

## Tecentriq®

Atezolizumab

Julio de 2024

---

### 1. **DESCRIPCIÓN**

#### 1.1 **CLASE TERAPÉUTICA O FARMACOLÓGICA DEL FÁRMACO**

Agente antineoplásico, anticuerpo monoclonal (AcM) humanizado del tipo de la inmunoglobulina G<sub>1</sub> (IgG<sub>1</sub>).

Código ATC: L01FF05

#### 1.2 **FORMA FARMACÉUTICA**

- Formulación intravenosa (i.v.): concentrado para solución para infusión
- Formulación subcutánea (s.c.): solución inyectable

#### 1.3 **VÍA DE ADMINISTRACIÓN**

Infusión intravenosa (i.v.)

Inyección subcutánea (s.c.)

#### 1.4 **DECLARACIÓN DE ESTERILIDAD/RADIOACTIVIDAD**

Producto estéril

#### 1.5 **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

*Principio activo:* Atezolizumab

##### Tecentriq i.v.

Tecentriq solución para infusión i.v. 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.

**TECENTRIQ (RO5541267)**  
**CDS 38.0**

*Excipientes:* L-Histidina, ácido acético glacial, sacarosa, polisorbato 20 y agua para inyectables.

Tecentriq s.c.

Tecentriq solución inyectable por vía s.c. se presenta en viales monodosis estériles listos para usar que contienen una solución sin conservantes, de incolora a ligeramente amarilla, con una concentración del principio activo de 125 mg/ml, tal como se indica a continuación:

- 15 ml con un total de 1875 mg de atezolizumab.

Tecentriq s.c. contiene, a una concentración de 2000 U/ml, hialuronidasa humana recombinante (rHuPH20), una enzima que se utiliza para aumentar la dispersión y la absorción de los fármacos administrados conjuntamente por vía s.c.

*Excipientes:* Hialuronidasa humana recombinante (rHuPH20), L-histidina, ácido acético al 30%, sacarosa, polisorbato 20, L-metionina y agua para preparaciones inyectables.

## **2. DATOS CLÍNICOS**

### **2.1 INDICACIONES TERAPÉUTICAS**

#### **Tecentriq i.v. y Tecentriq s.c.**

##### ***Carcinoma urotelial***

Tecentriq en monoterapia está indicado para tratar a pacientes con CU localmente avanzado o metastásico:

- después de la quimioterapia ó
- a los que no se considere aptos para el tratamiento con cisplatino y cuyos tumores tengan una expresión del PD-L1  $\geq 5$  %.

##### ***Carcinoma pulmonar no microcítico incipiente***

Tecentriq en monoterapia está indicado como tratamiento adyuvante después de la resección y de la quimioterapia con un derivado del platino en pacientes con CPNM en estadio II a IIIA (7.<sup>a</sup> edición del sistema de estadificación de la Union for International Cancer Control [UICC] y el American Joint Committee on Cancer [AJCC]) cuyos tumores tengan expresión del PD-L1 en  $\geq 1$  % de las células tumorales.

##### ***Cáncer pulmonar no microcítico metastásico***

Tecentriq, en combinación con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino, está indicado en el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer pulmonar no microcítico no (CPNM) no epidermoide metastásico. Los pacientes con aberraciones genómicas

**TECENTRIQ (RO5541267)**  
**CDS 38.0**

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 primera línea de pacientes con CPNM metastásico cuyos tumores tengan una expresión del PD-L1  $\geq 50$  % en las CT o  $\geq 10$  % en las células inmunitarias infiltrantes de tumores (CI) y que no tengan aberraciones genómicas tumorales de EGFR o ALK.

Tecentriq está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer pulmonar no microcítico metastásico (CPNM) con progresión de la enfermedad durante o después de quimioterapia con platino. Los pacientes con aberraciones genómicas de tumor EGFR o ALK deben tener progresión de la enfermedad en el tratamiento aprobado por la FDA para estas aberraciones antes de recibir Tecentriq.

***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 extensivo (CPM-EE).

***Cáncer de mama metastásico (CMm)***

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  $\geq 1$  % en las CI y que no hayan recibido previamente quimioterapia para el cáncer metastásico.

***Cáncer de mama incipiente (CMi)***

Tecentriq, en combinación con nab-paclitaxel y quimioterapia con una antraciclina, está indicado para el tratamiento neoadyuvante de pacientes con CMTN localmente avanzado o incipiente.

***Carcinoma hepatocelular***

Tecentriq, en combinación con bevacizumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma hepatocelular (CHC) no resecable que no hayan recibido terapia sistémica previa.

## **2.2 POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

### **Instrucciones generales**

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

Tecentriq debe administrarse bajo la supervisión de un profesional sanitario cualificado.

Es importante comprobar las fichas técnicas del producto para asegurarse de que se administra al paciente la formulación correcta (Tecentriq i.v. o Tecentriq s.c.) según lo prescrito. Los pacientes que actualmente reciben Tecentriq i.v. pueden pasar a recibir Tecentriq s.c.

Los pacientes que actualmente reciben Tecentriq i.v. pueden cambiar a Tecentriq s.c. (o viceversa).

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 i.v. en caso de que se administren el mismo día.

#### *Tecentriq i.v.*

La formulación i.v. de Tecentriq no está destinada a la administración por vía s.c.

La formulación i.v. de Tecentriq debe administrarse en infusión i.v. No debe administrarse en inyección i.v. lenta o rápida (embolada).

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

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

#### *Tecentriq s.c.*

La formulación s.c. de Tecentriq no está destinada a la administración por vía i.v.

Tecentriq s.c. debe administrarse únicamente en inyección s.c. (v. 4.2 *Instrucciones especiales de uso, manipulación y eliminación*). Antes de la administración, hay que retirar Tecentriq s.c. del refrigerador y dejar que la solución alcance la temperatura ambiente.

Hay que administrar 15 ml de solución de Tecentriq s.c. por vía s.c. en el muslo, en aproximadamente 7 minutos. Se recomienda usar un equipo de infusión s.c. (por ejemplo, con alas/de mariposa). NO se debe administrar al paciente el volumen de retención residual que quede en el tubo.

**TECENTRIQ (RO5541267)**  
**CDS 38.0**

Se debe alternar el lugar de inyección entre el muslo izquierdo y el derecho únicamente. Las nuevas inyecciones se aplicarán al menos a 2,5 cm de distancia del lugar de inyección anterior, en piel sana y nunca en zonas donde la piel esté enrojecida, amoratada, dolorosa a la palpación o endurecida. Si durante el tratamiento con Tecentriq s.c. es necesario administrar por vía s.c. otros medicamentos, se inyectarán preferentemente en lugares diferentes.

**Selección de los pacientes**

Si se especifica en la indicación, se seleccionará a los pacientes adultos para el tratamiento teniendo en cuenta la expresión de PD-L1 en el tumor, confirmada mediante una prueba validada (v. 2.1 *Indicaciones terapéuticas* y 3.1.2 *Ensayos clínicos/Eficacia*).

**Tabla 1 Dosis recomendada de Tecentriq en monoterapia administrado mediante infusión intravenosa (i.v.) o inyección subcutánea (s.c.)**

Indicación	Dosis recomendada y pauta	Duración del tratamiento (v. 3.1.2 <i>Ensayos clínicos/Eficacia</i> )
CU en 2L	<u>Tecentriq i.v.</u> • 840 mg cada 2 semanas o	Hasta la pérdida del beneficio clínico o la aparición de toxicidad no controlable.
CU en 1L	• 1200 mg cada 3 semanas o • 1680 mg cada 4 semanas	Hasta la pérdida del beneficio clínico o la aparición de toxicidad inaceptable.
CPNM en 1L y 2L		
CPNM incipiente	<u>Q</u> <u>Tecentriq s.c.</u> 1875 mg cada 3 semanas	Durante 1 año a no ser que recidive el cáncer o aparezca toxicidad inaceptable.

**Tabla 2 Dosis recomendada del tratamiento con Tecentriq en combinación administrado mediante infusión intravenosa (i.v.) o inyección subcutánea (s.c.)**

Indicación	Dosis recomendada y pauta		Duración del tratamiento (v. 3.1.2 <i>Ensayos clínicos/Eficacia</i> )
	Tecentriq	Medicamentos de la combinación	
<b>CPNM no epidermoide metastásico en 1L</b> Tecentriq con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino	<u>Tecentriq i.v.</u> • 840 mg cada 2 semanas o • 1200 mg cada 3 semanas o • 1680 mg cada 4 semanas <u>Q</u>	<u>Fase de inducción (4 o 6 ciclos):</u> • El bevacizumab, el paclitaxel, y luego el carboplatino, se administran cada 3 semanas.	Hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad no controlable
		<u>Fase de mantenimiento</u> • El bevacizumab se administra cada 3 semanas.	
<b>CPNM no epidermoide metastásico en 1L</b> Tecentriq con nab-paclitaxel y carboplatino	<u>Tecentriq s.c.</u> 1875 mg cada 3 semanas  Se debe administrar primero Tecentriq cuando se administran en el mismo día.	<u>Fase de inducción (4 o 6 ciclos):</u> • El nab-paclitaxel y el carboplatino se administran cada 3 semanas. • En cada ciclo de 21 días, el nab-paclitaxel y el carboplatino se administran el día 1. • Además, el nab-paclitaxel se administra los días 8 y 15.	
<b>CPM-EE en 1L</b>		<u>Fase de inducción:</u>	

**TECENTRIQ (RO5541267)**  
**CDS 38.0**

Indicación	Dosis recomendada y pauta		Duración del tratamiento (v. 3.1.2 Ensayos clínicos/Eficacia)
	Tecentriq	Medicamentos de la combinación	
Tecentriq con carboplatino y etopósido		<ul style="list-style-type: none"> <li>• El carboplatino y el etopósido se administran mediante infusión i.v. cada 3 semanas durante 4 ciclos.</li> <li>• El carboplatino y el etopósido se administran el día 1 de cada ciclo, y el etopósido se administra también los días 2 y 3.</li> </ul>	
<b>CMTN localmente avanzado o incipiente con quimioterapia</b>	<u>Tecentriq i.v.</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 840 mg cada 2 semanas o</li> <li>• 1200 mg cada 3 semanas o</li> <li>• 1680 mg cada 4 semanas</li> </ul> <p style="text-align: center;">○</p> <u>Tecentriq s.c.</u> 1875 mg cada 3 semanas	El esquema de quimioterapia consiste en la administración secuencial de nab-paclitaxel (125 mg/m <sup>2</sup> mediante infusión i.v. administrada una vez por semana hasta completar 12 dosis) y una combinación de antraciclina + ciclofosfamida (mediante infusión i.v. administrada una vez cada 2 semanas hasta completar 4 dosis).	Hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad no controlable  Para el tratamiento neoadyuvante del CMTN localmente avanzado o incipiente, Tecentriq debe administrarse con quimioterapia, como parte de un esquema terapéutico completo.
<b>CMTN irreseccable localmente avanzado o metastásico en 1L</b>  Tecentriq con nab-paclitaxel	<u>Tecentriq i.v.</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 840 mg cada 2 semanas o</li> <li>• 1200 mg cada 3 semanas o</li> <li>• 1680 mg cada 4 semanas</li> </ul> <p style="text-align: center;">○</p> <u>Tecentriq s.c.</u> 1875 mg cada 3 semanas	Tecentriq se debe administrar antes que el nab-paclitaxel cuando se administran el mismo día.  Se administra nab-paclitaxel en dosis de 100 mg/m <sup>2</sup> los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días.	Hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad no controlable
<b>CHC (irreseccable)</b>  Tecentriq con bevacizumab	<u>Tecentriq i.v.</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 840 mg cada 2 semanas o</li> <li>• 1200 mg cada 3 semanas o</li> <li>• 1680 mg cada 4 semanas</li> </ul> <p style="text-align: center;">○</p> <u>Tecentriq s.c.</u> 1875 mg cada 3 semanas	Tecentriq se debe administrar antes que el bevacizumab cuando se administran el mismo día. El bevacizumab se administra en dosis de 15 mg/kg de peso cada 3 semanas.	Hasta la pérdida del beneficio clínico o la aparición de toxicidad no controlable.

**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 adecuado entre las dosis.

**Modificaciones de las dosis**

No se recomienda reducir la dosis de Tecentriq.

**Modificaciones de las dosis por reacciones adversas inmunomediadas**

En la tabla 3 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 3 Modificaciones recomendadas de las dosis para reacciones adversas específicas**

<b>Reacción adversa</b>	<b>Intensidad</b>	<b>Modificación del tratamiento</b>
<b>Neumonitis inmunomediada</b>	Grado 2	Suspender transitoriamente <sup>1</sup>
	Grado 3 o 4	Interrumpir definitivamente
<b>Hepatitis inmunomediada en pacientes sin CHC</b>	Grado 2 (ALT o AST >3 x LSN o bilirrubina en sangre >1,5 x LSN durante más de 5-7 días)	Suspender transitoriamente <sup>1</sup>
	Grado 3 o 4 (ALT o AST >5,0 x LSN o bilirrubina en sangre >3 x LSN)	Interrumpir definitivamente
<b>Hepatitis inmunomediada en pacientes con CHC</b>	Si la AST o la ALT se encuentran dentro de los límites normales al inicio y aumentan de >3 x hasta ≤10 x LSN Si la AST o la ALT es >1 a ≤3 x LSN al inicio y aumentan de >5 x hasta ≤10 x LSN Si la AST o la ALT es >3x a ≤5 x LSN al inicio y aumenta de >8 x hasta ≤10 x LSN	Suspender transitoriamente <sup>1</sup>
	Si la AST o la ALT aumenta hasta >10 x LSN o la bilirrubina total aumenta hasta >3 x LSN	Interrumpir definitivamente
<b>Colitis inmunomediada</b>	Diarrea o colitis grado 2	Suspender transitoriamente <sup>1</sup>
	Diarrea o colitis grado 3	Suspender transitoriamente <sup>1</sup>

**TECENTRIQ (RO5541267)  
CDS 38.0**

<b>Reacción adversa</b>	<b>Intensidad</b>	<b>Modificación del tratamiento</b>
		Iniciar la administración de corticosteroides i.v. y pasar a corticosteroides orales tras la mejora
	Diarrea o colitis grado 4	Interrumpir definitivamente
<b>Hipotiroidismo inmunomediado</b>	Sintomático	Suspender transitoriamente <sup>2</sup> Iniciar una terapia sustitutiva de hormona tiroidea
<b>Hipertiroidismo inmunomediado</b>	Sintomático	Suspender transitoriamente <sup>2</sup> Iniciar un tratamiento antitiroideo según sea necesario
<b>Insuficiencia suprarrenal inmunomediada</b>	Sintomático	Suspender transitoriamente <sup>1</sup>
<b>Hipofisitis inmunomediada</b>	Grado 2 o 3	Suspender transitoriamente <sup>1</sup>
	Grado 4	Interrumpir definitivamente
<b>Diabetes tipo 1 inmunomediada</b>	Para la hiperglucemia grado $\geq 3$ (glucemia en ayunas $>250$ mg/dl)	Suspender transitoriamente <sup>2</sup> Iniciar tratamiento con insulina
<b>Meningoencefalitis inmunomediada, síndrome miasténico/miastenia grave, síndrome de Guillain-Barré</b>	Cualquier grado	Interrumpir definitivamente
<b>Mielitis inmunomediada</b>	Grado 2, 3 o 4	Interrumpir definitivamente
<b>Paresia facial inmunomediada</b>	Grado 1 o 2	Suspender transitoriamente <sup>1</sup>
	Grado 3 o 4	Interrumpir definitivamente
<b>Pancreatitis inmunomediada</b>	Grado 2 o 3 Elevación de las concentraciones de amilasa o lipasa en suero grado $\geq 3$ ( $>2 \times$ LSN)	Suspender transitoriamente <sup>1</sup>
	Pancreatitis grado 4 o recurrente de cualquier grado	Interrumpir definitivamente
<b>Miocarditis inmunomediada</b>	Grado $>2$	Interrumpir definitivamente
<b>Miositis inmunomediada</b>	Grado 2 o 3	Suspender transitoriamente <sup>1</sup>
	Miositis recidivante de grado 4 o 3	Interrumpir definitivamente
<b>Nefritis inmunomediada</b>	Grado 2 (nivel de creatinina $>1,5$ - $3,0$ veces superior a la inicial o $>1,5$ - $3,0$ veces por encima del LSN)	Suspender transitoriamente <sup>1</sup>

**TECENTRIQ (RO5541267)  
CDS 38.0**

Reacción adversa	Intensidad	Modificación del tratamiento
	Grado 3 (nivel de creatinina >3,0 veces superior a la inicial o >3,0-6,0 veces por encima del LSN) o 4 (nivel de creatinina >6,0 veces por encima del LSN)	Interrumpir definitivamente
<b>Trastornos pericárdicos inmunomediados</b>	Pericarditis de grado 1	Suspender transitoriamente <sup>3</sup>
	Grado 2 o superior	Interrumpir definitivamente
<b>Reacciones relacionadas con la infusión</b>	Grado 1 o 2	Reducir la velocidad de infusión/inyección o suspender transitoriamente el tratamiento/detener la inyección Se puede considerar el uso de premedicación con antipiréticos y antihistamínicos para las dosis posteriores
	Grado 3 o 4	Interrumpir definitivamente
<b>Linfocitosis hemofagocítica</b>	Sospecha de linfocitosis hemofagocítica <sup>4</sup>	Interrumpir definitivamente
<b>Rash/Reacciones adversas cutáneas graves</b>	Grado 3 o presunto síndrome de Stevens-Johnson o presunta necrólisis epidérmica tóxica <sup>4</sup>	Suspender transitoriamente
	Grado 4 o síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica confirmados <sup>4</sup>	Interrumpir definitivamente

<sup>1</sup>Debe iniciarse un tratamiento con corticosteroides (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  $\leq 10$  mg/día de prednisona oral o su equivalente.

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

<sup>3</sup>Realizar una evaluación cardiaca detallada para determinar la etiología y tratar adecuadamente.

<sup>4</sup>Independientemente de la intensidad.

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 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 grado  $\leq 1$ , se reducen los corticosteroides según esté indicado clínicamente.

**TECENTRIQ (RO5541267)  
CDS 38.0**

El tratamiento con Tecentriq puede reanudarse si el evento mejora hasta llegar a un grado  $\leq 1$  en un plazo de 12 semanas y los corticosteroides se han reducido a  $\leq 10$  mg al día de prednisona oral o su equivalente.

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

### **2.2.1 Pautas posológicas especiales**

#### **Uso en pediatría**

**CM, CHC, CPNM, CPM, CU**

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 (v. 3.2.5 *Farmacocinética en poblaciones especiales*).

#### **Insuficiencia hepática**

Según un análisis farmacocinético poblacional, no es preciso ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se dispone de datos sobre pacientes con insuficiencia hepática 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.

## **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.

### ***Linfohistiocitosis hemofagocítica***

Se han notificado casos de linfohistiocitosis hemofagocítica, incluidos casos mortales, en pacientes tratados con Tecentriq (v. 2.6.1 *Reacciones adversas, Ensayos clínicos* y 2.6.2 *Experiencia poscomercialización*). Se debe considerar la posibilidad de una linfohistiocitosis hemofagocítica cuando la presentación del síndrome de liberación de citocinas sea atípica o prolongada. Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas clínicos de linfohistiocitosis hemofagocítica. Véanse las modificaciones de las dosis recomendadas en el apartado 2.2. *Posología y forma de administración*.

### ***Miocarditis inmunomediada***

Se han observado casos de miocarditis, 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 miocarditis. La miocarditis puede ser también una manifestación clínica de miositis y debe manejarse en consecuencia. Véanse las modificaciones de las dosis recomendadas en el apartado 2.2. *Posología y forma de administración*.

### ***Trastornos pericárdicos inmunomediados***

En ensayos clínicos con Tecentriq, se han observado trastornos pericárdicos, incluidos la pericarditis, el derrame pericárdico y el taponamiento cardíaco, algunos con desenlaces mortales (v. 2.6.1 *Reacciones adversas, Ensayos clínicos*, y 2.6.2 *Experiencia poscomercialización*). Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar signos y síntomas clínicos de trastornos pericárdicos. Véanse las modificaciones recomendadas de la dosis en el apartado 2.2. *Posología y forma de administración*.

### ***Endocrinopatías inmunomediadas***

En ensayos clínicos con Tecentriq se han observado casos de hipotiroidismo, hipertiroidismo, insuficiencia suprarrenal, hipofisitis y diabetes mellitus 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 tratamiento. Los pacientes con anomalías en las pruebas de la función tiroidea que están asintomáticos pueden ser tratados con Tecentriq. Véanse las modificaciones de las dosis recomendadas en el apartado 2.2. *Posología y forma de administración*.

### ***Colitis inmunomediada***

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

#### ***Pancreatitis inmunomediada***

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*.

#### ***Reacciones relacionadas con la infusión***

Se han observado reacciones relacionadas con la infusión (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*.

#### ***Hepatitis inmunomediada***

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 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. Se debe vigilar a los pacientes con posible miositis para detectar signos y síntomas de miocarditis. Consúltense en el apartado 2.2 *Posología y forma de administración* las modificaciones de las dosis recomendadas.

#### ***Meningoencefalitis inmunomediada***

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 inmunomediadas***

**TECENTRIQ (RO5541267)**  
**CDS 38.0**

Se han observado casos de síndrome miasténico, miastenia grave o síndrome de Guillain-Barré, que pueden ser potencialmente mortales, así como paresia facial 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 las dosis recomendadas en el apartado 2.2. *Posología y forma de administración*.

***Mielitis inmunomediada***

Se han observado casos de mielitis en ensayos clínicos con Tecentriq (v. 2.6.1 *Reacciones adversas, Ensayos clínicos* y 2.6.2 *Experiencia poscomercialización*). Se debe vigilar estrechamente a los pacientes para detectar signos y síntomas indicativos de mielitis. Véanse las modificaciones de las dosis recomendadas en el apartado 2.2. *Posología y forma de administración*.

***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 las dosis.

***Neumonitis inmunomediada***

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

***Reacciones adversas cutáneas graves inmunomediadas***

Se han notificado casos de reacciones adversas cutáneas graves inmunomediadas, incluidos casos de síndrome de Stevens-Johnson y de necrólisis epidérmica tóxica, en pacientes que han recibido Tecentriq. Se debe vigilar a los pacientes para detectar presuntas reacciones cutáneas graves y se deben descartar otras causas. Teniendo en cuenta la intensidad de la reacción adversa, en caso de reacciones cutáneas de grado 3 se suspenderá transitoriamente la administración de Tecentriq hasta que alcancen un grado  $\leq 1$ , o en caso de reacciones cutáneas de grado 4 se retirará permanentemente Tecentriq, y se deben administrar corticoesteroides (v. apartado 2.2).

