, como agente único, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) metastásico cuyos tumores tienen una alta expresión de PD-L1 (tinción de PD-L1 $\geq 50\%$ de las células tumorales [CT $\geq 50\%$] o células inmunes [CI] infiltrantes tumorales con tinción de PD-L1 que cubren $\geq 10\%$ del área tumoral [CI $\geq 10\%$]), determinada por una prueba aprobada por la FDA, sin aberraciones tumorales genómicas EGFR o ALK [ver Dosificación y administración (2.1)].
- TECENTRIQ, en combinación con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPCNP metastásico no escamoso sin aberraciones tumorales genómicas EGFR o ALK.
- TECENTRIQ, en combinación con paclitaxel unido a proteínas y carboplatino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPCNP metastásico no escamoso sin aberraciones tumorales genómicas EGFR o ALK.
- TECENTRIQ, como agente único, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con CPCNP metastásico que presentan progresión de la enfermedad durante o después de quimioterapia con platino. Los pacientes con aberraciones tumorales genómicas EGFR o ALK deben tener progresión de la enfermedad en terapia aprobada por la FDA para el CPCNP que alberga estas aberraciones antes de recibir TECENTRIQ.

1.2 Cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP)

TECENTRIQ, en combinación con carboplatino y etopósido, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón microcítico en estadio extenso (CPCP-EE).

1.3 Carcinoma hepatocelular

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

1.4 Melanoma

TECENTRIQ, en combinación con cobimetinib y vemurafenib, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con melanoma metastásico o irreseccable con mutación BRAF V600 positiva [ver Dosificación y administración (2.1)].

1.5 Sarcoma alveolar de partes blandas

TECENTRIQ, como agente único, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos a partir de 2 años de edad con sarcoma alveolar de partes blandas (SAPB) irresecable o metastásico.

2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Selección de pacientes para el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas y melanoma

Seleccionar pacientes con cáncer de pulmón no microcítico en estadio II a IIIA para el tratamiento con TECENTRIQ como agente único basado en la expresión de PD-L1 en células tumorales [*ver Estudios clínicos (14.1)*].

Seleccionar pacientes con cáncer de pulmón no microcítico metastásico de primera línea para el tratamiento con TECENTRIQ como agente único basado en la expresión de PD-L1 en células tumorales o en células inmunes infiltrantes de tumores [*ver Estudios clínicos (14.1)*].

La información sobre las pruebas aprobadas por la FDA para la determinación de la expresión de PD-L1 en cáncer de pulmón no microcítico metastásico está disponible en:

<http://www.fda.gov/CompanionDiagnostics>.

Seleccionar pacientes con melanoma irresecable o metastásico para el tratamiento con TECENTRIQ en combinación con cobimetinib y vemurafenib después de confirmar la presencia de una mutación BRAF V600 [*ver Estudios clínicos (14.4)*]. La información sobre las pruebas aprobadas por la FDA para la detección de mutaciones BRAF V600 en melanoma está disponible en: <http://www.fda.gov/CompanionDiagnostics>.

2.2 Dosis recomendada

Las dosis recomendadas de TECENTRIQ administradas por vía intravenosa como agente único se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1: Dosis recomendada de TECENTRIQ como agente único

CPCNP metastásico	<ul style="list-style-type: none"> • 840 mg cada 2 semanas o • 1200 mg cada 3 semanas o • 1680 mg cada 4 semanas 	Hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable
Tratamiento adyuvante del CPCNP	<ul style="list-style-type: none"> • 840 mg cada 2 semanas o • 1200 mg cada 3 semanas o • 1680 mg cada 4 semanas 	Hasta un año, a menos que haya recurrencia de la enfermedad o una toxicidad inaceptable
SAPB (adultos)	<ul style="list-style-type: none"> • 840 mg cada 2 semanas o • 1200 mg cada 3 semanas o • 1680 mg cada 4 semanas 	Hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable
SAPB (pediátrico, a partir de 2 años de edad)	15 mg/kg (hasta un máximo de 1200 mg) cada 3 semanas	

* Infusión intravenosa de 60 minutos. Si se tolera la primera infusión, todas las infusiones posteriores pueden administrarse durante 30 minutos.

Las dosis intravenosas recomendadas de TECENTRIQ en combinación con otros agentes terapéuticos se indican en la Tabla 2. Consulte la información de prescripción respectiva para cada agente terapéutico administrado en combinación con TECENTRIQ para la información de dosificación recomendada, según corresponda.

Tabla 2: Dosis recomendada de TECENTRIQ en combinación con otros agentes terapéuticos

Indicación	Dosis recomendada de TECENTRIQ*	Duración de la terapia
CPCNP	<ul style="list-style-type: none"> • 840 mg cada 2 semanas o • 1200 mg cada 3 semanas o • 1680 mg cada 4 semanas Administre TECENTRIQ antes de la quimioterapia y bevacizumab cuando se administre el mismo día.	Hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable
CPCP	<ul style="list-style-type: none"> • 840 mg cada 2 semanas o • 1200 mg cada 3 semanas o • 1680 mg cada 4 semanas Administre TECENTRIQ antes de la quimioterapia cuando se administre el mismo día.	
CHC	<ul style="list-style-type: none"> • 840 mg cada 2 semanas o • 1200 mg cada 3 semanas o • 1680 mg cada 4 semanas Administre TECENTRIQ antes de bevacizumab cuando se administre el mismo día. Bevacizumab se administra a 15 mg/kg cada 3 semanas.	
Melanoma	<ul style="list-style-type: none"> • 840 mg cada 2 semanas o • 1200 mg cada 3 semanas o • 1680 mg cada 4 semanas Administre TECENTRIQ con 60 mg de cobimetinib por vía oral una vez al día (21 días de tratamiento/7 días de descanso) y 720 mg de vemurafenib por vía oral dos veces al día. Antes de iniciar TECENTRIQ, los pacientes deben recibir un ciclo de tratamiento de 28 días de 60 mg de cobimetinib por vía oral una vez al día (21 días de tratamiento/7 días de descanso) y 960 mg de vemurafenib por vía oral dos veces al día desde los días 1-21 y 720 mg de vemurafenib por vía oral dos veces al día desde los días 22-28.	

* Infusión intravenosa de 60 minutos. Si se tolera la primera infusión, todas las infusiones posteriores pueden administrarse durante 30 minutos.

2.3 Modificaciones de dosificación para reacciones adversas

No se recomienda reducir la dosis de TECENTRIQ. En general, interrumpa TECENTRIQ en caso de reacciones adversas inmunomediadas graves (Grado 3). Descontinuar permanentemente TECENTRIQ en caso de reacciones adversas inmunomediadas potencialmente mortales (Grado 4), reacciones inmunomediadas graves recurrentes (Grado 3) que requieran tratamiento inmunosupresor sistémico o incapacidad para reducir la dosis de corticosteroides a 10 mg o menos de prednisona o equivalente al día dentro de las 12 semanas posteriores al inicio de los esteroides.

Las modificaciones de la dosis de TECENTRIQ en caso de reacciones adversas que requieren un tratamiento diferente de estas directrices generales se resumen en la Tabla 3.

Tabla 3: Modificaciones de dosificación recomendadas para reacciones adversas

Reacciones adversas	Gravedad ^a	Modificación de dosificación
Reacciones adversas inmunomediadas [ver Advertencias y precauciones (5.1)]		
Neumonitis	Grado 2	Suspender ^b
	Grados 3 o 4	Descontinuar permanentemente
Colitis	Grados 2 o 3	Suspender ^b
	Grado 4	Descontinuar permanentemente
Hepatitis sin afectación tumoral del hígado	La AST o la ALT aumenta a más de 3 y hasta 8 veces el LSN o La bilirrubina total aumenta a más de 1.5 y hasta 3 veces el LSN	Suspender ^b
	La AST o la ALT aumenta a más de 8 veces el LSN o La bilirrubina total aumenta a más de 3 veces el LSN	Descontinuar permanentemente
Hepatitis con afectación tumoral del hígado ^c	La AST o la ALT basal es más de 1 y hasta 3 veces el LSN y aumenta a más de 5 y hasta 10 veces el LSN o La AST o la ALT basal es más de 3 y hasta 5 veces el LSN y aumenta a más de 8 y hasta 10 veces el LSN	Suspender ^b
	La AST o la ALT aumenta a más de 10 veces el LSN o La bilirrubina total aumenta a más de 3 veces el LSN	Descontinuar permanentemente

Reacciones adversas	Gravedad ^a	Modificación de dosificación
Endocrinopatías	Grados 3 o 4	Suspenda hasta que sea clínicamente estable o discontinúe permanentemente dependiendo de la gravedad
Nefritis con disfunción renal	Grados 2 o 3 aumento de la creatinina en sangre	Suspender ^b
	Grado 4 aumento de la creatinina en sangre	Descontinuar permanentemente
Condiciones dermatológicas exfoliativas	Sospecha de SSJ, NET o DRESS	Suspender
	Confirmación de SSJ, NET o DRESS	Descontinuar permanentemente
Miocarditis o pericarditis	Grados 2, 3 o 4	Descontinuar permanentemente
Toxicidades neurológicas	Grado 2	Suspender ^b
	Grados 3 o 4	Descontinuar permanentemente
Otras reacciones adversas		
Reacciones relacionadas con la infusión [<i>ver Advertencias y precauciones (5.2)</i>]	Grados 1 o 2	Interrumpir o disminuir la velocidad de infusión
	Grados 3 o 4	Descontinuar permanentemente

^a Basado en Criterios terminológicos comunes para acontecimientos adversos (CTCAE, por sus siglas en inglés), versión 4

^b Reanude en pacientes con resolución completa o parcial (Grado 0 a 1) después de la disminución gradual de los corticosteroides. Descontinúe permanentemente si no hay resolución completa o parcial dentro de las 12 semanas de iniciar los esteroides o incapacidad para reducir la prednisona a 10 mg por día o menos (o equivalente) dentro de las 12 semanas después de iniciar los esteroides

^c Si la AST y la ALT son menores o iguales que el LSN al inicio, suspenda o descontinúe permanentemente TECENTRIQ según las recomendaciones para hepatitis sin afectación hepática

ALT = alanina aminotransferasa, AST = aspartato aminotransferasa, LSN = límite superior normal, DRESS = síndrome de reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos, SSJ = síndrome de Stevens Johnson, NET = necrólisis epidérmica tóxica

2.4 Preparación y administración

Preparación

Inspeccione visualmente el medicamento para detectar partículas y decoloración antes de la administración, siempre que la solución y el envase lo permitan. Deseche el vial si la solución está turbia, decolorada o se observan partículas visibles. No agite el vial.

Prepare la solución para infusión como sigue:

- Seleccione el(los) vial(es) adecuado(s) en función de la dosis prescrita.
- Extraiga el volumen requerido de TECENTRIQ del vial o viales utilizando aguja y jeringa estériles.
- Diluya hasta una concentración final de entre 3.2 mg/ml y 16.8 mg/ml en una bolsa de infusión de cloruro de polivinilo (PVC), polietileno (PE) o poliolefina (PO) que contenga cloruro sódico inyectable al 0.9%, USP.

- Diluya solo con 0.9% de cloruro de sodio inyectable, USP.
- Mezcle la solución diluida por inversión suave. No la agite.
- Deseche los viales usados o vacíos de TECENTRIQ.

Almacenamiento de la solución de infusión

Este producto no contiene conservadores.

Administre inmediatamente una vez preparado. Si no se utiliza inmediatamente la solución de infusión diluida de TECENTRIQ, consérvela de alguna de estas maneras:

- A temperatura ambiente durante por no más de 6 horas desde el momento de la preparación. Esto incluye el almacenamiento a temperatura ambiente de la infusión en la bolsa de infusión y el tiempo para la administración de la infusión o
- En refrigeración de 2 °C a 8 °C (36 °F a 46 °F) durante no más de 24 horas desde el momento de la preparación.

No la congele.

No la agite.

Administración

Administre la infusión inicial durante 60 minutos a través de una vía intravenosa con o sin un filtro en línea estéril, no pirógeno y de baja unión a proteínas (tamaño de poro de 0.2 a 0.22 micras). Si se tolera la primera infusión, todas las infusiones posteriores pueden administrarse durante 30 minutos.

No administre otros medicamentos por la misma vía intravenosa.

No administre como infusión rápida o bolo intravenoso.

3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

Inyección: 840 mg/14 ml (60 mg/ml) y 1200 mg/20 ml (60 mg/ml) de solución incolora a ligeramente amarilla en un vial de dosis única.

4 CONTRAINDICACIONES

Ninguna.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Reacciones adversas inmunomediadas graves y mortales

TECENTRIQ es un anticuerpo monoclonal que pertenece a una clase de fármacos que se unen al receptor de muerte programada 1 (PD-1) o al ligando PD 1 (PD-L1), bloqueando la ruta PD-1/PD-L1, eliminando así la inhibición de la respuesta inmunológica, rompiendo potencialmente la tolerancia periférica e induciendo reacciones adversas mediadas por el sistema inmunológico. Las reacciones adversas inmunomediadas importantes enumeradas en Advertencias y precauciones pueden no incluir todas las posibles reacciones inmunomediadas graves y mortales.

Las reacciones adversas inmunomediadas, que pueden ser graves o fatales, pueden ocurrir en cualquier sistema de órganos o tejido. Las reacciones adversas inmunomediadas pueden ocurrir en cualquier momento después de iniciar tratamiento con un anticuerpo bloqueador PD-1/PD-L1. Mientras que las reacciones adversas inmunomediadas generalmente se manifiestan durante el tratamiento con anticuerpos bloqueadores de PD-1/PD-L1, las reacciones adversas

inmunomediadas también pueden manifestarse después de la discontinuación de los anticuerpos bloqueadores de PD-1/PD-L1.

La identificación temprana y el manejo de las reacciones adversas inmunomediadas son esenciales para garantizar el uso seguro de los anticuerpos bloqueadores de PD-1/PD-L1. Vigile atentamente a los pacientes en busca de síntomas y signos que puedan ser manifestaciones clínicas de reacciones adversas subyacentes inmunomediadas. Evalúe las enzimas hepáticas, la creatinina y la función tiroidea al inicio y periódicamente durante el tratamiento. En caso de sospecha de reacciones adversas inmunomediadas, inicie un tratamiento adecuado para excluir etiologías alternativas, incluida la infección. Instituya la gestión médica con prontitud, incluyendo la consulta de especialidades según corresponda.

Suspenda o descontinúe permanentemente TECENTRIQ, según de la gravedad [ver *Dosificación y administración (2.3)*]. En general, si se requiere la suspensión o la discontinuación de TECENTRIQ, administre terapia sistémica con corticosteroides (1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente) hasta su mejoría a Grado 1 o inferior. Al mejorar a Grado 1 o menos, inicie la disminución gradual de los corticosteroides y continúela durante al menos 1 mes. Considere la administración de otros inmunosupresores sistémicos en pacientes cuyas reacciones adversas inmunomediadas no se controlan con terapia de corticosteroides.

A continuación, se analizan las pautas de manejo de toxicidad para reacciones adversas que no requieren necesariamente esteroides sistémicos (por ejemplo, endocrinopatías y reacciones dermatológicas).

Neumonitis inmunomediada

TECENTRIQ puede causar neumonitis inmunomediada. La incidencia de neumonitis es mayor en pacientes que han recibido radiación torácica previa.

TECENTRIQ como agente único:

La neumonitis inmunomediada se produjo en el 3% (83/2616) de los pacientes que recibieron TECENTRIQ como agente único, incluidas las reacciones adversas mortales (<0.1%), Grado 4 (0.2%), Grado 3 (0.8%) y Grado 2 (1.1%). La neumonitis provocó la discontinuación permanente de TECENTRIQ en el 0.5% y la suspensión de TECENTRIQ en el 1.5% de los pacientes.

Se necesitaron corticosteroides sistémicos en el 55% (46/83) de los pacientes con neumonitis. La neumonitis se resolvió en el 69% de los 83 pacientes. De los 39 pacientes en los que se suspendió TECENTRIQ por neumonitis, 25 reiniciaron TECENTRIQ después de la mejoría de los síntomas; de ellos, el 4% tuvieron recurrencia de neumonitis.

En IMpower010 se produjo neumonitis inmunomediada en el 3.8% (19/495) de los pacientes que recibieron TECENTRIQ como agente único, incluidas las reacciones adversas mortales (0.2%), de Grado 4 (0.2%) y de Grado 3 (0.6%). La neumonitis provocó la discontinuación permanente de TECENTRIQ en el 2.2% y la suspensión de TECENTRIQ en el 0.8% de los pacientes.

Se necesitaron corticosteroides sistémicos en el 63% (12/19) de los pacientes con neumonitis. La neumonitis se resolvió en el 84% de los 19 pacientes.

TECENTRIQ en combinación con Cobimetinib y Vemurafenib:

La neumonitis inmunomediada se produjo en el 13% (29/230) de los pacientes que recibieron TECENTRIQ en combinación con cobimetinib y vemurafenib, incluidas las reacciones adversas de Grado 3 (1.3%) y Grado 2 (7%). La neumonitis provocó la discontinuación permanente de TECENTRIQ en el 2.6% y la suspensión de TECENTRIQ en el 7.4% de los pacientes.

Se necesitaron corticosteroides sistémicos en el 55% (16/29) de los pacientes con neumonitis. La neumonitis se resolvió en el 97% de los 29 pacientes. De los 17 pacientes en los que se

suspendió TECENTRIQ por neumonitis, 10 reiniciaron TECENTRIQ después de la mejoría de los síntomas; de ellos, el 50% tuvieron recurrencia de neumonitis.

Colitis inmunomediada

TECENTRIQ puede causar colitis inmunomediada. La colitis puede presentarse con diarrea, dolor abdominal y sangrado gastrointestinal inferior. Se ha notificado de infección/reactivación por citomegalovirus (CMV) en pacientes con colitis inmunomediada refractaria a corticosteroides. En casos de colitis refractaria a corticosteroides, considere repetir el tratamiento infeccioso para excluir etiologías alternativas.

TECENTRIQ como agente único:

La colitis inmunomediada se produjo en el 1% (26/2616) de los pacientes que recibieron TECENTRIQ como agente único, incluidas las reacciones adversas de Grado 3 (0.5%) y Grado 2 (0.3%). La colitis provocó la discontinuación permanente de TECENTRIQ en el 0.2% y la suspensión de TECENTRIQ en el 0.5% de los pacientes.

Se necesitaron corticosteroides sistémicos en el 50% (13/26) de los pacientes con colitis. La colitis se resolvió en el 73% de los 26 pacientes. De los 12 pacientes en los que se suspendió TECENTRIQ por colitis, 8 reiniciaron el tratamiento con TECENTRIQ después de la mejoría de los síntomas; de ellos, el 25% tuvieron recurrencia de colitis.

Hepatitis inmunomediada

TECENTRIQ puede causar hepatitis inmunomediada.

La hepatitis inmunomediada se produjo en el 1.8% (48/2616) de los pacientes que recibieron TECENTRIQ como agente único, incluidas las reacciones adversas mortales (<0.1%), Grado 4 (0.2%), Grado 3 (0.5%) y Grado 2 (0.5%). La hepatitis provocó la discontinuación permanente de TECENTRIQ en el 0.2% y la suspensión de TECENTRIQ en el 0.2% de los pacientes.

Se necesitaron corticosteroides sistémicos en el 25% (12/48) de los pacientes con hepatitis. La hepatitis se resolvió en el 50% de los 48 pacientes. De los 6 pacientes en los que se suspendió TECENTRIQ por hepatitis, 4 reiniciaron el tratamiento con TECENTRIQ después de la mejoría de los síntomas; de ellos, ninguno tuvo recurrencia de hepatitis.

TECENTRIQ en combinación con Cobimetinib y Vemurafenib:

La hepatitis inmunomediada se produjo en el 6.1% (14/230) de los pacientes que recibieron TECENTRIQ en combinación con cobimetinib y vemurafenib, incluidas las reacciones adversas de Grado 4 (1.3%), Grado 3 (1.7%) y Grado 2 (1.3%). La hepatitis provocó la discontinuación permanente de TECENTRIQ en el 2.2% y la suspensión de TECENTRIQ en el 1.7% de los pacientes.

Se necesitaron corticosteroides sistémicos en el 50% (7/14) de los pacientes con hepatitis. La hepatitis se resolvió en el 93% de los 14 pacientes. De los 4 pacientes en los que se suspendió TECENTRIQ por hepatitis, 3 reiniciaron TECENTRIQ después de la mejoría de los síntomas; de ellos, el 33% tuvieron recurrencia de hepatitis.

Endocrinopatías inmunomediadas

Insuficiencia suprarrenal

TECENTRIQ puede causar insuficiencia suprarrenal primaria o secundaria. En el caso de insuficiencia suprarrenal de Grado 2 o superior, inicie el tratamiento sintomático, incluido el reemplazo hormonal según las indicaciones clínicas. Suspenda o descontinúe permanentemente TECENTRIQ, según de la gravedad [ver *Dosificación y administración (2.3)*].

Se produjo insuficiencia suprarrenal en el 0.4% (11/2616) de los pacientes que recibieron TECENTRIQ como agente único, incluidas las reacciones adversas de Grado 3 (< 0.1%) y Grado 2 (0.2%). La insuficiencia suprarrenal provocó la discontinuación permanente de TECENTRIQ en un paciente y la suspensión de TECENTRIQ en un paciente.

Se necesitaron corticosteroides sistémicos en el 82% (9/11) de los pacientes con insuficiencia suprarrenal; de ellos, 3 continuaron con corticosteroides sistémicos. El único paciente en el que se suspendió TECENTRIQ por insuficiencia suprarrenal no reinició TECENTRIQ.

En IMpower010 se produjo insuficiencia suprarrenal inmunomediada en el 1.2% (6/495) de los pacientes que recibieron TECENTRIQ como agente único, incluidas las reacciones adversas de Grado 3 (0.4%). La insuficiencia suprarrenal provocó la discontinuación permanente de TECENTRIQ en el 0.6% y la suspensión de TECENTRIQ en el 0.2% de los pacientes.

Se necesitaron corticosteroides sistémicos en el 83% (5/6) de los pacientes con insuficiencia suprarrenal; de ellos, 4 continuaron con corticosteroides sistémicos.

Hipofisitis

TECENTRIQ puede causar hipofisitis inmunomediada. La hipofisitis puede presentarse con síntomas agudos asociados con efectos masivos como dolor de cabeza, fotofobia o pérdidas en el campo visual. La hipofisitis puede causar hipopituitarismo. Inicie el reemplazo hormonal según las indicaciones clínicas. Suspenda o descontinúe permanentemente TECENTRIQ, según de la gravedad [*ver Dosificación y administración (2.3)*].

La hipofisitis se produjo en < 0.1% (2/2616) de los pacientes que recibieron TECENTRIQ como agente único, incluidas las reacciones adversas de Grado 2 (1 paciente, < 0.1%). La hipofisitis condujo a la discontinuación permanente de TECENTRIQ en un paciente y ningún paciente requirió la suspensión de TECENTRIQ.

Se necesitaron corticosteroides sistémicos en el 50% (1/2) de los pacientes con hipofisitis. La hipofisitis no se resolvió en estos 2 pacientes.

Trastornos tiroideos

TECENTRIQ puede causar trastornos tiroideos inmunomediados. La tiroiditis puede presentarse con o sin endocrinopatía. El hipotiroidismo puede seguir al hipertiroidismo. Iniciar reemplazo hormonal para hipotiroidismo o manejo médico para hipertiroidismo según indicación clínica. Suspenda o descontinúe permanentemente TECENTRIQ, según de la gravedad [*ver Dosificación y administración (2.3)*].

Tiroiditis:

La tiroiditis se produjo en el 0.2% (4/2616) de los pacientes que recibieron TECENTRIQ como agente único, incluyendo reacciones adversas de Grado 2 (< 0.1%). La tiroiditis no condujo a la discontinuación permanente de TECENTRIQ en ninguno de estos pacientes, pero condujo a la suspensión de TECENTRIQ en un paciente.

