

**TECENTRIQ®**

Atezolizumab

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

**1. DESCRIPCIÓN****1.1 CLASE TERAPÉUTICA O FARMACOLÓGICA DEL FÁRMACO**

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

Código ATC: No asignado todavía

**1.2 FORMA FARMACÉUTICA**

Concentrado para solución para perfusión.

**1.3 VÍA DE ADMINISTRACIÓN**

Perfusión intravenosa (i.v.)

**1.4 DECLARACIÓN DE ESTERILIDAD/RADIATIVIDAD**

Producto estéril

**1.5 COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

*Principio activo:* Atezolizumab

Tecentriq se presenta en un vial monodosis con 20 ml de solución entre incolora y de color amarillo claro, sin conservantes, a una concentración de 60 mg/ml. Cada vial contiene un total de 1200 mg de atezolizumab.

*Excipientes:* L-histidina, ácido acético glacial, sucrosa, polisorbato 20, agua para inyectables c.s.p.

**2. DATOS CLÍNICOS****2.1 INDICACIONES TERAPÉUTICAS**

Carcinoma urotelial metastásico

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

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

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

Cáncer pulmonar no microcítico

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

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

## 2.2 POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

### Instrucciones generales

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

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

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

### ***Tecentriq en monoterapia***

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

La dosis recomendada es de 1200 mg, administrados mediante perfusión i.v. cada 3 semanas.

### ***Tecentriq en tratamiento combinado***

Consúltese también la información de prescripción completa del producto combinado.

*CPNM no escamoso tratado en 1L.*

### Tecentriq en combinación con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

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

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

### Duración del tratamiento

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

### Dosis diferidas u omitidas

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

### Modificaciones de la dosis

No se recomienda reducir la dosis de Tecentriq.

### ***Modificaciones de la dosis por reacciones adversas inmunomediadas***

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

**Tabla 1 Modificaciones de las dosis recomendadas para reacciones adversas específicas**

Reacción adversa	Severidad	Modificación del tratamiento
Neumonitis	Grado 2	Suspender transitoriamente.  El tratamiento debe reanudarse cuando el acontecimiento mejore a Grado 0 o Grado 1 en 12 semanas, y los corticosteroide se hayan reducido a $\leq 10$ mg de Prednisona o su equivalente al día
	Grado 3 o 4	Interrumpir definitivamente

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Reacción adversa	Severidad	Modificación del tratamiento
<b>Hepatitis</b>	Grado 2:  (ALT o AST >3x LSN o bilirrubinemia >1,5x LSN)	Suspender transitoriamente <sup>1</sup>  El tratamiento debe reanudarse cuando el acontecimiento mejore a Grado 0 o Grado 1 en 12 semanas, y los corticosteroide se hayan reducido a ≤10 mg de Prednisona o su equivalente al día
	Grado 3 o 4:  (ALT o AST >5,0x LSN o bilirrubinemia >3x LSN)	Interrumpir definitivamente
<b>Colitis</b>	Diarrea o colitis de grado 2	Suspender transitoriamente  El tratamiento debe reanudarse cuando el acontecimiento mejore a Grado 0 o Grado 1 en 12 semanas, y los corticosteroide se hayan reducido a ≤10 mg de Prednisona o su equivalente al día
	Diarrea o colitis de grado 3	Suspender transitoriamente  Iniciar la administración de corticosteroides i.v. y pasar a corticosteroides orales tras la mejora
	Diarrea o colitis de grado 4  (potencialmente mortal, intervención urgente indicada)	Interrumpir definitivamente
<b>Hipotiroidismo</b>	Sintomático	Suspender transitoriamente  El tratamiento puede reanudarse cuando los síntomas estén controlados

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Reacción adversa	Severidad	Modificación del tratamiento
		con terapia sustitutiva con hormona tiroidea y los niveles de TSH disminuyan
<b>Hipertiroidismo</b>	Sintomático	Suspender transitoriamente  El tratamiento puede reanudarse cuando los síntomas estén controlados antitiroidea y la función tiroidea mejore.
<b>Insuficiencia suprarrenal</b>	Sintomático	Suspender transitoriamente  El tratamiento debe reanudarse cuando el acontecimiento mejore a Grado 0 o Grado 1 en 12 semanas, y los corticosteroide se hayan reducido a $\leq 10$ mg de Prednisona o su equivalente al día
<b>Hipofisitis</b>	Grado 2 o 3	Suspender transitoriamente  El tratamiento debe reanudarse cuando el acontecimiento mejore a Grado 0 o Grado 1 en 12 semanas, y los corticosteroide se hayan reducido a $\leq 10$ mg de Prednisona o su equivalente al día
	Grado 4	Interrumpir definitivamente
<b>Diabetes mellitus tipo 1</b>	Para la hiperglucemia de grado $\geq 3$ (glucemia en ayunas $>250$ mg/dl)	Suspender transitoriamente  El tratamiento puede reanudarse cuando se alcance el control metabólico con terapia de sustitución con insulina

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

<b>Reacción adversa</b>	<b>Severidad</b>	<b>Modificación del tratamiento</b>
<b>Meningoencefalitis , síndrome miasténico/miastenia grave, síndrome de Guillain-Barré</b>	Cualquier grado	Interrumpir definitivamente
<b>Pancreatitis</b>	Grado 2 o 3  Elevación de los niveles de amilasa o lipasa en suero de grado $\geq 3$ ( $> 2,0$ LSN)	Suspender transitoriamente  El tratamiento puede reanudarse cuando los niveles séricos de amilasa y lipasa mejoren a Grado 0 o Grado 1 en 12 semanas, o los síntomas de pancreatitis se hayan resuelto, y los corticosteroide se hayan reducido a $\leq 10$ mg de Prednisona o su equivalente al día
	Pancreatitis de grado 4 o recurrente de cualquier grado	Interrumpir definitivamente
<b>Miocarditis</b>	Grado 2	Suspender transitoriamente  El tratamiento puede reanudarse cuando los síntomas mejoran a Grado 0 o Grado 1 dentro de las 12 semanas, y los corticosteroide se hayan reducido a $\leq 10$ mg de Prednisona o su equivalente al día
	Grado 3 o 4	Interrumpir definitivamente
<b>Reacciones relacionadas con la infusión</b>	Grado 1 o 2	Reducir la velocidad de infusión a la mitad o interrumpirla. El tratamiento puede ser reanudado cuando el evento sea resuelto.
	Grado 3 o 4	Interrumpir definitivamente

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Reacción adversa	Severidad	Modificación del tratamiento
Exantema	Grado 3	Suspender transitoriamente  El tratamiento puede reanudarse cuando se haya resuelto el exantema y se hayan reducido la dosis de los corticosteroides a $\leq 10$ mg de Prednisona al día por vía oral (o la dosis equivalente de otro corticosteroide)
	Grado 4	Interrumpir definitivamente

Para otras reacciones inmunomediadas, según cuál sea el tipo y la severidad de la reacción, deberá suspenderse transitoriamente el tratamiento con Tecentriq para las reacciones adversas inmunomediadas de grado 2 o 3 e iniciarse un tratamiento con corticosteroides (1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente). Si los síntomas mejoran hasta alcanzar un grado  $\leq 1$ , se reducen los corticosteroides según esté indicado clínicamente. 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 de 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 pediátrico:** No se han determinado la seguridad ni la eficacia de Tecentriq en menores de 18 años.

**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*).

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### ***Insuficiencia renal***

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

### ***Insuficiencia hepática***

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

## **2.3 CONTRAINDICACIONES**

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

## **2.4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

### **2.4.1 Advertencias y precauciones generales**

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

### ***Neumonitis autoinmune***

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

### ***Hepatitis autoinmune***

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



## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### ***Colitis autoinmune***

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

### ***Endocrinopatías autoinmune***

En ensayos clínicos con Tecentriq se han observado casos de hipotiroidismo, hipertiroidismo, insuficiencia suprarrenal, hipofisitis y diabetes mellitus de tipo 1, incluida la cetoacidosis diabética (v. 2.6.1 *Reacciones adversas, Ensayos clínicos*). Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar signos y síntomas de endocrinopatías. La función tiroidea debe vigilarse antes de iniciar el tratamiento con Tecentriq y periódicamente durante el mismo. Se considerará el manejo apropiado de los pacientes que presenten resultados anormales en las pruebas de la función tiroidea antes de comenzar el tratamiento. Los pacientes con anomalías en las pruebas de la función tiroidea que están asintomáticos pueden ser tratados con Tecentriq. Véanse las modificaciones de dosis recomendadas en el apartado 2.2. *Posología y forma de administración*.