Ante presuntas reacciones adversas cutáneas graves, se debe derivar a los pacientes a un especialista para su posterior diagnóstico y tratamiento. Se suspenderá transitoriamente Tecentriq en los pacientes con presunto síndrome de Stevens-Johnson y presunta necrólisis epidérmica crónica. En caso de síndrome de Stevens-Johnson y de necrólisis epidérmica crónica confirmados, se retirará Tecentriq permanentemente.

**TECENTRIQ (RO5541267)**  
**CDS 38.0**

Se debe actuar con cautela cuando se plantee el uso de Tecentriq en pacientes que hayan presentado con anterioridad una reacción adversa cutánea grave o potencialmente mortal mientras recibían tratamiento con otro antineoplásico inmunoestimulante.

***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*).

**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**

**Fecundidad**

Según estudios con animales, Tecentriq puede afectar a la fecundidad 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

**TECENTRIQ (RO5541267)**  
**CDS 38.0**

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. 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*).

*Labor y Parto*

No se ha establecido el uso de Tecentriq durante la labor y 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 materna. No se conoce el riesgo que puede suponer el tratamiento para el lactante, por lo que se debe decidir si se suspende la lactancia materna o el tratamiento con Tecentriq.

**2.5.4            Uso en pediatría**

**CM, CHC, CPNM, CPM, CU**

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*).

**2.5.5            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 4 resume las reacciones adversas que se han notificado en asociación con el uso de Tecentriq i.v. y s.c.

**Tabla 4 Resumen de las reacciones adversas en pacientes tratados con Tecentriq i.v. y s.c. en monoterapia en ensayos clínicos**

Reacción adversa (MedDRA)	Tecentriq (n = 3178)			Frecuencia (todos los grados)
	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)	Grado 5 (%)	
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>				
Trombocitopenia <sup>n</sup>	116 (3,7 %)	27 (0,8 %)	0 (0 %)	Frecuente
Linfocitosis hemofagocítica <sup>ff</sup>	1 (<0,1 %)	0 (0 %)	1 (<0,1 %)	Rara
<b>Trastornos cardíacos</b>				
Miocarditis <sup>a</sup>	-	-	-	Rara
Trastornos pericárdicos <sup>ee, ff</sup>	45 (1,4 %)	22 (0,7 %)	2 (<0,1 %)	Frecuente
<b>Trastornos endocrinos</b>				
Hipotiroidismo <sup>b</sup>	164 (5,2 %)	6 (0,2 %)	0 (0 %)	Frecuente
Hipertiroidismo <sup>c</sup>	30 (0,9 %)	1 (<0,1 %)	0 (0 %)	Poco frecuente
Insuficiencia suprarrenal <sup>d</sup>	11 (0,3 %)	2 (<0,1 %)	0 (0 %)	Poco frecuente
Hipofisitis <sup>v</sup>	2 (<0,1 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	Rara
Diabetes mellitus <sup>e</sup>	10 (0,3 %)	6 (0,2 %)	0 (0 %)	Poco frecuente
<b>Trastornos gastrointestinales</b>				
Diarrea <sup>o</sup>	626 (19,7 %)	36 (1,1 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Disfagia	82 (2,6 %)	16 (0,5 %)	0 (0 %)	Frecuente
Colitis <sup>f</sup>	34 (1,1 %)	18 (0,6 %)	0 (0 %)	Frecuente
Náuseas	747 (23,5 %)	35 (1,1 %)	0 (0 %)	Muy frecuente

**TECENTRIQ (RO5541267)**  
**CDS 38.0**

Reacción adversa (MedDRA)	Tecentriq (n = 3178)			Frecuencia (todos los grados)
	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)	Grado 5 (%)	
Vómitos	477 (15,0 %)	26 (0,8 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Dolor abdominal	268 (8,4 %)	34 (1,1 %)	0 (0 %)	Frecuente
Pancreatitis <sup>g</sup>	18 (0,6 %)	13 (0,4 %)	0 (0 %)	Poco frecuente
Dolor orofaríngeo <sup>q</sup>	131 (4,1 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	Frecuente
Sequedad de boca	154 (4,8 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	Frecuente
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>				
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
Reacción relacionada con la infusión <sup>h</sup>	34 (1,1 %)	5 (0,2 %)	0 (0 %)	Frecuente
Reacción en la zona de inyección <sup>gg</sup>	29 (6,9 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	Frecuente
<b>Trastornos hepato biliares</b>				
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 <sup>i</sup>	62 (2,0 %)	25 (0,8 %)	2 (<0,1 %)	Frecuente
<b>Trastornos del sistema inmunitario</b>				
Hipersensibilidad	36 (1,1 %)	3 (<0,1 %)	0 (0 %)	Frecuente
<b>Infecciones e infestaciones</b>				
Infección urinaria <sup>p</sup>	368 (11,6 %)	86 (2,7 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
<b>Exploraciones complementarias</b>				
Creatina-cinasa en sangre aumentada	6 (0,2 %)	3 (<0,1 %)	0 (0 %)	Poco frecuente
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>				
Disminución del apetito	810 (25,5 %)	35 (1,1 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Hipopotasemia <sup>v</sup>	142 (4,5 %)	33 (1,0 %)	0 (0 %)	Frecuente
Hiponatremia <sup>w</sup>	171 (5,4 %)	98 (3,1 %)	0 (0 %)	Frecuente

**TECENTRIQ (RO5541267)**  
**CDS 38.0**

Reacción adversa (MedDRA)	Tecentriq (n = 3178)			Frecuencia (todos los grados)
	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)	Grado 5 (%)	
Hiperglucemia	103 (3,2 %)	32 (1,0 %)	0 (0 %)	Frecuente
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>				
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 <sup>r</sup>	489 (15,4 %)	36 (1,1 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Miositis <sup>t, u</sup>	13 (0,4 %)	5 (0,2 %)	0	Poco frecuente
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>				
Cefalea	352 (11,1 %)	10 (0,3 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Síndrome de Guillain-Barré <sup>i</sup>	5 (0,2 %)	4 (0,1 %)	0 (0 %)	Poco frecuente
Meningoencefalitis <sup>k</sup>	14 (0,4 %)	6 (0,2 %)	0 (0 %)	Poco frecuente
Síndrome miasténico <sup>z</sup>	1 (<0,1 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	Rara
Paresia facial <sup>ff</sup>	1 (<0,1 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	Rara
Mielitis <sup>ff</sup>	1 (<0,1 %)	1 (<0,1 %)	0 (0 %)	Rara
<b>Trastornos renales y urinarios</b>				
Creatinina en sangre aumentada <sup>aa</sup>	171 (5,4 %)	14 (0,4 %)	0 (0 %)	Frecuente
Nefritis <sup>s</sup>	3 (<0,1 %)	1 (<0,1 %)	0 (0 %)	Rara
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>				
Tos	660 (20,8 %)	9 (0,3 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Disnea	651 (20,5 %)	117 (3,7 %)	1 (<0,1 %)	Muy frecuente
Hipoxia <sup>x</sup>	75 (2,4 %)	36 (1,1 %)	0 (0 %)	Frecuente
Neumonitis <sup>l</sup>	87 (2,7 %)	27 (0,8 %)	1 (<0,1 %)	Frecuente
Nasofaringitis <sup>bb</sup>	280 (8,8 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	Frecuente
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>				
Exantema <sup>m</sup>	613 (19,3 %)	33 (1,0 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Prurito	400 (12,6 %)	7 (0,2 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Piel seca <sup>hh</sup>	199 (6,3 %)	2 (<0,1 %)	0 (0 %)	Frecuente
Trastornos psoriásicos <sup>cc</sup>	19 (0,6 %)	2 (<0,1 %)	0 (0 %)	Poco frecuente
Reacciones adversas cutáneas graves <sup>dd</sup>	22 (0,7 %)	3 (<0,1 %)	1 (<0,1 %)	Poco frecuente

**TECENTRIQ (RO5541267)**  
**CDS 38.0**

Reacción adversa (MedDRA)	Tecentriq (n = 3178)			
Categoría del MedDRA (órgano, aparato o sistema afectado)	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)	Grado 5 (%)	Frecuencia (todos los grados)
<b>Trastornos vasculares</b>				
Hipotensión	102 (3,2 %)	20 (0,6 %)	0 (0 %)	Frecuente
<p><sup>a</sup> Notificados en estudios no incluidos en el conjunto de datos combinados. La frecuencia se basa en la exposición a lo largo del programa. Incluye notificaciones de miocarditis autoinmunitaria y miocarditis inmunomediada.</p> <p><sup>b</sup> Incluye notificaciones de hipotiroidismo, concentración sanguínea de hormona estimulante del tiroides (tirotropina) elevada, concentración sanguínea de hormona estimulante del tiroides reducida, tiroiditis autoinmunitaria (se han notificado casos de tiroiditis autoinmunitaria en estudios no incluidos en el conjunto de datos agrupados), tiroiditis, hipotiroidismo autoinmunitario, síndrome del enfermo eutiroideo, mixedema, resultados anormales en las pruebas de la función tiroidea, tiroiditis aguda, concentración de tiroxina reducida.</p> <p><sup>c</sup> Incluye notificaciones de hipertiroidismo, enfermedad de Basedow, oftalmopatía endocrina, exoftalmos.</p> <p><sup>d</sup> Incluye notificaciones de insuficiencia suprarrenal, insuficiencia suprarrenal primaria.</p> <p><sup>e</sup> Incluye notificaciones de diabetes mellitus, diabetes mellitus de tipo 1, cetoacidosis diabética y cetoacidosis.</p> <p><sup>f</sup> Incluye notificaciones de colitis, colitis autoinmunitaria, colitis isquémica, colitis microscópica, colitis ulcerosa y enterocolitis inmunomediada (se han notificado casos de enterocolitis inmunomediada en estudios no incluidos en el conjunto de datos agrupados).</p> <p><sup>g</sup> Incluye notificaciones de pancreatitis, pancreatitis autoinmune, pancreatitis aguda, lipasa elevada y amilasa elevada.</p> <p><sup>h</sup> Incluye notificaciones de reacciones relacionadas con la infusión y de síndrome de liberación de citocinas.</p> <p><sup>i</sup> 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.</p> <p><sup>j</sup> Incluye notificaciones de síndrome de Guillain-Barré y de polineuropatía desmielinizante.</p> <p><sup>k</sup> Incluye notificaciones de encefalitis, meningitis y fotofobia.</p> <p><sup>l</sup> Incluye notificaciones de neumonitis, infiltración pulmonar, bronquiolitis, enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis por radiación.</p> <p><sup>m</sup> Incluye notificaciones de exantema, exantema maculopapuloso, eritema, exantema prurítico, dermatitis acneiforme, eccema, dermatitis, exantema eritematoso, úlcera cutánea, exantema papuloso, foliculitis, exantema maculoso, exfoliación cutánea, exantema pustuloso, forúnculo, acné, erupción medicamentosa, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, dermatitis seborreica, dermatitis alérgica, eritema palpebral, toxicidad cutánea, exantema palpebral, erupción fija, exantema papuloescamoso, exantema vesicular, ampolla, ampolla labial, penfigoide, ampolla hemorrágica bucal, dermatitis escrotal (se han notificado casos de dermatitis escrotal en estudios no incluidos en el conjunto de datos agrupados).</p> <p><sup>n</sup> Incluye notificaciones de trombocitopenia y recuento de plaquetas disminuido.</p> <p><sup>o</sup> Incluye notificaciones de diarrea, deposiciones frecuentes e hipermotilidad intestinal.</p> <p><sup>p</sup> Incluye notificaciones de infección urinaria, cistitis, pielonefritis, infección urinaria por <i>Escherichia</i>, pielonefritis aguda, infección urinaria bacteriana, infección renal, infección urinaria fúngica, infección urinaria por <i>Pseudomonas</i>.</p> <p><sup>q</sup> Incluye notificaciones de dolor orofaríngeo, irritación de garganta, molestia orofaríngea.</p> <p><sup>r</sup> Incluye notificaciones de dolor musculoesquelético, mialgia, dolor óseo.</p> <p><sup>s</sup> Incluye notificaciones de nefritis y de nefritis por púrpura de Schönlein-Henoch.</p> <p><sup>t</sup> Incluye notificaciones de miositis, rabdomiólisis, polimialgia reumática, dermatomiositis, absceso muscular, mioglobina presente en orina.</p> <p><sup>u</sup> Se han notificado casos mortales en estudios no incluidos en el conjunto de datos agrupados.</p> <p><sup>v</sup> Incluye notificaciones de hipopotasemia y potasio en sangre disminuido.</p> <p><sup>w</sup> Incluye notificaciones de hiponatremia y sodio en sangre disminuido.</p> <p><sup>x</sup> Incluye notificaciones de hipoxia, saturación de oxígeno reducida, PO<sub>2</sub> disminuida.</p> <p><sup>y</sup> Incluye notificaciones de hipofisitis y trastorno de la regulación de la temperatura.</p> <p><sup>z</sup> Incluye notificación de miastenia grave.</p> <p><sup>aa</sup> Incluye notificaciones de creatinina en sangre aumentada e hipercreatininemia.</p> <p><sup>bb</sup> Incluye notificaciones de nasofaringitis, congestión nasal y rinorrea.</p> <p><sup>cc</sup> Incluye notificaciones de dermatitis psoriasiforme y psoriasis.</p> <p><sup>dd</sup> Incluye notificaciones de dermatitis ampollosa, exantema exfoliativo, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa generalizada, erupción cutánea tóxica, necrólisis epidérmica tóxica.</p> <p><sup>ee</sup> Incluye casos de pericarditis, derrame pericárdico, taponamiento cardiaco y pericarditis constrictiva.</p> <p><sup>ff</sup> Notificados a partir de la experiencia desde la comercialización aparte del conjunto de datos. La frecuencia se basa en la exposición a lo largo del programa.</p> <p><sup>gg</sup> Notificada en estudios al margen del conjunto de datos agrupados (relacionado con la administración s.c.). La frecuencia se basa en la exposición a Tecentriq s.c. en el estudio IMscin001 (n=11/247; 4,5 %) y en el estudio IMscin002 (n=18/175; 10,3 %, pacientes que recibieron tanto Tecentriq s.c. como i.v.) e incluye notificaciones de reacción en la zona de inyección, dolor en la zona de inyección, eritema en la zona de inyección y erupción en la zona de inyección.</p> <p><sup>hh</sup> Incluye notificaciones de piel seca y xerosis.</p>				

***Tecentriq en tratamiento combinado***

En la tabla 5 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 (consúltese la tabla 4).

**Tabla 5 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 = 4371)			Frecuencia (todos los grados)
	Categoría del MedDRA (órgano, aparato o sistema afectado)	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)	
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>				
Anemia*	1608 (36,8 %)	631 (14,4 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Linfopenia*,k	145 (3,3 %)	63 (1,4 %)	0 (0 %)	Frecuente
Neutropenia*,a	1565 (35,8 %)	1070 (24,5 %)	6 (0,1 %)	Muy frecuente
Trombocitopenia*,‡, b	1211 (27,7 %)	479 (11,0 %)	1 (<0,1 %)	Muy frecuente
Leucopenia*, i	571 (13,1 %)	245 (5,6 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
<b>Trastornos endocrinos</b>				
Hipotiroidismo*, ‡, c	586 (13,4 %)	9 (0,2 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Hipertiroidismo‡	193 (4,4 %)	7 (0,2 %)	0 (0 %)	Frecuente
Insuficiencia suprarrenal†, ‡, d	40 (0,9 %)	8 (0,2 %)	1 (<0,1 %)	Poco frecuente
Hipofisitis‡, e	13 (0,3 %)	5 (0,1 %)	0 (0 %)	Poco frecuente
<b>Trastornos gastrointestinales</b>				
Estreñimiento*	1123 (25,7 %)	24 (0,5 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Estomatitis*	351 (8,0 %)	23 (0,5 %)	0 (0 %)	Frecuente
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>				
Edema periférico*	451 (10,3 %)	11 (0,3 %)	0 (0 %)	Muy frecuente

**TECENTRIQ (RO5541267)**  
**CDS 38.0**

Reacción adversa (MedDRA)	Tecentriq + tratamientos de combinación (n = 4371)			Frecuencia (todos los grados)
	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)	Grado 5 (%)	
<b>Categoría del MedDRA (órgano, aparato o sistema afectado)</b>				
<b>Infecciones e infestaciones</b>				
Infección pulmonar <sup>*,h</sup>	564 (12,9 %)	226 (5,2 %)	26 (0,6 %)	Muy frecuente
<b>Exploraciones complementarias</b>				
Fosfatasa alcalina en sangre aumentada	200 (4,6 %)	26 (0,6 %)	0 (0 %)	Frecuente
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>				
Hipomagnesemia <sup>*,j</sup>	403 (9,2 %)	22 (0,5 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>				
Mareo <sup>*</sup>	408 (9,3 %)	9 (0,2 %)	0 (0 %)	Frecuente
Disgeusia <sup>*</sup>	269 (6,2 %)	0 (0,0 %)	0 (0 %)	Frecuente
Neuropatía periférica <sup>*,f</sup>	1007 (23,0 %)	107 (2,4 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Síncope <sup>*</sup>	68 (1,6 %)	36 (0,8 %)	0 (0 %)	Frecuente
<b>Trastornos renales y urinarios</b>				
Nefritis <sup>‡,l</sup>	23 (0,5 %)	15 (0,3 %)	0 (0 %)	Poco frecuente
Proteinuria <sup>*,g</sup>	359 (8,2 %)	61 (1,4 %)	0 (0 %)	Frecuente
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>				
Disfonía <sup>*</sup>	236 (5,4 %)	4 (<0,1 %)	0 (0 %)	Frecuente
Nasofaringitis <sup>o</sup>	442 (10,1 %)	1 (<0,1 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>				
Alopecia <sup>n</sup>	1152 (26,4 %)	3 (<0,1 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Reacciones adversas cutáneas graves <sup>p</sup>	27 (0,6 %)	8 (0,2 %)	0 (0 %)	Poco frecuente
<b>Trastornos vasculares</b>				
Hipertensión <sup>*,m</sup>	611 (14,0 %)	258 (5,9 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
* RA con una diferencia de frecuencia ≥5 % (todos los grados) o ≥2 % (grados 3-4) en comparación con el grupo de referencia.				

**TECENTRIQ (RO5541267)**  
**CDS 38.0**

Reacción adversa (MedDRA)	Tecentriq + tratamientos de combinación (n = 4371)			
Categoría del MedDRA (órgano, aparato o sistema afectado)	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)	Grado 5 (%)	Frecuencia (todos los grados)
<p>‡ La tasa observada en el tratamiento de combinación representa una diferencia clínicamente relevante en comparación con la monoterapia con Tecentriq.</p> <p>a. Incluye notificaciones de neutropenia, cifra de neutrófilos reducida, neutropenia febril, sepsis neutropénica y granulocitopenia.</p> <p>b. Incluye notificaciones de trombocitopenia y de recuento de plaquetas disminuido.</p> <p>c. Incluye notificaciones de hipotiroidismo, tirotropina en sangre elevada, tirotropina 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, tirotropina en sangre anormal, síndrome del enfermo eutiroides, coma por mixedema, prueba de función tiroidea anormal, tiroxina disminuida, triyodotironina anormal, tiroiditis silente y tiroiditis crónica.</p> <p>d. Incluye notificaciones de insuficiencia suprarrenal, cortisol disminuido, insuficiencia adrenocortical aguda, insuficiencia adrenocortical secundaria, prueba de estimulación con ACTH anormal, enfermedad de Addison, adrenalitis y deficiencia de la hormona adrenocorticotrófica.</p> <p>e. Incluye notificaciones de hipofisitis, hipopituitarismo y trastorno de la regulación de la temperatura.</p> <p>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.</p> <p>g. Incluye notificaciones de proteinuria, presencia de proteínas en orina, hemoglobinuria, síndrome nefrótico, anormalidad de la orina y albuminuria.</p> <p>h. Incluye notificaciones de neumonía, bronquitis, infección de las vías respiratorias inferiores, traqueobronquitis, exacerbación infecciosa de enfermedad obstructiva crónica de las vías aéreas, derrame pleural infeccioso, neumonía paracancerosa, neumonía atípica, absceso pulmonar, infección pleural y pnoneumotórax.</p> <p>i. Incluye notificaciones de cifra de leucocitos disminuida y leucopenia.</p> <p>j. Incluye notificaciones de hipomagnesemia y magnesio en sangre disminuido.</p> <p>k. Incluye notificaciones de linfopenia y cifra de linfocitos disminuida.</p> <p>l. Incluye notificaciones de nefritis, nefritis tubulointerstitial, nefritis autoinmunitaria, nefritis alérgica, glomerulonefritis, síndrome nefrótico y glomerulonefritis mesangioproliferativa.</p> <p>m. Incluye notificaciones de hipertensión, tensión arterial aumentada, crisis hipertensiva, tensión arterial sistólica aumentada, hipertensión diastólica, tensión arterial inadecuadamente controlada y retinopatía hipertensiva.</p> <p>n. Incluye notificaciones de alopecia, madarosis, alopecia areata, alopecia total e hipotricosis.</p> <p>o. Incluye notificaciones de nasofaringitis, congestión nasal y rinorrea.</p> <p>p. Incluye notificaciones de dermatitis ampollosa, exantema exfoliativo, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa generalizada, erupción cutánea tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, reacción cutánea con eosinofilia y síntomas sistémicos, necrólisis epidérmica tóxica y vasculitis cutánea (se han notificado casos de síndrome de Stevens-Johnson y reacción cutánea con eosinofilia y síntomas sistémicos en estudios no incluidos en el conjunto de datos agrupados).</p>				

**Información adicional sobre determinadas reacciones adversas**

Los datos a continuación reflejan información sobre reacciones adversas significativas para Tecentriq en monoterapia. Los detalles de las reacciones adversas significativas para Tecentriq cuando se administran en combinación se presentan si se observaron diferencias clínicamente relevantes en comparación con la monoterapia con Tecentriq. Para el manejo de lo siguiente, consúltese en el apartado 2.4.1 Advertencias y precauciones generales.

***Linfocitosis hemofagocítica***

La linfocitosis hemofagocítica se registró en <0,1 % (1/3178) de los pacientes que recibieron Tecentriq en monoterapia. El tiempo transcurrido hasta su aparición fue de 1,6 meses. La duración fue de 1,4 meses. La linfocitosis hemofagocítica motivó la suspensión de Tecentriq en 1 (<0,1 %) paciente. No fue necesario usar corticoesteroides en este paciente.