El 75% (3/4) de los pacientes con tiroiditis necesitaron terapia hormonal sustitutiva. Se necesitaron corticosteroides sistémicos en el 25% (1/4) de los pacientes con tiroiditis. La tiroiditis se resolvió en el 50% de los pacientes. El único paciente en el que se suspendió TECENTRIQ por tiroiditis reinició TECENTRIQ; este paciente no tuvo recurrencia de tiroiditis.

En IMpower010, la tiroiditis se produjo en el 1.2% (6/495) de los pacientes que recibieron TECENTRIQ como agente único, incluidas las reacciones adversas de Grado 2 (0.4%). La tiroiditis provocó la suspensión de TECENTRIQ en un paciente.

Se requirió terapia hormonal sustitutiva en el 67% (4/6) de los pacientes con tiroiditis. Se necesitaron corticosteroides sistémicos en el 33% (2/6) de los pacientes con tiroiditis. La tiroiditis se resolvió en el 50% de los pacientes.

Hipertiroidismo:

TECENTRIQ como agente único:

El hipertiroidismo se produjo en el 0.8% (21/2616) de los pacientes que recibieron TECENTRIQ como agente único, incluidas las reacciones adversas de Grado 2 (0.4%). El hipertiroidismo no condujo a la discontinuación permanente de TECENTRIQ en ninguno de estos pacientes, pero condujo a la suspensión de TECENTRIQ en el 0.1% de los pacientes.

El tratamiento antitiroideo fue necesario en el 29% (6/21) de los pacientes con hipertiroidismo. De estos 6 pacientes, la mayoría continuó con tratamiento antitiroideo. De los 3 pacientes en los que se suspendió TECENTRIQ por hipertiroidismo, un paciente reinició TECENTRIQ; este paciente no tuvo recurrencia de hipertiroidismo.

En IMpower010 se produjo hipertiroidismo en el 6% (32/495) de los pacientes que recibieron TECENTRIQ como agente único, incluidas las reacciones adversas de Grado 3 (0.4%). El hipertiroidismo provocó la discontinuación permanente de TECENTRIQ en el 0.8% y la suspensión de TECENTRIQ en el 2.8% de los pacientes.

El tratamiento antitiroideo fue necesario en el 38% (12/32) de los pacientes con hipertiroidismo. De estos 12 pacientes, la mayoría continuó con tratamiento antitiroideo. De los 14 pacientes en los que se suspendió TECENTRIQ por hipertiroidismo, 9 pacientes reiniciaron TECENTRIQ.

TECENTRIQ en combinación con Cobimetinib y Vemurafenib:

Se produjo hipertiroidismo en el 19% (43/230) de los pacientes que recibieron TECENTRIQ en combinación con cobimetinib y vemurafenib, incluidas las reacciones adversas de Grado 3 (0.9%) y Grado 2 (7.8%). El hipertiroidismo provocó la discontinuación permanente de TECENTRIQ en el 0.4% y la suspensión de TECENTRIQ en el 10% de los pacientes.

El tratamiento antitiroideo fue necesario en el 53% (23/43) de los pacientes con hipertiroidismo. De estos 23 pacientes, la mayoría continuó con tratamiento antitiroideo. De los 24 pacientes en los que se suspendió TECENTRIQ por hipertiroidismo, 18 pacientes reiniciaron TECENTRIQ; de ellos, el 28% tuvieron recurrencia de hipertiroidismo.

Hipotiroidismo:

TECENTRIQ como agente único:

El hipotiroidismo se produjo en el 4.9% (128/2616) de los pacientes que recibieron TECENTRIQ como agente único, incluidas las reacciones adversas de Grado 3 (0.2%) y Grado 2 (3.4%). El hipotiroidismo no condujo a la discontinuación permanente de TECENTRIQ en ninguno de estos pacientes, pero condujo a la suspensión de TECENTRIQ en 0.6% de los pacientes.

Se requirió terapia hormonal sustitutiva en el 81% (104/128) de los pacientes con hipotiroidismo. La mayoría de los pacientes con hipotiroidismo continuaron con reemplazo de la hormona tiroidea. De los 17 pacientes en los que se suspendió TECENTRIQ por hipotiroidismo, 8 reiniciaron TECENTRIQ tras la mejora de los síntomas.

En IMpower010 se produjo hipotiroidismo en el 17% (86/495) de los pacientes que recibieron TECENTRIQ como agente único. El hipotiroidismo provocó la discontinuación permanente de TECENTRIQ en el 1.6% y la suspensión de TECENTRIQ en el 1.6% de los pacientes.

El reemplazo hormonal fue necesario en el 57% (49/86) de los pacientes con hipotiroidismo. La mayoría de los pacientes con hipotiroidismo continuaron con reemplazo de la hormona tiroidea.

De los 8 pacientes en los que se suspendió TECENTRIQ por hipotiroidismo, 3 reiniciaron TECENTRIQ tras la mejora de los síntomas.

TECENTRIQ en combinación con quimioterapia a base de platino:

En el 11% (277/2421) de los pacientes con CPCNP y CPCP que recibieron TECENTRIQ en combinación con quimioterapia a base de platino se presentó hipotiroidismo, incluidas las reacciones adversas de Grado 4 (< 0.1%), Grado 3 (0.3%) y Grado 2 (5.7%). El hipotiroidismo provocó la discontinuación permanente de TECENTRIQ en el 0.1% de los pacientes y la suspensión de TECENTRIQ en el 1.6% de los pacientes.

Se requirió terapia de reemplazo hormonal en el 71% (198/277) de los pacientes con hipotiroidismo. La mayoría de los pacientes con hipotiroidismo continuaron con reemplazo de la hormona tiroidea. De los 39 pacientes en los que se suspendió TECENTRIQ por hipotiroidismo, 9 reiniciaron el tratamiento con TECENTRIQ tras la mejoría de los síntomas.

TECENTRIQ en combinación con Cobimetinib y Vemurafenib:

El 26% (60/230) de los pacientes que recibieron TECENTRIQ en combinación con cobimetinib y vemurafenib presentó hipotiroidismo, incluidas las reacciones adversas de Grado 2 (9.1%). El hipotiroidismo no provocó la discontinuación permanente de TECENTRIQ en ninguno de estos pacientes, pero provocó la suspensión de TECENTRIQ en el 2.6% de los pacientes.

Se requirió terapia de reemplazo hormonal en el 52% (31/60) de los pacientes con hipotiroidismo. La mayoría de los pacientes con hipotiroidismo continuaron con reemplazo de la hormona tiroidea. De los 6 pacientes en los que se suspendió TECENTRIQ por hipotiroidismo, 4 reiniciaron el tratamiento con TECENTRIQ tras la mejoría de los síntomas. La mayoría de los pacientes con hipotiroidismo necesitaron reemplazo tiroideo a largo plazo.

Diabetes mellitus tipo 1, que puede presentarse con cetoacidosis diabética

Monitoree a los pacientes para detectar hiperglucemia u otros signos y síntomas de diabetes. Inicie el tratamiento con insulina según lo indicado clínicamente. Suspenda o descontinúe permanentemente TECENTRIQ, según de la gravedad [ver *Dosificación y administración (2.3)*].

La diabetes mellitus tipo 1 se presentó en el 0.3% (7/2616) de los pacientes que recibieron TECENTRIQ, incluidas las reacciones adversas de Grado 3 (0.2%) y Grado 2 (< 0.1%). La diabetes mellitus tipo 1 provocó la discontinuación permanente de TECENTRIQ en un paciente y la suspensión de TECENTRIQ en dos pacientes.

Se requirió tratamiento con insulina para todos los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 confirmada y la terapia con insulina continuó a largo plazo. De los 2 pacientes a los que se suspendió el tratamiento con TECENTRIQ por diabetes mellitus tipo 1, ambos reiniciaron el tratamiento con TECENTRIQ.

Nefritis inmunomediada con disfunción renal

TECENTRIQ puede provocar nefritis mediada por el sistema inmunológico.

TECENTRIQ como agente único:

Se presentó nefritis inmunomediada con disfunción renal en < 0.1% (1/2616) de los pacientes que recibieron TECENTRIQ como agente único y esta reacción adversa fue de Grado 3 (< 0.1%). La nefritis provocó la discontinuación permanente del tratamiento con TECENTRIQ en este paciente.

Este paciente necesitó corticoesteroides sistémicos. La nefritis no se resolvió en este paciente.

TECENTRIQ en combinación con Cobimetinib y Vemurafenib:

El 1.3% (3/230) de los pacientes que recibieron TECENTRIQ en combinación con cobimetinib y vemurafenib presentaron nefritis inmunomediada con disfunción renal, incluidas las reacciones adversas de Grado 2 (1.3%). La nefritis provocó la discontinuación permanente de TECENTRIQ en el 0.4% y la suspensión de TECENTRIQ en el 0.9% de los pacientes.

Se necesitaron corticosteroides sistémicos en el 67% (2/3) de los pacientes con nefritis. La nefritis se resolvió en estos tres pacientes. De los dos pacientes en los que no se suspendió TECENTRIQ por nefritis, ambos reiniciaron el tratamiento con TECENTRIQ tras la mejoría de los síntomas y ninguno tuvo recidiva de la nefritis.

Reacciones adversas dermatológicas mediadas por el sistema inmunológico

TECENTRIQ puede provocar erupciones cutáneas o dermatitis de origen inmunitario. La dermatitis exfoliativa, incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson (SJS), DRESS y la necrólisis epidérmica tóxica (TEN), ha ocurrido con anticuerpos bloqueantes PD-1/PD-L1. Los emolientes tópicos o los corticosteroides tópicos pueden ser adecuados para tratar erupciones no exfoliativas de leves a moderadas. Suspenda o descontinúe permanentemente TECENTRIQ, según de la gravedad [ver *Dosificación y administración (2.3)*].

En el 0.6% (15/2616) de los pacientes que recibieron TECENTRIQ como fármaco único se produjeron reacciones adversas dermatológicas mediadas por el sistema inmunológico, incluidas las reacciones adversas de Grado 3 (< 0.1%) y Grado 2 (0.2%). Las reacciones adversas dermatológicas provocaron la discontinuación permanente de TECENTRIQ en el 0.1% de los pacientes y la suspensión de TECENTRIQ en el 0.2% de los pacientes.

Se necesitaron corticosteroides sistémicos en el 20% (3/15) de los pacientes con reacciones adversas dermatológicas. Las reacciones adversas dermatológicas desaparecieron en el 87% de los 15 pacientes. De los 4 pacientes a los que se suspendió TECENTRIQ por reacciones dermatológicas adversas de origen inmunitario, ninguno volvió a iniciar el tratamiento con TECENTRIQ.

Otras reacciones adversas mediadas por el sistema inmunológico

Las siguientes reacciones adversas mediadas por el sistema inmunológico, clínicamente significativas, se produjeron con una incidencia inferior al 1% (a menos que se indique de otro modo) en los pacientes que recibieron TECENTRIQ o de los que se notificó el uso de otros anticuerpos bloqueadores de PD-1/PD-L1. Se han notificado casos graves o mortales de algunas de estas reacciones adversas.

Cardiovasculares: Miocarditis, pericarditis, vasculitis.

Sistema nervioso: Meningitis, encefalitis, mielitis y desmielinización, síndrome miasténico/miastenia grave (incluida la exacerbación), síndrome de Guillain-Barré, paresia nerviosa, neuropatía autoinmune.

Oculares: Pueden producirse uveítis, iritis y otras toxicidades inflamatorias oculares. Algunos casos pueden estar asociados con desprendimiento de la retina. Pueden presentarse varios grados de discapacidad visual, incluida la ceguera. Si la uveítis se presenta en combinación con otras reacciones inmunomediadas adversas, considere la posibilidad de desarrollar un síndrome similar al de Vogt-Koyanagi-Harada, ya que esto puede requerir tratamiento con esteroides sistémicos para reducir el riesgo de pérdida permanente de la visión.

Gastrointestinales: La pancreatitis incluirá aumentos en los niveles séricos de amilasa y lipasa, gastritis y duodenitis.

Tejido musculoesquelético y conectivo: Miositis/polimiositis, rabdomiólisis y secuelas asociadas, incluidas insuficiencia renal, artritis y polimialgia reumática.

Endócrinas: Hipoparatiroidismo.

Otros (hematológicos/inmunes): Anemia hemolítica, anemia aplásica, linfocitosis hemofagocítica, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, linfadenitis necrosante histiocítica (linfadenitis de Kikuchi), sarcoidosis, púrpura trombocitopénica inmunológica, rechazo del trasplante de órganos sólidos, otros rechazos de trasplantes (incluido el trasplante de córnea).

5.2 Reacciones relacionadas con la infusión

TECENTRIQ puede provocar reacciones graves o mortales relacionadas con la infusión. Monitoree los signos y síntomas de las reacciones relacionadas con la infusión. Interrumpa, reduzca la velocidad o interrumpa permanentemente el tratamiento con TECENTRIQ en función de la gravedad [ver *Dosificación y administración (2.3)*]. Para las reacciones relacionadas con la infusión de Grado 1 o 2, considere usar premedicación con dosis posteriores.

En estudios clínicos en los que participaron 2616 pacientes con varios tipos de cáncer que recibieron TECENTRIQ como fármaco único [ver *Reacciones adversas (6.1)*], se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 1.3% de los pacientes, incluido el Grado 3 (0.2%). La frecuencia y la gravedad de las reacciones relacionadas con la infusión fueron similares independientemente de que TECENTRIQ se administrara como un solo fármaco en pacientes con varios tipos de cáncer, en combinación con otros fármacos antineoplásicos del CPCNP y del CPCP y dentro del rango de dosis recomendado (840 mg cada dos semanas a 1680 mg cada cuatro semanas).

5.3 Complicaciones del TCMH alogénico después de recibir inhibidores de PD-1/PD-L1

Los pacientes que reciben un trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) alogénico antes o después de recibir el tratamiento con un anticuerpo bloqueador de PD-1/PD-L1 pueden presentar complicaciones mortales y otras complicaciones graves. Las complicaciones relacionadas con el trasplante incluyen enfermedad de injerto contra huésped (EICH) hiperaguda, EICH aguda, EICH crónica, enfermedad venooclusiva hepática (VOD, por sus siglas en inglés) tras un acondicionamiento de intensidad reducida y el síndrome febril que requiere esteroides (sin causa infecciosa identificada). Estas complicaciones pueden presentarse a pesar de la terapia intermedia entre la obstrucción de PD-1/PD-L1 y el TCMH alogénico.

Siga de cerca a los pacientes para detectar complicaciones relacionadas con el trasplante e intervenga de inmediato. Considere los beneficios frente a los riesgos del tratamiento con un anticuerpo bloqueador de PD-1/PD-L1 antes o después de un TCMH alogénico.

5.4 Toxicidad embriofetal

Según su mecanismo de acción, TECENTRIQ puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. No hay datos disponibles sobre el uso de TECENTRIQ en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado que la inhibición de la vía PD-L1/PD-1 puede aumentar el riesgo de rechazo del feto en desarrollo relacionado con el sistema inmunológico y provocar la muerte fetal.

Verifique el estado de embarazo de las mujeres con potencial reproductivo antes de iniciar el tratamiento con TECENTRIQ. Informe a las mujeres con potencial reproductivo del riesgo potencial para el feto. Aconseje a las mujeres en edad reproductiva que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con TECENTRIQ y durante al menos 5 meses después de la última dosis [ver *Uso en poblaciones específicas (8.1, 8.3)*].

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se describen en otra parte del etiquetado:

- Reacciones adversas inmunológicas graves y mortales [ver *Advertencias y precauciones (5.1)*]
- Reacciones relacionadas con la infusión [ver *Advertencias y precauciones (5.2)*]
- Complicaciones del TSCT alogénico después de los inhibidores de la PD-1/PD-L1 [ver *Advertencias y precauciones (5.3)*]

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

Los datos descritos en ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES reflejan la exposición a TECENTRIQ como fármaco único en 2616 pacientes en dos estudios aleatorizados y controlados activamente (POPLAR y OAK) y tres estudios abiertos de un solo grupo (PCD4989g, BIRCH y FIR), en los que participaron 1636 pacientes con CPCNP metastásico y 980 pacientes con otros tipos de tumores. TECENTRIQ se administró a una dosis de 1200 mg por vía intravenosa cada 3 semanas en todos los estudios, excepto el PCD4989g. Entre los 2616 pacientes que recibieron TECENTRIQ como agente único, el 36% estuvo expuesto durante más de 6 meses y el 20% estuvo expuesto durante más de 12 meses. Utilizando el conjunto de datos descrito para los pacientes que recibieron TECENTRIQ como agente único, las reacciones adversas más frecuentes en $\geq 20\%$ de los pacientes fueron fatiga o astenia (48%), disminución del apetito (25%), náusea (24%), tos (22%) y disnea (22%). Además, los datos reflejan la exposición a TECENTRIQ como agente único como tratamiento adyuvante en 495 pacientes con CPCNP en estadio temprano inscritos en un estudio aleatorizado (IMpower010).

Además, los datos reflejan la exposición a TECENTRIQ en combinación con otros fármacos antineoplásicos en 2421 pacientes con CPCNP (N = 2223) o CPCP (N = 198) inscritos en cinco ensayos aleatorizados y de control activo, incluidos IMpower150, IMpower130 e IMpower133. Entre los 2421 pacientes, el 53% estuvo expuesto a TECENTRIQ durante más de 6 meses y el 29% estuvo expuesto a TECENTRIQ durante más de 12 meses. Entre los 2421 pacientes con CPCNP y CPCP que recibieron TECENTRIQ en combinación con otros fármacos antineoplásicos, las reacciones adversas más frecuentes en $\geq 20\%$ de los pacientes fueron fatiga/astenia (49%), náusea (38%), alopecia (35%), estreñimiento (29%), diarrea (28%) y disminución del apetito (27%).

Los datos también reflejan la exposición a TECENTRIQ administrado en combinación con cobimetinib y vemurafenib en 230 pacientes inscritos en IMspire150. Entre los 230 pacientes, el 62% estuvo expuesto a TECENTRIQ durante más de 6 meses y el 42% estuvo expuesto a TECENTRIQ durante más de 12 meses.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP)

Tratamiento adyuvante de CPCNP en estadio temprano

IMpower010

La seguridad de TECENTRIQ se evaluó en IMpower010, un ensayo aleatorizado, abierto y multicéntrico para el tratamiento adyuvante de pacientes con CPCNP en estadio IB (tumores ≥ 4 cm) - IIIA, que se sometieron a una resección completa del tumor y recibieron hasta 4 ciclos de quimioterapia adyuvante a base de cisplatino. Los pacientes recibieron 1200 mg de TECENTRIQ cada 3 semanas ($n = 495$) durante 1 año (16 ciclos), a menos que se produjera una progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable o se necesitara la mejor atención de apoyo [ver Estudios clínicos (14.1)]. El valor medio del número de ciclos recibidos fue de 16 (rango: 1, 16).

El 1.8% de los pacientes tratados con TECENTRIQ presentaron reacciones adversas mortales; entre ellas, síndrome de disfunción multiorgánica, neumotórax, enfermedad pulmonar intersticial, arritmia, insuficiencia cardíaca aguda, miocarditis, accidente cerebrovascular, muerte de causa desconocida y leucemia mieloide aguda (1 paciente en cada uno).

Se produjeron reacciones adversas graves en el 18% de los pacientes que recibieron TECENTRIQ. Las reacciones adversas graves más frecuentes ($> 1\%$) fueron neumonía (1.8%), neumonitis (1.6%) y pirexia (1.2%).

El tratamiento de TECENTRIQ se discontinuó debido a reacciones adversas en el 18% de los pacientes; las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 1\%$) que provocaron la discontinuación del tratamiento con TECENTRIQ fueron neumonitis (2.2%), hipotiroidismo (1.6%), aumento de la aspartato aminotransferasa (1.4%), artralgia (1.0%) y aumento de la alanina aminotransferasa (1.0%).

En el 29% de los pacientes se produjeron reacciones adversas que provocaron la suspensión de TECENTRIQ; las más frecuentes ($> 1\%$) fueron erupción cutánea (3.0%), hipertiroidismo (2.8%), hipotiroidismo (1.6%), aumento de AST (1.6%), pirexia (1.6%), aumento de ALT (1.4%), infección de las vías respiratorias superiores (1.4%), cefalea (1.2%), neuropatía periférica (1.2%) y neumonía (1.2%).

En las tablas 4 y 5 se resumen las reacciones adversas y determinadas anomalías de laboratorio en los pacientes que recibieron TECENTRIQ en IMpower010.

Tabla 4: Reacciones adversas que ocurrieron en 10% de los pacientes con CPCNP en estadio temprano que recibieron TECENTRIQ en IMpower010

Reacciones adversas*	TECENTRIQ N = 495		Mejor atención de apoyo N = 495	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Piel y tejido subcutáneo				
Erupción cutánea ¹	17	1.2	1.4	0
Prurito	10	0	0.6	0
Trastornos endócrinos				
Hipotiroidismo ²	14	0	0.6	0
Respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Tos ³	16	0	11	0
Generales				
Pirexia ⁴	14	0.8	2.2	0.2
Fatiga ⁵	14	0.6	5	0.2
Trastornos del sistema nervioso				
Neuropatía periférica ⁶	12	0.4	7	0.2
Tejido musculoesquelético y conectivo				
Dolor musculoesquelético ⁷	14	0.8	9	0.2
Artralgia ⁸	11	0.6	6	0

*Calificado según NCI CTCAE v4.0

¹ Incluye erupción cutánea, dermatitis, erupción genital, exfoliación de la piel, exantema maculopapular, exantema eritematoso, exantema papular, liquen plano, eccema asteatótico, dermatitis exfoliativa, síndrome de eritrodisestesia palmar-plantar, eccema dishidrotico, eccema, erupción farmacológica, exantema pruriginoso, erupción cutánea tóxica, dermatitis acneiforme

² Incluye hipotiroidismo, hipotiroidismo autoinmune, hipotiroidismo primario, aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre

³ Tos productiva, síndrome de tos de las vías respiratorias superiores, tos

⁴ Incluye pirexia, aumento de la temperatura corporal, hipertermia

⁵ Incluye fatiga y astenia

⁶ Incluye parestesia, neuropatía periférica, neuropatía sensorial periférica, hipoestesia, polineuropatía, disestesia, neuralgia, neuropatía axonal

⁷ Incluye mialgia, dolor de huesos, dolor de espalda, dolor de columna, dolor musculoesquelético en el pecho, dolor en las extremidades, dolor de cuello, dolor torácico no cardíaco, molestias musculoesqueléticas, rigidez musculoesquelética y dolor musculoesquelético

⁸ Incluye artralgia y artritis

Tabla 5: Anormalidades de laboratorio que empeoran con respecto al valor inicial y se presentan en 20% de los pacientes con CPCNP en estadio temprano que recibieron TECENTRIQ en IMpower010

Anomalías de laboratorio ¹	TECENTRIQ ²		Mejor atención de apoyo ²	
	Todos los grados (%)	Grados 3–4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3–4 (%)
Químicas				
Aumento de la aspartato aminotransferasa	34	2.5	18	0
Aumento de la alanina aminotransferasa	30	3.3	19	0.4
Hipercalemia	24	3.5	15	2.5
Aumento de creatinina en sangre	31	0.2	23	0.2

¹ Calificado según los CTCAE v4.0 del NCI, excepto el aumento de creatinina, que solo incluye a los pacientes con un aumento de creatinina según el límite superior de la definición normal para los eventos de Grado 1 (CTCAE del NCI v5.0).

² Los denominadores utilizados para calcular la tasa, que oscilaron entre 78 y 480 para el grupo BSC y 483 para atezolizumab, corresponden a todas las pruebas de interés y se basan en el número de pacientes con un valor basal y al menos un valor posterior al tratamiento.

