

REF.: RF1130138/19 REG.ISP N°B-2794/20
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TECENTRIQ CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 1200 mg/20mL

TECENTRIQ

Atezolizumab

La información recogida en esta ficha técnica es válida para Tecentriq exclusivamente.

1. DESCRIPCIÓN

1.1 CLASE TERAPÉUTICA O FARMACOLÓGICA DEL FÁRMACO

Agente antineoplásico, anticuerpo monoclonal (AcM) humanizado del tipo de la inmunoglobulina G₁ (IgG₁).

Código ATC: L01XC32

1.2 FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión.

1.3 VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Perfusión intravenosa (i.v.)

1.4 DECLARACIÓN DE ESTERILIDAD/RADIATIVIDAD

Producto estéril

1.5 COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Principio activo: Atezolizumab

Tecentriq se presenta en viales monodosis que contienen una solución entre incolora y de color amarillo claro, sin conservantes, a una concentración del principio activo de 60 mg/ml, tal como se indica a continuación:

- vial de 14 ml con un total de 840 mg de atezolizumab;
- vial de 20 ml con un total de 1200 mg de atezolizumab.

Excipientes: c.s.p (Incluir listado cualitativo de excipientes según lo autorizado en el registro sanitario)

2. DATOS CLÍNICOS

2.1 INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Carcinoma urotelial metastásico

Tecentriq en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma urotelial (CU) localmente avanzado o metastásico:

- después de la quimioterapia previa que contenga platino o
- En los que no son considerados aptos para el tratamiento con cisplatino y cuyos tumores tengan una expresión del PD-L1 >5 %

Cáncer pulmonar no microcítico

Tecentriq, en combinación con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino, está indicado en el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer pulmonar no microcítico (CPNM) no escamoso metastásico. Los pacientes con aberraciones genómicas tumorales de EGFR o ALK deberán haber recibido un tratamiento dirigido si ello está clínicamente indicado, antes de que se les administre el tratamiento con Tecentriq

Tecentriq, en combinación con nab-paclitaxel y carboplatino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con CPNM no epidermoide metastásico que no tengan aberraciones genómicas tumorales de EGFR o ALK.

Tecentriq en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico que hayan recibido previamente quimioterapia.

Cáncer pulmonar microcítico

Tecentriq, en combinación con carboplatino y etopósido, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer pulmonar microcítico en estadio de extensión (CPM-EE).

Cáncer de mama triple negativo

Tecentriq, en combinación con nab-paclitaxel, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama triple negativo (CMTN) inoperable localmente avanzado o metastásico con tumores con una expresión de PD-L1 ≥ 1 % y que no hayan recibido previamente quimioterapia para el cáncer metastásico.

REF.: RF1130138/19 REG.ISP N°B-2794/20
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TECENTRIQ CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 1200 mg/20mL

2.2 POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Instrucciones generales

Tecentriq se administrará en perfusión i.v. bajo la supervisión de un profesional sanitario calificado. No debe administrarse en inyección i.v. lenta o rápida.

No debe administrarse junto con otros medicamentos en la misma vía de infusión.

La sustitución por cualquier otro biomedicamento requiere el consentimiento del médico prescriptor.

La dosis inicial de Tecentriq debe administrarse en 60 minutos. Si la primera perfusión se tolera, todas las perfusiones posteriores pueden administrarse en 30 minutos.

Tecentriq en monoterapia

CPNM tratado en 2L, CU tratado en 1L/2L

La dosis recomendada de Tecentriq es de:

1200 mg, administrados mediante perfusión i.v. cada 3 semanas.

CUm no apto para el tratamiento con cisplatino tratado en 1L

Se seleccionará a los pacientes para el tratamiento teniendo en cuenta la expresión de PD-L1 en el tumor, confirmada mediante una prueba validada (v. 3.1.2 *Ensayos clínicos/Eficacia*).

Tecentriq en tratamiento combinado

Para obtener información sobre el uso de Tecentriq en tratamiento combinado, consúltese también la información de prescripción completa del producto combinado. Tecentriq debe administrarse antes que el tratamiento combinado en caso de que se administren el mismo día.

CPNM no escamoso tratado en 1L.

Tecentriq en combinación con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino

Durante la fase de inducción, la dosis recomendada de Tecentriq es de 1200 mg administrados mediante infusión intravenosa (i.v.), seguido de bevacizumab, paclitaxel y luego carboplatino cada 3 semanas durante cuatro o seis ciclos.

REF.: RF1130138/19 REG.ISP N°B-2794/20
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TECENTRIQ CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 1200 mg/20mL

La fase de inducción va seguida de una fase de mantención sin quimioterapia, en la que se administran 1200 mg de Tecentriq seguido de bevacizumab, mediante infusión i.v. cada 3 semanas.

Tecentriq en combinación con nab-paclitaxel y carboplatino:

Durante la fase de inducción, la dosis recomendada de Tecentriq es de 1200 mg administrados mediante infusión i.v., seguido por nab-paclitaxel y carboplatino cada 3 semanas durante 4 o 6 ciclos. En cada ciclo de 21 días, Tecentriq, el nab-paclitaxel y el carboplatino se administran el día 1. Además, el nab-paclitaxel se administra los días 8 y 15.

A la fase de inducción le sigue una fase de mantenimiento sin quimioterapia, en la que se administran 1200 de Tecentriq mediante infusión i.v. cada 3 semanas.

CPM-EE en 1L

Tecentriq en combinación con carboplatino y etopósido

Durante la fase de inducción, la dosis recomendada de Tecentriq es de 1200 mg administrados mediante infusión i.v., seguido de carboplatino y luego etopósido administrado mediante infusión i.v. el día 1. El etopósido se administra mediante infusión i.v. los días 2 y 3. Este esquema se administra cada 3 semanas durante 4 ciclos.

A la fase de inducción le sigue una fase de mantenimiento sin quimioterapia, en la que se administran 1200 de Tecentriq mediante infusión i.v. cada 3 semanas.

CMTN en 1L

Tecentriq en combinación con nab-paclitaxel

Tecentriq se administra según sus esquemas posológicos mediante infusión i.v., y se administran 100 mg/m² de nab-paclitaxel los días 1, 8 y 15 durante cada ciclo de 28 días. Se seleccionará a los pacientes para el tratamiento teniendo en cuenta la expresión de PD-L1 en el tumor, confirmada mediante una prueba validada (v. 3.1.2 Ensayos clínicos/Eficacia).

REF.: RF1130138/19 REG.ISP N°B-2794/20
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TECENTRIQ CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 1200 mg/20mL

Duración del tratamiento

Se ha de tratar a los pacientes con Tecentriq hasta la pérdida del beneficio clínico (v. 3.1.2 *Ensayos clínicos/Eficacia*) o hasta la aparición de toxicidad inaceptable.

Dosis diferidas u omitidas

Si se omite una dosis prevista de Tecentriq, se debe administrar tan pronto como sea posible. Se ajustará el esquema de administración para mantener el intervalo de 3 semanas entre las dosis.

Modificaciones de la dosis

No se recomienda reducir la dosis de Tecentriq.

Modificaciones de la dosis por reacciones adversas inmunomediadas

En la tabla 1 se presentan recomendaciones respecto a reacciones adversas específicas (v. los apartados 2.4.1 *Advertencias y precauciones generales* y 2.6.1 *Reacciones adversas, Ensayos clínicos*).

Tabla 1 Modificaciones de las dosis recomendadas para reacciones adversas específicas

Reacción adversa	Intensidad	Modificación del tratamiento
Neumonitis	Grado 2	Suspender transitoriamente ¹ transitoriamente. El tratamiento debe reanudarse cuando el acontecimiento mejore a Grado 0 o Grado 1 en 12 semanas, y los corticoides se hayan reducido a ≤10 mg de Prednisona o su equivalente al día
	Grado 3 o 4	Interrumpir definitivamente
Hepatitis	Grado 2 (ALT o AST >3x LSN o bilirrubinemia >1,5x	Suspender transitoriamente ¹ El tratamiento debe reanudarse cuando el

REF.: RF1130138/19 REG.ISP N°B-2794/20
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TECENTRIQ CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 1200 mg/20mL

Reacción adversa	Intensidad	Modificación del tratamiento
	LSN durante más de 5-7 días)	acontecimiento mejore a Grado 0 o Grado 1 en 12 semanas, y los corticoides se hayan reducido a ≤ 10 mg de Prednisona o su equivalente al día
	Grado 3 o 4 (ALT o AST $> 5,0x$ LSN o bilirrubinemia $> 3x$ LSN)	Interrumpir definitivamente
Colitis	Diarrea o colitis de grado 2	Suspender transitoriamente ¹ El tratamiento debe reanudarse cuando el acontecimiento mejore a Grado 0 o Grado 1 en 12 semanas, y los corticoides se hayan reducido a ≤ 10 mg de Prednisona o su equivalente al día
	Diarrea o colitis de grado 3	Suspender transitoriamente ¹ Iniciar la administración de corticoides i.v. y pasar a corticoides orales tras la mejora
	Diarrea o colitis de grado 4	Interrumpir definitivamente
Hipotiroidismo	Sintomático	Suspender transitoriamente ² El tratamiento puede reanudarse cuando los síntomas estén controlados con terapia sustitutiva con hormona tiroidea y los niveles de TSH disminuyan
Hipertiroidismo	Sintomático	Suspender transitoriamente ²

REF.: RF1130138/19 REG.ISP N°B-2794/20
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TECENTRIQ CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 1200 mg/20mL

Reacción adversa	Intensidad	Modificación del tratamiento
		El tratamiento puede reanudarse cuando los síntomas estén controlados antitiroidea y la función tiroidea mejore.
Insuficiencia suprarrenal	Sintomático	Suspender transitoriamente ¹ El tratamiento debe reanudarse cuando el acontecimiento mejore a Grado 0 o Grado 1 en 12 semanas, y los corticoides se hayan reducido a ≤10 mg de Prednisona o su equivalente al día
Hipofisitis	Grado 2 o 3	Suspender transitoriamente ¹ El tratamiento debe reanudarse cuando el acontecimiento mejore a Grado 0 o Grado 1 en 12 semanas, y los corticoides se hayan reducido a ≤10 mg de Prednisona o su equivalente al día
	Grado 4	Interrumpir definitivamente
Diabetes mellitus tipo 1	Para la hiperglucemia de grado ≥3 (glucemia en ayunas >250 mg/dl)	Suspender transitoriamente ² El tratamiento puede reanudarse cuando se alcance el control metabólico con terapia de sustitución con insulina
Meningoencefalitis, síndrome	Cualquier grado	Interrumpir definitivamente

REF.: RF1130138/19 REG.ISP N°B-2794/20
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TECENTRIQ CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 1200 mg/20mL

Reacción adversa	Intensidad	Modificación del tratamiento
miasténico/miastenia grave, síndrome de Guillain-Barré		
Pancreatitis	Grado 2 o 3 Elevación de las concentraciones de amilasa o lipasa en suero de grado ≥ 3 ($>2,0$ LSN)	Suspender transitoriamente ¹ El tratamiento puede reanudarse cuando los niveles séricos de amilasa y lipasa mejoren a Grado 0 o Grado 1 en 12 semanas, o los síntomas de pancreatitis se hayan resuelto, y los corticoides se hayan reducido a ≤ 10 mg de Prednisona o su equivalente al día
	Pancreatitis de grado 4 o recurrente de cualquier grado	Interrumpir definitivamente
Miocarditis	Grado 2	Suspender transitoriamente El tratamiento puede reanudarse cuando los síntomas mejoran a Grado 0 o Grado 1 en 12 semanas, y los corticoides se hayan reducido a ≤ 10 mg de Prednisona o su equivalente al día
	Grado 3 o 4	Interrumpir definitivamente
Miositis	Grado 2	Suspender transitoriamente ¹
	Miositis recidivante de grado 4 o 3	Interrumpir definitivamente
Nefritis	Grado 2 (concentración de creatinina $>1,5-3,0$ veces superior a la inicial o	Suspender transitoriamente ¹ El tratamiento puede reanudarse cuando los

REF.: RF1130138/19 REG.ISP N°B-2794/20
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TECENTRIQ CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 1200 mg/20mL

Reacción adversa	Intensidad	Modificación del tratamiento
	>1,5-3,0 veces por encima del LSN)	síntomas mejoran a Grado 0 o Grado 1 en 12 semanas, y los corticoides se hayan reducido a ≤ 10 mg de Prednisona o su equivalente al día
	Grado 3 (concentración de creatinina $>3,0$ veces superior a la inicial o $>3,0-6,0$ veces por encima del LSN) o 4 (concentración de creatinina $>6,0$ veces por encima del LSN)	Interrumpir definitivamente
Reacciones relacionadas con la perfusión	Grado 1 o 2	Reducir la velocidad de infusión a la mitad o suspender transitoriamente el tratamiento
	Grado 3 o 4	Interrumpir definitivamente
Exantema	Grado 3	Suspender transitoriamente El tratamiento puede reanudarse cuando se haya resuelto el exantema y se hayan reducido la dosis de los corticoides a ≤ 10 mg de Prednisona al día
	Grado 4	Interrumpir definitivamente

¹ Debe iniciarse un tratamiento con corticoides (1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente). El tratamiento con Tecentriq puede reanudarse en los pacientes con una resolución completa o parcial (grado 0 o 1) en un plazo de 12 semanas, y tras haber reducido los corticoides a ≤ 10 mg/día de prednisona oral o su equivalente.

² El tratamiento con Tecentriq puede reanudarse cuando se hayan controlado los síntomas y el paciente esté clínicamente estable.

En otras reacciones inmunomediadas, según cuál sea el tipo y la intensidad de la reacción, deberá suspenderse transitoriamente el tratamiento con Tecentriq para las reacciones adversas inmunomediadas de grado 2 o 3 e iniciarse un tratamiento con corticosteroides (1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente). Si los síntomas mejoran hasta alcanzar un

REF.: RF1130138/19 REG.ISP N°B-2794/20
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TECENTRIQ CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 1200 mg/20mL

grado ≤ 1 , se reducen los corticosteroides según esté indicado clínicamente. El tratamiento con Tecentriq puede reanudarse si el evento mejora hasta llegar a un grado ≤ 1 en un plazo de 12 semanas y los corticosteroides se han reducido a ≤ 10 mg al día de prednisona oral o su equivalente.

El tratamiento con Tecentriq deberá interrumpirse de manera definitiva en las reacciones adversas de grado 4 o cuando no sea posible reducir la dosis de corticosteroides al equivalente de ≤ 10 mg de prednisona al día en un plazo de 12 semanas después del inicio.

2.2.1 Pautas posológicas especiales

Uso en pediatría

No se han determinado la seguridad ni la eficacia de Tecentriq en menores de 18 años. (v. 2.5.4 Uso en pediatría y 3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales)

Uso en geriatría

Según un análisis farmacocinético poblacional, no es preciso ajustar la dosis de Tecentriq en pacientes de 65 y más años de edad (v. 2.5.5 *Uso en geriatría* y 3.2.5 *Farmacocinética en poblaciones especiales*)

Insuficiencia renal

Según un análisis farmacocinético poblacional, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (v. 3.2.5 *Farmacocinética en poblaciones especiales*). Los pacientes con insuficiencia renal grave son limitados para sacar conclusiones en esta población.

Insuficiencia hepática

Según un análisis farmacocinético poblacional, no es preciso ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. No se dispone de datos sobre pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (v. 3.2.5 *Farmacocinética en poblaciones especiales*).

2.3 CONTRAINDICACIONES

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

REF.: RF1130138/19 REG.ISP N°B-2794/20
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TECENTRIQ CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 1200 mg/20mL

2.4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

2.4.1 Advertencias y precauciones generales

Para mejorar la trazabilidad de los biomedicamentos, debe registrarse (o declararse) claramente el nombre comercial y el número de lote del producto administrado en la historia clínica del paciente.

Neumonitis autoinmune

En ensayos clínicos con Tecentriq se han observado casos de neumonitis, algunos mortales (v. 2.6.1 *Reacciones adversas, Ensayos clínicos*). Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis. Véanse las modificaciones de dosis recomendadas en el apartado 2.2. *Posología y forma de administración*.

Hepatitis autoinmune

En ensayos clínicos con Tecentriq se han observado casos de hepatitis, algunos con desenlace mortal (v. 2.6.1 *Reacciones adversas, Ensayos clínicos*). Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar signos y síntomas de hepatitis. Es preciso controlar la concentración de aspartato-aminotransferasa (AST), alanina-aminotransferasa (ALT) y bilirrubina antes de comenzar el tratamiento con Tecentriq y periódicamente durante el mismo. Se considerará el manejo apropiado de los pacientes que presenten resultados anormales en las pruebas de la función hepática antes de comenzar el tratamiento. Véanse las modificaciones de dosis recomendadas en el apartado 2.2. *Posología y forma de administración*.

Colitis autoinmune

En ensayos clínicos con Tecentriq se han observado casos de diarrea o colitis (v. 2.6.1 *Reacciones adversas, Ensayos clínicos*). Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar signos y síntomas de colitis. Véanse las modificaciones de dosis recomendadas en el apartado 2.2. *Posología y forma de administración*.

Endocrinopatías autoinmune

En ensayos clínicos con Tecentriq se han observado casos de hipotiroidismo, hipertiroidismo, insuficiencia suprarrenal, hipofisitis y diabetes mellitus de tipo 1, incluida la cetoacidosis diabética (v. 2.6.1 *Reacciones adversas, Ensayos clínicos*). Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar signos y síntomas de endocrinopatías. La función tiroidea debe vigilarse antes de iniciar el tratamiento con Tecentriq y periódicamente durante el mismo. Se considerará el manejo apropiado de los pacientes que presenten resultados anormales en las pruebas de la función tiroidea antes de comenzar el

REF.: RF1130138/19 REG.ISP N°B-2794/20
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TECENTRIQ CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 1200 mg/20mL

tratamiento. Los pacientes con anomalías en las pruebas de la función tiroidea que están asintomáticos pueden ser tratados con Tecentriq. Véanse las modificaciones de dosis recomendadas en el apartado 2.2. *Posología y forma de administración.*

REF.: RF1130138/19 REG.ISP N°B-2794/20
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TECENTRIQ CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 1200 mg/20mL

Otras reacciones adversas inmunitarias

Se ha producido otras reacciones adversas autoinmunes relacionadas, incluyendo meningoencefalitis, síndrome miasténico / miastenia gravis, Guillain-Barré, toxicidad inflamatoria ocular y pancreatitis, incluyendo aumento de los niveles de amilasa y lipasa sérica en $\leq 1,0\%$ de los pacientes tratados con Tecentriq.

Meningoencefalitis autoinmune

En ensayos clínicos con Tecentriq se han observado casos de meningoencefalitis (v. 2.6.1 *Reacciones adversas, Ensayos clínicos*). Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar signos y síntomas de meningitis o encefalitis. Véanse las modificaciones de las dosis recomendadas en el apartado 2.2. *Posología y forma de administración*.

Neuropatías autoinmune

Se han observado casos de síndrome miasténico, miastenia grave o síndrome de Guillain-Barré, que pueden ser potencialmente mortales, en pacientes tratados con Tecentriq (v. 2.6.1 *Reacciones adversas, Ensayos clínicos*). Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar síntomas de neuropatía motora y sensitiva. Véanse las modificaciones de dosis recomendadas en el apartado 2.2. *Posología y forma de administración*.

Pancreatitis autoinmune

En ensayos clínicos con Tecentriq se han observado casos de pancreatitis, incluido un aumento de la concentración de amilasa y lipasa en el suero (v. 2.6.1 *Reacciones adversas, Ensayos clínicos*). Se debe vigilar estrechamente a los pacientes para detectar signos y síntomas indicativos de una pancreatitis aguda. Véanse las modificaciones de las dosis recomendadas en el apartado 2.2. *Posología y forma de administración*.

Miocarditis autoinmune

Se han observado casos de miocarditis en ensayos clínicos con Tecentriq (v. 2.6.1 *Reacciones adversas, Ensayos clínicos*). Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas de miocarditis. Véanse las modificaciones de las dosis recomendadas en el apartado 2.2. *Posología y forma de administración*.

Miositis inmunomediada

Se han observado casos de miositis, incluidos casos mortales, en ensayos clínicos con Tecentriq (v. 2.6.1 *Reacciones adversas, Ensayos clínicos*). Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas de miositis. Consúltense en el apartado 2.2 *Posología y forma de administración* las modificaciones de la dosis recomendadas.

REF.: RF1130138/19 REG.ISP N°B-2794/20
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TECENTRIQ CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 1200 mg/20mL

Infección

En pacientes tratados con Tecentriq se produjeron infecciones graves, incluyendo sepsis, encefalitis herpética e infección micobacteriana que condujeron a hemorragia retroperitoneal. Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas de infección y tratar con antibióticos para detectar infecciones bacterianas sean sospechosas o ya estén confirmadas. Se suspenderá el tratamiento con Tecentriq en caso de que la infección sea \geq a grado 3.