### ***Otras reacciones adversas inmunitarias***

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

### ***Meningoencefalitis autoinmune***

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

### ***Neuropatías autoinmune***

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

### ***Pancreatitis autoinmune***

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

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

### ***Miocarditis autoinmune***

Se ha observado miocarditis en ensayos clínicos con Tecentriq (ver sección 2.6.1 Efectos indeseables, ensayos clínicos). Los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas de miocarditis. Véanse las modificaciones de las dosis recomendadas en el apartado 2.2. *Posología y forma de administración*.

### **Infección**

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

### **Reacciones relacionadas con la perfusión**

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

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

### ***Poblaciones especiales***

Se excluyó de los ensayos 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 vía del PD-L1 y el PD-1 puede asociarse a un riesgo elevado 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

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

meses siguientes a la última dosis (v. 2.5.1 *Potencial Reproductivo de Mujeres y Hombres* y 3.3.4 *Toxicidad Reproductiva*).

### **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 Potencial Reproductivo de Mujeres y Hombres**

#### **Fertilidad**

Basándose en estudios con animales, Tecentriq puede perjudicar la fertilidad en mujeres con potencial reproductivo mientras se recibe el tratamiento (ver sección 3.3.3 *Trastornos de la Fertilidad*).

#### **Anticoncepción**

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

### **2.5.2 Embarazo**

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

#### **Parto**

No se ha establecido el uso de Tecentriq durante el parto.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### **2.5.3 Lactancia**

No se sabe si el atezolizumab se excreta en la leche humana. No se han realizado estudios para evaluar la repercusión del atezolizumab en la producción de leche o su presencia en la leche materna. No se conoce el riesgo que puede suponer el tratamiento con Tecentriq para el lactante. Debido a la posibilidad de reacciones adversas graves en lactantes amamantados, se aconseja que una mujer no amamante durante el tratamiento con Tecentriq y durante al menos 5 meses después de la última dosis.

### **2.5.4 Uso en pediatría**

No se han determinado la seguridad ni la eficacia de Tecentriq en menores de 18 años.

### **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 categoría de frecuencia correspondiente para cada reacción adversa a un fármaco se basa en la siguiente convención: 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 seguridad de Tecentriq en monoterapia se basa en datos agrupados de 3075 pacientes con múltiples tipos de tumores, con datos de apoyo de la exposición acumulada estimada en  $> 13000$  pacientes en todos los ensayos clínicos en múltiples tipos de tumores. La tabla 2 resume las reacciones adversas (RAMs) que se han notificado en asociación con el uso de Tecentriq.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

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

Reacción adversa (MedDRA)	Tecentriq (n = 3075)			
Categoría de MedDRA (órgano, aparato o sistema afectado)	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)	Grado 5 (%)	Frecuencia (todos los grados)
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>				
Trombocitopenia <sup>o</sup>	113 (3,7%)	27 (0,9 %)	0 (0 %)	Frecuente
<b>Trastornos cardíacos</b>				
Miocarditis <sup>a</sup> [28]	-	-	-	Rara
<b>Trastornos endocrinos</b>				
Hipotiroidismo <sup>b</sup>	149 (4,8 %)	6 (0,2 %)	0 (0 %)	Frecuente
Hipertiroidismo <sup>c</sup>	28 (0,9 %)	1 (<0,1 %)	0 (0 %)	Poco frecuente
Insuficiencia suprarrenal <sup>d</sup>	12 (0,4 %)	2 (<0,1 %)	0 (0 %)	Poco frecuente
Hipofisitis	1 (<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>p</sup>	609 (19,8 %)	36 (1,2 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Disfagia	82 (2,7 %)	16 (0,5 %)	0 (0 %)	Frecuente
Colitis <sup>f</sup>	34 (1,1 %)	18 (0,6 %)	0 (0 %)	Frecuente
Náuseas	728 (23,7 %)	35 (1,1 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Vómitos	471 (15,3 %)	24 (0,8 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Dolor abdominal	261 (8,5 %)	33 (1,1 %)	0 (0 %)	Frecuente
Pancreatitis <sup>g</sup>	8 (0,3 %)	6 (0,2 %)	0 (0 %)	Poco frecuente
Concentración de amilasa elevada	4 (0,1 %)	3 (<0,1 %)	0 (0 %)	Poco frecuente
Concentración de lipasa elevada	5 (0,2 %)	4 (0,1 %)	0 (0 %)	Poco frecuente
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración</b>				
Escalofríos	199 (6,5 %)	2 (<0,1 %)	0 (0 %)	Frecuente
Fatiga	1093 (35,5 %)	108 (3,5 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Astenia	454 (14,8 %)	61 (2,0 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Enfermedad de tipo gripal	180 (5,9 %)	1 (<0,1 %)	0 (0 %)	Frecuente
Pirexia	613 (19,9 %)	16 (0,5 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Reacción relacionada con la infusión <sup>h</sup>	30 (1,0 %)	4 (0,1 %)	0 (0 %)	Frecuente

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

Reacción adversa (MedDRA)	Tecentriq (n = 3075)			
<b>Categoría de MedDRA (órgano, aparato o sistema afectado)</b>	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)	Grado 5 (%)	Frecuencia (todos los grados)
<b>Trastornos hepato biliares</b>				
Concentración de ALT elevada	160 (5,2 %)	44 (1,4 %)	0 (0 %)	Frecuente
Concentración de AST elevada	173 (5,6 %)	44 (1,4 %)	0 (0 %)	Frecuente
Hepatitis <sup>l</sup>	62 (2,0 %)	25 (0,8 %)	1 (<0,1 %)	Frecuente
<b>Trastornos del sistema inmunitario</b>				
Hipersensibilidad	35 (1,1 %)	3 (<0,1 %)	0 (0 %)	Frecuente
<b>Infecciones e infestaciones</b>				
Infección urinaria <sup>q</sup>	360 (11,7 %)	84 (2,7 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>				
Disminución del apetito	799 (26,0 %)	35 (1,1 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Hipopotasemia	137 (4,5 %)	32 (1,0 %)	0 (0 %)	Frecuente
Hiponatremia	163 (5,3 %)	94 (3,1 %)	0 (0 %)	Frecuente
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>				
Artralgia	428 (13,9 %)	23 (0,7 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Dolor de espalda	471 (15,3 %)	52 (1,7 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Dolor musculoesquelético	233 (7,6 %)	12 (0,4 %)	0 (0 %)	Frecuente
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>				
Síndrome de Guillain-Barré <sup>j</sup>	5 (0,2 %)	4 (0,1 %)	0 (0 %)	Poco frecuente
Encefalitis no infecciosa <sup>k</sup>	2 (<0,1 %)	2 (<0,1 %)	0 (0 %)	Rara
Meningitis no infecciosa <sup>l</sup>	5 (0,2 %)	4 (0,1 %)	0 (0 %)	Poco frecuente
Síndrome miasténico <sup>a</sup>	1 (<0,1 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	Rara
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>				
Tos	637 (20,7 %)	9 (0,3 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Disnea	635 (20,7 %)	115 (3,7 %)	1 (<0,1 %)	Muy frecuente
Hipoxia	72 (2,3 %)	35 (1,1 %)	0 (0 %)	Frecuente
Congestión nasal	92 (3,0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	Frecuente
Neumonitis <sup>m</sup>	86 (2,8 %)	27 (0,9 %)	1 (<0,1 %)	Frecuente
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>				
Exantema <sup>n</sup>	590 (19,2 %)	33 (1,1 %)	1 (<0,1 %)	Muy frecuente
Prurito	385 (12,5 %)	7 (0,2 %)	0 (0 %)	Muy frecuente

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Reacción adversa (MedDRA)	Tecentriq (n = 3075)			
Categoría de MedDRA (órgano, aparato o sistema afectado)	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)	Grado 5 (%)	Frecuencia (todos los grados)
<b>Trastornos vasculares</b>				
Hipotensión	102 (3,3 %)	20 (0,7 %)	0 (0 %)	Frecuente

<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.

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

<sup>c</sup> Incluye notificaciones de hipertiroidismo, oftalmopatía endocrina, exoftalmos.

<sup>d</sup> Incluye notificaciones de insuficiencia suprarrenal, insuficiencia suprarrenal primaria

<sup>e</sup> Incluye notificaciones de diabetes mellitus, diabetes mellitus de tipo 1, cetoacidosis diabética y cetoacidosis

<sup>f</sup> Incluye notificaciones de colitis, colitis autoinmunitaria, colitis isquémica, colitis microscópica y colitis ulcerosa.