### ***Trastornos pericárdicos inmunomediados***

El 1,4 % (45/3178) de los pacientes que recibieron Tecentriq en monoterapia desarrollaron trastornos pericárdicos. La mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición de estos trastornos fue de 1,4 meses (intervalo: 0,2-17,5 meses). La mediana de la duración fue de 1,4 meses (intervalo: 0-19,3 meses). Los trastornos pericárdicos motivaron la retirada de Tecentriq en 3 (<0,1 %) pacientes. Los trastornos pericárdicos que requirieron el uso de corticoesteroides afectaron al 0,2 % (7/3178) de los pacientes.

### ***Endocrinopatías inmunomediadas***

#### 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 31,3 meses).

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 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 0,3 % (11/3178) 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.

**TECENTRIQ (RO5541267)**  
**CDS 38.0**

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). Dos pacientes necesitaron el uso de corticosteroides. La hipofisitis motivó la retirada del tratamiento en un paciente.

Diabetes mellitus

La diabetes mellitus se registró en el 0,3 % (10/3178) de los pacientes que recibieron Tecentriq en monoterapia. La mediana del tiempo hasta la aparición fue de 4,2 meses (intervalo: de 0,1 a 9,9 meses). La mediana de la duración fue de 1,6 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.

***Colitis inmunomediada***

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 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.

***Pancreatitis inmunomediada***

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. 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.

***Hepatitis inmunomediada***

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.

***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

**TECENTRIQ (RO5541267)**  
**CDS 38.0**

(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.

***Meningoencefalitis inmunomediada***

La meningoencefalitis se registró en el 0,4 % (14/3178) 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 inmunomediadas***

Síndrome de Guillain-Barré y polineuropatía desmielinizante

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.

Paresia facial inmunomediada

La paresia facial se registró en <0,1 % (1/3178) de los pacientes que recibieron Tecentriq en monoterapia. El tiempo transcurrido hasta su aparición fue de 0,95 meses. La duración fue de 1,1 meses. El evento no precisó el uso de corticoesteroides ni motivó la suspensión definitiva de Tecentriq.

***Mielitis inmunomediada***

La mielitis se registró en <0,1 % (1/3178) de los pacientes que recibieron Tecentriq en monoterapia. El tiempo transcurrido hasta su aparición fue de 0,76 meses. El evento precisó el uso de corticoesteroides, pero no motivó la suspensión definitiva de 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.

### ***Neumonitis inmunomediada***

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.

### ***Reacciones adversas cutáneas graves inmunomediadas***

Se registraron reacciones adversas cutáneas graves en el 0,7 % (22/3178) de los pacientes que recibieron Tecentriq en monoterapia. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 5,9 meses (intervalo: de 0,1 a 15,5 meses). La mediana de la duración fue de 1,6 meses (intervalo: de 0 a 22,1+ meses; + indica un valor sometido a censura estadística). Las reacciones adversas cutáneas graves motivaron la retirada de Tecentriq en 3 (<0,1 %) pacientes. Las reacciones adversas cutáneas graves que requirieron el uso de corticoesteroides sistémicos se registraron en el 0,2 % (6/3178) de los pacientes tratados con Tecentriq en monoterapia.

### ***Cambio del tratamiento de Tecentriq i.v. a Tecentriq s.c. (o viceversa)***

El cambio de Tecentriq i.v. a Tecentriq s.c. (o viceversa) fue congruente con el perfil de seguridad observado en estudios anteriores con la administración de Tecentriq i.v. (véase el apartado 3.1.2 Ensayos clínicos/Eficacia).

## **2.6.2 Experiencia poscomercialización**

Se han identificado con Tecentriq las siguientes reacciones adversas en el ámbito de la farmacovigilancia (v. tabla 6). Las reacciones adversas registradas en el ámbito de la farmacovigilancia se enumeran según la categoría del MedDRA de órgano, aparato o sistema afectado (SOC).

**Tabla 6 Reacciones adversas notificadas durante la farmacovigilancia**

<b>Categoría del MedDRA de órgano, aparato o sistema afectado (SOC)</b>	<b>Frecuencia</b>
<b>RA (término preferente del MedDRA)</b>	
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
Linfocitopenia hemofagocítica <sup>a</sup>	Rara
<b>Trastornos cardíacos</b>	
Trastornos pericárdicos <sup>a, b</sup>	Frecuente
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	

**TECENTRIQ (RO5541267)**  
**CDS 38.0**

Paresia facial <sup>a</sup>	Rara
Mielitis <sup>a</sup>	Rara
<sup>a</sup> Notificadas a partir de la experiencia desde la comercialización aparte del conjunto de datos agrupados. La frecuencia se basa en la exposición a lo largo del programa.	
<sup>b</sup> Incluye casos de pericarditis, derrame pericárdico, taponamiento cardiaco y pericarditis constrictiva.	

## **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.

## **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 G<sub>1</sub> (IgG<sub>1</sub>), 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**

### **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 (RO5541267)**  
**CDS 38.0**

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 cerebrales activas o que requirieran corticosteroides; administración de vacunas vivas atenuadas en los 28 días anteriores a la inclusión en el estudio; y administración de inmunoestimulantes 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.

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  $\geq 5$  %), 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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

**TECENTRIQ (RO5541267)  
CDS 38.0**

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 objetiva (TRO), 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  $\geq 5$  %, paso 2) subgrupo con expresión del PD-L1  $\geq 1$  %, paso 3) todos los pacientes, 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  $\geq 5$  %, 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  $\geq 1$  % 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 7. 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.

**Tabla 7 Resumen de la eficacia en el conjunto de todos los pacientes, independientemente de su estado respecto a la expresión del PD-L1 (IMvigor211)**

<b>Variable de valoración de la eficacia</b>	<b>Tecentriq (n = 467)</b>	<b>Quimioterapia (n = 464)</b>
<b>Variable de valoración principal de la eficacia</b>		
<b>SVG</b>		
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 <sup>†</sup> (IC95 %)	0,85 (0,73-0,99)	
SVG a los 12 meses (%) <sup>*</sup>	39,2 %	32,4 %
<b>Variables de valoración secundarias y exploratorias</b>		

<b>Variable de valoración de la eficacia</b>	<b>Tecentriq (n = 467)</b>	<b>Quimioterapia (n = 464)</b>
<b>SVSP evaluada por el investigador (criterios RECIST, versión 1.1)</b>		
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)	
<b>TRO evaluada por el investigador (criterios RECIST, versión 1.1)</b>		
	<i>n</i> = 462	<i>n</i> = 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 %)
<b>DR evaluada por el investigador (criterios RECIST, versión 1.1)</b>		
	<i>n</i> = 62	<i>n</i> = 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; TRO = tasa de respuesta objetiva.

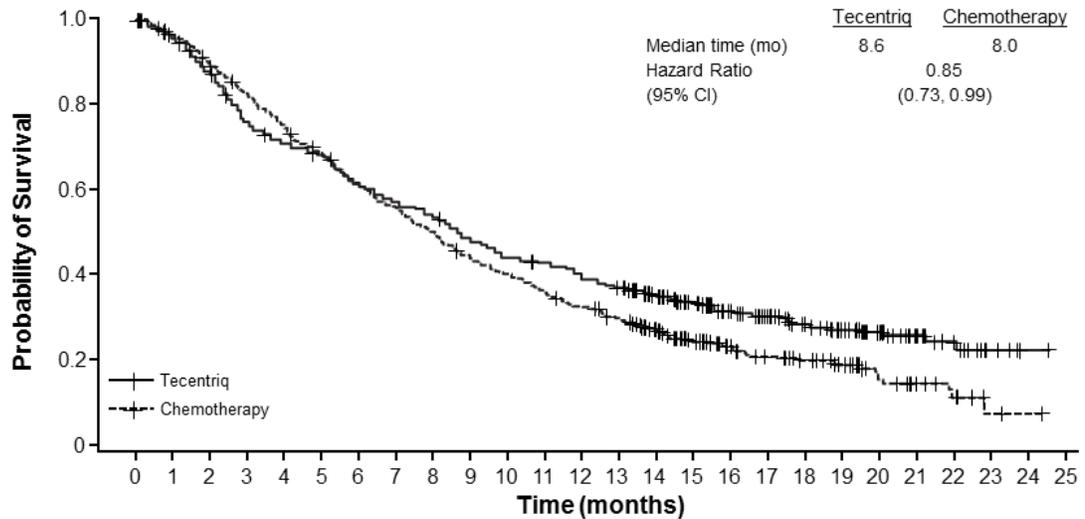
\* Basada en la estimación de Kaplan-Meier.

‡ 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.

**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)**

**TECENTRIQ (RO5541267)  
CDS 38.0**



No. of Patients at Risk

Tecentriq	467	443	405	348	327	309	280	259	245	218	201	192	177	166	138	113	90	76	59	47	34	20	13	5	1
Chemotherapy	464	428	397	364	330	299	268	244	219	191	175	156	140	126	99	78	60	49	42	30	17	11	7	2	1

De arriba abajo: Probability of survival; Time (months); Chemotherapy; Median time (mo); Hazard ratio; (95% CI); no. of patients at risk.

De arriba abajo: Probabilidad de supervivencia; Tiempo (meses); Quimioterapia; Mediana de tiempo (meses); Cociente de riesgos instantáneos; (IC95 %); 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.

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 %).

**TECENTRIQ (RO5541267)**  
**CDS 38.0**

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  $\geq 2$  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 objetiva (TRO) confirmada, según la evaluación de una entidad independiente de evaluación (EIE) conforme a la versión 1.1 de los criterios RECIST v1.1.

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 TRO 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 TRO 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  $\geq 5$  %, 18,8 % (IC95 %: 10,9-29,0) en los pacientes con expresión del PD-L1  $\geq 1$  % 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  $\geq 5$  % y  $\geq 1$  %) 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 8. 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.

**Tabla 8 Resumen de los datos actualizados sobre la eficacia en la cohorte 1 del estudio IMvigor210**

<b>Variables de valoración de la eficacia</b>	<b>Expresión del PD-L1 <math>\geq 5</math> % en las CI</b>	<b>Expresión del PD-L1 <math>\geq 1</math> % en las CI</b>	<b>Todos los pacientes, independientemente de su estado respecto al PD-L1</b>
<b>TRO (evaluada por una EIE; criterios RECIST, versión 1.1)</b>	<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)
<b>DR (evaluada por una EIE; criterios RECIST, versión 1.1)</b>	<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)
<b>SVSP (evaluada por una EIE; criterios RECIST, versión 1.1)</b>	<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)
<b>SVG</b>	<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; TRO: tasa de respuesta objetiva.

En la cohorte 2, las variables de valoración principales de la eficacia fueron la TRO confirmada evaluada por una EIE conforme a la versión 1.1 de los criterios RECIST y la TRO 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 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 TRO 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 %.

**TECENTRIQ (RO5541267)  
CDS 38.0**

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 TRO 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  $\geq 5$  %, del 19,3 % (IC95 %: 14,2-25,4) en los pacientes con una expresión del PD-L1  $\geq 1$  % 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 TRO 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  $\geq 5$  %, del 23,7 % (IC95 %: 18,1-30,1) en los pacientes con una expresión del PD-L1  $\geq 1$  % 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). 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.

**CPNM**

*CPNM incipiente*

*IMpower010*

El estudio GO29527 (IMpower010), un estudio de fase III, multicéntrico, aleatorizado y sin enmascaramiento, se llevó a cabo para evaluar la eficacia y la seguridad de Tecentriq para el tratamiento adyuvante de pacientes con CPNM en estadio IB (tumores  $\geq 4$  cm) a IIIA (según el sistema de estadificación de la *Union for International Cancer Control* y el *American Joint Committee on Cancer*, 7.<sup>a</sup> edición). Un total de 1280 pacientes incluidos se habían sometido a una resección tumoral completa y eran aptos para recibir hasta 4 ciclos de quimioterapia con cisplatino. Los esquemas quimioterápicos con cisplatino se describen en la tabla 9.

**Tabla 9 Esquemas de tratamiento quimioterápico intravenoso en el estudio IMpower010**

<b>Quimioterapia adyuvante con cisplatino</b>  Cisplatino: 75 mg/m <sup>2</sup> i.v. el día 1 de cada ciclo de 21 días, con uno de los siguientes esquemas terapéuticos	Vinorelbina: 30 mg/m <sup>2</sup> i.v., días 1 y 8
	Docetaxel: 75 mg/m <sup>2</sup> i.v., día 1
	Gemcitabina: 1250 mg/m <sup>2</sup> i.v., días 1 y 8
	Pemetrexed: 500 mg/m <sup>2</sup> i.v., día 1

Tras finalizar la quimioterapia con cisplatino (hasta 4 ciclos), un total de 1005 pacientes fueron asignados aleatoriamente, en una proporción 1:1, a recibir Tecentriq (grupo A) o el mejor tratamiento paliativo (grupo B). Se administró Tecentriq en una dosis fija de 1200 mg mediante infusión i.v. cada 3 semanas durante 16 ciclos, salvo en caso de

**TECENTRIQ (RO5541267)**  
**CDS 38.0**

progresión del cáncer o toxicidad inaceptable. La aleatorización se estratificó en función del sexo, el estadio del cáncer, las características histológicas y la expresión del PD-L1.

Se excluyó del estudio a los pacientes con antecedentes de enfermedades autoinmunitarias; administración de vacunas atenuadas en los 28 días anteriores a la aleatorización; administración de inmunoestimulantes sistémicos en las 4 semanas previas a la aleatorización o de inmunodepresores sistémicos en las 2 semanas anteriores a la aleatorización. Se realizaron evaluaciones del tumor al inicio de la fase de aleatorización y cada 4 meses durante el primer año después del día 1 del ciclo 1, a partir de entonces cada 6 meses hasta el año 5, y posteriormente con periodicidad anual.

Las características demográficas y nosológicas iniciales estaban adecuadamente equilibradas entre los grupos de tratamiento. La mediana de la edad fue de 62 años (intervalo: de 26 a 84 años) y el 67 % de los pacientes eran varones. La mayoría de los pacientes eran de raza blanca (73 %) y el 24 % eran asiáticos. La mayoría de los pacientes eran fumadores o exfumadores (78 %) y el estado funcional según la escala del ECOG al inicio fue de 0 (55 %) o 1 (44 %). En total, el 10 % de los pacientes tenían un cáncer en estadio IB, el 48 % en estadio II y el 43 % en estadio IIIA. El porcentaje de pacientes que tenían tumores con expresión del PD-L1  $\geq 1$  % en las CT, según la determinación mediante el ensayo VENTANA PD-L1 (SP263), fue del 55 %.

El criterio principal de valoración de la eficacia fue la supervivencia sin cáncer (SVSC) según la evaluación del investigador. La SVSC se definió como el periodo transcurrido desde la fecha de la aleatorización hasta la fecha en que se diera cualquiera de las siguientes circunstancias: primera recidiva documentada del cáncer, nuevo CPNM primario o muerte por cualquier causa (lo que antes ocurriera). Un criterio secundario clave de valoración de la eficacia fue la SVG.

En el momento del análisis provisional de la SVSC, el estudio cumplió su criterio principal de valoración y evidenció una mejoría estadísticamente significativa y de trascendencia clínica de la SVSC en el grupo de Tecentriq en comparación con el grupo del mejor tratamiento paliativo en la población de pacientes con cáncer en estadio II-IIIa con expresión del PD-L1  $\geq 1$  % en las CT. La mediana del periodo de seguimiento fue de 32 meses aproximadamente. Los datos sobre la SVG eran inmaduros en el momento del análisis provisional de la SVSC, habiéndose notificado aproximadamente un 18,9 % de muertes en ambos grupos en la población de pacientes con cáncer en estadio II-IIIa con expresión del PD-L1  $\geq 1$  % en las CT. Un análisis exploratorio de la SVG indicó una tendencia a favor de Tecentriq en comparación con el mejor tratamiento paliativo (HR estratificado: 0,77 [IC95 %: 0,51-1,17]) en esta población de pacientes.

En el estudio se demostró también una mejoría estadísticamente significativa de la SVSC en todos los pacientes con cáncer en estadio II-IIIa aleatorizados (HR estratificado: 0,79 [IC95 % 0,64-0,96], valor de  $p$ : 0,0205).

**TECENTRIQ (RO5541267)  
CDS 38.0**

Los resultados clave relativos a la eficacia se resumen en la tabla 10. En la figura 2 se presenta la curva de Kaplan-Meier de la SVSC.

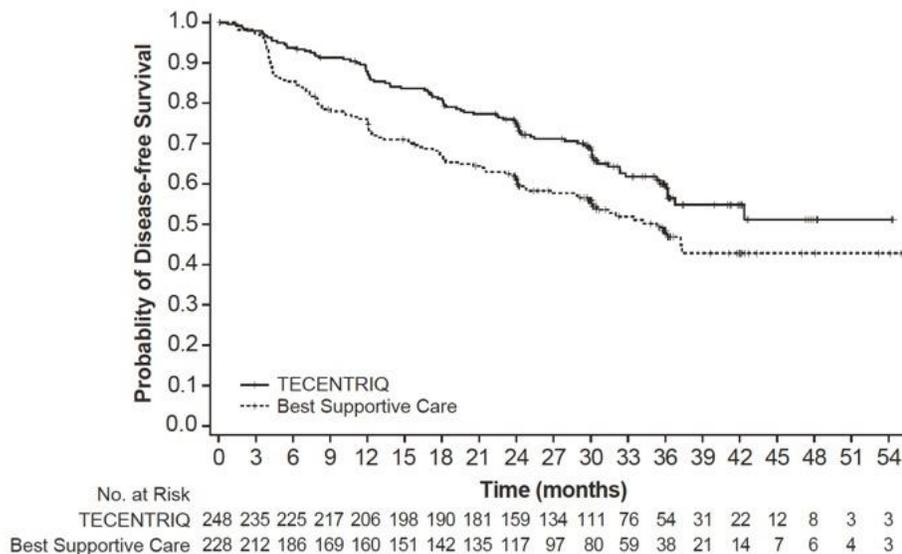
**Tabla 10 Resumen de la eficacia en el estudio IMpower010 en la población de pacientes con cáncer en estadio II-IIIa con expresión del PD-L1  $\geq 1$  % en las CT**

<b>Criterios de valoración de la eficacia</b>	<b>Grupo A (Tecentriq) n = 248</b>	<b>Grupo B (mejor tratamiento paliativo) n = 228</b>
<b>SVSC evaluada por el investigador</b>		
N.º de eventos (%)	88 (35,5)	105 (46,1)
Mediana de la duración de la SVSC (meses)	n. e.	35,3
IC95 %	36,1-n. e.	29,0-n. e.
Cociente de riesgos instantáneos estratificado (IC95 %)		0,66 (0,50-0,88)
Valor de p bilateral		0,004
Tasa de SVSC a los 3 años (%)	60,0	48,2

IC: intervalo de confianza; n. e.: no estimable; SVSC: supervivencia sin cáncer.

\* Estratificado en función del estadio del cáncer, el sexo y las características histológicas.

**Figura 2 Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia sin cáncer en la población de pacientes con cáncer en estadio II-IIIa con expresión del PD-L1  $\geq 1$  % en las CT**



De arriba abajo: Probability of Disease-free Survival; Best Supportive Care; No. at Risk; Time (months).

De arriba abajo: Probabilidad de supervivencia sin cáncer; Mejor tratamiento paliativo; N.º de pacientes en riesgo; Tiempo (meses).

La mejoría de la SVSC observada en el grupo de Tecentriq en comparación con el grupo del mejor tratamiento paliativo se evidenció constantemente en la mayoría de los subgrupos preespecificados en la población de pacientes con cáncer en estadio II-IIIa con expresión del PD-L1  $\geq 1$  % en las CT, incluidos tanto los pacientes con CPNM no epidermoide (HR no estratificado: 0,60 [IC95 %: 0,42-0,84], mediana de la SVSC de 42,3 frente a 30,1 meses) como los pacientes con CPNM epidermoide (HR no estratificado: 0,78 [IC95 %: 0,47-1,29], mediana de la SVSC [n. e. frente a n. e. meses]).

*CPNM no epidermoide metastásico 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 epidermoide 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 11. 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 11 Esquemas de tratamiento intravenoso en el estudio IMpower150**

<b>Esquema terapéutico</b>	<b>Inducción (Cuatro o seis ciclos de 21 días)</b>	<b>Mantenimiento (ciclos de 21 días)</b>
A	Tecentriq <sup>a</sup> (1200 mg) + paclitaxel <sup>b,c</sup> (200 mg/m <sup>2</sup> ) + carboplatino <sup>c</sup> (AUC 6)	Tecentriq <sup>a</sup> (1200 mg)
B	Tecentriq <sup>a</sup> (1200 mg) + bevacizumab <sup>d</sup> (15 mg/kg) + paclitaxel <sup>b,c</sup> (200 mg/m <sup>2</sup> ) + carboplatino <sup>c</sup> (AUC 6)	Tecentriq <sup>a</sup> (1200 mg) + bevacizumab <sup>d</sup> (15 mg/kg)
C	Bevacizumab <sup>d</sup> (15 mg/kg) + paclitaxel <sup>b,c</sup> (200 mg/m <sup>2</sup> ) + carboplatino <sup>c</sup> (AUC 6)	Bevacizumab <sup>d</sup> (15 mg/kg)

<sup>a</sup> Tecentriq se administra hasta la pérdida del efecto beneficioso clínico, según la evaluación de los investigadores.

<sup>b</sup> La dosis de inicio de paclitaxel en los pacientes de raza/origen étnico asiático fue de 175 mg/m<sup>2</sup> 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.

<sup>c</sup> 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.

<sup>d</sup> 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 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 equilibrados en los distintos grupos de tratamiento. En este estudio, la mediana de edad de los pacientes fue de 63 años

**TECENTRIQ (RO5541267)**  
**CDS 38.0**

(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 el momento en que se realizó el análisis final de la SVSP, la mediana del seguimiento de los pacientes era de 15,3 meses. La población de análisis IDT, que incluía a pacientes con mutaciones de EGFR o con reordenamientos de *ALK* que debían haber sido tratados anteriormente con inhibidores de la tirosina-cinasa, mostró una mejoría de la SVSP en el grupo B en comparación con el grupo C (HR: 0,61 [IC95 %: 0,52, 0,72]; mediana de la SVSP: 8,3 meses frente a 6,8 meses).