Nefritis inmunomediada

Se han observado casos de nefritis en ensayos clínicos con Tecentriq (v. 2.6.1 *Reacciones adversas, Ensayos clínicos*). Se debe vigilar a los pacientes para detectar alteraciones de la función renal. Consúltense en el apartado 2.2 *Posología y forma de administración* las modificaciones recomendadas de la dosis.

Reacciones relacionadas con la perfusión

Se han observado reacciones relacionadas con la perfusión (RRI) en ensayos clínicos con Tecentriq (v.2.6.1 *Reacciones adversas, Ensayos clínicos*).

Véanse las modificaciones de las dosis recomendadas en el apartado 2.2. *Posología y forma de administración*.

Poblaciones especiales

Se excluyó de los ensayos clínicos con Tecentriq a los pacientes con enfermedades autoinmunitarias. Dada la ausencia de datos, Tecentriq debe usarse con cautela en pacientes con enfermedades autoinmunitarias, después de haber evaluado los posibles beneficios y los riesgos.

Toxicidad embrionofetal

Tecentriq puede causar daño fetal, dado su mecanismo de acción. En estudios en animales se ha demostrado que la inhibición de la vía del PD-L1 y el PD-1 puede asociarse a un riesgo aumentado de rechazo de origen inmunitario del feto en desarrollo, que da lugar a la muerte fetal.

Se debe informar a las embarazadas de los posibles riesgos para el feto. Se advertirá a las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas que han de utilizar métodos anticonceptivos muy eficaces durante el tratamiento con Tecentriq y durante los 5 meses siguientes a la última dosis (v. 2.5.1 *Mujeres y hombres con posibilidad de procrear* y 3.3.4 *Toxicidad para la función reproductora*).

REF.: RF1130138/19 REG.ISP N°B-2794/20
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TECENTRIQ CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 1200 mg/20mL

2.4.2 Abuso y dependencia del fármaco

No hay datos al respecto.

2.4.3 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

2.5 USO EN POBLACIONES ESPECIALES

2.5.1 Mujeres y hombres con posibilidad de procrear

Fertilidad

Según estudios con animales, Tecentriq puede afectar a la fertilidad en mujeres con posibilidad de procrear mientras reciben tratamiento (v. 3.3.3 Trastornos de la *fecundidad*).

Anticoncepción

Las pacientes con posibilidad de quedar embarazadas deben utilizar métodos anticonceptivos muy eficaces y adoptar medidas activas para evitar el embarazo mientras siguen tratamiento con Tecentriq y durante al menos 5 meses después de recibir la última dosis (v. 2.4.1 Advertencias y precauciones generales y 3.3.4 Toxicidad *para la función reproductora*).

2.5.2 Embarazo

No se han llevado a cabo estudios clínicos de Tecentriq en embarazadas. Los estudios en animales han demostrado que la inhibición de la vía PD-L1/PD-1 puede conducir a un mayor riesgo de rechazo relacionado con el sistema inmunitario del feto en desarrollo, resultando en la muerte fetal. Por lo tanto, los riesgos potenciales de la administración de Tecentriq durante el embarazo, incluyen el aumento de las tasas de aborto o muerte fetal. No se recomienda utilizar Tecentriq durante el embarazo, a no ser que el posible beneficio para la madre sea superior al riesgo para el feto (v. 3.3.4 Toxicidad *para la función reproductora*).

Parto

No se ha estudiado la seguridad de Tecentriq durante el parto.

2.5.3 Lactancia

No se sabe si Tecentriq se excreta en la leche humana. No se han realizado estudios para evaluar la repercusión de Tecentriq en la producción de leche o su presencia en la leche

REF.: RF1130138/19 REG.ISP N°B-2794/20
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TECENTRIQ CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 1200 mg/20mL

materna. No se conoce el riesgo que puede suponer el tratamiento con Tecentriq para el lactante. Debido a la posibilidad de reacciones adversas graves en lactantes amamantados, se aconseja que una mujer no amamante durante el tratamiento con Tecentriq y durante al menos 5 meses después de la última dosis.

2.5.4 Uso en pediatría

2.5.5 No se ha aprobado el uso de Tecentriq en pacientes menores de 18 años. No se han determinado la seguridad ni la eficacia de Tecentriq en esta población. En un ensayo clínico, Tecentriq no demostró ningún beneficio clínico en pacientes pediátricos (v. 3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales) Uso en geriatría

No se han observado diferencias generales en cuanto a la seguridad o la eficacia entre los pacientes de 65 y más años y pacientes más jóvenes (v. 2.2.1 *Pautas posológicas especiales* y 3.2.5 *Farmacocinética en poblaciones especiales*).

2.5.6 Insuficiencia renal

V. 2.2.1 *Pautas posológicas especiales* y 3.2.5 *Farmacocinética en poblaciones especiales*.

2.5.7 Insuficiencia hepática

V. 2.2.1 *Pautas posológicas especiales* y 3.2.5 *Farmacocinética en poblaciones especiales*.

2.6 REACCIONES ADVERSAS

2.6.1 Ensayos clínicos

La correspondiente categoría de frecuencia de cada reacción adversa se basa en la siguiente clasificación: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), muy rara ($< 1/10\ 000$).

Tecentriq en monoterapia

La caracterización de la seguridad de Tecentriq en monoterapia se basa en los datos combinados de 3178 pacientes con múltiples tipos de tumores, con datos de apoyo de la exposición acumulada calculada de $> 13\ 000$ pacientes de todos los ensayos clínicos. La tabla 2 resume las reacciones adversas que se han notificado en asociación con el uso de Tecentriq.

REF.: RF1130138/19 REG.ISP N°B-2794/20
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TECENTRIQ CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 1200 mg/20mL

Tabla 2 Resumen de las reacciones adversas en pacientes tratados con Tecentriq en monoterapia en ensayos clínicos

Reacción adversa (MedDRA)	Tecentriq (n = 3178)			Frecuencia (todos los grados)
	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)	Grado 5 (%)	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
Trombocitopenia ⁿ	116 (3,7 %)	27 (0,8 %)	0 (0 %)	Frecuente
Trastornos cardíacos				
Miocarditis ^a	-	-	-	Rara
Trastornos endocrinos				
Hipotiroidismo ^b	164 (5,2 %)	6 (0,2 %)	0 (0 %)	Frecuente
Hipertiroidismo ^c	30 (0,9 %)	1 (<0,1 %)	0 (0 %)	Poco frecuente
Insuficiencia suprarrenal ^d	11 (0,3 %)	2 (<0,1 %)	0 (0 %)	Poco frecuente
Hipofisitis ^y	2 (<0,1 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	Rara
Diabetes mellitus ^e	10 (0,3 %)	6 (0,2 %)	0 (0 %)	Poco frecuente
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea ^o	626 (19,7 %)	36 (1,1 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Disfagia	82 (2,6 %)	16 (0,5 %)	0 (0 %)	Frecuente
Colitis ^f	34 (1,1 %)	18 (0,6 %)	0 (0 %)	Frecuente
Náuseas	747 (23,5 %)	35 (1,1 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Vómitos	477 (15,0 %)	26 (0,8 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Dolor abdominal	268 (8,4 %)	34 (1,1 %)	0 (0 %)	Frecuente
Pancreatitis ^g	18 (0,6 %)	13 (0,4 %)	0 (0 %)	Poco frecuente
Dolor orofaríngeo ^q	131 (4,1 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración				
Escalofríos	207 (6,5 %)	2 (<0,1 %)	0 (0 %)	Frecuente
Fatiga	1142 (35,9 %)	109 (3,4 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Astenia	461 (14,5 %)	63 (2,0 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Enfermedad de tipo gripal	186 (5,9 %)	1 (<0,1 %)	0 (0 %)	Frecuente
Pirexia	638 (20,1 %)	17 (0,5 %)	0 (0 %)	Muy frecuente

REF.: RF1130138/19 REG.ISP N°B-2794/20
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TECENTRIQ CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 1200 mg/20mL

Reacción adversa (MedDRA)	Tecentriq (n = 3178)			Frecuencia (todos los grados)
	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)	Grado 5 (%)	
Reacción relacionada con la infusión ^h	34 (1,1 %)	5 (0,2 %)	0 (0 %)	Frecuente
Trastornos hepato biliares				
Concentración de ALT elevada	167 (5,3 %)	46 (1,4 %)	0 (0 %)	Frecuente
Concentración de AST elevada	180 (5,7 %)	46 (1,4 %)	0 (0 %)	Frecuente
Hepatitis ⁱ	62 (2,0 %)	25 (0,8 %)	1 (<0,1 %)	Frecuente
Trastornos del sistema inmunitario				
Hipersensibilidad	36 (1,1 %)	3 (<0,1 %)	0 (0 %)	Frecuente
Infecciones e infestaciones				
Infeción urinaria ^p	368 (11,6 %)	86 (2,7 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
Disminución del apetito	810 (25,5 %)	35 (1,1 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Hipopotasemia ^v	142 (4,5 %)	33 (1,0 %)	0 (0 %)	Frecuente
Hiponatremia ^w	171 (5,4 %)	98 (3,1 %)	0 (0 %)	Frecuente
Hiper glucemia	103 (3,2 %)	32 (1,0 %)	0 (0 %)	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
Artralgia	441 (13,9 %)	23 (0,7 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Dolor de espalda	487 (15,3 %)	52 (1,6 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Dolor musculoesquelético ^f	489 (15,4 %)	36 (1,1 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Miositis ^{t, u}	13 (0,4%)	5 (0,2%)	0	Poco frecuente
Trastornos del sistema nervioso				
Síndrome de Guillain-Barré ^j	5 (0,2 %)	4 (0,1 %)	0 (0 %)	Poco frecuente
Meningoencefalitis ^k	14 (0,4 %)	6 (0,2 %)	0 (0 %)	Poco frecuente
Síndrome miasténico ^z	1 (<0,1 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	Rara
Trastornos renales y urinarios				
Nefritis ^s	3 (<0,1 %)	1 (<0,1 %)	0 (0 %)	Rara
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Tos	660 (20,8 %)	9 (0,3 %)	0 (0 %)	Muy frecuente

REF.: RF1130138/19 REG.ISP N°B-2794/20
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TECENTRIQ CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 1200 mg/20mL

Reacción adversa (MedDRA)	Tecentriq (n = 3178)			Frecuencia (todos los grados)
	Categoría del MedDRA (órgano, aparato o sistema afectado)	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)	
Disnea	651 (20,5 %)	117 (3,7 %)	1 (<0,1 %)	Muy frecuente
Hipoxia ^x	75 (2,4 %)	36 (1,1 %)	0 (0 %)	Frecuente
Congestión nasal	101 (3,2 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	Frecuente
Neumonitis ^l	87 (2,7 %)	27 (0,8 %)	1 (<0,1 %)	Frecuente
Nasofaringitis	141 (4,4 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Exantema ^m	619(19,5 %)	34 (1,1 %)	1 (<0,1 %)	Muy frecuente
Prurito	400 (12,6 %)	7 (0,2 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Trastornos vasculares				
Hipotensión	102 (3,2 %)	20 (0,6 %)	0 (0 %)	Frecuente

^a Notificados en estudios no incluidos en el conjunto de datos combinados. La frecuencia se basa en la exposición a lo largo del programa.

^b Incluye notificaciones de hipotiroidismo, concentración sanguínea de hormona estimulante del tiroides (tirotropina) elevada, concentración sanguínea de hormona estimulante del tiroides reducida, tiroiditis, hipotiroidismo autoinmunitario, síndrome del enfermo eutiroideo mixedema, resultados anormales en las pruebas de la función tiroidea, tiroiditis aguda, concentración de tiroxina reducida.

^c Incluye notificaciones de hipertiroidismo, enfermedad de Basedow, oftalmopatía endocrina, exoftalmos.

^d Incluye notificaciones de insuficiencia suprarrenal, insuficiencia suprarrenal primaria.

^e Incluye notificaciones de diabetes mellitus, diabetes mellitus de tipo 1, cetoacidosis diabética y cetoacidosis.

^f Incluye notificaciones de colitis, colitis autoinmunitaria, colitis isquémica, colitis microscópica y colitis ulcerosa.

^g Incluye notificaciones de pancreatitis, pancreatitis autoinmune, pancreatitis aguda, lipasa elevada y amilasa elevada.

^h Incluye notificaciones de reacciones relacionadas con la infusión y de síndrome de liberación de citocinas.

ⁱ Incluye notificaciones de ascitis, hepatitis autoinmunitaria, lesión hepatocelular, hepatitis, hepatitis aguda, hepatotoxicidad, trastorno hepático, lesión hepática inducida por medicamentos, insuficiencia hepática, esteatosis hepática, lesión hepática, hemorragia por varices esofágicas y varices esofágicas.

^j Incluye notificaciones de síndrome de Guillain-Barré y de polineuropatía desmielinizante.

^k Incluye notificaciones de encefalitis, meningitis y fotofobia.

^l Incluye notificaciones de neumonitis, infiltración pulmonar, bronquiolitis, enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis por radiación.

^m Incluye notificaciones de exantema, exantema maculopapuloso, eritema, exantema prurítico, dermatitis acneiforme, eccema, dermatitis, exantema eritematoso, úlcera cutánea, exantema maculoso, exantema papuloso, , foliculitis, exfoliación cutánea, eritema multiforme, exantema pustuloso, dermatitis ampollosa, forúnculo, acné, erupción medicamentosa, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, dermatitis seborreica, dermatitis alérgica, exantema generalizado, eritema palpebral, toxicidad cutánea, necrólisis epidérmica tóxica, erupción cutánea tóxica, dermatitis exfoliativa, exantema exfoliativo, exantema palpebral, erupción fija, eritema generalizado, exantema papuloescamoso, exantema vesicular.

ⁿ Incluye notificaciones de trombocitopenia y recuento de plaquetas disminuido.

^o Incluye notificaciones de diarrea, deposiciones frecuentes e hipermotilidad intestinal.

^p Incluye notificaciones de infección urinaria, cistitis, pielonefritis, infección urinaria por *Escherichia*, pielonefritis aguda, infección urinaria bacteriana, infección renal, , infección urinaria fúngica, infección urinaria por *Pseudomonas*.

REF.: RF1130138/19 REG.ISP N°B-2794/20
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TECENTRIQ CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 1200 mg/20mL

- ^q Incluye notificaciones de dolor orofaríngeo, irritación de garganta, molestia orofaríngea. .
^r Incluye notificaciones de dolor musculoesquelético y mialgia, dolor óseo.
^s Incluye notificaciones de nefritis y de nefritis por púrpura de Schönlein-Henoch.
^t Incluye notificaciones de miositis, rabdomiólisis, polimialgia reumática, dermatomiositis, absceso muscular, mioglobina presente en orina.
^u Se han notificado casos mortales en estudios no incluidos en el conjunto de datos agrupados.
^v Incluye notificaciones de hipopotasemia y potasio en sangre disminuido.
^w Incluye notificaciones de hiponatremia y sodio en sangre disminuido.
^x Incluye notificaciones de hipoxia, saturación de oxígeno reducida, PO₂ disminuida.
^y Incluye notificaciones de hipofisitis y trastorno de la regulación de la temperatura.
^z Incluye notificación de miastenia grave.

Tecentriq en tratamiento combinado

En la tabla 3 se resumen RA adicionales identificadas en ensayos clínicos (no notificadas en ensayos del uso en monoterapia) como asociadas al uso de Tecentriq en el tratamiento de combinación en múltiples indicaciones. También se presentan las RA con una diferencia clínicamente relevante en comparación con la monoterapia (v. tabla 2).

Tabla 3: Resumen de las reacciones adversas que se registraron en pacientes que recibieron tratamiento de combinación con Tecentriq en ensayos clínicos

Reacción adversa (MedDRA)	Tecentriq + tratamientos de combinación (n = 3878)			Frecuencia (todos los grados)
	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)	Grado 5 (%)	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
Anemia*	1562 (40,3 %)	618 (15,9 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Linfopenia*, ^k	132 (3,4 %)	59 (1,5 %)	0 (0 %)	Frecuente
Neutropenia*, ^a	1527 (39,4 %)	1059 (27,3 %)	6 (0,2 %)	Muy frecuente
Trombocitopenia*, ^{†, b}	1121 (28,9 %)	457 (11,8 %)	1 (<0,1 %)	Muy frecuente
Leucopenia*, ⁱ	537 (13,8 %)	239 (6,2 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Trastornos endocrinos				
Hipotiroidismo*, ^{‡, c}	537 (13,8 %)	9 (0,2 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Hipertiroidismo [‡]	177 (4,6 %)	6 (0,2 %)	0 (0 %)	Frecuente

REF.: RF1130138/19 REG.ISP N°B-2794/20
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TECENTRIQ CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 1200 mg/20mL

Reacción adversa (MedDRA)	Tecentriq + tratamientos de combinación (n = 3878)			
Categoría del MedDRA (órgano, aparato o sistema afectado)	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)	Grado 5 (%)	Frecuencia (todos los grados)
Insuficiencia suprarrenal ^{+, ‡, d}	38 (1,0 %)	7 (0,2 %)	1 (<0,1 %)	Frecuente
Hipofisitis ^{‡, e}	13 (0,3 %)	5 (0,1 %)	0 (0 %)	Poco frecuente
Trastornos gastrointestinales				
Estreñimiento*	1054 (27,2 %)	23 (0,6 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Estomatitis*	319 (8,2 %)	19 (0,5 %)	0 (0 %)	Frecuente
Infecciones e infestaciones				
Infección pulmonar ^{+, **, h}	540 (13,9 %)	217 (5,6 %)	24 (0,6 %)	Muy frecuente
Exploraciones complementarias				
Fosfatasa alcalina en sangre aumentada	167 (4,3 %)	20 (0,5 %)	0 (0 %)	Frecuente
Creatinina en sangre aumentada ^l	243 (6,3 %)	21 (0,5 %)	0 (0 %)	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
Hipomagnesemia ^{*, j}	394 (10,2 %)	22 (0,6 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Trastornos del sistema nervioso				
Mareo*	393 (10,1 %)	8 (0,2 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Disgeusia*	259 (6,7 %)	0 (0,0 %)	0 (0 %)	Frecuente
Cefalea*	573 (14,8 %)	11 (0,3 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Neuropatía periférica ^{*, f}	997 (25,7 %)	107 (2,8 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Síncope*	66 (1,7 %)	35 (0,9 %)	0 (0 %)	Frecuente
Trastornos renales y urinarios				
Nefritis ^{‡, m}	20 (0,5 %)	13 (0,3 %)	0 (0 %)	Poco frecuente

REF.: RF1130138/19 REG.ISP N°B-2794/20
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TECENTRIQ CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 1200 mg/20mL

Reacción adversa (MedDRA)	Tecentriq + tratamientos de combinación (n = 3878)			
Categoría del MedDRA (órgano, aparato o sistema afectado)	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)	Grado 5 (%)	Frecuencia (todos los grados)
Proteinuria* ^g	237 (6,1 %)	41 (1,1 %)	0 (0 %)	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Disfonía*	191 (4,9 %)	4 (0,1 %)	0 (0 %)	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Alopecia	1113 (32,5 %)	3 (<0,1 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Trastornos vasculares				
Hipertensión* ⁿ	476 (12,3 %)	190 (4,9 %)	0 (0 %)	Muy frecuente

* RA con una frecuencia ≥ 5 % (todos los grados) o ≥ 2 % (grados 3-4) en comparación con el grupo de referencia.

‡ La tasa observada en el tratamiento de combinación representa una diferencia clínicamente relevante en comparación con la monoterapia con Tecentriq.

a. Incluye notificaciones de neutropenia, cifra de neutrófilos reducida, neutropenia febril, sepsis neutropénica, granulocitopenia.

b. Incluye notificaciones de trombocitopenia y de recuento de plaquetas disminuido.

c. Incluye notificaciones de hipotiroidismo, tiotropina en sangre elevada, tiotropina en sangre disminuida, tiroiditis autoinmune, bocio, tiroiditis, tiroxina libre disminuida, triyodotironina libre disminuida, trastorno tiroideo, tiroxina libre elevada, tiroxina elevada, triyodotironina disminuida, triyodotironina libre elevada, tiotropina en sangre anormal, síndrome del enfermo eutiroideo, coma por mixedema, prueba de función tiroidea anormal, tiroxina disminuida, triyodotironina anormal, tiroiditis silente, tiroiditis crónica.

d. Incluye notificaciones de insuficiencia suprarrenal, cortisol disminuido, insuficiencia adrenocortical aguda, insuficiencia adrenocortical secundaria, prueba de estimulación con ACTH anormal, enfermedad de Addison, adrenalitis, deficiencia de la hormona adrenocorticotrófica.

e. Incluye notificaciones de hipofisitis y trastorno de la regulación de la temperatura.

f. Incluye notificaciones de neuropatía periférica, neuropatía sensitiva periférica, polineuropatía, herpes zóster, neuropatía motora periférica, neuropatía autoinmune, amiotrofia neurálgica, neuropatía sensitivomotora periférica, neuropatía axonal, plexopatía lumbosacra, artropatía neuropática, neuropatía tóxica e infección de nervio periférico.

g. Incluye notificaciones de proteinuria, presencia de proteínas en orina, hemoglobinuria y síndrome nefrótico, anomalía de la orina.

h. Incluye notificaciones de neumonía, bronquitis, infección pulmonar, infección de las vías respiratorias inferiores, traqueobronquitis, exacerbación infecciosa de enfermedad obstructiva crónica de las vías aéreas, derrame pleural infeccioso, neumonía paraneoplásica, neumonía atípica, absceso pulmonar, infección pleural, piodonotórax.

i. Incluye notificaciones de cifra de leucocitos disminuida y leucopenia.

j. Incluye notificaciones de hipomagnesemia y magnesio en sangre disminuido.

k. Incluye notificaciones de linfopenia y cifra de linfocitos disminuida.

l. Incluye notificaciones de creatinina en sangre aumentada e hipercreatininemia.

m. Incluye notificaciones de nefritis, nefritis tubulointersticial, nefritis autoinmunitaria, nefritis alérgica, glomerulonefritis, síndrome nefrótico.

n. Incluye notificaciones de hipertensión, tensión arterial aumentada, crisis hipertensiva, tensión arterial sistólica aumentada, hipertensión diastólica, tensión arterial inadecuadamente controlada, retinopatía hipertensiva.

