

# Preguntas para HACERLE A TU EQUIPO DE ATENCIÓN MÉDICA

Comprender tu enfermedad y el tratamiento que estás considerando o recibiendo puede ayudarte a tomar decisiones más informadas. Utiliza esta guía para iniciar una conversación con tu oncólogo y otros miembros del equipo de atención médica sobre tu afección y el tratamiento con TECENTRIQ + Avastin® (bevacizumab). Esta guía **no pretende reemplazar el diálogo con tu médico**. Haz un seguimiento de la información de contacto de tu equipo de atención médica en la página 4.



## Aprendiendo sobre el hígado y el hepatocarcinoma o carcinoma hepatocelular (CHC)

- ¿Qué es el CHC?
- ¿Cuál es la función del hígado?
- ¿Cómo afecta el CHC al hígado?
- ¿Cuán avanzado está mi CHC?



## TECENTRIQ + Avastin® (bevacizumab) como tratamiento para el CHC

- ¿Es TECENTRIQ + Avastin una opción de tratamiento para mi tipo de cáncer de hígado?
- ¿Cuáles son algunos de los beneficios y riesgos de TECENTRIQ + Avastin?
- ¿Cómo se cree que actúa TECENTRIQ?
- ¿Cómo se cree que actúa Avastin?
- ¿Cuál es la diferencia entre el tratamiento con TECENTRIQ + Avastin y la quimioterapia?

### ¿Qué es TECENTRIQ?

TECENTRIQ es un medicamento de venta con receta que se usa para tratar:

**Adultos con un tipo de cáncer de hígado llamado hepatocarcinoma, también conocido como carcinoma hepatocelular o CHC. TECENTRIQ se puede utilizar con el medicamento bevacizumab cuando el cáncer de hígado:**

- se ha diseminado o no se puede extirpar mediante cirugía, **y**
- usted no ha recibido otros medicamentos por vía oral o intravenosa (IV) para tratar el cáncer.

Se desconoce si TECENTRIQ es seguro y eficaz cuando se usa:

- en niños para el tratamiento del CHC.

### Información Importante de Seguridad Seleccionada

#### ¿Cuál es la información más importante sobre TECENTRIQ?

TECENTRIQ puede hacer que su sistema inmunitario ataque órganos y tejidos normales en cualquier área de su cuerpo y puede afectar la forma en que funcionan. Estos problemas a veces pueden volverse graves o potencialmente mortales y pueden provocar la muerte. Puede tener más de uno de estos problemas al mismo tiempo. Estos problemas pueden ocurrir en cualquier momento durante su tratamiento o incluso después de que este haya finalizado.

**Para leer más acerca de la Información Importante de Seguridad, consulta las páginas 5 y 6 de esta guía. Consulta la [Información de Prescripción completa de TECENTRIQ](#) y la [Información de Prescripción completa de Avastin \(bevacizumab\)](#).**

# Preguntas para **HACERLE A TU EQUIPO DE ATENCIÓN MÉDICA**

## **En tratamiento con TECENTRIQ + Avastin® (bevacizumab)**

- ¿Durante cuánto tiempo recibiré infusiones de TECENTRIQ + Avastin?
- ¿Hay algo que debería saber sobre recibir infusiones de TECENTRIQ + Avastin con otros medicamentos, suplementos (incluidas vitaminas) o remedios caseros?
- ¿Qué efectos secundarios podría tener mientras recibo TECENTRIQ + Avastin? ¿Qué hago si tengo alguno?

## **Preparación para las citas e infusiones de TECENTRIQ + Avastin**

- ¿Cuánto tiempo debo reservar para mi primera cita con mi oncólogo? ¿Y para las citas posteriores?
- ¿Mis citas e infusiones de oncología serán los mismos días?
- ¿Cuál es mi calendario de infusiones para TECENTRIQ + Avastin? ¿TECENTRIQ y Avastin se administran al mismo tiempo?
- ¿Puede explicarme lo que sucede durante mi primera infusión y las infusiones posteriores?
- ¿Hay algo que deba hacer antes de cada infusión?
- ¿Puedo llevar a alguien conmigo cuando me administren la infusión?
- ¿Cuáles son algunos artículos útiles que puedo llevar el día de la infusión?
- ¿Experimentaré algún efecto secundario durante o después de las infusiones?

## **Recibiendo el apoyo adecuado**

- ¿Cómo afectará este tratamiento a mi vida cotidiana?
- Me preocupa lo siguiente. ¿A dónde puedo ir para obtener más información?  
(Selecciona todas las opciones que correspondan)

- |  |   |   |
|--|---|---|
| <input type="checkbox"/> Soporte nutricional | <input type="checkbox"/> Soporte de la salud mental                     | <input type="checkbox"/> Pago del tratamiento |
| <input type="checkbox"/> Soporte emocional   | <input type="checkbox"/> Cómo llegar a las instalaciones de tratamiento | <input type="checkbox"/> Otros                |

**Utiliza este documento como guía cuando hables con tu equipo de atención médica. Este folleto no pretende reemplazar el diálogo con tu médico.**

### **Información Importante de Seguridad Seleccionada**

TECENTRIQ puede hacer que su sistema inmunitario ataque órganos y tejidos normales en cualquier área de su cuerpo y puede afectar la forma en que funcionan. Estos problemas a veces pueden volverse graves o potencialmente mortales y pueden provocar la muerte.

**Para leer más acerca de la Información Importante de Seguridad, consulta las páginas 5 y 6 de esta guía. Consulta la [Información de Prescripción](#) completa de TECENTRIQ y la [Información de Prescripción](#) completa de Avastin (bevacizumab).**



## Seguimiento de tu EQUIPO DE ATENCIÓN MÉDICA

Tu equipo de atención médica puede tener muchos miembros. Estos son algunos de los tipos de profesionales de la salud que puedes conocer. Llena los nombres y la información de contacto de algunos de los profesionales de la salud que puedan participar en tu atención.



### ONCÓLOGO:

Médico especializado en el tratamiento del cáncer.

Nombre

Teléfono



### HEPATÓLOGO:

Médico especializado en el tratamiento de problemas del hígado.

Nombre

Teléfono



### ENFERMERO ORIENTADOR:

Un profesional que guía a los pacientes durante el tratamiento y puede ayudar a responder preguntas sobre cómo recibir apoyo, incluidas las opciones de asistencia financiera.

Nombre

Teléfono



### PSICOLÓGO/TERAPEUTA/CONSEJERO:

Un profesional que puede ayudar a las personas a aprender a enfrentar mejor los problemas mentales o emocionales y que puede asesorarte a lo largo de tu proceso de tratamiento.

Nombre

Teléfono



### TRABAJADOR SOCIAL:

Un profesional que puede ayudar a abordar algunos de los desafíos a los que se enfrentan los pacientes con cáncer.

Nombre

Teléfono

Utiliza este documento como guía cuando hables con tu equipo de atención médica. Este folleto no pretende reemplazar el diálogo con tu médico.

Para leer más acerca de la Información Importante de Seguridad, consulta las páginas 5 y 6 de esta guía. Consulta la [Información de Prescripción](#) completa de TECENTRIQ y la [Información de Prescripción](#) completa de Avastin (bevacizumab).

## ¿Qué es TECENTRIQ?

TECENTRIQ es un medicamento de venta con receta que se usa para tratar:

**Adultos con un tipo de cáncer de hígado llamado hepatocarcinoma, también conocido como carcinoma hepatocelular o CHC. TECENTRIQ se puede utilizar con el medicamento bevacizumab cuando el cáncer de hígado:**

- se ha diseminado o no se puede extirpar mediante cirugía, y
- usted no ha recibido otros medicamentos por vía oral o intravenosa (IV) para tratar el cáncer.

Se desconoce si TECENTRIQ es seguro y eficaz cuando se usa:

- en niños para el tratamiento del CHC.

## Información Importante de Seguridad

### ¿Cuál es la información más importante sobre TECENTRIQ?

TECENTRIQ puede hacer que su sistema inmunitario ataque órganos y tejidos normales en cualquier área de su cuerpo y puede afectar la forma en que funcionan. Estos problemas a veces pueden volverse graves o potencialmente mortales y pueden provocar la muerte. Puede tener más de uno de estos problemas al mismo tiempo. Estos problemas pueden ocurrir en cualquier momento durante su tratamiento o incluso después de que este haya finalizado.

