

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tecentriq 840 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă
Tecentriq 1200 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Tecentriq 840 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă

Un flacon a 14 ml concentrat conține atezolizumab 840 mg*

Tecentriq 1200 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă

Un flacon a 20 ml concentrat conține atezolizumab 1200 mg*

După diluare (vezi pct. 6.6), concentrația finală a soluției diluate trebuie să fie cuprinsă între 3,2 și 16,8 mg/ml.

*Atezolizumab este un anticorp monoclonal umanizat de tip IgG1 cu acțiune împotriva ligandului 1 cu rol în controlul morții celulare programate (PD-L1) modificat la nivelul regiunii Fc, produs în celule ovarene de hamster chinezesc prin tehnologie ADN recombinant.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Lichid limpede, incolor până la galben pal. Soluția are un pH de 5,5 - 6,1 și o osmolalitate de 129 - 229 mOsm/kg.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Carcinomul urotelial (CU)

Tecentriq în monoterapie este indicat pentru tratamentul CU local avansat sau metastazat, la pacienți adulți:

- după tratament anterior cu chimioterapie cu săruri de platină, sau
- care nu sunt considerați eligibili pentru tratamentul cu cisplatină și ale căror tumori prezintă un nivel de expresie a PD-L1 $\geq 5\%$ (vezi pct. 5.1).

Cancer bronho-pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC) în stadii incipiente

Tecentriq în monoterapie este indicat ca tratament adjuvant după rezecție completă și chimioterapie cu săruri de platină la pacienții adulți cu NSCLC cu un risc înalt de recurență, ale căror tumori exprimă PD-L1 pe suprafața a $\geq 50\%$ din celulele tumorale (CT) și care nu au NSCLC ALK-pozitiv sau mutații EGFR (vezi pct. 5.1 pentru criteriile de selecție).

NSCLC avansat

Tecentriq în asociere cu bevacizumab, paclitaxel și carboplatină este indicat pentru tratamentul de linia întâi al NSCLC, fără celule scuamoase, metastazat, la pacienți adulți. La pacienții cu NSCLC ALK-

pozitiv sau cu mutații EGFR, utilizarea Tecentriq în asociere cu bevacizumab, paclitaxel și carboplatină este indicată numai după eșecul terapiilor țintite corespunzătoare (vezi pct. 5.1).

Tecentriq în asociere cu nab-paclitaxel și carboplatină este indicat pentru tratamentul de linia întâi al NSCLC, fără celule scuamoase, metastazat, la pacienții adulți care nu au NSCLC ALK-pozitiv sau cu mutații EGFR (vezi pct. 5.1).

Tecentriq în monoterapie este indicat pentru tratamentul de linia întâi al NSCLC metastazat, la pacienți adulți ale căror tumori exprimă PD-L1 pe suprafața a $\geq 50\%$ din CT sau pe $\geq 10\%$ din celulele imune care infiltrază tumora (CI) și care nu prezintă NSCLC ALK-pozitiv sau mutații EGFR (vezi pct. 5.1).

Tecentriq în monoterapie este indicat pentru tratamentul de linia întâi al NSCLC avansat, la pacienți adulți care nu sunt considerați eligibili pentru tratamentul cu săruri de platină (vezi pct. 5.1 pentru criteriile de selecție).

Tecentriq în monoterapie este indicat pentru tratamentul NSCLC local avansat sau metastazat, la pacienți adulți, după tratament anterior cu chimioterapie. Pacienților cu NSCLC ALK-pozitiv sau cu mutații ale EGFR trebuie, de asemenea, să li se fi administrat tratamente specifice, înaintea administrării Tecentriq (vezi pct. 5.1).

Cancer bronho-pulmonar cu celule mici (SCLC)

Tecentriq în asociere cu carboplatină și etopozidă, este indicat pentru tratamentul de linia întâi al neoplasmului bronho-pulmonar cu celule mici în stadiu extensiv (*extensive-stage small cell lung cancer*, ES-SCLC), la pacienți adulți (vezi pct. 5.1).