REF.: RF1130138/19 REG.ISP N°B-2794/20
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TECENTRIQ CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 1200 mg/20mL

Información adicional sobre determinadas reacciones adversas

Los datos que siguen reflejan la información relativa a las reacciones adversas relevantes con Tecentriq en monoterapia. Se presenta una información detallada sobre las reacciones adversas relevantes con Tecentriq administrado en combinación, si se han observado diferencias clínicamente relevantes en comparación con Tecentriq en monoterapia. Consúltense el tratamiento de las siguientes afecciones en el apartado 2.4.1 *Advertencias y precauciones generales*.

Neumonitis autoinmune

La neumonitis se registró en el 2,7 % (87/3178) de los pacientes que recibieron Tecentriq en monoterapia. De los 87 pacientes, un evento fue mortal. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 3,4 meses (intervalo: de 0,1 a 24,8 meses). La mediana de la duración fue de 1,4 meses (intervalo: de 0 a 21,2+ meses; + indica un valor sometido a censura estadística). La neumonitis conllevó la suspensión de Tecentriq en 12 (0,4 %) pacientes. La neumonitis que precisó el uso de corticosteroides se registró en el 1,6 % (51/3178) de los pacientes tratados con Tecentriq.

Hepatitis autoinmune

La hepatitis se registró en el 2,0 % (62/3178) de los pacientes que recibieron Tecentriq en monoterapia. De los 62 pacientes, dos eventos fueron mortales. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 1,5 meses (intervalo: de 0,2 a 18,8 meses). La mediana de la duración fue de 2,1 meses (intervalo: de 0 a 22,0+ meses; + indica un valor sometido a censura estadística). La hepatitis implicó la suspensión de Tecentriq en 6 (0,2 %) pacientes. La hepatitis que precisó el uso de corticosteroides se registró en el 0,6 % (18/3178) de los pacientes tratados con Tecentriq.

Colitis autoinmune

La colitis se registró en el 1,1 % (34/3178) de los pacientes que recibieron Tecentriq. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 4,7 meses (intervalo: de 0,5 a 17,2 meses). La mediana de la duración fue de 1,2 meses (intervalo: de 0,1 a 17,8+ meses; + indica un valor sometido a censura estadística). La colitis conllevó la suspensión

REF.: RF1130138/19 REG.ISP N°B-2794/20
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TECENTRIQ CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 1200 mg/20mL

de Tecentriq en 8 (0,3 %) pacientes. La colitis que precisó el uso de corticosteroides se registró en el 0,6 % (19/3178) de los pacientes tratados con Tecentriq.

Endocrinopatías autoinmunes

Trastornos tiroideos

El hipotiroidismo se registró en el 5,2 % (164/3178) de los pacientes que recibieron Tecentriq en monoterapia. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 4,9 meses (intervalo: de 0 a 31,1 meses). El hipotiroidismo se registró en el 24,3 % (134/552) de los pacientes que recibieron Tecentriq con bevacizumab.

El hipertiroidismo se registró en el 0,9 % (30/3178) de los pacientes que recibieron Tecentriq en monoterapia. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 2,1 meses (intervalo: de 0,7 a 15,7 meses). La mediana de la duración fue de 2,6 meses (intervalo: de 0+ a 17,1+ meses; + indica un valor sometido a censura estadística). El hipertiroidismo se registró en el 6,3 % (35/552) de los pacientes que recibieron Tecentriq con bevacizumab.

El hipertiroidismo se registró en el 4,9 % (23/473) de los pacientes que recibieron Tecentriq en combinación con carboplatino y nab-paclitaxel. El hipertiroidismo motivó la retirada en 1 (0,2 %) paciente.

Insuficiencia suprarrenal

La insuficiencia suprarrenal se registró en el 0,4 % (12/3178) de los pacientes que recibieron Tecentriq en monoterapia. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 5,5 meses (intervalo: de 0,1 a 19,0 meses). La mediana de la duración fue de 16,8 meses (intervalo: de 0 a 16,8 meses). La insuficiencia suprarrenal motivó la retirada de Tecentriq en 1 (<0,1 %) paciente. La insuficiencia suprarrenal que requirió el uso de corticosteroides se registró en el 0,3 % (9/3178) de los pacientes tratados con Tecentriq.

La insuficiencia suprarrenal se registró en el 1,5 % (7/473) de los pacientes que recibieron Tecentriq en combinación con carboplatino y nab-paclitaxel. La insuficiencia suprarrenal que requirió el uso de corticosteroides se registró en el 0,8 % (4/473) de los pacientes que recibieron Tecentriq en combinación con carboplatino y nab-paclitaxel.

Hipofisitis

Se produjo una hipofisitis en <0,1 % (2/3178) de los pacientes tratados con Tecentriq en monoterapia. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio fue de 7,2 meses (intervalo: de 0,8 a 13,7 meses). Un paciente necesitó el uso de corticosteroides, y se retiró el tratamiento con Tecentriq.

REF.: RF1130138/19 REG.ISP N°B-2794/20
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TECENTRIQ CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 1200 mg/20mL

Se produjo una hipofisitis en un 0,8 % (3/393) de los pacientes tratados con Tecentriq junto con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino. La mediana del tiempo hasta la aparición fue de 7,7 meses (intervalo de valores: 5,0 a 8,8 meses). Los tres pacientes necesitaron un uso de corticosteroides.

Se registró hipofisitis en el 0,5 % (3/552) de los pacientes que recibieron Tecentriq con bevacizumab. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 5,7 meses (intervalo: de 0,7 a 9,1 meses). En dos de los tres pacientes fue necesario usar corticosteroides.

Diabetes mellitus

La diabetes mellitus se registró en el 0,3 % (11/3178) de los pacientes que recibieron Tecentriq en monoterapia. La mediana del tiempo hasta la aparición fue de 3,6 meses (intervalo: de 0,1 a 9,9 meses). La mediana de la duración fue de 2,4 meses (intervalo: de 0,1 a 15,2+ meses; + indica un valor sometido a censura estadística). La diabetes mellitus implicó la retirada de Tecentriq en 3 (<0,1 %) pacientes.

Meningoencefalitis autoinmune

La meningoencefalitis se registró en el 0,4 % (13/3178) de los pacientes que recibieron Tecentriq en monoterapia. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 0,5 meses (intervalo: de 0 a 12,5 meses). La mediana de la duración fue de 0,7 meses (intervalo: de 0,2 a 14,5+ meses; + indica un valor sometido a censura estadística). En el 0,2 % (6/3178) de los pacientes tratados con Tecentriq se produjo una meningoencefalitis que requirió el uso de corticosteroides; en 4 (0,1 %) pacientes la meningoencefalitis motivó la retirada de Tecentriq.

Neuropatías autoinmune

Las neuropatías, incluidos el síndrome de Guillain-Barré y la polineuropatía desmielinizante, se registraron en el 0,2 % (5/3178) de los pacientes que recibieron Tecentriq en monoterapia. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 7,0 meses (intervalo: de 0,6 a 8,1 meses). La mediana de la duración fue de 8,0 meses (intervalo: de 0,6 a 8,3+ meses; + indica un valor sometido a censura estadística). El síndrome de Guillain-Barré implicó la retirada de Tecentriq en 1 (<0,1 %) paciente. El síndrome de Guillain-Barré que requirió el uso de corticosteroides se registró en <0,1 % (2/3178) de los pacientes tratados con Tecentriq.

Pancreatitis autoinmune

La pancreatitis, incluida la presencia de concentraciones elevadas de amilasa y de lipasa, se registró en el 0,6 % (18/3178) de los pacientes que recibieron Tecentriq en monoterapia.

REF.: RF1130138/19 REG.ISP N°B-2794/20
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TECENTRIQ CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 1200 mg/20mL

La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 5,0 meses (intervalo: de 0,3 a 16,9 meses). La mediana de la duración fue de 0,8 meses (intervalo: de 0,1 a 12,0+ meses; + indica un valor sometido a censura estadística). La pancreatitis motivó la retirada de Tecentriq en 3 (<0,1 %) pacientes. La pancreatitis que requirió el uso de corticosteroides se registró en el 0,1 % (4/3178) de los pacientes que recibieron Tecentriq.

Miositis inmunomediada

La miositis se registró en el 0,4 % (13/3178) de los pacientes que recibieron Tecentriq en monoterapia. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 5,1 meses (intervalo: 0,7-11,0 meses). La mediana de la duración fue de 5,0 meses (intervalo: de 0,7 a 22,6+ meses; + indica un valor sometido a censura estadística). La miositis motivó la retirada de Tecentriq en 1 (<0,1 %) paciente. La miositis que requirió el uso de corticosteroides se registró en el 0,2% (7/3178) de los pacientes que recibieron Tecentriq.

Nefritis inmunomediada

La nefritis se registró en <0,1 % (3/3178) de los pacientes que recibieron Tecentriq en monoterapia. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 13,1 meses (intervalo: de 9,0 a 17,5 meses). La mediana de la duración fue de 2,8 meses (intervalo: de 0,5 a 9,5+ meses; + indica un valor sometido a censura estadística). La nefritis motivó la retirada de Tecentriq en 2 (<0,1 %) pacientes. En un paciente fue necesario usar corticosteroides.

2.6.2 Experiencia Poscomercialización

No se han identificado nuevas reacciones adversas a partir de la experiencia poscomercialización.

2.7 SOBREDOSIS

No existe información sobre la sobredosis de Tecentriq.

2.8 INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

No se han realizado con el atezolizumab estudios farmacocinéticos formales de interacciones farmacológicas. Dado que el atezolizumab es eliminado de la circulación a través de procesos catabólicos, no se prevén interacciones farmacológicas de tipo metabólico.

REF.: RF1130138/19 REG.ISP N°B-2794/20
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TECENTRIQ CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 1200 mg/20mL

3. PROPIEDADES Y EFECTOS FARMACOLÓGICOS

3.1 PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

3.1.1 Mecanismo de acción

La unión del PD-L1 a los receptores PD-1 y B7.1 que se encuentran en los linfocitos T suprime la actividad citotóxica de los linfocitos T a través de la inhibición de su proliferación y de la producción de citocinas. El PD-L1 puede expresarse en las células tumorales y en las células inmunitarias infiltrantes de tumores, y puede contribuir a la inhibición de la respuesta inmunitaria antitumoral en el microambiente tumoral.

El atezolizumab es un anticuerpo monoclonal (AcM) humanizado del tipo de la inmunoglobulina G₁ (IgG₁), con un fragmento Fc modificado mediante ingeniería genética, que se une directamente al PD-L1 e inhibe las interacciones de este con los receptores PD-1 y B7.1, liberando la inhibición —mediada por la vía del PD-L1 y el PD-1— de la respuesta inmunitaria, lo que incluye la reactivación de la respuesta inmunitaria antitumoral. El atezolizumab deja intacta la interacción del PD-L2 y el PD-1. En modelos de tumores singénicos en el ratón, el bloqueo de la actividad del PD-L1 se asoció a un crecimiento tumoral reducido.

3.1.2 Ensayos clínicos/Eficacia

Carcinoma urotelial (CU)

IMvigor211

Se llevó a cabo un estudio aleatorizado de fase III, sin enmascaramiento, multicéntrico e internacional, el estudio GO29294 (IMvigor211), para evaluar la eficacia y la seguridad de Tecentriq en comparación con la quimioterapia (elegida por el investigador de entre vinflunina, docetaxel o paclitaxel) en pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico que habían presentado una progresión durante o después del tratamiento con un esquema de quimioterapia con un derivado del platino. Se excluyó de este estudio a los pacientes con antecedentes de enfermedades autoinmunitarias; metástasis encefálicas activas o que requirieran corticosteroides; administración de vacunas vivas atenuadas en los 28 días anteriores a la inclusión en el estudio; y administración de inmunostimulantes sistémicos en las 4 semanas anteriores o de un inmunodepresor sistémico en las 2 semanas anteriores a la inclusión en el estudio. Las evaluaciones de los tumores se llevaron a cabo cada 9 semanas durante las primeras 54 semanas, y luego cada 12 semanas. Se realizó una evaluación prospectiva de las muestras tumorales para determinar la expresión de PD-L1 en las células inmunitarias (CI) infiltrantes de tumores y se utilizaron los resultados para definir los subgrupos de expresión de PD-L1 para los análisis que se describen a continuación.

REF.: RF1130138/19 REG.ISP N°B-2794/20
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TECENTRIQ CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 1200 mg/20mL

Se incluyó en total a 931 pacientes. Se les asignó aleatoriamente (en una relación 1:1) la administración de Tecentriq o quimioterapia. La aleatorización se estratificó según la quimioterapia (vinflunina frente a un taxano), el estado respecto a la expresión del PD-L1 en las CI (<5 % frente a ≥5 %), el número de factores de riesgo pronóstico (0 frente a 1-3) y las metástasis hepáticas (presencia frente a ausencia). Los factores de riesgo pronóstico fueron un tiempo transcurrido desde la quimioterapia previa <3 meses, un estado general según la escala del ECOG >0 y una concentración de hemoglobina <10 g/dl.

La administración de Tecentriq se realizó en dosis fijas de 1200 mg cada 3 semanas mediante infusión intravenosa. No se permitió una reducción de la dosis de Tecentriq. Los pacientes fueron tratados hasta la pérdida del efecto clínico beneficioso según la evaluación del investigador o hasta la aparición de una toxicidad inaceptable. La vinflunina se administró a dosis de 320 mg/m² mediante infusión intravenosa el día 1 de cada ciclo de 3 semanas hasta la progresión tumoral o hasta la aparición de una toxicidad inaceptable. El paclitaxel se administró a dosis de 175 mg/m² mediante infusión intravenosa en 3 horas el día 1 de cada ciclo de 3 semanas hasta la progresión tumoral o hasta la aparición de una toxicidad inaceptable. El docetaxel se administró a dosis de 75 mg/m² mediante infusión intravenosa el día 1 de cada ciclo de 3 semanas hasta la progresión tumoral o hasta la aparición de una toxicidad inaceptable. En el conjunto de todos los pacientes tratados, la mediana de la duración del tratamiento fue de 2,8 meses en el grupo de Tecentriq, 2,1 meses en los grupos de vinflunina y de paclitaxel y 1,6 meses en el grupo de docetaxel.

Las características demográficas y nosológicas al inicio del estudio en la población del análisis principal estaban bien equilibradas entre los distintos grupos de tratamiento. La mediana de edad fue de 67 años (intervalo: de 31 a 88) y un 77,1 % de los pacientes eran varones. La mayoría de los pacientes eran de raza blanca (72,1 %), el 53,9 % de los pacientes del grupo con quimioterapia recibieron vinflunina, el 71,4 % de los pacientes tenían como mínimo un factor de riesgo de mal pronóstico y el 28,8 % presentaba metástasis hepáticas al inicio del estudio. El estado general según la escala del ECOG era de 0 (45,6 %) o de 1 (54,4 %) al inicio del estudio. La localización del tumor primario era la vejiga urinaria en el 71,1 % de los pacientes y el 25,4 % presentaba un carcinoma urotelial de vías altas. El 24,2 % de los pacientes habían recibido anteriormente un solo esquema de quimioterapia neoadyuvante o adyuvante con un derivado del platino y habían sufrido progresión en un plazo de 12 meses.

La variable de valoración principal de la eficacia en el estudio IMvigor211 fue la supervivencia global (SVG). Las variables de valoración secundarias de la eficacia fueron la tasa de respuesta global u objetiva (TRG), la supervivencia sin progresión (SVSP) y la duración de la respuesta (DR). Las comparaciones de la SVG entre el grupo con tratamiento y el grupo comparativo se realizaron siguiendo un método de secuencia fija jerarquizada basado en una prueba del orden logarítmico estratificada con un nivel de significación bilateral del 5 %, del modo siguiente: paso 1) subgrupo con expresión del PD-L1 ≥5 %, paso 2) subgrupo con expresión del PD-L1 ≥1 %, paso 3) todos los pacientes,

REF.: RF1130138/19 REG.ISP N°B-2794/20
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TECENTRIQ CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 1200 mg/20mL

independientemente de su estado respecto a la expresión del PD-L1 (*all comers*). Los resultados de la SVG correspondientes a los pasos 2 y 3 solo podían analizarse formalmente si el resultado del paso precedente era estadísticamente significativo.

La mediana de seguimiento de la supervivencia fue de 17 meses. El estudio IMvigor211 no alcanzó el criterio de valoración principal. En el subgrupo de pacientes con tumores que mostraban una expresión del PD-L1 ≥ 5 %, Tecentriq no demostró un efecto beneficioso estadísticamente significativo en cuanto a la supervivencia en comparación con la quimioterapia, con un valor de HR para la SVG de 0,87 (IC95 %: 0,63-1,21; mediana de la SVG de 11,1 meses con Tecentriq frente a 10,6 meses con quimioterapia). El valor de p en la prueba del orden logarítmico estratificada fue de 0,41. En consecuencia, no se realizaron análisis estadísticos formales de la SVG en el subgrupo con una expresión del PD-L1 ≥ 1 % ni en el conjunto de todos los pacientes independientemente de su estado respecto al PD-L1, y los resultados de dichos análisis se consideran exploratorios. Los resultados clave en la población formada por todos los pacientes, independientemente de su estado respecto al PD-L1, se resumen en la tabla 4. La curva de Kaplan Meier para la SVG en la población de todos los pacientes independientemente de su estado respecto al PD-L1, se presenta en la figura 1.

REF.: RF1130138/19 REG.ISP N°B-2794/20
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TECENTRIQ CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 1200 mg/20mL

Tabla 4 Resumen de la eficacia en el conjunto de todos los pacientes, independientemente de su estado respecto a la expresión del PD-L1 (IMvigor211)

Variable de valoración de la eficacia	Tecentriq (n = 467)	Quimioterapia (n = 464)
Variable de valoración principal de la eficacia		
SVG		
N.º de fallecimientos (%)	324 (69,4 %)	350 (75,4 %)
Mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición del evento (meses)	8,6	8,0
IC95 %	7,8-9,6	7,2-8,6
Cociente de riesgos instantáneos estratificado* (IC95 %)	0,85 (0,73-0,99)	
SVG a los 12 meses (%)*	39,2 %	32,4 %
Variabes de valoración secundarias y exploratorias		
SVSP evaluada por el investigador (criterios RECIST, versión 1.1)		
N.º de eventos (%)	407 (87,2 %)	410 (88,4 %)
Mediana de la duración de la SVSP (meses)	2,1	4,0
IC95 %	2,1-2,2	3,4-4,2
Cociente de riesgos instantáneos estratificado (IC95 %)	1,10 (0,95-1,26)	
TRG evaluada por el investigador (criterios RECIST, versión 1.1)		
	n = 462	n = 461
N.º de pacientes con respuesta (%)	62 (13,4 %)	62 (13,4 %)
IC95 %	10,45-16,87	10,47-16,91
N.º de pacientes con respuesta completa (%)	16 (3,5 %)	16 (3,5 %)
N.º con pacientes con respuesta parcial (%)	46 (10,0 %)	46 (10,0 %)
N.º de pacientes con cáncer estable (%)	92 (19,9 %)	162 (35,1 %)
DR evaluada por el investigador (criterios RECIST, versión 1.1)		
	n = 62	n = 62
Mediana en meses **	21,7	7,4
IC95 %	13,0-21,7	6,1-10,3

DR = duración de la respuesta; IC = intervalo de confianza; RECIST = criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos (versión 1.1); SVG = supervivencia global; SVSP = supervivencia sin progresión; TRG = tasa de respuesta global u objetiva.