**Llame o consulte a su proveedor de atención médica de inmediato si desarrolla signos o síntomas nuevos o peores, incluidos los siguientes:**

#### Problemas pulmonares

- tos
- dificultad para respirar
- dolor de pecho

#### Problemas intestinales

- diarrea (heces blandas) o deposiciones más frecuentes de lo habitual
- heces negras, alquitranadas, pegajosas o con sangre o moco
- dolor o sensibilidad al tacto intensos en la zona del estómago (abdomen)

#### Problemas hepáticos

- color amarillento en la piel o en la parte blanca de los ojos
- náuseas o vómitos intensos
- dolor en el lado derecho de la zona del estómago (abdomen)

- orina oscura (color del té)
- sangrado o formación de moretones con mayor facilidad que lo normal

#### Problemas de las glándulas hormonales

- dolores de cabeza que no desaparecen o dolores de cabeza no habituales
- sensibilidad ocular a la luz
- problemas oculares
- latidos cardíacos rápidos
- aumento de la sudoración
- cansancio extremo
- aumento de peso o pérdida de peso
- tener más hambre o sed de lo habitual
- orinar con más frecuencia de lo habitual
- pérdida del cabello
- sensación de frío
- estreñimiento
- la voz se vuelve más profunda
- mareos o desmayos
- cambios en el estado de ánimo o en el comportamiento, como disminución del deseo sexual, irritabilidad o mala memoria

#### Problemas renales

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

#### Problemas de la piel

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

**Los problemas también pueden ocurrir en otros órganos.**

**Estos no son todos los signos y síntomas de los problemas del sistema inmunitario que pueden ocurrir con TECENTRIQ.**

**Llame o consulte a su proveedor de atención médica de inmediato si presenta algún signo o síntoma nuevo o que empeore, incluidos los siguientes:**

- Dolor en el pecho, latido cardíaco irregular, dificultad para respirar o hinchazón de los tobillos

**Utiliza este documento como guía cuando hables con tu equipo de atención médica. Este folleto no pretende reemplazar el diálogo con tu médico.**

**Para leer más acerca de la Información Importante de Seguridad, consulta las páginas 5 y 6 de esta guía. Consulta la [Información de Prescripción](#) completa de TECENTRIQ y la [Información de Prescripción](#) completa de Avastin (bevacizumab).**

## Información Importante de Seguridad (Continuación)

- Confusión, somnolencia, problemas de memoria, cambios en el estado de ánimo o comportamiento, rigidez del cuello, problemas de equilibrio, hormigueo o entumecimiento de brazos o piernas
- Visión doble, visión borrosa, sensibilidad a la luz, dolor ocular, cambios en la vista
- Dolor o debilidad muscular persistente o grave, calambres musculares
- Niveles bajos de glóbulos rojos, moretones

### 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 los siguientes:

- escalofríos o temblores
- picazón o erupción
- rubefacción
- dificultad para respirar o sibilancias
- mareos
- sensación de desmayo
- fiebre
- dolor de espalda o cuello

**Complicaciones, incluida la enfermedad del injerto contra el huésped (EICH), en personas que han recibido un trasplante de médula ósea (células madre) que utiliza células madre del donante (allogénico).** Estas complicaciones pueden ser graves y provocar la muerte. Estas complicaciones pueden ocurrir si usted se sometió a un trasplante ya sea antes o después de recibir tratamiento con TECENTRIQ.

Su proveedor de atención médica le hará un seguimiento por si se presentaran estas complicaciones.

**Recibir tratamiento médico de inmediato puede ayudar a evitar que estos problemas se agraven.** Su proveedor de atención médica lo vigilará para detectar estos problemas durante su tratamiento con TECENTRIQ. Su proveedor de atención médica puede tratarlo con corticosteroides o medicamentos de reemplazo hormonal. Es posible que su proveedor de atención médica tenga que retrasar o interrumpir por completo el tratamiento con TECENTRIQ si usted sufre efectos secundarios graves.

**Antes de recibir TECENTRIQ, informe a su proveedor de atención médica acerca de todas sus afecciones médicas, si usted:**

- tiene problemas del sistema inmunitario, como la enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa o lupus

- ha recibido un trasplante de órgano
- ha recibido o tiene previsto recibir un trasplante de células madre en el que se utilizan células madre del donante (allogénico)
- ha recibido tratamiento con radiación en el área del pecho
- tiene una afección que afecta al sistema nervioso, como miastenia grave o síndrome de Guillain-Barré
- está embarazada o tiene planes de quedar embarazada. TECENTRIQ puede causarle daño al feto. Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si queda embarazada durante el tratamiento con TECENTRIQ o si cree que podría estar embarazada. **Mujeres que pueden quedar embarazadas:**
  - Su proveedor de atención médica debería realizarle una prueba de embarazo antes de comenzar el tratamiento con TECENTRIQ.
  - Debe usar un método anticonceptivo eficaz durante su tratamiento y durante, al menos, 5 meses después de la última dosis de TECENTRIQ.
- está en período de lactancia o tiene planes de amamantar. Se desconoce si TECENTRIQ pasa a la leche materna. No amamante durante el tratamiento ni hasta, al menos, 5 meses después de la última dosis de TECENTRIQ.

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

**Los efectos secundarios más frecuentes de TECENTRIQ, cuando se usa para el CHC con bevacizumab, incluyen:**

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

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 tiene inquietudes sobre la fertilidad.

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de TECENTRIQ. Pídale a su proveedor de atención médica o farmacéutico más información sobre los beneficios y efectos secundarios de TECENTRIQ.

Puede reportar efectos secundarios a la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) llamando al **1-800-FDA-1088** o en [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch).

También puede reportarlos a Genentech al **1-888-835-2555**.

Para leer más acerca de la Información Importante de Seguridad, consulta las páginas 5 y 6 de esta guía. Consulta la [Información de Prescripción completa de TECENTRIQ](#) y la [Información de Prescripción completa de Avastin \(bevacizumab\)](#).

**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](http://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"> <li>• 840 mg cada 2 semanas o</li> <li>• 1200 mg cada 3 semanas o</li> <li>• 1680 mg cada 4 semanas</li> </ul> | Hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable                        |
| Tratamiento adyuvante del CPCNP               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 840 mg cada 2 semanas o</li> <li>• 1200 mg cada 3 semanas o</li> <li>• 1680 mg cada 4 semanas</li> </ul> | Hasta un año, a menos que haya recurrencia de la enfermedad o una toxicidad inaceptable |
| SAPB (adultos)                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 840 mg cada 2 semanas o</li> <li>• 1200 mg cada 3 semanas o</li> <li>• 1680 mg cada 4 semanas</li> </ul> | 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"> <li>• 840 mg cada 2 semanas o</li> <li>• 1200 mg cada 3 semanas o</li> <li>• 1680 mg cada 4 semanas</li> </ul> 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"> <li>• 840 mg cada 2 semanas o</li> <li>• 1200 mg cada 3 semanas o</li> <li>• 1680 mg cada 4 semanas</li> </ul> Administre TECENTRIQ antes de la quimioterapia cuando se administre el mismo día.  |  |
| CHC        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 840 mg cada 2 semanas o</li> <li>• 1200 mg cada 3 semanas o</li> <li>• 1680 mg cada 4 semanas</li> </ul> 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"> <li>• 840 mg cada 2 semanas o</li> <li>• 1200 mg cada 3 semanas o</li> <li>• 1680 mg cada 4 semanas</li> </ul> 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.<br><br>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 <sup>a</sup>   | Modificación de dosificación |
|---|---|------------------------------|
| <b>Reacciones adversas inmunomediadas [ver Advertencias y precauciones (5.1)]</b> |   |                              |
| Neumonitis  | Grado 2   | Suspender <sup>b</sup>       |
|   | Grados 3 o 4  | Descontinuar permanentemente |
| Colitis   | Grados 2 o 3  | Suspender <sup>b</sup>       |
|   | 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<br>o<br>La bilirrubina total aumenta a más de 1.5 y hasta 3 veces el LSN  | Suspender <sup>b</sup>       |
|   | La AST o la ALT aumenta a más de 8 veces el LSN<br>o<br>La bilirrubina total aumenta a más de 3 veces el LSN  | Descontinuar permanentemente |
| Hepatitis con afectación tumoral del hígado <sup>c</sup>                          | 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<br>o<br>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 <sup>b</sup>       |
|   | La AST o la ALT aumenta a más de 10 veces el LSN<br>o<br>La bilirrubina total aumenta a más de 3 veces el LSN   | Descontinuar permanentemente |

| Reacciones adversas   | Gravedad <sup>a</sup>                           | 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 <sup>b</sup>   |
|   | 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 <sup>b</sup>   |
|   | Grados 3 o 4                                    | Descontinuar permanentemente   |
| <b>Otras reacciones adversas</b>  |   |  |
| Reacciones relacionadas con la infusión [ver Advertencias y precauciones (5.2)] | Grados 1 o 2                                    | Interrumpir o disminuir la velocidad de infusión   |
|   | Grados 3 o 4                                    | Descontinuar permanentemente   |