Cancer mamar triplu negativ (TNBC)

Tecentriq în asociere cu nab-paclitaxel, este indicat pentru tratamentul TNBC nerezecabil, local avansat sau metastazat, la pacienți adulți, ale căror tumori prezintă o expresie a PD-L1 $\geq 1\%$ și care nu au primit tratament anterior cu chimioterapie pentru boala metastatică.

Carcinom hepatocelular (HCC)

Tecentriq în asociere cu bevacizumab, este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu HCC avansat sau nerezecabil cărora nu le-a fost administrat anterior tratament sistemic (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Tecentriq trebuie inițiat și supravegheat de medici cu experiență în tratamentul cancerului.

Testarea PD-L1 pentru pacienții având CU sau TNBC sau NSCLC

Tecentriq în monoterapie

Dacă este specificat în indicație, selecția pacienților pentru tratament cu Tecentriq pe baza expresiei tumorale PD-L1, trebuie confirmată printr-un test validat (vezi pct. 4.1 și 5.1).

Tecentriq în terapie asociată

Pacienții cu TNBC netratat anterior trebuie selectați pentru tratament pe baza expresiei tumorale PD-L1, confirmată printr-un test validat (vezi pct. 5.1).

Doze

Doza recomandată de Tecentriq este fie de 840 mg, administrată intravenos la interval de două săptămâni, sau 1200 mg administrată intravenos la interval de trei săptămâni, **sau** 1680 mg administrată intravenos la interval de patru săptămâni, așa cum este prezentat în Tabelul 1.

Atunci când Tecentriq este administrat în terapie asociată, consultați și informațiile complete de prescriere pentru medicamentele utilizate în asociere (vezi și pct. 5.1).

Tabelul 1: Doza recomandată de Tecentriq pentru administrarea intravenoasă

Indicație	Doza recomandată și schema de administrare	Durata tratamentului
Tecentriq în monoterapie		
CU de L1	840 mg la interval de 2 săptămâni, sau 1 200 mg la interval de 3 săptămâni, sau 1 680 mg la interval de 4 săptămâni	Până la progresia bolii sau până când toxicitatea devine imposibil de gestionat.
NSCLC metastazat de L1		
NSCLC de L1, care nu sunt considerați eligibili pentru tratamentul cu săruri de platină		
NSCLC în stadii incipiente	840 mg la interval de 2 săptămâni, sau 1 200 mg la interval de 3 săptămâni, sau 1 680 mg la interval de 4 săptămâni	Timp de 1 an, dacă boala nu recidivează sau nu apar toxicități inacceptabile. Administrarea tratamentului pe o durată mai mare de 1 an nu a fost studiată.
CU de L2	840 mg la interval de 2 săptămâni, sau 1 200 mg la interval de 3 săptămâni, sau 1 680 mg la interval de 4 săptămâni	Până la pierderea beneficiului clinic sau până când toxicitatea devine imposibil de gestionat.
NSCLC de L2		
Tecentriq în terapie asociată		
Tratament de linia 1 pentru NSCLC, fără celule scuamoase, în asociere cu bevacizumab, paclitaxel și carboplatină	Fazele de inducție și de întreținere: 840 mg la interval de 2 săptămâni, sau 1 200 mg la interval de 3 săptămâni, sau 1 680 mg la interval de 4 săptămâni Tecentriq trebuie administrat primul atunci când se dau în aceeași zi. Faza de inducție pentru administrarea în asociere cu alte medicamente (patru sau șase cicluri): Bevacizumab, paclitaxel și apoi carboplatina sunt administrate la interval de trei săptămâni. Faza de întreținere (fără chimioterapie): Bevacizumab la interval de 3 săptămâni.	Până la progresia bolii sau până când toxicitatea devine imposibil de gestionat. Au fost observate răspunsuri atipice (de exemplu, o progresie inițială a bolii, urmată de reducerea dimensiunii tumorii), atunci când s-a continuat tratamentul cu Tecentriq după progresia bolii. Tratamentul după progresia bolii poate fi luat în considerare la recomandarea medicului.
Tratament de linia 1 pentru NSCLC, fără celule scuamoase, în asociere cu nab-paclitaxel și carboplatină	Fazele de inducție și de întreținere: 840 mg la interval de 2 săptămâni, sau 1 200 mg la interval de 3 săptămâni, sau 1 680 mg la interval de 4 săptămâni Tecentriq trebuie administrat primul atunci când se dau în aceeași zi.	Până la progresia bolii sau până când toxicitatea devine imposibil de gestionat. Au fost observate răspunsuri atipice (de exemplu, o progresie inițială a bolii, urmată de reducerea dimensiunii tumorii), atunci când s-a continuat