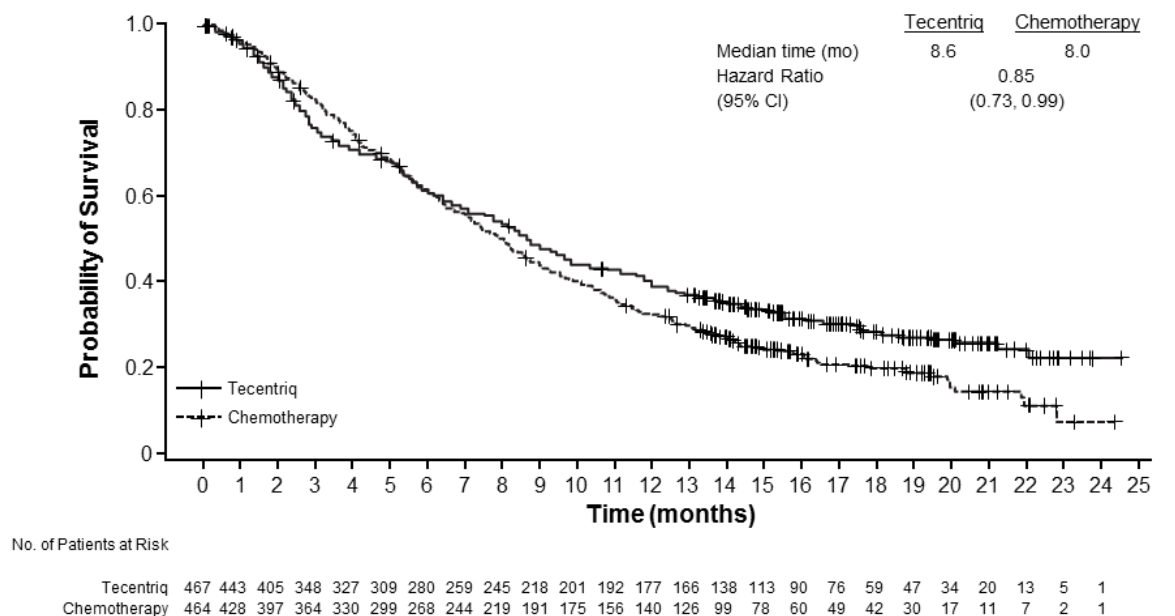
* Basada en la estimación de Kaplan-Meier.

‡ Estratificado según la quimioterapia (vinflunina frente a un taxano), el estado respecto a la expresión del PD-L1 en las CI (<5 % frente a ≥5 %), el número de factores de riesgo pronóstico (0 frente a 1-3) y las metástasis hepáticas (presencia frente a ausencia).

** La respuesta persistía en el 63 % de los pacientes con respuesta del grupo con Tecentriq y en el 21 % de los pacientes con respuesta del grupo con quimioterapia.

REF.: RF1130138/19 REG.ISP N°B-2794/20
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TECENTRIQ CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 1200 mg/20mL

Figura 1: Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia global en el conjunto de todos los pacientes, independientemente de su estado respecto a la expresión del PD-L1 (IMvigor211)



De arriba abajo: Probability of survival = Probabilidad de supervivencia; Time (months) = Tiempo (meses); Chemotherapy = Quimioterapia; Median time (mo) = Mediana de tiempo (meses); Hazard ratio = Cociente de riesgos instantáneos; (95% CI) = (IC95 %); no. of patients at risk = n.º de pacientes en riesgo.

IMvigor210

Se realizó un estudio de fase II multicéntrico, internacional, de dos cohortes y con un solo grupo, GO29293 (IMvigor210), en pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico (también conocido como cáncer urotelial de vejiga). Este ensayo, en el que se incluyó a 438 pacientes, contó con dos cohortes. La cohorte 1 estaba formada por pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico que no habían recibido previamente tratamiento ni eran aptos para recibir quimioterapia que incluyera cisplatino, o cuyo cáncer había progresado como mínimo 12 meses después del tratamiento con un esquema de quimioterapia neoadyuvante o adyuvante con un derivado del platino. La cohorte 2 estaba constituida por pacientes que habían recibido al menos un esquema de quimioterapia con un derivado del platino para el tratamiento del carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico o que habían sufrido una progresión tumoral en un plazo de 12 meses de tratamiento con un esquema de quimioterapia neoadyuvante o adyuvante con un derivado del platino.

REF.: RF1130138/19 REG.ISP N°B-2794/20
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TECENTRIQ CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 1200 mg/20mL

En la cohorte 1 se trató a 119 pacientes con Tecentriq a dosis de 1200 mg mediante infusión intravenosa cada 3 semanas hasta la progresión tumoral. La mediana de la edad fue de 73 años. La mayoría de los pacientes eran varones (81 %) y la mayoría de los pacientes eran de raza blanca (91 %).

La cohorte 1 incluyó a 45 pacientes (38 %) con un estado general de 0 según la escala del ECOG, 50 pacientes (42 %) con un estado general de 1 según la escala del ECOG y 24 pacientes (20 %) con un estado general de 2 según la escala del ECOG, 35 pacientes (29 %) sin ningún factor de riesgo de Bajorin (estado general según la escala del ECOG ≥ 2 y metástasis viscerales), 66 pacientes (56 %) con un solo factor de riesgo de Bajorin y 18 pacientes (15 %) con dos factores de riesgo de Bajorin, 84 pacientes (71 %) con insuficiencia renal (filtración glomerular <60 ml/min) y 25 pacientes (21 %) con metástasis hepáticas.

La variable de valoración principal de la eficacia en la cohorte 1 fue la tasa de respuesta global u objetiva (TRG) confirmada, según la evaluación de una entidad independiente de evaluación (EIE) conforme a la versión 1.1 de los criterios RECIST

El análisis principal se llevó a cabo cuando todos los pacientes se habían sometido a 24 semanas de seguimiento como mínimo. La mediana de la duración del tratamiento fue de 15,0 semanas, y la mediana de la duración del seguimiento de la supervivencia fue de 8,5 meses en el conjunto de todos los pacientes, independientemente de su estado respecto al PD-L1. Se observaron valores clínicamente relevantes para la TRG según la evaluación de una EIE conforme a la versión 1.1 de los criterios RECIST; sin embargo, al compararlos con una tasa de respuesta histórica de referencia preespecificada del 10 %, no se alcanzó la significación estadística en lo que respecta a la variable de valoración principal. Las TRG confirmadas según la evaluación de una EIE conforme a los criterios RECIST (versión 1.1) fueron del 21,9 % (IC95 %: 9,3-40,0) en los pacientes con expresión del PD-L1 ≥ 5 %, 18,8 % (IC95 %: 10,9-29,0) en los pacientes con expresión del PD-L1 ≥ 1 % y 19,3 % (IC95 %: 12,7-27,6) en el conjunto de todos los pacientes, independientemente de su estado respecto al PD-L1. La mediana de la duración de la respuesta (DR) no se alcanzó en ninguno de los subgrupos de expresión del PD-L1 ni en el conjunto de todos los pacientes, independientemente de su estado respecto al PD-L1. Los datos sobre la SVG no eran definitivos, con una proporción de eventos del 40 % aproximadamente. La mediana de la SVG en todos los subgrupos de pacientes (expresión del PD-L1 ≥ 5 % y ≥ 1 %) y en el conjunto de todos los pacientes, independientemente de su estado respecto al PD-L1, fue de 10,6 meses.

Se realizó un análisis actualizado, con una mediana de la duración del seguimiento de la supervivencia de 17,2 meses en la cohorte 1; dicho análisis se resume en la tabla 5. La mediana de la DR no se alcanzó en ninguno de los subgrupos de expresión del PD-L1 ni en el conjunto de todos los pacientes, independientemente de su estado respecto al PD-L1.

REF.: RF1130138/19 REG.ISP N°B-2794/20
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TECENTRIQ CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 1200 mg/20mL

Tabla 5 Resumen de los datos actualizados sobre la eficacia en la cohorte 1 del estudio IMvigor210

Variables de valoración de la eficacia	Expresión del PD-L1 ≥ 5 % en las CI	Expresión del PD-L1 ≥ 1 % en las CI	Todos los pacientes, independientemente de su estado respecto al PD-L1
TRG (evaluada por una EIE; criterios RECIST, versión 1.1)	<i>n</i> = 32	<i>n</i> = 80	<i>n</i> = 119
N.º de pacientes con respuesta (%)	9 (28,1 %)	19 (23,8 %)	27 (22,7 %)
IC95 %	13,8-46,8	15,0-34,6	15,5-31,3
N.º de pacientes con respuesta completa (%)	4 (12,5 %)	8 (10,0 %)	11 (9,2 %)
IC95 %	(3,5-29,0)	(4,4-18,8)	(4,7-15,9)
N.º de pacientes con respuesta parcial (%)	5 (15,6 %)	11 (13,8 %)	16 (13,4 %)
IC95 %	(5,3-32,8)	(7,1-23,3)	(7,9-20,9)
DR (evaluada por una EIE; criterios RECIST, versión 1.1)	<i>n</i> = 9	<i>n</i> = 19	<i>n</i> = 27
Pacientes con el evento (%)	3 (33,3 %)	5 (26,3 %)	8 (29,6 %)
Mediana (meses) (IC95 %)	NE (11,1-NE)	NE (NE-NE)	NE (14,1-NE)
SVSP (evaluada por una EIE; criterios RECIST, versión 1.1)	<i>n</i> = 32	<i>n</i> = 80	<i>n</i> = 119
Pacientes con el evento (%)	24 (75,0 %)	59 (73,8 %)	88 (73,9 %)
Mediana (meses) (IC95 %)	4,1 (2,3-11,8)	2,9 (2,1-5,4)	2,7 (2,1-4,2)
SVG	<i>n</i> = 32	<i>n</i> = 80	<i>n</i> = 119
Pacientes con el evento (%)	18 (56,3 %)	42 (52,5 %)	59 (49,6 %)
Mediana (meses) (IC95 %)	12,3 (6,0-NE)	14,1 (9,2-NE)	15,9 (10,4-NE)
Tasa de SVG al cabo de 1 año (%)	52,4 %	54,8 %	57,2 %

CI: células inmunitarias infiltrantes de tumores; DR: duración de la respuesta; EIE: entidad independiente de evaluación; IC: intervalo de confianza; NE: no estimable; RECIST: criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos (versión 1.1); SVG: supervivencia global; SVSP: supervivencia sin progresión; TRG: tasa de respuesta global u objetiva.

En la cohorte 2, las variables de valoración principales de la eficacia fueron la TRG confirmada evaluada por una EIE conforme a la versión 1.1 de los criterios RECIST y la TRG evaluada por el investigador según los criterios RECIST modificados (mRECIST). 310 pacientes recibieron tratamiento con Tecentriq a dosis de 1200 mg mediante infusión intravenosa cada 3 semanas hasta la pérdida del efecto clínico beneficioso. El análisis

REF.: RF1130138/19 REG.ISP N°B-2794/20
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TECENTRIQ CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 1200 mg/20mL

principal de la cohorte 2 se llevó a cabo cuando todos los pacientes se habían sometido a 24 semanas de seguimiento como mínimo. El estudio alcanzó sus criterios de valoración principales en la cohorte 2, evidenciando TRG clínicamente significativas según la evaluación de una EIE conforme a los criterios RECIST (versión 1.1) y según la evaluación del investigador conforme a los criterios RECIST modificados (RECISTm), en comparación con una tasa de respuesta histórica de referencia preespecificada del 10 %.

Se realizó también un análisis con una mediana de la duración del seguimiento de la supervivencia de 21,1 meses en la cohorte 2. La TRG confirmada según la evaluación de una EIE conforme a los criterios RECIST (versión 1.1) fue del 28,0 % (IC95 %: 19,5-37,9) en los pacientes con una expresión del PD-L1 ≥ 5 %, del 19,3 % (IC95 %: 14,2-25,4) en los pacientes con una expresión del PD-L1 ≥ 1 % y del 15,8 % (IC95 %: 11,9-20,4) en el conjunto de todos los pacientes, independientemente de su estado respecto al PD-L1. La TRG confirmada según la evaluación del investigador conforme a los criterios mRECIST fue del 29,0 % (IC95 %: 20,4-38,9) en los pacientes con una expresión del PD-L1 ≥ 5 %, del 23,7 % (IC95 %: 18,1-30,1) en los pacientes con una expresión del PD-L1 ≥ 1 % y del 19,7 % (IC95 %: 15,4-24,6) en el conjunto de todos los pacientes, independientemente de su estado respecto al PD-L1. La tasa de respuestas completas según la evaluación de una EIE conforme a los criterios RECIST (versión 1.1) en la población formada por todos los pacientes, independientemente de su estado respecto al PD-L1 fue del 6,1 % (IC95 %: 3,7-9,4). La mediana de la DR no se alcanzó en ninguno de los subgrupos de expresión del PD-L1 ni en el conjunto de todos los pacientes independientemente de su estado respecto al PD-L1, aunque se alcanzó en los pacientes con expresión del PD-L1 < 1 % (13,3 meses; IC95 %: 4,2-NE) [23]. La tasa de SVG a los 12 meses fue del 37 % en el conjunto de todos los pacientes, independientemente de su estado respecto al PD-L1.

IMvigor130

En el estudio WO30070 (IMvigor130), un estudio de fase III, multicéntrico, aleatorizado y comparativo con placebo, actualmente en curso, se está evaluando 3 brazos: Tecentriq en combinación con quimioterapia con un derivado del platino (ya sea cisplatino o carboplatino, junto con gemcitabina), Tecentriq en monoterapia, y placebo en combinación con quimioterapia con un derivado del platino (ya sea cisplatino o carboplatino, junto con gencitabina), en pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico no tratado.

Según una recomendación del comité de vigilancia de datos independiente (CVDI), la inclusión de pacientes en el grupo de la monoterapia con Tecentriq cuyos tumores tuvieran un nivel bajo de expresión del PD-L1 (extensión de las células inmunitarias infiltrantes de tumores [CI] con tinción del PD-L1 < 5 % del área tumoral) se detuvo después de observar una disminución de la supervivencia global en este subgrupo en un análisis temprano no planificado. El CVDI no recomendó ningún cambio de tratamiento en los pacientes que ya habían sido asignados aleatoriamente al grupo

REF.: RF1130138/19 REG.ISP N°B-2794/20
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TECENTRIQ CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 1200 mg/20mL

de la monoterapia y que estaban recibiendo dicho tratamiento. No se recomendó realizar cambios en los grupos de la quimioterapia más Tecentriq en monoterapia ni de la quimioterapia más placebo. En esta recomendación no se identificaron problemas de seguridad.

CPNM

CPNM no escamoso tratado en 1L

IMpower150

Se llevó a cabo un estudio aleatorizado, sin enmascaramiento, de fase III, el estudio GO29436 (IMpower150), para evaluar la eficacia y la seguridad de Tecentriq en combinación con paclitaxel y carboplatino, con o sin bevacizumab, en pacientes con CPNM no escamoso metastásico no tratados anteriormente con quimioterapia. Se incluyeron en total 1202 pacientes que fueron asignados aleatoriamente en una relación 1:1:1 al tratamiento con uno de los esquemas terapéuticos que se describen en la tabla 6. La asignación aleatoria se estratificó según el sexo, la presencia de metástasis hepáticas y la expresión tumoral del PD-L1 en las células tumorales (CT) y las células infiltrantes del tumor (CI).

Tabla 6 Esquemas de tratamiento intravenoso en el estudio IMpower150

Esquema terapéutico	Inducción (Cuatro a seis ciclos de 21 días)	Mantención (ciclos de 21 días)
A	Tecentriq ^a (1200 mg) + paclitaxel ^{b,c} (200 mg/m ²) + carboplatino ^c (ABC 6)	Tecentriq ^a (1200 mg)
B	Tecentriq ^a (1200 mg) + bevacizumab ^d (15 mg/kg) + paclitaxel ^{b,c} (200 mg/m ²) + carboplatino ^c (ABC 6)	Tecentriq ^a (1200 mg) + bevacizumab ^d (15 mg/kg)
C	Bevacizumab ^d (15 mg/kg) + paclitaxel ^{b,c} (200 mg/m ²) + carboplatino ^c (ABC 6)	Bevacizumab ^d (15 mg/kg)

^a Tecentriq se administra hasta la pérdida del efecto beneficioso clínico, según la evaluación de los investigadores.

^b La dosis de inicio de paclitaxel en los pacientes de raza/origen étnico asiático fue de 175 mg/m² debido al mayor grado general de toxicidad hematológica que se da en los pacientes de países asiáticos en comparación con los de países no asiáticos.

^c El carboplatino y el paclitaxel se administran hasta finalizar 4 o 6 ciclos, o hasta que se produce una progresión tumoral o una toxicidad inaceptable, lo que suceda antes.

^d El bevacizumab se administra hasta la aparición de una progresión tumoral o de una toxicidad inaceptable.

Se excluyeron los pacientes que tenían antecedentes de una enfermedad autoinmunitaria; administración de una vacuna de gérmenes vivos atenuados en los 28 días previos a la aleatorización; administración de fármacos inmunoestimulantes sistémicos en las 4 semanas previas o de un medicamento inmunosupresor sistémico en las 2 semanas previas

REF.: RF1130138/19 REG.ISP N°B-2794/20
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TECENTRIQ CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 1200 mg/20mL

a la aleatorización; metástasis activas o no tratadas en el SNC; infiltración tumoral clara en los grandes vasos torácicos o cavitación clara en lesiones pulmonares, en las exploraciones de imagen. Las evaluaciones tumorales se llevaron a cabo cada 6 semanas durante las primeras 48 semanas, después del ciclo 1, el día 1 y luego cada 9 semanas.

Los parámetros demográficos y las características de la enfermedad en la situación inicial en la población del estudio estuvieron bien igualados en los distintos grupos de tratamiento. En este estudio, la mediana de edad de los pacientes fue de 63 años (intervalo de valores: 31 a 90 años); y un 60 % de los pacientes fueron varones. La mayoría de los pacientes fueron blancos (82 %). Aproximadamente un 10 % de los pacientes tenían mutaciones de EGFR conocidas, un 4 % tenían reordenamientos de ALK conocidos, un 14 % presentaban metástasis hepáticas en la situación inicial y la mayoría eran fumadores actuales o exfumadores (80 %). En la situación inicial, el estado funcional según la escala del ECOG fue de 0 (43 %) o 1 (57 %).

En la figura 2 se presentan las curvas de Kaplan-Meier para la SVG en la población de análisis IDT. En la figura 3 se resumen los resultados de la SVG en la población de análisis IDT y los subgrupos definidos según la expresión de PD-L1, que ponen de manifiesto el efecto beneficioso en cuanto a la SVG que se obtiene con el empleo de Tecentriq en todos

REF.: RF1130138/19 REG.ISP N°B-2794/20
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TECENTRIQ CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 1200 mg/20mL

los subgrupos, incluidos los definidos por una expresión del PD-L1 < 1 % en las CT y las CI. En las figuras 4 y 5 se presentan también resultados actualizados sobre la SVSP.

Tabla 7 Resumen de los datos de eficacia actualizados del estudio IMpower150

REF.: RF1130138/19 REG.ISP N°B-2794/20
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TECENTRIQ CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 1200 mg/20mL

Variables de valoración clave de la eficacia	Grupo de tratamiento B	Grupo de tratamiento C
<i>SVG en el análisis provisional</i>	n = 400	n = 400
Número de muertes (%)	192 (48,0 %)	230 (57,5 %)
Mediana del tiempo hasta el evento (meses)	19,8	14,9
IC95 %	(17,4-24,2)	(13,4-17,1)
Cociente de riesgos instantáneos estratificado (IC95 %)	0,76 (0,63, 0,93)	
Valor de $p^{1,2}$	0,006	
SVG a los 6 meses (%)	85	81
SVG a los 12 meses (%)	68	61
<i>SVSP evaluada por el investigador (criterios RECIST v1.1)</i>	n = 400	n = 400
Número de eventos (%)	291 (72,8 %)	355 (88,8 %)
Mediana de la duración de la SVSP (meses)	8,4	6,8
IC95 %	(8,0-9,9)	(6,0-7,0)
Cociente de riesgos instantáneos estratificado [‡] (IC95 %)	0,59 (0,50-0,69)	
Valor de $p^{1,2}$	<0,0001	
SVSP a los 12 meses (%)	38	20
<i>Mejor respuesta global según la evaluación del investigador³ (criterios RECIST 1.1)</i>	n = 397	n = 393
Número de pacientes con respuesta (%)	224 (56,4 %)	158 (40,2 %)
IC95 %	(51,4-61,4)	(35,3-45,2)
Número de pacientes con respuesta completa (%)	11 (2,8 %)	3 (0,8 %)
Número con pacientes con respuesta parcial (%)	213 (53,7 %)	155 (39,4 %)
<i>DR según la evaluación del investigador (criterios RECIST 1.1)</i>	n = 224	n = 158
Mediana en meses	11,5	6,0
IC95 %	(8,9-15,7)	(5,5-6,9)

^{1.} Basado en la prueba de orden logarítmico (*log-rank*) estratificada

^{2.} Se realiza una prueba formal de la hipótesis cuando la SVG en la población de la que se excluyen los pacientes con mutaciones de EGFR y reordenamientos de ALK supera la frontera preespecificada para la eficacia.

^{3.} Mejor respuesta global en cuanto a la respuesta completa y la respuesta parcial.