<sup>a</sup> Basado en Criterios terminológicos comunes para acontecimientos adversos (CTCAE, por sus siglas en inglés), versión 4

<sup>b</sup> 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

<sup>c</sup> 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 anti tiroideo fue necesario en el 29% (6/21) de los pacientes con hipertiroidismo. De estos 6 pacientes, la mayoría continuó con tratamiento anti tiroideo. 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 anti tiroideo fue necesario en el 38% (12/32) de los pacientes con hipertiroidismo. De estos 12 pacientes, la mayoría continuó con tratamiento anti tiroideo. 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 anti tiroideo fue necesario en el 53% (23/43) de los pacientes con hipertiroidismo. De estos 23 pacientes, la mayoría continuó con tratamiento anti tiroideo. 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, parestia 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  $\geq 4$  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<br>N = 495 |                | Mejor atención de apoyo<br>N = 495 |                |
|---|----------------------|----------------|------------------------------------|----------------|
|   | Todos los grados (%) | Grados 3-4 (%) | Todos los grados (%)               | Grados 3-4 (%) |
| <b>Piel y tejido subcutáneo</b>                 |                      |                |                                    |                |
| Erupción cutánea <sup>1</sup>                   | 17                   | 1.2            | 1.4                                | 0              |
| Prurito   | 10                   | 0              | 0.6                                | 0              |
| <b>Trastornos endócrinos</b>                    |                      |                |                                    |                |
| Hipotiroidismo <sup>2</sup>                     | 14                   | 0              | 0.6                                | 0              |
| <b>Respiratorios, torácicos y mediastínicos</b> |                      |                |                                    |                |
| Tos <sup>3</sup>                                | 16                   | 0              | 11                                 | 0              |
| <b>Generales</b>                                |                      |                |                                    |                |
| Pirexia <sup>4</sup>                            | 14                   | 0.8            | 2.2                                | 0.2            |
| Fatiga <sup>5</sup>                             | 14                   | 0.6            | 5                                  | 0.2            |
| <b>Trastornos del sistema nervioso</b>          |                      |                |                                    |                |
| Neuropatía periférica <sup>6</sup>              | 12                   | 0.4            | 7                                  | 0.2            |
| <b>Tejido musculoesquelético y conectivo</b>    |                      |                |                                    |                |
| Dolor musculoesquelético <sup>7</sup>           | 14                   | 0.8            | 9                                  | 0.2            |
| Artralgia <sup>8</sup>                          | 11                   | 0.6            | 6                                  | 0              |

\*Calificado según NCI CTCAE v4.0

<sup>1</sup> 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

<sup>2</sup> Incluye hipotiroidismo, hipotiroidismo autoinmune, hipotiroidismo primario, aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre

<sup>3</sup> Tos productiva, síndrome de tos de las vías respiratorias superiores, tos

<sup>4</sup> Incluye pirexia, aumento de la temperatura corporal, hipertermia

<sup>5</sup> Incluye fatiga y astenia

<sup>6</sup> Incluye parestesia, neuropatía periférica, neuropatía sensorial periférica, hipoestesia, polineuropatía, disestesia, neuralgia, neuropatía axonal

<sup>7</sup> 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

<sup>8</sup> 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 <sup>1</sup>    | TECENTRIQ <sup>2</sup> |                | Mejor atención de apoyo <sup>2</sup> |                |
|--|------------------------|----------------|--------------------------------------|----------------|
|  | Todos los grados (%)   | Grados 3–4 (%) | Todos los grados (%)                 | Grados 3–4 (%) |
| <b>Químicas</b>                          |                        |                |                                      |                |
| 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            |

<sup>1</sup> 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).

<sup>2</sup> 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 ( $\geq 2$  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<br>N = 286 |                | Quimioterapia a base de platino<br>N = 263 |                |
|---|----------------------|----------------|--|----------------|
|   | Todos los grados (%) | Grados 3-4 (%) | Todos los grados (%)                       | Grados 3-4 (%) |
| <b>Gastrointestinales</b>                       |                      |                |  |                |
| Náusea  | 14                   | 0.3            | 34   | 1.9            |
| Estreñimiento                                   | 12                   | 1.0            | 22   | 0.8            |
| Diarrea   | 11                   | 0              | 12   | 0.8            |
| <b>Generales</b>                                |                      |                |  |                |
| Fatiga/astenia                                  | 25                   | 1.4            | 34   | 4.2            |
| Pirexia   | 14                   | 0              | 9  | 0.4            |
| <b>Metabolismo y nutrición</b>                  |                      |                |  |                |
| Disminución del apetito                         | 15                   | 0.7            | 19   | 0              |
| <b>Respiratorios, torácicos y mediastínicos</b> |                      |                |  |                |
| 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 (%) |
| <b>Hematológicas</b>               |                      |                |                                 |                |
| Anemia                             | 69                   | 1.8            | 94                              | 20             |
| Linfopenia                         | 47                   | 9              | 59                              | 17             |
| <b>Químicas</b>                    |                      |                |                                 |                |
| Hipoalbuminemia                    | 48                   | 0.4            | 39                              | 2              |
| Aumento de la fosfatasa alcalina   | 46                   | 2.5            | 42                              | 1.2            |
| Hiponatremia                       | 44                   | 9              | 36                              | 7              |
| Aumento de la ALT                  | 38                   | 3.2            | 32                              | 0.8            |
| Aumento de la AST                  | 36                   | 3.2            | 32                              | 0.8            |
| 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/m<sup>2</sup> o 200 mg/m<sup>2</sup> 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<br>N = 393 |                | Bevacizumab, paclitaxel y carboplatino<br>N = 394 |                |
|--|---|----------------|---|----------------|
|  | Todos los grados (%)  | Grados 3–4 (%) | Todos los grados (%)                              | Grados 3–4 (%) |
| <b>Sistema nervioso</b>                      |   |                |   |                |
| Neuropatía <sup>1</sup>                      | 56  | 3              | 47  | 3              |
| Dolor de cabeza                              | 16  | 0.8            | 13  | 0              |
| <b>Generales</b>                             |   |                |   |                |
| Fatiga/astenia                               | 50  | 6              | 46  | 6              |
| Pirexia                                      | 19  | 0.3            | 9   | 0.5            |
| <b>Piel y tejido subcutáneo</b>              |   |                |   |                |
| Alopecia                                     | 48  | 0              | 46  | 0              |
| Erupción cutánea <sup>2</sup>                | 23  | 2              | 10  | 0.3            |
| <b>Tejido musculoesquelético y conectivo</b> |   |                |   |                |
| Mialgia/dolor <sup>3</sup>                   | 42  | 3              | 34  | 2              |
| Artralgia                                    | 26  | 1              | 22  | 1              |
| <b>Gastrointestinales</b>                    |   |                |   |                |
| Náusea                                       | 39  | 4              | 32  | 2              |
| Diarrea <sup>4</sup>                         | 33  | 6              | 25  | 0.5            |
| Estreñimiento                                | 30  | 0.3            | 23  | 0.3            |
| Vómito                                       | 19  | 2              | 18  | 1              |
| <b>Metabolismo y nutrición</b>               |   |                |   |                |
| Disminución del apetito                      | 29  | 4              | 21  | 0.8            |
| <b>Vasculares</b>                            |   |                |   |                |
| Hipertensión                                 | 25  | 9              | 22  | 8              |
| <b>Respiratorias</b>                         |   |                |   |                |
| Tos  | 20  | 0.8            | 19  | 0.3            |
| Epistaxis                                    | 17  | 1              | 22  | 0.3            |
| <b>Renales</b>                               |   |                |   |                |
| Proteinuria <sup>5</sup>                     | 16  | 3              | 15  | 3              |

Calificado según los CTCAE v4.0 del NCI

<sup>1</sup> Incluye neuropatía periférica, neuropatía sensorial periférica, hipoestesia, parestesia, disestesia y polineuropatía

<sup>2</sup> Incluye erupción cutánea, erupción maculopapular, erupción farmacológica, eccema, eccema asteatótico, dermatitis, dermatitis por contacto, erupción eritematosa, exantema macular, exantema pruriginoso, dermatitis seborreica, dermatitis psoriasiforme

<sup>3</sup> Incluye dolor de extremidades, dolor torácico musculoesquelético, molestias musculoesqueléticas, dolor de cuello, dolor de espalda, mialgia y dolor óseo