Indicație	Doza recomandată și schema de administrare	Durata tratamentului
	Faza de inducție pentru administrarea în asociere cu alte medicamente (patru sau șase cicluri): nab-paclitaxel și carboplatina sunt administrate în ziua 1; în plus, nab-paclitaxel este administrat în zilele 8 și 15 ale fiecărui ciclu de 3 săptămâni.	tratamentul cu Tecentriq după progresia bolii. Tratamentul după progresia bolii poate fi luat în considerare la recomandarea medicului.
Tratament de linia 1 pentru ES-SCLC, în asociere cu carboplatină și etopozidă	Fazele de inducție și de întreținere: 840 mg la interval de 2 săptămâni, sau 1 200 mg la interval de 3 săptămâni, sau 1 680 mg la interval de 4 săptămâni Tecentriq trebuie administrat primul atunci când se dau în aceeași zi. Faza de inducție pentru administrarea în asociere cu alte medicamente (patru cicluri): Carboplatina și apoi etopozida sunt administrate în ziua 1; etopozida este, de asemenea administrată în zilele 2 și 3 ale fiecărui ciclu de 3 săptămâni.	Până la progresia bolii sau până când toxicitatea devine imposibil de gestionat. Au fost observate răspunsuri atipice (de exemplu, o progresie inițială a bolii, urmată de reducerea dimensiunii tumorii), atunci când s-a continuat tratamentul cu Tecentriq după progresia bolii. Tratamentul după progresia bolii poate fi luat în considerare la recomandarea medicului.
Tratament de linia 1 pentru TNBC nerezecabil, local avansat sau metastazat, în asociere cu nab-paclitaxel	840 mg la interval de 2 săptămâni, sau 1 200 mg la interval de 3 săptămâni, sau 1 680 mg la interval de 4 săptămâni Tecentriq trebuie administrat înainte de nab-paclitaxel atunci când se dau în aceeași zi. Doza de nab-paclitaxel administrată este de 100 mg/ m² în zilele 1, 8 și 15 ale fiecărui ciclu de 28 de zile.	Până la progresia bolii sau până când toxicitatea devine imposibil de gestionat.
HCC avansat sau nerezecabil (HCC), în asociere cu bevacizumab	840 mg la interval de 2 săptămâni, sau 1 200 mg la interval de 3 săptămâni, sau 1 680 mg la interval de 4 săptămâni Tecentriq trebuie administrat înainte de bevacizumab atunci când se dau în aceeași zi. Doza de bevacizumab administrată este de 15 mg/kg greutate corporală (gc) la interval de 3 săptămâni.	Până la pierderea beneficiului clinic sau până când toxicitatea devine imposibil de gestionat.

Doze întârziate sau omise

Dacă o doză de Tecentriq planificată este omisă, aceasta trebuie administrată cât mai curând posibil. Planificarea administrării trebuie modificată pentru a menține un interval adecvat între doze.

Modificările dozei pe durata tratamentului

Nu se recomandă reduceri ale dozei de Tecentriq.