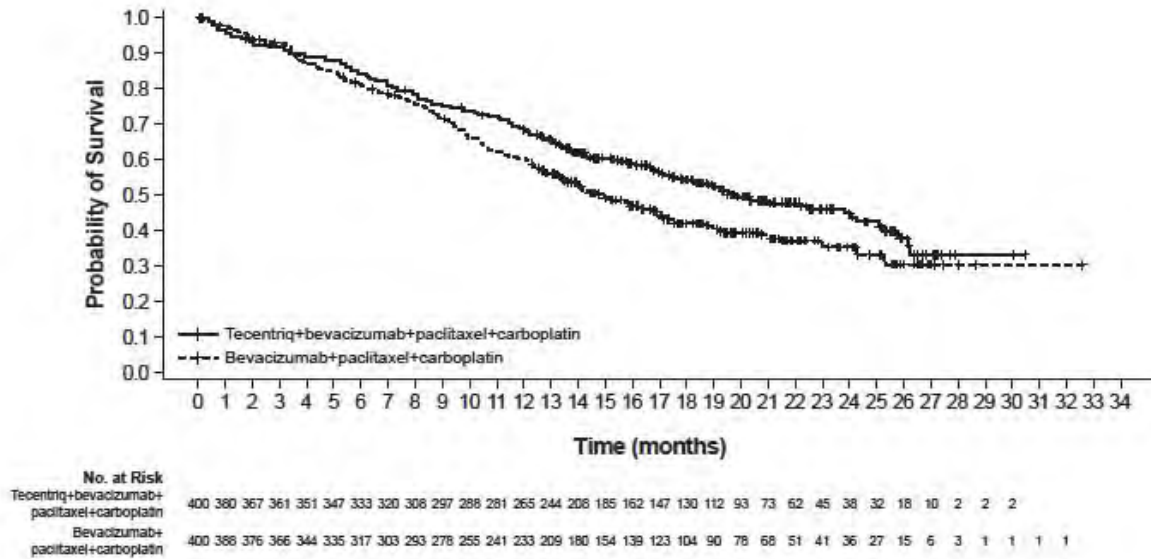
[‡] Estratificación respecto al sexo, la presencia de metástasis hepáticas y la expresión tumoral de PD-L1 en las CT y las CI

REF.: RF1130138/19 REG.ISP N°B-2794/20
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TECENTRIQ CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 1200 mg/20mL

DR: duración de la respuesta; IC: intervalo de confianza; RECIST: criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) v1.1; SVSP: supervivencia sin progresión; SVG: supervivencia global; TRG: tasa de respuesta global u objetiva.

REF.: RF1130138/19 REG.ISP N°B-2794/20
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TECENTRIQ CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 1200 mg/20mL

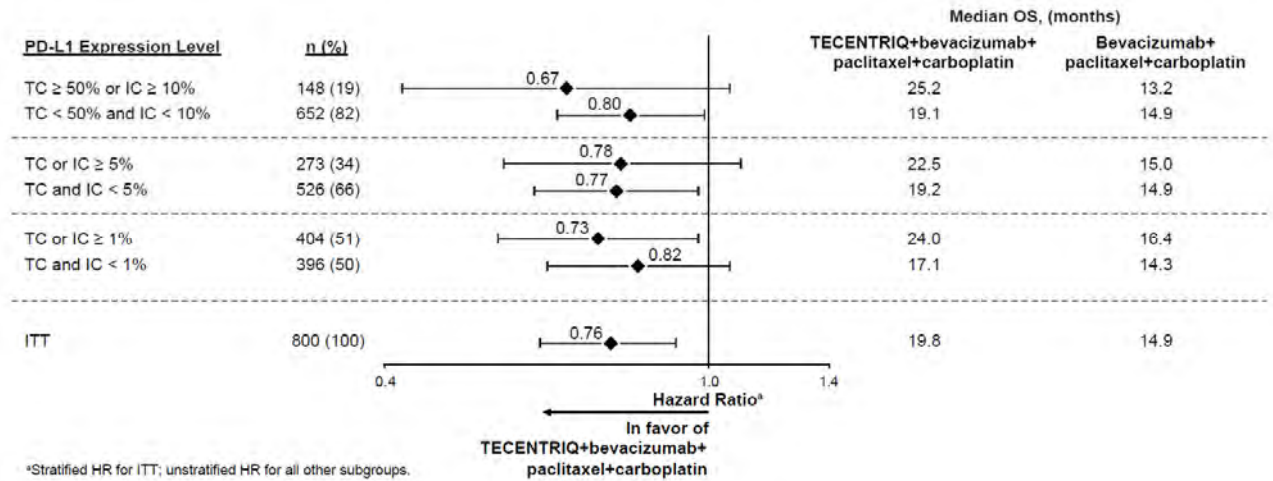
Figura 2: Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia global en la población de análisis IDT (estudio IMpower150)



De arriba abajo: Probability of Event-free Survival = Probabilidad de supervivencia sin eventos; Time (months) = Tiempo (meses); carboplatin = carboplatino; no. at risk = n.º de pacientes en riesgo.

REF.: RF1130138/19 REG.ISP N°B-2794/20
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TECENTRIQ CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 1200 mg/20mL

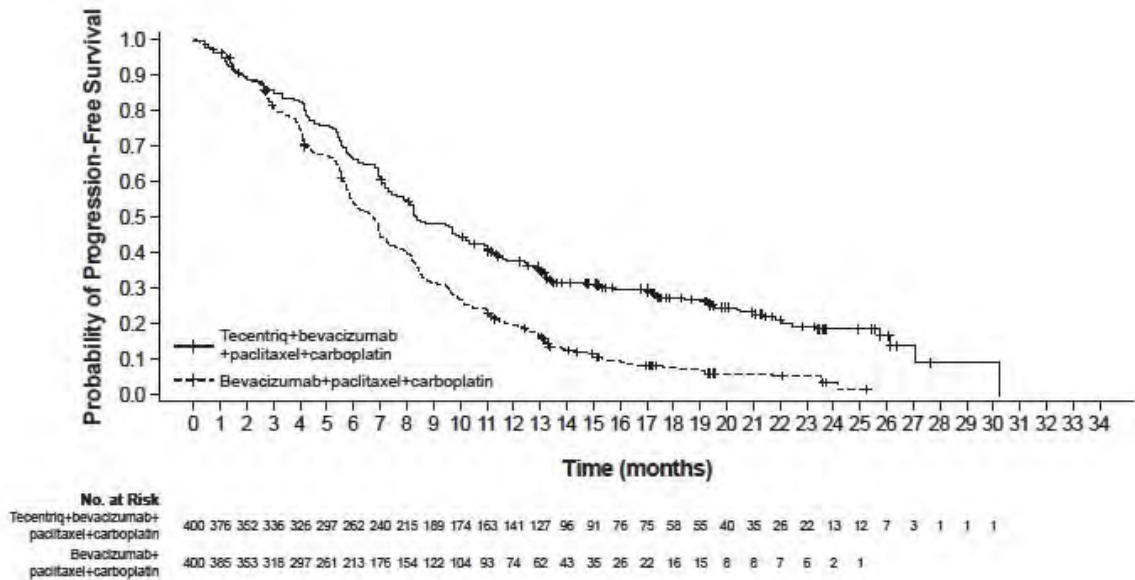
Figura 3: Diagrama de bosque de la supervivencia global según la expresión del PD-L1 en la población de análisis IDT (estudio IMpower150)



De arriba abajo: PD-L1 Expresión Level = nivel de expresión de PD-L1; Median OS (months) = mediana de SVG (meses); carboplatin = carboplatino; TC = CT; or = o bien; and = y; IC = CI; ITT = IDT; Hazard Ratio = cociente de riesgos instantáneos; in favor of = favorable a; Stratified HR for ITT = HR estratificado para la población del análisis IDT; unstratified HR for all other subgroups = HR sin estratificar para el resto de subgrupos.

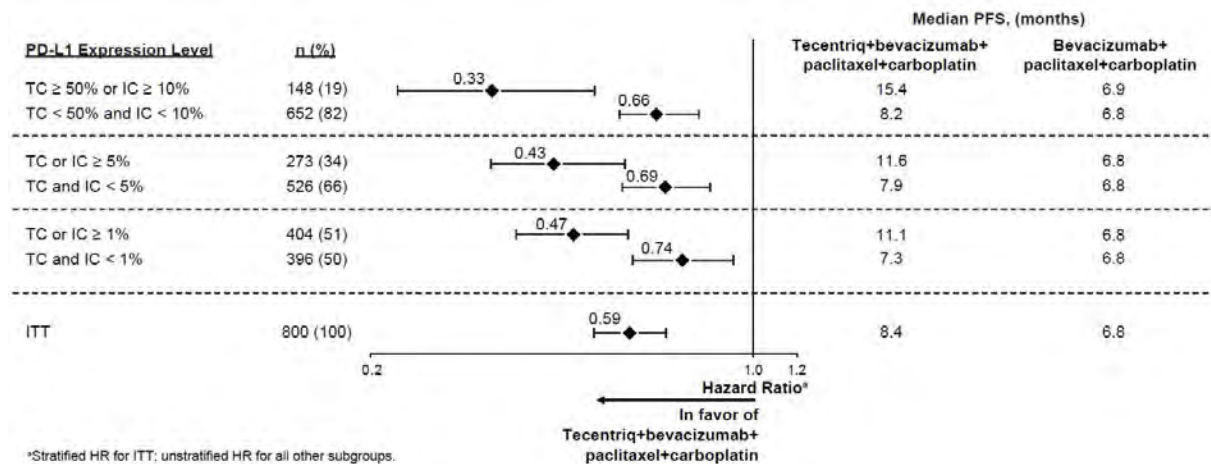
REF.: RF1130138/19 REG.ISP N°B-2794/20
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TECENTRIQ CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 1200 mg/20mL

Figura 4: Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia sin progresión actualizada en la población IDT (estudio IMpower150)



De arriba abajo: Probability of Progression-free Survival = Probabilidad de supervivencia sin progresión; Time (months) = Tiempo (meses); carboplatin = carboplatino; no. at risk = n.º de pacientes en riesgo.

Figura 5: Diagrama de bosque de la supervivencia sin progresión actualizada por expresión del PD-L1 en la población de análisis IDT (estudio IMpower150)



REF.: RF1130138/19 REG.ISP N°B-2794/20
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TECENTRIQ CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 1200 mg/20mL

De arriba abajo: PD-L1 Expresión Level = nivel de expresión de PD-L1; Median OS (months) = mediana de SVG (meses); carboplatin = carboplatino; TC = CT; or = o bien; and = y; IC = CI; ITT = IDT; Hazard Ratio = cociente de riesgos instantáneos; in favor of = favorable a; Stratified HR for ITT = HR estratificado para la población del análisis IDT; unstratified HR for all other subgroups = HR sin estratificar para el resto de subgrupos.

En los análisis de subgrupos preespecificados del análisis provisional de la SVG se puso de manifiesto una mejora numérica de la SVG en el grupo de tratamiento con Tecentriq junto con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino, en comparación con el grupo de bevacizumab, paclitaxel y carboplatino, para los pacientes con mutaciones de EGFR o reordenamientos de ALK (HR: 0,54 [IC95 %: 0,29, 1,03], mediana de la SVG: NE frente a 17,5 meses) y metástasis hepáticas (HR: 0,52 [IC95 %: 0,32, 0,82], mediana de la SVG: 13,3 frente a 9,4 meses). También se han evidenciado mejorías numéricas de la SVSP en pacientes con mutaciones de EGFR o reordenamientos de ALK (HR: 0,55 [IC95 %: 0,34, 0,90], mediana de la SVSP: 10 meses frente a 6,1 meses) y metástasis hepáticas (HR: 0,41 [IC95 %: 0,26, 0,62], mediana de la SVSP: 8,2 meses frente a 5,4 meses).

En este estudio se evaluaron también el funcionamiento físico y los síntomas relacionados con el tratamiento indicados por el paciente, con el empleo de los cuestionarios de la EORTC QLQ-C30 y QLQ-LC13 en el momento en que se realizó el análisis final de la SVSP. En promedio, los pacientes que recibieron tratamiento con Tecentriq junto con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino presentaron una carga de tratamiento mínima, según lo indicado por el deterioro mínimo tanto de la puntuación de funcionamiento físico como de la de síntomas relacionados con el tratamiento indicados por el paciente (es decir, fatiga, estreñimiento, diarrea, náuseas/vómitos, hemoptisis, disfagia y úlceras bucales) durante el tratamiento. El promedio de las puntuaciones de funcionamiento físico y de síntomas relacionados con el tratamiento facilitadas por los pacientes, tanto en los que fueron tratados con Tecentriq junto con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino como en los que recibieron bevacizumab en comparación con paclitaxel y carboplatino, fueron comparables durante el tratamiento.

IMpower130

Se llevó a cabo un estudio de fase III, aleatorizado y sin enmascaramiento, el estudio GO29537 (IMpower130), para evaluar la eficacia y la seguridad de Tecentriq en combinación con nab-paclitaxel y carboplatino en pacientes con CPNM no epidermoide metastásico que no habían recibido previamente quimioterapia. Los sujetos incluidos en el estudio, entre los que había pacientes con aberraciones genómicas tumorales de EGFR o ALK, fueron asignados aleatoriamente, en una proporción 2:1, al tratamiento con uno de los esquemas terapéuticos descritos en la tabla 8. La aleatorización se estratificó en función del sexo, la presencia de metástasis hepáticas y la expresión de PD-L1 en las células tumorales (CT) y las células inmunitarias infiltrantes de tumores (CI). Los pacientes que

REF.: RF1130138/19 REG.ISP N°B-2794/20
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TECENTRIQ CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 1200 mg/20mL

recibieron el esquema B podían pasar a recibir Tecentriq en monoterapia después de la progresión del cáncer.

Tabla 8 Esquemas de tratamiento intravenoso en el estudio IMpower130

Esquema terapéutico	Inducción (4 o 6 ciclos de 21 días)	Mantenimiento (ciclos de 21 días)
A	Tecentriq (1200 mg) ^a + nab-paclitaxel (100 mg/m ²) ^{b, c} + carboplatino (ABC 6) ^c	Tecentriq (1200 mg) ^a
B	Nab-paclitaxel (100 mg/m ²) ^b + carboplatino (ABC 6) ^c	Tratamiento paliativo o pemetrexed

^a Tecentriq se administra hasta la pérdida del beneficio clínico según la evaluación del investigador.

^b El nab-paclitaxel se administra los días 1, 8 y 15 de cada ciclo.

^c El nab-paclitaxel y el carboplatino se administran hasta completar 4-6 ciclos de tratamiento, o hasta la progresión del cáncer o la aparición de toxicidad inaceptable (lo que antes suceda).

Se excluyó a los pacientes con antecedentes de enfermedad autoinmunitaria; administración de vacunas de microorganismos vivos atenuados en los 28 días anteriores a la aleatorización; administración de inmunoestimulantes en las 4 semanas anteriores a la aleatorización o de inmunodepresores sistémicos en las 2 semanas anteriores a la aleatorización; y metástasis encefálicas activas o no tratadas. Se llevaron a cabo evaluaciones tumorales cada 6 semanas durante las 48 primeras semanas después del día 1 del ciclo 1, y a partir de entonces cada 9 semanas.

Las características demográficas y las características iniciales de la enfermedad de la población del estudio ($n = 723$) estaban adecuadamente equilibradas entre los grupos de tratamiento. La mediana de la edad era de 64 años (intervalo: 18-86 años). La mayoría de los pacientes eran varones (57 %), de raza blanca (90 %) y fumadores o exfumadores (88 %). El 14,8 % de los pacientes tenían metástasis hepáticas al inicio del estudio. Al comenzar el estudio, la mayoría de los pacientes (58,7 %). El estado funcional según la escala ECOG era de 0 (41,13%) y 1 (58,72%).

El análisis principal se llevó a cabo en todos los pacientes, excluidos aquellos que presentaban aberraciones genómicas tumorales de EGFR o ALK ($n = 679$). La mediana del seguimiento de la supervivencia de los pacientes era de 18,6 meses. Se evidenciaron mejorías de la SVG y la SVSP con Tecentriq + nab-paclitaxel + carboplatino en comparación con el grupo de referencia. Los resultados fundamentales se resumen en la tabla 9, y las curvas de Kaplan-Meier de la SVG y la SVSP se presentan en las figuras 6 y 8, respectivamente.

En todos los subgrupos de PD-L1, independientemente de la expresión, se registraron mejorías en lo que se refiere a la SVG y la SVSP; los resultados se resumen en las figuras 7 y 9. Se evidenció un beneficio constante en lo que atañe a la SVG y la SVSP en el resto de subgrupos especificados, con la excepción de los pacientes con metástasis hepáticas y

REF.: RF1130138/19 REG.ISP N°B-2794/20
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TECENTRIQ CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 1200 mg/20mL

pacientes con mutaciones EGFR o traslocaciones ALK, en los que no mejoró la SVG con Tecentriq más nab-paclitaxel y carboplatino, en comparación con nab-paclitaxel y carboplatino (HR: 1,04; IC95 %: 0,63-1,72).

Recibieron algún tratamiento anticanceroso después de la progresión del cáncer cerca del 66 % de los pacientes del grupo de nab-paclitaxel y carboplatino, en comparación con el 39 % de los pacientes del grupo de Tecentriq, nab-paclitaxel y carboplatino. Incluidos estos, aproximadamente el 59 % de los pacientes del grupo de nab-paclitaxel y carboplatino recibieron después de la progresión del cáncer algún tipo de inmunoterapia anticancerosa, incluido el paso al tratamiento con Tecentriq (el 41 % de todos los pacientes), en comparación con el 7,3 % en el grupo de Tecentriq, nab-paclitaxel y carboplatino.

Tabla 9 Resumen de los datos relativos a la eficacia del estudio IMpower130 en la población del análisis principal

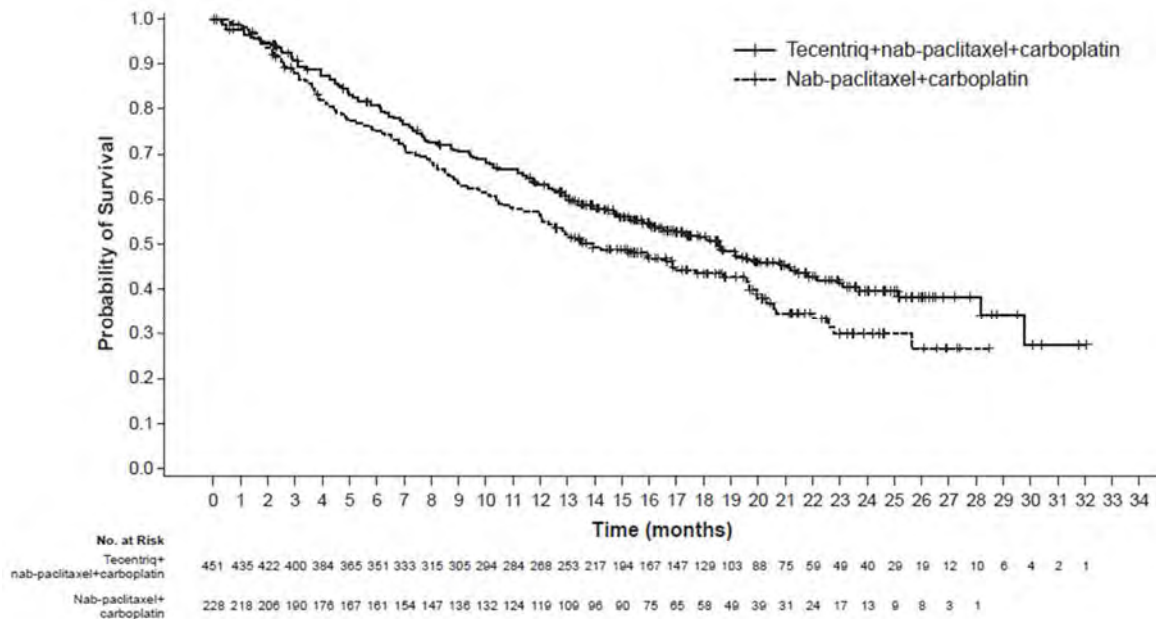
Variables fundamentales de valoración de la eficacia	Tecentriq + nab-paclitaxel + carboplatino	Nab-paclitaxel + carboplatino
<i>Variables principales de valoración</i>		
SVG	<i>n</i> = 451	<i>n</i> = 228
N.º de fallecimientos (%)	226 (50,1 %)	131 (57,5 %)
Mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición del evento (meses)	18,6	13,9
IC95 %	(16,0-21,2)	(12,0-18,7)
Cociente de riesgos instantáneos estratificado [‡] (IC95 %)	0,79 (0,64-0,98)	
Valor de <i>p</i>	0,033	
SVG a los 12 meses (%)	63	56
<i>SVSP evaluada por el investigador (criterios RECIST, versión 1.1)</i>		
N.º de eventos (%)	347 (76,9)	198 (86,8)
Mediana de la duración de la SVSP (meses)	7,0	5,5
IC95 %	(6,2-7,3)	(4,4-5,9)
Cociente de riesgos instantáneos estratificado [‡] (IC95 %)	0,64 (0,54-0,77)	
Valor de <i>p</i>	<0,0001	
SVSP a los 12 meses (%)	29	14
<i>Variables secundarias de valoración</i>		
<i>TRO evaluada por el investigador (criterios RECIST, versión 1.1)</i>	<i>n</i> = 447	<i>n</i> = 226

REF.: RF1130138/19 REG.ISP N°B-2794/20
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TECENTRIQ CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 1200 mg/20mL

Variables fundamentales de valoración de la eficacia	Tecentriq + nab-paclitaxel + carboplatino	Nab-paclitaxel + carboplatino
N.º de pacientes con respuesta confirmada (%)	220 (49,2 %)	72 (31,9 %)
IC95 %	(44,5-54,0)	(25,8-38,4)
N.º de pacientes con respuesta completa (%)	11 (2,5 %)	3 (1,3 %)
N.º de pacientes con respuesta parcial (%)	209 (46,8 %)	69 (30,5 %)
<i>DR confirmada evaluada por el investigador (criterios RECIST, versión 1.1)</i>	<i>n = 220</i>	<i>n = 72</i>
Mediana en meses	8,4	6,1
IC95 %	(6,9-11,8)	(5,5-7,9)

‡Estratificación en función del sexo y de la expresión de PD-L1 en las CT y las CI
 DR: duración de la respuesta; IC: intervalo de confianza; RECIST: criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos (versión 1.1); SVG: supervivencia global; SVSP: supervivencia sin progresión; TRO: tasa de respuesta objetiva.