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

<sup>5</sup> 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 (%)  |
| <b>Hematológicas</b>             |  |                 |  |                 |
| Anemia                           | 83   | 10              | 83                                     | 9               |
| Neutropenia                      | 52   | 31              | 45                                     | 26              |
| Linfopenia                       | 48   | 17              | 38                                     | 13              |
| <b>Químicas</b>                  |  |                 |  |                 |
| Hiperglucemia                    | 61   | 0               | 60                                     | 0               |
| Aumento de BUN                   | 52   | NA <sup>1</sup> | 44                                     | NA <sup>1</sup> |
| Hipomagnesemia                   | 42   | 2               | 36                                     | 1               |
| Hipoalbuminemia                  | 40   | 3               | 31                                     | 2               |
| Aumento de la AST                | 40   | 4               | 28                                     | 0.8             |
| Hiponatremia                     | 38   | 10              | 36                                     | 9               |
| Aumento de la fosfatasa alcalina | 37   | 2               | 32                                     | 1               |
| Aumento de la ALT                | 37   | 6               | 28                                     | 0.5             |
| Aumento de la TSH                | 30   | NA <sup>1</sup> | 20                                     | NA <sup>1</sup> |
| 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 <sup>1</sup> | 19                                     | NA <sup>1</sup> |

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

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

Calificado según los CTCAE v4.0 del NCI

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

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

<sup>3</sup> Incluye neuropatía periférica, neuropatía sensorial periférica, hipoestesia, parestesia, disestesia y polineuropatía

<sup>4</sup> Incluye disnea, disnea de esfuerzo y sibilancia

<sup>5</sup> 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<br>N = 473 |                 | Paclitaxel unido a proteínas y carboplatino<br>N = 232 |                 |
|------------------------------------|--|-----------------|--|-----------------|
|                                    | Todos los grados (%)   | Grados 3-4 (%)  | Todos los grados (%)                                   | Grados 3-4 (%)  |
| <b>Hematológicas</b>               |  |                 |  |                 |
| Anemia                             | 92   | 33              | 87   | 25              |
| Neutropenia                        | 75   | 50              | 67   | 39              |
| Trombocitopenia                    | 73   | 19              | 59   | 13              |
| Linfopenia                         | 71   | 23              | 61   | 16              |
| <b>Químicas</b>                    |  |                 |  |                 |
| Hiperglucemia                      | 75   | 8               | 66   | 8               |
| Hipomagnesemia                     | 50   | 3.4             | 42   | 3.2             |
| Hiponatremia                       | 37   | 9               | 28   | 7               |
| Hipoalbuminemia                    | 35   | 1.3             | 31   | 0               |
| Aumento de la ALT                  | 31   | 2.8             | 24   | 3.9             |
| Hipocalcemia                       | 31   | 2.6             | 27   | 1.8             |
| Hipofosfatemia                     | 29   | 6               | 20   | 3.2             |
| Aumento de la AST                  | 28   | 2.2             | 24   | 1.8             |
| Aumento de la TSH                  | 26   | NA <sup>1</sup> | 5  | NA <sup>1</sup> |
| 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 <sup>1</sup> | 13   | NA <sup>1</sup> |

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.

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

Calificado según los CTCAE v4.0 del NCI

<sup>1</sup> Incluye fatiga y astenia

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

<sup>3</sup> Incluye dolor musculoesquelético, rigidez musculoesquelética, dolor torácico musculoesquelético y mialgia

<sup>4</sup> 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 (%) |
| <b>Hematológicas</b>             |                      |                |                      |                |
| Anemia                           | 67                   | 3              | 82                   | 7              |
| Linfocitopenia                   | 49                   | 14             | 60                   | 21             |
| <b>Químicas</b>                  |                      |                |                      |                |
| 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/m<sup>2</sup> 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<br>N = 198 |                | Placebo con carboplatino y etopósido<br>N = 196 |                |
|---------------------------------|---|----------------|---|----------------|
|                                 | Todos los grados (%)                              | Grados 3-4 (%) | Todos los grados (%)                            | Grados 3-4 (%) |
| <b>Generales</b>                |   |                |   |                |
| Fatiga/astenia                  | 39  | 5              | 33  | 3              |
| <b>Gastrointestinales</b>       |   |                |   |                |
| Náusea                          | 38  | 1              | 33  | 1              |
| Estreñimiento                   | 26  | 1              | 30  | 1              |
| Vómito                          | 20  | 2              | 17  | 3              |
| <b>Piel y tejido subcutáneo</b> |   |                |   |                |
| Alopecia                        | 37  | 0              | 35  | 0              |
| <b>Metabolismo y nutrición</b>  |   |                |   |                |
| 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 (%)  |
| <b>Hematológicas</b>               |  |                 |                                      |                 |
| Anemia                             | 94                                     | 17              | 93                                   | 19              |
| Neutropenia                        | 73                                     | 45              | 76                                   | 48              |
| Trombocitopenia                    | 58                                     | 20              | 53                                   | 17              |
| Linfopenia                         | 46                                     | 14              | 38                                   | 11              |
| <b>Químicas</b>                    |  |                 |                                      |                 |
| Hiperglucemia                      | 67                                     | 10              | 65                                   | 8               |
| Aumento de la fosfatasa alcalina   | 38                                     | 1               | 35                                   | 2               |
| Hiponatremia                       | 34                                     | 15              | 33                                   | 11              |
| Hipoalbuminemia                    | 32                                     | 1               | 30                                   | 0               |
| Disminución de la TSH <sup>2</sup> | 28                                     | NA <sup>1</sup> | 15                                   | NA <sup>1</sup> |
| Hipomagnesemia                     | 31                                     | 5               | 35                                   | 6               |
| Hipocalcemia                       | 26                                     | 3               | 28                                   | 5               |
| Aumento de 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 <sup>1</sup> | 23                                   | NA <sup>1</sup> |

| 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 <sup>2</sup> | 21                                     | NA <sup>1</sup> | 7                                    | NA <sup>1</sup> |

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

<sup>1</sup> NA = No aplicable. <sup>2</sup>TSH = 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 <sup>2</sup> (%)                  | Grados 3-4 <sup>2</sup> (%) | Todos los grados <sup>2</sup> (%) | Grados 3-4 <sup>2</sup> (%) |
| <b>Trastornos vasculares</b>  |  |                             |                                   |                             |
| Hipertensión  | 30   | 15                          | 24                                | 12                          |
| <b>Trastornos generales y condiciones generales del sitio de administración</b> |  |                             |                                   |                             |
| Fatiga/astenia <sup>1</sup>   | 26   | 2                           | 32                                | 6                           |
| Pirexia   | 18   | 0                           | 10                                | 0                           |
| <b>Trastornos renales y urinarios</b>   |  |                             |                                   |                             |
| Proteinuria   | 20   | 3                           | 7                                 | 0.6                         |
| <b>Investigaciones</b>  |  |                             |                                   |                             |
| Disminución de peso   | 11   | 0                           | 10                                | 0                           |
| <b>Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo</b>                             |  |                             |                                   |                             |
| Prurito   | 19   | 0                           | 10                                | 0                           |
| Erupción cutánea  | 12   | 0                           | 17                                | 2.6                         |
| <b>Trastornos gastrointestinales</b>  |  |                             |                                   |                             |
| 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                           |
| <b>Trastornos del metabolismo y la nutrición</b>                                |  |                             |                                   |                             |
| Disminución del apetito   | 18   | 1.2                         | 24                                | 3.8                         |
| <b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>                      |  |                             |                                   |                             |
| Tos   | 12   | 0                           | 10                                | 0                           |
| Epistaxis   | 10   | 0                           | 4.5                               | 0                           |
| <b>Lesiones, envenenamiento y complicaciones en el procedimiento</b>            |  |                             |                                   |                             |
| Reacción relacionada con la infusión  | 11   | 2.4                         | 0                                 | 0                           |

<sup>1</sup> Incluye fatiga y astenia

<sup>2</sup> 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 <sup>1</sup> (%)                  | Grados 3-4 <sup>1</sup> (%) | Todos los grados <sup>1</sup> (%) | Grados 3-4 <sup>1</sup> (%) |
| <b>Químicas</b>                  |  |                             |                                   |                             |
| Aumento de la AST                | 86   | 16                          | 90                                | 16                          |
| Aumento de la fosfatasa alcalina | 70   | 4                           | 76                                | 4.6                         |
| Aumento de la ALT                | 62   | 8                           | 70                                | 4.6                         |
| 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                           |
| <b>Hematológicas</b>             |  |                             |                                   |                             |
| 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)

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

<sup>1</sup> 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

<sup>2</sup> Incluye fatiga, astenia y malestar

<sup>3</sup> Incluye pirexia e hiperpirexia

<sup>4</sup> Incluye edema periférico, linfedema, edema, edema facial, edema de párpados, edema periorbital, edema labial y edema generalizado