<sup>g</sup> Incluye notificaciones de pancreatitis y pancreatitis aguda.

<sup>h</sup> Incluye notificaciones de reacciones relacionadas con la infusión y de síndrome de liberación de citocinas.

<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.

<sup>j</sup> Incluye notificaciones de síndrome de Guillain-Barré y de polineuropatía desmielinizante.

<sup>k</sup> Incluye notificaciones de encefalitis.

<sup>l</sup> Incluye notificaciones de meningitis.

<sup>m</sup> Incluye notificaciones de neumonitis, infiltración pulmonar, bronquiolitis, enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis por radiación.

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

<sup>o</sup> Incluye notificaciones de trombocitopenia y recuento de plaquetas disminuido.

<sup>p</sup> Incluye notificaciones de diarrea, deposiciones frecuentes e hipermotilidad intestinal.

<sup>q</sup> Incluye notificaciones de infección urinaria, cistitis, pielonefritis, infección urinaria por *Escherichia*, infección urinaria bacteriana, infección renal, pielonefritis aguda, infección urinaria fúngica, infección urinaria por *Pseudomonas*.

### **Tecentriq en tratamiento combinado**

#### *CPNM no escamoso tratado en 1L*

#### Tecentriq en combinación con paclitaxel y carboplatino, con o sin bevacizumab.

La información sobre la seguridad de Tecentriq en combinación con paclitaxel y carboplatino, con o sin bevacizumab, se basa en un total de 793 pacientes con CPNM no escamoso metastásico. En la tabla 3 se resumen las RA adicionales asociadas al empleo de Tecentriq en combinación con paclitaxel y carboplatino, con o sin bevacizumab. Se presentan también las RA con una diferencia clínicamente relevante en comparación con la monoterapia (v. tabla 2).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

**Tabla 3 Resumen de las reacciones adversas que se produjeron en pacientes tratados con Tecentriq en combinación con paclitaxel y carboplatino, con o sin bevacizumab, en un ensayo clínico.**

RA (MedDRA)	Tecentriq + bevacizumab + paclitaxel + carboplatino (n = 393)		Frecuencia (cualquier grado)	Tecentriq + paclitaxel + carboplatino (n = 400)		Frecuencia (cualquier grado)
	Cualquier grado (%)	Grado 3-4 (%)		Cualquier grado (%)	Grado 3-4 (%)	
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>						
Anemia*	112 (28,5 %)	28 (7,1 %)	Muy frecuente	144 (36,0 %)	40 (10,0 %)	Muy frecuente
Neutropenia febril* <sup>+</sup>	40 (10,2 %)	35 (8,9 %)	Muy frecuente	29 (7,3 %)	26 (6,5 %)	Frecuente
Neutropenia* <sup>+,a</sup>	145 (36,9 %)	112 (28,5 %)	Muy frecuente	113 (28,3 %)	80 (20,0 %)	Muy frecuente
Trombocitopenia* <sup>‡, b</sup>	103 (26,2 %)	36 (9,2 %)	Muy frecuente	87 (21,8 %)	21 (5,3 %)	Muy frecuente
<b>Trastornos endocrinos</b>						
Hipotiroidismo* <sup>‡, c</sup>	50 (12,7 %)	1 (0,3 %)	Muy frecuente	30 (7,5 %)	1 (0,3 %)	Frecuente
Hipertiroidismo <sup>‡</sup>	16 (4,1 %)	1 (0,3 %)	Frecuente	11 (2,8 %)	0 (0 %)	Frecuente
Hipofisitis <sup>‡</sup>	3 (0,8 %)	1 (0,3 %)	Poco frecuente	0 (0 %)	0 (0 %)	-
<b>Trastornos gastrointestinales</b>						
Estreñimiento*	111 (28,2 %)	0 (0 %)	Muy frecuente	97 (24,3 %)	2 (0,5 %)	Muy frecuente
Estomatitis*	50 (12,7 %)	4 (1,0 %)	Muy frecuente	22 (5,5 %)	1 (0,3 %)	Frecuente
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>						
Hipomagnesemia*	51 (13,0 %)	1 (0,3 %)	Muy frecuente	35 (8,8 %)	1 (0,3 %)	Frecuente
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>						
Dolor musculoesquelético <sup>‡</sup>	41 (10,4 %)	1 (0,3 %)	Muy frecuente	30 (7,5 %)	4 (1,0 %)	Frecuente
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>						
Neuropatía periférica* <sup>,d</sup>	170 (43,3 %)	14 (3,6 %)	Muy frecuente	166 (41,5 %)	11 (2,8 %)	Muy frecuente
Encefalitis infecciosa <sup>‡,e</sup>	1 (0,3 %)	1 (0,3 %)	Poco frecuente	0 (0 %)	0 (0 %)	-



## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

- \* RA aparecidas con una frecuencia  $\geq 5$  % (cualquier grado) o  $\geq 2$  % (grados 3-4) en comparación con el grupo de referencia (bevacizumab, paclitaxel y carboplatino)
- + Se han observado casos mortales de neutropenia febril cuando se ha administrado Tecentriq en combinación con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino
- ‡ La tasa observada con el tratamiento combinado corresponde a una diferencia clínicamente relevante en comparación con el uso de Tecentriq en monoterapia
- a. Incluye notificaciones de neutropenia, recuento disminuido de neutrófilos, neutropenia febril, sepsis neutropénica
- b. Incluye notificaciones de trombocitopenia y recuento de plaquetas disminuido
- c. Incluye notificaciones de hipotiroidismo, tirotropina elevada en sangre, tirotropina disminuida en sangre, tiroiditis autoinmunitaria, bocio, tiroiditis, tiroxina libre disminuida, triyodotironina libre disminuida
- d. Incluye notificaciones de neuropatía periférica, neuropatía sensitiva periférica, polineuropatía, herpes zóster, neuropatía motora periférica, amiotrofia neurálgica, neuropatía sensitivomotora periférica, neuropatía tóxica
- e. Incluye notificaciones de encefalitis

### **Información adicional sobre determinadas reacciones adversas**

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

#### **Neumonitis autoinmune**

La neumonitis se registró en el 2,8% de los pacientes que recibieron Tecentriq en monoterapia. De los 86 pacientes, un evento fue mortal. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 3,4 meses (intervalo: de 3 días a 20,5 meses). La mediana de la duración fue de 1,4 meses (intervalo: 3 días 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 1,3% de los pacientes tratados con Tecentriq.

#### **Hepatitis autoinmune**

La hepatitis se registró en el 2,0 % (62/3075) de los pacientes que recibieron Tecentriq en monoterapia. El evento de dos de los 62 pacientes resultó mortal. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 1,5 meses (intervalo: de 6 días a 18,8 meses). La mediana de la duración fue de 2,1 meses (intervalo: de 2 días a 22,0+ meses; + indica 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 0,4 % (9/3075) de los pacientes tratados con Tecentriq.

#### **Colitis autoinmune**

La colitis se registró en el 1,1 % (34/3075) de los pacientes que recibieron Tecentriq. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 4,7 meses (intervalo: de 15 días a 17,2 meses). La mediana de la duración fue de 1,2 meses (intervalo: 1+ día a 17,8+ meses; + indica valor sometido a censura estadística). La colitis conllevó la suspensión de Tecentriq en 8 (0,3 %) pacientes. La colitis que precisó el uso de

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

corticosteroides se registró en el 0,6 % (19/3075) de los pacientes tratados con Tecentriq

### ***Endocrinopatías autoinmunes***

#### Trastornos tiroideos

El hipotiroidismo se registró en el 4,8 % (149/3075) 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 3 días a 31,1 meses). El hipertiroidismo se registró en el 0,9 % (28/3075) 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 21 días a 15,7 meses).

#### Insuficiencia suprarrenal

La insuficiencia suprarrenal se registró en el 0,4 % (11/3075) 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 2 días a 19 meses). La mediana de duración fue de 16,8 meses (intervalo: de 1 día a 16,8 meses). La insuficiencia suprarrenal que requirió el uso de corticosteroides se registró en el 0,3 % (10/3075) de los pacientes tratados con Tecentriq.

#### Hipofisitis

La hipofisitis se registró en <0,1 % (1/3075) de los pacientes tratados con Tecentriq en monoterapia. El tiempo transcurrido hasta su inicio en este paciente fue de 13,7 meses y el paciente necesitó un tratamiento con corticosteroides.