CPCNP metastásico sin tratamiento previo con quimioterapia

IMpower110

La seguridad de TECENTRIQ se evaluó en IMpower110, un estudio multicéntrico, internacional, aleatorizado y abierto en 549 pacientes no tratados previamente con quimioterapia y con CPCNP en estadio IV, incluidos aquellos con aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK. Los pacientes recibieron 1200 mg de TECENTRIQ cada 3 semanas (n = 286) o quimioterapia a base de platino consistente en carboplatino o cisplatino con pemetrexed o gemcitabina (n = 263) hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable [ver Estudios clínicos (14.1)]. IMpower110 inscribió a pacientes cuyos tumores expresaban PD-L1 (con tinción de PD-L1 en $\geq 1\%$ de las células tumorales [CT] o células inmunes [CI] infiltrantes del tumor con tinción de PD-L1 que cubren $\geq 1\%$ del área tumoral). El valor medio de duración de la exposición a TECENTRIQ fue de 5.3 meses (0 a 33 meses).

El 3.8% de los pacientes que recibieron TECENTRIQ presentaron reacciones adversas mortales; estas incluyeron la muerte (notificada como muerte inexplicable y muerte de causa desconocida), aspiración, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, embolia pulmonar, infarto agudo del miocardio, paro cardíaco, íleo mecánico, sepsis, infarto cerebral y oclusión del dispositivo (1 paciente cada uno).

Se produjeron reacciones adversas graves en el 28% de los pacientes que recibieron TECENTRIQ. Las reacciones adversas graves más frecuentes ($> 2\%$) fueron neumonía (2.8%), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (2.1%) y neumonitis (2.1%).

TECENTRIQ se discontinuó debido a reacciones adversas en el 6% de los pacientes; las reacciones adversas más frecuentes (≥ 2 pacientes) que provocaron la discontinuación de TECENTRIQ fueron neuropatía periférica y neumonitis.

Las reacciones adversas que provocaron la suspensión de TECENTRIQ se produjeron en el 26% de los pacientes; las más frecuentes ($> 1\%$) fueron aumento de la ALT (2.1%), aumento de la AST (2.1%), neumonitis (2.1%), pirexia (1.4%), neumonía (1.4%) e infección de las vías respiratorias superiores (1.4%).

En las tablas 6 y 7 se resumen las reacciones adversas y determinadas anomalías de laboratorio en los pacientes que recibieron TECENTRIQ en IMpower110.

Tabla 6: Reacciones adversas que ocurrieron en 10% de los pacientes con CPCNP que recibieron TECENTRIQ en IMpower110

Reacciones adversas	TECENTRIQ N = 286		Quimioterapia a base de platino N = 263	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Gastrointestinales				
Náusea	14	0.3	34	1.9
Estreñimiento	12	1.0	22	0.8
Diarrea	11	0	12	0.8
Generales				
Fatiga/astenia	25	1.4	34	4.2
Pirexia	14	0	9	0.4
Metabolismo y nutrición				
Disminución del apetito	15	0.7	19	0
Respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Disnea	14	0.7	10	0
Tos	12	0.3	10	0

Calificado según los CTCAE v4.0 del NCI

Tabla 7: Anormalidades de laboratorio que empeoraron con respecto al valor basal y se presentaron en 20% de los pacientes que recibieron TECENTRIQ en IMpower110

Anomalías de laboratorio	TECENTRIQ		Quimioterapia a base de platino	
	Todos los grados (%)	Grados 3–4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3–4 (%)
Hematológicas				
Anemia	69	1.8	94	20
Linfopenia	47	9	59	17
Químicas				
Hipoalbuminemia	48	0.4	39	2
Aumento de la fosfatasa alcalina	46	2.5	42	1.2
Hiponatremia	44	9	36	7
Aumento de la ALT	38	3.2	32	0.8
Aumento de la AST	36	3.2	32	0.8
Hipercalemia	29	3.9	36	2.7
Hipocalcemia	24	1.4	24	2.7
Aumento de la creatinina en sangre	24	0.7	33	1.5
Hipofosfatemia	23	3.6	21	2

La incidencia de cada prueba se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible al menos una medición de laboratorio en el estudio: TECENTRIQ (rango: 278-281); quimioterapia basada en platino (rango: 256-260). Calificado según los CTCAE v4.0. del NCI El aumento de la creatinina en sangre solo incluye a los pacientes con resultados de las pruebas por arriba del rango normal.

IMpower150

La seguridad de TECENTRIQ con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino se evaluó en IMpower150, un ensayo multicéntrico, internacional, aleatorizado y abierto en el que 393 pacientes con CPCNP metastásico no escamoso no tratados previamente con quimioterapia recibieron 1200 mg de TECENTRIQ con 15 mg/kg de bevacizumab, 175 mg/m² o 200 mg/m² de paclitaxel y AUC de 6 mg/ml/min de carboplatino por vía intravenosa cada 3 semanas durante un máximo de 4 o 6 ciclos, seguidos de 1200 mg de TECENTRIQ con 15 mg/kg de bevacizumab por vía intravenosa cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable [ver Estudios clínicos (14.1)]. El promedio de la duración de la exposición a TECENTRIQ fue de 8,3 meses en los pacientes que recibieron TECENTRIQ con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino.

El 6% de los pacientes tratados con TECENTRIQ presentó reacciones adversas mortales; entre ellas, 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 graves en el 44%. Las reacciones adversas graves más frecuentes (> 2%) fueron neutropenia febril, neumonía, diarrea y hemoptisis.

TECENTRIQ se discontinuó debido a reacciones adversas en el 15% de los pacientes; la reacción adversa más frecuente que llevó a la interrupción del tratamiento fue la neumonitis (1.8%).

Las reacciones adversas que provocaron la interrupción de TECENTRIQ se produjeron en el 48%; las más frecuentes (> 1%) fueron neutropenia, trombocitopenia, fatiga/astenia, diarrea, hipotiroidismo, anemia, neumonía, pirexia, hipertiroidismo, neutropenia febril, aumento de la ALT, disnea, deshidratación y proteinuria.

En las tablas 8 y 9 se resumen las reacciones adversas y las anomalías de laboratorio en los pacientes que recibieron TECENTRIQ con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino en IMpower150.

Tabla 8: Reacciones adversas que ocurrieron en 15% de los pacientes con CPCNP que recibieron TECENTRIQ en IMpower150

Reacciones adversas	TECENTRIQ con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino N = 393		Bevacizumab, paclitaxel y carboplatino N = 394	
	Todos los grados (%)	Grados 3–4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3–4 (%)
Sistema nervioso				
Neuropatía ¹	56	3	47	3
Dolor de cabeza	16	0.8	13	0
Generales				
Fatiga/astenia	50	6	46	6
Pirexia	19	0.3	9	0.5
Piel y tejido subcutáneo				
Alopecia	48	0	46	0
Erupción cutánea ²	23	2	10	0.3
Tejido musculoesquelético y conectivo				
Mialgia/dolor ³	42	3	34	2
Artralgia	26	1	22	1
Gastrointestinales				
Náusea	39	4	32	2
Diarrea ⁴	33	6	25	0.5
Estreñimiento	30	0.3	23	0.3
Vómito	19	2	18	1
Metabolismo y nutrición				
Disminución del apetito	29	4	21	0.8
Vasculares				
Hipertensión	25	9	22	8
Respiratorias				
Tos	20	0.8	19	0.3
Epistaxis	17	1	22	0.3
Renales				
Proteinuria ⁵	16	3	15	3

Calificado según los CTCAE v4.0 del NCI

¹ Incluye neuropatía periférica, neuropatía sensorial periférica, hipoestesia, parestesia, disestesia y polineuropatía

- ² Incluye erupción cutánea, erupción maculopapular, erupción farmacológica, eccema, eccema asteatótico, dermatitis, dermatitis por contacto, erupción eritematosa, exantema macular, exantema pruriginoso, dermatitis seborreica, dermatitis psoriasiforme
- ³ Incluye dolor de extremidades, dolor torácico musculoesquelético, molestias musculoesqueléticas, dolor de cuello, dolor de espalda, mialgia y dolor óseo
- ⁴ Incluye diarrea, gastroenteritis, colitis y enterocolitis
- ⁵ Datos basados en los Términos preferidos, ya que no se recopilaron sistemáticamente datos de laboratorio sobre proteinuria

Tabla 9: Anomalías de laboratorio que empeoraron con respecto al valor basal en 20% de los pacientes con CPCNP que recibieron TECENTRIQ en IMpower150

Anomalías de laboratorio	TECENTRIQ con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino		Bevacizumab, paclitaxel y carboplatino	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Hematológicas				
Anemia	83	10	83	9
Neutropenia	52	31	45	26
Linfopenia	48	17	38	13
Químicas				
Hiperglucemia	61	0	60	0
Aumento de BUN	52	NA ¹	44	NA ¹
Hipomagnesemia	42	2	36	1
Hipoalbuminemia	40	3	31	2
Aumento de la AST	40	4	28	0.8
Hiponatremia	38	10	36	9
Aumento de la fosfatasa alcalina	37	2	32	1
Aumento de la ALT	37	6	28	0.5
Aumento de la TSH	30	NA ¹	20	NA ¹
Hipercalemia	28	3	25	2
Aumento de la creatinina	28	1	19	2
Hipocalcemia	26	3	21	3
Hipofosfatemia	25	4	18	4
Hipocalemia	23	7	14	4
Hiperfosfatemia	25	NA ¹	19	NA ¹

Cada incidencia de la prueba se basa en el número de pacientes que tenían disponible tanto la medición basal como al menos una medición de laboratorio en el estudio: TECENTRIQ con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino (rango: 337-380); bevacizumab, paclitaxel y carboplatino (rango: 337-382). Calificado según los CTCAE v4.0 del NCI

¹ NA = No aplicable. Los CTCAE del NCI no proporcionan una definición de los Grados 3-4 para estas anomalías de laboratorio

IMpower130

La seguridad de TECENTRIQ con paclitaxel unido a proteínas y carboplatino se evaluó en IMpower130, un ensayo multicéntrico, internacional, aleatorizado y abierto en el que 473 pacientes con CPCNP metastásico no escamoso sin tratamiento previo de quimioterapia recibieron 1200 mg de TECENTRIQ y AUC de 6 mg/ml/min de carboplatino por vía intravenosa el día 1 y 100 mg/m² de paclitaxel unido a proteínas por vía intravenosa los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 21 días durante un máximo de 4 o 6 ciclos, seguido de 1200 mg de TECENTRIQ por vía intravenosa cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable [ver Estudios clínicos (14.1)]. Entre los pacientes que recibieron TECENTRIQ, el 55% estuvo expuesto durante 6 meses o más y el 3.5% durante más de un año.

En el 5.3% de los pacientes tratados con TECENTRIQ se produjeron reacciones adversas mortales, entre ellas, neumonía (1.1%), embolia pulmonar (0.8%), infarto del miocardio (0.6%), paro cardíaco (0.4%), neumonitis (0.4%) y sepsis, choque séptico, sepsis estafilocócica, aspiración, dificultad respiratoria, paro cardiorrespiratorio, taquicardia ventricular, muerte (no especificada de otro modo) y cirrosis hepática (0.2% cada una).

Se produjeron reacciones adversas graves en el 51% de los pacientes que recibieron TECENTRIQ. Las reacciones adversas graves más frecuentes ($\geq 2\%$) fueron neumonía (6%), diarrea (3%), infección pulmonar (3%), embolia pulmonar (3%), exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (2.5%), disnea (2.3%) y neutropenia febril (1.9%).

TECENTRIQ se discontinuó debido a reacciones adversas en el 13% de los pacientes; las reacciones adversas más frecuentes que provocaron la discontinuación fueron neumonía (0.8%), embolia pulmonar (0.8%), fatiga (0.6%), disnea (0.6%), neumonitis (0.6%), neutropenia (0.4%), náusea (0.4%), insuficiencia renal (0.4%), paro cardíaco (0.4%) y choque séptico (0.4%).

En el 62% de los pacientes se produjeron reacciones adversas que provocaron la interrupción de TECENTRIQ; las más frecuentes ($>1\%$) fueron neutropenia, trombocitopenia, anemia, diarrea, fatiga/astenia, neumonía, disnea, neumonitis, pirexia, náusea, lesión renal aguda, vómito, embolia pulmonar, artralgia, reacción relacionada con la infusión, dolor abdominal, exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, deshidratación e hipocalemia.

En las Tablas 10 y 11 se resumen las reacciones adversas y las anomalías de laboratorio en pacientes que recibieron TECENTRIQ con paclitaxel unido a proteínas y carboplatino en IMpower130.

Tabla 10: Reacciones adversas que ocurrieron en 20% de los pacientes con CPCNP que recibieron TECENTRIQ en IMpower130

Reacciones adversas	TECENTRIQ con paclitaxel unido a proteínas y carboplatino N = 473		Paclitaxel unido a proteínas y carboplatino N = 232	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Generales				
Fatiga/astenia	61	11	60	8
Gastrointestinales				
Náusea	50	3.4	46	2.2
Diarrea ¹	43	6	32	6
Estreñimiento	36	1.1	31	0
Vómito	27	2.7	19	2.2
Tejido musculoesquelético y conectivo				
Mialgia/dolor ²	38	3	22	0.4
Sistema nervioso				
Neuropatía ³	33	2.5	28	2.2
Respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Disnea ⁴	32	4.9	25	1.3
Tos	27	0.6	17	0
Piel y tejido subcutáneo				
Alopecia	32	0	27	0
Erupción cutánea ⁵	20	0.6	11	0.9
Metabolismo y nutrición				
Disminución del apetito	30	2.1	26	2.2

Calificado según los CTCAE v4.0 del NCI

¹ Incluye diarrea, colitis y gastroenteritis

² Incluye dolor de espalda, dolor en extremidades, mialgia, dolor torácico musculoesquelético, dolor óseo, dolor de cuello y molestias musculoesqueléticas

³ Incluye neuropatía periférica, neuropatía sensorial periférica, hipoestesia, parestesia, disestesia y polineuropatía

⁴ Incluye disnea, disnea de esfuerzo y sibilancia

⁵ Incluye erupción cutánea, erupción maculopapular, eccema, exantema pruriginoso, erupción eritematosa, dermatitis, dermatitis por contacto, erupción farmacológica, dermatitis seborreica y exantema macular.

Tabla 11: Anomalías de laboratorio que empeoraron con respecto al valor basal en 20% de los pacientes que recibieron TECENTRIQ en IMpower130

Anomalías de laboratorio	TECENTRIQ con paclitaxel unido a proteínas y carboplatino N = 473		Paclitaxel unido a proteínas y carboplatino N = 232	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Hematológicas				
Anemia	92	33	87	25
Neutropenia	75	50	67	39
Trombocitopenia	73	19	59	13
Linfopenia	71	23	61	16
Químicas				
Hiperglucemia	75	8	66	8
Hipomagnesemia	50	3.4	42	3.2
Hiponatremia	37	9	28	7
Hipoalbuminemia	35	1.3	31	0
Aumento de la ALT	31	2.8	24	3.9
Hipocalcemia	31	2.6	27	1.8
Hipofosfatemia	29	6	20	3.2
Aumento de la AST	28	2.2	24	1.8
Aumento de la TSH	26	NA ¹	5	NA ¹
Hipocalemia	26	6	24	4.4
Aumento de la fosfatasa alcalina	25	2.6	22	1.3
Aumento de la creatinina en sangre	23	2.8	16	0.4
Hiperfosfatemia	21	NA ¹	13	NA ¹

Cada incidencia de la prueba se basa en el número de pacientes que tenían disponible tanto la medición basal como al menos una medición de laboratorio en el estudio: TECENTRIQ con paclitaxel unido a proteínas y carboplatino (rango: 423 - 467); paclitaxel unido a proteínas y carboplatino (rango: 218 - 229). Calificado según los CTCAE v4.0. del NCI.

¹ NA = No aplicable. Los CTCAE del NCI no proporcionan una definición de los Grados 3-4 para estas anomalías de laboratorio

CPCNP metastásico tratado previamente

La seguridad de TECENTRIQ se evaluó en OAK, un ensayo multicéntrico, internacional, aleatorizado y abierto en pacientes con CPCNP metastásico que progresó durante o después de un régimen que incluyó platino, independientemente de la expresión de PD-L1 [ver Estudios clínicos (14.1)]. Un total de 609 pacientes recibieron 1200 mg de TECENTRIQ por vía intravenosa cada 3 semanas hasta una toxicidad inaceptable, progresión radiográfica o progresión clínica, o 75 mg/m² de docetaxel (n=578) por vía intravenosa cada 3 semanas hasta una toxicidad inaceptable o la progresión de la enfermedad. El estudio excluyó a pacientes con enfermedad autoinmune activa o previa o con afecciones médicas que requerían corticosteroides sistémicos. El valor medio de la duración de la exposición fue de 3.4 meses (0 a 26 meses) en pacientes tratados con TECENTRIQ y de 2.1 meses (0 a 23 meses) en pacientes tratados con docetaxel.

Las características poblacionales del estudio fueron: promedio de edad de 63 años (25 a 85 años), 46% de 65 años o más, 62% varones, 71% blancos, 20% asiáticos, 68% exfumadores, 16% fumadores actuales y 63% con estado de desempeño ECOG de 1.

En el 1.6% de los pacientes se produjeron reacciones adversas mortales, entre ellas, neumonía, sepsis, choque séptico, disnea, hemorragia pulmonar, muerte súbita, isquemia miocárdica o insuficiencia renal.

Se produjeron reacciones adversas graves en el 33.5% de los pacientes. Las reacciones adversas graves más frecuentes (> 1%) fueron neumonía, sepsis, disnea, derrame pleural, embolia pulmonar, pirexia e infección de las vías respiratorias.

TECENTRIQ se discontinuó debido a reacciones adversas en el 8% de los pacientes. Las reacciones adversas más frecuentes que provocaron la discontinuación de TECENTRIQ fueron fatiga, infecciones y disnea. En el 25% de los pacientes se produjeron reacciones adversas que provocaron la interrupción de TECENTRIQ; las más frecuentes (> 1%) fueron neumonía, anomalía de las pruebas funcionales hepáticas, disnea, fatiga, pirexia y dolor de espalda.

En las Tablas 12 y 13 se resumen las reacciones adversas y las anomalías de laboratorio, respectivamente, en OAK.

Tabla 12: Reacciones adversas que ocurrieron en 10% de los pacientes con CPCNP que recibieron TECENTRIQ en OAK

Reacciones adversas	TECENTRIQ N = 609		Docetaxel N = 578	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Generales				
Fatiga/astenia ¹	44	4	53	6
Pirexia	18	<1	13	<1
Respiratorias				
Tos ²	26	<1	21	<1
Disnea	22	2.8	21	2.6
Metabolismo y nutrición				
Disminución del apetito	23	<1	24	1.6
Musculoesqueléticas				
Mialgia/dolor ³	20	1.3	20	<1
Artralgia	12	0.5	10	0.2
Gastrointestinales				
Náusea	18	<1	23	<1
Estreñimiento	18	<1	14	<1
Diarrea	16	<1	24	2
Piel				
Erupción cutánea ⁴	12	<1	10	0

Calificado según los CTCAE v4.0 del NCI

¹ Incluye fatiga y astenia

² Incluye tos y tos de esfuerzo

³ Incluye dolor musculoesquelético, rigidez musculoesquelética, dolor torácico musculoesquelético y mialgia

⁴ Incluye erupción cutánea, erupción eritematosa, erupción cutánea generalizada, erupción maculopapular, erupción papular, exantema pruriginoso, erupción pustulosa y penfigoide

Tabla 13: Anomalías de laboratorio que empeoraron con respecto al valor basal en 20% de los pacientes con CPCNP que recibieron TECENTRIQ en OAK

Anomalías de laboratorio	TECENTRIQ		Docetaxel	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Hematológicas				
Anemia	67	3	82	7
Linfocitopenia	49	14	60	21
Químicas				
Hipoalbuminemia	48	4	50	3
Hiponatremia	42	7	31	6
Aumento de la fosfatasa alcalina	39	2	25	1
Aumento de la AST	31	3	16	0.5
Aumento de la ALT	27	3	14	0.5
Hipofosfatemia	27	5	23	4
Hipomagnesemia	26	1	21	1
Aumento de la creatinina	23	2	16	1

Cada incidencia de la prueba se basa en el número de pacientes que tenían disponible tanto la medición basal como al menos una medición de laboratorio en el estudio: TECENTRIQ (rango: 546-585) y docetaxel (rango: 532-560). Graduado según los CTCAE versión 4.0 del NCI

Cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP)

La seguridad de TECENTRIQ con carboplatino y etopósido se evaluó en IMpower133, un ensayo aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo en el que 198 pacientes con CPCP-EE recibieron 1200 mg de TECENTRIQ y AUC de 5 mg/ml/min de carboplatino el día 1 y 100 mg/m² de etopósido por vía intravenosa los días 1, 2 y 3 de cada ciclo de 21 días durante un máximo de 4 ciclos, seguido de 1200 mg de TECENTRIQ cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable [ver Estudios clínicos (14.2)]. Entre los 198 pacientes que recibieron TECENTRIQ, el 32% estuvo expuesto durante 6 meses o más y el 12% estuvo expuesto durante 12 meses o más.

Se produjeron reacciones adversas mortales en el 2% de los pacientes tratados con TECENTRIQ. Estas incluyeron neumonía, insuficiencia respiratoria, neutropenia y muerte (1 paciente cada uno).

Se produjeron reacciones adversas graves en el 37% de los pacientes que recibieron TECENTRIQ. Las reacciones adversas graves en > 2% fueron neumonía (4.5%), neutropenia (3.5%), neutropenia febril (2.5%) y trombocitopenia (2.5%).

TECENTRIQ se discontinuó debido a reacciones adversas en el 11% de los pacientes. La reacción adversa más frecuente que requirió discontinuación permanente en > 2% de los pacientes fueron las reacciones relacionadas con la infusión (2.5%).

En el 59% de los pacientes se produjeron reacciones adversas que provocaron la interrupción de TECENTRIQ; las más frecuentes (> 1%) fueron neutropenia (22%), anemia (9%), leucopenia (7%), trombocitopenia (5%), fatiga (4.0%), reacción relacionada con la infusión (3.5%), neumonía (2.0%), neutropenia febril (1.5%), aumento de la ALT (1.5%) y náusea (1.5%).

En las Tablas 14 y 15 resumen las reacciones adversas y las anomalías de laboratorio, respectivamente, en pacientes que recibieron TECENTRIQ con carboplatino y etopósido en IMpower133.

Tabla 14: Reacciones adversas que ocurrieron en 20% de los pacientes con CPCP que recibieron TECENTRIQ en IMpower133

Reacciones adversas	TECENTRIQ con carboplatino y etopósido N = 198		Placebo con carboplatino y etopósido N = 196	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Generales				
Fatiga/astenia	39	5	33	3
Gastrointestinales				
Náusea	38	1	33	1
Estreñimiento	26	1	30	1
Vómito	20	2	17	3
Piel y tejido subcutáneo				
Alopecia	37	0	35	0
Metabolismo y nutrición				
Disminución del apetito	27	1	18	0

Calificado según los CTCAE v4.0 del NCI

Tabla 15: Anomalías de laboratorio que empeoraron con respecto al valor basal en 20% de los pacientes con CPCP que recibieron TECENTRIQ en IMpower133

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

Anomalías de laboratorio	TECENTRIQ con carboplatino y etopósido		Placebo con carboplatino y etopósido	
	Todos los grados (%)	Grados 3–4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3–4 (%)
Aumento de la TSH ²	21	NA ¹	7	NA ¹

Cada incidencia de la prueba se basa en el número de pacientes que tenían disponible tanto la medición basal como al menos una medición de laboratorio en el estudio: TECENTRIQ (rango: 181-193); Placebo (rango: 181-196). Calificado según los CTCAE v4.0 del NCI

¹ NA = No aplicable. ²TSH = hormona estimulante de la tiroides. Los CTCAE v4.0 del NCI no incluyen estos laboratorios.

Carcinoma hepatocelular (CHC)

La seguridad de TECENTRIQ en combinación con bevacizumab se evaluó en IMbrave150, un ensayo multicéntrico, internacional, aleatorizado y abierto en pacientes con carcinoma hepatocelular localmente avanzado o metastásico o irreseccable que no han recibido tratamiento sistémico previo [ver Estudios clínicos (14.3)]. Los pacientes recibieron 1200 mg de TECENTRIQ por vía intravenosa seguidos de 15 mg/kg de bevacizumab (n = 329) cada 3 semanas, o 400 mg de sorafenib (n = 156) administrados por vía oral dos veces al día, hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. El promedio de la duración de la exposición a TECENTRIQ fue de 7.4 meses (rango: 0-16 meses) y a bevacizumab fue de 6.9 meses (rango: 0-16 meses).