<sup>5</sup> 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

<sup>6</sup> Incluye estomatitis, inflamación de la mucosa, úlcera aftosa, ulceración bucal, queilitis y glositis

<sup>7</sup> 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

<sup>8</sup> Incluye hipotiroidismo y aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre

<sup>9</sup> Incluye reacción relacionada con la infusión e hipersensibilidad

<sup>10</sup> Incluye neumonitis y enfermedad pulmonar intersticial

<sup>11</sup> 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 (%)  |
| <b>Hematológicas</b>  |  |                 |   |                 |
| 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             |
| <b>Químicas</b>   |  |                 |   |                 |
| 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 <sup>1</sup> | 37  | NA <sup>1</sup> |
| 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 <sup>1</sup> | 23  | NA <sup>1</sup> |
| Aumento de la hormona estimulante de la tiroides <sup>2</sup> | 37   | NA <sup>1</sup> | 33  | NA <sup>1</sup> |
| Disminución del potasio                                       | 36   | 5               | 22  | 4.3             |
| Aumento de la triyodotironina                                 | 33   | NA <sup>1</sup> | 18  | NA <sup>1</sup> |
| Aumento de la tiroxina libre                                  | 32   | NA <sup>1</sup> | 21  | NA <sup>1</sup> |
| Disminución de la triyodotironina total                       | 32   | NA <sup>1</sup> | 8   | NA <sup>1</sup> |
| Aumento del potasio   | 29   | 1.3             | 19  | 1.4             |
| Disminución de la triyodotironina                             | 27   | NA <sup>1</sup> | 21  | NA <sup>1</sup> |
| 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).

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

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

Calificado según NCI CTCAE v4.0

<sup>1</sup>Incluye dolor abdominal y dolor abdominal superior

<sup>2</sup>Incluye tos, síndrome de tos de las vías respiratorias superiores y tos productiva

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

<sup>4</sup>Incluye erupción maculopapular, erupción cutánea, dermatitis acneiforme, eccema, exfoliación de la piel y erupción farmacológica

<sup>5</sup>Incluye vértigo y mareo

<sup>6</sup>Incluye hemorragia pulmonar, hemoptisis, hemorragia conjuntival, epistaxis, hematuria, hemorragia rectal y hemorragia laríngea

<sup>7</sup>Incluye fibrilación auricular, bradicardia sinusal, taquicardia ventricular y taquicardia sinusal

<sup>8</sup>Incluye 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 <sup>1</sup> | TECENTRIQ <sup>2</sup> |                |
|---------------------------------------|------------------------|----------------|
|                                       | Todos los grados (%)   | Grados 3-4 (%) |
| <b>Hematológicas</b>                  |                        |                |
| Disminución de la hemoglobina         | 63                     | 0              |
| Disminución de plaquetas              | 27                     | 0              |
| Aumento de plaquetas                  | 29                     | 0              |
| <b>Químicas</b>                       |                        |                |
| 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             |

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> 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 ( $\geq 12$  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 m<sup>2</sup>], 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  $\geq 1\%$ .

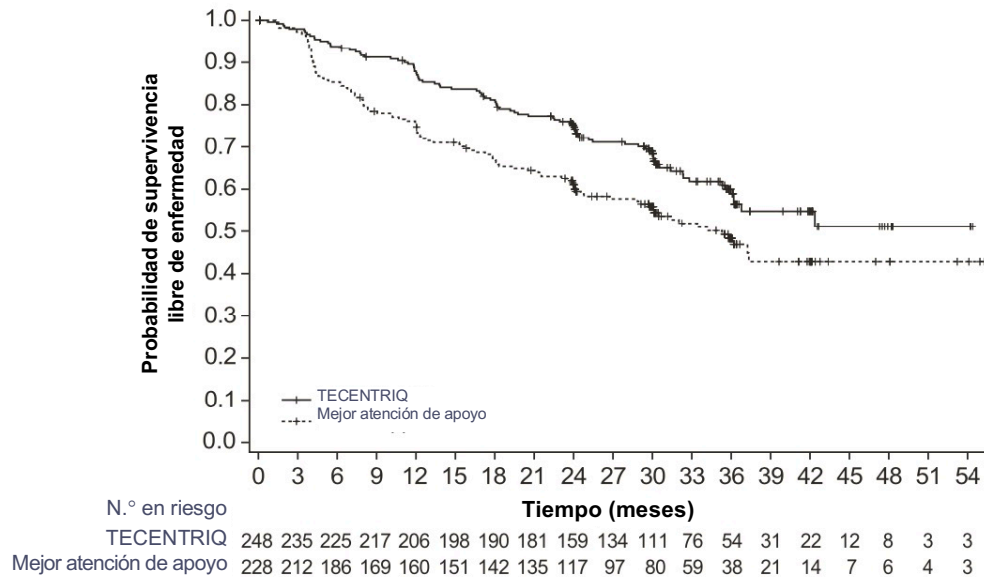
Los resultados de eficacia se presentan en la Tabla 22 y la Figura 1.

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

|   | <b>Grupo A:<br/>TECENTRIQ<br/>N = 248</b> | <b>Grupo B:<br/>Mejor atención de apoyo<br/>N = 228</b> |
|---|---|---|
| <b>Supervivencia libre de enfermedad (DFS)</b>                    |   |   |
| Número de eventos (%)   | 88 (35)                                   | 105 (46)  |
| Promedio, meses   | NR  | 35.3  |
| (IC 95%)  | (36.1, NE)                                | (29.0, NE)  |
| Coefficiente de riesgo <sup>1</sup> (IC 95%)                      | 0.66 (0.50, 0.88)                         |   |
| valor-p   | 0.004                                     |   |
| IC = Intervalo de confianza, NE = No estimable, NR = No alcanzado |   |   |
| <sup>1</sup> 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/m<sup>2</sup>) y pemetrexed (500 mg/m<sup>2</sup>) O carboplatino (AUC de 6 mg/ml/min) y pemetrexed (500 mg/m<sup>2</sup>) el día 1 de cada ciclo de 21 días durante un máximo de 4 o 6 ciclos seguidos de pemetrexed (500 mg/m<sup>2</sup>) 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/m<sup>2</sup>) el día 1 con gemcitabina (1250 mg/m<sup>2</sup>) 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/m<sup>2</sup>) 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**

|  | <b>Grupo A: TECENTRIQ</b><br>N = 107 | <b>Grupo B: Quimioterapia a base de platino</b><br>N = 98 |
|--|--------------------------------------|---|
| <b>Supervivencia general<sup>1</sup></b>     |                                      |   |
| Muertes (%)                                  | 44 (41%)                             | 57 (58%)  |
| Promedio, meses                              | 20.2                                 | 13.1  |
| (IC 95%)                                     | (16.5, NE)                           | (7.4, 16.5)   |
| Coefficiente de riesgo <sup>2</sup> (IC 95%) | 0.59 (0.40, 0.89)                    |   |
| valor-p <sup>3</sup>                         | 0.0106 <sup>4</sup>                  |   |

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

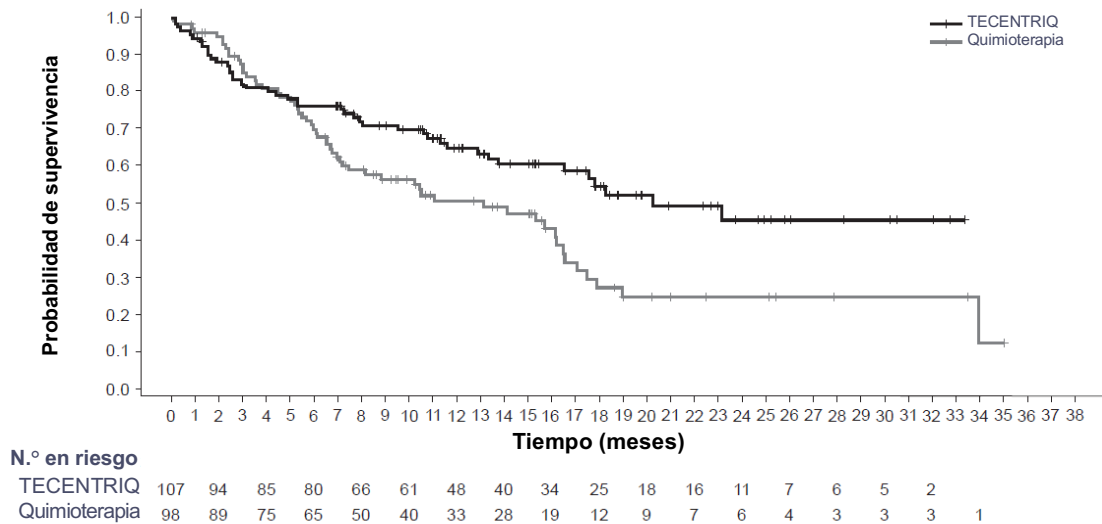
<sup>2</sup>Estratificado por sexo y estado de desempeño de ECOG

<sup>3</sup>Basado en la prueba de rango logarítmico estratificado en comparación con el Grupo A

<sup>4</sup>En 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/m<sup>2</sup> o 200 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> o 200 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> o 200 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup>, mientras que el 87% restante recibió paclitaxel a una dosis de 200 mg/m<sup>2</sup>. 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.