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

#### Diabetes mellitus

La diabetes mellitus se registró en el 0,3 % (10/3075) de los pacientes que recibieron Tecentriq en monoterapia. La mediana de tiempo hasta la aparición fue de 3,6 meses (intervalo: de 3 días a 9,9 meses). La diabetes mellitus implicó la retirada de Tecentriq en 3 (<0,1 %) pacientes.

### ***Meningoencefalitis autoinmune***

La meningoencefalitis se registró en el 0,4 % (12/3075) de los pacientes que recibieron Tecentriq en monoterapia. La mediana de tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 15 días. La mediana de duración fue de 26 días (intervalo: de 6 días a 14,5+ meses; + indica valor sometido a censura estadística). Se produjo una meningoencefalitis con necesidad de uso de corticosteroides en un 0,1 % (4/3075) de

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

los pacientes tratados con Tecentriq y en los cuatro pacientes se interrumpió definitivamente el uso de Tecentriq.

### ***Neuropatías autoinmune***

Las neuropatías, incluidos el síndrome de Guillain-Barré y la polineuropatía desmielinizante, se registraron en el 0,2 % (5/3075) de los pacientes que recibieron Tecentriq en monoterapia. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 7 meses (intervalo: de 18 días a 8,1 meses). La mediana de la duración fue de 8,0 meses (18 días a 8,3+ meses; + indica valor sometido a censura estadística). El síndrome de Guillain-Barré implicó la discontinuación definitiva de Tecentriq en 1 (<0,1 %) paciente. El síndrome de Guillain-Barré que requirió el uso de corticosteroides se registró en <0,1 % (2/3075) de los pacientes tratados con Tecentriq.

### ***Pancreatitis autoinmune***

La pancreatitis, incluida la presencia de concentraciones elevadas de amilasa y de lipasa, se registró en el 0,5 % (16/3075) 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 9 días a 16,9 meses). La mediana de la duración fue de 28 días (intervalo: de 3 días a 12,0+ meses; + indica valor sometido a censura estadística). La pancreatitis que requirió el uso de corticosteroides se registró en <0,1 % (2/3075) de los pacientes que recibieron Tecentriq.

## **2.6.2 Experiencia Poscomercialización**

Sin datos.

## **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 estudios farmacocinéticos formales de interacciones farmacológicas. Dado que el atezolizumab es eliminado de la circulación a través de procesos catabólicos, no se esperan 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

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

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**

#### ***Carcinoma urotelial (CU)***

##### *GO29294*

Se llevó a cabo un estudio aleatorizado de fase III, sin enmascaramiento, multicéntrico e internacional, el estudio GO29294 (IMvigor211), para evaluar la eficacia y la seguridad de Tecentriq en comparación con la quimioterapia (elegida por el investigador de entre vinflunina, docetaxel o paclitaxel) en pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico que habían presentado una progresión durante o después del tratamiento con un esquema de quimioterapia con un derivado del platino. Se excluyó de este estudio a los pacientes con antecedentes de enfermedades autoinmunitarias; metástasis encefálicas activas o que requirieran corticosteroides; administración de vacunas vivas atenuadas en los 28 días anteriores a la inclusión en el estudio; y administración de 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 ≥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.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

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 de la enfermedad 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 de la enfermedad 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 de la enfermedad o hasta la aparición de una toxicidad inaceptable. En el conjunto de todos los pacientes tratados, la mediana de duración del tratamiento fue de 2,8 meses en el grupo de Tecentriq, 2,1 meses en los grupos de vinflunina y de paclitaxel y 1,6 meses en el grupo de docetaxel.

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

La variable de valoración principal de la eficacia en el estudio IMvigor211 fue la supervivencia global (SG). Las variables de valoración secundarias de la eficacia fueron la tasa de respuesta objetiva (TRO), la supervivencia sin progresión (SSP) y la duración de la respuesta (DR). Las comparaciones de la SG entre el grupo con tratamiento y el grupo de control 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 SG 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 SG de 0,87 (IC 95 %: 0,63-1,21; mediana de la SG 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 SG en el subgrupo

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

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 3. La curva de Kaplan Meier para la SG en la población de todos los pacientes independientemente de su estado respecto al PD-L1, se presenta en la figura 1.

**Tabla 3: Resumen de la eficacia en el conjunto de todos los pacientes, independientemente de su estado respecto a la expresión del PD-L1 (IMvigor211)**

Variable de valoración de la eficacia	Tecentriq (n = 467)	Quimioterapia (n = 464)
<b>Variable de valoración principal de la eficacia</b>		
<b>SG</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
IC 95 %	7,8-9,6	7,2-8,6
Cociente de riesgos instantáneos estratificado <sup>†</sup> (IC 95 %)	0,85 (0,73-0,99)	
SG a los 12 meses (%) <sup>*</sup>	39,2 %	32,4 %
<b>VARIABLES DE VALORACIÓN SECUNDARIAS Y EXPLORATORIAS</b>		
<b>SSP 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 SSP (meses)	2,1	4,0
IC 95 %	2,1-2,2	3,4-4,2
Cociente de riesgos instantáneos estratificado (IC 95 %)	1,10 (0,95-1,26)	
<b>TRO evaluada por el investigador (criterios RECIST, versión 1.1)</b>		
	n = 462	n = 461
N.º de pacientes con respuesta (%)	62 (13,4 %)	62 (13,4 %)
IC 95 %	10,45-16,87	10,47-16,91
N.º de pacientes con respuesta completa (%)	16 (3,5 %)	16 (3,5 %)
N.º de pacientes con respuesta parcial (%)	46 (10,0 %)	46 (10,0 %)
N.º de pacientes con enfermedad estable (%)	92 (19,9 %)	162 (35,1 %)
<b>DR evaluada por el investigador (criterios RECIST, versión 1.1)</b>		
	n = 62	n = 62
Mediana en meses <sup>**</sup>	21,7	7,4
IC 95 %	13,0-21,7	6,1-10,3

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

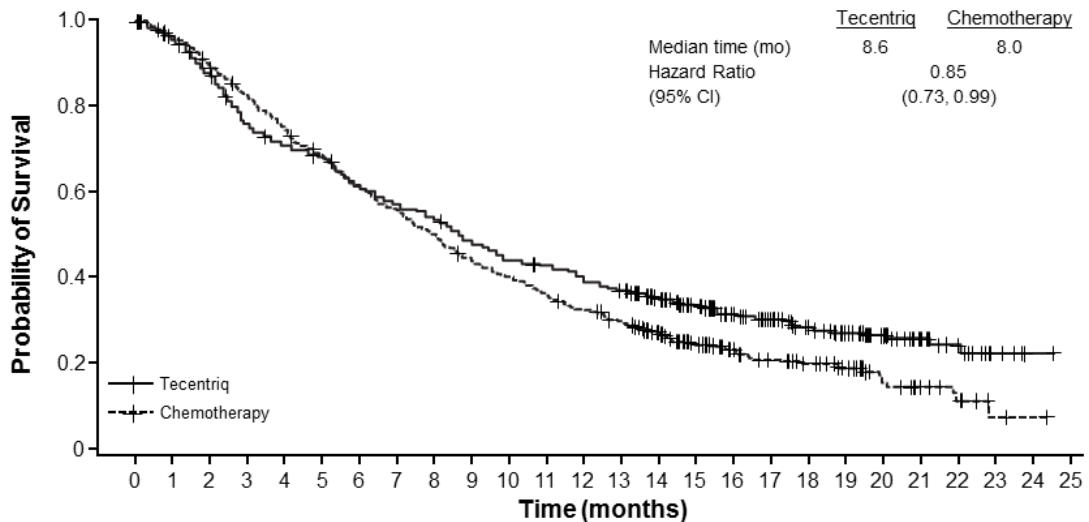
<sup>\*</sup> Basada en la estimación de Kaplan-Meier.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

‡ 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)**



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

### GO29293

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 el cisplatino, o cuya enfermedad hubiera progresado como mínimo 12 meses después del tratamiento con una pauta de quimioterapia neoadyuvante o adyuvante que incluyera un compuesto de platino. La cohorte 2 estaba constituida por pacientes que habían recibido al menos una pauta de quimioterapia que incluyera un compuesto de platino para el tratamiento del carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico o que habían sufrido una progresión de la enfermedad en un

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

plazo de 12 meses de tratamiento con una pauta de quimioterapia neoadyuvante o adyuvante que contuviera un compuesto de 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 de la enfermedad. La mediana de la edad fue de 73 años. La mayoría de los pacientes eran varones (81%) y la mayoría de los pacientes eran blancos (91%).