Se produjeron reacciones adversas mortales en el 4.6% de los pacientes del grupo de TECENTRIQ y bevacizumab. Las reacciones adversas más frecuentes que provocaron la muerte fueron hemorragia de várices gastrointestinales y esofágicas (1.2%) e infecciones (1.2%).

Se produjeron reacciones adversas graves en el 38% de los pacientes del grupo de TECENTRIQ y bevacizumab. Las reacciones adversas graves más frecuentes ($\geq 2\%$) fueron hemorragia gastrointestinal (7%), infecciones (6%) y pirexia (2.1%).

Se produjeron reacciones adversas que provocaron la discontinuación de TECENTRIQ en el 9% de los pacientes del grupo de TECENTRIQ y bevacizumab. Las reacciones adversas más frecuentes que provocaron la discontinuación de TECENTRIQ fueron hemorragias (1.2%), incluidas las hemorragias gastrointestinales, subaracnoideas y pulmonares, aumento de las transaminasas o la bilirrubina (1.2%), reacción relacionada con la infusión/síndrome de liberación de citoquinas (0.9%) y hepatitis autoinmune (0.6%).

Se produjeron reacciones adversas que provocaron la interrupción de TECENTRIQ en el 41% de los pacientes del grupo de TECENTRIQ y bevacizumab; las más frecuentes ($\geq 2\%$) fueron anomalías de laboratorio de la función hepática, incluyendo aumento de transaminasas, bilirrubina o fosfatasa alcalina (8%); infecciones (6%); hemorragias gastrointestinales (3.6%); trombocitopenia/disminución del recuento de plaquetas (3.6%); hipertiroidismo (2.7%) y pirexia (2.1%).

En el 12% de los pacientes del grupo de TECENTRIQ y bevacizumab se produjeron reacciones adversas relacionadas con la inmunidad que requirieron tratamiento sistémico con corticosteroides.

En las Tablas 16 y 17 se resumen las reacciones adversas y las anomalías de laboratorio, respectivamente, en pacientes que recibieron TECENTRIQ y bevacizumab en IMbrave150.

Tabla 16: Reacciones adversas que ocurrieron en 10% de los pacientes con CHC que recibieron TECENTRIQ en IMbrave150

Reacciones adversas	TECENTRIQ en combinación con Bevacizumab (n = 329)		Sorafenib (n=156)	
	Todos los grados ² (%)	Grados 3-4 ² (%)	Todos los grados ² (%)	Grados 3-4 ² (%)
Trastornos vasculares				
Hipertensión	30	15	24	12
Trastornos generales y condiciones generales del sitio de administración				
Fatiga/astenia ¹	26	2	32	6
Pirexia	18	0	10	0
Trastornos renales y urinarios				
Proteinuria	20	3	7	0.6
Investigaciones				
Disminución de peso	11	0	10	0
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo				
Prurito	19	0	10	0
Erupción cutánea	12	0	17	2.6
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	19	1.8	49	5
Estreñimiento	13	0	14	0
Dolor abdominal	12	0	17	0
Náusea	12	0	16	0
Vómito	10	0	8	0
Trastornos del metabolismo y la nutrición				
Disminución del apetito	18	1.2	24	3.8
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Tos	12	0	10	0
Epistaxis	10	0	4.5	0
Lesiones, envenenamiento y complicaciones en el procedimiento				
Reacción relacionada con la infusión	11	2.4	0	0

¹ Incluye fatiga y astenia

² Calificado por los CTCAE v4.0 del NCI

Tabla 17: Anomalías de laboratorio que empeoraron con respecto al valor basal en 20% de los pacientes con CHC que recibieron TECENTRIQ en IMbrave150

Anomalías de laboratorio	TECENTRIQ en combinación con Bevacizumab (n = 329)		Sorafenib (n=156)	
	Todos los grados ¹ (%)	Grados 3-4 ¹ (%)	Todos los grados ¹ (%)	Grados 3-4 ¹ (%)
Químicas				
Aumento de la AST	86	16	90	16
Aumento de la fosfatasa alcalina	70	4	76	4.6
Aumento de la ALT	62	8	70	4.6
Disminución de la albúmina	60	1.5	54	0.7
Disminución del sodio	54	13	49	9
Aumento de la glucosa	48	9	43	4.6
Disminución del calcio	30	0.3	35	1.3
Disminución del fósforo	26	4.7	58	16
Aumento del potasio	23	1.9	16	2
Hipomagnesemia	22	0	22	0
Hematológicas				
Disminución de plaquetas	68	7	63	4.6
Disminución de linfocitos	62	13	58	11
Disminución de la hemoglobina	58	3.1	62	3.9
Aumento de la bilirrubina	57	8	59	14
Disminución de leucocitos	32	3.4	29	1.3
Disminución de neutrófilos	23	2.3	16	1.1

Cada incidencia de la prueba se basa en el número de pacientes que tenían disponible tanto la medición basal como al menos una medición de laboratorio en el estudio: TECENTRIQ más bevacizumab (222-323) y sorafenib (90-153)

¹ Calificado por los CTCAE v4.0 del NCI

Melanoma

La seguridad de TECENTRIQ, administrado con cobimetinib y vemurafenib, se evaluó en IMspire150, un estudio doble ciego, aleatorizado (1:1), controlado con placebo, realizado en pacientes con melanoma metastásico o irrecable positivo para mutación BRAF V600 no tratado previamente [ver Estudios clínicos (14.4)]. Los pacientes recibieron TECENTRIQ con cobimetinib y vemurafenib (N = 230) o placebo con cobimetinib y vemurafenib (n = 281).

Entre los 230 pacientes que recibieron TECENTRIQ administrado con cobimetinib y vemurafenib, el promedio de la duración de la exposición a TECENTRIQ fue de 9.2 meses (rango: 0-30 meses), a cobimetinib fue de 10.0 meses (rango: 1-31 meses) y a vemurafenib fue de 9.8 meses (rango: 1-31 meses).

Se produjeron reacciones adversas mortales en el 3% de los pacientes del grupo de TECENTRIQ más cobimetinib y vemurafenib. Las reacciones adversas que provocaron la muerte fueron insuficiencia hepática, hepatitis fulminante, sepsis, choque séptico, neumonía y paro cardíaco.

Se produjeron reacciones adversas graves en el 45% de los pacientes del grupo de TECENTRIQ más cobimetinib y vemurafenib. Las reacciones adversas graves más frecuentes ($\geq 2\%$) fueron hepatotoxicidad (7%), pirexia (6%), neumonía (4.3%), neoplasias malignas (2.2%) y lesión renal aguda (2.2%).

Se produjeron reacciones adversas que provocaron la interrupción de TECENTRIQ en el 21% de los pacientes del grupo de TECENTRIQ más cobimetinib y vemurafenib. Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 2\%$) que provocaron la discontinuación de TECENTRIQ fueron aumento de la ALT (2.2%) y neumonitis (2.6%).

Se produjeron reacciones adversas que provocaron la interrupción de TECENTRIQ en el 68% de los pacientes del grupo de TECENTRIQ más cobimetinib y vemurafenib. Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 2\%$) que provocaron la interrupción de TECENTRIQ fueron pirexia (14%), aumento de la ALT (13%), hipertiroidismo (10%), aumento de la AST (10%), aumento de lipasa (9%), aumento de amilasa (7%), neumonitis (5%), aumento de CPK (4.3%), diarrea (3.5%), neumonía (3.5%), astenia (3%), erupción cutánea (3%), influenza (3%), artralgia (2.6%), fatiga (2.2%), disnea (2.2%), tos (2.2%), edema periférico (2.2%), uveítis (2.2%), bronquitis (2.2%), hipotiroidismo (2.2%) e infección de las vías respiratorias (2.2%).

En las Tablas 18 y 19 se resumen la incidencia de reacciones adversas y anomalías de laboratorio en el Estudio IMspire150.

Tabla 18: Reacciones adversas que ocurrieron en 10% de los pacientes del Grupo de TECENTRIQ más cobimetinib y vemurafenib o del Grupo de placebo más cobimetinib y vemurafenib y con una mayor incidencia (diferencia entre grupos 5% en todos los grados o 2% en los Grados 3-4 con TECENTRIQ en IMspire150)

Reacciones adversas	TECENTRIQ en combinación con cobimetinib y vemurafenib (n=230)		Placebo con cobimetinib y vemurafenib (n=281)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo				
Erupción cutánea ¹	75	27	72	23
Prurito	26	<1	17	<1
Reacción de fotosensibilidad	21	<1	25	3.2
Trastornos generales y condiciones generales del sitio de administración				
Fatiga ²	51	3	45	1.8
Pirexia ³	49	1.7	35	2.1
Edema ⁴	26	<1	21	0
Trastornos gastrointestinales				
Hepatotoxicidad ⁵	50	21	36	13
Náusea	30	<1	32	2.5
Estomatitis ⁶	23	1.3	15	<1
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Dolor musculoesquelético ⁷	62	4.3	48	3.2
Trastornos endócrinos				
Hipotiroidismo ⁸	22	0	10	0
Hipertiroidismo	18	<1	8	0
Lesiones, envenenamiento y complicaciones en el procedimiento				
Reacción relacionada con la infusión ⁹	10	2.6	8	<1
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Neumonitis ¹⁰	12	1.3	6	<1
Trastornos vasculares				
Hipertensión ¹¹	17	10	18	7

¹ Incluye erupción cutánea, erupción maculopapular, dermatitis acneiforme, exantema macular, erupción eritematosa, eccema, exfoliación de la piel, exantema papular, erupción pustulosa, síndrome de eritrodismestesia palmar-plantar, dermatitis, dermatitis por contacto, eritema multiforme, exantema pruriginoso, erupción farmacológica, erupción nodular, dermatitis alérgica, erupción exfoliativa, dermatitis exfoliativa generalizada y erupción morbiliforme

² Incluye fatiga, astenia y malestar

³ Incluye pirexia e hiperpirexia

⁴ Incluye edema periférico, linfedema, edema, edema facial, edema de párpados, edema periorbital, edema labial y edema generalizado

⁵ Incluye aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la aspartato aminotransferasa, aumento de la bilirrubina en sangre, aumento de las transaminasas, hepatitis, aumento de las enzimas hepáticas, hepatotoxicidad, hipertransaminasemia, aumento de la bilirrubina conjugada, lesión hepatocelular, hiperbilirrubinemia, pruebas funcionales hepáticas, insuficiencia hepática, hepatitis fulminante y pruebas funcionales hepáticas anormales

⁶ Incluye estomatitis, inflamación de la mucosa, úlcera aftosa, ulceración bucal, queilitis y glositis

⁷ Incluye artralgia, mialgia, dolor en las extremidades, dolor de espalda, dolor musculoesquelético, artritis, dolor de cuello, dolor torácico musculoesquelético, rigidez musculoesquelética, dolor óseo, dolor espinal, artritis inmunomediada, rigidez articular y dolor torácico no cardíaco

⁸ Incluye hipotiroidismo y aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre

⁹ Incluye reacción relacionada con la infusión e hipersensibilidad

¹⁰ Incluye neumonitis y enfermedad pulmonar intersticial

¹¹ Incluye hipertensión, aumento de la presión arterial, crisis hipertensivas

Las reacciones adversas clínicamente importantes en < 10% de los pacientes que recibieron TECENTRIQ más cobimetinib y vemurafenib fueron:

Trastornos cardíacos: Arritmias, disminución de la fracción de eyección, electrocardiograma QT prolongado

Trastornos oculares: Uveítis

Trastornos gastrointestinales: Pancreatitis

Infecciones e infestaciones: Neumonía e infección de las vías urinarias

Trastornos del metabolismo y la nutrición: Hiperglucemia

Trastornos del sistema nervioso: Mareos, disgeusia y síncope

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Disnea y dolor orofaríngeo

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Vitiligo

Tabla 19: Anomalías de laboratorio que empeoraron con respecto al valor basal que ocurrieron en 20% de los pacientes del Grupo de TECENTRIQ más cobimetinib y vemurafenib o del Grupo de placebo más cobimetinib y vemurafenib y con una mayor incidencia (diferencia entre los grupos 5% en todos los grados o 2% en los Grados 3-4) en IMspire150

Anomalías de laboratorio	TECENTRIQ en combinación con cobimetinib y vemurafenib (n=230)		Placebo con cobimetinib y vemurafenib (n=281)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Hematológicas				
Disminución de linfocitos	80	24	72	17
Disminución de la hemoglobina	77	2.6	72	2.2
Disminución de plaquetas	34	1.3	24	0.4
Disminución de neutrófilos	26	2.2	19	1.5
Químicas				
Aumento de la creatina quinasa	88	22	81	18
Aumento de la AST	80	13	68	6
Aumento de la ALT	79	18	62	12
Aumento de la triacilglicerol lipasa	75	46	62	35
Aumento de la fosfatasa alcalina	73	6	63	2.9
Disminución del fósforo	67	22	64	14
Aumento de la amilasa	51	13	45	13
Aumento del nitrógeno ureico en sangre	47	NA ¹	37	NA ¹
Disminución de la albúmina	43	0.9	34	1.5
Aumento de la bilirrubina	42	3.1	33	0.7
Disminución del calcio	41	1.3	28	0
Disminución del sodio	40	5	34	7
Disminución de la hormona estimulante de la tiroides	38	NA ¹	23	NA ¹
Aumento de la hormona estimulante de la tiroides ²	37	NA ¹	33	NA ¹
Disminución del potasio	36	5	22	4.3
Aumento de la triyodotironina	33	NA ¹	18	NA ¹
Aumento de la tiroxina libre	32	NA ¹	21	NA ¹
Disminución de la triyodotironina total	32	NA ¹	8	NA ¹
Aumento del potasio	29	1.3	19	1.4
Disminución de la triyodotironina	27	NA ¹	21	NA ¹
Aumento de sodio	20	0	13	0.4

Calificado según los CTCAE v4.0. del NCI.

Cada incidencia de la prueba se basa en el número de pacientes que tenían disponible tanto la medición basal como al menos una medición de laboratorio en el estudio: TECENTRIQ más cobimetinib y vemurafenib (28-277) y grupo al que se administró placebo más cobimetinib y vemurafenib (25-230).

¹ NA = No aplicable. Los CTCAE v4.0 del NCI no incluyen estos laboratorios.

² El aumento de la hormona estimulante de la tiroides tiene una diferencia < 5% (todos los grados) entre los grupos y se incluye para completar los datos clínicos.

Sarcoma alveolar de partes blandas (SAPB) irresecable o metastásico

La seguridad de TECENTRIQ se evaluó en 47 pacientes adultos y 2 pediátricos incluidos en el estudio ML39345 [ver *Estudios clínicos (14.5)*]. Los pacientes adultos recibieron 1200 mg de TECENTRIQ cada 3 semanas y los pacientes pediátricos recibieron 15 mg/kg hasta un máximo de 1200 mg cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. El promedio de la duración de la exposición a TECENTRIQ fue de 8.9 meses (1 a 40 meses).

Se produjeron reacciones adversas graves en el 41% de los pacientes que recibieron TECENTRIQ. Las reacciones adversas graves más frecuentes (>2%) fueron fatiga, dolor en las extremidades, hemorragia pulmonar y neumonía (4.1% cada una).

Las interrupciones de la dosis de TECENTRIQ debidas a una reacción adversa se produjeron en el 35% de los pacientes. Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 3\%$) que dieron lugar a interrupciones de la dosis fueron neumonitis y dolor en las extremidades (4.1% cada una).

Las tablas 20 y 21 resumen las reacciones adversas y las anomalías de laboratorio en el estudio ML39345.

Tabla 20: Reacciones adversas que ocurrieron en 15% de los pacientes con SAPB que reciben TECENTRIQ en ML39345

Reacciones adversas	TECENTRIQ N = 49	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Trastornos generales y condiciones generales del sitio de administración		
Fatiga	55	2
Pirexia	25	2
Enfermedad similar a la influenza	18	0
Trastornos gastrointestinales		
Náusea	43	0
Vómito	37	0
Estreñimiento	33	0
Diarrea	27	2
Dolor abdominal ¹	25	0
Trastornos del metabolismo y la nutrición		
Disminución del apetito	22	2
Respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos ²	45	0
Disnea	33	0
Rinitis alérgica	16	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		
Dolor musculoesquelético ³	67	8
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo		
Erupción cutánea ⁴	47	2
Trastornos del sistema nervioso		
Dolor de cabeza	43	4
Mareo ⁵	29	4
Trastornos vasculares		
Hipertensión	43	6
Hemorragia ⁶	29	2
Trastornos psiquiátricos		
Insomnio	27	0
Ansiedad	25	0
Trastornos cardíacos		
Arritmia ⁷	22	2
Trastornos endócrinos		
Hipotiroidismo ⁸	25	0
Investigaciones		
Disminución de peso	18	0
Aumento de peso	16	6

Calificado según NCI CTCAE v4.0

¹Incluye dolor abdominal y dolor abdominal superior

²Incluye tos, síndrome de tos de las vías respiratorias superiores y tos productiva

³Incluye artralgia, dolor en las extremidades, mialgia, dolor torácico no cardíaco, dolor de cuello, dolor torácico musculoesquelético y dolor de espalda

⁴Incluye erupción maculopapular, erupción cutánea, dermatitis acneiforme, eccema, exfoliación de la piel y erupción farmacológica

⁵Incluye vértigo y mareo

⁶Incluye hemorragia pulmonar, hemoptisis, hemorragia conjuntival, epistaxis, hematuria, hemorragia rectal y hemorragia laríngea

⁷Incluye fibrilación auricular, bradicardia sinusal, taquicardia ventricular y taquicardia sinusal

⁸Incluye hipotiroidismo y aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre

Tabla 21: Anomalías de laboratorio que empeoran con respecto al inicio y que ocurren en 20% de los pacientes con ASPS que reciben TECENTRIQ en ML39345

Anomalías de laboratorio ¹	TECENTRIQ ²	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Hematológicas		
Disminución de la hemoglobina	63	0
Disminución de plaquetas	27	0
Aumento de plaquetas	29	0
Químicas		
Aumento de la fosfatasa alcalina	29	0
Disminución de amilasa	40	0
Aumento de la amilasa	20	20
Disminución de bilirrubina	49	0
Disminución del calcio	47	0
Aumento del calcio	25	14
Disminución de la glucosa	33	0
Aumento de la glucosa	78	0
Disminución de la glucosa (ayunas)	25	0
Disminución de magnesio	21	0
Aumento de magnesio	26	26
Aumento de la AST	39	2
Aumento de la ALT	33	2
Disminución del sodio	43	0
Aumento de la lipasa	25	25

¹ Las pruebas de laboratorio que no tienen criterios de clasificación CTCAE del NCI también se incluyen para las evaluaciones de Todos los Grados, que se realizaron por medio de la comparación con los rangos normales de laboratorio respectivos.

² Los denominadores utilizados para calcular la tasa oscilaron de 4 a 49 para todas las pruebas de interés en función del número de pacientes con un valor inicial y al menos una medición de laboratorio disponible en el estudio.

6.2 Experiencia posmarketing

Durante el uso posterior a la aprobación de TECENTRIQ se han identificado las siguientes reacciones adversas. Dado que estas reacciones se informan de manera voluntaria a partir de una población de magnitud indeterminada, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

- Cardíacas: pericarditis, derrame pericárdico, taponamiento cardíaco

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de los riesgos

Basándose en su mecanismo de acción [*ver Farmacología clínica (12.1)*], TECENTRIQ puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. No hay datos disponibles sobre el uso de TECENTRIQ en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales han demostrado que la inhibición de la ruta PD-L1/PD-1 puede conducir a un mayor riesgo de rechazo inmunológico del feto en desarrollo que da como resultado muerte fetal (*ver Datos*). Informe a las mujeres con potencial reproductivo del riesgo potencial para el feto.

En la población general de los EE. UU., el riesgo estimado de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo en embarazos reconocidos clínicamente es del 2 al 4% y del 15 al 20%, respectivamente.

Datos

Datos en animales

No se han realizado estudios de reproducción animal con TECENTRIQ para evaluar su efecto sobre la reproducción y el desarrollo fetal. Una evaluación basada en la literatura de los efectos sobre la reproducción demostró que una función central de la ruta PD-L1/PD-1 es preservar el embarazo manteniendo la tolerancia inmune materna al feto. Se ha demostrado que el bloqueo de la señalización de PD-L1 en modelos murinos de embarazo altera la tolerancia al feto y produce un aumento de la pérdida fetal; por lo tanto, los riesgos potenciales de administrar TECENTRIQ durante el embarazo incluyen un aumento de las tasas de aborto o mortinatos. Como se informó en la literatura, no hubo malformaciones relacionadas con el bloqueo de la señalización de PD-L1/PD-1 en la descendencia de estos animales; sin embargo, se produjeron trastornos inmunomediados en ratones knockout con PD-1 y PD-L1. Con base en su mecanismo de acción, la exposición fetal a atezolizumab puede aumentar el riesgo de desarrollar trastornos mediados por el sistema inmunológico o alterar la respuesta inmunológica normal.

8.2 Lactancia

Resumen de los riesgos

No hay información sobre la presencia de atezolizumab en la leche humana, los efectos en el lactante o los efectos en la producción de leche. Como la IgG humana se excreta en la leche materna, se desconoce el potencial de absorción y daño para el bebé. Debido al potencial de reacciones adversas graves en lactantes de madres que reciban TECENTRIQ, aconseje a las mujeres no amamantar durante el tratamiento y durante al menos 5 meses después de la última dosis.

8.3 Mujeres y hombres con potencial reproductivo

Pruebas de embarazo

Verificar el estado de embarazo en mujeres con potencial reproductivo antes de iniciar TECENTRIQ [ver *Uso en poblaciones específicas (8.1)*].

Anticoncepción

Mujeres

Según su mecanismo de acción, TECENTRIQ puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas [ver *Uso en poblaciones específicas (8.1)*]. Aconseje a las mujeres con potencial reproductivo que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con TECENTRIQ y durante al menos 5 meses después de la última dosis.

Infertilidad

Mujeres

Basándose en estudios en animales, TECENTRIQ puede alterar la fertilidad en mujeres con potencial reproductivo mientras reciben tratamiento [ver *Toxicología no clínica (13.1)*].

8.4 Uso pediátrico

Sarcoma alveolar de partes blandas

La seguridad y eficacia de TECENTRIQ para el SAPB irsecable o metastásico se han establecido en pacientes pediátricos a partir de los 2 años. El uso de TECENTRIQ para esta indicación está respaldado por la evidencia de un estudio adecuado y bien controlado de TECENTRIQ en adultos y 2 pacientes pediátricos adolescentes (≥ 12 años de edad) con SAPB con datos farmacocinéticos y de seguridad adicionales en pacientes pediátricos de 2 años a < 17 años. Estos datos sugieren que la exposición a atezolizumab en pacientes pediátricos de 2 años o más es comparable a la de los adultos y se espera que dé lugar a una seguridad y eficacia similares a las de los adultos [ver *Reacciones adversas (6.1)*, *Farmacocinética (12.3)*, *Estudios clínicos (14.5)*]. La evolución del SAPB irsecable o metastásico es lo suficientemente similar entre los pacientes pediátricos de 2 a 11 años y la de los adultos y adolescentes como para permitir la extrapolación de la eficacia y la seguridad a los pacientes pediátricos de 2 años o más.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de TECENTRIQ para la SAPB en pacientes pediátricos menores de 2 años.

Tumores sólidos y linfomas

No se ha establecido la seguridad y eficacia de TECENTRIQ en pacientes pediátricos con cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de pulmón microcítico, carcinoma hepatocelular o melanoma.