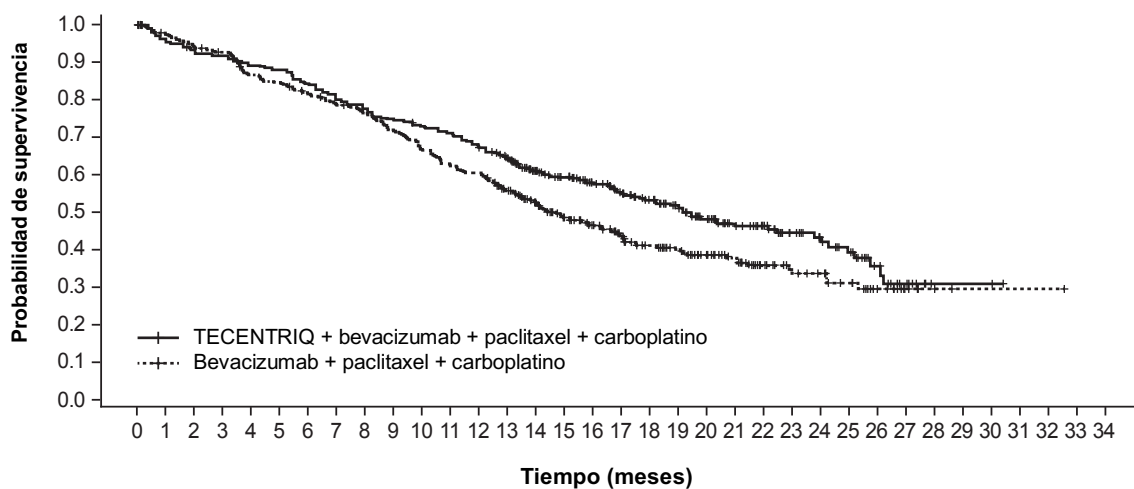
El ensayo demostró una mejora estadísticamente significativa en la SLP entre los Grupos B y C en las subpoblaciones tGE-WT e ITT-WT, pero no demostró una diferencia significativa para ninguna de las subpoblaciones entre los Grupos A y C, según los análisis finales de la SLP. En el análisis intermedio 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**

|   | <b>Grupo C:<br/>Bevacizumab,<br/>paclitaxel y<br/>carboplatino</b><br><br>N = 337 | <b>Grupo B:<br/>TECENTRIQ con<br/>bevacizumab,<br/>paclitaxel y<br/>carboplatino</b><br><br>N = 359 | <b>Grupo A:<br/>TECENTRIQ con<br/>paclitaxel y<br/>carboplatino</b><br><br>N = 349 |
|---|---|---|--|
| <b>Supervivencia general<sup>1</sup></b>  |   |   |  |
| 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 <sup>2</sup> (IC 95%)  | ---   | 0.78 (0.64, 0.96)   | 0.84 (0.72, 1.08)  |
| valor-p <sup>3</sup>  | ---   | 0.016 <sup>4</sup>  | 0.204 <sup>5</sup>   |
| <b>Supervivencia libre de<br/>progresión<sup>6</sup></b>  |   |   |  |
| 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 <sup>2</sup> (IC 95%)  | ---   | 0.71 (0.59, 0.85)   | 0.94 (0.79, 1.13)  |
| valor-p <sup>3</sup>  | ---   | 0.0002 <sup>7</sup>   | 0.5219   |
| <b>Índice de respuesta objetiva<sup>6</sup></b>   |   |   |  |
| 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%)  |
| <b>Duración de la respuesta<sup>6</sup></b>   | 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)  |
| <sup>1</sup> Basado en el análisis provisional de SG<br><sup>2</sup> Estratificado por sexo, presencia de metástasis hepática y estado de expresión de PD-L1 en CT y CI<br><sup>3</sup> Basado en la prueba de rango logarítmico estratificado en comparación con el Grupo C<br><sup>4</sup> En comparación con el $\alpha=0,0174$ asignado (dos lados) para este análisis intermedio<br><sup>5</sup> En comparación con el $\alpha=0.0128$ asignado (dos lados) para este análisis intermedio<br><sup>6</sup> 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)<br><sup>7</sup> En comparación con el $\alpha=0,006$ asignado (dos lados) para el análisis final de la SLP<br>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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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).

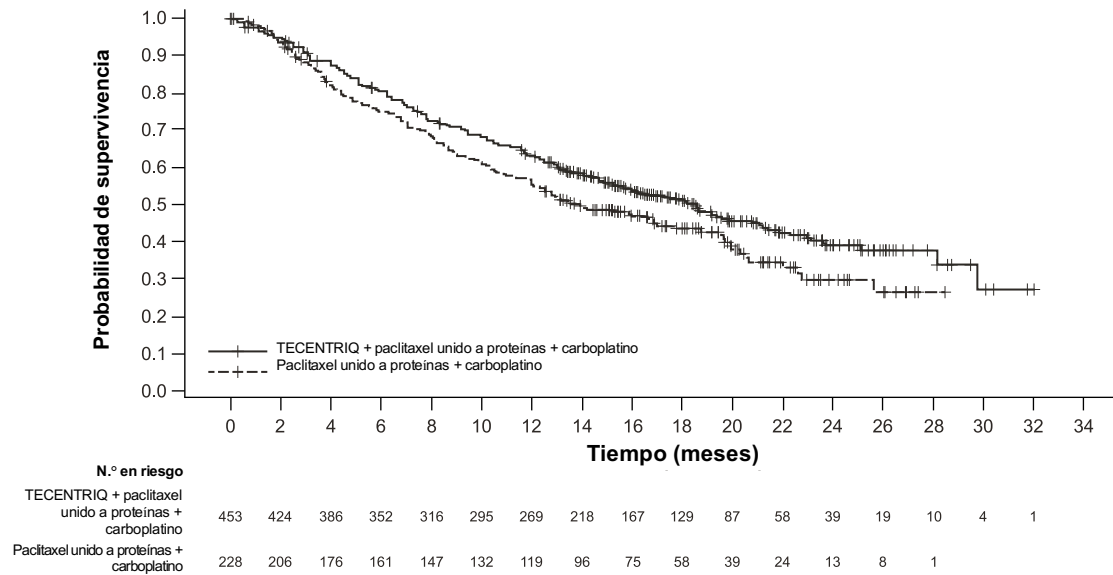
Se inscribieron un total de 724 pacientes, de los cuales 681 (94%) pertenecían a la población ITT-WT. El promedio de edad fue de 64 años (rango: 18 a 86) y 59% fueron varones. La mayoría de los pacientes eran blancos (90%), el 2% eran asiáticos, el 5% hispanos y el 4% negros. El estado de desempeño basal 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**

|   | <b>TECENTRIQ con paclitaxel unido a proteínas y carboplatino</b> | <b>Paclitaxel unido a proteínas y carboplatino</b> |
|---|--|--|
| <b>Supervivencia general<sup>1</sup></b>  | 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 <sup>2</sup> (IC 95%)  | 0.80 (0.64, 0.99)  |  |
| valor-p <sup>3</sup>  | 0.0384 <sup>4</sup>  |  |
| <b>Supervivencia libre de progresión<sup>6</sup></b>  | 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 <sup>2</sup> (IC 95%)  | 0.75 (0.63, 0.91)  |  |
| valor-p <sup>3</sup>  | 0.0024 <sup>5</sup>  |  |
| <b>Tasa de respuesta global<sup>6,7</sup></b>   | 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%)   |
| <b>Duración de la respuesta<sup>6,7</sup></b>   | n=207  | n=74   |
| Promedio, meses   | 10.8   | 7.8  |
| (IC 95%)  | (9.0, 14.4)  | (6.8, 10.9)  |
| <sup>1</sup> Basado en el análisis provisional de SG<br><sup>2</sup> Estratificado por sexo y expresión tumoral PD-L1 en células tumorales (CT) y células infiltrantes (CI) tumorales<br><sup>3</sup> Basado en la prueba de rango logarítmico estratificado<br><sup>4</sup> En comparación con el $\alpha=0.0428$ asignado (dos lados) para este análisis intermedio<br><sup>5</sup> En comparación con el $\alpha=0.006$ asignado (dos lados) para el análisis final de la SLP<br><sup>6</sup> 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)<br><sup>7</sup> Respuesta confirmada<br>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/m<sup>2</sup> 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  $\geq 65$  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**