La cohorte 1 incluyó a 45 pacientes (38 %) con un estado general de 0 según la escala del ECOG, 50 pacientes (42 %) con un estado general de 1 según la escala del ECOG y 24 pacientes (20 %) con un estado general de 2 según la escala del ECOG, 35 pacientes (29 %) sin ningún factor de riesgo de Bajorin (estado general según la escala del ECOG  $\geq 2$  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 principal de valoración de la eficacia en la cohorte 1 fue la tasa de respuesta objetiva (TRO) confirmada, según la evaluación de un centro de examen independiente (CEI) conforme a la versión 1.1 de los criterios RECIST.).

El análisis principal se llevó a cabo cuando todos los pacientes se habían sometido a 24 semanas de seguimiento como mínimo. La mediana de la duración del tratamiento fue de 15,0 semanas, y la mediana de la duración del seguimiento de la supervivencia fue de 8,5 meses en todos los pacientes. Se observaron valores clínicamente relevantes para la TRO según la evaluación de un CEI 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 un CEI conforme a los criterios RECIST (versión 1.1) fueron del 21,9 % (IC 95 %: 9,3-40,0) en los pacientes con expresión del PD-L1  $\geq 5$  %, 18,8 % (IC 95 %: 10,9-29,0) en los pacientes con expresión del PD-L1  $\geq 1$  % y 19,3 % (IC 95 %: 12,7-27,6) en todos los pacientes, independientemente de su estado respecto al PD-L1. La mediana de la duración de la respuesta (DRO) no se alcanzó en ninguno de los subgrupos de expresión del PD-L1 ni en todos los pacientes, independientemente de su estado respecto al PD-L1. Los datos sobre la SG no eran maduros, con una proporción de eventos del 40 % aproximadamente. La mediana de la SG en todos los subgrupos de pacientes (expresión del PD-L1  $\geq 5$  % y  $\geq 1$  %) y en 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 3. La mediana de la DRO no se alcanzó en ninguno de los subgrupos de expresión del



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

PD-L1 ni en el grupo de todos los pacientes, independientemente de su estado respecto al PD-L1.

**Tabla 4 Resumen de los datos actualizados sobre la eficacia en la cohorte 1 del estudio GO29293**

Variables de valoración de la eficacia	Expresión del PD-L1 $\geq 5$ % en las CI	Expresión del PD-L1 $\geq 1$ % en CI	Todos los pacientes, independiente PD-L1
<b>TRO (evaluada por un CEI; 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%)
IC 95%	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 %)
IC 95 %	(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 %)
IC 95 %	(5,3-32,8)	(7,1-23,3)	(7,9-20,9)
<b>DRO (evaluada por un CEI; 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) (IC 95%)	NE (11,1-NE)	NE (NE-NE)	NE (14,1-NE)
<b>SSP (evaluada por un CEI; 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) (IC 95%)	4,1 (2,3-11,8)	2,9 (2,1-5,4)	2,7 (2,1-4,2)
<b>SG</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) (IC - 95%)	12,3 (6,0-NE)	14,1 (9,2-NE)	15,9 (10,4-NE)
Tasa de SG al cabo de 1 año (%)	52,4%	54,8%	57,2%

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

IC: intervalo de confianza; DRO: duración de la respuesta; CI: células inmunitarias infiltrantes de tumores; IRI: instalación de revisión independiente; NE: no estimable; TRO: tasa de respuesta objetiva; SG: supervivencia global; SSP: supervivencia sin progresión; RECIST: criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos (versión 1.1).

En la cohorte 2, las variables de valoración principales de la eficacia fueron la TRO confirmada evaluada por un CEI 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 todos los subgrupos de la cohorte 2, evidenciando TRO clínicamente significativas según la evaluación de un CEI conforme a los criterios RECIST (versión 1.1) y según la evaluación del investigador conforme a los criterios RECIST modificados (RECISTm), en comparación con una tasa de respuesta histórica de referencia preespecificada del 10 %.

Se realizó también un análisis actualizado, 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 un CEI conforme a los criterios RECIST (versión 1.1) fue del 28,0 % (IC 95 %: 19,5-37,9) en los pacientes con una expresión del PD-L1  $\geq 5$  %, del 19,3 % (IC 95 %: 14,2-25,4) en los pacientes con una expresión del PD-L1  $\geq 1$  % y del 15,8 % (IC 95 %: 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 % (IC 95 %: 20,4-38,9) en los pacientes con una expresión del PD-L1  $\geq 5$  %, del 23,7 % (IC 95 %: 18,1-30,1) en los pacientes con una expresión del PD-L1  $\geq 1$  % y del 19,7 % (IC 95 %: 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 un CEI 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 % (IC 95 %: 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; IC 95 %: 4,2-NE) [23]. La tasa de SG a los 12 meses fue del 37 % en el conjunto de todos los pacientes, independientemente de su estado respecto al PD-L1.

### ***Carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM)***

*CPNM no escamoso tratado en 1L*

GO29436

Se llevó a cabo un estudio aleatorizado, sin enmascaramiento, de fase III, el estudio GO29436 (IMpower150), para evaluar la eficacia y la seguridad de Tecentriq en combinación con paclitaxel y carboplatino, con o sin bevacizumab, en pacientes con CPNM no escamoso metastásico no tratados anteriormente con quimioterapia. Se

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

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 5. 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 5 Esquemas de tratamiento intravenoso en el estudio GO29436**

Esquema terapéutico	Inducción (Cuatro a seis ciclos de 21 días)	Mantención (ciclos de 21 días)
A	Tecentriq <sup>a</sup> (1200 mg) + paclitaxel <sup>b,c</sup> (200 mg/m <sup>2</sup> ) + carboplatino <sup>c</sup> (ABC 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> (ABC 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> (ABC 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 autoinmune; 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 igualadas en los distintos grupos de tratamiento. En este estudio, la mediana de edad de los pacientes fue de 63 años (intervalo de valores: 31 a 90 años); y un 60 % de los pacientes fueron varones. La mayoría de los pacientes fueron blancos (82 %). Aproximadamente un 10 % de los pacientes tenían mutaciones de EGFR conocidas, un 4 % tenían reordenaciones de ALK conocidas, un 14 % presentaban metástasis hepáticas en la situación inicial y la mayoría eran fumadores actuales o exfumadores (80 %). En la situación inicial, el

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

estado funcional según la escala del ECOG fue de 0 (43 %) o 1 (57 %). De los pacientes evaluados, un 38 % (85/221) fueron positivos para KRAS.

En el momento de realizar el análisis principal, los pacientes tenían una mediana de seguimiento de 15,1 meses (grupo de tratamiento B) y 15,4 meses (grupo de tratamiento C). La población de análisis IDT incluía pacientes con mutaciones de EGFR o con reordenaciones de ALK que debían haber sido tratados anteriormente con inhibidores de la tirosina-cinasa. Los resultados clave obtenidos en la población de análisis IDT se resumen en la tabla 6.

En la figura 2 se presentan las curvas de Kaplan-Meier para la SVSP en la población de análisis IDT. En la figura 3 se resumen los resultados de la SVSP en la población de análisis IDT y los subgrupos definidos según la expresión de PD-L1, y se pone de manifiesto el efecto beneficioso en cuanto a la SVSP 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.