La seguridad y eficacia de TECENTRIQ se evaluaron, pero no se establecieron, en un ensayo de un solo grupo, multicéntrico y de cohortes múltiples (NCT02541604) en 60 pacientes pediátricos de edades comprendidas entre los 7 meses y los < 17 años con tumores sólidos y linfomas en recaída o progresivos. En este estudio no se observaron nuevas señales de seguridad en pacientes pediátricos.

8.5 Uso geriátrico

De 2616 pacientes con CPCNP metastásico y otros tipos de tumores tratados con TECENTRIQ como un solo agente en ensayos clínicos, el 49% tenía 65 años o más y el 15% tenía 75 años o más.

De 2421 pacientes con CPCNP y CPCP tratados con TECENTRIQ en combinación con otros fármacos antineoplásicos en ensayos clínicos, el 48% tenía 65 años o más y el 10% tenía 75 años o más.

No se observaron diferencias globales de seguridad o eficacia entre pacientes de 65 años o más y pacientes más jóvenes.

11 DESCRIPCIÓN

Atezolizumab es un anticuerpo bloqueador del ligando 1 (PD-L1) de muerte celular programada. Atezolizumab es una inmunoglobulina IgG1 kappa no glucosilada, humanizada, modificada por ingeniería genética con Fc que tiene una masa molecular calculada de 145 kDa.

TECENTRIQ (atezolizumab) inyectable para uso intravenoso es una solución estéril, sin conservadores, de incolora a ligeramente amarilla en viales monodosis. Cada vial de 20 ml contiene 1200 mg de atezolizumab y está formulado con ácido acético glacial (16.5 mg), L-histidina (62 mg), polisorbato 20 (8 mg) y sacarosa (821.6 mg), con un pH de 5.8. Cada vial de 14 ml contiene 840 mg de atezolizumab y está formulado con ácido acético glacial (11.5 mg), L-histidina (43.4 mg), polisorbato 20 (5.6 mg) y sacarosa (575.1 mg) con un pH de 5.8.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

La PD L1 puede expresarse en células tumorales o células inmunes infiltrantes tumorales y puede contribuir a la inhibición de la respuesta inmunológica antitumoral en el microambiente tumoral. La unión de PD L1 a los receptores PD 1 y B7.1 encontrados en células T y células presentadoras de antígenos suprime la actividad de las células T citotóxicas, la proliferación de las células T y la producción de citoquinas.

Atezolizumab es un anticuerpo monoclonal que se une a PD L1 y bloquea sus interacciones con los receptores PD 1 y B7.1. Esto libera la inhibición mediada por PD L1/PD 1 de la respuesta inmunológica, incluida la activación de la respuesta inmunológica antitumoral sin inducir citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos. En modelos tumorales de ratones singénicos, el bloqueo de la actividad de PD L1 dio como resultado una disminución del crecimiento tumoral.

En modelos de cáncer de ratón, la inhibición dual de las rutas de PD-1/PD-L1 y MAPK suprime el crecimiento tumoral y mejora la inmunogenicidad tumoral a través de una mayor presentación de antígenos e infiltración y activación de células T en comparación con la terapia dirigida por sí sola.

12.2 Farmacodinámica

La relación exposición-respuesta y el curso temporal de la respuesta farmacodinámica para la seguridad y eficacia de atezolizumab no se han caracterizado completamente.

12.3 Farmacocinética

La exposición al atezolizumab aumentó proporcionalmente en el intervalo de dosis de 1 mg/kg a 20 mg/kg (de 0.07 a 1.33 veces las dosis recomendadas aprobadas), incluida una dosis de 1200 mg administrada cada 3 semanas. El estado estacionario se alcanzó después de 6 a 9 semanas tras múltiples dosis. El coeficiente de acumulación sistémica para la administración cada 2 semanas y cada 3 semanas es de 3.3 y 1.9 veces, respectivamente.

Distribución

El volumen de distribución en estado estacionario es de 6.9 l.

Eliminación

El aclaramiento (CV%) es de 0.2 l/día (29%) y la semivida terminal es de 27 días. Se observó que el aclaramiento de atezolizumab disminuía con el tiempo, con una reducción media máxima (CV%) respecto al valor basal del 17% (41%); sin embargo, la disminución del aclaramiento no se consideró clínicamente relevante.

Poblaciones específicas

Los siguientes factores no tuvieron ningún efecto clínicamente significativo sobre la exposición sistémica de atezolizumab: edad (de 2 a 89 años), peso corporal, sexo, niveles de albúmina, carga tumoral, región o raza, insuficiencia renal leve o moderada [tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) de 30 a 89 ml/min/1.73 m²], insuficiencia hepática leve (bilirrubina \leq ULN y AST $>$ ULN o bilirrubina $>$ 1 a 1.5 \times ULN y cualquier AST), insuficiencia hepática moderada (bilirrubina $>$ 1.5 a 3x ULN y cualquier AST), nivel de expresión de PD-L1 o estado funcional.

Pacientes pediátricos

Las concentraciones séricas de atezolizumab con dosis basadas en el peso de 15 mg/kg hasta un máximo de 1200 mg cada 3 semanas, en pacientes pediátricos (de 2 años a $<$ 17 años) con tumores sólidos y linfomas en recaída o progresivos, son comparables a las de pacientes adultos que reciben 1200 mg cada 3 semanas; aunque la exposición tendió a ser menor en pacientes pediátricos menores de 12 años, esto no se considera clínicamente relevante.

12.6 Inmunogenicidad

La incidencia observada de anticuerpos antifármaco (ADA) depende en gran medida de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Las diferencias en los métodos de ensayo impiden realizar comparaciones significativas de la incidencia de ADA en los estudios descritos a continuación con la incidencia de ADA en otros productos.

Durante el primer año de tratamiento con TECENTRIQ en 8 estudios clínicos, entre el 13% y el 36% de los pacientes desarrollaron anticuerpos anti-atezolizumab. La mediana del aclaramiento de atezolizumab en los pacientes que dieron positivo para ADA fue un 19% (mínimo 18%, máximo 49%) mayor en comparación con el aclaramiento de atezolizumab en los pacientes que dieron negativo para ADA; no se espera que este cambio en el aclaramiento sea clínicamente significativo.

En los estudios OAK e IMbrave150, los análisis exploratorios mostraron que el subgrupo de pacientes con resultados positivos para ADA parecía tener menos eficacia (efecto sobre la supervivencia global) en comparación con los pacientes con resultados negativos para ADA [*ver Estudios clínicos (14.1, 14.3)*]. En el estudio IMpower150, el impacto de la ADA sobre la eficacia no pareció ser clínicamente significativo [*ver Estudios clínicos (14.1)*]. En los estudios restantes, no se dispone de información suficiente para caracterizar el efecto de la ADA sobre la eficacia.

La presencia de ADA no tuvo un efecto clínicamente significativo en la incidencia o gravedad de las reacciones adversas.

En los estudios clínicos, entre el 4.3% y el 27.5% de los pacientes evaluables con anticuerpos neutralizantes (NAb) presentaron un estado de NAb positivo en cualquier momento posterior al tratamiento. El efecto de los NAb sobre la exposición y la seguridad de atezolizumab no pareció ser clínicamente significativo. El efecto de los NAb en los criterios de valoración clave de la eficacia es incierto debido al pequeño tamaño de las muestras.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad

No se han realizado estudios para comprobar el potencial de carcinogenicidad o genotoxicidad de atezolizumab.

No se han realizado estudios de fertilidad animal con atezolizumab; sin embargo, se incluyó una evaluación de los órganos reproductores masculinos y femeninos en monos cinomolgos en un estudio de toxicidad a dosis repetidas en 26 semanas. La administración semanal de atezolizumab a monos hembra a la dosis más alta probada causó un patrón irregular del ciclo menstrual y una falta de cuerpos lúteos recién formados en los ovarios. Este efecto se produjo a un AUC estimado aproximadamente 6 veces el AUC en pacientes que recibieron la dosis recomendada y fue reversible. No hubo efecto sobre los órganos reproductores de los monos machos.

13.2 Toxicología o farmacología animal

En modelos animales, la inhibición de la señalización de PD-L1/PD-1 aumentó la gravedad de algunas infecciones y mejoró las respuestas inflamatorias. Los ratones knockout PD-1 infectados con *M. tuberculosis* muestran una supervivencia marcadamente disminuida en comparación con los controles de tipo silvestre, lo que se correlacionó con un aumento de la proliferación bacteriana y las respuestas inflamatorias en estos animales. Los ratones knockout de PD-L1 y PD-1 y los ratones que recibieron anticuerpos bloqueadores de PD-L1 también han mostrado una disminución de la supervivencia tras la infección por el virus de la coriomeningitis linfocítica.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP)

Tratamiento adyuvante del CPCNP en estadio II-IIIa con expresión de PD-L1 \geq 1%

La eficacia de TECENTRIQ se evaluó en IMpower010 (NCT02486718), un ensayo multicéntrico, aleatorizado y abierto para el tratamiento adyuvante de pacientes con CPCNP que tuvieron resección tumoral completa y fueron elegibles para recibir quimioterapia adyuvante basada en cisplatino. Se requirió que los pacientes elegibles tuvieran el sistema de estadificación en estadio IB (tumores \geq 4 cm) – CPCNP en estadio IIIa según la Unión para el Control Internacional del Cáncer/Comité Conjunto Americano sobre el Cáncer, 7a edición. Los pacientes fueron excluidos si tenían antecedentes de enfermedad autoinmune; antecedentes de fibrosis pulmonar idiopática, neumonía en organización, neumonitis inducida por fármacos, neumonitis idiopática o evidencia de neumonitis activa; administración de una vacuna viva atenuada dentro de los 28 días anteriores a la aleatorización; administración de agentes inmunoestimulantes sistémicos dentro de las 4 semanas previas o medicamentos inmunosupresores sistémicos dentro de las 2 semanas anteriores a la aleatorización.

Un total de 1005 pacientes que tuvieron resección tumoral completa y recibieron quimioterapia adyuvante basada en cisplatino fueron aleatorizados (1:1) para recibir 1200 mg de TECENTRIQ de infusión intravenosa cada 3 semanas durante 16 ciclos, a menos que se produjera recurrencia de la enfermedad o toxicidad inaceptable o un mejor cuidado de apoyo (BSC). La aleatorización fue estratificada por sexo, estadio de la enfermedad, histología y expresión de PD-L1.

Las evaluaciones tumorales se realizaron al inicio de la fase de aleatorización y cada 4 meses durante el primer año después del ciclo 1, día 1 y luego cada 6 meses hasta el quinto año y anualmente a partir de entonces.

El promedio de edad fue de 62 años (rango: 26 a 84), y el 67% de los pacientes fueron varones. La mayoría de los pacientes eran blancos (73%) y asiáticos (24%). La mayoría de los pacientes habían

sido fumadores o eran fumadores actualmente (78%) y el estado basal de rendimiento de ECOG en los pacientes fue de 0 (55%) o 1 (44%). En general, el 12% de los pacientes estaban en estadio IB, el 47% en estadio II y el 41% estaba en estadio IIIA de la enfermedad. La expresión de PD-L1, definida como el porcentaje de células tumorales que expresan PD-L1 medido por el ensayo VENTANA PD-L1 (SP263), fue $\geq 1\%$ en el 53% de los pacientes, $< 1\%$ en 44% y desconocido en 2.6%.

La principal medida del resultado de eficacia fue la supervivencia libre de enfermedad (DFS, por sus siglas en inglés) evaluada por los investigadores. La población de análisis de eficacia primaria (n = 476) fueron pacientes con CPCNP en estadio II – IIIA con expresión de PD-L1 en $\geq 1\%$ de las células tumorales (PD-L1 $\geq 1\%$ CT). La DFS se definió como el tiempo transcurrido desde la fecha de aleatorización hasta la fecha de ocurrencia de cualquiera de los siguientes: primera recurrencia documentada de la enfermedad, nuevo CPCNP primario o muerte debida a cualquier causa, lo que haya ocurrido primero. Una medida secundaria clave del resultado de la eficacia fue la supervivencia global (SG) en la población con intención de recibir tratamiento.

En el momento del análisis provisional de la DFS, el estudio demostró una mejora estadísticamente significativa de la DFS en la población de pacientes en estadio II – IIIA con PD-L1 CT $\geq 1\%$.

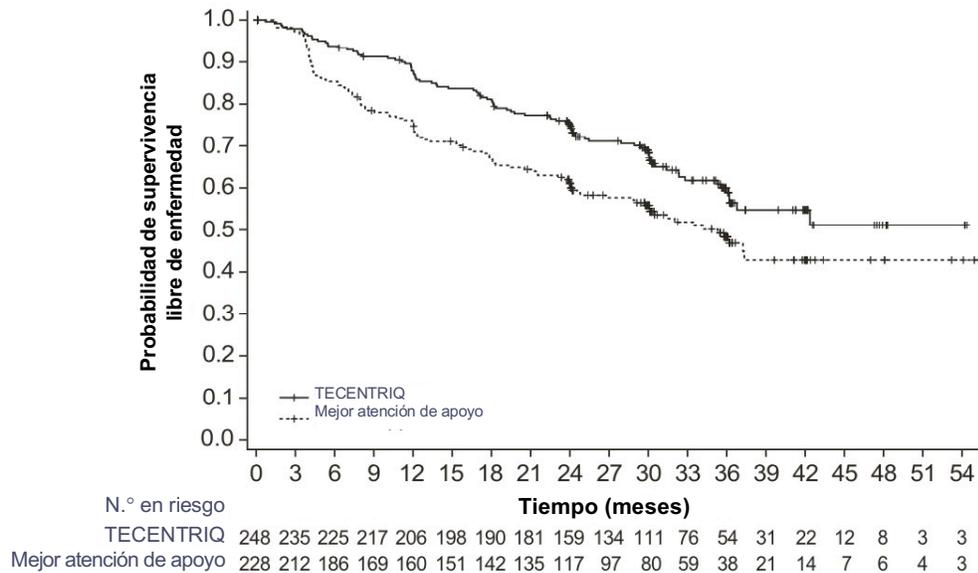
Los resultados de eficacia se presentan en la Tabla 22 y la Figura 1.

Tabla 22 Resultados de eficacia de IMpower010 en pacientes con CPCNP en estadio II - IIIA con expresión de PD-L1 1% CT

	Grupo A: TECENTRIQ N = 248	Grupo B: Mejor atención de apoyo N = 228
Supervivencia libre de enfermedad (DFS)		
Número de eventos (%)	88 (35)	105 (46)
Promedio, meses	NR	35.3
(IC 95%)	(36.1, NE)	(29.0, NE)
Coficiente de riesgo ¹ (IC 95%)	0.66 (0.50, 0.88)	
valor-p	0.004	
IC = Intervalo de confianza, NE = No estimable, NR = No alcanzado		
¹ Estratificado por etapa, sexo e histología		

En un análisis de subgrupo secundario preespecificado de pacientes con CPCNP Estadio II – IIIA PD-L1 CT $\geq 50\%$ (n = 229), no se alcanzó el promedio de DFS (IC 95%: 42.3 meses, NE) para los pacientes del grupo de TECENTRIQ y fue de 35.7 meses (IC 95%: 29.7, NE) para los pacientes del grupo de mejor cuidado de apoyo, con un coeficiente de riesgo (CR) de 0.43 (IC 95%: 0.27, 0.68). En un análisis exploratorio de subgrupos de pacientes con CPCNP Estadio II – IIIA PD-L1 CT 1-49% (n = 247), el promedio de DFS fue de 32.8 meses (IC 95%: 29.4, NE) para los pacientes del grupo de TECENTRIQ y de 31.4 meses (IC 95%: 24.0, NE) para los pacientes del grupo de mejor cuidado de apoyo, con un coeficiente de riesgo (CR) de 0.87 (IC 95%: 0.60, 1.26).

Figura 1: Gráfica de Kaplan-Meier de supervivencia libre de enfermedad en IMpower010 en pacientes con CPCNP en estadio II – IIIA con expresión de PD-L1 $\geq 1\%$ CT



En el momento del análisis provisional de DFS, el 19% de los pacientes de la población de pacientes PD-L1 $\geq 1\%$ CT en estadio II – IIIA habían fallecido. Un análisis exploratorio de la SG en esta población resultó en una tasa de riesgo (TR) estratificada de 0.77 (IC 95%: 0.51, 1.17).

CPCNP metastásico sin tratamiento previo con quimioterapia con alta expresión de PD-L1

La eficacia de TECENTRIQ se evaluó en IMpower110 (NCT02409342), un ensayo multicéntrico, internacional, aleatorizado y abierto en pacientes con CPCNP en estadio IV cuyos tumores expresaron PD-L1 (con tinción de PD-L1 en $\geq 1\%$ de las células tumorales [CT $\geq 1\%$] o células inmunes [CI] infiltrantes tumorales con tinción de PD-L1 que cubren $\geq 1\%$ del área tumoral [CI $\geq 1\%$]), que no habían recibido quimioterapia previa para la enfermedad metastásica. El estado del tumor PD-L1 se determinó con base en pruebas de inmunohistoquímica (IHC, por sus siglas en inglés) utilizando el ensayo VENTANA PD-L1 (SP142). La evaluación de la eficacia se basa en el subgrupo de pacientes con alta expresión de PD-L1 (CT $\geq 50\%$ o CI $\geq 10\%$), excluyendo aquellos con aberraciones tumorales genómicas EGFR o ALK. El ensayo excluyó a pacientes con antecedentes de enfermedad autoinmune, administración de una vacuna viva atenuada dentro de los 28 días anteriores a la aleatorización, metástasis del SNC activas o no tratada, administración de agentes inmunoestimulantes sistémicos dentro de las 4 semanas previas o medicamentos inmunosupresores sistémicos dentro de las 2 semanas anteriores a la aleatorización.

La aleatorización se estratificó por sexo, estado de desempeño ECOG, histología (no escamoso vs. escamoso) y expresión de PD-L1 (CT $\geq 1\%$ y cualquier CI vs. CT $< 1\%$ e CI $\geq 1\%$). Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) para recibir uno de los siguientes tratamientos:

- Grupo A: 1200 mg de TECENTRIQ cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable
- Grupo B: Quimioterapia basada en platino

Los regímenes de quimioterapia basados en platino del grupo B para CPCNP no escamoso consistieron en cisplatino (75 mg/m²) y pemetrexed (500 mg/m²) O carboplatino (AUC de 6 mg/ml/min) y pemetrexed (500 mg/m²) el día 1 de cada ciclo de 21 días durante un máximo de 4 o 6 ciclos seguidos de pemetrexed (500 mg/m²) hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

Los regímenes de quimioterapia basados en platino del grupo B para CPCNP escamoso consistieron en cisplatino (75 mg/m²) el día 1 con gemcitabina (1250 mg/m²) los días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días o carboplatino (AUC de 5 mg/ml/min) el día 1 con gemcitabina (1000 mg/m²) los días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días durante un máximo de 4 o 6 ciclos, seguido del mejor cuidado de apoyo hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

Se permitió la administración de TECENTRIQ más allá de la progresión de la enfermedad definida por RECIST. Las evaluaciones tumorales se realizaron cada 6 semanas durante las primeras 48 semanas después del ciclo 1, día 1 y luego cada 9 semanas. Las muestras tumorales se evaluaron prospectivamente utilizando el ensayo VENTANA PD-L1 (SP142) en un laboratorio central y los resultados se utilizaron para definir subgrupos para análisis preespecificados.

La principal medida del resultado de la eficacia fue la supervivencia global (SG) probada secuencialmente en los siguientes subgrupos de pacientes, excluyendo aquellos con aberraciones tumorales genómicas EGFR o ALK: CT ≥ 50% o CI ≥ 10%, CT ≥ 5% o CI ≥ 5% y CT ≥ 1% o CI ≥ 1%.

Entre los 205 pacientes sin quimioterapia previa con CPCNP en estadio IV con alta expresión de PD-L1 (CT ≥ 50% o CI ≥ 10%), excluyendo aquellos con aberraciones tumorales genómicas EGFR o ALK, el promedio de edad fue de 65.0 años (rango: 33 a 87) y el 70% de los pacientes fueron varones. La mayoría de los pacientes eran blancos (82%) y asiáticos (17%). El nivel basal de desempeño de ECOG fue 0 (36%) o 1 (64%); el 88% eran fumadores actuales o exfumadores y el 76% de los pacientes tenían enfermedad no escamosa, mientras que el 24% de los pacientes tenían enfermedad escamosa.

El ensayo demostró una mejora estadísticamente significativa de la SG en pacientes con alta expresión de PD-L1 (CT ≥ 50% o CI ≥ 10%) en el momento del análisis provisional de la SG. No hubo diferencia estadísticamente significativa en la SG para los otros dos subgrupos de PD-L1 (CT ≥ 5% o CI ≥ 5% y CT ≥ 1% o CI ≥ 1%) en los análisis intermedios o finales. Los resultados de eficacia para pacientes con CPCNP con alta expresión de PD-L1 se presentan en la Tabla 23 y la Figura 2.

Tabla 23: Resultados de eficacia de IMpower110 en pacientes con CPCNP con alta expresión de PD-L1 (TC ≥ 50% o CI ≥ 10%) y sin aberraciones tumorales genómicas EGFR o ALK

	Grupo A: TECENTRIQ N = 107	Grupo B: Quimioterapia a base de platino N = 98
Supervivencia general¹		
Muertes (%)	44 (41%)	57 (58%)
Promedio, meses	20.2	13.1
(IC 95%)	(16.5, NE)	(7.4, 16.5)
Coefficiente de riesgo ² (IC 95%)	0.59 (0.40, 0.89)	
valor-p ³	0.0106 ⁴	

¹Basado en el análisis provisional de SG. El promedio del tiempo de seguimiento de supervivencia en los pacientes fue de 15.7 meses.

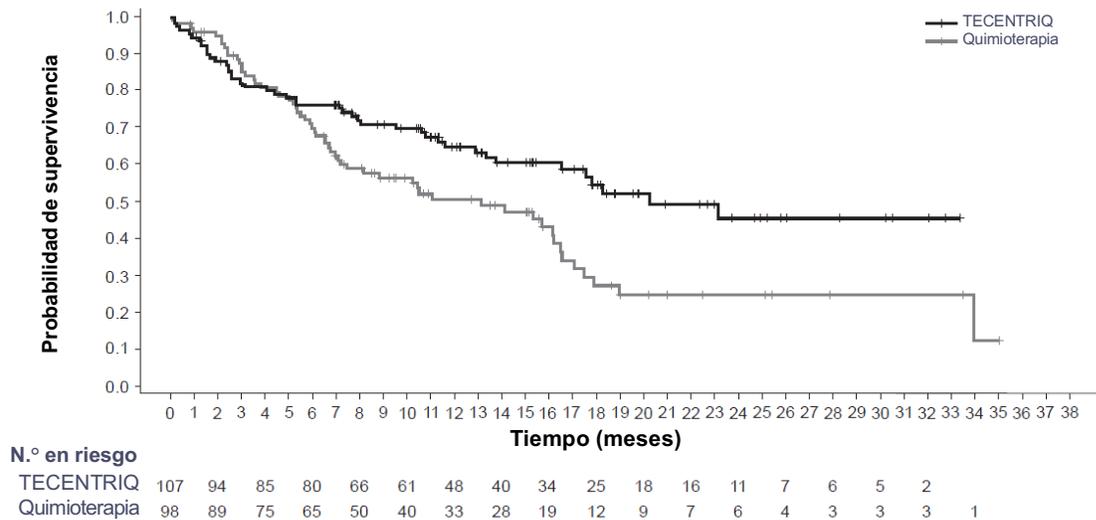
²Estratificado por sexo y estado de desempeño de ECOG

³Basado en la prueba de rango logarítmico estratificado en comparación con el Grupo A

⁴En comparación con el alfa asignado de 0.0413 (dos lados) para este análisis provisional.