Tabelul 2: Recomandări privind modificarea dozei pentru Tecentriq

Reacții adverse mediate-imun	Severitate	Modificarea tratamentului
Pneumonită	Grad 2	Se amână administrarea Tecentriq Tratamentul poate fi reluat când evenimentul se ameliorează până la Gradul 0 sau Gradul 1, într-un interval de 12 săptămâni și corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg de prednison sau echivalent pe zi
	Grad 3 sau 4	Se oprește definitiv tratamentul cu Tecentriq
Hepatită la pacienții fără carcinom hepatocelular (HCC)	Grad 2: (ALT sau AST > 3 până la $5 \times$ limita superioară a valorilor normale [LSVN] <i>sau</i> bilirubina serică $> 1,5$ până la $3 \times$ LSVN)	Se amână administrarea Tecentriq Tratamentul poate fi reluat când evenimentul se ameliorează până la gradul 0 sau gradul 1, într-un interval de 12 săptămâni și corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg de prednison sau echivalent pe zi
	Grad 3 sau 4: (ALT sau AST $> 5 \times$ LSVN <i>sau</i> bilirubina serică $> 3 \times$ LSVN)	Se întrerupe definitiv tratamentul cu Tecentriq
Hepatita la pacienții cu HCC	Dacă valorile serice ale AST/ALT se încadrează inițial în limitele valorilor normale și apoi crește de la $> 3 \times$ până la $\leq 10 \times$ LSVN <i>sau</i> Dacă valorile serice ale AST/ALT sunt inițial > 1 până la $\leq 3 \times$ LSVN și apoi cresc la $> 5 \times$ până la $\leq 10 \times$ LSVN <i>sau</i> Dacă valorile serice ale AST/ALT sunt inițial $> 3 \times$ până la $\leq 5 \times$ LSVN și apoi cresc până la $> 8 \times$ până la $\leq 10 \times$ LSVN	Se amână administrarea Tecentriq Tratamentul poate fi reluat când evenimentul se ameliorează până la gradul 0 sau gradul 1, într-un interval de 12 săptămâni și corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg de prednison sau echivalent pe zi
	Dacă valorile serice ale AST/ALT cresc până la $> 10 \times$ LSVN <i>sau</i>	Se întrerupe definitiv tratamentul cu Tecentriq

Reacții adverse mediate-imun	Severitate	Modificarea tratamentului
	valorile serice ale bilirubinei totale cresc până la $> 3 \times$ LSVN	
Colită	Diaree de grad 2 sau 3 (creștere de ≥ 4 scaune/zi peste numărul inițial) <i>sau</i> Colită simptomatică	Se amână administrarea Tecentriq Tratamentul poate fi reluat când evenimentul se ameliorează până la gradul 0 sau gradul 1, într-un interval de 12 săptămâni și corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg de prednison sau echivalent pe zi
	Diaree sau colită de grad 4 (care pune viața în pericol; pentru care este indicată intervenția de urgență)	Se întrerupe definitiv tratamentul cu Tecentriq
Hipotiroidism sau hipertiroidism	Simptomatică	Se amână administrarea Tecentriq <u><i>Hipotiroidism:</i></u> Tratamentul poate fi reluat când simptomele sunt controlate cu terapie de substituție hormonală și concentrațiile TSH scad <u><i>Hipertiroidism:</i></u> Tratamentul poate fi reluat când simptomele sunt controlate cu un medicament antitiroidian și funcția tiroidiană se îmbunătățește
Insuficiență suprarenală	Simptomatică	Se amână administrarea Tecentriq Tratamentul poate fi reluat când simptomele se ameliorează până la gradul 0 sau gradul 1, într-un interval de 12 săptămâni și corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg de prednison sau echivalent pe zi și pacientul este stabil sub terapie de substituție
Hipofizită	Grad 2 sau 3	Se amână administrarea Tecentriq Tratamentul poate fi reluat când simptomele se ameliorează până la gradul 0 sau gradul 1, într-un interval de 12 săptămâni și corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg de prednison sau echivalent pe zi și pacientul este stabil sub terapie de substituție
	Grad 4	Se oprește definitiv tratamentul cu Tecentriq
Diabet zaharat de tip 1	Hiperglicemie de grad 3 sau 4 (în condiții de repaus alimentar > 250 mg/dl sau 13,9 mmol/l)	Se amână administrarea Tecentriq Tratamentul poate fi reluat după obținerea controlului metabolic