**Tabla 6 Resumen de los datos de eficacia del estudio GO29436**

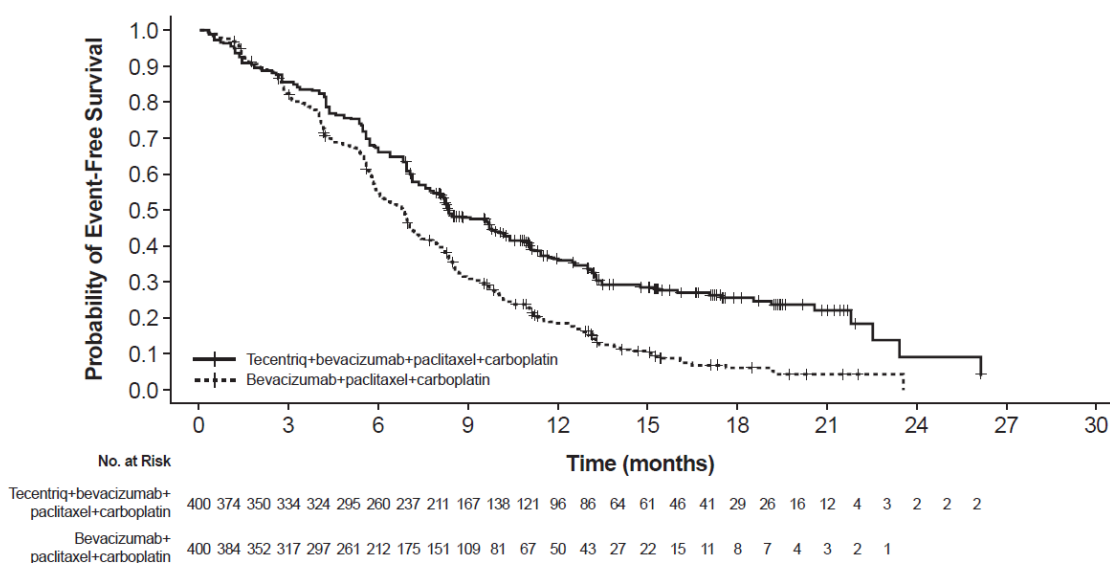
VARIABLES DE VALORACIÓN CLAVE DE LA EFICACIA	GRUPO DE TRATAMIENTO B	GRUPO DE TRATAMIENTO C
<b>SVSP evaluada por el investigador (criterios RECIST v1.1)</b>	n = 400	n = 400
Número de eventos (%)	267 (66,8 %)	331 (82,8 %)
Mediana de duración de la SVSP (meses)	8,3	6,8
IC95 %	(7,9, 9,8)	(6,0, 7,1)
Cociente de riesgos instantáneos estratificado <sup>‡</sup> (IC95 %)	0,61 (0,52, 0,72)	
Valor de p <sup>1,2</sup>	< 0,0001	
SVSP a los 12 meses (%)	37	19
<b>SVG en el 1<sup>er</sup> análisis provisional</b>	n = 400	n = 400
Número de muertes (%)	156 (39 %)	196 (49 %)
Mediana de tiempo hasta el evento (meses)	19,8	14,7
IC95 %	(16,9, 26,1)	(12,9, 17,1)
Cociente de riesgos instantáneos estratificado (IC95 %)	0,76 (0,61, 0,93)	
Valor de p <sup>1,2</sup>	0,0089	
SVG a los 6 meses (%)	85	81
SVG a los 12 meses (%)	69	60
<b>Mejor respuesta global según la evaluación del investigador<sup>3</sup> (criterios RECIST 1.1)</b>	n = 397	(n = 393)
Número de pacientes con respuesta (%)	253 (63,7 %)	188 (47,8 %)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VARIABLES DE VALORACIÓN CLAVE DE LA EFICACIA	GRUPO DE TRATAMIENTO B	GRUPO DE TRATAMIENTO C
IC95 %	(58,8, 68,5)	(42,8, 52,9)
Número de pacientes con respuesta completa (%)	15 (3,8 %)	6 (1,5 %)
Número con pacientes con respuesta parcial (%)	238 (59,9 %)	182 (46,3 %)
<b>DR según la evaluación del investigador (criterios RECIST 1.1)</b>	n = 253	n = 188
Mediana en meses	9,0	5,5
IC95 %	(7,0, 11,2)	(4,8, 6,0)

- Basado en la prueba de orden logarítmico (*log-rank*) estratificada
  - 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 reordenaciones de ALK supera la frontera preespecificada para la eficacia.
  - 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; TRG = tasa de respuesta global u objetiva.

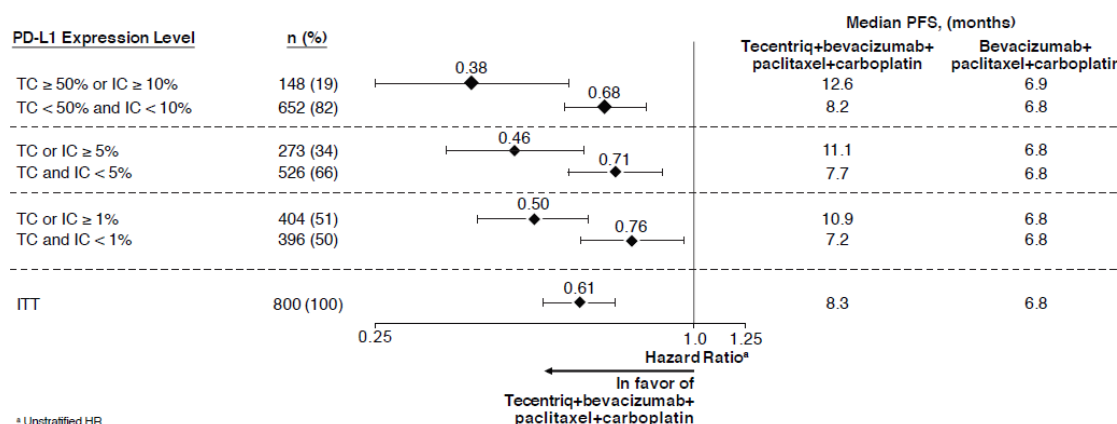
**Figura 2: Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia sin progresión en la población de análisis IDT (estudio GO29436)**



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

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

**Figura 3: Diagrama de bosque de la supervivencia sin progresión según la expresión del PD-L1 en la población de análisis IDT (estudio GO29436)**



De arriba abajo: PD-L1 Expresión Level = nivel de expresión de PD-L1; Median PFS (months) = mediana de SVSP (meses); carboplatin = carboplatino; TC = CT; or = o bien; and = y; IC = CI; ITT = IDT; Hazard Ratio = cociente de riesgos instantáneos; Unstratified HR = HR sin estratificar; in favor of = favorable a.

En los análisis de subgrupos preespecificados se puso de manifiesto una mejora numérica de la SVSP 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 reordenaciones de ALK (HR: 0,59 [IC95 %: 0,37, 0,94] mediana de SVSP 9,7 frente a 6,1 meses), mutaciones de KRAS (HR: 0,48 [IC95 %: 0,29, 0,80], mediana de SVSP 8,1 frente a 5,8 meses) y metástasis hepáticas (HR: 0,40 [IC95 %: 0,26, 0,62], mediana de SVSP 8,2 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 promedio, los pacientes que recibieron tratamiento con Tecentriq junto con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino presentaron una carga de tratamiento mínima, según lo indicado por el deterioro mínimo tanto de la puntuación de funcionamiento físico como de la de síntomas relacionados con el tratamiento indicados por el paciente (es decir, fatiga, estreñimiento, diarrea, náuseas/vómitos, hemoptisis, disfagia y úlceras bucales) durante el tratamiento. El promedio de las puntuaciones de funcionamiento físico y de síntomas relacionados con el tratamiento facilitadas por los pacientes, tanto en los que fueron tratados con Tecentriq junto con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino como en los que recibieron bevacizumab en comparación con paclitaxel y carboplatino, fueron comparables durante el tratamiento.

CPNM tratado en 2L

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

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

seguridad de Tecentriq en comparación con el docetaxel en pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico que habían sufrido una progresión mientras recibían una pauta que contenía un compuesto de platino o después de la misma. 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 por estado de expresión del PD-L1 en las células inmunitarias (CI) infiltrantes de tumores, el número de pautas de quimioterapia previas y las características histológicas. Se asignó aleatoriamente a los pacientes, en una proporción 1:1, al tratamiento con Tecentriq o con docetaxel. En este estudio se excluyó a los pacientes con antecedentes de enfermedades autoinmunitarias, metástasis encefálicas activas o dependientes de corticosteroides, administración de una vacuna de microorganismos vivos atenuados en un plazo de 28 días antes de la inclusión, administración de agentes inmunoestimulantes sistémicos en un plazo de 4 semanas o de inmunodepresores sistémicos en un plazo de 2 semanas antes de la inclusión. Se realizaron evaluaciones tumorales 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 CI; los resultados se usaron para definir los subgrupos de expresión del PD-L1 para los análisis descritos a continuación. Las características demográficas de los pacientes y las características de la enfermedad al inicio del estudio en la población del análisis principal estaban adecuadamente equilibradas entre los grupos de tratamiento. La mediana de la edad fue de 64 años (intervalo: 33-85), y el 61 % de los pacientes eran varones. La mayoría (70 %) de los pacientes eran de raza blanca. Aproximadamente tres cuartas partes de los pacientes tenían un tumor no escamoso (74 %), el 10 % tenían una mutación conocida del EGFR, el 0,2 % tenían reordenamientos conocidos de *ALK*, el 10 % tenían metástasis en el SNC al inicio del estudio, y la mayoría de los pacientes eran fumadores o exfumadores (82 %). El estado general según la escala del ECOG al inicio del estudio era de 0 (37 %) o 1 (63 %). El 75 % de los pacientes habían recibido anteriormente una sola pauta de quimioterapia que incluyera un compuesto de platino. Se administró Tecentriq en una dosis fija de 1200 mg, mediante perfusión i.v., cada 3 semanas. No se permitió reducir la dosis. Se trató a los pacientes hasta que el investigador consideró que ya no se obtenían beneficios clínicos. El docetaxel se administró en dosis de 75 mg/m<sup>2</sup> mediante perfusión i.v. el día 1 de cada ciclo de 21 días, hasta la progresión de la enfermedad. 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 principal de valoración de la eficacia fue la SG. 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 7. Las curvas de Kaplan-Meier de la SG en la población ITT se presentan en la figura 4. La figura 5 resume los resultados de la SG en la población ITT y los subgrupos de expresión del PD-L1, que evidencian un beneficio en cuanto a la SG con Tecentriq en todos los subgrupos, incluidos los de expresión del PD-L1 <1 % en las CT y las CI.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Tabla 7 Resumen de la eficacia en la población del análisis principal (GO28915)