En el momento en que se realizó el análisis provisional de la SVG, la mediana del seguimiento de los pacientes era de 19,7 meses. Los resultados clave de este análisis se resumen en la tabla 12. En la figura 3 se presentan las curvas de Kaplan-Meier para la SVG en la población de análisis IDT. En la figura 4 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 los subgrupos, incluidos los definidos por una expresión del PD-L1 <1 % en las CT y las CI. En las figuras 5 y 6 se presentan también resultados actualizados sobre la SVSP.

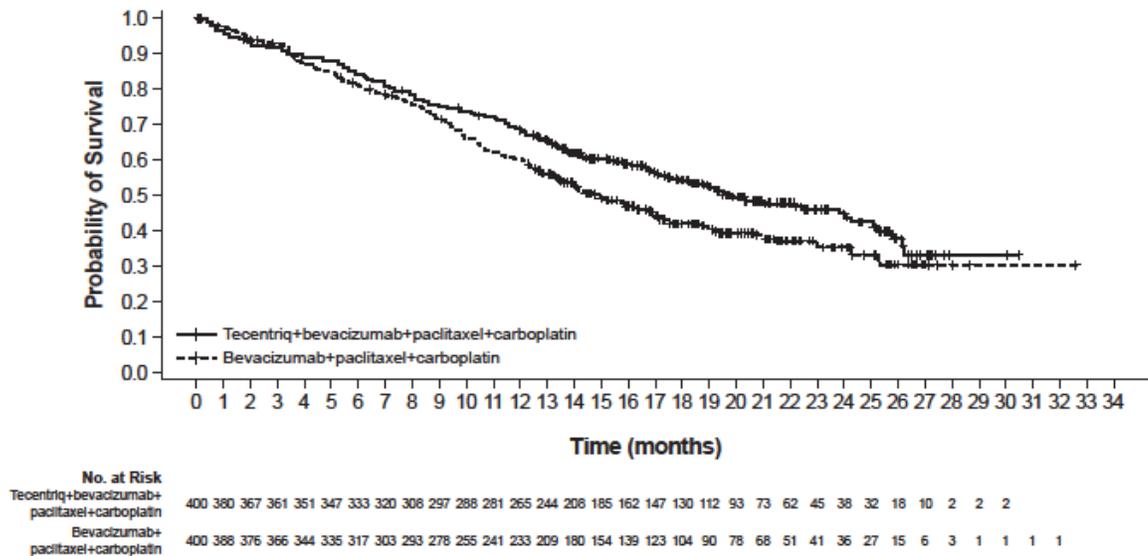
**Tabla 12 Resumen de los datos de eficacia actualizados del estudio IMpower150**

<b>Variables de valoración clave de la eficacia</b>	<b>Grupo de tratamiento B</b>	<b>Grupo de tratamiento C</b>
<b><i>SVG en el análisis provisional</i></b>	<i>n</i> = 400	<i>n</i> = 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 <i>p</i> <sup>1,2</sup>	0,006	
SVG a los 6 meses (%)	85	81
SVG a los 12 meses (%)	68	61
<b><i>SVSP evaluada por el investigador (criterios RECIST v1.1)</i></b>	<i>n</i> = 400	<i>n</i> = 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 <sup>‡</sup> (IC95 %)	0,59 (0,50-0,69)	
Valor de <i>p</i> <sup>1,2</sup>	<0,0001	
SVSP a los 12 meses (%)	38	20

<b>Mejor respuesta global según la evaluación del investigador<sup>3</sup> (criterios RECIST 1.1)</b>	<b>n = 397</b>	<b>n = 393</b>
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 %)
<b>DR según la evaluación del investigador (criterios RECIST 1.1)</b>	<b>n = 224</b>	<b>n = 158</b>
Mediana en meses	11,5	6,0
IC95 %	(8,9-15,7)	(5,5-6,9)

- <sup>1</sup> Basado en la prueba de orden logarítmico (*log-rank*) estratificada
  - <sup>2</sup> 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.
  - <sup>3</sup> 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  
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; TRO: tasa de respuesta objetiva.

**Figura 3 Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia global en la población de análisis IDT (estudio IMpower150)**

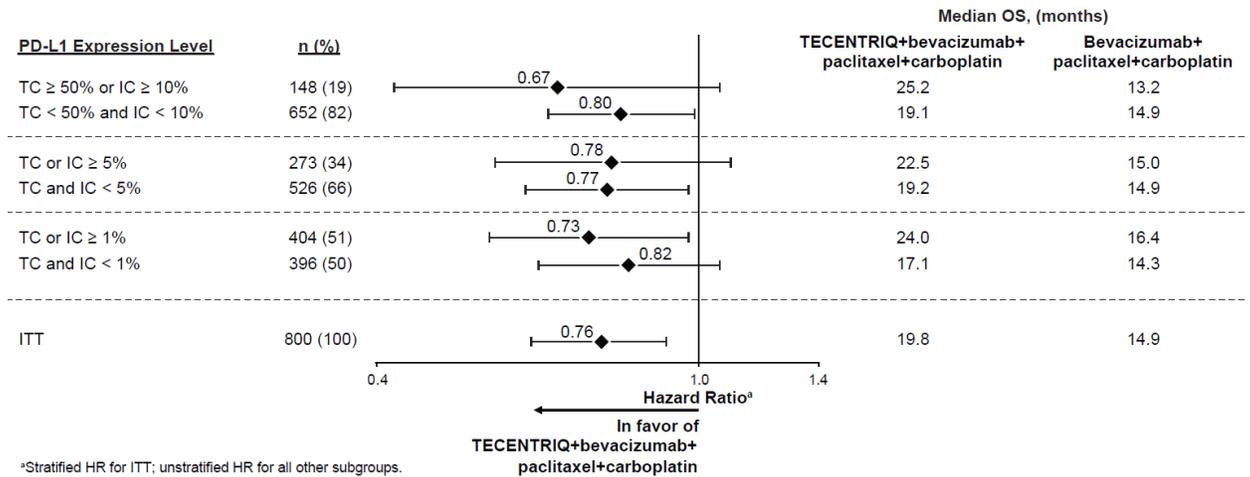


De arriba abajo: Probability of Event-free Survival; Time (months); carboplatin; no. at risk.

De arriba abajo: Probabilidad de supervivencia sin eventos; Tiempo (meses); carboplatino; n.º de pacientes en riesgo.

**Figura 4 Forest Plot de la supervivencia global según la expresión del PD-L1 en la población de análisis IDT (estudio IMpower150)**

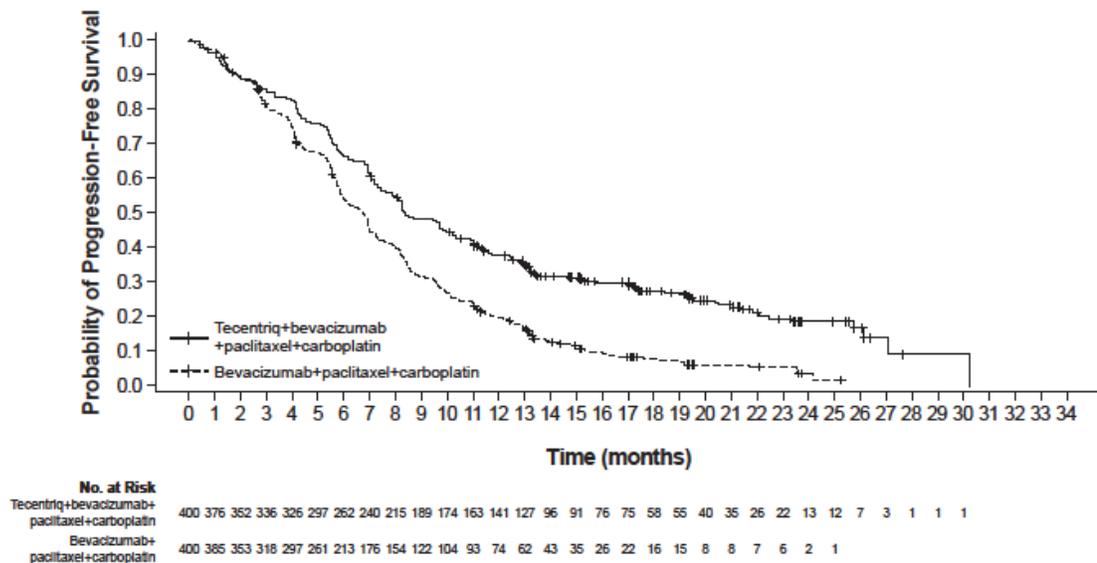
**TECENTRIQ (RO5541267)  
CDS 38.0**



De arriba abajo: PD-L1 Expresión Level; Median OS (months); carboplatin; TC; or; and; IC; ITT; Hazard Ratio; in favor of; Stratified HR for ITT; unstratified HR for all other subgroups.

De arriba abajo: nivel de expresión de PD-L1; mediana de SVG (meses); carboplatino; CT; o bien; y; CI; IDT; cociente de riesgos instantáneos; favorable a; HR estratificado para la población del análisis IDT; HR sin estratificar para el resto de subgrupos.

**Figura 5 Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia sin progresión actualizada en la población IDT (estudio IMpower150)**

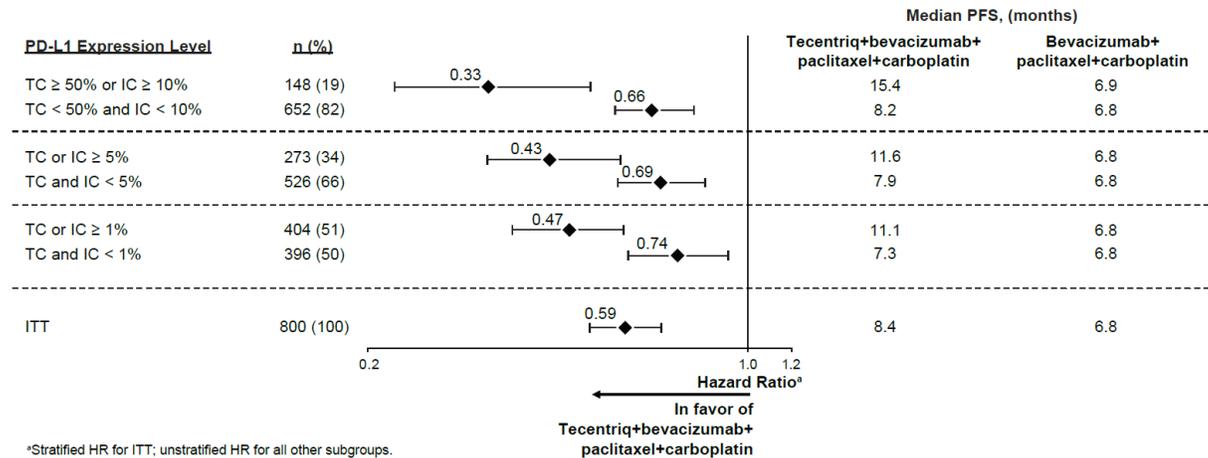


De arriba abajo: Probability of Progression-free Survival; Time (months); carboplatin; no. at risk.

De arriba abajo: Probabilidad de supervivencia sin progresión; Tiempo (meses); carboplatino; n.º de pacientes en riesgo.

**Figura 6 Forest Plot de la supervivencia sin progresión actualizada por expresión del PD-L1 en la población de análisis IDT (estudio IMpower150)**

**TECENTRIQ (RO5541267)  
CDS 38.0**



De arriba abajo: PD-L1 Expresión Level; Median OS (months); carboplatin; TC; or; and; IC; ITT; Hazard Ratio; in favor of; Stratified HR for ITT; unstratified HR for all other subgroups.

De arriba abajo: nivel de expresión de PD-L1; mediana de SVG (meses); carboplatino; CT; o bien; y; CI; IDT; cociente de riesgos instantáneos; favorable a; HR estratificado para la población del análisis IDT; 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 en la puntuación de funcionamiento físico como de la en 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*

**TECENTRIQ (RO5541267)**  
**CDS 38.0**

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

**Tabla 13 Esquemas de tratamiento intravenoso en el estudio IMpower130**

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

<sup>a</sup> Tecentriq se administra hasta la pérdida del beneficio clínico según la evaluación del investigador.

<sup>b</sup> El nab-paclitaxel se administra los días 1, 8 y 15 de cada ciclo.

<sup>c</sup> 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 excluyeron 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 cerebrales 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 %) tenían un estado funcional de 1 según la escala del ECOG.

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 14, y las curvas de Kaplan-Meier de la SVG y la SVSP se presentan en las figuras 7 y 9, respectivamente.

**TECENTRIQ (RO5541267)  
CDS 38.0**

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 8 y 10. 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, 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 14 Resumen de los datos relativos a la eficacia del estudio IMpower130 en la población del análisis principal**

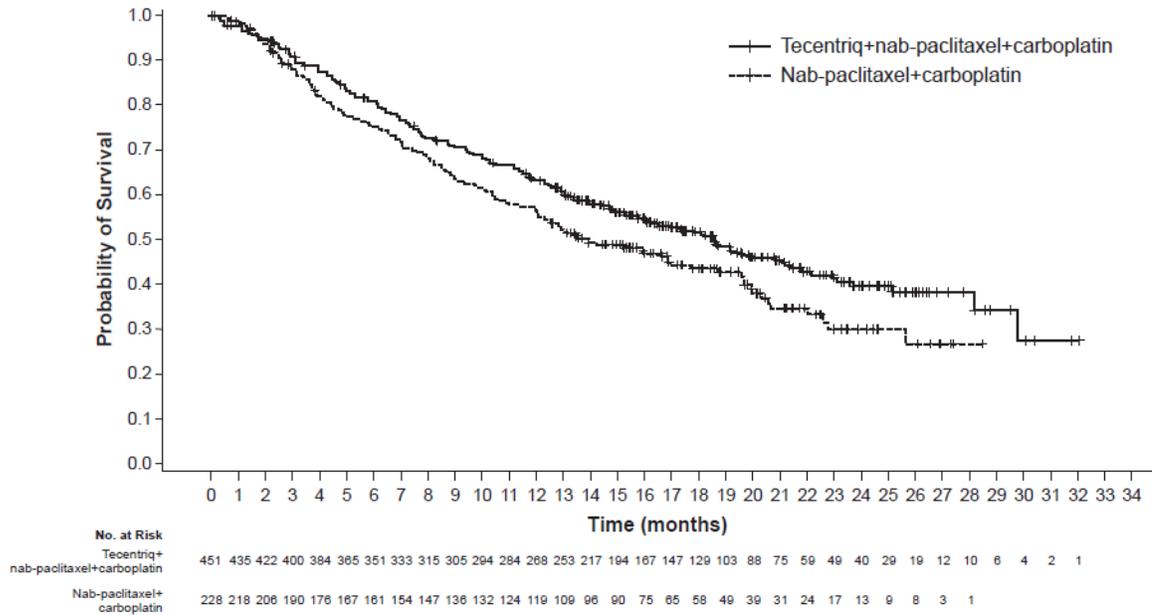
<b>VARIABLES FUNDAMENTALES DE VALORACIÓN DE LA EFICACIA</b>	<b>Tecentriq + nab-paclitaxel + carboplatino</b>	<b>Nab-paclitaxel + carboplatino</b>
<b><i>VARIABLES PRINCIPALES DE VALORACIÓN</i></b>		
<b>SVG</b>	<i>n</i> = 451	<i>n</i> = 228
N.º de fallecimientos (%)	226 (50,1 %)	131 (57,5 %)
Mediana del 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 <sup>‡</sup> (IC95 %)	0,79 (0,64-0,98)	
Valor de <i>p</i>	0,033	
SVG a los 12 meses (%)	63	56
<b><i>SVSP evaluada por el investigador (criterios RECIST, versión 1.1)</i></b>		
	<i>n</i> = 451	<i>n</i> = 228
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 <sup>‡</sup> (IC95 %)	0,64 (0,54-0,77)	
Valor de <i>p</i>	<0,0001	
SVSP a los 12 meses (%)	29	14
<b><i>VARIABLES SECUNDARIAS DE VALORACIÓN</i></b>		
<b><i>TRO evaluada por el investigador (criterios RECIST, versión 1.1)</i></b>		
	<i>n</i> = 447	<i>n</i> = 226
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 %)

VARIABLES FUNDAMENTALES DE VALORACIÓN DE LA EFICACIA	TECENTRIQ + NAB-PACLITAXEL + CARBOPLATINO	NAB- PACLITAXEL + CARBOPLATINO
<b>DR confirmada evaluada por el investigador (criterios RECIST, versión 1.1)</b>	<i>n</i> = 220	<i>n</i> = 72
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 7 Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia global (estudio IMpower130)**

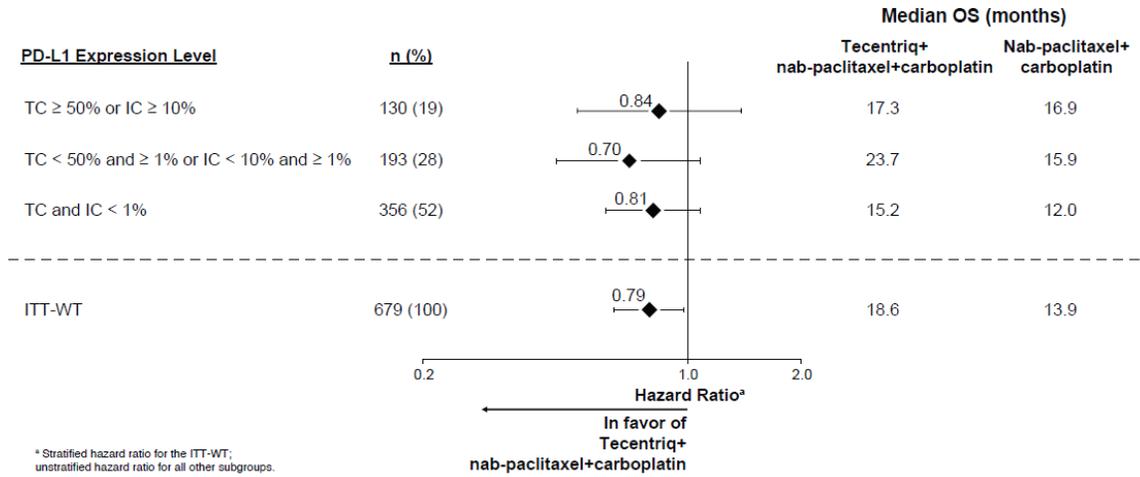


De arriba abajo: Probability of Survival; Time (months); carboplatin; No. of patients at risk.

De arriba abajo: Probabilidad de supervivencia; Tiempo (meses); carboplatino; N.º de pacientes en riesgo.

**Figura 8 Forest Plot de la supervivencia global por expresión de PD-L1 (estudio IMpower130)**

**TECENTRIQ (RO5541267)  
CDS 38.0**

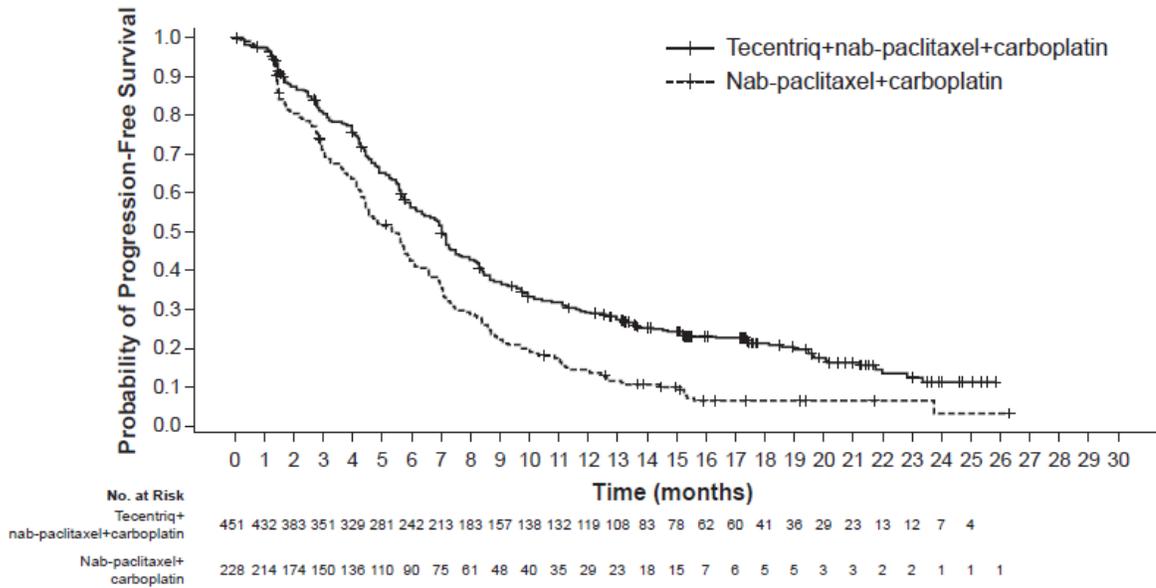


De arriba abajo: Median OS (months); PD-L1 Expression Level; TC; IC; ITT-WT; carboplatin; Hazard Ratio; In favor of; Stratified hazard ratio for the ITT-WT; unstratified hazard ratio for all other subgroups.

De arriba abajo: Mediana de la SVG (meses); Grado de expresión de PD-L1; CT; CI; población del análisis por intención de tratar (IDT) sin mutación de EGFR o ALK; carboplatino; Cociente de riesgos instantáneos; 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.

**TECENTRIQ (RO5541267)  
CDS 38.0**

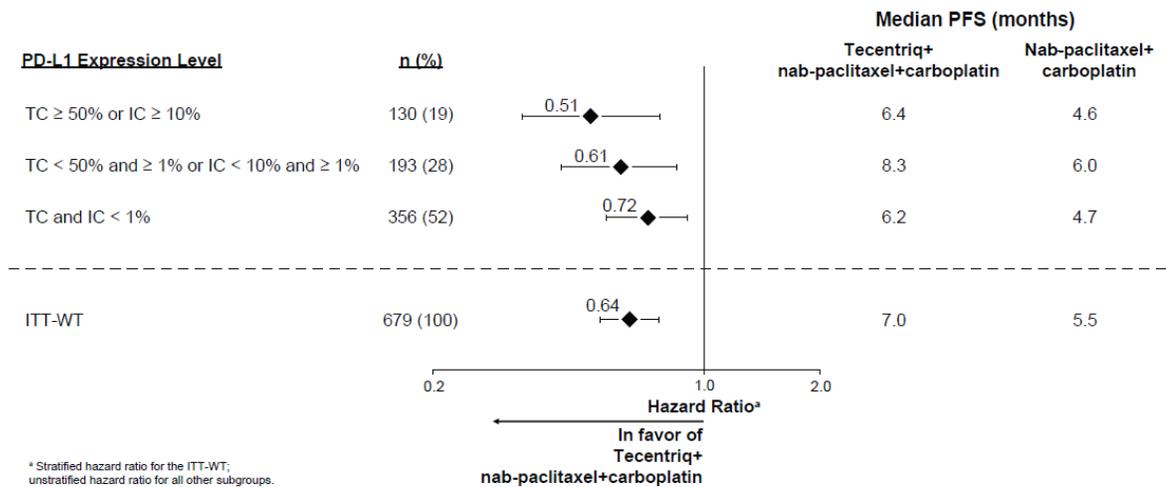
**Figura 9 Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia sin progresión (estudio IMpower130)**



De arriba abajo: Probability of Progression-Free Survival; carboplatin; Time (months); No. of patients at risk.