Reacții adverse mediate-imun	Severitate	Modificarea tratamentului
		prin terapie de substituție cu insulină
Erupții cutanate tranzitorii/ Reacții adverse cutanate severe	Grad 3 sau suspiciune de Sindrom Stevens-Johnson (SSJ) sau necroliză epidermică toxică (NET) ¹	Se amână administrarea Tecentriq Tratamentul poate fi reluat când simptomele se ameliorează până la gradul 0 sau gradul 1, într-un interval de 12 săptămâni și corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg de prednison sau echivalent pe zi
	Grad 4 sau confirmarea Sindromului Stevens-Johnson (SSJ) sau a necrolizei epidermice toxice (NET) ¹	Se oprește definitiv tratamentul cu Tecentriq
Sindrom miastenic/miastenia gravis, sindrom Guillain-Barré, meningoencefalită și pareză facială	Pareză facială de grad 1 sau 2	Se amână administrarea Tecentriq Tratamentul poate fi reluat când evenimentul este remis complet. Dacă evenimentul nu este remis complet în timpul amânării administrării Tecentriq, se oprește definitiv tratamentul cu Tecentriq.
	Toate gradele de sindrom miastenic/miastenia gravis, sindrom Guillain-Barré și meningoencefalită	Se oprește definitiv tratamentul cu Tecentriq
Mielită	Grad 2, 3, sau 4	Se oprește definitiv tratamentul cu Tecentriq
Pancreatită	Concentrații serice crescute, de grad 3 sau 4, ale amilazei sau lipazei ($> 2 \times$ LSVN) sau pancreatită de grad 2 sau 3	Se amână administrarea Tecentriq Tratamentul poate fi reluat când concentrațiile serice ale amilazei și lipazei se îmbunătățesc până la gradul 0 sau gradul 1, într-un interval de 12 săptămâni sau simptomele de pancreatită s-au remis și corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg de prednison sau echivalent pe zi
	Pancreatită de grad 4 sau orice grad de pancreatită recurentă	Se oprește definitiv tratamentul cu Tecentriq

Reacții adverse mediate-imun	Severitate	Modificarea tratamentului
Miocardită	Grad 2 sau mai mare	Se oprește definitiv tratamentul cu Tecentriq
Nefrită	Grad 2: (valoarea creatininei > 1,5 până la 3x valoarea inițială sau > 1,5 până la 3x LSVN)	Se amână administrarea Tecentriq Tratamentul poate fi reluat când simptomele se ameliorează până la gradul 0 sau gradul 1, într-un interval de 12 săptămâni și corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg de prednison sau echivalent pe zi
	Grad 3 sau 4: (valoarea creatininei > 3x valoarea inițială sau > 3x LSVN)	Se oprește definitiv tratamentul cu Tecentriq
Miozită	Grad 2 sau 3	Se amână administrarea Tecentriq
	Grad 4 sau grad 3 de miozită recurentă	Se oprește definitiv tratamentul cu Tecentriq
Boli pericardice	Pericardită de grad 1	Se amână administrarea Tecentriq ²
	Grad 2 sau mai mare	Se oprește definitiv tratamentul cu Tecentriq
Limfohistiocitoză hemofagocitară	Suspiciune de limfohistiocitoză hemofagocitară ¹	Se oprește definitiv tratamentul cu Tecentriq
Alte reacții adverse mediate-imun	Grad 2 sau grad 3	Se amână până ce reacțiile adverse se ameliorează până la gradul 0-1, într-un interval de 12 săptămâni și corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg de prednison sau echivalent pe zi.
	Grad 4 sau grad 3 recurent	Se oprește definitiv tratamentul cu Tecentriq (cu excepția endocrinopatiilor care sunt controlate prin tratament de substituție hormonală)
Alte reacții adverse	Severitate	Modificarea tratamentului
Reacții asociate perfuziei	Grad 1 sau 2	Se scade viteza de perfuzare sau se întrerupe perfuzia. Tratamentul poate fi reluat când evenimentul s-a remis
	Grad 3 sau 4	Se oprește definitiv tratamentul cu Tecentriq

ALT = alanin aminotransferaza; AST = aspartat aminotransferaza; LSVN = limita superioară a valorilor normale.

Notă: Toxicitatea trebuie clasificată în conformitate cu versiunea curentă a Criteriilor de Terminologie Comună pentru Evenimente Adverse ale Institutului Național de Cancer (NCI-CTCAE).

¹ Indiferent de severitate

² Efectuați o evaluare cardiacă detaliată pentru a determina etiologia și a o gestiona în mod corespunzător

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Tecentriq la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 4.8, 5.1 și 5.2, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele și schema terapeutică.