|   | <b>TECENTRIQ</b>    | <b>Docetaxel</b> |
|---|---------------------|------------------|
| <b>Supervivencia global en los primeros 850 pacientes</b> |                     |                  |
| 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 <sup>1</sup> (IC 95%)              | 0.74 (0.63, 0.87)   |                  |
| valor-p <sup>2</sup>                                      | 0.0004 <sup>3</sup> |                  |
| <b>Supervivencia libre de progresión</b>                  |                     |                  |
| 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 <sup>1</sup> (IC 95%)              | 0.95 (0.82, 1.10)   |                  |
| <b>Tasa de respuesta global<sup>4</sup></b>               |                     |                  |
| 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%)         |
| <b>Duración de la respuesta<sup>3</sup></b>               | N=58                | N=57             |
| Promedio, meses   | 16.3                | 6.2              |
| (IC 95%)  | (10.0, NE)          | (4.9, 7.6)       |
| <b>Supervivencia global en los 1225 pacientes</b>         |                     |                  |
| 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 <sup>1</sup> (IC 95%)              | 0.79 (0.69, 0.91)   |                  |
| valor-p <sup>2</sup>                                      | 0.0013 <sup>5</sup> |                  |

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

<sup>2</sup> Basado en la prueba de rango logarítmico estratificado

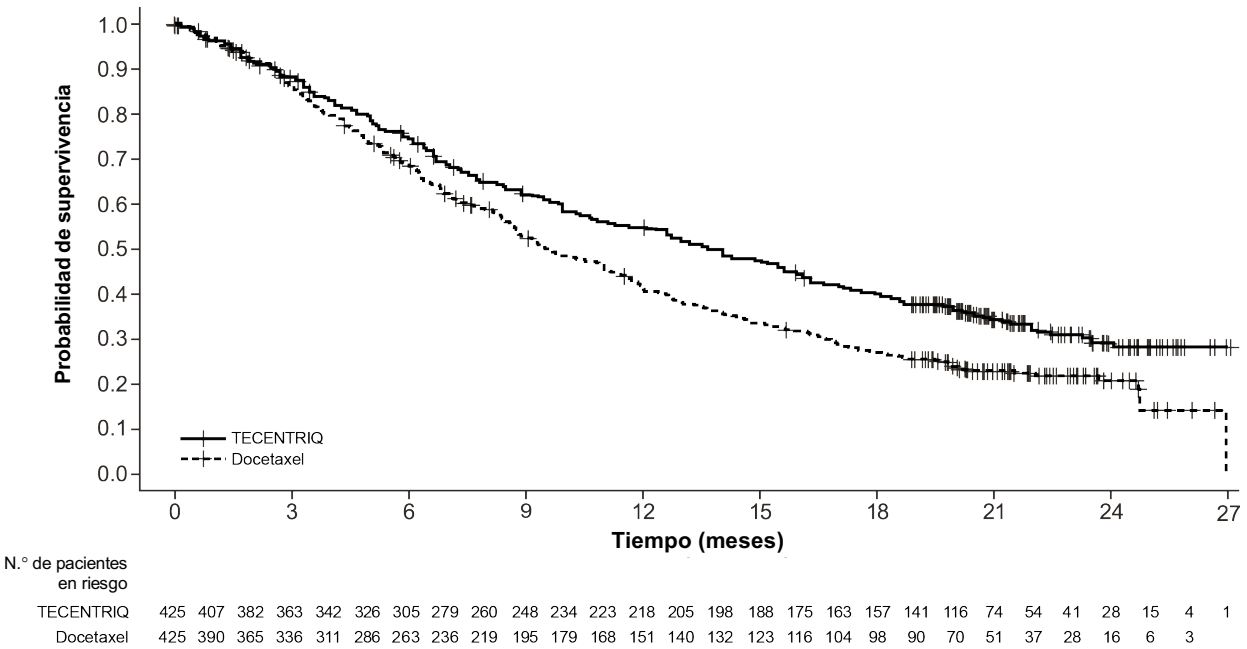
<sup>3</sup> En comparación con el  $\alpha$  asignado preespecificado de 0.03 para este análisis

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

<sup>5</sup> En comparación con el  $\alpha$  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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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.

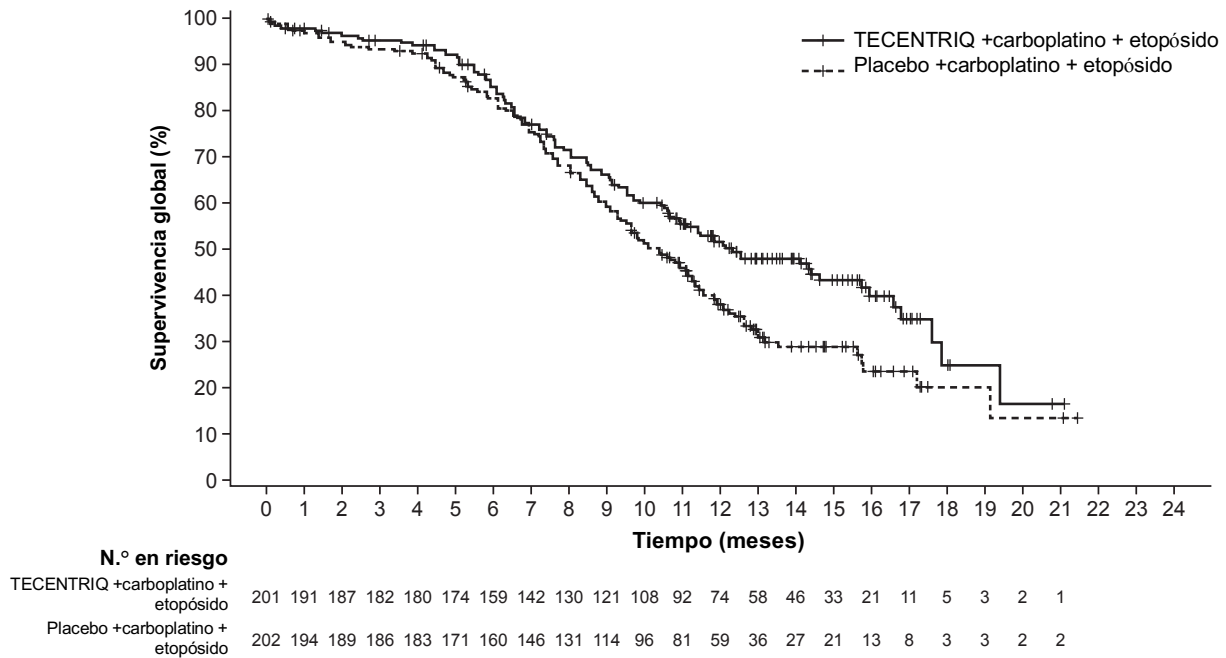


**Tabla 27: Resultados de eficacia de IMpower133**

|  | <b>TECENTRIQ con carboplatino y etopósido</b> | <b>Placebo con carboplatino y etopósido</b> |
|--|---|---|
| <b>Supervivencia general</b>                           | 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 <sup>3</sup> (IC 95%)           | 0.70 (0.54, 0.91)                             |   |
| valor-p <sup>4,5</sup>                                 | 0.0069  |   |
| <b>Supervivencia libre de progresión<sup>1,2</sup></b> | 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 <sup>3</sup> (IC 95%)           | 0.77 (0.62, 0.96)                             |   |
| valor-p <sup>4,6</sup>                                 | 0.0170  |   |
| <b>Tasa de respuesta objetiva<sup>1,2,7</sup></b>      | 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%)                                   |
| <b>Duración de la respuesta<sup>1,2,7</sup></b>        | N=121   | N=130                                       |
| Promedio, meses (IC 95%)                               | 4.2 (4.1, 4.5)                                | 3.9 (3.1, 4.2)                              |

<sup>1</sup>Según lo determinado por la evaluación de los investigadores  
<sup>2</sup>Según RECIST v1.1 (Criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos v1.1)  
<sup>3</sup>Estratificado por sexo y estado de desempeño de ECOG  
<sup>4</sup>Basado en la prueba de rango logarítmico estratificado  
<sup>5</sup>En comparación con el  $\alpha$  asignado de 0.0193 para este análisis intermedio basado en información del 78% utilizando el límite O'Brien-Fleming  
<sup>6</sup>En comparación con el  $\alpha$  asignado de 0.05 para este análisis  
<sup>7</sup>Respuesta 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.  $\geq 400$  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  $\geq 400$  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.