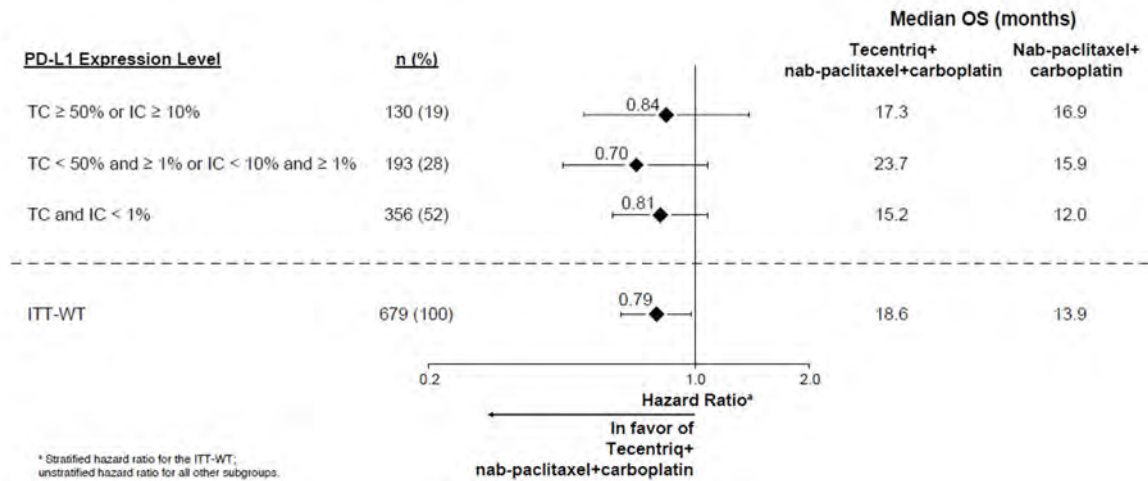
Figura 6: Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia global (estudio IMpower130)



Probability of Survival = Probabilidad de supervivencia; Time (months) = Tiempo (meses); carboplatin: carboplatino; No. of patients at risk = N.º de pacientes en riesgo.

REF.: RF1130138/19 REG.ISP N°B-2794/20
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TECENTRIQ CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 1200 mg/20mL

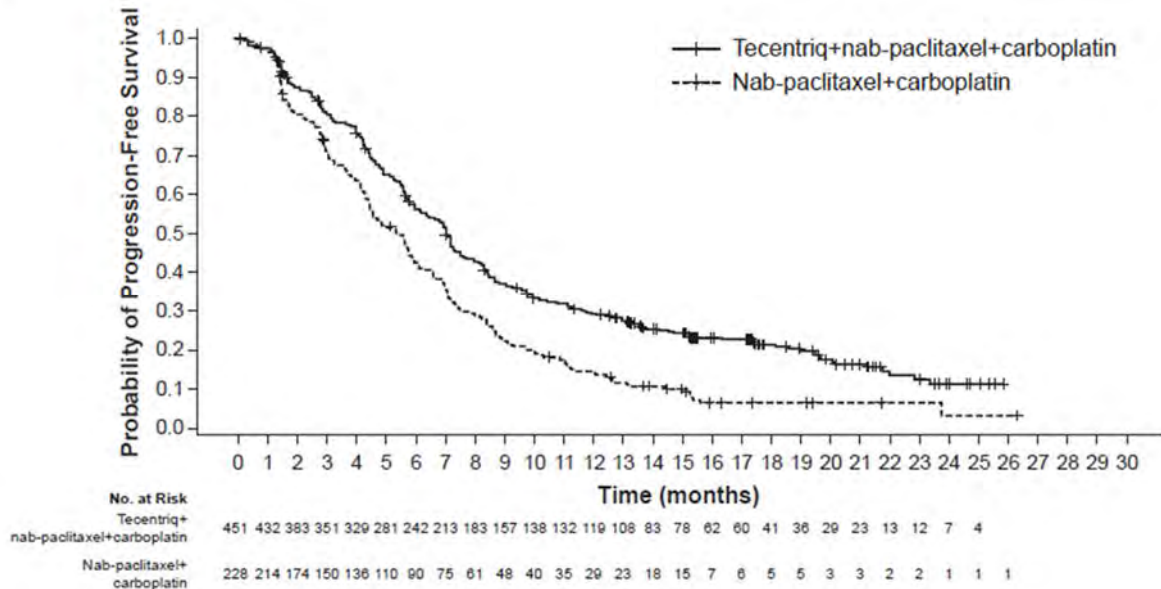
Figura 7: Diagrama de bosque de la supervivencia global por expresión de PD-L1 (estudio IMpower130)



Median OS (months): Mediana de la SVG (meses); PD-L1 Expression Level: Grado de expresión de PD-L1; TC: CT; IC: CI; ITT-WT: población del análisis por intención de tratar (IDT) sin mutación de EGFR o ALK; carboplatin: carboplatino; Hazard Ratio: Cociente de riesgos instantáneos; In favor of: A favor de; Stratified hazard ratio for the ITT-WT; unstratified hazard ratio for all other subgroups: Cociente de riesgos instantáneos estratificado para la población del análisis por intención de tratar (IDT) sin mutación de EGFR o ALK; cociente de riesgos instantáneos no estratificado para el resto de subgrupos.

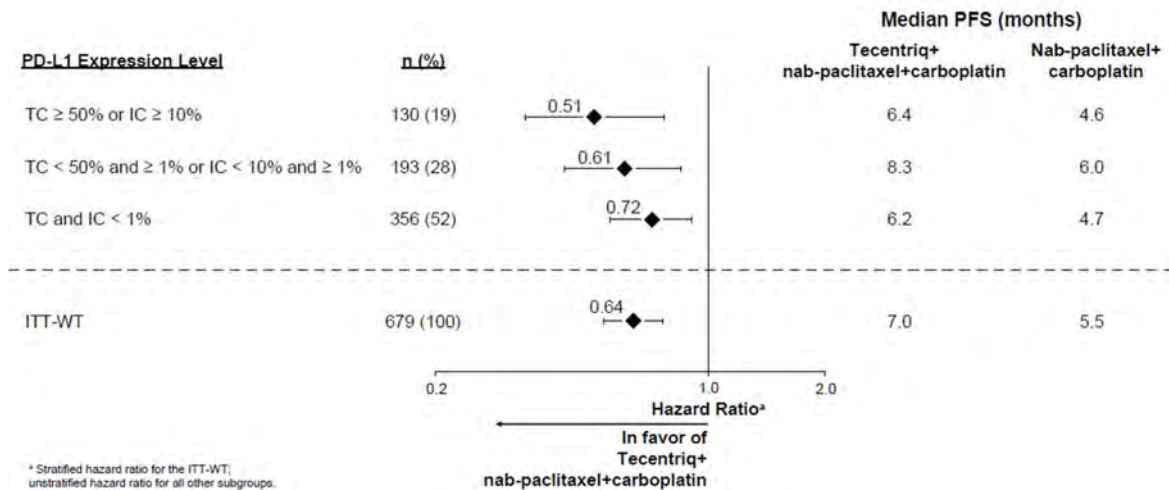
REF.: RF1130138/19 REG.ISP N°B-2794/20
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TECENTRIQ CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 1200 mg/20mL

Figura 8: Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia sin progresión (estudio IMpower130)



Probability of Progression-Free Survival = Probabilidad de supervivencia sin progresión; carboplatin: carboplatino; Time (months) = Tiempo (meses); No. of patients at risk = N.º de pacientes en riesgo.

Figura 9: Diagrama de bosque de la supervivencia sin progresión por expresión de PD-L1 (estudio IMpower130)



Median PFS (months): Mediana de la SVSP (meses); PD-L1 Expression Level: Grado de expresión de PD-L1; TC: CT; IC: CI; ITT-WT: población del análisis por intención de tratar (IDT) sin mutación de EGFR o ALK; carboplatin: carboplatino; Hazard Ratio: Cociente de riesgos instantáneos; In favor of: A favor de; Stratified

REF.: RF1130138/19 REG.ISP N°B-2794/20
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TECENTRIQ CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 1200 mg/20mL

hazard ratio for the ITT-WT; unstratified hazard ratio for all other subgroups: Cociente de riesgos instantáneos estratificado para la población del análisis por intención de tratar (IDT) sin mutación de EGFR o ALK; cociente de riesgos instantáneos no estratificado para el resto de subgrupos.

En este estudio también se evaluaron el funcionamiento físico y los síntomas relacionados con el tratamiento percibidos por los pacientes, usando para ello los cuestionarios QLC-C30 y QLC-LC13 de la EORTC. Por término medio, los pacientes que recibieron Tecentriq con nab-paclitaxel y carboplatino refirieron un nivel elevado de funcionamiento y la ausencia de un empeoramiento clínicamente significativo de los síntomas relacionados con el tratamiento. No hubo diferencias en el retraso de síntomas relacionados con el pulmón (disnea, tos y dolor torácico); sin embargo, los pacientes que recibieron Tecentriq, nab-paclitaxel y carboplatino notificaron menos empeoramiento de estos síntomas a lo largo del tiempo.

CPM-EE en 1L

IMpower133

Se llevó a cabo un estudio de fase I/III, aleatorizado, multicéntrico, con enmascaramiento doble y comparativo con placebo, el estudio GO30081 (IMpower133), para evaluar la eficacia y la seguridad de Tecentriq en combinación con carboplatino y etopósido en pacientes con cáncer pulmonar microcítico en estadio de extensión (CPM-EE) sin tratamiento previo con quimioterapia. Un total de 403 pacientes fueron asignados aleatoriamente, en una proporción 1:1, a recibir alguno de los esquemas terapéuticos que se describen en la tabla 10. La aleatorización se estratificó en función del sexo, el estado funcional según la escala del ECOG y la presencia de metástasis encefálicas.

En este estudio se excluyó a los pacientes con metástasis en el SNC activas o no tratadas; antecedentes de enfermedad autoinmunitaria; administración de vacunas de microorganismos vivos atenuados en las 4 semanas anteriores a la aleatorización; y administración de medicamentos inmunodepresores sistémicos en la semana anterior a la aleatorización. Se llevaron a cabo evaluaciones tumorales cada 6 semanas durante las 48 primeras semanas después del día 1 del ciclo 1, y a partir de entonces cada 6 semanas. Los pacientes tratados después de la progresión del cáncer fueron evaluados cada 6 semanas hasta la retirada del tratamiento.

REF.: RF1130138/19 REG.ISP N°B-2794/20
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TECENTRIQ CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 1200 mg/20mL

Tabla 10 Esquema de tratamiento intravenoso en el estudio IMpower133

Esquema de tratamiento	Inducción (4 ciclos de 21 días)	Mantenimiento (ciclos de 21 días)
A	Tecentriq (1200 mg) ^a + carboplatino (ABC 5) ^b + etopósido (100 mg/m ²) ^{b, c}	Tecentriq (1200 mg) ^a
B	Placebo + carboplatino (ABC 5) ^b + etopósido (100 mg/m ²) ^{b, c}	Placebo

^a Tecentriq se administra hasta la pérdida del beneficio clínico según la evaluación del investigador.

^b El carboplatino y el etopósido se administran hasta completar 4 ciclos o hasta la progresión del cáncer o la aparición de toxicidad inaceptable (lo que antes suceda).

^c El etopósido se administra los días 1, 2 y 3 de cada ciclo.

Las características demográficas y las características iniciales de la enfermedad en la población del análisis principal estaban adecuadamente equilibradas entre los grupos de tratamiento. La mediana de la edad era de 64 años (intervalo: 26-90 años). La mayoría de los pacientes eran varones (65 %), de raza blanca (80 %) y fumadores o exfumadores (97 %), y el 9 % tenían metástasis encefálicas. El estado funcional según la escala del ECOG era de 0 (35 %) o 1 (65 %).

En el momento en que se realizó el análisis principal, la mediana del seguimiento de la supervivencia de los pacientes era de 13,9 meses. Los resultados fundamentales se resumen en la tabla 11. En las figuras 10 y 11 se presentan las curvas de Kaplan-Meier de la SVG y la SVSP.

Tabla 11 Resumen de los datos relativos a la eficacia obtenidos en el estudio IMpower133

Variables clave de valoración de la eficacia	Grupo A (Tecentriq + carboplatino + etopósido)	Grupo B (Placebo + carboplatino + etopósido)
<i>Variables principales de valoración</i>		
<i>Análisis de la SVG</i>	<i>n</i> = 201	<i>n</i> = 202
N.º de fallecimientos (%)	104 (51,7 %)	134 (66,3 %)
Mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición del evento (meses)	12,3	10,3
IC95 %	(10,8-15,9)	(9,3-11,3)

REF.: RF1130138/19 REG.ISP N°B-2794/20
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TECENTRIQ CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 1200 mg/20mL

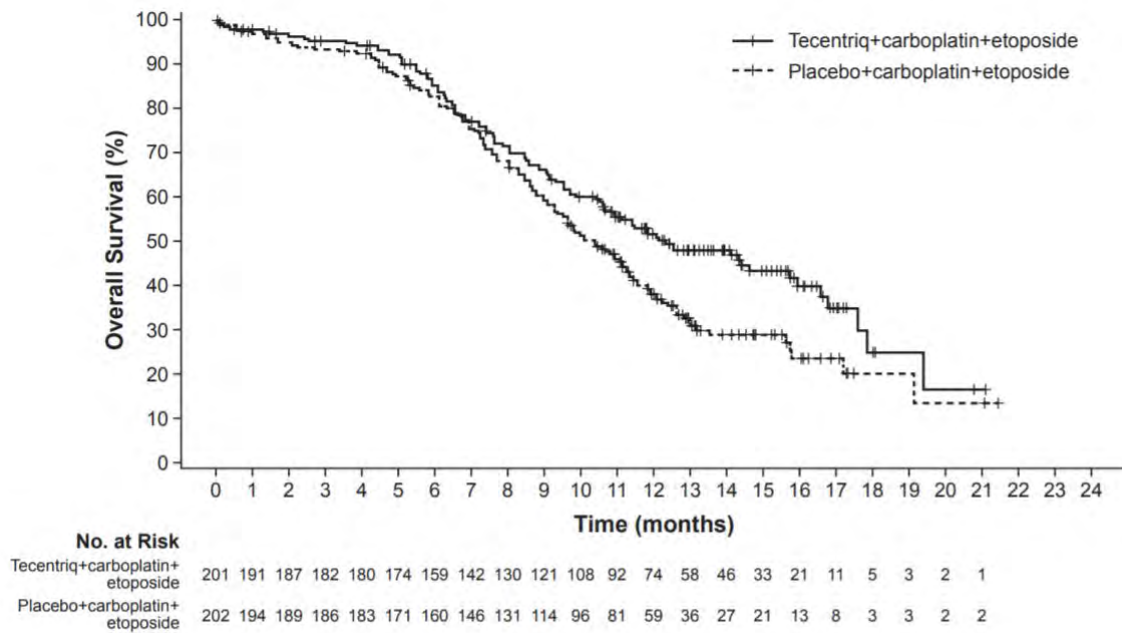
Variables clave de valoración de la eficacia	Grupo A (Tecentriq + carboplatino + etopósido)	Grupo B (Placebo + carboplatino + etopósido)
Cociente de riesgos instantáneos estratificado [‡] (IC95 %)	0,70 (0,54-0,91)	
Valor de <i>p</i>	0,0069	
SVG a los 12 meses (%)	51,7	38,2
<i>SVSP evaluada por el investigador (criterios RECIST, versión 1.1)</i>	<i>n</i> = 201	<i>n</i> = 202
N.º de eventos (%)	171 (85,1 %)	189 (93,6 %)
Mediana de la duración de la SVSP (meses)	5,2	4,3
IC95 %	(4,4-5,6)	(4,2-4,5)
Cociente de riesgos instantáneos estratificado [‡] (IC95 %)	0,77 (0,62-0,96)	
Valor de <i>p</i>	0,0170	
SVSP a los 6 meses (%)	30,9	22,4
SVSP a los 12 meses (%)	12,6	5,4
<i>Variables secundarias de valoración</i>		
<i>TRO evaluada por el investigador (criterios RECIST, versión 1.1)</i>	<i>n</i> = 201	<i>n</i> = 202
N.º de pacientes con respuesta (%)	121 (60,2 %)	130 (64,4 %)
IC95 %	(53,1-67,0)	(57,3-71,0)
N.º de pacientes con respuesta completa (%)	5 (2,5 %)	2 (1,0 %)
N.º de pacientes con respuesta parcial (%)	116 (57,7 %)	128 (63,4 %)
<i>DR evaluada por el investigador (criterios RECIST, versión 1.1)</i>	<i>n</i> = 121	<i>n</i> = 130
Mediana en meses	4,2	3,9
IC95 %	(4,1-4,5)	(3,1-4,2)

DR: duración de la respuesta; IC: intervalo de confianza; RECIST: criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos (versión 1.1); SVG: supervivencia global; SVSP: supervivencia sin progresión; TRO: tasa de respuesta objetiva.

[‡] Estratificación en función del sexo y del estado funcional según la escala del ECOG

REF.: RF1130138/19 REG.ISP N°B-2794/20
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TECENTRIQ CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 1200 mg/20mL

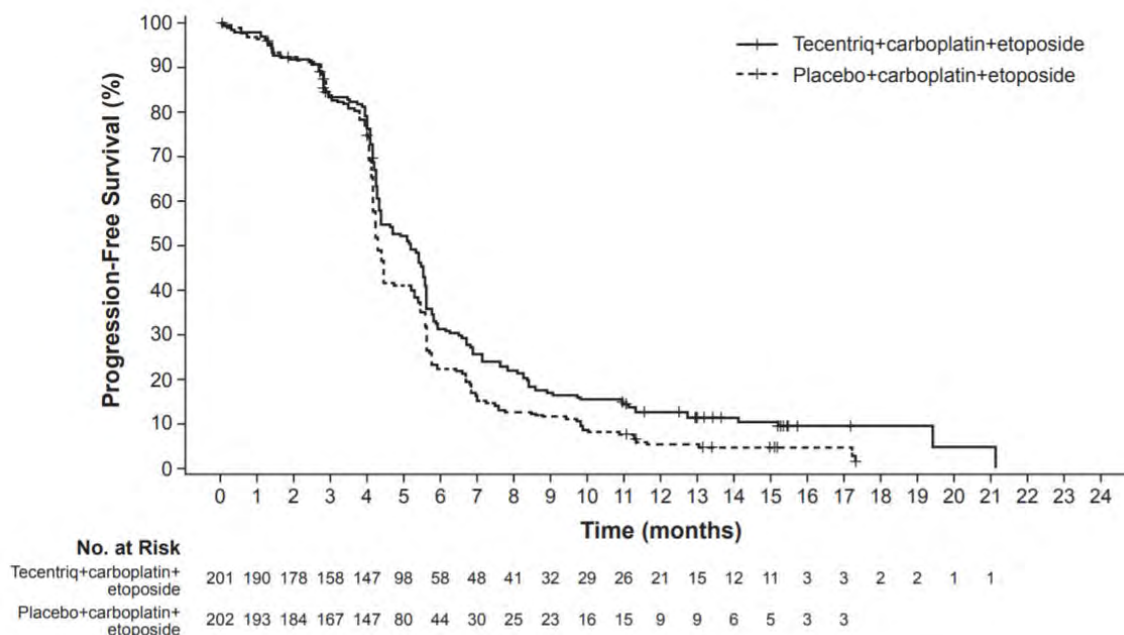
Figura 10: Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia global (estudio IMpower133)



Overall Survival: Supervivencia global; Time (months): Tiempo (meses); carboplatin: carboplatino; etoposide: etopósido; No. of patients at risk: N.º de pacientes en riesgo.