De arriba abajo: Probabilidad de supervivencia sin progresión; carboplatino; Tiempo (meses); N.º de pacientes en riesgo.

**Figura 10 Forest Plot de la supervivencia sin progresión por expresión de PD-L1 (estudio IMpower130)**



De arriba abajo: Median PFS (months); PD-L1 Expression Level; TC; IC; ITT-WT; carboplatin; Hazard Ratio; In favor of; Stratified hazard ratio for the ITT-WT; unstratified hazard ratio for all other subgroups.

De arriba abajo: Mediana de la SVSP (meses); Grado de expresión de PD-L1; CT; CI; población del análisis por intención de tratar (IDT) sin mutación de EGFR o ALK; carboplatino; Cociente de riesgos instantáneos; A favor de; 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.

**TECENTRIQ (RO5541267)**  
**CDS 38.0**

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.

*CPNM no epidermoide y epidermoide metastásico tratado en 1L*

*IMpower110*

Se llevó a cabo un estudio de fase III sin enmascaramiento, multicéntrico, aleatorizado, GO29431 (IMpower110), para evaluar la eficacia y la seguridad de Tecentriq en pacientes con CPNM metastásico que no habían recibido previamente quimioterapia y con expresión del PD-L1  $\geq 1$  % de las CT (tinción del PD-L1 en  $\geq 1$  % de las CT) o  $\geq 1$  % de las CI (CI con tinción del PD-L1  $\geq 1$  % de la superficie tumoral) determinada mediante el ensayo VENTANA PD-L1 (SP142).

Se asignó aleatoriamente a un total de 572 pacientes, en una proporción 1:1, al tratamiento con Tecentriq (grupo A) o con quimioterapia (grupo B). Se administró Tecentriq en una dosis fija de 1200 mg mediante infusión i.v. cada 3 semanas hasta la pérdida del beneficio clínico según la evaluación del investigador o hasta la aparición de toxicidad inaceptable. Los esquemas quimioterápicos se describen en la tabla 15. La aleatorización se estratificó en función del sexo, el estado funcional según la escala del ECOG, las características histológicas y la expresión tumoral del PD-L1 en las CT y las CI.

**Tabla 15 Esquemas de tratamiento quimioterápico i.v. en el estudio IMpower110**

<b>Esquema de tratamiento</b>	<b>Inducción (cuatro o seis ciclos de 21 días)</b>	<b>Mantenimiento (ciclos de 21 días)</b>
B (no epidermoide)	Cisplatino <sup>a</sup> (75 mg/m <sup>2</sup> ) + pemetrexed <sup>a</sup> (500 mg/m <sup>2</sup> ) O carboplatino <sup>a</sup> (AUC 6) + pemetrexed <sup>b</sup> (500 mg/m <sup>2</sup> )	Pemetrexed <sup>b, d</sup> (500 mg/m <sup>2</sup> )
B (epidermoide)	Cisplatino <sup>a</sup> (75 mg/m <sup>2</sup> ) + gemcitabina <sup>a,c</sup> (1250 mg/m <sup>2</sup> ) O carboplatino <sup>a</sup> (AUC 5) + gemcitabina <sup>a,c</sup> (1000 mg/m <sup>2</sup> )	Tratamiento paliativo <sup>d</sup>

<sup>a</sup> El cisplatino, el carboplatino, el pemetrexed y la gemcitabina se administran hasta finalizar 4 o 6 ciclos, o hasta la progresión del cáncer o la aparición de toxicidad inaceptable.

<sup>b</sup> El pemetrexed se administra según un esquema de mantenimiento cada 21 días hasta la progresión del cáncer o la aparición de toxicidad inaceptable.

<sup>c</sup> La gemcitabina se administra los días 1 y 8 de cada ciclo.

<sup>d</sup> No se permitió el paso del grupo de referencia (quimioterapia con un derivado del platino) al grupo de Tecentriq (grupo A).

Se excluyó de este estudio a los pacientes con antecedentes de enfermedades autoinmunitarias; administración de vacunas atenuadas en los 28 días anteriores a la aleatorización; administración de inmunoestimulantes sistémicos en las 4 semanas

previas a la aleatorización o de inmunodepresores sistémicos en las 2 semanas anteriores a la aleatorización; metástasis en el SNC activas o no tratadas. Se realizaron evaluaciones del tumor cada 6 semanas durante las 18 primeras semanas después del día 1 del ciclo 1, y posteriormente cada 9 semanas.

Las características demográficas y las características nosológicas iniciales en los pacientes con una expresión del PD-L1  $\geq 1$  % en las CT o  $\geq 1$  % en las CI y sin aberraciones genómicas tumorales de EGFR o ALK ( $n = 554$ ) estaban adecuadamente equilibradas entre los grupos de tratamiento. La mediana de la edad fue de 64,5 años (intervalo: 30-87 años) y el 70 % de los pacientes eran varones. La mayoría de los pacientes eran blancos (84 %) y asiáticos (14 %). La mayoría de los pacientes eran fumadores o exfumadores (87 %) y el estado funcional según la escala del ECOG al inicio fue de 0 (36 %) o 1 (64 %). En total, el 69 % de los pacientes tenían un cáncer no epidermoide y el 31 %, un cáncer epidermoide. En general, las características demográficas y las características nosológicas iniciales en los pacientes con expresión del PD-L1 alta ( $\geq 50$  % en las CT o  $\geq 10$  % en las CI) que no tenían aberraciones genómicas tumorales de EGFR o ALK ( $n = 205$ ) eran representativas de la población de estudio más amplia y estaban adecuadamente equilibradas entre los grupos de tratamiento.

La variable de valoración principal fue la supervivencia global (SVG). Cuando se realizó el análisis provisional de la SVG, los pacientes con expresión del PD-L1 alta, excluidos los pacientes con aberraciones genómicas tumorales de EGFR o ALK ( $n = 205$ ), presentaron una mejoría estadísticamente significativa de la SVG en los pacientes asignados aleatoriamente a Tecentriq (grupo A) en comparación con la quimioterapia (grupo B). La mediana del periodo de seguimiento de la supervivencia en los pacientes con expresión del PD-L1 alta fue de 15,7 meses. Los resultados clave se resumen en la tabla 16. Las curvas de Kaplan-Meier de la SVG y la SVSP en pacientes con expresión del PD-L1 alta se presentan en las figuras 11 y 12.

**Tabla 16 Resumen de los datos relativos a la eficacia obtenidos en el estudio IMpower110 en pacientes con expresión del PD-L1 alta ( $\geq 50$  % en las CT o  $\geq 10$  % en las CI determinada mediante el ensayo VENTANA PD-L1 [SP142])**

<b>Variables clave de valoración de la eficacia</b>	<b>Grupo A (Tecentriq)</b>	<b>Grupo B (Quimioterapia)</b>
<b>Variable de valoración principal</b>		
<b>Análisis de la SVG</b>	$n = 107$	$n = 98$
N.º de fallecimientos (%)	44 (41,1 %)	57 (58,2 %)
Mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición del evento (meses)	20,2	13,1
IC95 %	(16,5-NE)	(7,4-16,5)
Cociente de riesgos instantáneos estratificado <sup>‡</sup> (IC95 %)	0,59 (0,40-0,89)	
Valor de p <sup>‡</sup>	0,0106	
SVG a los 12 meses (%)	64,9	50,6
<b>Variables secundarias de valoración</b>		

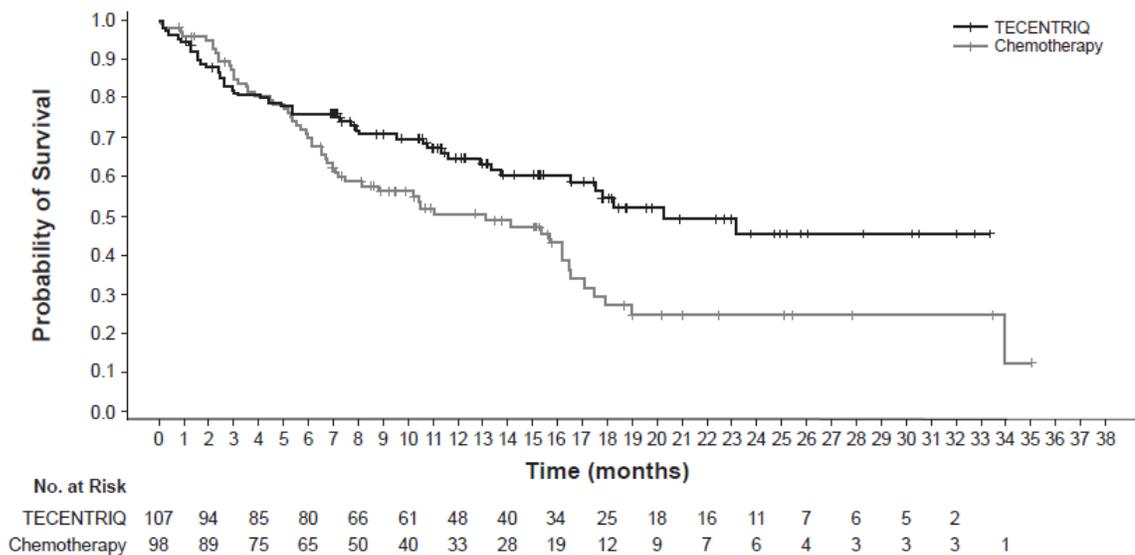
**TECENTRIQ (RO5541267)  
CDS 38.0**

<b>Variables clave de valoración de la eficacia</b>	<b>Grupo A (Tecentriq)</b>	<b>Grupo B (Quimioterapia)</b>
<b>SVSP evaluada por el investigador (criterios RECIST, versión 1.1)</b>	<i>n</i> = 107	<i>n</i> = 98
N.º de eventos (%)	67 (62,6 %)	79 (80,6 %)
Mediana de la duración de la SVSP (meses)	8,1	5,0
IC95 %	(6,8-11,0)	(4,2-5,7)
Cociente de riesgos instantáneos estratificado <sup>‡</sup> (IC95 %)	0,63 (0,45-0,88)	
SVSP a los 12 meses (%)	36,9	21,6
<b>TRO evaluada por el investigador (criterios RECIST, versión 1.1)</b>	<i>n</i> = 107	<i>n</i> = 98
N.º de pacientes con respuesta (%)	41 (38,3 %)	28 (28,6 %)
IC95 %	(29,1-48,2)	(19,9-38,6)
N.º de pacientes con respuesta completa (%)	1 (0,9 %)	1 (1,0 %)
N.º de pacientes con respuesta parcial (%)	40 (37,4 %)	27 (27,6 %)
<b>DR evaluada por el investigador (criterios RECIST, versión 1.1)</b>	( <i>n</i> = 41)	<i>n</i> = 28
Mediana en meses	NE	6,7
IC95 %	(11,8-NE)	(5,5-17,3)

<sup>‡</sup> Estratificación en función del sexo y del estado funcional según la escala del ECOG (0 frente a 1)

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.

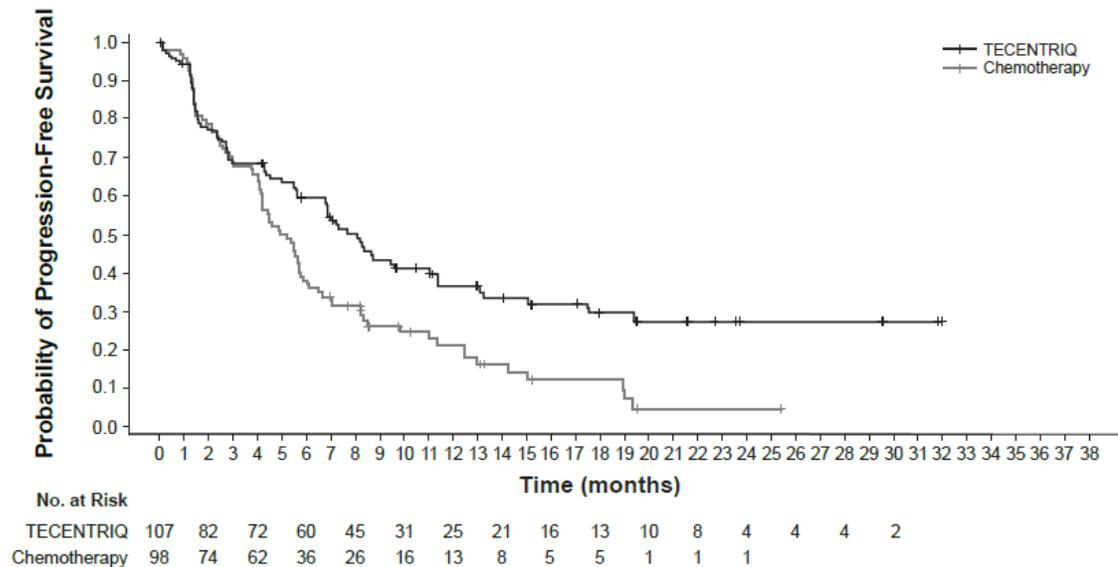
**Figura 11 Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia global en pacientes con expresión del PD-L1 alta ( $\geq 50$  % en las CT o  $\geq 10$  % en las CI)**



De arriba abajo: Probability of Survival; Chemotherapy; Time (months); No. at Risk.

De arriba abajo: Probabilidad de supervivencia; Quimioterapia; Tiempo (meses); N.º de pacientes en riesgo.

**Figura 12 Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia sin progresión en pacientes con expresión del PD-L1 alta ( $\geq 50$  % en las CT o  $\geq 10$  % en las CI)**



De arriba abajo: Probability of Progression-Free Survival; Chemotherapy; Time (months); No. at Risk.

De arriba abajo: Probabilidad de supervivencia sin progresión; Quimioterapia; Tiempo (meses); N.º de pacientes en riesgo.

La mejoría de la SVG observada en el grupo de Tecentriq en comparación con el grupo de la quimioterapia se evidenció constantemente en todos los subgrupos en pacientes con expresión del PD-L1 alta, incluidos tanto los pacientes con CPNM no epidermoide (HR: 0,62 [IC95 %: 0,40-0,96], mediana de la SVG de 20,2 frente a 10,5 meses) como los pacientes con CPNM epidermoide (HR: 0,56 [IC95 %: 0,23-1,37], mediana de la SVG de NE frente a 15,3 meses). Los datos de los pacientes de  $\geq 75$  años de edad y de los pacientes que nunca habían sido fumadores son demasiado escasos para extraer conclusiones en estos subgrupos.

Se realizaron otros análisis preespecificados para evaluar la eficacia en función del nivel de expresión del PD-L1 determinado mediante el ensayo VENTANA PD-L1 (SP263) y mediante el kit PD-L1 IHC 22C3 pharmDxTM en todos los pacientes aleatorizados con expresión del PD-L1  $\geq 1$  % en las CT o  $\geq 1$  % en las CI según el ensayo VENTANA PD-L1 (SP142) que no tenían aberraciones genómicas tumorales de EGFR o ALK ( $n = 554$ ). Se observó una mejoría de la SVG con el atezolizumab en comparación con la quimioterapia en pacientes con expresión del PD-L1 alta (PD-L1  $\geq 50$  % en las CT) usando el ensayo VENTANA PD-L1 (SP263) ( $n = 293$ ; HR: 0,71 [IC95 %: 0,50-1,00], mediana de la SVG de 19,5 frente a 16,1 meses) y en pacientes con expresión del PD-L1 alta (índice de proporción tumoral [IPT]  $\geq 50$  %) usando el kit PD-L1 IHC 22C3 pharmDxTM ( $n = 260$ ; HR: 0,60 [IC95 %: 0,42-0,86], mediana de la SVG de 20,2 frente a 11,0 meses).

En este estudio también se evaluó el funcionamiento físico, el estado general de salud, la calidad de vida relacionada con la salud y los síntomas relacionados con el pulmón percibidos por los pacientes usando los cuestionarios QLQ-C30 y QLQ-LC13 de la EORTC y la escala de síntomas en el cáncer de pulmón (SILC) en el momento de realizar el análisis provisional de la SVG. Los pacientes que fueron asignados aleatoriamente a Tecentriq (grupo A) por término medio notificaron una mejoría moderada y mantenida del

**TECENTRIQ (RO5541267)**  
**CDS 38.0**

funcionamiento físico y ningún empeoramiento de los síntomas relacionados con el cáncer pulmonar (disnea, tos y dolor torácico) en comparación con los pacientes asignados aleatoriamente a la quimioterapia (grupo B). El tiempo transcurrido hasta el deterioro de estos síntomas relacionados con el pulmón, medido mediante la escala SILC y el cuestionario QLQ-LC13 de la EORTC, fue similar en ambos grupos de tratamiento, lo que indica que los pacientes mantuvieron una baja carga de morbilidad durante un periodo de tiempo comparable.

**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 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 17. La aleatorización se estratificó en función del sexo, el estado funcional según la escala del ECOG y la presencia de metástasis cerebrales.

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 9 semanas. Los pacientes tratados después de la progresión del cáncer fueron evaluados cada 6 semanas hasta la retirada del tratamiento.

**Tabla 17 Esquema de tratamiento intravenoso en el estudio IMpower133**

<b>Esquema de tratamiento</b>	<b>Inducción (4 ciclos de 21 días)</b>	<b>Mantenimiento (ciclos de 21 días)</b>
A	Tecentriq (1200 mg) <sup>a</sup> + carboplatino (AUC 5) <sup>b</sup> + etopósido (100 mg/m <sup>2</sup> ) <sup>b, c</sup>	Tecentriq (1200 mg) <sup>a</sup>
B	Placebo + carboplatino (AUC 5) <sup>b</sup> + etopósido (100 mg/m <sup>2</sup> ) <sup>b, c</sup>	Placebo

<sup>a</sup> Tecentriq se administra hasta la pérdida del beneficio clínico según la evaluación del investigador.

<sup>b</sup> 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).

<sup>c</sup> 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

**TECENTRIQ (RO5541267)  
CDS 38.0**

(97 %), y el 9 % tenían metástasis cerebrales. 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 18. En las figuras 13 y 14 se presentan las curvas de Kaplan-Meier de la SVG y la SVSP.

**Tabla 18 Resumen de los datos relativos a la eficacia obtenidos en el estudio IMpower133**

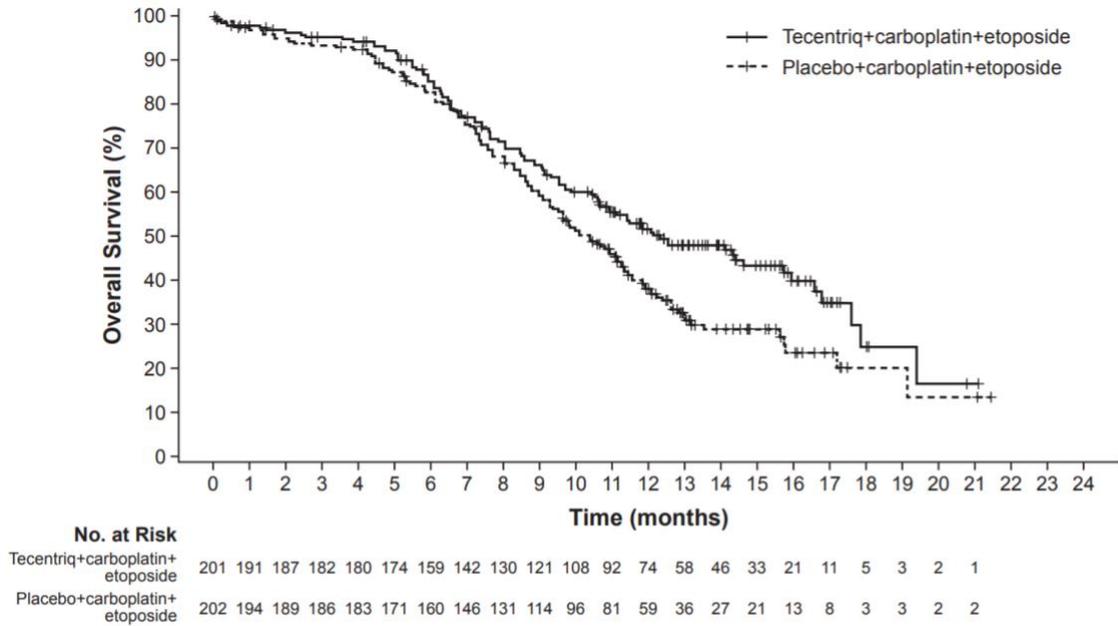
<b>Variables clave de valoración de la eficacia</b>	<b>Grupo A</b> (Tecentriq + carboplatino + etopósido)	<b>Grupo B</b> (Placebo + carboplatino + etopósido)
<b>Variables principales de valoración</b>		
<b>Análisis de la SVG</b>	<i>n</i> = 201	<i>n</i> = 202
N.º de fallecimientos (%)	104 (51,7 %)	134 (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)
Cociente de riesgos instantáneos estratificado <sup>±</sup> (IC95 %)	0,70 (0,54-0,91)	
Valor de <i>p</i>	0,0069	
SVG a los 12 meses (%)	51,7	38,2
<b>SVSP evaluada por el investigador (criterios RECIST, versión 1.1)</b>	<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 <sup>±</sup> (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
<b>Variables secundarias de valoración</b>		
<b>TRO evaluada por el investigador (criterios RECIST, versión 1.1)</b>	<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 %)
<b>DR evaluada por el investigador (criterios RECIST, versión 1.1)</b>	<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.