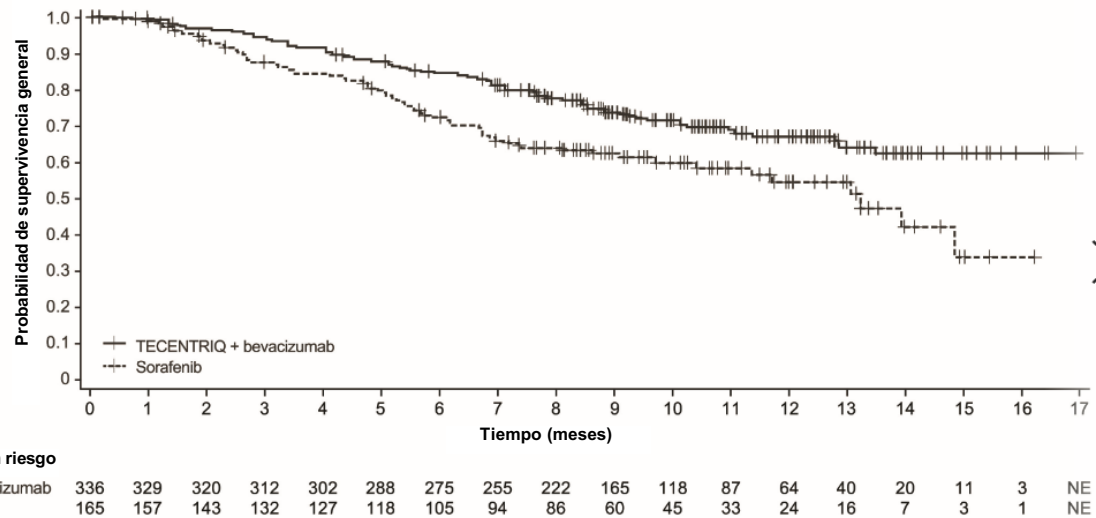
Las principales medidas de resultados de eficacia fueron la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de progresión (SLP) evaluadas por la instalación de revisión independiente (IRI) según RECIST v1.1. Otras medidas de resultados de eficacia fueron la tasa de respuesta global (TRG) evaluada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

|  | <b>TECENTRIQ en combinación con bevacizumab (N= 336)</b> | <b>Sorafenib (N=165)</b> |
|--|--|--------------------------|
| <b>Supervivencia general</b>   |  |                          |
| Número de muertes (%)  | 96 (29)  | 65 (39)                  |
| Promedio de SG en meses (IC 95%)   | NE<br>(NE, NE)   | 13.2<br>(10.4, NE)       |
| Coefficiente de riesgo <sup>1</sup> (IC 95%)   | 0.58 (0.42, 0.79)  |                          |
| valor-p <sup>2</sup>   | 0.0006 <sup>2</sup>                                      |                          |
| <b>Supervivencia libre de progresión<sup>3</sup></b>   |  |                          |
| Número de eventos (%)  | 197 (59)   | 109 (66)                 |
| Promedio de SLP en meses (IC 95%)  | 6.8<br>(5.8, 8.3)  | 4.3<br>(4.0, 5.6)        |
| Coefficiente de riesgo <sup>1</sup> (IC 95%)   | 0.59 (0.47, 0.76)  |                          |
| valor-p  | <0.0001  |                          |
| <b>Tasa de respuesta global<sup>3,5</sup> (TRG), RECIST 1.1</b>  |  |                          |
| Número de encuestados (%) (IC 95%)   | 93 (28)<br>(23, 33)                                      | 19 (12)<br>(7,17)        |
| valor-p <sup>4</sup>   | <0.0001  |                          |
| Respuestas completas, n (%)  | 22 (7)   | 0                        |
| Respuestas parciales, n (%)  | 71 (21)  | 19 (12)                  |
| <b>Duración de la respuesta<sup>3,5</sup> (DR) RECIST 1.1</b>  |  |                          |
|  | (n=93)   | (n=19)                   |
| Promedio de DR en meses (IC 95%)   | NE<br>(NE, NE)   | 6.3<br>(4.7, NE)         |
| Rango (meses)  | (1.3+, 13.4+)  | (1.4+, 9.1+)             |
| <b>Tasa de respuesta global<sup>3,5</sup> (TRG), CHC mRECIST</b>   |  |                          |
| Número de encuestados (%) (IC 95%)   | 112 (33)<br>(28, 39)                                     | 21 (13)<br>(8, 19)       |
| valor-p <sup>4</sup>   | <0.0001  |                          |
| Respuestas completas, n (%)  | 37 (11)  | 3 (1.8)                  |
| Respuestas parciales, n (%)  | 75 (22)  | 18 (11)                  |
| <b>Duración de la respuesta<sup>3,5</sup> (DR) CHC mRECIST</b>   |  |                          |
|  | (n=112)  | (n=21)                   |
| Promedio de DR en meses (IC 95%)   | NE<br>(NE, NE)   | 6.3<br>(4.9, NE)         |
| Rango (meses)  | (1.3+, 13.4+)  | (1.4+, 9.1+)             |
| <sup>1</sup> 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)<br><sup>2</sup> 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<br><sup>3</sup> Por revisión radiológica independiente<br><sup>4</sup> Basado en la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel de dos lados<br><sup>5</sup> Respuestas confirmadas<br>+ Denota un valor censurado<br>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**

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

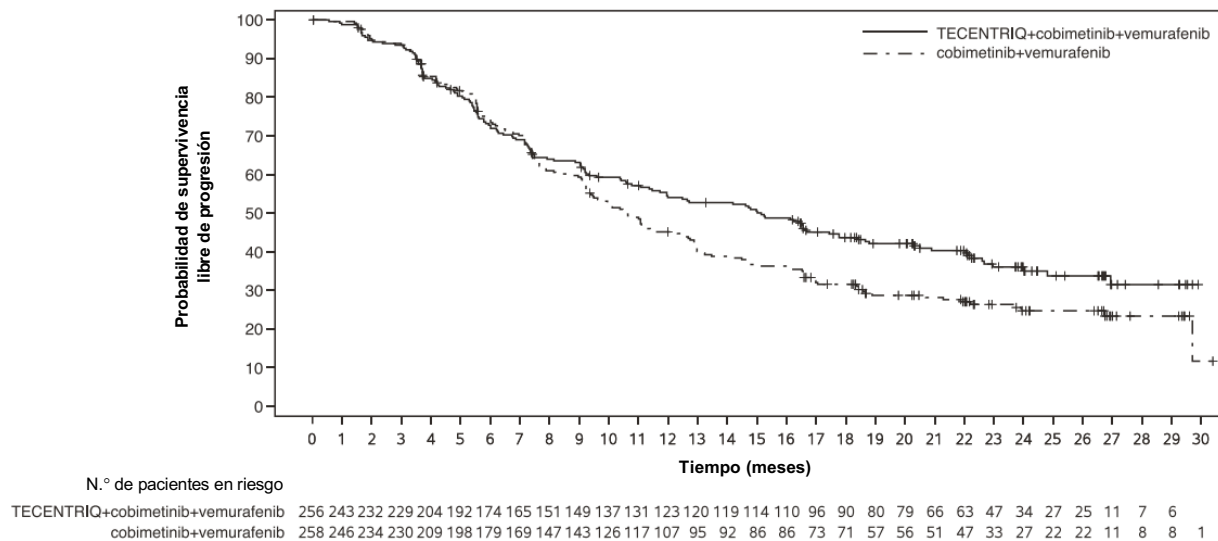
<sup>1</sup> Determinado por la evaluación de los investigadores con los Criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos v1.1.; IC=intervalo de confianza

<sup>2</sup> Estratificado por LDH basal

<sup>3</sup> Basado en la prueba de rango logarítmico estratificado

<sup>4</sup> 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  $\leq 2$ .

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  $\geq 65$  años de edad y los pacientes pediátricos (n=2) tenían  $\geq 12$  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**

| <b>Criterio de valoración</b>                        | <b>Todos los pacientes<br/>(N=49)</b> |
|--|---------------------------------------|
| <b>Tasa de respuesta global (IC 95%)<sup>a</sup></b> | 24% (13, 39)                          |
| Respuestas completas, n                              | 0                                     |
| Respuestas parciales, n (%)                          | 12 (24)                               |
| <b>Duración de la respuesta</b>                      |                                       |
| 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

<sup>a</sup> 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](http://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