IC=intervalo de confianza; NE=no estimable

Figura 2: Gráfica de Kaplan-Meier de la supervivencia global en IMpower110 en pacientes con CPCNP con alta expresión de PD-L1 (CT 50% o CI 10%) y sin aberraciones tumorales genómicas EGFR o ALK



La SLP evaluada por los investigadores mostró una tasa de riesgo (TR) de 0.63 (IC 95%: 0.45, 0.88), con un promedio de SLP de 8.1 meses (IC 95%: 6.8, 11.0) en el grupo de TECENTRIQ y de 5 meses (IC 95%: 4.2, 5.7) en el grupo de quimioterapia basada en platino. La TRG confirmada evaluada por los investigadores fue del 38% (IC 95%: 29%, 48%) en el grupo de TECENTRIQ y del 29% (IC 95%: 20%, 39%) en el grupo de quimioterapia basada en platino.

CPCNP metastásico no escamoso sin tratamiento previo de quimioterapia

IMpower150

La eficacia de TECENTRIQ con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino se evaluó en IMpower150 (NCT02366143), un ensayo multicéntrico, internacional, aleatorizado (1:1:1), abierto en pacientes con CPCNP metastásico no escamoso. Fueron elegibles los pacientes con CPCNP no escamoso en estadio IV que no habían recibido quimioterapia previa por enfermedad metastásica pero que podrían haber recibido inhibidor de quinasa EGFR o ALK previamente si fuera apropiado, independientemente del estado del gen PD-L1 o efector T (tGE) y el estado de desempeño de ECOG 0 o 1. El ensayo excluyó a pacientes con antecedentes de enfermedad autoinmune, administración de una vacuna viva atenuada dentro de los 28 días anteriores a la aleatorización, metástasis del SNC activa o no tratada, administración de agentes inmunoestimulantes sistémicos dentro de las 4 semanas previas o medicamentos inmunosupresores sistémicos dentro de las 2 semanas anteriores a la aleatorización, o infiltración tumoral clara en los grandes vasos torácicos o cavitación libre de lesiones pulmonares como se observa en las imágenes. La aleatorización se estratificó por sexo, presencia de metástasis hepática y estado de expresión de PD-L1 en células tumorales (CT) y células inmunes (CI) infiltrantes tumorales de la siguiente manera: CT3 y cualquier CI vs. CT0/1/2 y CI2/3 vs. CT0/1/2 y CI0/1. Los pacientes fueron aleatorizados a uno de los siguientes tres grupos de tratamiento:

- Grupo A: 1200 mg de TECENTRIQ, 175 mg/m² o 200 mg/m² de paclitaxel y AUC de 6 mg/ml/min de carboplatino el día 1 de cada ciclo de 21 días durante un máximo de 4 o 6 ciclos
- Grupo B: 1200 mg de TECENTRIQ, 15 mg/kg de bevacizumab, 175 mg/m² o 200 mg/m² de paclitaxel y AUC de 6 mg/ml/min de carboplatino el día 1 de cada ciclo de 21 días durante un máximo de 4 o 6 ciclos

- Grupo C: 15 mg/kg de bevacizumab, 175 mg/m² o 200 mg/m² de paclitaxel y AUC de 6 mg/ml/min de carboplatino el día 1 de cada ciclo de 21 días durante un máximo de 4 o 6 ciclos

Los pacientes que no habían experimentado progresión de la enfermedad después de completar o suspender la quimioterapia basada en platino recibieron:

- Grupo A: 1200 mg de TECENTRIQ por vía intravenosa el día 1 de cada ciclo de 21 días hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable
- Grupo B: 1200 mg de TECENTRIQ y 15 mg/kg de bevacizumab por vía intravenosa el día 1 de cada ciclo de 21 días hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable
- Grupo C: 15 mg/kg de bevacizumab por vía intravenosa el día 1 de cada ciclo de 21 días hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable

Las evaluaciones tumorales se realizaron cada 6 semanas durante las primeras 48 semanas después del ciclo 1, día 1 y luego cada 9 semanas. Las muestras tumorales se evaluaron antes de la aleatorización para la expresión tumoral de PD L1 utilizando el ensayo VENTANA PD-L1 (SP142) en un laboratorio central. El tejido tumoral se recolectó al inicio para la expresión de la firma tGE y la evaluación se realizó utilizando un ensayo clínico en un laboratorio central antes del análisis de las medidas de resultados de eficacia.

Las principales medidas de resultados de eficacia para la comparación de los grupos B y C fueron la supervivencia libre de progresión (SLP) con RECIST v1.1 en el tGE-WT (pacientes con alta expresión de la firma del gen efector T [tGE], excluyendo aquellos con CPCNP positivo para EGFR y ALK [WT]) y en las subpoblaciones ITT-WT y la supervivencia global (SG) en la subpoblación ITT-WT. Otras medidas de resultados de eficacia para la comparación de los Grupos B y C o los Grupos A y C fueron SLP y SG en la población ITT, SG en la subpoblación tGE-WT y TRG/DR en las subpoblaciones tGE-WT e ITT-WT.

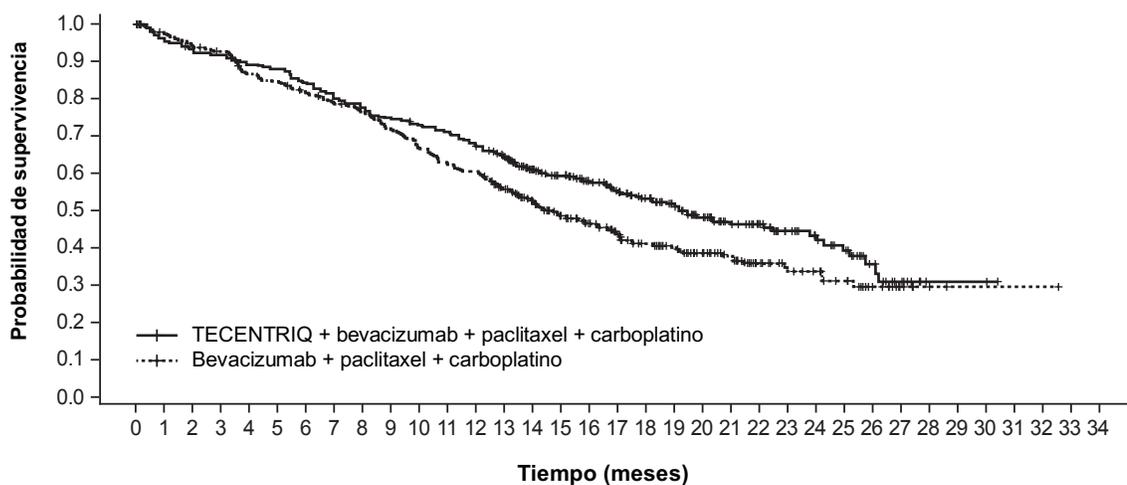
Se inscribieron 1202 pacientes en los tres grupos, de los cuales 1045 pertenecían a la subpoblación ITT-WT y 447 a la subpoblación tGE-WT. La información demográfica se limita a los 800 pacientes incluidos en los Grupos B y C, en los que se ha demostrado su eficacia. El promedio de edad fue de 63 años (rango: 31 a 90) y el 60% de los pacientes fueron varones. La mayoría de los pacientes eran blancos (82%), el 13% eran asiáticos, el 10% hispanos y el 2% negros. Los centros clínicos de Asia (que incluyeron al 13% de la población del estudio) recibieron paclitaxel a una dosis de 175 mg/m², mientras que el 87% restante recibió paclitaxel a una dosis de 200 mg/m². Aproximadamente el 14% de los pacientes tenían metástasis hepática basal y la mayoría de los pacientes eran fumadores actuales o exfumadores (80%). El nivel basal de desempeño de ECOG fue 0 (43%) o 1 (57%). El PD-L1 fue CT3 y cualquier II en el 12%, CT0/1/2 y CI2/3 en el 13% y TC0/1/2 e IC0/1 en el 75%. La demografía de los 696 pacientes de la subpoblación ITT-WT fue similar a la de la población ITT, excepto por la ausencia de pacientes con CPCNP positivo para EGFR o ALK.

El ensayo demostró una mejora 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 intermedio de la SG, se observó una mejora 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 24 y la figura 3.

Tabla 24: Resultados de eficacia en la población ITT-WT en IMpower150

	Grupo C: Bevacizumab, paclitaxel y carboplatino N = 337	Grupo B: TECENTRIQ con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino N = 359	Grupo A: TECENTRIQ con paclitaxel y carboplatino N = 349
Supervivencia general¹			
Muertes (%)	197 (59%)	179 (50%)	179 (51%)
Promedio, meses	14.7	19.2	19.4
(IC 95%)	(13.3, 16.9)	(17.0, 23.8)	(15.7, 21.3)
Coefficiente de riesgo ² (IC 95%)	---	0.78 (0.64, 0.96)	0.84 (0.72, 1.08)
valor-p ³	---	0.016 ⁴	0.204 ⁵
Supervivencia libre de progresión⁶			
Número de eventos (%)	247 (73%)	247 (69%)	245 (70%)
Promedio, meses	7.0	8.5	6.7
(IC 95%)	(6.3, 7.9)	(7.3, 9.7)	(5.6, 6.9)
Coefficiente de riesgo ² (IC 95%)	---	0.71 (0.59, 0.85)	0.94 (0.79, 1.13)
valor-p ³	---	0.0002 ⁷	0.5219
Índice de respuesta objetiva⁶			
Número de encuestados (%)	142 (42%)	196 (55%)	150 (43%)
(IC 95%)	(37, 48)	(49, 60)	(38, 48)
Respuesta completa	3 (1%)	14 (4%)	9 (3%)
Respuesta parcial	139 (41%)	182 (51%)	141 (40%)
Duración de la respuesta⁶	n = 142	n = 196	n = 150
Promedio, meses	6.5	10.8	9.5
(IC 95%)	(5.6, 7.6)	(8.4, 13.9)	(7.0, 13.0)
¹ Basado en el análisis provisional de SG ² Estratificado por sexo, presencia de metástasis hepática y estado de expresión de PD-L1 en CT y CI ³ Basado en la prueba de rango logarítmico estratificado en comparación con el Grupo C ⁴ En comparación con el $\alpha=0,0174$ asignado (dos lados) para este análisis intermedio ⁵ En comparación con el $\alpha=0.0128$ asignado (dos lados) para este análisis intermedio ⁶ Según lo determinado por las instalaciones de revisión independiente (IRI) según RECIST v1.1 (Criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos v1.1) ⁷ En comparación con el $\alpha=0,006$ asignado (dos lados) para el análisis final de la SLP IC=intervalo de confianza			

Figura 3: Curvas de Kaplan-Meier para la supervivencia global en la población ITT-WT en IMpower150



N.º en riesgo	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34
TECENTRIQ + bevacizumab + paclitaxel + carboplatino	359	339	328	323	314	310	296	284	273	264	256	250	235	218	188	167	147	133	119	103	84	66	57	41	34	28	16	9	2	2	2				
Bevacizumab + paclitaxel + carboplatino	337	326	315	308	287	280	268	255	247	233	216	203	196	174	152	129	115	101	87	77	66	56	40	32	29	22	13	6	3	1	1	1	1		

Los análisis exploratorios mostraron que el subgrupo de pacientes en el grupo de cuatro regímenes farmacológicos que eran positivos para ADA en la semana 4 (30%) parecía tener una eficacia similar (efecto sobre la supervivencia global) en comparación con los pacientes que dieron negativo para ADA emergente del tratamiento en la semana 4 (70%) [ver *Farmacología clínica* (12.6)]. En un análisis exploratorio, se realizó una comparación de puntuaciones de propensión para comparar pacientes positivos para ADA en el grupo de TECENTRIQ, bevacizumab, paclitaxel y carboplatino con una población coincidente en el grupo de bevacizumab, paclitaxel y carboplatino. Del mismo modo, se comparó a los pacientes negativos para ADA en el grupo de TECENTRIQ, bevacizumab, paclitaxel y carboplatino con una población coincidente en el grupo de bevacizumab, paclitaxel y carboplatino. Los factores de coincidencia de puntuación de propensión fueron: suma basal del tamaño tumoral más grande (SBTTMG), ECOG basal, albúmina basal, LDH basal, sexo, historial de tabaquismo, sitio metastásico, nivel de CT y nivel de CI. El coeficiente de riesgo de comparación del subgrupo ADA positivo con su control coincidente fue de 0.69 (IC 95%: 0.44, 1.07). El coeficiente de riesgo de comparación del subgrupo negativo para ADA con su control coincidente fue de 0.64 (IC 95%: 0.46, 0.90).

IMpower130

La eficacia de TECENTRIQ con paclitaxel unido a proteínas y carboplatino se evaluó en IMpower130 (NCT02367781), un ensayo abierto aleatorizado multicéntrico (2:1) en pacientes con CPCNP no escamoso en estadio IV. Fueron elegibles los pacientes con CPCNP no escamoso en estadio IV que no habían recibido quimioterapia previa para la enfermedad metastásica, pero que podrían haber recibido inhibidor de quinasa EGFR o ALK previamente, si fuera apropiado. El ensayo excluyó a pacientes con antecedentes de enfermedad autoinmune, administración de vacuna viva atenuada dentro de los 28 días anteriores a la aleatorización, administración de agentes inmunoestimulantes dentro de las 4 semanas previas o medicamentos inmunosupresores sistémicos dentro de las 2 semanas anteriores a la aleatorización y metástasis del SNC activa o no tratada. La aleatorización se estratificó por sexo, presencia de metástasis hepática y expresión tumoral de PD-L1 según el ensayo VENTANA PD-L1 (SP142) de la siguiente manera: CT3 y

cualquier CI vs. CT0/1/2 y CI2/3 vs. CT0/1/2 y CI0/1. Los pacientes fueron aleatorizados a uno de los siguientes regímenes de tratamiento:

- 1200 mg de TECENTRIQ el día 1, 100 mg/m² de paclitaxel unido a proteínas los días 1, 8 y 15 y AUC de 6 mg/ml/min de carboplatino el día 1 de cada ciclo de 21 días durante un máximo de 4 o 6 ciclos, seguido de 1200 mg de TECENTRIQ una vez cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable, o
- 100 mg/m² de paclitaxel unido a proteínas en los días 1, 8 y 15 y AUC de 6 mg/ml/min de carboplatino en el día 1 de cada ciclo de 21 días durante un máximo de 4 o 6 ciclos seguido del mejor cuidado de apoyo o pemetrexed.

Las evaluaciones tumorales se realizaron cada 6 semanas durante las primeras 48 semanas, luego cada 9 semanas. Las principales medidas del resultado de la eficacia fueron la SLP por RECIST v1.1 y la SG en la subpoblación de pacientes evaluados y documentados por no tener aberraciones tumorales genómicas EGFR o ALK (ITT-WT).

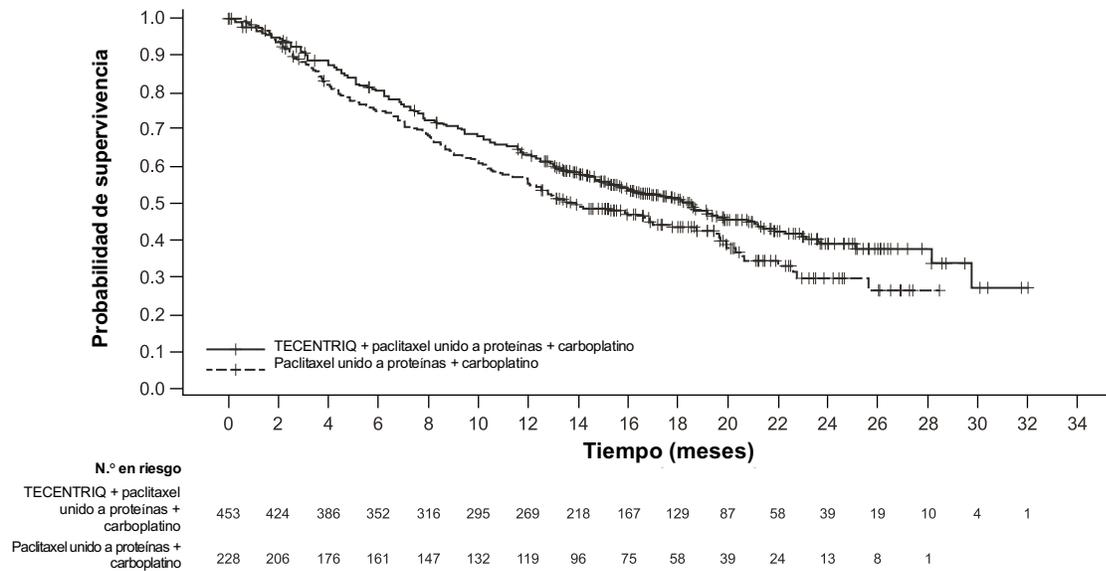
Se inscribieron un total de 724 pacientes, de los cuales 681 (94%) pertenecían a la población ITT-WT. El promedio de edad fue de 64 años (rango: 18 a 86) y 59% fueron varones. La mayoría de los pacientes eran blancos (90%), el 2% eran asiáticos, el 5% hispanos y el 4% negros. El estado de desempeño basal de ECOG fue 0 (41%) o 1 (58%). La mayoría de los pacientes eran fumadores actuales o exfumadores (90%). La expresión tumoral de PD-L1 fue CT0/1/2 y CI0/1 en 73%; CT3 y cualquier CI en 14% y CT0/1/2 y CI2/3 en 13%.

Los resultados de eficacia para la población ITT-WT se presentan en la Tabla 25 y la Figura 4.

Tabla 25: Resultados de eficacia de IMpower130

	TECENTRIQ con paclitaxel unido a proteínas y carboplatino	Paclitaxel unido a proteínas y carboplatino
Supervivencia general¹	n=453	n=228
Muertes (%)	228 (50%)	131 (57%)
Promedio, meses	18.6	13.9
(IC 95%)	(15.7, 21.1)	(12.0, 18.7)
Coefficiente de riesgo ² (IC 95%)	0.80 (0.64, 0.99)	
valor-p ³	0.0384 ⁴	
Supervivencia libre de progresión⁶	n=453	n=228
Número de eventos (%)	330 (73%)	177 (78%)
Promedio, meses	7.2	6.5
(IC 95%)	(6.7, 8.3)	(5.6, 7.4)
Coefficiente de riesgo ² (IC 95%)	0.75 (0.63, 0.91)	
valor-p ³	0.0024 ⁵	
Tasa de respuesta global^{6,7}	n=453	n=228
Número de encuestados (%)	207 (46%)	74 (32%)
(IC 95%)	(41, 50)	(26, 39)
Respuesta completa	22 (5%)	2 (1%)
Respuesta parcial	185 (41%)	72 (32%)
Duración de la respuesta^{6,7}	n=207	n=74
Promedio, meses	10.8	7.8
(IC 95%)	(9.0, 14.4)	(6.8, 10.9)
¹ Basado en el análisis provisional de SG ² Estratificado por sexo y expresión tumoral PD-L1 en células tumorales (CT) y células infiltrantes (CI) tumorales ³ Basado en la prueba de rango logarítmico estratificado ⁴ En comparación con el $\alpha=0.0428$ asignado (dos lados) para este análisis intermedio ⁵ En comparación con el $\alpha=0.006$ asignado (dos lados) para el análisis final de la SLP ⁶ Según lo determinado por las instalaciones de revisión independiente (IRI) según RECIST v1.1 (Criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos v1.1) ⁷ Respuesta confirmada IC=intervalo de confianza		

Figura 4: Curvas de Kaplan-Meier para supervivencia global en IMpower130



CPCNP metastásico tratado previamente

La eficacia de TECENTRIQ se evaluó en un estudio multicéntrico, internacional, aleatorizado (1:1), abierto (OAK; NCT02008227) realizado en pacientes con CPCNP localmente avanzado o metastásico cuya enfermedad progresó durante o después de un régimen que contenía platino. No fueron elegibles los pacientes con antecedentes de enfermedad autoinmune, metástasis cerebral sintomática o dependiente de corticosteroides o que requirieron inmunosupresión sistémica dentro de las 2 semanas previas al reclutamiento. La aleatorización fue estratificada por la expresión de PD-L1 en células inmunes (CI) infiltrantes de tumor, el número de regímenes de quimioterapia previos (1 vs. 2) e histología (escamosa vs. no escamosa).

Los pacientes fueron aleatorizados para recibir 1200 mg de TECENTRIQ por vía intravenosa cada 3 semanas hasta una toxicidad inaceptable, la progresión radiográfica o la progresión clínica o 75 mg/m² de docetaxel por vía intravenosa cada 3 semanas hasta una toxicidad inaceptable o la progresión de la enfermedad. Se realizaron evaluaciones tumorales cada 6 semanas durante las primeras 36 semanas y posteriormente cada 9 semanas. La principal medida del resultado de la eficacia fue la supervivencia global (SG) en los primeros 850 pacientes aleatorizados y la SG en el subgrupo de pacientes con tumores que expresaban PD-L1 (definido como $\geq 1\%$ de expresión de PD-L1 en células tumorales [CT] o células inmunes [CI]). Otras medidas de eficacia fueron la SG en todos los pacientes aleatorizados (n = 1225), la SG en los subgrupos en función de la expresión de PD-L1, la tasa de respuesta global (TRG) y la supervivencia libre de progresión evaluada por los investigadores según RECIST v.1.1.

Entre los primeros 850 pacientes aleatorizados, el promedio de edad fue de 64 años (33 a 85 años) y el 47% tenía ≥ 65 años; el 61% eran varones; el 70% eran blancos y el 21% asiáticos; el 15% eran fumadores actuales y el 67% eran exfumadores; el 37% tenían un estado de desempeño (PS, por sus siglas en inglés) ECOG basal de 0 y el 63% tenían un PS ECOG basal de 1. Casi todos (94%) tenían enfermedad metastásica, el 74% tenía histología no escamosa, el 75% había recibido solo un régimen previo de quimioterapia basada en platino y el 55% de los pacientes tenían tumores que expresaban PD-L1.

Los resultados de eficacia se presentan en la Tabla 26 y la Figura 5.