Variables de valoración de la eficacia	Tecentriq	Docetaxel
<b>Variable principal de valoración de la eficacia</b>		
<b>SG</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
IC 95 %	(11,8-15,7)	(8,6-11,2)
<i>Hazard ratio</i> (razón de riesgos instantáneos) estratificada <sup>†</sup> (IC 95 %)	0,73 (0,62-0,87)	
Valor <i>p</i> **	0,0003	
SG a los 12 meses (%)	218 (55 %)	151 (41 %)
SG a los 18 meses (%)	157 (40 %)	98 (27 %)
<b>Expresión del PD-L1 ≥1 % en las CT o las CI</b>		
<b>Todos los pacientes, independientemente de su estado respecto al PD-L1*</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
IC 95 %	(12,6-18,0)	(8,8-12,0)
<i>Hazard ratio</i> estratificada (IC 95 %)	0,74 (0,58-0,93)	
Valor <i>p</i> **	0,0102	
SG a los 12 meses (%)	58 %	43 %
SG a los 18 meses (%)	44 %	29 %
<b>Variables de valoración secundarias</b>		
<b>SSP evaluada por el investigador (criterios RECIST, versión 1.1)</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 eventos (%)	380 (89 %)	375 (88 %)
Mediana de la duración de la SSP (meses)	2,8	4,0
IC 95 %	(2,6-3,0)	(3,3-4,2)
<i>Hazard ratio</i> estratificada (IC 95 %)	0,95 (0,82-1,10)	
<b>TRO evaluada por el investigador (criterios RECIST, versión 1.1)</b>		
<b>Todos los pacientes, independientemente de su estado respecto al PD-L1</b>	<i>n</i> = 425	<i>n</i> = 425



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Variables de valoración de la eficacia	Tecentriq	Docetaxel
N.º de pacientes con respuesta (%)	58 (14 %)	57 (13 %)
IC 95 %	(10,5-17,3)	(10,3-17,0)
<b>DRO evaluada por el investigador (criterios RECIST, versión 1.1)</b>		
<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
IC 95 %	(10,0-NE)	(4,9-7,6)

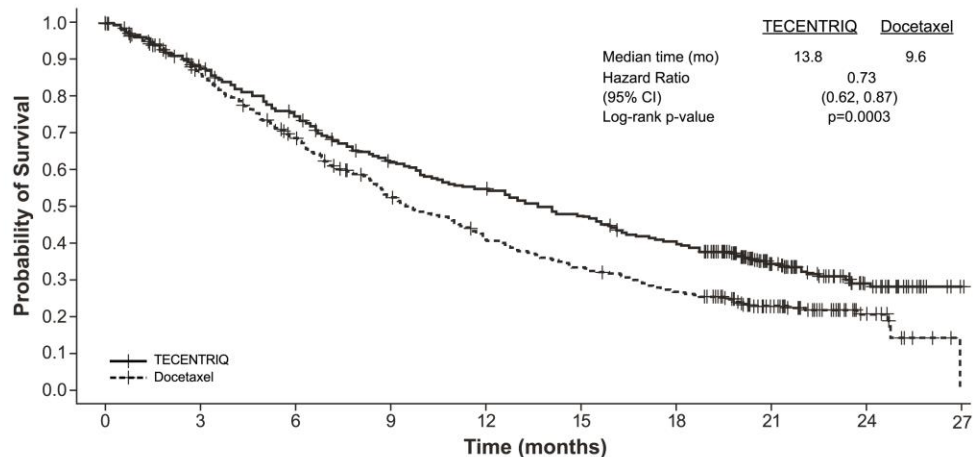
IC: intervalo de confianza; DRO: duración de la respuesta; CI: células inmunitarias infiltrantes de tumores; NE: no estimable; TRO: tasa de respuesta objetiva; SG: supervivencia global; SSP: supervivencia sin progresión; RECIST: criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos (versión 1.1); CT: células tumorales.

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

‡ Estratificada por expresión del PD-L1 en las CI, el número de pautas de quimioterapia previas y las características histológicas.

\*\* Según la prueba de rangos logarítmicos estratificada.

**Figura 4 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 [all comers]) (GO28915)**



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
30	234	179
33	223	168
36	218	151
39	205	140
42	198	132
45	188	123
48	175	116
51	163	104
54	157	98
57	141	90
60	116	70
63	74	51
66	54	37
69	41	28
72	28	16
75	15	6
78	4	3
81	1	1

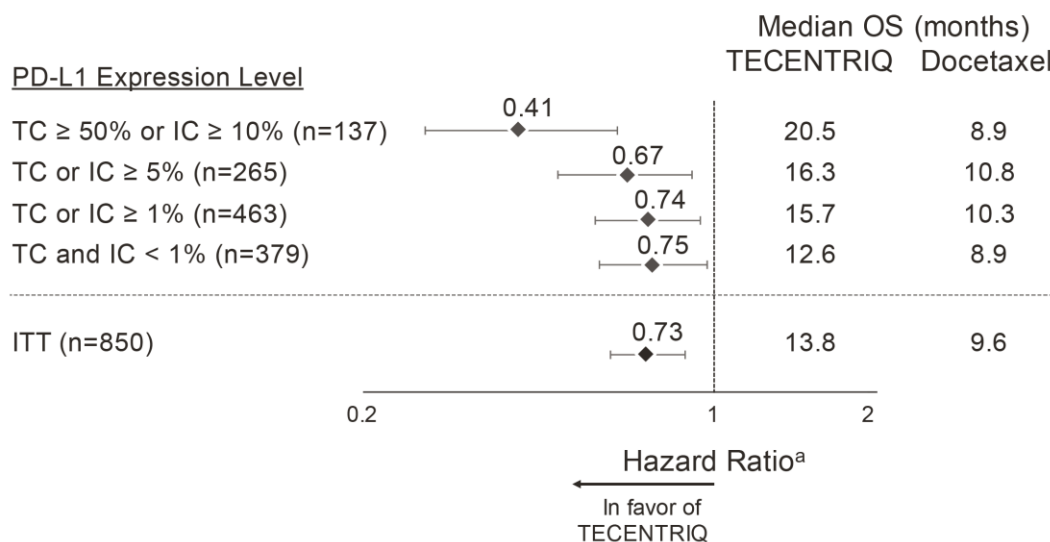
Hazard ratio is estimated based on a stratified Cox model; p-value is estimated based on a stratified log-rank test.

	<u>Tecentriq</u>	<u>Docetaxel</u>

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Mediana del tiempo (meses)	13,8	9,6
<i>Hazard ratio</i>	0,73	
(IC 95 %)	(0,62-0,87)	
Valor <i>p</i> (prueba de rangos logarítmicos)	<i>p</i> = 0,0003	
Probability of Survival	Probabilidad de supervivencia	
Time (months)	Tiempo (meses)	
No. Patients at Risk	N.º de pacientes en riesgo	
TECENTRIQ	Tecentriq	
Docetaxel	Docetaxel	
La <i>hazard ratio</i> se ha calculado basándose en un modelo de Cox estratificado; el valor <i>p</i> se ha calculado basándose en una prueba de rangos logarítmicos estratificada.		