Vârstnici

Pe baza unei analize de farmacocinetică populațională, nu este necesară ajustarea dozelor de Tecentriq la pacienții cu vârsta ≥ 65 ani (vezi pct. 4.8. și 5.1).

Pacienți asiatici

Din cauza incidenței crescute a toxicităților hematologice observate la pacienții asiatici în cadrul studiului IMpower150, se recomandă ca doza inițială de paclitaxel să fie de 175 mg/m^2 , cu administrare la interval de trei săptămâni.

Insuficiență renală

Pe baza unei analize de farmacocinetică populațională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu insuficiență renală ușoară sau moderată (vezi pct. 5.2). Datele provenite de la pacienți cu insuficiență renală severă sunt prea limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienți.

Insuficiență hepatică

Pe baza unei analize de farmacocinetică populațională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. Tecentriq nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 5.2).

Statusul de performanță Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≥ 2

Pacienții cu status de performanță ECOG ≥ 2 au fost excluși din studiile clinice efectuate pentru indicațiile de TNBC, ES-SCLC, din studiile cu indicație de terapie de linia a 2-a pentru CU și HCC (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Mod de administrare

Este important să fie verificate etichetele medicamentului pentru a administra pacientului forma farmaceutică adecvată (intravenoasă sau subcutanată), conform prescrierii.

Forma farmaceutică cu administrare intravenoasă a Tecentriq nu este destinată administrării pe cale subcutanată și trebuie administrată numai prin perfuzie intravenoasă. Perfuzia nu trebuie administrată intravenos rapid sau în bolus intravenos.

Pacienții tratați în mod curent cu Tecentriq pe cale intravenoasă pot trece la tratament cu atezolizumab soluție injectabilă sau invers.

Doza inițială de Tecentriq cu utilizare intravenoasă trebuie administrată pe durata a 60 minute. Dacă prima perfuzie este bine tolerată, toate perfuziile ulterioare pot fi administrate pe durata a 30 minute.

Pentru instrucțiuni privind diluarea și manipularea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la atezolizumab sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Reacții adverse mediate-imun

Majoritatea reacțiilor adverse mediate-imun care au apărut pe parcursul tratamentului cu atezolizumab au fost reversibile și abordate terapeutic prin întreruperea tratamentului cu atezolizumab și inițierea corticoterapiei și/sau tratamentului de susținere. Au fost observate reacții adverse mediate-imun care afectează mai mult de un aparat sau sistem. Reacțiile adverse mediate-imun induse de atezolizumab pot apărea după administrarea ultimei doze de atezolizumab.

În cazul reacțiilor adverse suspectate a fi mediate-imun, trebuie efectuată o evaluare completă pentru a confirma etiologia sau a exclude alte cauze. În funcție de gradul de severitate a reacției adverse, administrarea atezolizumab trebuie amânată și trebuie administrată corticoterapie. După ameliorare până la gradul ≤ 1 , dozele de corticosteroid trebuie scăzute treptat pe parcursul unei perioade de cel puțin 1 lună. Pe baza datelor limitate provenite din studiile clinice efectuate la pacienți ale căror reacții adverse mediate-imun nu au putut fi controlate prin corticoterapie sistemică, poate fi luată în considerare administrarea altor imunosupresoare sistemice.

Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv în cazul recurenței oricărei reacții adverse mediate-imun de grad 3 și în cazul oricărei reacții adverse mediate-imun de grad 4, cu excepția endocrinopatiilor care sunt controlate cu tratament de substituție hormonală (vezi pct. 4.2 și 4.8).

La pacienții cu boală autoimună preexistentă (AID), datele din studiile observaționale sugerează că, riscul de reacții adverse mediate imun apărute în urma tratamentului cu inhibitori ai punctelor de control imunitar poate fi crescut în comparație cu riscul la pacienții fără AID preexistentă. În plus, exacerbările AID asociată au fost frecvente, dar majoritatea au fost ușoare și abordabile din punct de vedere terapeutic.

Pneumonită mediată-imun

În studiile clinice, s-au observat cazuri de pneumonită, inclusiv cazuri letale, în asociere cu atezolizumab (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția semnelor și simptomelor de pneumonită și ar trebui excluse alte cauze decât pneumonita mediată-imun.