Tabla 26: Resultados de eficacia en OAK

	TECENTRIQ	Docetaxel
Supervivencia global en los primeros 850 pacientes		
Número de pacientes	N=425	N=425
Muertes (%)	271 (64%)	298 (70%)
Promedio, meses	13.8	9.6
(IC 95%)	(11.8, 15.7)	(8.6, 11.2)
Coefficiente de riesgo ¹ (IC 95%)	0.74 (0.63, 0.87)	
valor-p ²	0.0004 ³	
Supervivencia libre de progresión		
Número de pacientes	N=425	N=425
Eventos (%)	380 (89%)	375 (88%)
Progresión (%)	332 (78%)	290 (68%)
Muertes (%)	48 (11%)	85 (20%)
Promedio, meses	2.8	4.0
(IC 95%)	(2.6, 3.0)	(3.3, 4.2)
Coefficiente de riesgo ¹ (IC 95%)	0.95 (0.82, 1.10)	
Tasa de respuesta global⁴		
Número de pacientes	N=425	N=425
TRG, n (%)	58 (14%)	57 (13%)
(IC 95%)	(11%, 17%)	(10%, 17%)
Respuesta completa	6 (1%)	1 (0.2%)
Respuesta parcial	52 (12%)	56 (13%)
Duración de la respuesta³	N=58	N=57
Promedio, meses	16.3	6.2
(IC 95%)	(10.0, NE)	(4.9, 7.6)
Supervivencia global en los 1225 pacientes		
Número de pacientes	N=613	N=612
Muertes (%)	384 (63%)	409 (67%)
Promedio, meses	13.3	9.8
(IC 95%)	(11.3, 14.9)	(8.9, 11.3)
Coefficiente de riesgo ¹ (IC 95%)	0.79 (0.69, 0.91)	
valor-p ²	0.0013 ⁵	

¹ Estratificado por la expresión de PD-L1 en células inmunes infiltrantes de tumores, el número de regímenes previos de quimioterapia y la histología

² Basado en la prueba de rango logarítmico estratificado

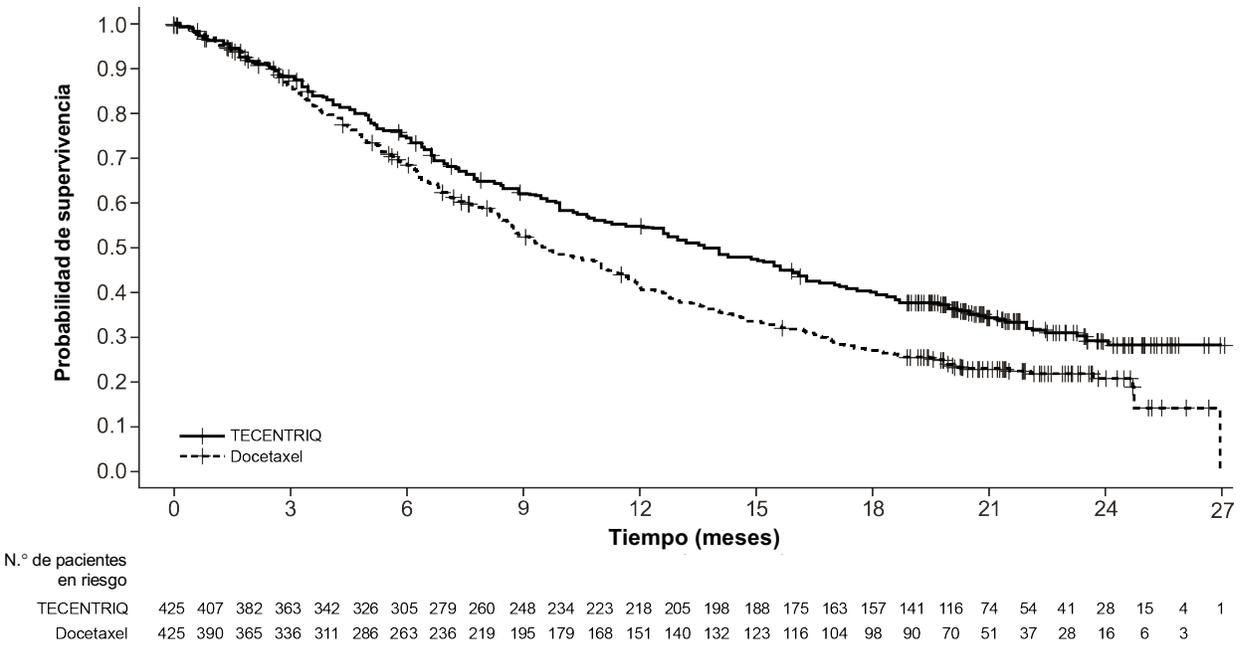
³ En comparación con el α asignado preespecificado de 0.03 para este análisis

⁴ Según RECIST v1.1 (Criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos v1.1)

⁵ En comparación con el α asignado de 0.0177 para este análisis intermedio basado en información del 86% utilizando el límite de O'Brien-Fleming

IC=intervalo de confianza; NE=no estimable

Figura 5: Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia global en los primeros 850 pacientes aleatorizados en OAK



Las muestras tumorales se evaluaron prospectivamente utilizando el ensayo VENTANA PD-L1 (SP142) en un laboratorio central y los resultados se utilizaron para definir los subgrupos de expresión de PD-L1 para los análisis preespecificados. De los 850 pacientes, el 16% se clasificó como con alta expresión de PD-L1, definida como expresión de PD-L1 en $\geq 50\%$ de CT o $\geq 10\%$ de CI. En un análisis exploratorio del subgrupo de eficacia de SG basado en la expresión de PD-L1, el coeficiente de riesgo fue de 0.41 (IC 95%: 0.27, 0.64) en el subgrupo de expresión de PD-L1 alta y 0.82 (IC 95%: 0.68, 0.98) en pacientes que no tenían expresión de PD-L1 alta.

Los análisis exploratorios mostraron que el subgrupo de pacientes que eran positivos para ADA en la semana 4 (21%) parecía tener menos eficacia (efecto sobre la supervivencia global) en comparación con los pacientes que dieron negativo para ADA emergente del tratamiento en la semana 4 (79%) [ver *Farmacología clínica* (12.6)]. Los pacientes positivos para ADA en la semana 4 parecían tener una SG similar en comparación con los pacientes tratados con docetaxel. En un análisis exploratorio, se realizó una comparación de puntuaciones de propensión para comparar pacientes positivos para ADA en el grupo de atezolizumab con una población coincidente en el grupo de docetaxel y pacientes negativos para ADA en el grupo de atezolizumab con una población coincidente en el grupo de docetaxel. Los factores de coincidencia de puntuación de propensión fueron: suma basal del tamaño tumoral más grande (SBTTMG), ECOG basal, histología (escamosa vs. no escamosa), albúmina basal, LDH basal, género, historial de tabaquismo, estado de metástasis (avanzado o local), sitio metastásico, nivel de CT y nivel de CI. El coeficiente de riesgo que compara el subgrupo positivo para ADA con su control coincidente fue de 0.89 (IC 95%: 0.61, 1.3). La relación de riesgo al comparar el subgrupo ADA negativo con su control coincidente fue de 0.68 (IC 95%: 0.55, 0.83).

14.2 Cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP)

La eficacia de TECENTRIQ con carboplatino y etopósido se investigó en IMpower133 (NCT02763579), un ensayo aleatorizado (1:1), multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo en 403 pacientes con CPCP-EE. En IMpower133 se inscribieron pacientes con CPCP-EE que no habían recibido quimioterapia previa para la enfermedad en estadio extenso y con estado de desempeño de ECOG 0 o 1. El ensayo excluyó pacientes con metástasis del SNC activa o no tratada, antecedentes de enfermedad autoinmune, administración de una vacuna viva

atenuada dentro de las 4 semanas anteriores a la aleatorización o administración de medicamentos inmunosupresores sistémicos dentro de la semana anterior a la aleatorización. La aleatorización fue estratificada por sexo, estado de desempeño de ECOG y presencia de metástasis cerebral. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir tratamiento en uno de los siguientes dos grupos:

- 1200 mg de TECENTRIQ y AUC de 5 mg/ml/min de carboplatino el día 1 y 100 mg/m² de etopósido por vía intravenosa los días 1, 2 y 3 de cada ciclo de 21 días durante un máximo de 4 ciclos, seguidos de 1200 mg de TECENTRIQ una vez cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable, o
- placebo y AUC de 5 mg/ml/min de carboplatino el día 1 y 100 mg/m² de etopósido por vía intravenosa los días 1, 2 y 3 de cada ciclo de 21 días durante un máximo de 4 ciclos, seguidos de placebo una vez cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

Se permitió la administración de TECENTRIQ más allá de la progresión de la enfermedad definida por RECIST. Las evaluaciones tumorales se realizaron cada 6 semanas durante las primeras 48 semanas después del ciclo 1, día 1 y luego cada 9 semanas. A los pacientes tratados más allá de la progresión de la enfermedad se les realizó una evaluación tumoral cada 6 semanas hasta la interrupción del tratamiento.

Las principales medidas de resultados de eficacia fueron la SG y la SLP evaluadas por los investigadores según RECIST v1.1 en la población con intención de tratamiento. Otras medidas de resultados de eficacia incluyeron TRG y DR evaluadas por los investigadores según RECIST v1.1.

Un total de 403 pacientes fueron aleatorizados, incluyendo 201 al grupo TECENTRIQ y 202 al grupo de quimioterapia sola. El promedio de edad fue de 64 años (rango de 26 a 90) y el 65% fueron varones. La mayoría de los pacientes eran blancos (80%), el 17% asiáticos, el 4% hispanos y el 1% negros. El nivel basal de rendimiento de ECOG fue 0 (35%) o 1 (65%); el 9% de los pacientes tenía antecedentes de metástasis cerebral y el 97% eran fumadores actuales o exfumadores.

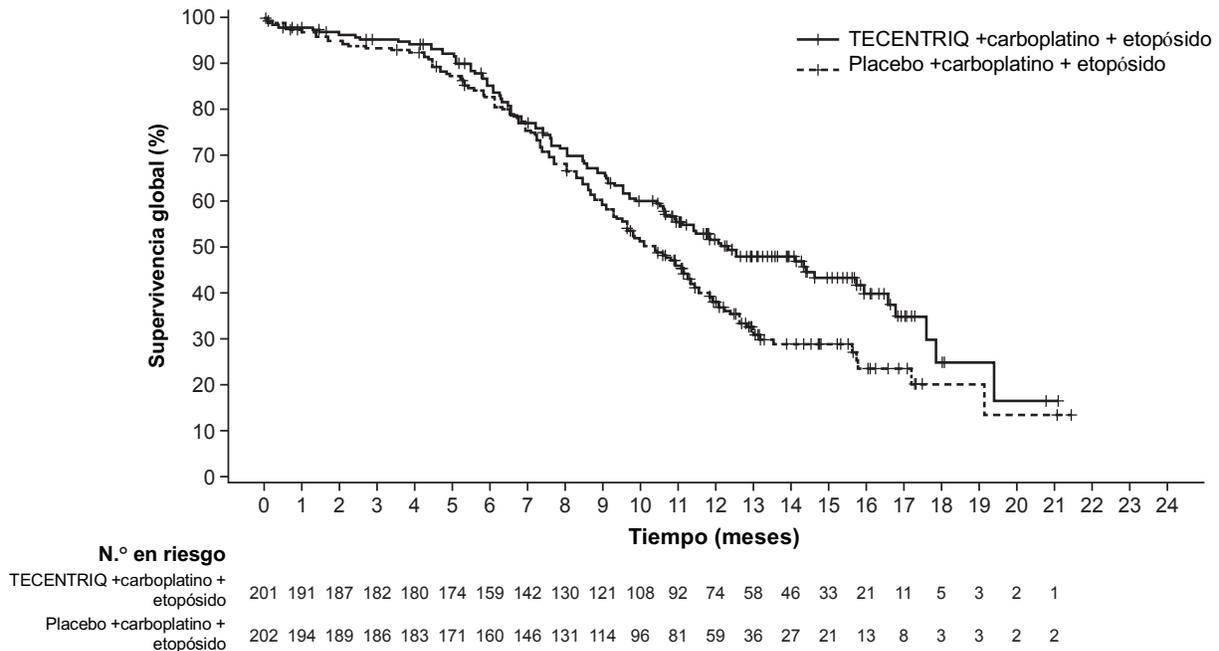
Los resultados de eficacia se presentan en la Tabla 27 y la Figura 6.

Tabla 27: Resultados de eficacia de IMpower133

	TECENTRIQ con carboplatino y etopósido	Placebo con carboplatino y etopósido
Supervivencia general	N=201	N=202
Muertes (%)	104 (52%)	134 (66%)
Promedio, meses (IC 95%)	12.3 (10.8, 15.9)	10.3 (9.3, 11.3)
Coefficiente de riesgo ³ (IC 95%)	0.70 (0.54, 0.91)	
valor-p ^{4,5}	0.0069	
Supervivencia libre de progresión^{1,2}	N=201	N=202
Número de eventos (%)	171 (85%)	189 (94%)
Promedio, meses (IC 95%)	5.2 (4.4, 5.6)	4.3 (4.2, 4.5)
Coefficiente de riesgo ³ (IC 95%)	0.77 (0.62, 0.96)	
valor-p ^{4,6}	0.0170	
Tasa de respuesta objetiva^{1,2,7}	N=201	N=202
Número de encuestados (%) (IC 95%)	121 (60%) (53, 67)	130 (64%) (57, 71)
Respuesta completa	5 (2%)	2 (1%)
Respuesta parcial	116 (58%)	128 (63%)
Duración de la respuesta^{1,2,7}	N=121	N=130
Promedio, meses (IC 95%)	4.2 (4.1, 4.5)	3.9 (3.1, 4.2)

¹Según lo determinado por la evaluación de los investigadores
²Según RECIST v1.1 (Criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos v1.1)
³Estratificado por sexo y estado de desempeño de ECOG
⁴Basado en la prueba de rango logarítmico estratificado
⁵En comparación con el α asignado de 0.0193 para este análisis intermedio basado en información del 78% utilizando el límite O'Brien-Fleming
⁶En comparación con el α asignado de 0.05 para este análisis
⁷Respuesta confirmada
 IC=intervalo de confianza

Figura 6: Gráfica de Kaplan-Meier de supervivencia global en IMpower133



14.3 Carcinoma hepatocelular

La eficacia de TECENTRIQ en combinación con bevacizumab se investigó en IMbrave150 (NCT03434379), un ensayo multicéntrico, internacional, abierto y aleatorizado en pacientes con carcinoma hepatocelular metastásico o irresecable localmente avanzado que no habían recibido tratamiento sistémico previo. La aleatorización se estratificó por región geográfica (Asia excluyendo Japón vs. resto del mundo), invasión macrovascular o propagación extrahepática (presencia vs. ausencia), AFP basal (< 400 vs. ≥ 400 ng/ml) y por estado de desempeño de ECOG (0 vs. 1).

Un total de 501 pacientes fueron aleatorizados (2:1) para recibir TECENTRIQ en infusión intravenosa de 1200 mg, seguido de 15 mg/kg de bevacizumab, el mismo día cada 3 semanas, o 400 mg de sorafenib administrados por vía oral dos veces al día, hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. Los pacientes pueden suspender TECENTRIQ o bevacizumab (p. ej., debido a acontecimientos adversos) y continuar con el tratamiento con un solo agente hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable asociada con el agente único.

El estudio incluyó pacientes que tenían una puntuación de desempeño de ECOG 0 o 1 y que no habían recibido tratamiento sistémico previo. Se requirió que los pacientes fueran evaluados para detectar la presencia de várices dentro de los 6 meses previos al tratamiento y se excluyeron si tenían sangrado de várices dentro de los 6 meses anteriores al tratamiento, várices no tratadas o tratadas incompletamente con sangrado o alto riesgo de sangrado. Se excluyeron los pacientes con cirrosis Child-Pugh B o C, ascitis moderada o grave; antecedentes de encefalopatía hepática; antecedentes de enfermedad autoinmune; administración de una vacuna viva atenuada dentro de las 4 semanas previas a la aleatorización; administración de agentes inmunoestimulantes sistémicos dentro de las 4 semanas previas o medicamentos inmunosupresores sistémicos dentro de las 2 semanas anteriores a la aleatorización; o metástasis cerebral no tratada o dependiente de corticosteroides. Se realizaron evaluaciones tumorales cada 6 semanas durante las primeras 54 semanas y posteriormente cada 9 semanas.

La demografía y las características basales de la enfermedad de la población estudiada se equilibraron entre los grupos de tratamiento. El promedio de edad fue de 65 años (rango: 26 a 88) y el 83% de los pacientes fueron varones. La mayoría de los pacientes eran asiáticos (57%) o blancos (35%); el 40% eran asiáticos (excluyendo Japón). Aproximadamente el 75% de los pacientes presentaron invasión macrovascular o propagación extrahepática y el 37% tuvo AFP basal ≥ 400 ng/ml. El nivel basal de desempeño de ECOG fue 0 (62%) o 1 (38%). Los factores de riesgo de CHC fueron hepatitis B en el 48% de los pacientes, hepatitis C en el 22% y 31% de los pacientes con enfermedad hepática no viral. La mayoría de los pacientes tenían BCLC estadio C (82%) al inicio, mientras que el 16% tenía estadio B y el 3% tenía estadio A.

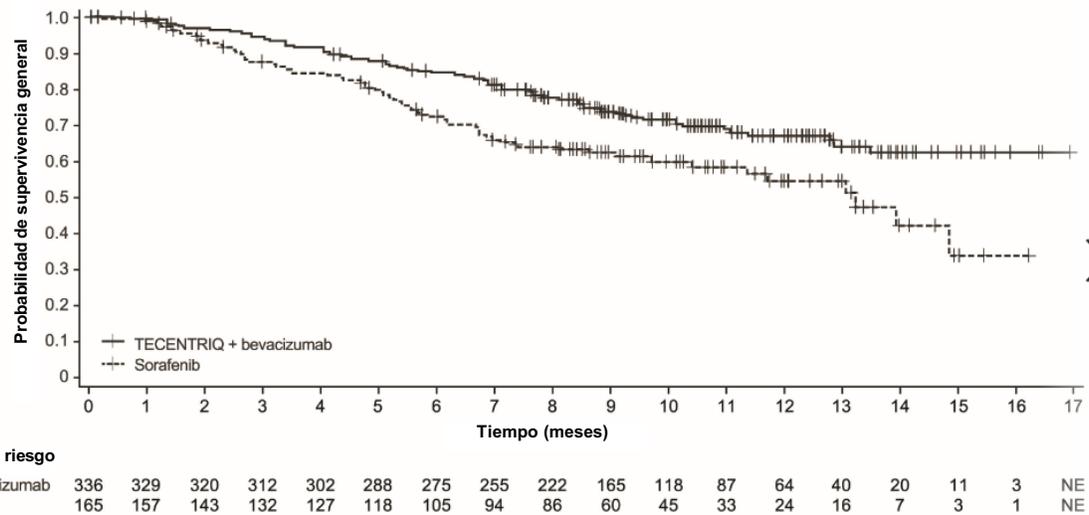
Las principales medidas de resultados de eficacia fueron la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de progresión (SLP) evaluadas por la instalación de revisión independiente (IRI) según RECIST v1.1. Otras medidas de resultados de eficacia fueron la tasa de respuesta global (TRG) evaluada por IRI con RECIST y mRECIST.

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

Tabla 28: Resultados de eficacia de IMbrave150

	TECENTRIQ en combinación con bevacizumab (N= 336)	Sorafenib (N=165)
Supervivencia general		
Número de muertes (%)	96 (29)	65 (39)
Promedio de SG en meses (IC 95%)	NE (NE, NE)	13.2 (10.4, NE)
Coefficiente de riesgo ¹ (IC 95%)	0.58 (0.42, 0.79)	
valor-p ²	0.0006 ²	
Supervivencia libre de progresión³		
Número de eventos (%)	197 (59)	109 (66)
Promedio de SLP en meses (IC 95%)	6.8 (5.8, 8.3)	4.3 (4.0, 5.6)
Coefficiente de riesgo ¹ (IC 95%)	0.59 (0.47, 0.76)	
valor-p	<0.0001	
Tasa de respuesta global^{3,5} (TRG), RECIST 1.1		
Número de encuestados (%) (IC 95%)	93 (28) (23, 33)	19 (12) (7,17)
valor-p ⁴	<0.0001	
Respuestas completas, n (%)	22 (7)	0
Respuestas parciales, n (%)	71 (21)	19 (12)
Duración de la respuesta^{3,5} (DR) RECIST 1.1		
	(n=93)	(n=19)
Promedio de DR en meses (IC 95%)	NE (NE, NE)	6.3 (4.7, NE)
Rango (meses)	(1.3+, 13.4+)	(1.4+, 9.1+)
Tasa de respuesta global^{3,5} (TRG), CHC mRECIST		
Número de encuestados (%) (IC 95%)	112 (33) (28, 39)	21 (13) (8, 19)
valor-p ⁴	<0.0001	
Respuestas completas, n (%)	37 (11)	3 (1.8)
Respuestas parciales, n (%)	75 (22)	18 (11)
Duración de la respuesta^{3,5} (DR) CHC mRECIST		
	(n=112)	(n=21)
Promedio de DR en meses (IC 95%)	NE (NE, NE)	6.3 (4.9, NE)
Rango (meses)	(1.3+, 13.4+)	(1.4+, 9.1+)
¹ Estratificado por región geográfica (Asia excluyendo Japón vs. resto del mundo), invasión macrovascular o propagación extrahepática (presencia vs. ausencia) y AFP basal (<400 vs. ≥400 ng/ml) ² Basado en la prueba de rango logarítmico estratificado de dos lados; en comparación con el nivel de significación 0.004 (2 lados) basado en 161/312 = 52% de información utilizando el método OBF ³ Por revisión radiológica independiente ⁴ Basado en la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel de dos lados ⁵ Respuestas confirmadas + Denota un valor censurado IC = Intervalo de confianza; CHC mRECIST = Evaluación modificada de RECIST para carcinoma hepatocelular; NE = No estimable; RECIST 1.1 = Criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos v1.1		

Figura 7: Gráfica de Kaplan-Meier de supervivencia global en IMbrave150



Los análisis exploratorios mostraron que el subgrupo de pacientes (20%) que eran positivos para ADA en la semana 6 parecía tener una eficacia reducida (efecto sobre la SG) en comparación con los pacientes (80%) que dieron negativo para ADA emergente del tratamiento en la semana 6 [ver *Farmacología clínica (12.6)*]. Los pacientes ADA positivos en la semana 6 parecieron tener una supervivencia global similar en comparación con los pacientes tratados con sorafenib. En un análisis exploratorio, se realizó una ponderación inversa de probabilidad para comparar los pacientes positivos para ADA y los pacientes negativos para ADA en el grupo de TECENTRIQ y bevacizumab con el grupo de sorafenib. Los factores de ponderación de probabilidad inversa fueron: suma basal del tamaño tumoral más largo (SBTTML), ECOG basal, albúmina basal, LDH basal, sexo, edad, raza, región geográfica, peso, relación neutrófilos-linfocitos, AFP (< 400 ng/ml vs. ≥ 400 ng/ml), número de sitios metastásicos, MVI o EHS presentes en la entrada al estudio, etiología (VHB vs. VHC vs. no viral) y puntuación Child-Pugh (A5 vs. A6). La relación de riesgo de SG comparando el subgrupo ADA positivo del grupo de TECENTRIQ y bevacizumab con sorafenib fue de 0,93 (IC 95%: 0,57, 1,53). La relación de riesgo de SG comparando el subgrupo negativo para ADA con sorafenib fue de 0.39 (IC 95%: 0.26, 0.60).

14.4 Melanoma

La eficacia de TECENTRIQ en combinación con cobimetinib y vemurafenib se evaluó en un ensayo multicéntrico doble ciego, aleatorizado (1:1), controlado con placebo (IMspire150; NCT02908672) realizado en 514 pacientes. La aleatorización se estratificó por ubicación geográfica (América del Norte vs. Europa vs. Australia, Nueva Zelanda y otros) y lactato deshidrogenasa basal (LDH) [menor o igual al límite superior normal (LSN) vs. mayor que LSN]. Se requirió que los pacientes elegibles tuvieran melanoma no resecable o metastásico positivo para la mutación BRAF V600 no tratado previamente, detectado mediante una prueba disponible localmente y confirmado centralmente en el ensayo FoundationOne™. Los pacientes fueron excluidos si tenían antecedentes de enfermedad autoinmune; administración de una vacuna viva atenuada dentro de los 28 días anteriores a la aleatorización; administración de agentes inmunoestimulantes sistémicos dentro de las 4 semanas previas o medicamentos inmunosupresores sistémicos dentro de las 2 semanas anteriores a la aleatorización, y metástasis del SNC activa o no tratada.

TECENTRIQ se inició después de que los pacientes recibieran un ciclo de tratamiento de 28 días de 60 mg de cobimetinib por vía oral una vez al día (21 días de tratamiento/7 días de descanso) y 960 mg de vemurafenib por vía oral dos veces al día los días 1-21 y 720 mg por vía oral dos veces al día los días 22-28. Los pacientes recibieron 840 mg de TECENTRIQ en infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas en combinación con 60 mg de cobimetinib por vía oral una vez al día y 720 mg de vemurafenib por vía oral dos veces al día o placebo en combinación con 60 mg de cobimetinib por vía oral una vez al día y 960 mg de vemurafenib por vía oral dos veces al día. El tratamiento continuó hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. No hubo cruce en el momento de la progresión de la enfermedad. Se realizaron evaluaciones tumorales cada 8 semanas (\pm 1 semana) durante los primeros 24 meses y posteriormente cada 12 semanas (\pm 1 semana).

La principal medida de eficacia fue la supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada por los investigadores, según RECIST v1.1. Los resultados de eficacia adicionales incluyeron SLP evaluada por una revisión central independiente, TRG, SG y DR evaluados por los investigadores.

El promedio de edad de la población del estudio fue de 54 años (rango: 22-88), el 58% de los pacientes eran varones, el 95% eran blancos, un nivel basal de desempeño ECOG de 0 (77%) o 1 (23%), el 33% tenía LDH elevada, el 94% tenía enfermedad metastásica, el 60% tenía estadio IV (M1C), el 56% tenía menos de tres sitios metastásicos basales, el 3% tenía tratamiento previo para metástasis cerebral, el 30% tenía metástasis hepática basal y el 14% había recibido tratamiento sistémico adyuvante previo. Según las pruebas centrales, se identificó que el 74% tenía una mutación V600E, el 11% una mutación V600K y el 1% mutaciones V600D o V600R.

Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 29 y la Figura 8. Los pacientes tuvieron un promedio de tiempo de seguimiento de supervivencia de 18.9 meses.

Tabla 29 Resultados de eficacia de IMspire150

	TECENTRIQ + cobimetinib + vemurafenib N=256	Placebo + cobimetinib + vemurafenib N=258
Supervivencia libre de progresión¹		
Número de eventos (%)	148 (58)	179 (69)
Promedio, meses (IC 95 %)	15.1 (11.4, 18.4)	10.6 (9.3, 12.7)
Coefficiente de riesgo ² (IC 95 %)	0.78 (0.63, 0.97)	
valor-p ³	0.0249	
Tasa de respuesta global^{1,4}		
Número de encuestados (%) (IC 95 %)	170 (66) (60, 72)	168 (65) (59, 71)
Respuestas completas, n (%)	41 (16)	46 (18)
Respuesta parcial, n (%)	129 (50)	122 (47)
Duración de la respuesta^{1,4}	n=170	n=168
Promedio, meses (IC 95 %)	20.4 (15.1, NE)	12.5 (10.7, 16.6)

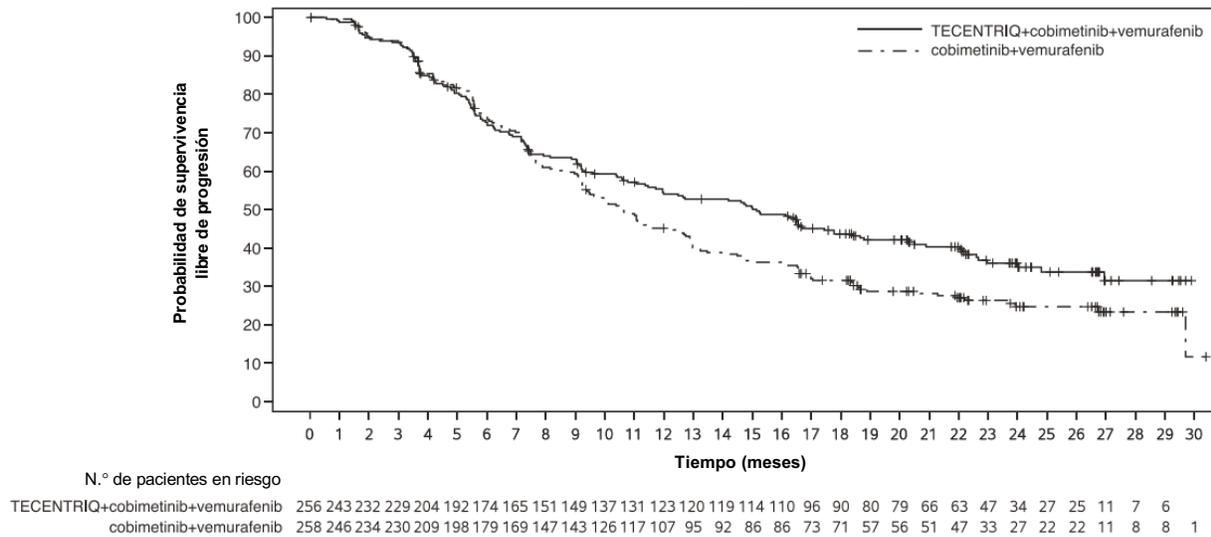
¹ Determinado por la evaluación de los investigadores con los Criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos v1.1.; IC=intervalo de confianza

² Estratificado por LDH basal

³ Basado en la prueba de rango logarítmico estratificado

⁴ Respuestas confirmadas

Figura 8: Gráfica de Kaplan-Meier para una supervivencia libre de progresión en IMspire150



En un análisis preespecificado en el momento del análisis primario de SLP, los datos de SG no estaban maduros. El promedio de SG fue de 28.8 meses con 93 (36%) muertes en el grupo de TECENTRIQ más cobimetinib y vemurafenib y 25.1 meses con 112 (43%) muertes en el grupo de placebo más cobimetinib y vemurafenib. La relación de riesgo para SG fue de 0.85 (IC 95%: 0.64, 1.11) y el valor p fue de 0.2310.

14.5 Sarcoma alveolar de partes blandas (SAPB)

La eficacia de TECENTRIQ se evaluó en el estudio ML39345 (NCT03141684), un estudio abierto de un solo grupo, en 49 pacientes adultos y pediátricos de 2 años o más con SAPB irreseccable o metastásico. Los pacientes que cumplían los requisitos debían presentar SAPB confirmado histológica o citológicamente que no fuera curable mediante cirugía, y un estado de rendimiento ECOG ≤ 2 .

Se excluyó a los pacientes con neoplasias malignas primarias conocidas del sistema nervioso central (SNC) o metástasis sintomáticas en el SNC, enfermedad hepática conocida clínicamente significativa o antecedentes de fibrosis pulmonar idiopática, neumonitis, neumonía en organización o evidencia de neumonitis activa en la tomografía computarizada (TC) torácica de la selección.

Los pacientes adultos recibieron 1200 mg por vía intravenosa y los pacientes pediátricos recibieron 15 mg/kg (hasta un máximo de 1200 mg) por vía intravenosa una vez cada 21 días hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

Los principales resultados de eficacia fueron la Tasa de Respuesta Global (TRO) y la Duración de la Respuesta (DRO) por el Comité de Revisión Independiente según los Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST) v1.1.

Se reclutó a un total de 49 pacientes. El promedio de edad de los pacientes fue de 31 años (rango: 12-70); el 2% de los pacientes adultos (n=47) tenían ≥ 65 años de edad y los pacientes pediátricos (n=2) tenían ≥ 12 años de edad; el 51% de los pacientes eran mujeres, 55% blancos, 29% negros o afroamericanos, 10% asiáticos; el 53% tenían un estado de rendimiento ECOG de 0 y el 45% tenían un estado de rendimiento ECOG de 1. Todos los pacientes tenían cirugía previa por SAPB y el 55% recibió al menos una línea previa de tratamiento para SAPB; el 55% recibió

radioterapia y el 53% recibió quimioterapia. De los pacientes que informaron de la estadificación en el momento del diagnóstico inicial, todos se encontraban en el estadio IV.

Los resultados de eficacia de este estudio se resumen en la Tabla 30.

Tabla 30: Resultados de eficacia del estudio ML39345

Criterio de valoración	Todos los pacientes (N=49)
Tasa de respuesta global (IC 95%)^a	24% (13, 39)
Respuestas completas, n	0
Respuestas parciales, n (%)	12 (24)
Duración de la respuesta	
Promedio, mes	NE
(IC 95%)	(17.0, NE)
Rango	1+, 41+
Duración de la respuesta	
≥6 meses, n (%)	8 (67%)
≥12 meses, n (%)	5 (42%)

IC: intervalo de confianza; N: número de pacientes; +: censurado

^a IC 95% basado en el método exacto de Clopper–Pearson.

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

TECENTRIQ inyectable es una solución estéril para infusión intravenosa, sin conservadores, de incolora a ligeramente amarilla suministrada en una caja de cartón que contiene un vial monodosis de 840 mg/14 ml (NDC 50242-918-01) o un vial monodosis de 1200 mg/20 ml (NDC 50242-917-01).

Almacene los viales en refrigeración, de 2 °C a 8 °C (36 °F a 46 °F) en el envase original para protegerlos de la luz. No la congele. No la agite.

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

Aconseje al paciente que lea el etiquetado aprobado por la FDA (Guía del medicamento).

Reacciones adversas inmunomediadas

Informe a los pacientes del riesgo de reacciones adversas inmunomediadas que pueden requerir tratamiento con corticosteroides y suspensión o discontinuación de TECENTRIQ, incluidas:

- Neumonitis: Aconseje a los pacientes que se pongan en contacto con su proveedor de atención médica de inmediato en caso de cualquier tos nueva o que empeore, dolor en el pecho o dificultad para respirar [ver *Advertencias y precauciones (5.1)*].
- Colitis: Aconseje a los pacientes que se pongan en contacto con su proveedor de atención médica inmediatamente en caso de diarrea, sangre o mucosidad en las heces o dolor abdominal severo [ver *Advertencias y precauciones (5.1)*].
- Hepatitis: Aconseje a los pacientes que se pongan en contacto con su proveedor de atención médica inmediatamente en caso de ictericia, náusea o vómito intensos, dolor en el lado derecho del abdomen, letargo o moretones o sangrado fáciles [ver *Advertencias y precauciones (5.1)*].
- Endocrinopatías: Aconseje a los pacientes que se comuniquen con su proveedor de atención médica de inmediato en caso de signos o síntomas de hipofisitis, hipertiroidismo,

hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal o diabetes mellitus tipo 1, incluida la cetoacidosis diabética [ver *Advertencias y precauciones (5.1)*].

- Nefritis: Aconseje a los pacientes que se comuniquen con su proveedor de atención médica de inmediato en caso de dolor pélvico, micción frecuente o hinchazón inusual. [ver *Advertencias y precauciones (5.1)*].
- Reacciones dermatológicas adversas: Aconseje a los pacientes que se pongan en contacto con su proveedor de atención médica inmediatamente en caso de erupción generalizada, erupción cutánea o lesiones dolorosas de la piel y de la membrana mucosa [ver *Advertencias y precauciones (5.1)*].
- Otras reacciones inmunomediadas adversas: Aconseje a los pacientes que se pongan en contacto con su proveedor de atención médica inmediatamente en caso de signos o síntomas de otras posibles reacciones adversas inmunomediadas [ver *Advertencias y precauciones (5.1)*].

Reacciones relacionadas con la infusión

Aconseje a los pacientes que se pongan en contacto con su proveedor de atención médica inmediatamente en caso de signos o síntomas de reacciones relacionadas con la infusión [ver *Advertencias y precauciones (5.2)*].

Complicaciones del TCMH alogénico después de inhibidores de PD-1/PD-L1

Siga de cerca a los pacientes para detectar complicaciones relacionadas con el trasplante e intervenga de inmediato. Considere los beneficios contra los riesgos del tratamiento con un anticuerpo bloqueador de PD-1/PD-L1 antes o después de un TCMH alogénico [ver *Advertencias y precauciones (5.3)*].

Toxicidad embriofetal

Aconseje a las mujeres con potencial reproductivo que TECENTRIQ puede causar daño al feto y que informar a su proveedor de atención médica de cualquier embarazo conocido o sospechoso [ver *Advertencias y precauciones (5.4)*, *Uso en poblaciones específicas (8.1, 8.3)*].

Aconsejar a las mujeres con potencial reproductivo que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante al menos 5 meses después de la última dosis de TECENTRIQ [ver *Uso en poblaciones específicas (8.3)*].

Lactancia

Aconseje a las pacientes no amamantar mientras tomen TECENTRIQ y durante al menos 5 meses después de la última dosis [ver *Uso en poblaciones específicas (8.2)*].

Fabricado por:

Genentech, Inc.

Miembro del Grupo Roche

1 DNA Way

South San Francisco, CA 94080-4990

Licencia de EE. UU. N.º: 1048

TECENTRIQ es una marca registrada de Genentech, Inc.

©2024 Genentech, Inc.

GUÍA DE MEDICAMENTOS
TECENTRIQ® (te-SÉN-tric)
(atezolizumab)
Inyección

¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre TECENTRIQ?

TECENTRIQ es un medicamento que puede tratar ciertos cánceres al trabajar con su sistema inmunológico. TECENTRIQ puede hacer que su sistema inmunológico ataque órganos y tejidos normales en cualquier área de su cuerpo y puede afectar la forma en que funcionan. En ocasiones, estos problemas pueden llegar a ser graves o potencialmente mortales y pueden llevar a la muerte. Usted puede tener más de uno de estos problemas al mismo tiempo. Estos problemas pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento o incluso después de que el tratamiento haya terminado.

Llame o consulte a su proveedor de atención médica de inmediato si presenta cualquier signo o síntoma nuevo o que haya empeorado, incluidos:

Problemas pulmonares.

- tos
- dificultad para respirar
- dolor de pecho

Problemas intestinales.

- diarrea (heces sueltas) o evacuaciones intestinales más frecuentes de lo habitual
- heces negras, alquitranadas, pegajosas o con sangre o mucosidad
- dolor o sensibilidad intensos en la zona del estómago (abdomen)

Problemas hepáticos.

- amarillamiento de la piel o la parte blanca de los ojos
- náuseas o vómitos intensos
- dolor en el lado derecho de la zona del estómago (abdomen)
- orina oscura (color té)
- hemorragia o hematomas de aparición más fácil de lo normal

Problemas de glándulas hormonales.

- dolores de cabeza que no desaparecen o dolores de cabeza inusuales
- sensibilidad ocular a la luz
- problemas oculares
- latido cardíaco rápido
- aumento de la sudoración
- cansancio extremo
- aumento o pérdida de peso
- sensación de más hambre o sed de lo habitual
- orinar con más frecuencia de lo habitual
- pérdida de cabello
- sensación de frío
- estreñimiento
- la voz se hace más grave
- mareos o desmayos
- cambios en el estado de ánimo o comportamiento, como disminución del deseo sexual, irritabilidad u olvidos

Problemas renales.

- disminución de la cantidad de orina
- sangre en la orina
- hinchazón de los tobillos
- pérdida de apetito

Problemas de la piel.

- erupción cutánea
- comezón
- ampollas o descamación de la piel
- llagas o úlceras dolorosas en la boca o nariz, la garganta o el área genital
- fiebre o síntomas similares a la gripe
- ganglios linfáticos inflamados

Los problemas también pueden ocurrir en otros órganos.

Estos no son todos los signos y síntomas de los problemas del sistema inmunológico que pueden ocurrir con TECENTRIQ. Llame o consulte a su proveedor de atención médica de inmediato para detectar cualquier signo o síntoma nuevo o que empeore, incluidos:

- dolor en el pecho, ritmo cardíaco irregular, dificultad para respirar o hinchazón de los tobillos
- confusión, somnolencia, problemas de memoria, cambios de humor o comportamiento, rigidez en el cuello, problemas de equilibrio, hormigueo o entumecimiento de brazos o piernas
- visión doble, visión borrosa, sensibilidad ocular a la luz, dolor ocular, cambios en la visión
- dolor o debilidad muscular persistente o grave, calambres musculares
- glóbulos rojos bajos y hematomas

Reacciones a la infusión que a veces pueden ser graves o potencialmente mortales. Los signos y síntomas de las reacciones a la infusión pueden incluir:

- escalofríos o temblores
- comezón o erupción cutánea
- rubor
- dificultad para respirar o sibilancia
- mareo
- sensación de desmayo
- fiebre
- dolor de espalda o cuello

Complicaciones, incluida la enfermedad de injerto contra huésped (EICH), en personas que han recibido un trasplante de médula ósea (células madre) que utiliza células madre del donante (alógenicas). Estas complicaciones pueden ser graves y pueden llevar a la muerte. Estas complicaciones pueden ocurrir si usted se sometió a un trasplante antes o después del tratamiento con TECENTRIQ. Su proveedor de atención médica lo vigilará para detectar estas complicaciones.

Recibir tratamiento médico de inmediato puede ayudar a evitar que estos problemas se vuelvan más graves. Su proveedor de atención médica le revisará en cuanto a estos problemas durante su tratamiento con TECENTRIQ. Su proveedor de atención médica puede tratarlo con corticosteroides o medicamentos de reemplazo hormonal. Su proveedor de atención médica también puede necesitar retrasar o interrumpir completamente el tratamiento con TECENTRIQ si usted presenta efectos secundarios graves.

¿Qué es TECENTRIQ?

TECENTRIQ es un medicamento recetado utilizado para tratar a adultos con:

- **un tipo de cáncer de pulmón llamado cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP).**
 - **TECENTRIQ puede usarse solo como tratamiento para el cáncer de pulmón:**
 - para ayudar a prevenir que su cáncer de pulmón reaparezca después de que su tumor o tumores hayan sido extirpados por cirugía y usted haya recibido quimioterapia basada en platino, **y**
 - tiene CPCNP en estadio 2 a estadio 3A (hable con su proveedor de atención médica sobre lo que significan estos estadios), **y**
 - su cáncer da positivo para “PD-L1”.
 - **TECENTRIQ puede usarse solo como su primer tratamiento cuando su cáncer de pulmón:**
 - se ha extendido o crecido, **y**
 - su cáncer da positivo para “PD-L1 alta”, **y**
 - su tumor no tiene un gen “EGFR” o “ALK” anormal.
 - **TECENTRIQ puede usarse con los medicamentos bevacizumab, paclitaxel y carboplatino como su primer tratamiento cuando su cáncer de pulmón:**
 - se ha extendido o crecido, **y**
 - es de un tipo denominado “CPCNP no escamoso”, **y**
 - su tumor no tiene un gen “EGFR” o “ALK” anormal.
 - **TECENTRIQ puede utilizarse con los medicamentos paclitaxel unido a proteínas y carboplatino como su primer tratamiento cuando su cáncer de pulmón:**
 - se ha extendido o crecido, **y**
 - es de un tipo denominado “CPCNP no escamoso”, **y**
 - su tumor no tiene un gen “EGFR” o “ALK” anormal.
 - **TECENTRIQ también se puede usar solo cuando su cáncer de pulmón:**
 - se ha extendido o crecido, **y**
 - usted ha probado la quimioterapia que contiene platino, y no funcionó o ya no está funcionando.
 - si su tumor tiene un gen “EGFR” o “ALK” anormal, también debe haber probado una terapia aprobada por la FDA para tumores con estos genes anormales, y no funcionó o ya no está funcionando.
- **adultos con un tipo de cáncer de pulmón llamado cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP). TECENTRIQ puede usarse con los medicamentos de quimioterapia carboplatino y etopósido como su primer tratamiento cuando su cáncer de pulmón**
 - es de un tipo llamado “CPCP en estadio extenso”, lo que significa que se ha propagado o crecido.
- **adultos con un tipo de cáncer de hígado llamado carcinoma hepatocelular (CHC). TECENTRIQ puede utilizarse con el medicamento bevacizumab cuando su cáncer de hígado:**
 - se ha propagado o no se puede extirpar mediante cirugía, **y**
 - usted no ha recibido otros medicamentos por vía oral o inyección a través de su vena (IV) para tratar su cáncer.
- **adultos con un tipo de cáncer de piel llamado melanoma. TECENTRIQ puede utilizarse con los medicamentos cobimetinib y vemurafenib cuando su melanoma:**
 - se ha diseminado a otras partes del cuerpo o no se puede extirpar mediante cirugía, **y**
 - tiene un cierto tipo de gen “BRAF” anormal. Su proveedor de atención médica realizará una prueba para asegurarse de que esta combinación de TECENTRIQ es adecuada para usted.
- **adultos y niños a partir de 2 años de edad con un tipo de tumor (cáncer) de tejidos blandos denominado sarcoma alveolar de partes blandas (SAPB). TECENTRIQ puede utilizarse cuando su sarcoma:**
 - se ha diseminado a otras partes del cuerpo o no se puede extirpar mediante cirugía.

No se sabe si TECENTRIQ es seguro y eficaz cuando se usa:

- en niños menores de 2 años para el tratamiento del SAPB.
- en niños para el tratamiento de CPCNP, CPCP, CHC o melanoma.

Antes de recibir TECENTRIQ, informe a su médico acerca de todas sus condiciones médicas, incluyendo si usted:

- tiene problemas del sistema inmunológico como enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa o lupus
- ha recibido un trasplante de órganos
- ha recibido o planean recibir un trasplante de células madre que utilice células madre de un donante (allogénico)
- ha recibido tratamiento de radiación en su área torácica
- tiene una afección que afecte su sistema nervioso, como miastenia grave o síndrome de Guillain-Barré
- está embarazada o planea quedar embarazada. TECENTRIQ puede causarle daño al bebé nonato. Informe a su médico de inmediato si queda embarazada o cree que puede estarlo durante el tratamiento con TECENTRIQ.

Mujeres que pueden quedar embarazadas:

- Su proveedor de atención médica debe hacerle una prueba de embarazo antes de comenzar el tratamiento con TECENTRIQ.
- Debe utilizar un método anticonceptivo eficaz durante su tratamiento y durante al menos 5 meses después de la última dosis de TECENTRIQ.
- está amamantando o planea amamantar. No se sabe si TECENTRIQ pasa a la leche materna. No amamante durante el tratamiento y durante al menos 5 meses después de la última dosis de TECENTRIQ.

Informe a su médico sobre todos los medicamentos que toma, incluidos los medicamentos recetados y de venta libre, las vitaminas y los suplementos a base de hierbas.

¿Cómo recibirá TECENTRIQ?

- Su proveedor de atención médica le administrará TECENTRIQ en la vena a través de una vía intravenosa (IV) durante 30 a 60 minutos.
- TECENTRIQ se administra generalmente cada 2, 3 o 4 semanas.
- Su proveedor de atención médica decidirá cuántos tratamientos necesita.
- Su proveedor de atención médica analizará su sangre para detectar ciertos efectos secundarios.
- Para el tratamiento de un tipo de cáncer de piel llamado melanoma, su proveedor de atención médica también le recetará cobimetinib y vemurafenib. Tome cobimetinib y vemurafenib exactamente como le indique su médico.
- Si pierde alguna cita, llame a su proveedor de atención médica lo antes posible para reprogramar su cita.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de TECENTRIQ?

TECENTRIQ puede causar efectos secundarios graves, incluyendo:

- Ver “¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre TECENTRIQ?”

Entre los efectos secundarios más comunes de TECENTRIQ cuando se usa solo se incluyen:

- sensación de cansancio o debilidad
- náusea
- dificultad para respirar
- disminución del apetito
- tos

Entre los efectos secundarios más comunes de TECENTRIQ cuando se usa en cáncer de pulmón con otros medicamentos contra el cáncer incluyen:

- sensación de cansancio o debilidad
- pérdida de cabello
- diarrea
- náusea
- estreñimiento
- disminución del apetito

Entre los efectos secundarios más comunes de TECENTRIQ cuando se usa en carcinoma hepatocelular con bevacizumab se incluyen:

- presión arterial alta
- sensación de cansancio o debilidad
- demasiada proteína en la orina

Entre los efectos secundarios más comunes de TECENTRIQ cuando se usa en melanoma con cobimetinib y vemurafenib se incluyen:

- erupción cutánea
- fiebre
- hinchazón de la boca (a veces con llagas)
- dolor articular, muscular u óseo
- náusea
- niveles bajos de hormona tiroidea
- sensación de cansancio o debilidad
- comezón
- quemaduras solares o sensibilidad a la luz solar
- lesión hepática
- hinchazón de piernas o brazos

TECENTRIQ puede causar problemas de fertilidad en las mujeres, lo que puede afectar la capacidad de tener hijos. Hable con su proveedor de atención médica si le preocupa la fertilidad.

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de TECENTRIQ.

Llame a su médico para obtener asesoramiento médico sobre los efectos secundarios. Puede informar los efectos secundarios a la FDA al 1-800-FDA-1088.

Información general sobre el uso seguro y eficaz de TECENTRIQ.

A veces, los medicamentos se recetan para fines distintos a los enumerados en la Guía del medicamento. Puede pedir a su farmacéutico o proveedor de atención médica información acerca de TECENTRIQ escrita para profesionales de la salud.

¿Cuáles son los ingredientes de TECENTRIQ?

Ingrediente activo: atezolizumab

Ingredientes inactivos: ácido acético glacial, L-histidina, polisorbato 20 y sacarosa

Fabricado por: **Genentech, Inc.**, Miembro del grupo Roche, 1 DNA Way, South San Francisco, CA 94080-4990 EE. UU.

Licencia de EE. UU. N.º: 1048 TECENTRIQ es una marca registrada de Genentech, Inc.

Para más información, llame al 1-844-832-3687 o visite www.TECENTRIQ.com.

Esta Guía del medicamento ha sido aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de los EE. UU.

Revisado: 12/2022