**TECENTRIQ (RO5541267)  
CDS 38.0**

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

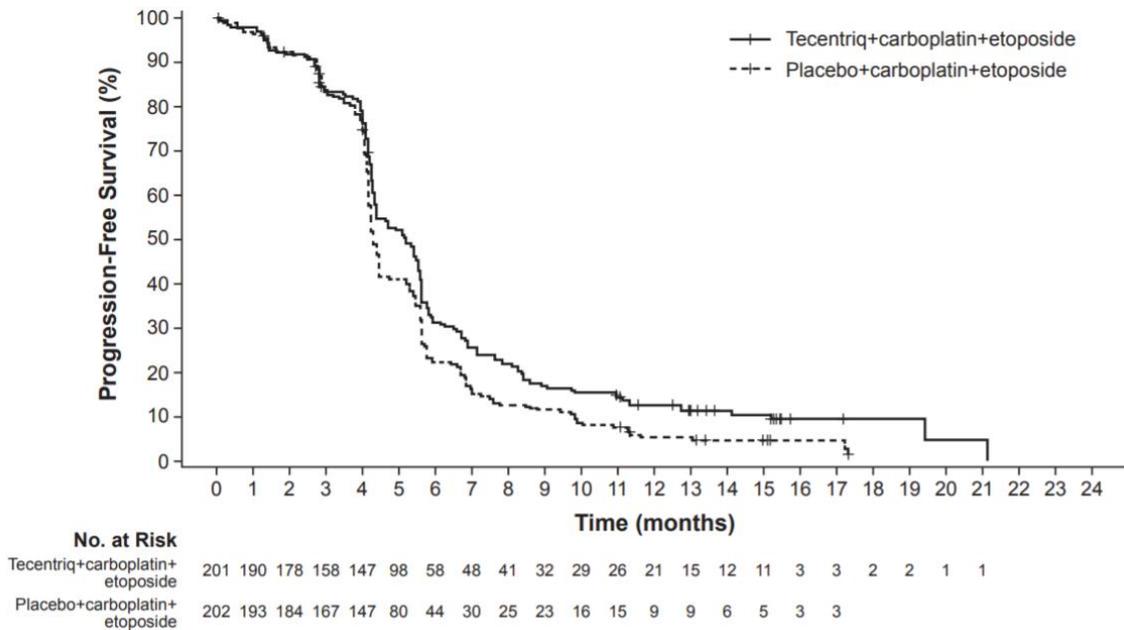
**Figura 13 Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia global (estudio IMpower133)**



De arriba abajo: Overall Survival; Time (months); carboplatin; etoposide; No. of patients at risk.

De arriba abajo: Supervivencia global; Tiempo (meses); carboplatino; etopósido; N.º de pacientes en riesgo.

**Figura 14 Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia sin progresión (estudio IMpower133)**



De arriba abajo: Progression-Free Survival; Time (months); No. of patients at risk; carboplatin; etoposide.

## **TECENTRIQ (RO5541267) CDS 38.0**

De arriba abajo: Supervivencia sin progresión; Tiempo (meses); N.º de pacientes en riesgo; carboplatino; 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) y del funcionamiento físico. 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  $\geq 10$  puntos en la mayoría de las visitas hasta la semana 48) en comparación con los pacientes que recibieron el placebo, 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**

#### *Tecentriq i.v.*

#### **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 cerebrales activas o dependientes de corticosteroides, administración de una vacuna de microorganismos vivos atenuados en los 28 días anteriores a la inclusión, administración de inmunoestimulantes sistémicos en las 4 semanas anteriores o de inmunopresores 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.

**TECENTRIQ (RO5541267)  
CDS 38.0**

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 epidermoide (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 infusión 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/m<sup>2</sup> mediante infusión i.v. el día 1 de cada ciclo de 21 días hasta la 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 19. Las curvas de Kaplan-Meier de la SVG en la población del análisis por intención de tratar se presentan en la figura 15. La figura 16 resume los resultados de la SVG en la población del análisis por intención de tratar y los subgrupos de 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 19 Resumen de la eficacia en la población del análisis principal (OAK)**

<b>Variables de valoración de la eficacia</b>	<b>Tecentriq</b>	<b>Docetaxel</b>
<b><i>Variable de valoración principal de la eficacia</i></b>		
<b>SVG</b>		
<b>Todos los pacientes, independientemente de su estado respecto al PD-L1*</b>	<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 <sup>‡</sup> (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 %)

**TECENTRIQ (RO5541267)**  
**CDS 38.0**

<b>Variables de valoración de la eficacia</b>	<b>Tecentriq</b>	<b>Docetaxel</b>
<b>Expresión del PD-L1 <math>\geq 1</math> % en las CT o las CI</b>	<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 %
<b>Variables de valoración secundarias</b>		
<b>SVSP evaluada por el investigador</b> (criterios RECIST, versión 1.1)		
<b>Todos los pacientes, independientemente de su estado respecto al PD-L1*</b>	<i>n</i> = 425	<i>n</i> = 425
N.º de eventos (%)	380 (89 %)	375 (88 %)
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)	
<b>TRO evaluada por el investigador</b> (criterios RECIST, versión 1.1)		
<b>Todos los pacientes, independientemente de su estado respecto al PD-L1</b>	<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)
<b>DR evaluada por el investigador</b> (criterios RECIST, versión 1.1)		
<b>Todos los pacientes, independientemente de su estado respecto al PD-L1</b>	<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 (versión 1.1); SVG: supervivencia global; SVSP: supervivencia sin progresión; TRO: tasa de respuesta objetiva.

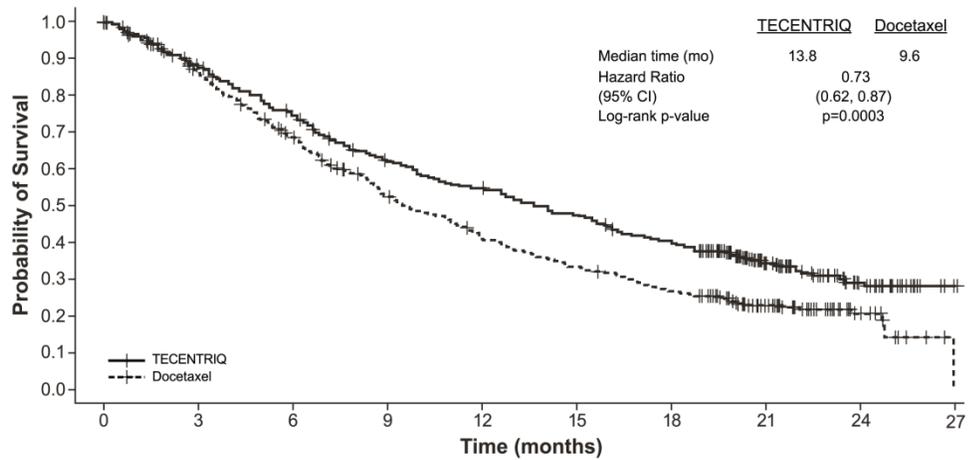
\* Con todos los pacientes se hace referencia a la población del análisis principal, formada por los 850 primeros pacientes aleatorizados.

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

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

**TECENTRIQ (RO5541267)  
CDS 38.0**

**Figura 15 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)**



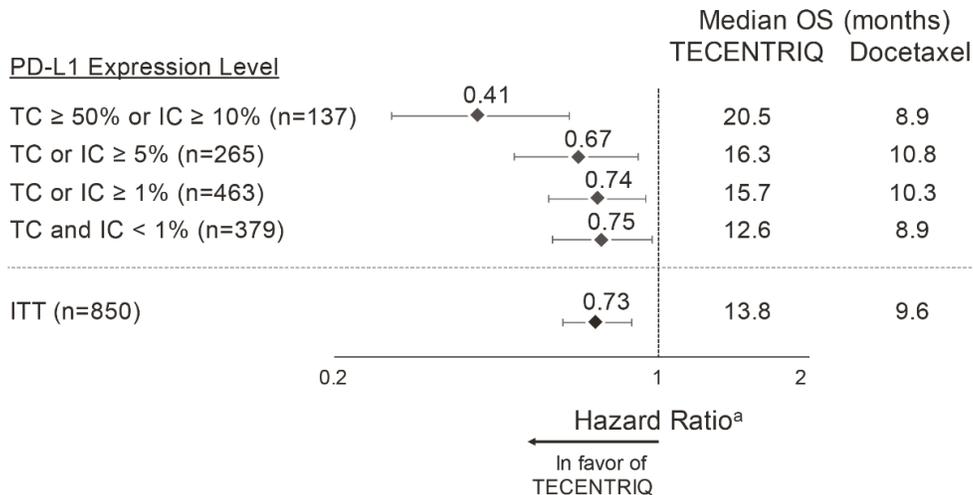
No. Patients at Risk	TECENTRIQ	Docetaxel
0	425	425
3	407	390
6	382	365
9	363	336
12	342	311
15	326	286
18	305	263
21	279	236
24	260	219
27	248	195
	234	179
	223	168
	218	151
	205	140
	198	132
	188	123
	175	116
	163	104
	157	98
	141	90
	116	70
	74	51
	54	37
	41	28
	28	16
	15	6
	4	3
	1	

Hazard ratio is estimated based on a stratified Cox model; p-value is estimated based on a stratified log-rank test.

De arriba abajo: Median time (mo); Hazard ratio; (95% CI); Long-rank p value; Probability of Survival; Time (months); No. Patients at Risk; Hazard ratio is estimated based on a stratified Cox model; p-value is estimated based on a stratified log-rank test.

De arriba abajo: Mediana del tiempo (meses); Cociente de riesgos instantáneos; (IC95 %); Valor de p (prueba del orden logarítmico); Probabilidad de supervivencia; Tiempo (meses); 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 16 Forest Plot de la supervivencia global según la expresión del PD-L1 en la población del análisis principal (OAK)**



<sup>a</sup>Stratified HR for ITT and TC or IC ≥ 1%. Unstratified HR for other subgroups

De arriba abajo: Median OS (months); Hazard ratio; PD-L1 Expression Level; TC ≥50% or IC ≥10%; TC or IC ≥5%; TC or IC ≥1%; TC and IC < 1%; In favor of TECENTRIQ: <sup>a</sup> Stratified HR for ITT and TC or IC ≥ 1%. Unstratified HR for other subgroups.

## **TECENTRIQ (RO5541267) CDS 38.0**

De arriba abajo: Mediana de la SVG (meses); cociente de riesgos instantáneos; Nivel de expresión del PD-L1; CT  $\geq 50$  % o CI  $\geq 10$  %; CT o CI  $\geq 5$  %; CT o CI  $\geq 1$  %; CT y CI  $< 1$  %; A favor de Tecentriq; <sup>a</sup> Cociente de riesgos instantáneos (HR) estratificado por intención de tratar y expresión del PD-L1  $\geq 1$  % 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 cerebrales 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; 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 la 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 TRO fue del 15,3 % frente al 14,7 %, y la mediana de la

**TECENTRIQ (RO5541267)  
CDS 38.0**

DR fue de 18,6 meses frente a 7,2 meses con Tecentriq frente al docetaxel, respectivamente.

Tecentriq s.c.

*IMscin001*

Se llevó a cabo un estudio de fase Ib/III, multicéntrico, internacional, aleatorizado y sin enmascaramiento, el estudio BP40657 (IMscin001), para evaluar la farmacocinética, la eficacia y la seguridad de Tecentriq s.c. en comparación con Tecentriq i.v. en pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico que no habían estado expuestos a inmunoterapia antineoplásica y en los que el tratamiento previo con un derivado del platino había fracasado. El estudio IMscin001 se diseñó para demostrar la ausencia de inferioridad de la  $C_{\min}$  sérica del atezolizumab en el ciclo 1 (antes de administrar la dosis del ciclo 2) y del ABC prevista por el modelo entre los días 0 y 21 del ciclo 1 del atezolizumab s.c. en comparación con atezolizumab i.v. (variable principal de valoración). Entre las variables secundarias de valoración se encontraban la eficacia (supervivencia sin progresión [SVSP], tasa de respuesta objetiva [TRO], supervivencia global [SVG], duración de la respuesta [DR]) y los resultados percibidos por los pacientes.

En la parte 2 (fase III) se incluyó a un total de 371 pacientes, que fueron asignados aleatoriamente a recibir 1875 mg de Tecentriq s.c. c/3sem o 1200 mg de Tecentriq i.v. c/3sem. No se permitió reducir la dosis.

Se excluyó del estudio a los pacientes con antecedentes de enfermedades autoinmunitarias; metástasis cerebrales activas o dependientes de los corticosteroides; administración de vacunas atenuadas en las 4 semanas anteriores a la aleatorización; administración de inmunoestimulantes sistémicos en las 4 semanas previas a la aleatorización o de inmunodepresores sistémicos en las 2 semanas anteriores a la aleatorización.

Las características demográficas y nosológicas iniciales estaban generalmente equilibradas entre los grupos de tratamiento. La mediana de edad fue de 64 años (intervalo: 27-85) y el 69 % de los pacientes eran varones. La mayoría de los pacientes eran de raza blanca (67 %). Aproximadamente dos tercios de los pacientes (65 %) tenían un cáncer no epidermoide, el 5 % tenían una mutación conocida de EGFR, el 2 % presentaban reordenamientos conocidos de *ALK*, el 40 % tenían expresión del PD-L1 ( $\geq 1$  % en las CT o  $\geq 1$  % en las CI), el 16 % tenían metástasis no activas en el SNC al inicio del estudio, el 26 % tenían un estado funcional según la escala del ECOG de 0, el 74 % tenían un estado funcional según la escala del ECOG de 1 y la mayoría de los pacientes eran fumadores o exfumadores (70 %). El 80 % habían recibido previamente 1 esquema terapéutico.

Se demostró la ausencia de inferioridad de la exposición al atezolizumab al administrar Tecentriq s.c. en comparación con el atezolizumab i.v. (v. 3.2 *Propiedades farmacocinéticas*). A continuación se resumen otros resultados clave (véase la Tabla 20). En el momento del análisis principal, la mediana del seguimiento era de 4,7 meses y los

resultados de la SVG y la DR eran provisionales. Hubo 86 (35 %) muertes en el grupo de Tecentriq s.c. y 37 (30 %) muertes en el grupo del atezolizumab i.v.

**Tabla 20 Resumen de la eficacia en el estudio IMscin001**

<b>Variable de valoración de la eficacia</b>	<b>Tecentriq s.c.</b>	<b>Tecentriq i.v.</b>
<b>SVSP evaluada por el investigador (criterios RECIST, versión 1.1)</b>	<i>n</i> = 247	<i>n</i> = 124
N.º de eventos de SVSP (%)	168 (68 %)	84 (68 %)
Mediana de la duración de la SVSP (meses)	2,8	2,9
IC95 %**	(2,1-3,1)	(1,7-4,2)
<b>TRO confirmada evaluada por el investigador (criterios RECIST, versión 1.1)</b>	<i>n</i> = 245	<i>n</i> = 124
N.º de pacientes con respuesta (%)	21 (8,6 %)	10 (8,1 %)
IC95 %***	(5,4, 13)	(3,9-14)

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

\* Análisis descriptivos.

\*\* El IC95 % se calculó utilizando el error estándar obtenido mediante la fórmula de Greenwood.

\*\*\* El IC95 % de la tasa se calculó mediante el método de Clopper-Pearson.

No se observó en el grupo de Tecentriq s.c. ni el de Tecentriq i.v. un deterioro de trascendencia clínica en el promedio de las puntuaciones de la calidad de vida relacionada con la salud, el funcionamiento de rol o el funcionamiento físico determinadas mediante el cuestionario IL-57 de la EORTC, lo cual indica que la calidad de vida relacionada con la salud y el funcionamiento percibido por el paciente se mantuvieron en los pacientes que siguieron recibiendo el tratamiento.

Se realizó un análisis actualizado *a posteriori* 9 meses después del análisis principal con una mediana de seguimiento de la supervivencia de 9,5 meses y resultados definitivos de la SVG. Los resultados actualizados del análisis de la eficacia se resumen en la Tabla 21.

**Tabla 21: Resumen de la eficacia en el análisis actualizado (estudio IMscin001)**

<b>Criterio de valoración de la eficacia</b>	<b>Tecentriq s.c.</b>	<b>Tecentriq i.v.</b>
<b>SVSP evaluada por el investigador (criterios RECIST, versión 1.1)*</b>	n = 247	n = 124
Número de eventos (%)	219 (89 %)	107 (86 %)
Mediana, meses (IC95%)***	2,8 (2,7, 4,1)	2,9 (1,8, 4,2)
<b>TRO confirmada según la evaluación del investigador (criterios RECIST v1.1)*</b>	n = 245	n = 124
N.º de pacientes con respuesta (%)	27 (11 %)	13 (11 %)
IC95 %**	(7,4, 15,6)	(5,70, 17,3)
<b>SVG*</b>	n = 247	n = 124
Número de eventos (%)	144 (58 %)	79 (64 %)
Mediana, meses (IC95%)****	10,7 (8,5, 14)	10,1 (7,5, 12)

IC = intervalo de confianza; TRO = tasa de respuesta objetiva; SVG = supervivencia global; SVSP = supervivencia sin progresión; RECIST = Criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos v1.1

\* Análisis descriptivos.

\*\* El IC95 % se calculó utilizando el error estándar obtenido mediante la fórmula de Greenwood.

\*\*\* El IC95 % de la tasa se calculó mediante el método de Clopper-Pearson.

\*\*\*\* El IC95% de la tasa se calculó utilizando el método de Brookmeyer y Crowley.

### **IMscin002**

El estudio IMscin002 fue un ensayo aleatorizado, multicéntrico, sin enmascaramiento y de grupos cruzados realizado en pacientes con carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) con el objetivo principal de evaluar la preferencia de los pacientes por Tecentriq s.c. en comparación con Tecentriq i.v. Los 179 pacientes aleatorizados en el estudio tenían un CPNM incipiente positivo para PD-L1 y habían completado el tratamiento adyuvante o no habían recibido quimioterapia previa y tenían un CPNM en estadio IV con expresión alta de PD-L1. Tras la aleatorización, los pacientes recibieron 3 ciclos de Tecentriq s.c. seguidos de 3 ciclos de Tecentriq i.v. (grupo A) o 3 ciclos de Tecentriq i.v. seguidos de 3 ciclos de Tecentriq s.c. (grupo B).

De los 126 pacientes aptos para participar en el estudio, 123 (98 %) cumplimentaron el cuestionario de preferencias del paciente (PPQ). En el análisis principal, 87 de los 123 pacientes (71 %) manifestaron su preferencia por la administración subcutánea de Tecentriq s.c. frente a Tecentriq i.v., y el principal motivo citado fue que la administración requirió una estancia más corta en el centro. Veintiséis de los 123 pacientes (21 %) manifestaron su preferencia por Tecentriq i.v. frente a Tecentriq s.c. y el principal motivo citado fue que se sentían más cómodos durante la administración. Diez de los 123 pacientes (8 %) no mostraron preferencia por una de las vías de administración.

Tras los periodos cruzados, los pacientes de ambos grupos podían continuar el tratamiento durante un máximo de 16 ciclos (pacientes con CPNM incipiente) o hasta la progresión del cáncer o la aparición de toxicidad inaceptable (pacientes con CPNM en estadio IV). De los 107 pacientes que entraron en el periodo de continuación del tratamiento, 85 (79 %) (42 por vía i.v./s.c. y 43 por vía s.c./i.v.) optaron por continuar el tratamiento con la vía de administración s.c.

El perfil general de seguridad de todos los pacientes durante los periodos combinados de Tecentriq i.v. y Tecentriq s.c. del estudio fue congruente con el perfil de seguridad del atezolizumab establecido para la administración i.v. y s.c. No se observaron

**TECENTRIQ (RO5541267)  
CDS 38.0**

problemas de seguridad nuevos o inesperados y los resultados fueron acordes con los de Tecentriq i.v. El cambio entre Tecentriq s.c. e i.v. (y viceversa) se toleró generalmente bien y se manejó bien.

En total, el 77 % de los pacientes presentaron al menos un EA. Durante el periodo cruzado, la proporción de pacientes con EA que motivaron la suspensión o interrupción del tratamiento fue comparable con la administración i.v. y s.c.

**CMm**

*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) (tinción del PD-L1 en las CI en <1 % de la superficie tumoral frente a  $\geq 1$  % de la superficie tumoral). 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/m<sup>2</sup>) administrado en infusión i.v. los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días. Los 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 cerebrales 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

**TECENTRIQ (RO5541267)**  
**CDS 38.0**

tenían una expresión de PD-L1  $\geq 1$  %, el 27 % tenían metástasis hepáticas y el 7 % presentaban metástasis cerebrales 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 22 y en la figura 17 se resumen la SVSP, la TRO 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 final de la SVG en pacientes con expresión de PD-L1  $\geq 1$  %, con una mediana de seguimiento de 19,12 meses. Los resultados relativos a la SVG se presentan en la tabla 22 y la figura 18.