REF.: RF1130138/19 REG.ISP N°B-2794/20
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TECENTRIQ CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 1200 mg/20mL

Figura 11: Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia sin progresión (estudio IMpower133)



Progression-Free Survival: Supervivencia sin progresión; Time (months): Tiempo (meses); No. of patients at risk: N.º de pacientes en riesgo; carboplatin: carboplatino; etoposide: etopósido.

En este estudio también se realizó un análisis exploratorio de las variaciones medias de la puntuación, respecto al inicio del estudio, de los síntomas percibidos por los pacientes, el funcionamiento físico y la calidad de vida relacionada con la salud (que se determinaron usando los cuestionarios QLC-C30 y QLC-LC13 de la EORTC). Por término medio, los pacientes que recibieron Tecentriq con carboplatino y etopósido refirieron mejorías notables y más tempranas de los síntomas relacionados con el cáncer pulmonar (por ejemplo: tos, dolor torácico, disnea). Pacientes en ambos brazos reportaron mejoras inmediatas en el funcionamiento físico y la habilidad de trabajar o hacer actividades cotidianas luego del comienzo del estudio. Las variaciones de los síntomas relacionados con el tratamiento (por ejemplo: diarrea, náuseas y vómitos, úlceras bucales, neuropatía periférica) fueron similares en ambos grupos durante todo el periodo de inducción y en la mayoría de las visitas hasta la semana 54. En general, los pacientes tratados con Tecentriq, carboplatino y etopósido presentaron mejorías más pronunciadas y duraderas de la calidad de vida relacionada con la salud (con aumentos de la puntuación ≥ 10 puntos en la mayoría de las visitas hasta la semana 48) en comparación con los pacientes que recibieron el placebo,

REF.: RF1130138/19 REG.ISP N°B-2794/20
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TECENTRIQ CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 1200 mg/20mL

carboplatino y etopósido, que refirieron mejorías nominales (aumentos de la puntuación <10 puntos) en la mayoría de las visitas de tratamiento del estudio.

CPNM tratado en 2L

OAK

El estudio GO28915 (OAK), un ensayo de fase III multicéntrico, internacional, aleatorizado y sin enmascaramiento, se llevó a cabo para evaluar la eficacia y la seguridad de Tecentriq en comparación con el docetaxel en pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico que habían sufrido una progresión mientras recibían un esquema terapéutico con un derivado del platino o después de este. Se incluyó a un total de 1225 pacientes; la población del análisis principal estaba formada por los 850 primeros pacientes aleatorizados. Los pacientes aptos para participar fueron estratificados según el nivel de expresión del PD-L1 en las células inmunitarias (CI) infiltrantes de tumores, el número de esquemas de quimioterapia previos y las características histológicas. Se asignó aleatoriamente a los pacientes, en una proporción 1:1, al tratamiento con Tecentriq o con docetaxel. En este estudio se excluyó a los pacientes con antecedentes de enfermedades autoinmunitarias, metástasis encefálicas activas o dependientes de corticosteroides, administración de una vacuna de microorganismos vivos atenuados en los 28 días anteriores a la inclusión, administración de inmunostimulantes sistémicos en las 4 semanas anteriores o de inmunodepresores sistémicos en las 2 semanas anteriores a la inclusión. Se realizaron evaluaciones de los tumores cada 6 semanas durante las 36 primeras semanas, y posteriormente cada 9 semanas. En las muestras tumorales, se evaluó prospectivamente la expresión del PD-L1 en células tumorales (CT) y en CI; los resultados se usaron para definir los subgrupos de expresión del PD-L1 para los análisis descritos a continuación.

Las características demográficas y nosológicas al inicio del estudio en la población del análisis principal estaban bien equilibradas entre los grupos de tratamiento. La mediana de la edad fue de 64 años (intervalo: 33-85) y el 61 % de los pacientes eran varones. La mayoría (70 %) de los pacientes eran de raza blanca. Aproximadamente tres cuartas partes de los pacientes tenían un tumor no escamoso (74 %), el 10 % tenían una mutación conocida del EGFR, el 0,2 % tenían reordenamientos conocidos de *ALK*, el 10 % tenían metástasis en el SNC al inicio del estudio y la mayoría de los pacientes eran fumadores o exfumadores (82 %). El estado general según la escala del ECOG al inicio del estudio era de 0 (37 %) o 1 (63 %). El 75 % de los pacientes habían recibido anteriormente un solo esquema de quimioterapia con un derivado del platino.

Se administró Tecentriq en una dosis fija de 1200 mg, mediante perfusión i.v., cada 3 semanas. No se permitió reducir la dosis. Se trató a los pacientes hasta que el investigador consideró que ya no se obtenían beneficios clínicos. El docetaxel se administró en dosis de 75 mg/m² mediante perfusión i.v. el día 1 de cada ciclo de 21 días hasta la

REF.: RF1130138/19 REG.ISP N°B-2794/20
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TECENTRIQ CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 1200 mg/20mL

progresión tumoral. En lo que respecta a todos los pacientes tratados, la mediana de la duración del tratamiento fue de 2,1 meses en el grupo del docetaxel y de 3,4 meses en el grupo de Tecentriq.

La variable de valoración principal de la eficacia fue la SVG. Los resultados fundamentales de este estudio, con una mediana de la duración del seguimiento de la supervivencia de 21 meses, se resumen en la tabla 12. Las curvas de Kaplan-Meier de la SVG en la población del análisis por intención de tratar se presentan en la figura 12. La figura 13 resume los resultados de la SVG en la población del análisis por intención de tratar y los subgrupos de

REF.: RF1130138/19 REG.ISP N°B-2794/20
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TECENTRIQ CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 1200 mg/20mL

expresión del PD-L1, que evidencian un beneficio en cuanto a la SVG con Tecentriq en todos los subgrupos, incluidos los de expresión del PD-L1 <1 % en las CT y las CI.

Tabla 12 Resumen de la eficacia en la población del análisis principal (OAK)

REF.: RF1130138/19 REG.ISP N°B-2794/20
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TECENTRIQ CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 1200 mg/20mL

Variables de valoración de la eficacia	Tecentriq	Docetaxel
<i>Variable de valoración principal de la eficacia</i>		
SVG		
Todos los pacientes, independientemente de su estado respecto al PD-L1*	<i>n</i> = 425	<i>n</i> = 425
N.º de fallecimientos (%)	271 (64 %)	298 (70 %)
Mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición del evento (meses)	13,8	9,6
IC95 %	(11,8-15,7)	(8,6-11,2)
Cociente de riesgos instantáneos estratificado [‡] (IC95 %)	0,73 (0,62-0,87)	
Valor de <i>p</i> **	0,0003	
SVG a los 12 meses (%)	218 (55 %)	151 (41 %)
SVG a los 18 meses (%)	157 (40 %)	98 (27 %)
Expresión del PD-L1 ≥1 % en las CT o las CI		
Todos los pacientes, independientemente de su estado respecto al PD-L1*	<i>n</i> = 241	<i>n</i> = 222
N.º de fallecimientos (%)	151 (63 %)	149 (67 %)
Mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición del evento (meses)	15,7	10,3
IC95 %	(12,6-18,0)	(8,8-12,0)
Cociente de riesgos instantáneos estratificado (IC95 %)	0,74 (0,58-0,93)	
Valor de <i>p</i> **	0,0102	
SVG a los 12 meses (%)	58 %	43 %
SVG a los 18 meses (%)	44 %	29 %
<i>VARIABLES DE VALORACIÓN SECUNDARIAS</i>		
<i>SVSP evaluada por el investigador (criterios RECIST, versión 1.1)</i>		
Todos los pacientes, independientemente de su estado respecto al PD-L1*	<i>n</i> = 425	<i>n</i> = 425
N.º de eventos (%)	380 (89 %)	375 (88 %)

REF.: RF1130138/19 REG.ISP N°B-2794/20
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TECENTRIQ CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 1200 mg/20mL

Variables de valoración de la eficacia	Tecentriq	Docetaxel
Mediana de la duración de la SVSP (meses)	2,8	4,0
IC95 %	(2,6-3,0)	(3,3-4,2)
Cociente de riesgos instantáneos estratificado (IC95 %)	0,95 (0,82-1,10)	
<i>TRG evaluada por el investigador (criterios RECIST, versión 1.1)</i>		
Todos los pacientes, independientemente de su estado respecto al PD-L1	<i>n</i> = 425	<i>n</i> = 425
N.º de pacientes con respuesta (%)	58 (14 %)	57 (13 %)
IC95 %	(10,5-17,3)	(10,3-17,0)
<i>DR evaluada por el investigador (criterios RECIST, versión 1.1)</i>		
Todos los pacientes, independientemente de su estado respecto al PD-L1	<i>n</i> = 58	<i>n</i> = 57
Mediana en meses	16,3	6,2
IC95 %	(10,0-NE)	(4,9-7,6)

CI: células inmunitarias infiltrantes de tumores; CT: células tumorales; DR: duración de la respuesta; IC: intervalo de confianza; NE: no estimable; RECIST: criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos

REF.: RF1130138/19 REG.ISP N°B-2794/20
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TECENTRIQ CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 1200 mg/20mL

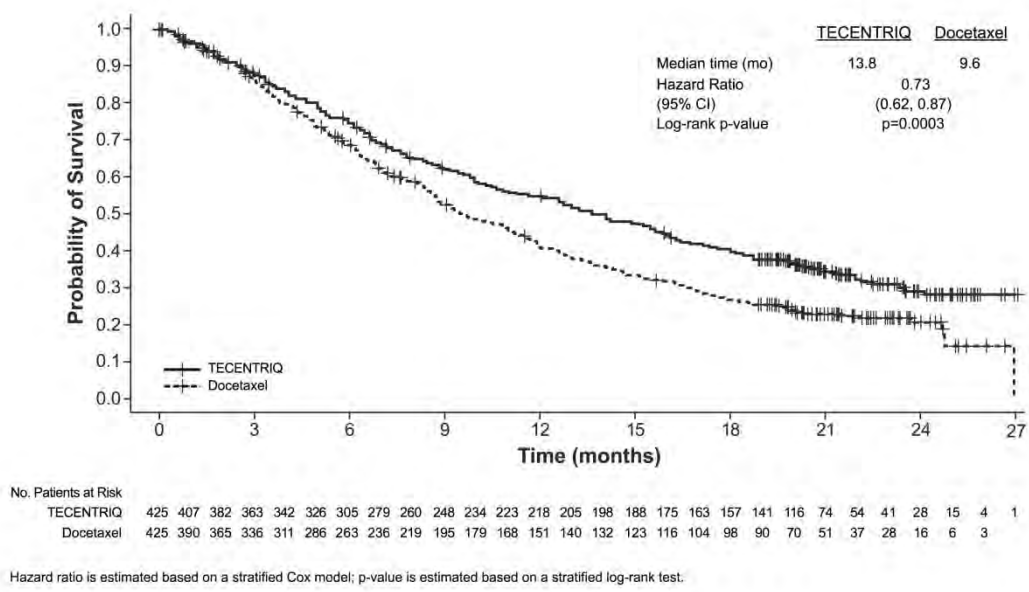
(versión 1.1); SVG: supervivencia global; SVSP: supervivencia sin progresión; TRG: tasa de respuesta global u objetiva.

* Con todos los pacientes se hace referencia a la población del análisis principal, formada por los 850 primeros pacientes aleatorizados.

† Estratificado según la expresión del PD-L1 en las CI, el número de esquemas de quimioterapia previos y las características histológicas.

** Según la prueba de la prueba del orden logarítmico estratificada.

Figura 12 Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia global en la población del análisis principal (todos los pacientes, independientemente de su estado respecto al PD-L1) (OAK)

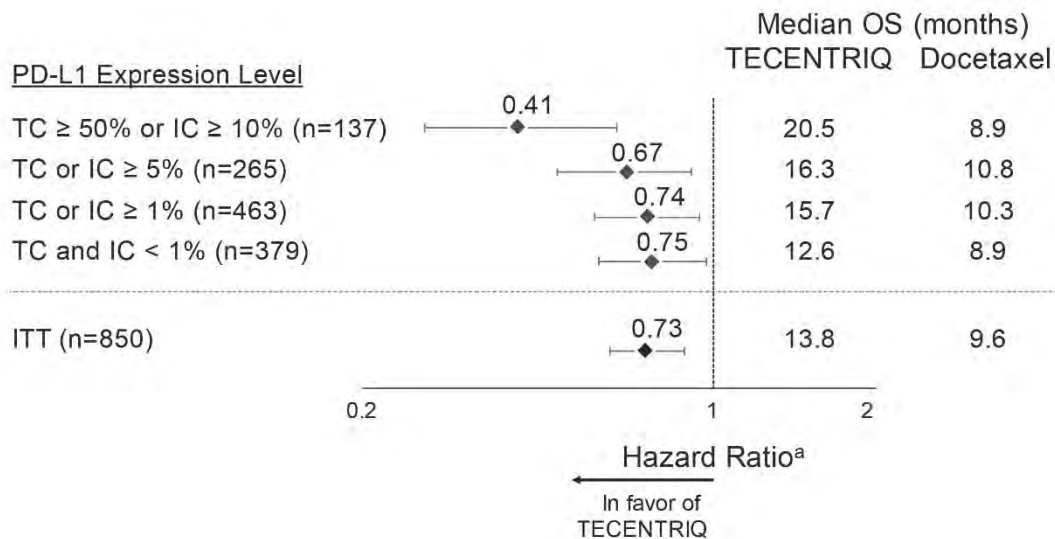


De arriba abajo: Median time (mo): Mediana del tiempo (meses); Hazard ratio: Cociente de riesgos instantáneos; (95% CI): (IC95 %); Long-rank p value: Valor de p (prueba del orden logarítmico); Probability of Survival: Probabilidad de supervivencia; Time (months): Tiempo (meses); No. Patients at Risk: N.º de pacientes en riesgo.

El cociente de riesgos instantáneos se ha calculado basándose en un modelo de Cox estratificado; el valor de p se ha calculado basándose en una prueba del orden logarítmico estratificada.

Figura 13 Diagrama de bosque de la supervivencia global según la expresión del PD-L1 en la población del análisis principal (OAK)

REF.: RF1130138/19 REG.ISP N°B-2794/20
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TECENTRIQ CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 1200 mg/20mL



^aStratified HR for ITT and TC or IC ≥ 1%. Unstratified HR for other subgroups.

De arriba abajo: Median OS (months): Mediana de la SVG (meses); Hazard ratio = cociente de riesgos instantáneos; PD-L1 Expression Level: Nivel de expresión del PD-L1; TC ≥50% or IC ≥10%: CT ≥50 % o CI ≥10 %; TC or IC ≥5%: CT o CI ≥5 %; TC or IC ≥1%: CT o CI ≥1 %; TC and IC < 1%: CT y CI <1 %; In favor of TECENTRIQ: A favor de Tecentriq.

^a Cociente de riesgos instantáneos (HR) estratificado por intención de tratar y expresión del PD-L1 ≥1 % en CT o CI. HR no estratificado en el resto de subgrupos.

Se observó una mejoría de la SVG con Tecentriq en comparación con el docetaxel en pacientes con CPNM no epidermoide (cociente de riesgos instantáneos [HR] de 0,73; IC95 %: 0,60-0,89; mediana de la SVG de 15,6 frente a 11,2 meses con Tecentriq y docetaxel, respectivamente) y en pacientes con CPNM epidermoide (HR de 0,73; IC95 %: 0,54-0,98; mediana de la SVG de 8,9 frente a 7,7 meses con Tecentriq y docetaxel, respectivamente). La mejoría de la SVG observada se demostró sistemáticamente en todos los subgrupos de pacientes, incluidos los que tenían metástasis encefálicas al inicio del estudio (HR de 0,54; IC95 %: 0,31-0,94; mediana de la SVG de 20,1 frente a 11,9 meses con Tecentriq y docetaxel, respectivamente) y los pacientes que nunca habían fumado (HR de 0,71; IC95 %: 0,47-1,08; mediana de la SVG de 16,3 frente a 12,6 meses con Tecentriq y docetaxel, respectivamente). Sin embargo, los pacientes con mutaciones del EGFR no mostraron una mayor SVG con Tecentriq en comparación con el docetaxel (HR de 1,24;

REF.: RF1130138/19 REG.ISP N°B-2794/20
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TECENTRIQ CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 1200 mg/20mL

IC95 %: 0,71-2,18; mediana de la SVG de 10,5 frente a 16,2 meses con Tecentriq y docetaxel, respectivamente).

Se observó una prolongación del tiempo hasta el empeoramiento del dolor torácico notificado por los pacientes, medido mediante el cuestionario QLQ-LC13 de la EORTC, al utilizar Tecentriq en comparación con el docetaxel (HR 0,71, IC95 %: 0,49-1,05; mediana no alcanzada en ninguno de los dos grupos). El tiempo transcurrido hasta el empeoramiento de otros síntomas del cáncer pulmonar (es decir, tos, disnea y dolor de brazo u hombro), determinado mediante el cuestionario QLQ-LC13 de la EORTC, fue similar con Tecentriq y con docetaxel. La media de las puntuaciones en la evaluación global de salud y de la actividad (es decir, estado físico, de rol, social, emocional y cognitivo), determinadas mediante el cuestionario QLQ-C30 de la EORTC, no mostró un empeoramiento clínicamente significativo a lo largo del tiempo en ningún grupo de tratamiento, lo que apunta al mantenimiento en el tiempo de la calidad de vida relacionada con la salud y la actividad notificada por los pacientes en lo que respecta a los pacientes que seguían bajo tratamiento.

POPLAR

Se realizó un estudio comparativo de fase II multicéntrico, internacional, aleatorizado y sin enmascaramiento, el estudio GO28753 (POPLAR), en pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico. La variable de valoración principal de la eficacia era la supervivencia global. Se asignó aleatoriamente a un total de 287 pacientes, en una proporción 1:1, al tratamiento con Tecentriq o con docetaxel. La aleatorización se estratificó según el nivel de expresión del PD-L1 en las CI, el número de esquemas de quimioterapia previos y las características histológicas. En un análisis actualizado —con un total de 200 fallecimientos observados y una mediana del seguimiento de la supervivencia de 22 meses—, la mediana de la SVG fue de 12,6 meses en los pacientes tratados con Tecentriq, en comparación con 9,7 meses en los tratados con docetaxel (HR de 0,69; IC95 %: 0,52-0,92). La TRG fue del 15,3 % frente al 14,7 %, y la mediana de la DR fue de 18,6 meses frente a 7,2 meses con Tecentriq frente al docetaxel, respectivamente.

CMTN en 1L **IMpassion130**

Se llevó a cabo un estudio de fase III aleatorizado, comparativo con placebo, con enmascaramiento doble y dos grupos, el estudio WO29522 (IMpassion130), para evaluar la eficacia y la seguridad de Tecentriq en combinación con nab-paclitaxel en pacientes con CMTN inoperable localmente avanzado o metastásico que no habían recibido previamente quimioterapia para el cáncer metastásico. Se incluyó a un total de 902 pacientes, a los que se estratificó en función de la presencia de metástasis hepáticas, del tratamiento anterior con taxanos y de la expresión de PD-L1 en las células inmunitarias infiltrantes de tumores (CI). Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir infusiones i.v. de Tecentriq (840 mg) o de placebo los días 1 y 15 de cada ciclo de 28 días, más nab-paclitaxel (100 mg/m²) administrado en infusión i.v. los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días. Los

REF.: RF1130138/19 REG.ISP N°B-2794/20
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TECENTRIQ CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 1200 mg/20mL

pacientes recibieron tratamiento hasta la progresión radiográfica del cáncer según la versión 1.1 de los criterios RECIST o hasta la aparición de toxicidad inaceptable. El tratamiento con Tecentriq podía mantenerse cuando se dejaba de administrar nab-paclitaxel debido a la aparición de toxicidad inaceptable.

Se excluyó a los pacientes con antecedentes de enfermedad autoinmunitaria; administración de vacunas de microorganismos vivos atenuados en las 4 semanas anteriores a la aleatorización; administración de fármacos inmunoestimulantes sistémicos en las 4 semanas anteriores a la aleatorización o de inmunodepresores sistémicos en las 2 semanas anteriores a la aleatorización; y metástasis encefálicas no tratadas o dependientes de los corticosteroides. Se llevaron a cabo evaluaciones tumorales cada 8 semanas (\pm 1 semana) durante los 12 primeros meses después del día 1 del ciclo 1, y a partir de entonces cada 12 semanas (\pm 1 semana).

Las características demográficas y las características iniciales de la enfermedad en la población del estudio estaban adecuadamente equilibradas entre los grupos de tratamiento. La mayoría de los pacientes eran mujeres (99,6 %). El 67,5 % de los pacientes eran blancos, el 17,8 % eran asiáticos, el 6,5 % eran negros y el 4,4 % eran indios norteamericanos o nativos de Alaska. La mediana de la edad era de 55 años (intervalo: 20-86). Al inicio del estudio, el estado funcional según la escala del ECOG era de 0 (58,4 %) o 1 (41,3 %). En conjunto, el 41 % de los pacientes incluidos en el estudio tenían una expresión de PD-L1 \geq 1 %, el 27 % tenían metástasis hepáticas y el 7 % presentaban metástasis encefálicas al inicio. Aproximadamente la mitad de los pacientes habían recibido un taxano (51 %) o una antraciclina (54 %) como tratamiento (neo)adyuvante. Las características demográficas de los pacientes y las características iniciales del tumor en la población con una expresión de PD-L1 \geq 1 % fueron generalmente representativas de la población de estudio más amplia.