**Figura 5 Diagrama de bosque de la supervivencia global por expresión del PD-L1 en la población del análisis principal (GO28915)**



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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Nivel de expresión del PD-L1			Mediana de la SG (meses)	
			Tecentriq	Docetaxel
CT ≥50 % o CI ≥10 % (n = 137)	0,41		20,5	8,9
CT o CI ≥5 % (n = 265)	0,67		16,3	10,8
CT o CI ≥1 % (n = 463)	0,74		15,7	10,3
CT y CI <1 % (n = 379)	0,75		12,6	8,9
ITT (n = 850)	0,73		13,8	9,6
	0,2	1	2	
		<i>Hazard ratio<sup>a</sup></i>		
		A favor de Tecentriq		

<sup>a</sup> *Hazard ratio* (HR) estratificada en el caso de la ITT y de la expresión del PD-L1 ≥1 % en CT o CI. HR no estratificada en el resto de subgrupos.

Se observó una mejoría de la SG con Tecentriq en comparación con el docetaxel en pacientes con CPNM no escamoso (*hazard ratio* [HR] de 0,73; IC 95 %: 0,60-0,89; mediana de la SG de 15,6 frente a 11,2 meses con Tecentriq y docetaxel, respectivamente) y en pacientes con CPNM escamoso (HR de 0,73; IC 95 %: 0,54-0,98; mediana de la SG de 8,9 frente a 7,7 meses con Tecentriq y docetaxel, respectivamente). La mejoría de la SG observada se demostró sistemáticamente en todos los subgrupos de pacientes, incluidos los que tenían metástasis encefálicas al inicio del estudio (HR de 0,54; IC 95 %: 0,31-0,94; mediana de la SG de 20,1 frente a 11,9 meses con Tecentriq y docetaxel, respectivamente) y los pacientes que nunca habían fumado (HR de 0,71; IC 95 %: 0,47-1,08; mediana de la SG 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 SG con Tecentriq en comparación con el docetaxel (HR de 1,24; IC 95 %: 0,71-2,18; mediana de la SG 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, IC del 95%: 0,49-1,05;

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

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 del estado global de salud y de la actividad (es decir, estado físico, de rol, social, emocional y cognitivo), determinadas mediante el cuestionario QLQ-C30 de la EORTC, no mostró un empeoramiento clínicamente significativo a lo largo del tiempo en ningún grupo de tratamiento, lo que apunta al mantenimiento en el tiempo de la calidad de vida relacionada con la salud y la actividad notificada por los pacientes en lo que respecta a los pacientes que seguían bajo tratamiento.

### GO28753

Se realizó un estudio de fase II multicéntrico, internacional, aleatorizado, comparativo y sin enmascaramiento, el estudio GO28753 (POPLAR), en pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico. El criterio principal de valoración 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 por estado de expresión del PD-L1 en las CI, el número de pautas de quimioterapia previas 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 SG 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; IC 95 %: 0,52-0,92). La TRO fue del 15,3 % frente al 14,7 %, y la mediana de la DRO fue de 18,6 meses frente a 7,2 meses con Tecentriq frente al docetaxel, respectivamente.

### **3.1.3 Inmunogenicidad**

Como ocurre con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de una respuesta inmunitaria al atezolizumab. En la evaluación combinada de los estudios GO29294 y GO28915, el 31,7 % de los pacientes presentaron resultados positivos en las pruebas de detección de anticuerpos anti-atezolizumab en uno o más momentos de valoración después de la administración. En el estudio GO28915, la incidencia de anticuerpos antiterapéuticos (AcAT) después del inicio del estudio fue del 30,4%. En general, la presencia de anticuerpos antiterapéuticos (AcAT) no pareció tener una repercusión clínicamente importante en la farmacocinética, la eficacia o la seguridad.

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 éstas, los tratamientos farmacológicos administrados concomitantemente y la enfermedad de fondo. Por todo ello, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra el atezolizumab con la de anticuerpos contra otros productos puede llevar a conclusiones erróneas.

## 3.2 FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

La farmacocinética del atezolizumab se ha caracterizado en pacientes de múltiples ensayos clínicos, con dosis de 0,01-20 mg/kg cada 3 semanas, incluida la dosis fija de 1200 mg. 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 bicompartimental lineal con eliminación de primer orden. Un análisis farmacocinético poblacional indica que el estado de equilibrio se alcanza al cabo de 6-9 semanas (2-3 ciclos) de administración repetida. La acumulación sistémica en términos de área bajo la curva (ABC) de las concentraciones respecto al tiempo, concentración máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ) y concentración mínima ( $C_{m\acute{i}n}$ ) fue de 1,91, 1,46 y 2,75 veces, respectivamente.

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

### 3.2.1 Absorción

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

### 3.2.2 Distribución

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

### 3.2.3 Metabolismo

No se ha estudiado directamente el metabolismo del atezolizumab. 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 ( $t_{1/2}$ ) típica es de 27 días.

### 3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales

**Población Pediátrica:** No se han llevado a cabo estudios para investigar la farmacocinética de Tecentriq en los niños.

**Población Geriátrica:** No se han realizado estudios específicos de Tecentriq en pacientes geriátricos. El efecto de la edad en la farmacocinética del atezolizumab se evaluó en un análisis farmacocinético poblacional. No se observó que la edad sea una variable significativa que influya en la farmacocinética del atezolizumab, según el análisis en pacientes de 21-89 años ( $n = 472$ ), con una mediana de 62 años. No se hallaron diferencias clínicamente importantes en la farmacocinética del atezolizumab

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

entre los pacientes menores de 65 años ( $n = 274$ ), los de 65-75 años ( $n = 152$ ) y los mayores de 75 años ( $n = 46$ ) (v. 2.2.1 *Pautas posológicas especiales*).

### ***Insuficiencia renal***

No se han realizado estudios específicos de Tecentriq en pacientes con insuficiencia renal. En el análisis farmacocinético poblacional, no se encontraron diferencias clínicamente importantes en el aclaramiento del atezolizumab en pacientes con insuficiencia renal leve (tasa de filtración glomerular estimada [TFGe] de 60-89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>;  $n = 208$ ) o moderada (TFGe de 30-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>;  $n = 116$ ) en comparación con los pacientes con función renal normal (TFGe  $\geq 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>;  $n = 140$ ). Sólo unos pocos pacientes tenían una insuficiencia renal grave (TFGe de 15-29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>;  $n = 8$ ) (v. 2.2.1 *Pautas posológicas especiales*).

### ***Insuficiencia hepática***

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

## **3.3 DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD**

### **3.3.1 Carcinogenicidad**

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con Tecentriq.

### **3.3.2 Genotoxicidad**

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

### **3.3.3 Trastornos de la fertilidad**

No se han realizado estudios de la fertilidad con Tecentriq; no obstante, en el estudio de toxicidad crónica se evaluaron los órganos reproductores masculinos y femeninos en el macaco cynomolgus. 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.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### **3.3.4 Toxicidad Reproductiva**

No se han llevado a cabo estudios de la reproducción o de teratogenicidad con Tecentriq en animales. Está demostrado que la vía de señalización del PD-L1 y el PD-1 es esencial en la tolerancia materno-fetal y en la supervivencia embriofetal durante la gestación. Se espera que la administración de Tecentriq tenga un efecto adverso en el embarazo y que suponga un riesgo para el feto humano, incluida la embrioletalidad. Se recomienda aconsejar a las mujeres en edad fértil que usen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con TECENTRIQ y durante al menos 5 meses después de la última dosis.

## **4. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **4.1 CONSERVACIÓN**

#### Viales

Consérvese a 2-8 °C.

Tecentriq debe protegerse de la luz.

No debe congelarse. No debe agitarse.

#### Periodo de validez

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

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

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

#### Instrucciones para la dilución

La preparación de Tecentriq debe realizarla un profesional sanitario utilizando una técnica aséptica. Extráiganse 20 ml de concentrado líquido de Tecentriq del vial, y dilúyanse con solución de cloruro de sodio al 0,9% hasta alcanzar el volumen de administración necesario. Debe diluirse únicamente con solución de cloruro de sodio al 0,9%.

Tecentriq no lleva conservantes, por lo que los viales son para un solo uso exclusivamente.

#### Incompatibilidades

No se han observado incompatibilidades entre Tecentriq y las bolsas para perfusión i.v. con superficies en contacto con el producto de cloruro de polivinilo (PVC), polietileno

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

(PE) o poliolefina. Tampoco se han observado incompatibilidades con los filtros compuestos de polietersulfona o polisulfona, ni con los equipos de perfusión y otros elementos para la perfusión compuestos de PVC, PE, polibutadieno o polieteruretano.

### Eliminación de los medicamentos no utilizados o caducados

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

### **4.3 PRESENTACIÓN**

Viales de 20 mL con 1200 mg

Medicamento: guárdese fuera del alcance de los niños
--

Información de Febrero 2018 (CDS 7.0)