Tratamentul cu atezolizumab trebuie amânat în cazul pneumonitei de grad 2 și trebuie inițiat tratamentul cu 1 până la 2 mg/kg greutate corporală (gc)/zi de prednison sau un echivalent. Dacă simptomele se ameliorează până la $\leq$ gradul 1, dozele de corticosteroid trebuie scăzute treptat pe parcursul a ≥ 1 lună. Tratamentul cu atezolizumab poate fi reluat dacă evenimentul se ameliorează până la grad ≤ 1 într-un interval de 12 săptămâni și dacă doza de corticosteroizi a fost redusă la ≤ 10 mg prednison sau un echivalent pe zi. Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv în cazul pneumonitei de grad 3 sau 4.

Hepatită mediată-imun

În studiile clinice, s-au observat cazuri de hepatită, unele dintre acestea cu consecințe letale, în asociere cu atezolizumab (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția semnelor și simptomelor de hepatită.

Aspartat aminotransferaza (AST), alanin aminotransferaza (ALT) și bilirubina trebuie monitorizate înainte de începerea tratamentului, periodic pe durata tratamentului cu atezolizumab și după cum este indicat pe baza evaluării clinice.

Pentru pacienții fără HCC, tratamentul cu atezolizumab trebuie amânat dacă evenimentele de grad 2 (valorile serice ale ALT sau AST > 3 până la $5 \times$ LSVN sau ale bilirubinei $> 1,5$ până la $3 \times$ LSVN) persistă mai mult de 5 până la 7 zile și trebuie inițiat tratamentul cu prednison în doză de 1 până la 2 mg/kg gc/zi sau echivalent. În cazul în care evenimentul se ameliorează până la un grad ≤ 1 , dozele corticoterapiei trebuie scăzute treptat pe parcursul a ≥ 1 lună.

Tratamentul cu atezolizumab poate fi reluat dacă evenimentul se ameliorează până la grad ≤ 1 într-un interval de 12 săptămâni și dozele corticoterapiei au fost reduse până la ≤ 10 mg de prednison sau un echivalent pe zi. Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv în cazul evenimentelor de grad 3 sau grad 4 (valorile serice ale ALT sau AST $> 5,0 \times$ LSVN sau ale bilirubinei $> 3 \times$ LSVN).

În cazul pacienților cu HCC, tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt dacă valorile serice ale ALT sau AST cresc la > 3 până la $\leq 10 \times$ LSVN față de valorile normale inițiale, sau ajung la valori > 5 până la $\leq 10 \times$ LSVN de la valori > 1 LSVN până la $\leq 3 \times$ LSVN la momentul inițial, sau ajung la valori > 8 la $\leq 10 \times$ LSVN de la valori > 3 LSVN la $\leq 5 \times$ LSVN la momentul inițial persistând mai mult de 5 până la 7 zile și trebuie inițiat tratamentul cu prednison în doză de 1 până la 2 mg/kg gc/zi de prednison sau echivalent. În cazul în care evenimentul se ameliorează până la un grad ≤ 1 , dozele corticoterapiei trebuie scăzute treptat pe parcursul a ≥ 1 lună.

Tratamentul cu atezolizumab poate fi reluat dacă evenimentul se ameliorează până la grad ≤ 1 într-un interval de 12 săptămâni și dozele corticoterapiei au fost reduse până la ≤ 10 mg de prednison sau echivalent pe zi. Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv dacă valorile serice ale ALT sau AST cresc până la $> 10 \times$ LSVN sau ale bilirubinei totale cresc $> 3 \times$ LSVN.

Colită mediată-imun

În studiile clinice s-au observat cazuri de diaree sau colită în asociere cu atezolizumab (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția semnelor și simptomelor de colită.