En la tabla 13 y en la figura 14 se resumen la SVSP, la TRG y la DR correspondientes a los pacientes con expresión de PD-L1 \geq 1 %, con una mediana del seguimiento de la supervivencia de 13 meses. Además, se observó una mejoría de la SVSP en subgrupos.

Se llevó a cabo un análisis de la SVG actualizada, con una mediana de seguimiento de 18 meses. Los resultados relativos a la SVG se presentan en la tabla 13 y la figura 15.

Tabla 13 Resumen de los datos relativos a la eficacia en pacientes con expresión de PD-L1 \geq 1 % (IMpassion130)

Variables clave de valoración de la eficacia	Tecentriq + nab-paclitaxel	Placebo + nab-paclitaxel
<i>Variables principales de valoración</i>		
<i>SVSP evaluada por el investigador (criterios RECIST, versión 1.1)</i>	<i>n</i> = 185	<i>n</i> = 184
N.º de eventos (%)	138 (74,6 %)	157 (85,3 %)
Mediana de la duración de la SVSP (meses)	7,5	5,0

REF.: RF1130138/19 REG.ISP N°B-2794/20
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TECENTRIQ CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 1200 mg/20mL

IC95 %	(6,7-9,2)	(3,8-5,6)
Cociente de riesgos instantáneos estratificado [‡] (IC95 %)	0,62 (0,49-0,78)	
Valor de p^1	<0,0001	
SVSP a los 12 meses (%)	29,1	16,4
Análisis provisional de la SVG	$n = 185$	$n = 184$
N.º de fallecimientos (%)	94 (50,8 %)	110 (59,8 %)
Mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición del evento (meses)	25,0	18,0
IC95 %	(19,6-30,7)	(13,6-20,1)
Cociente de riesgos instantáneos estratificado [‡] (IC95 %)	0,71 (0,54, 0,93)	
Valor de $p^{1,2}$	0,0133	
Variables secundarias de valoración		
TRO evaluada por el investigador (criterios RECIST, versión 1.1)	$n = 185$	$n = 183$
N.º de pacientes con respuesta (%)	109 (58,9 %)	78 (42,6 %)
IC95 %	(51,5-66,1)	(35,4-50,1)
N.º de pacientes con respuesta completa (%)	19 (10,3 %)	2 (1,1 %)
N.º de pacientes con respuesta parcial (%)	90 (48,6 %)	76 (41,5 %)
N.º de pacientes con cáncer estable	38 (20,5 %)	49 (26,8 %)

REF.: RF1130138/19 REG.ISP N°B-2794/20
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TECENTRIQ CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 1200 mg/20mL

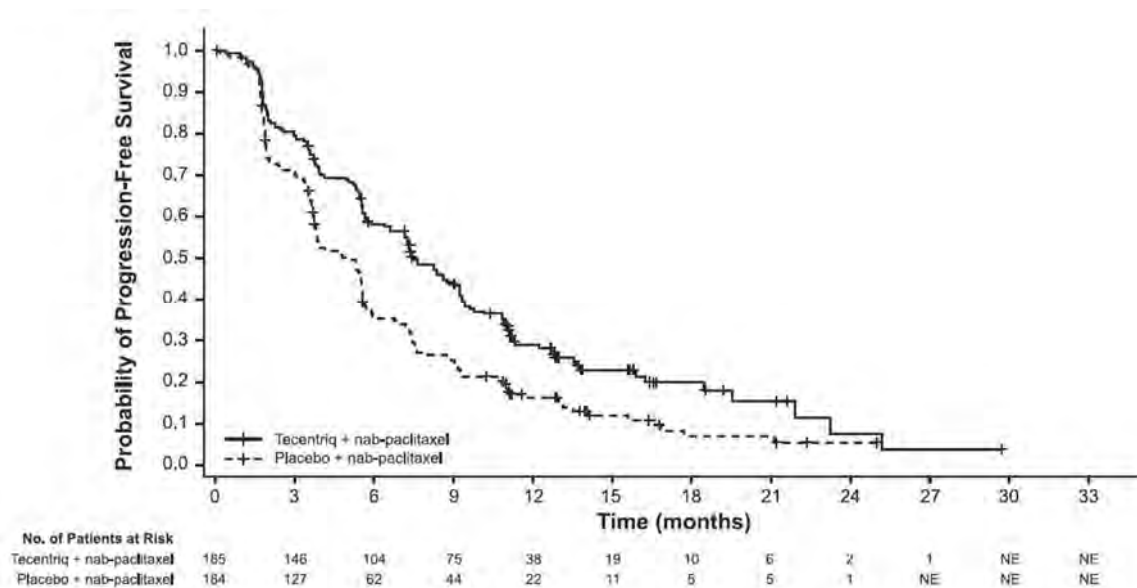
R evaluada por el investigador	<i>n</i> = 109	<i>n</i> = 78
Mediana en meses	8,5	5,5
IC95 %	(7,3-9,7)	(3,7-7,1)
Cociente de riesgos instantáneos no estratificado (IC95 %)	0,60 (0,43-0,86)	

¹ Según la prueba del orden logarítmico estratificada

² No se realizaron comparaciones formales de la SVG entre los grupos de tratamiento en pacientes con expresión de PD-L1 ≥1 %, según la jerarquía de análisis preespecificada.

‡ Estratificado en función de la presencia de metástasis hepáticas y del tratamiento previo con taxanos
 DR: duración de la respuesta; IC: intervalo de confianza; NE: no estimable; RECIST: criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos (versión 1.1); SVG: supervivencia global; SVSP: supervivencia sin progresión; TRO: tasa de respuesta objetiva.

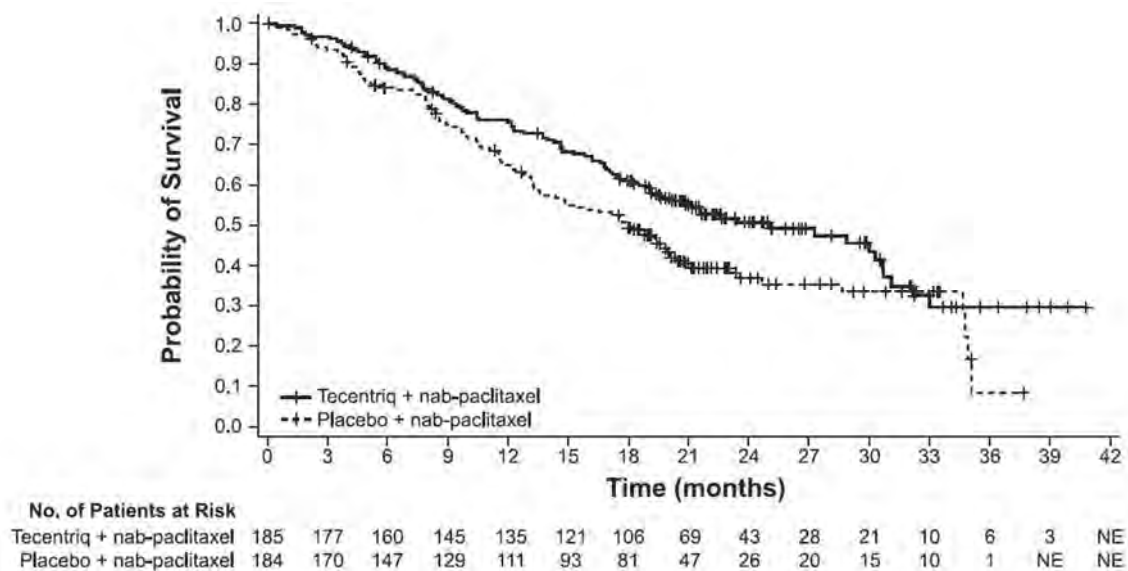
Figura 14: Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia sin progresión en pacientes con expresión de PD-L1 ≥1 % (IMpassion130)



Probability of Progression-Free Survival = Probabilidad de supervivencia sin progresión; Time (months) = Tiempo (meses); No. of patients at risk = N.º de pacientes en riesgo.

REF.: RF1130138/19 REG.ISP N°B-2794/20
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TECENTRIQ CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 1200 mg/20mL

Figura 15: Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia global en pacientes con expresión de PD-L1 ≥ 1 % (IMpassion130)



Probability of Survival = Probabilidad de supervivencia; Time (months) = Tiempo (meses); No. of patients at risk = N.º de pacientes en riesgo.

Las variables de valoración percibidas por los pacientes, que se midieron mediante el cuestionario QLQ-C30 de la EORTC, indican que los pacientes mantuvieron el estado de salud general y la calidad de vida relacionada con la salud, el funcionamiento físico y el funcionamiento de rol mientras recibían tratamiento. No se observaron diferencias en el tiempo transcurrido hasta que se produjo un deterioro ≥ 10 puntos en la calidad de vida relacionada con la salud (HR: 0,94; IC95 %: 0,69-1,28), el funcionamiento físico (HR: 1,02; IC95 %: 0,76-1,37) o el funcionamiento de rol (HR: 0,77; IC95 %: 0,57-1,04) entre los dos grupos. Al inicio del estudio, las puntuaciones medias de la calidad de vida relacionada con la salud (67,5 con Tecentriq y nab-paclitaxel frente a 65,0 con placebo y nab-paclitaxel), el funcionamiento físico (82,7 frente a 79,4) y el funcionamiento de rol (73,6 frente a 71,7) fueron similares en ambos grupos; también fueron comparables durante todo el transcurso del tratamiento. En los dos grupos, la calidad de vida relacionada con la salud, el funcionamiento físico y el funcionamiento de rol se mantuvieron estables durante el tratamiento, sin que se observaran variaciones clínicamente significativas (una diferencia de ≥ 10 puntos respecto a la puntuación media inicial).

3.1.3 Inmunogenicidad

Como ocurre con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de una respuesta inmunitaria al atezolizumab. En múltiples estudios de fase III, el 13,1-38,5 % de los pacientes desarrollaron anticuerpos antiterapéuticos (AcAT) durante el tratamiento. La presencia de AcAT no pareció tener una repercusión clínicamente importante en la farmacocinética o la seguridad. Aunque se observó cierta variabilidad en todos los estudios,

REF.: RF1130138/19 REG.ISP N°B-2794/20
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TECENTRIQ CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 1200 mg/20mL

en general no pareció que la presencia de AcAT tuviera una repercusión clínicamente importante en la eficacia.

Los resultados de los ensayos de inmunogenicidad dependen en gran medida de varios factores, como la sensibilidad y la especificidad del ensayo, la metodología de análisis, la manipulación de las muestras, el calendario de recogida de las mismas, los tratamientos farmacológicos administrados concomitantemente y las enfermedades preexistentes. Por todo ello, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra Tecentriq con la de anticuerpos contra otros productos puede llevar a conclusiones erróneas.

3.2 PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

La farmacocinética del atezolizumab se ha caracterizado en pacientes de múltiples ensayos clínicos, con dosis de 0,01-20 mg/kg y 1200 mg cada 3 semanas, así como 840 mg cada 2 semanas. La exposición al atezolizumab aumentó de forma proporcional a la dosis en el intervalo de 1-20 mg/kg. Un análisis poblacional que incluyó a 472 pacientes describió la farmacocinética del atezolizumab en el intervalo de dosis de 1-20 mg/kg con un modelo de disposición (distribución, metabolismo y eliminación) bicompartimental lineal con eliminación de primer orden. Según el modelo farmacocinético, la exposición global al atezolizumab administrado en dosis de 840 mg cada 2 semanas, 1200 mg cada 3 semanas y 1680 mg cada 4 semanas son comparables. Un análisis farmacocinético poblacional indica que la situación de equilibrio se alcanza al cabo de 6-9 semanas después de administrar múltiples dosis. El cociente de acumulación sistémica máxima con todos los esquemas posológicos es de 3,3.

Según un análisis de los datos sobre la exposición, la seguridad y la eficacia, los siguientes factores carecen de un efecto clínicamente importante: edad (21-89 años), peso, sexo, presencia de AcAT, concentración de albúmina, masa tumoral, región o etnia, insuficiencia renal, insuficiencia hepática leve, nivel de expresión del PD-L1 o estado general según la escala del ECOG.

3.2.1 Absorción

Tecentriq se administra por perfusión i.v. No se han realizado estudios con otras vías de administración.

3.2.2 Distribución

Un análisis farmacocinético poblacional indica que el volumen de distribución en el compartimiento central (V_1) es de 3,28 l y el volumen de distribución en la situación de equilibrio ($V_{d_{eq}}$) es de 6,91 l en un paciente típico.

3.2.3 Metabolismo

No se ha estudiado directamente el metabolismo de Tecentriq. Los anticuerpos se depuran principalmente por catabolismo.

REF.: RF1130138/19 REG.ISP N°B-2794/20
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TECENTRIQ CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 1200 mg/20mL

3.2.4 Eliminación

Un análisis farmacocinético poblacional indica que el aclaramiento del atezolizumab es de 0,200 l/día y que la semivida de eliminación terminal ($t_{1/2}$) típica es de 27 días

3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales

Población Pediátrica

Los resultados farmacocinéticos de un estudio de fase inicial, multicéntrico, sin enmascaramiento, que se realizó en pacientes pediátricos (menores de 18 años, $n = 69$) y adultos jóvenes (18-30 años, $n = 18$), muestran que el aclaramiento y el volumen de distribución del atezolizumab eran comparables en los pacientes tratados con 15 mg/kg y los pacientes adultos jóvenes que recibieron 1200 mg de atezolizumab cada 3 semanas cuando se normalizó en función del peso corporal; la exposición tendió a ser menor en los pacientes pediátricos a medida que disminuía el peso corporal. Estas diferencias no se asociaron a una reducción de las concentraciones de atezolizumab por debajo de la exposición terapéutica prevista. Los datos sobre los niños menores de 2 años son escasos, por lo que no se pueden formular conclusiones definitivas.

Población Geriátrica

No se han realizado estudios específicos de Tecentriq en pacientes geriátricos. El efecto de la edad en la farmacocinética del atezolizumab se evaluó en un análisis farmacocinético poblacional. No se observó que la edad fuera una variable significativa que influya en la farmacocinética del atezolizumab, según el análisis en pacientes de 21-89 años ($n = 472$), con una mediana de 62 años. No se hallaron diferencias clínicamente importantes en la farmacocinética del atezolizumab entre los pacientes menores de 65 años ($n = 274$), los de 65-75 años ($n = 152$) y los mayores de 75 años ($n = 46$) (v. 2.2.1 *Pautas posológicas especiales*).

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios específicos de Tecentriq en pacientes con insuficiencia renal. En el análisis farmacocinético poblacional, no se encontraron diferencias clínicamente importantes en el aclaramiento del atezolizumab en pacientes con insuficiencia renal leve (filtración glomerular estimada [FGe] de 60-89 ml/min/1,73 m²; $n = 208$) o moderada (FGe de 30-59 ml/min/1,73 m²; $n = 116$) en comparación con los pacientes con función renal normal (FGe ≥ 90 ml/min/1,73 m²; $n = 140$). Solo unos pocos pacientes tenían una insuficiencia renal grave (FGe de 15-29 ml/min/1,73 m²; $n = 8$) (v. 2.2.1 *Pautas posológicas especiales*).

REF.: RF1130138/19 REG.ISP N°B-2794/20
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TECENTRIQ CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 1200 mg/20mL

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios específicos de Tecentriq en pacientes con insuficiencia hepática. En el análisis farmacocinético poblacional, no se encontraron diferencias clínicamente importantes en el aclaramiento del atezolizumab entre los pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina por debajo o en el límite superior de la normalidad [LSN] y AST por encima del LSN o bilirrubina >1,0-1,5 veces por encima del LSN y cualquier valor de AST; $n = 71$) y los pacientes con función hepática normal (bilirrubina y AST por debajo o en el LSN; $n = 401$). No existen datos relativos a pacientes con insuficiencia hepática moderada (bilirrubina >1,5 a 3,0 veces por encima del LSN y cualquier valor de AST) o grave (bilirrubina >3,0 veces por encima del LSN y cualquier valor de AST). La insuficiencia hepática se definió según los criterios de disfunción hepática del *National Cancer Institute (NCI)* (v. 2.2.1 *Pautas posológicas especiales*).

3.3 DATOS NO CLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD

3.3.1 Carcinogenicidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con Tecentriq.

3.3.2 Genotoxicidad

No se han llevado a cabo estudios de mutagenicidad con Tecentriq.

3.3.3 Trastornos de la fertilidad

No se han realizado estudios de la fertilidad con Tecentriq; no obstante, en el estudio de toxicidad crónica se evaluaron los órganos reproductores masculinos y femeninos en el macaco cangrejero. Tecentriq tuvo efecto en los ciclos menstruales de todas las hembras del grupo de la dosis de 50 mg/kg; dicho efecto se caracterizó por un patrón de ciclos irregulares durante la fase de administración y se correlacionó con la ausencia de cuerpos lúteos en los ovarios en la autopsia final; este efecto fue reversible durante el periodo de recuperación, en el que no se administró el fármaco. No se observó ningún efecto en los órganos reproductores masculinos.

3.3.4 Toxicidad para la función reproductora

No se han llevado a cabo estudios de la reproducción o de teratogenicidad con Tecentriq en animales. Está demostrado que la vía de señalización del PD-L1 y el PD-1 es esencial en la tolerancia materno-fetal y en la supervivencia embriofetal durante la gestación. Se prevé que la administración de Tecentriq tenga un efecto adverso en el embarazo y que suponga un riesgo para el feto humano, incluida la embrioletalidad.

3.3.5 Otros

No procede.

REF.: RF1130138/19 REG.ISP N°B-2794/20
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TECENTRIQ CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 1200 mg/20mL

4. DATOS FARMACÉUTICOS

4.1 CONSERVACIÓN

Viales

Consérvese a 2-8 °C.

Tecentriq debe protegerse de la luz.

No debe congelarse. No debe agitarse.

Periodo de validez

Este medicamento no debe usarse después de la fecha de caducidad, indicada con «VEN» en el envase.

La solución para infusión diluida con suero fisiológico debe usarse inmediatamente. Si la solución no se usa de inmediato, puede conservarse hasta 24 horas entre 2-8 °C, u 8 horas a temperatura ambiente (≤ 25 °C)

4.2 INSTRUCCIONES ESPECIALES DE USO, MANIPULACIÓN Y ELIMINACIÓN

Instrucciones para la dilución

Viales con 840 mg

La preparación de Tecentriq debe realizarla un profesional sanitario utilizando una técnica aséptica. Extráiganse 14 ml de concentrado líquido de Tecentriq del vial y dilúyanse en una bolsa de perfusión de 250 ml con solución de cloruro de sodio al 0,9 % hasta alcanzar el volumen de administración necesario. Debe diluirse únicamente con solución de cloruro de sodio al 0,9 % para inyección. Después de la dilución, un ml de solución debe contener aproximadamente 3,2 mg de Tecentriq (840 mg/264 ml).

Viales de 1200 mg

La preparación de Tecentriq debe realizarla un profesional sanitario utilizando una técnica aséptica. Extráiganse 20 ml de concentrado líquido de Tecentriq del vial y dilúyanse con solución de cloruro de sodio al 0,9 % hasta alcanzar el volumen de administración necesario. Debe diluirse únicamente con solución de cloruro de sodio al 0,9 % para inyección. **Después de la dilución, un ml de solución debe contener aproximadamente 4,4 mg de Tecentriq (1200 mg/270 ml).**

REF.: RF1130138/19 REG.ISP N°B-2794/20
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TECENTRIQ CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 1200 mg/20mL

Este medicamento no debe mezclarse con otros.

Tecentriq no lleva conservantes, por lo que los viales son para un solo uso exclusivamente. Se debe desechar la porción que no se haya utilizado.

Incompatibilidades

No se han observado incompatibilidades entre Tecentriq y las bolsas para perfusión i.v. con superficies en contacto con el producto de cloruro de polivinilo (PVC), bolsas de poliolefina polietileno (PE) o polipropileno (PP). Tampoco se han observado incompatibilidades con los filtros compuestos de polietersulfona o polisulfona, ni con los equipos de perfusión y otros elementos para la perfusión compuestos de PVC, PE, polibutadieno o polieteruretano.

Eliminación de los medicamentos no utilizados o caducados

La emisión de productos farmacéuticos al medio ambiente debe reducirse al mínimo. Evítese tirar los medicamentos por los desagües o a la basura doméstica, y utilícense los sistemas de recogida disponibles localmente.

4.3 PRESENTACIÓN

Viales de 14 mL con 840 mg

Viales de 20 mL con 1200 mg

Medicamento: guárdese fuera del alcance de los niños
--

Información de Octubre 2019 (CDS 17.0)