**Tabla 22 Resumen de los datos relativos a la eficacia en pacientes con expresión de PD-L1  $\geq 1$  % en las CI (IMpassion130)**

<b>Variables clave de valoración de la eficacia</b>	<b>Tecentriq + nab-paclitaxel</b>	<b>Placebo + nab-paclitaxel</b>
<b><i>Variables principales de valoración</i></b>		
<b><i>SVSP evaluada por el investigador (criterios RECIST, versión 1.1)</i></b>	<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
IC95 %	(6,7-9,2)	(3,8-5,6)
Cociente de riesgos instantáneos estratificado <sup>‡</sup> (IC95 %)	0,62 (0,49-0,78)	
Valor de <i>p</i> <sup>1</sup>	<0,0001	
SVSP a los 12 meses (%)	29,1	16,4
<b><i>Análisis de la SVG</i></b>		
	<i>n</i> = 185	<i>n</i> = 184
N.º de fallecimientos (%)	120 (64,9 %)	139 (75,5 %)
Mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición del evento (meses)	25,4	17,9
IC95 %	(19,6-30,7)	(13,6-20,3)
Cociente de riesgos instantáneos estratificado <sup>‡</sup> (IC95 %)	0,67 (0,53-0,86)	
Valor de <i>p</i> <sup>1, 2</sup>	0,0016	
<b><i>Variables secundarias de valoración</i></b>		
<b><i>TRO evaluada por el investigador (criterios RECIST, versión 1.1)</i></b>	<i>n</i> = 185	<i>n</i> = 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 %)
<b><i>DR evaluada por el investigador</i></b>		
	<i>n</i> = 109	<i>n</i> = 78
Mediana en meses	8,5	5,5

**TECENTRIQ (RO5541267)  
CDS 38.0**

VARIABLES CLAVE DE VALORACIÓN DE LA EFICACIA	Tecentriq + nab-paclitaxel	Placebo + nab-paclitaxel
IC95 %	(7,3-9,7)	(3,7-7,1)
Cociente de riesgos instantáneos no estratificado (IC95 %)	0,60 (0,43-0,86)	

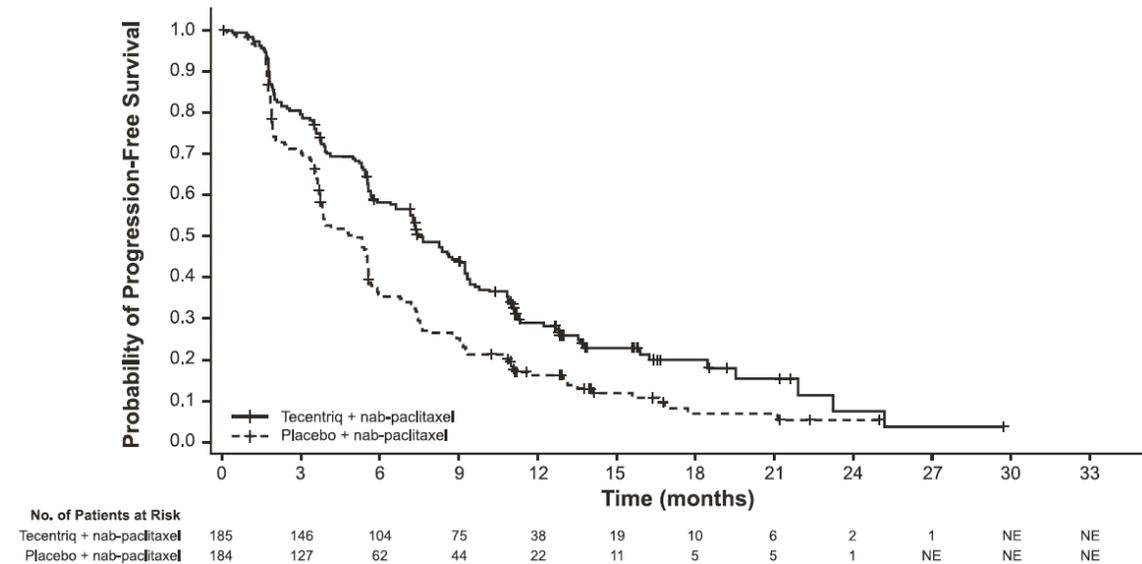
<sup>1</sup> Según la prueba del orden logarítmico estratificada

<sup>2</sup> 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 17 Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia sin progresión en pacientes con expresión de PD-L1 ≥1 % en las CI (IMpassion130)**

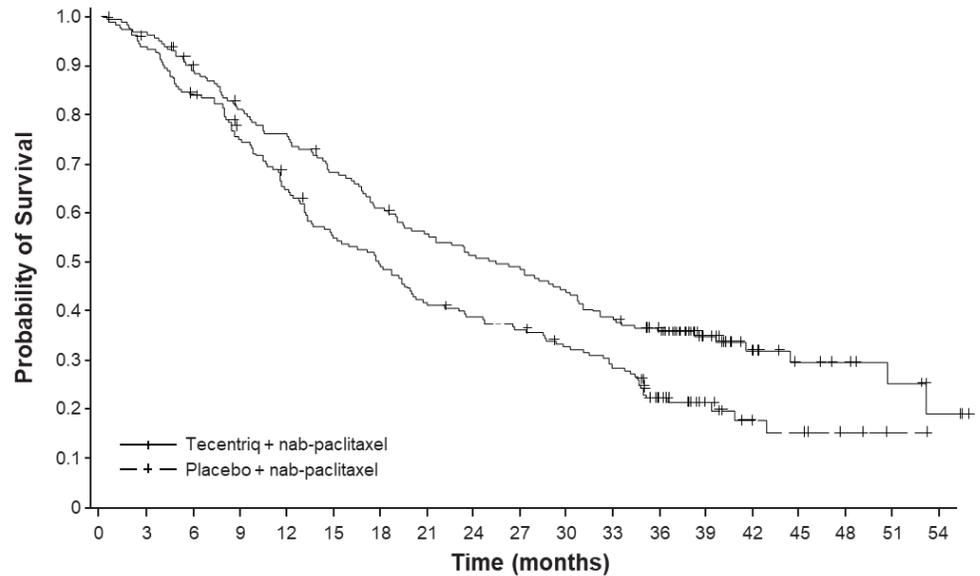


De arriba abajo: Probability of Progression-Free Survival; Time (months); No. of patients at risk.

De arriba abajo: Probabilidad de supervivencia sin progresión; Tiempo (meses); N.º de pacientes en riesgo.

**Figura 18 Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia global en pacientes con expresión de PD-L1 ≥1 % en las CI (IMpassion130)**

**TECENTRIQ (RO5541267)  
CDS 38.0**



No. Patients at Risk	
Tecentriq + nab-paclitaxel	185 177 160 145 135 121 108 98 90 86 77 67 56 32 17 11 9 6 3
Placebo + nab-paclitaxel	184 170 150 132 113 95 85 72 66 62 54 47 28 14 7 6 3 1 NE

De arriba abajo: Probability of survival; Time (months); No Patients at Risk.

De arriba abajo: Probabilidad de supervivencia; Tiempo (meses); 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  $\geq 10$  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  $\geq 10$  puntos respecto a la puntuación media inicial).

**CMi**

*IMpassion031*

El estudio WO39392 (IMpassion031), un estudio de fase III aleatorizado, comparativo con placebo, con enmascaramiento doble y dos grupos, se realizó para evaluar la eficacia y la seguridad del tratamiento neoadyuvante con Tecentriq en combinación con nab-paclitaxel, seguido por el tratamiento con Tecentriq en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida en pacientes con CMTN localmente avanzado o incipiente

**TECENTRIQ (RO5541267)**  
**CDS 38.0**

(T2-4d, cualquier estado de afectación ganglionar). Se estratificó a un total de 333 pacientes en función del estadio según el sistema de estadificación del American Joint Committee on Cancer (AJCC) (II frente a III) en el momento del diagnóstico, y según la expresión del PD-L1 en las CI (tinción de PD-L1 en las CI en <1 % de la superficie tumoral frente a  $\geq 1$  % de la superficie tumoral).

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente, en una proporción 1:1, al grupo de Tecentriq o al grupo del placebo, descritos en la tabla 23.

**Tabla 23 Esquema de tratamiento neoadyuvante por vía i.v. en el estudio IMpassion031**

<b>Semanas de tratamiento 1-12</b>	<b>Semanas de tratamiento 13-20</b>
Tecentriq (840 mg) c/2sem + nab-paclitaxel (125 mg/m <sup>2</sup> ) c/1sem	Tecentriq (840 mg) + doxorubicina (60 mg/m <sup>2</sup> ) + ciclofosfamida (600 mg/m <sup>2</sup> ) c/2sem*
Placebo c/2sem + nab-paclitaxel (125 mg/m <sup>2</sup> ) c/1sem	Placebo + doxorubicina (60 mg/m <sup>2</sup> ) + ciclofosfamida (600 mg/m <sup>2</sup> ) c/2sem*

\* Con el apoyo del uso profiláctico del factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) o del factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF).

Después del tratamiento quirúrgico, los pacientes asignados aleatoriamente al grupo de Tecentriq siguieron recibiendo tratamiento adyuvante con Tecentriq (1200 mg) cada 3 semanas hasta alcanzar 11 dosis, durante un total de 12 meses de tratamiento con atezolizumab.

Se excluyó a los pacientes en los siguientes casos: tratamiento sistémico previo para el tratamiento y la prevención del cáncer de mama; tratamiento previo con antraciclinas o taxanos para cualquier tipo de neoplasia maligna; cáncer de mama bilateral; biopsia por incisión o por escisión del tumor primario, de los ganglios linfáticos axilares o de ambos; disfunción cardiopulmonar; enfermedad autoinmunitaria activa o antecedentes de enfermedad autoinmunitaria; administración de vacunas de microbios vivos atenuados en las 4 semanas anteriores a la aleatorización; administración de inmunoestimulantes sistémicos en las 4 semanas anteriores a la aleatorización o de inmunodepresores sistémicos en las 2 semanas anteriores a la aleatorización.

Las características demográficas y nosológicas iniciales de la población del estudio estaban adecuadamente equilibradas entre los grupos de tratamiento. La mediana de la edad era de 51 años (intervalo: 22-78). Todos los pacientes eran mujeres y el 41,1 % eran posmenopáusicas. El 63 % de las pacientes eran blancas, el 26,4 % eran asiáticas y el 7,2 % eran negras o afroestadounidenses. El estado funcional según la escala del ECOG era de 0 (93,4 %) o 1 (6,6 %) al inicio del estudio. En total, el 46,2 % de las pacientes incluidas tenían una expresión del PD-L1  $\geq 1$  % en las CI. En el momento del diagnóstico, el 76,6 % de las pacientes incluidas tenían un cáncer de mama en estadio II

**TECENTRIQ (RO5541267)**  
**CDS 38.0**

según los criterios del AJCC y el 23,1 % tenían un cáncer de mama en estadio III. El 1,2 % de las pacientes tenían un cáncer de mama inflamatorio (T4d).

El criterio principal de valoración del estudio fue la tasa de respuesta completa anatomopatológica (RC<sub>ap</sub>) en la mama y los ganglios linfáticos (ypT0/is ypN0); los resultados se presentan en la tabla 24.

**Tabla 24 Resumen de la eficacia en el estudio IMpassion031**

	<b>Tecentriq y nab paclitaxel-AC<sup>+</sup></b>	<b>Placebo y nab paclitaxel-AC<sup>‡</sup></b>
<b>Criterios principales de valoración de la eficacia:</b>		
<b>Respuesta completa anatomopatológica (población IDT)</b>	<i>N</i> = 165	<i>N</i> = 168
N.º (%) de pacientes con una RC <sub>ap</sub> (IC95 %) <sup>a</sup>	95 (57,6 %) (49,65-65,22)	69 (41,1 %) (33,55-48,91)
Diferencia de RC <sub>ap</sub> (IC95 %) <sup>b</sup>	16,50 % (5,91-27,10)	
Valor de <i>p</i> <sup>c</sup>	0,0044 <sup>d</sup>	
<b>Respuesta completa anatomopatológica (pacientes con expresión del PD-L1)</b>	<i>N</i> = 77	<i>N</i> = 75
N.º (%) de pacientes con una RC <sub>ap</sub> (IC95 %) <sup>a</sup>	53 (68,8 %) (57,26-78,91)	37 (49,3 %) (37,58-61,14)
Diferencia de RC <sub>ap</sub> (IC95 %) <sup>b</sup>	19,50 % (4,17-34,83)	
Valor de <i>p</i> <sup>c</sup>	0,0206	
<b>Criterio de valoración exploratorio</b>		
<b>Respuesta completa anatomopatológica (pacientes sin expresión del PD-L1)</b>	<i>N</i> = 88	<i>N</i> = 93
N.º (%) de pacientes con una RC <sub>ap</sub> (IC95 %) <sup>a</sup>	42 (47,7 %) (36,96-58,65)	32 (34,4 %) (24,86-44,98)
Diferencia de RC <sub>ap</sub> (IC95 %) <sup>b</sup>	13,32% (-0,90-27,54)	

<sup>+</sup> Tecentriq en combinación con nab-paclitaxel seguidos por el tratamiento con Tecentriq en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida

<sup>‡</sup> Placebo en combinación con nab-paclitaxel seguidos por el tratamiento con placebo en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida

<sup>a</sup> El IC95 % de la tasa se calculó mediante el método de Clopper-Pearson.

<sup>b</sup> El IC95 % de la diferencia entre las tasas se calculó usando la aproximación normal a la distribución binomial (de Wald) sin corrección por continuidad.

<sup>c</sup> Valor de *p* combinado normal inverso ponderado de los valores de *p* de Cochran-Mantel-Haenszel por etapas, a partir de la etapa 1 y la etapa 2. El valor de *p* para la hipótesis de intersección de la población IDT y la población con expresión del PD-L1 en el análisis final fue de 0,0085.

<sup>d</sup> Límite de significación unilateral = 0,0184 (teniendo en cuenta el diseño de enriquecimiento adaptativo).

AC = antraciclina + ciclofosfamida; IC = intervalo de confianza; IDT = población del análisis por intención de tratar; RC<sub>ap</sub> = respuesta completa anatomopatológica; PD-L1 = ligando 1 de la proteína 1 de muerte celular programada.

## **TECENTRIQ (RO5541267) CDS 38.0**

Los criterios secundarios de valoración fueron la supervivencia sin eventos (SVSE), la supervivencia sin cáncer (SVSC), la supervivencia global (SVG) y los resultados percibidos por el paciente (RPP) del funcionamiento de rol, el funcionamiento físico y la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS). Aunque el estudio no estaba formalmente dotado de poder estadístico para ninguno de los criterios cronométricos de valoración a largo plazo, la mejoría significativa de la  $RC_{ap}$  observada con Tecentriq + nab paclitaxel-AC estaba respaldada por las tendencias iniciales en los criterios secundarios de valoración de la eficacia de la SVSE (HR estratificado: 0,76; IC95 %: 0,40-1,44), la SVSC (HR estratificado: 0,74; IC95 %: 0,32-1,70) y la SVG (HR estratificado: 0,69; IC95 %: 0,25-1,87) en la población IDT.

Los criterios secundarios de valoración percibidos por las pacientes, medidos mediante el cuestionario QLQ-C30 de la EORTC, indican que las pacientes que recibieron Tecentriq no soportaron ninguna carga de tratamiento adicional mientras recibían el tratamiento neoadyuvante, en comparación con las pacientes que solo recibieron nab-paclitaxel-AC. Al inicio del estudio, la media de las puntuaciones del funcionamiento físico (90,9 con Tecentriq y nab-paclitaxel-AC frente a 90,0 con placebo y nab-paclitaxel-AC), el funcionamiento de rol (89,4 frente a 88,9) y el estado general de salud y la calidad de vida (EGS/CDV) (79,2 frente a 76,5) fueron similares en ambos grupos; también fueron comparables durante todo el transcurso del tratamiento neoadyuvante. Las pacientes de ambos grupos de tratamiento presentaron un deterioro de trascendencia clínica similar en el funcionamiento físico, el funcionamiento de rol y la CVRS hasta el ciclo 5, que se reflejó en una variación media similar respecto a los valores iniciales de  $\geq 10$  puntos y un solapamiento de los IC95 %. Además, una proporción similar de pacientes de cada grupo notificaron que estaban «un poco» o «algo» preocupadas por los efectos secundarios del tratamiento en las visitas de los ciclos 2-5 (46,7-73,1 % frente al 44,9-66,3 %), según la determinación mediante el ítem GP5 del Cuestionario de evaluación funcional del tratamiento oncológico: General (FACT-G).

## **CHC**

### *IMbrave150*

Se llevó a cabo un estudio de fase III, aleatorizado, multicéntrico, internacional, sin enmascaramiento, el estudio YO40245 (IMbrave150), para evaluar la eficacia y la seguridad de Tecentriq en combinación con bevacizumab en pacientes con CHC inoperable localmente avanzado o metastásico que no habían recibido anteriormente tratamiento sistémico. Un total de 501 pacientes fueron asignados aleatoriamente, en una proporción 2:1, a recibir o bien Tecentriq en dosis de 1200 mg más bevacizumab en dosis de 15 mg/kg administrados cada 3 semanas mediante infusión i.v., o bien sorafenib en dosis de 400 mg por vía oral 2 veces al día. La aleatorización se estratificó en función de la región geográfica (Asia, excluido Japón, frente al resto del mundo), la invasión macrovascular y/o la diseminación extrahepática (presencia frente a ausencia), la concentración de alfafetoproteína (AFP) al inicio ( $< 400$  frente a  $\geq 400$  ng/ml) y el estado funcional según la escala ECOG (0 frente a 1). Los pacientes de ambos grupos recibieron tratamiento hasta la pérdida del beneficio clínico o la aparición de toxicidad inaceptable.

**TECENTRIQ (RO5541267)  
CDS 38.0**

Los pacientes podían suspender el tratamiento con Tecentriq o con bevacizumab (por ejemplo, debido a eventos adversos) y proseguir con solo uno de ellos hasta la pérdida del beneficio clínico o la aparición de toxicidad inaceptable asociada a la monoterapia.

En el estudio se incluyeron a pacientes adultos que tenían una afección hepática de clase A según la escala de Child-Pugh, un estado funcional de 0 o 1 según la escala del ECOG, y que no habían recibido anteriormente tratamiento sistémico. La hemorragia (incluidos los eventos mortales) es una reacción adversa conocida del bevacizumab, y la hemorragia gastrointestinal alta es una complicación frecuente y potencialmente mortal en los pacientes con CHC. Así pues, se exigió la evaluación de los pacientes en cuanto a la presencia de varices en el plazo de 6 meses antes del tratamiento, y se excluyó a los que habían presentado una hemorragia por varices en los 6 meses anteriores al tratamiento y a los que presentaban varices no tratadas o incompletamente tratadas con hemorragia o gran riesgo de hemorragia. Se excluyó también a los pacientes en caso de: ascitis moderada o grave; antecedentes de encefalopatía hepática; antecedentes de enfermedad autoinmunitaria; administración de vacunas atenuadas 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; metástasis cerebrales no tratadas o dependientes de los corticoesteroides. Se llevaron a cabo evaluaciones tumorales cada 6 semanas durante las 54 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 en la población del estudio estaban adecuadamente equilibradas entre los grupos de tratamiento. La mediana de la edad era de 65 años (intervalo: 26-88 años) y el 83 % de los pacientes eran varones. La mayoría de los pacientes eran asiáticos (57 %) y de raza blanca (35 %). El 40 % procedían de Asia (excluido Japón) y el 60 %, del resto del mundo. Aproximadamente el 75 % de los pacientes presentaban invasión macrovascular o diseminación extrahepática y el 37 % tenían una concentración de AFP  $\geq 400$  ng/ml al inicio. El estado funcional según la escala del ECOG al inicio del estudio era de 0 (62 %) o 1 (38 %). Los principales factores de riesgo para el desarrollo del CHC fueron la infección por el virus de la hepatitis B en el 48 % de los pacientes, la infección por el virus de la hepatitis C en el 22 % de los pacientes y una enfermedad no vírica en el 31 % de los pacientes. El CHC se clasificó, según la escala Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC), como estadio C en el 82 % de los pacientes, estadio B en el 16 % de los pacientes y estadio A en el 3 % de los pacientes.

Las variables principales de valoración de la eficacia fueron la SVG y la SVSP evaluada por una EIE conforme a la versión 1.1 de los criterios RECIST. En el momento en que se realizó el análisis principal, la mediana del seguimiento de la supervivencia de los pacientes era de 8,6 meses. Los datos demostraron una mejoría estadísticamente significativa de la SVG y la SVSP evaluada por una EIE conforme a la versión 1.1 de los criterios RECIST con Tecentriq más bevacizumab en comparación con el sorafenib. También se observó una mejoría estadísticamente significativa de la tasa de respuesta objetiva (TRO) confirmada por una EIE según la versión 1.1 de los criterios RECIST y los

**TECENTRIQ (RO5541267)  
CDS 38.0**

criterios RECIST modificados (RECISTm) para la evaluación del CHC (RECISTm CHC). Los resultados clave del análisis principal relativos a la eficacia se resumen en la tabla 25.

Se realizó un análisis descriptivo actualizado de la eficacia con una mediana del periodo de seguimiento de la supervivencia de 15,6 meses. Los resultados clave del análisis actualizado se resumen en la tabla 26. Las curvas de Kaplan-Meier de la SVG (análisis actualizado) y la SVSP (análisis principal) se presentan en las figuras 19 y 20, respectivamente.

**Tabla 25 Resumen de la eficacia (análisis principal del estudio IMbrave150)**

Variables clave de valoración de la eficacia	Tecentriq + bevacizumab		Sorafenib	
<b>SVG</b>	<i>n</i> = 336		<i>n</i> = 165	
N.º de fallecimientos (%)	96 (28,6 %)		65 (39,4 %)	
Mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición del evento (meses)	NE		13,2	
IC95 %	(NE-NE)		(10,4-NE)	
Cociente de riesgos instantáneos estratificado <sup>‡</sup> (IC95 %)	0,58 (0,42-0,79)			
Valor de <i>p</i> <sup>1</sup>	0,0006			
SVG a los 6 meses (%)	84,8 %		72,3 %	
	RECIST, versión 1.1		RECISTm CHC	
	Tecentriq + bevacizumab	Sorafenib	Tecentriq + bevacizumab	Sorafenib
<b>SVSP evaluada por una EIE</b>	<i>n</i> = 336	<i>n</i> = 165	<i>n</i> = 336	<i>n</i> = 165
N.º de eventos (%)	197 (58,6 %)	109 (66,1 %)	199 (59,2 %)	111 (67,3 %)
Mediana de la duración de la SVSP (meses)	6,8	4,3	6,8	4,2
IC95 %	(5,8-8,3)	(4,0-5,6)	(5,7-7,7)	(4,0-5,5)
Cociente de riesgos instantáneos estratificado <sup>‡</sup> (IC95 %)	0,59 (0,47-0,76)		0,59 (0,46-0,74)	
Valor de <i>p</i> <sup>1</sup>	<0,0001		n. p.	
SVSP a los 6 meses (%)	54,5 %	37,2 %	54,3 %	36,4 %
<b>TRO evaluada por una EIE</b>	<i>n</i> = 326	<i>n</i> = 159	<i>n</i> = 325	<i>n</i> = 158
N.º de pacientes con respuesta confirmada (%)	89 (27,3 %)	19 (11,9 %)	108 (33,2 %)	21 (13,3 %)
IC95 %	(22,5-32,5)	(7,4-18,0)	(28,1-38,6)	(8,4-19,6)
Valor de <i>p</i> <sup>2</sup>	<0,0001		<0,0001	
N.º de pacientes con respuesta completa (%)	18 (5,5 %)	0	33 (10,2 %)	3 (1,9 %)
N.º de respuestas parciales (%)	71 (21,8 %)	19 (11,9 %)	75 (23,1 %)	18 (11,4 %)
N.º de pacientes con cáncer estable (%)	151 (46,3 %)	69 (43,4 %)	127 (39,1 %)	66 (41,8 %)
<b>TRO evaluada por una EIE</b>	<i>n</i> = 89	<i>n</i> = 19	<i>n</i> = 108	<i>n</i> = 21

**TECENTRIQ (RO5541267)**  
**CDS 38.0**

Mediana en meses	NE	6,3	NE	6,3
IC95 %	(NE-NE)	(4,7-NE)	(NE-NE)	(4,9-NE)
DR a los 6 meses (%)	87,6 %	59,1 %	82,3 %	62,5 %

‡ La aleatorización se estratificó en función de la región geográfica (Asia, excluido Japón, frente al resto del mundo), la invasión macrovascular o la diseminación extrahepática (presencia frente a ausencia) y la concentración de AFP al inicio (<400 frente a ≥400 ng/ml).

1. Según la prueba del orden logarítmico estratificada.

2. Según la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel estratificada.

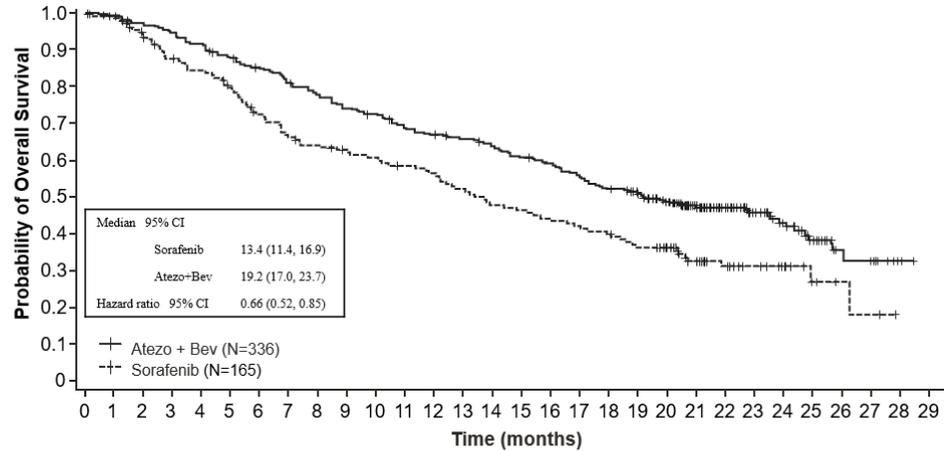
DR: duración de la respuesta; IC: intervalo de confianza; NE: no estimable; n. p.: no procede; RECIST: criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos (versión 1.1); RECISTm CHC: evaluación del carcinoma hepatocelular mediante los criterios RECIST modificados; SVG: supervivencia global; SVSP: supervivencia sin progresión; TRO: tasa de respuesta objetiva.

**Tabla 26: Resumen de la eficacia (análisis actualizado del estudio IMbrave150)**

<b>Variables clave de valoración de la eficacia</b>	<b>Atezolizumab + bevacizumab</b>	<b>Sorafenib</b>
<b>SVG</b>	<i>n</i> = 336	<i>n</i> = 165
N.º de fallecimientos (%)	180 (53,6 %)	100 (60,6 %)
Mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición del evento (meses)	19,2	13,4
IC95 %	(17,0-23,7)	(11,4-16,9)
Cociente de riesgos instantáneos estratificado‡ (IC95 %)	0,66 (0,52-0,85)	
<b>TRO evaluada por una EIE, criterios RECIST, v. 1.1</b>	<i>n</i> = 326	<i>n</i> = 159
N.º de pacientes con respuesta confirmada (%)*	97 (29,8 %)	18 (11,3 %)
IC95 %	(24,8-35,0)	(6,9-17,3)
<b>DR evaluada por una EIE, criterios RECIST, v. 1.1</b>	<i>n</i> = 97	<i>n</i> = 18
Mediana en meses	18,1	14,9
IC95 %	(14,6-NE)	(4,9-17,0)
‡ La aleatorización se estratificó en función de la región geográfica (Asia, excluido Japón, frente al resto del mundo), la invasión macrovascular o la diseminación extrahepática (presencia frente a ausencia) y la concentración de AFP al inicio (<400 frente a ≥400 ng/ml).		
* N.º de respuestas completas (%): 25 (7,7 %) en el grupo de atezolizumab + bevacizumab y 1 (0,6 %) en el grupo del sorafenib.		
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 19 Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia global (análisis actualizado del estudio IMbrave150)**

**TECENTRIQ (RO5541267)  
CDS 38.0**



**No. of Patients at Risk**

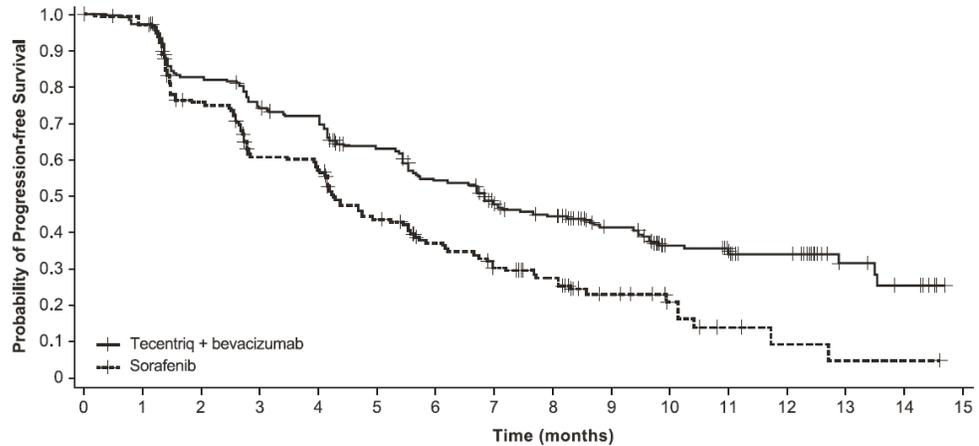
Atezo + Bev	336	329	320	312	302	288	276	263	252	240	233	221	214	209	202	192	186	175	164	156	134	105	80	57	42	24	12	11	2	NE
Sorafenib	165	158	144	133	128	119	106	96	92	88	85	81	78	72	66	64	61	58	55	49	44	32	24	18	12	7	3	2	NE	NE

Hazard ratio is from stratified analysis. Stratification factors include geographic region (Asia excluding Japan vs. rest of world), macrovascular invasion and/or extrahepatic spread (presence vs absence) and AFP (<400 vs ≥400 ng/ml) at screening per IxRS.

De arriba abajo: Probability of Overall Survival; Time (months); No. of Patients at Risk; Median; Hazard ratio; 95% CI; Hazard ratio is from stratified analysis. Stratification factors include geographic region (Asia excluding Japan vs. rest of world), macrovascular invasión and/or extrahepatic spread (presence vs absence) and AFP (<400 vs ≥400 ng/ml) at screening per IxRS.

De arriba abajo: Probabilidad de supervivencia global; Tiempo (meses); N.º de pacientes en riesgo; Mediana; Cociente de riesgos instantáneos; IC95 %; El cociente de riesgos instantáneos es del análisis estratificado. Los factores de estratificación son la región geográfica (Asia, excluido Japón, frente al resto del mundo), la invasión macrovascular o la diseminación extrahepática (presencia frente a ausencia) y la concentración de AFP (<400 frente a ≥400 ng/ml) en la selección según lo registrado en el IxRS.

**Figura 20 Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia sin progresión según la versión 1.1 de los criterios RECIST (análisis principal del estudio IMbrave150)**



**No. of Patients at Risk**

Tecentriq + bevacizumab	336	322	270	243	232	201	169	137	120	74	50	46	34	11	7	NE
Sorafenib	165	148	109	84	80	57	44	34	27	15	9	4	2	1	1	NE

De arriba abajo: Probability of Progression-free Survival; Time (months); No. of Patients at Risk.

De arriba abajo: Probabilidad de supervivencia sin progresión; Tiempo (meses); N.º de pacientes en riesgo.

## **TECENTRIQ (RO5541267) CDS 38.0**

En el estudio se evaluaron los resultados percibidos por los pacientes usando el cuestionario general para evaluar la calidad de vida de los pacientes con cáncer de la EORTC (QLQ-C30) y el módulo QLQ-HCC18 de la EORTC para el CHC. El tiempo transcurrido hasta el deterioro (TTD) del funcionamiento físico percibido por el paciente, el funcionamiento de rol, y el estado general de salud y la calidad de vida determinados mediante el cuestionario QLQ-C30 de la EORTC fueron las variables secundarias de valoración preespecificadas. Se definió el TTD como el periodo desde la aleatorización hasta el primer deterioro (descenso respecto al valor inicial  $\geq 10$  puntos) mantenido durante 2 evaluaciones consecutivas, o 1 evaluación seguida por la muerte por cualquier causa en un plazo máximo de 3 semanas. En comparación con el sorafenib, el tratamiento con Tecentriq y bevacizumab retrasó el deterioro del funcionamiento físico percibido por el paciente (mediana del TTD: 13,1 frente a 4,9 meses; HR: 0,53, IC95 %: 0,39-0,73), el funcionamiento de rol (mediana del TTD: 9,1 frente a 3,6 meses; HR: 0,62, IC95 %: 0,46-0,84), y el estado general de salud y la calidad de vida (mediana del TTD: 11,2 frente a 3,6 meses; HR: 0,63, IC95 %: 0,46-0,85). En análisis exploratorios preespecificados, en comparación con el sorafenib, el tratamiento con Tecentriq y bevacizumab también retrasó el deterioro de los síntomas percibidos por el paciente (es decir, pérdida de apetito, diarrea, fatiga, dolor e ictericia) en los cuestionarios QLQ-C30 y QLQ-HCC18 de la EORTC.

### **GO30140**

Se realizó también un estudio de fase Ib (GO30140) en pacientes con tumores sólidos. En el grupo F del estudio se utilizó un diseño aleatorizado para evaluar la seguridad y la eficacia de Tecentriq administrado en combinación con bevacizumab en comparación con Tecentriq en monoterapia en pacientes con CHC inoperable, avanzado o metastásico que no habían recibido anteriormente tratamiento sistémico. La variable principal de valoración de la eficacia fue la SVSP evaluada por una EIE conforme a la versión 1.1 de los criterios RECIST. Se asignó aleatoriamente a un total de 119 pacientes, en una proporción 1:1, al tratamiento con Tecentriq (1200 mg) más bevacizumab (15 mg/kg) administrados mediante infusión i.v. cada 3 semanas o bien al tratamiento con Tecentriq (1200 mg) cada 3 semanas. En el momento en que se realizó el análisis principal, la mediana del seguimiento de la supervivencia era de 6,6 meses. Se demostró que la combinación de Tecentriq con el bevacizumab mejoraba de forma estadísticamente significativa la SVSP en comparación con Tecentriq en monoterapia (HR: 0,55, IC80 %: 0,40-0,74, valor de  $p = 0,0108$ ): la mediana de la SVSP fue de 5,6 meses en los pacientes tratados con Tecentriq más bevacizumab, frente a 3,4 meses en los pacientes que recibieron Tecentriq en monoterapia.

### **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 con atezolizumab i.v., el 13,1-36,4 % de los pacientes desarrollaron anticuerpos antiterapéuticos (AcAT) durante el tratamiento y el 4,3-19,7 % de los pacientes desarrollaron anticuerpos neutralizantes (AcN). La situación respecto a los AcAT y los AcN no pareció tener una repercusión clínicamente importante en la farmacocinética, la eficacia o la seguridad del atezolizumab.

**TECENTRIQ (RO5541267)**  
**CDS 38.0**

En el estudio IMscin001, la incidencia de anticuerpos contra el atezolizumab durante el tratamiento en los pacientes tratados con Tecentriq s.c. e i.v. fue comparable (19,5 % [43/221] y 13,9 % [15/108], respectivamente). La presencia o ausencia de anticuerpos contra el atezolizumab no pareció tener ninguna repercusión de trascendencia clínica en la farmacocinética, la eficacia o la seguridad del atezolizumab. La incidencia de anticuerpos contra rHuPH20 durante el tratamiento en los pacientes tratados con Tecentriq s.c. fue del 5,4 % (12/224). Se desconoce la trascendencia clínica del desarrollo de anticuerpos contra rHuPH20 después del tratamiento con Tecentriq s.c.

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**

#### *Tecentriq i.v.*

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 (2-89 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.

#### *Tecentriq s.c.*

En la tabla 27 se muestran los parámetros de exposición al atezolizumab previstos por el modelo tras la administración de Tecentriq s.c. (1875 mg s.c. c/3sem) y de atezolizumab i.v. (1200 mg i.v. c/3sem) en el estudio IMscin001.

La  $C_{\min}$  sérica observada del atezolizumab en el ciclo 1 (es decir, antes de administrar la dosis del ciclo 2) mostró la ausencia de inferioridad del atezolizumab al administrar

**TECENTRIQ (RO5541267)**  
**CDS 38.0**

Tecentriq s.c. en comparación con el atezolizumab i.v., con un cociente entre medias geométricas (CMG) de 1,05 (IC90 %: 0,88-1,24).

El CMG del ABC de 0 a 21 días (ABC<sub>0-21 d</sub>) prevista por el modelo del ciclo 1 fue de 0,87 (IC90 %: 0,83-0,92).

El cociente de acumulación sistémica máxima tras administrar Tecentriq s.c. en dosis de 1875 mg c/3sem es de 2,2.

La C<sub>min</sub> y el ABC en estado de equilibrio previstos por el modelo fueron comparables con Tecentriq s.c. y con el atezolizumab i.v. (v. tabla 27).

**Tabla 27 Exposición al atezolizumab en el estado de equilibrio (mediana con percentiles 5-95) tras la administración s.c. o i.v. de atezolizumab**

Parámetro	Atezolizumab en Tecentriq s.c.	Atezolizumab i.v.
C <sub>min</sub> en estado de equilibrio <sup>a</sup> (µg/ml)	205 (70,3-427)	179 (98,4-313)
ABC en estado de equilibrio <sup>a</sup> (µg/ml·día)	6163 (2561-11 340)	6107 (3890-9334)

<sup>a</sup> Exposición prevista según el modelo, basada en el análisis farmacocinético poblacional

### **3.2.1 Absorción**

Tecentriq i.v. se administra en infusión i.v.

#### Tecentriq s.c.

Según el análisis farmacocinético poblacional, la biodisponibilidad absoluta fue del 72 % y la constante de absorción de primer orden (K<sub>a</sub>) fue de 0,3 (1/día). La media geométrica de la concentración sérica máxima (C<sub>máx</sub>) del atezolizumab fue de 189 µg/ml y la mediana del tiempo transcurrido hasta alcanzar la concentración sérica máxima (T<sub>máx</sub>) fue de 4,5 días (mediana; mín.-máx.: 2,2-9,0 días).

### **3.2.2 Distribución**

Un análisis farmacocinético poblacional indica que el volumen de distribución en el compartimento central (Vd<sub>1</sub>) es de 3,28 l y el volumen de distribución en la situación de equilibrio (Vd<sub>eq</sub>) 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.

### **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<sub>1/2</sub>) típica es de 27 días.

### **3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales**

**TECENTRIQ (RO5541267)**  
**CDS 38.0**

Población pediátrica

Tecentriq i.v.

Los resultados farmacocinéticos de un estudio de fase inicial, multicéntrico, sin enmascaramiento, que se realizó en pacientes pediátricos (2-17 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 (hasta un máximo de 1200 mg) 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 (v. 2.5.4 *Uso en pediatría*). 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.

Tecentriq s.c.

No se han realizado estudios específicos de Tecentriq s.c. en pacientes pediátricos.

Población geriátrica

No se han realizado estudios específicos de Tecentriq en pacientes geriátricos. El efecto de la edad en la farmacocinética del atezolizumab i.v. se evaluó en un análisis farmacocinético poblacional. No se observó que la edad fuera una variable significativa que influyera 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 i.v. 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*).

No se observaron diferencias de trascendencia clínica en la farmacocinética del atezolizumab administrado por vía s.c. entre los pacientes menores de 65 años ( $n = 138$ ) y los pacientes de 65-75 años ( $n = 89$ ) y los pacientes mayores de 75 años ( $n = 19$ ).

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 i.v. en pacientes con insuficiencia renal leve (filtración glomerular estimada [FGe] de 60-89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>;  $n = 208$ ) o moderada (FGe de 30-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>;  $n = 116$ ) en comparación con los pacientes con función renal normal (FGe  $\geq 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>;  $n = 140$ ). Solo unos pocos pacientes tenían una insuficiencia renal grave (FGe de 15-29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>;  $n = 8$ ) (v. 2.2.1 *Pautas posológicas especiales*).

**TECENTRIQ (RO5541267)**  
**CDS 38.0**

No se observaron diferencias de trascendencia clínica en el aclaramiento del atezolizumab administrado por vía s.c. en los pacientes con insuficiencia renal leve (FGe: 60-89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; *n* = 111) o moderada (FGe: 30-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; *n* = 32) en comparación con los pacientes con función renal normal (FGe  $\geq$ 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; *n* = 103).

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 administrado por vía i.v. o s.c. 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) o insuficiencia hepática moderada (bilirrubina >1,5-3 veces por encima del LSN y cualquier valor de AST). No existen datos relativos a pacientes con insuficiencia hepática 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 fecundidad**

No se han realizado estudios de la fecundidad 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 embrifetal 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**

**TECENTRIQ (RO5541267)  
CDS 38.0**

Formulación s.c.

No se realizaron estudios de carcinogenicidad, genotoxicidad o fecundidad con la hialuronidasa humana recombinante. Los estudios de toxicidad para la función reproductora realizados con rHuPH20 revelaron toxicidad embriofetal en ratones con una exposición sistémica elevada, pero no evidenciaron potencial teratogénico.

**4. DATOS FARMACÉUTICOS**

**4.1 CONSERVACIÓN**

**Tecentriq i.v.**

Viales

Consérvese a 2-8 °C.

Tecentriq debe protegerse de la luz.

No debe congelarse. No debe agitarse.

Periodo de validez

Conforme al registro local.

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

La solución para infusión diluida debe usarse inmediatamente. Si la solución no se usa de inmediato, puede conservarse hasta 30 días a 2-8 °C, o 24 horas a temperatura ambiente ( $\leq 25$  °C) si se prepara en condiciones asépticas.

**Tecentriq s.c.**

Viales

Consérvese a 2-8 °C.

El vial debe mantenerse en el acondicionamiento externo para protegerlo de la luz.

No debe congelarse. No debe agitarse.

Periodo de validez

Conforme al registro local

Este medicamento no debe usarse después de la fecha de caducidad, indicada con «CAD» (o «EXP») en el envase.

Conservación de la jeringa

**TECENTRIQ (RO5541267)  
CDS 38.0**

- Desde el punto de vista microbiológico, después de la transferencia del vial a la jeringa, el producto debe usarse de inmediato, ya que no contiene conservantes antimicrobianos. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación antes de su utilización son responsabilidad del usuario y normalmente no deben superarse 24 horas a 2-8 °C, a menos que la preparación se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.
- La jeringa cerrada se puede conservar a  $\leq 30$  °C durante un máximo de 8 horas con luz natural difusa y en el refrigerador (2-8 °C) durante un máximo de 30 días si se prepara en condiciones asépticas controladas y validadas.

**4.2 INSTRUCCIONES ESPECIALES DE USO, MANIPULACIÓN Y ELIMINACIÓN**

Tecentriq i.v.

*Instrucciones para la dilución*

La preparación de Tecentriq debe realizarla un profesional sanitario utilizando una técnica aséptica. Para preparar Tecentriq se debe utilizar una aguja y una jeringa estériles. 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, la concentración final de la solución diluida debe estar entre 3,2 y 16,8 mg/ml.

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 infusión 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 infusión y otros elementos para la infusión compuestos de PVC, PE, polibutadieno o polieteruretano.

Tecentriq s.c.

Tecentriq s.c. es una solución lista para usar para inyección s.c. únicamente, y no debe diluirse o mezclarse con otros fármacos.

Antes de administrar Tecentriq s.c., se debe examinar visualmente para comprobar que no presenta partículas ni cambios de color.

**TECENTRIQ (RO5541267)**  
**CDS 38.0**

La solución inyectable de Tecentriq es de un solo uso únicamente y debe prepararla un profesional sanitario.

Preparación de la jeringa

Tecentriq s.c. no contiene conservantes antimicrobianos. Si la dosis no se administra inmediatamente, consulte «Conservación de la jeringa», más adelante.

Antes del uso, se debe sacar el vial del refrigerador y dejar que la solución alcance la temperatura ambiente.

Se debe extraer todo el contenido de la solución de Tecentriq s.c. del vial con una jeringa y una aguja de transferencia (se recomienda una aguja de calibre 18G).

Se debe retirar la aguja de transferencia y conectar un equipo de infusión s.c. (por ejemplo, con alas/de mariposa) que contenga una aguja de acero inoxidable de calibre 23-25G para la inyección. Para la administración se debe utilizar un equipo de infusión s.c. con un volumen de retención residual que NO sea superior a 0,5 ml.

Hay que cebar la vía de infusión s.c. con la solución de producto terminado para eliminar el aire de la vía de infusión y detenerse antes de que el líquido llegue a la aguja.

Es necesario asegurarse de que la jeringa contiene exactamente 15 ml de solución de producto terminado después de purgar y expulsar cualquier volumen sobrante de la jeringa.

La administración debe realizarse de inmediato para evitar que la aguja se obstruya. NO se debe conservar la jeringa preparada que se ha conectado al equipo de infusión ya cebado.

Conservación de la jeringa

Si la dosis no se administra inmediatamente, se debe utilizar una técnica aséptica para extraer todo el contenido de la solución de Tecentriq s.c. del vial e introducirlo en la jeringa para tener en cuenta el volumen de dosis (15 ml) más el volumen de cebado del equipo de infusión s.c. Se debe sustituir la aguja de transferencia por un tapón de cierre de jeringa. NO se debe conectar un equipo de infusión s.c. para la conservación.

Si la jeringa se ha conservado en un refrigerador, se debe dejar que alcance la temperatura ambiente antes de la administración.

Incompatibilidades

No se han observado incompatibilidades entre Tecentriq s.c. y el PP, el policarbonato (PC), el acero inoxidable, el PVC y los poliuretanos (PU).

**TECENTRIQ (RO5541267)  
CDS 38.0**

Tecentriq i.v. y s.c.

*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 PRESENTACIONES COMERCIALES**

Tecentriq i.v.

Caja x 1 vial con 20 ml de concentrado para solución para infusión + prospecto

Caja x 1 vial con 14 ml de concentrado para solución para infusión + prospecto

Tecentriq s.c.

Caja x 1 vial con 15 ml de solución inyectable + prospecto

Medicamento Biotecnológico Innovador

Información de julio de 2024

Tecentriq i.v

Fabricado para F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basilea, Suiza por F. Hoffmann-La Roche Ltd, Kaiseraugst, Suiza.

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

Tecentriq s.c

Fabricado para F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basilea, Suiza por Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Alemania.

Acondicionado por F. Hoffmann-La Roche AG, Kaiseraugst, Suiza.

Importado por Roche Ecuador S.A. Teléfono: +593 2 399 7176 Correo electrónico:

[ecuador.informacionmedica@roche.com](mailto:ecuador.informacionmedica@roche.com)

Venta bajo receta médica.