Tratamentul cu atezolizumab trebuie amânat în cazul diareei de grad 2 sau 3 (creștere de ≥ 4 scaune/zi peste numărul inițial) sau al colitei (simptomatică). Trebuie inițiat tratamentul cu prednison în doză de 1 până la 2 mg/kg gc/zi sau echivalent în cazul diareei sau colitei de grad 2, dacă simptomele persistă > 5 zile sau sunt recurente. Trebuie inițiată corticoterapia administrată intravenos (1-2 mg/kg gc/zi de metilprednisolon sau echivalent) în cazul diareei sau colitei de grad 3. Imediat ce simptomele se ameliorează, trebuie început tratamentul cu prednison în doză de 1-2 mg/kg gc/zi sau echivalent. Dacă simptomele se ameliorează la un grad ≤ 1 , corticoterapia trebuie scăzută treptat pe parcursul a ≥ 1 lună. Tratamentul cu atezolizumab poate fi reluat dacă evenimentul se ameliorează până la un grad ≤ 1 într-un interval de 12 săptămâni și dozele de corticosteroid au fost reduse până la ≤ 10 mg de prednison sau echivalent pe zi. Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv în cazul diareei sau colitei de grad 4 (care pune viața în pericol; pentru care este indicată intervenție de urgență). Trebuie luată în considerare potențiala complicație a perforației gastrointestinale asociate cu colita.

Endocrinopatii mediate-imun

În studiile clinice s-au observat hipotiroidism, hipertiroidism, insuficiență suprarenală, hipofizită și diabet zaharat de tip 1, inclusiv cetoacidoză diabetică, în asociere cu atezolizumab (vezi pct. 4.8).

Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția semnelor și simptomelor de endocrinopatii. Funcția tiroidiană trebuie monitorizată înainte de inițierea și periodic pe durata tratamentului cu atezolizumab. Trebuie luată în considerare conduita terapeutică adecvată în cazul pacienților cu valori anormale ale testelor funcției tiroidiene la momentul inițial.

Pacienții asimptomatici care au valori anormale ale testelor funcției tiroidiene pot fi tratați cu atezolizumab. În cazul hipotiroidismului simptomatic, trebuie amânată administrarea atezolizumab și trebuie inițiată terapia de substituție cu hormoni tiroidieni, după cum este necesar. Hipotiroidismul izolat poate fi tratat cu terapie de substituție, fără corticoterapie. În cazul hipertiroidismului simptomatic, trebuie amânată administrarea atezolizumab și trebuie inițiat tratamentul cu un medicament antitiroidian, după cum este necesar. Tratamentul cu atezolizumab poate fi reluat atunci când simptomele sunt controlate și funcția tiroidiană se ameliorează.

În cazul insuficienței suprarenale simptomatice, trebuie amânată administrarea atezolizumab și trebuie inițiată corticoterapia administrată intravenos (1 până la 2 mg/kg gc/zi de metilprednisolon sau echivalent). Imediat ce simptomele se ameliorează, trebuie instituit tratamentul cu prednison în doză de 1-2 mg/kg gc/zi sau echivalent. Dacă simptomele se ameliorează până la grad ≤ 1 , corticoterapia trebuie scăzută treptat pe parcursul a ≥ 1 lună. Tratamentul poate fi reluat dacă evenimentul se ameliorează până la grad ≤ 1 într-un interval de 12 săptămâni și dozele corticoterapiei au fost reduse până la ≤ 10 mg de prednison sau echivalent pe zi și pacientul este stabil sub terapie de substituție (dacă este necesară).

În cazul hipofizitei de grad 2 sau de grad 3, trebuie amânată administrarea atezolizumab și trebuie inițiată corticoterapia pe cale intravenoasă (1 până la 2 mg/kg gc/zi metilprednisolon sau echivalent), precum și tratamentul de substituție hormonală, după cum este necesar. Imediat ce simptomele se ameliorează, trebuie instituit tratamentul cu prednison în doză de 1-2 mg/kg gc/zi sau echivalent. Dacă simptomele se ameliorează până la grad ≤ 1 , dozele corticoterapiei trebuie scăzute treptat pe parcursul a ≥ 1 lună. Tratamentul poate fi reluat dacă evenimentul se ameliorează până la grad ≤ 1 pe parcursul a 12 săptămâni și corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg de prednison sau echivalent pe zi și pacientul este stabil sub terapie de substituție (dacă este necesară). Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv în cazul hipofizitei de grad 4.

Trebuie inițiat tratamentul cu insulină pentru diabetul zaharat de tip 1. În cazul hiperglicemiei de grad ≥ 3 (glicemie în condiții de repaus alimentar > 250 mg/dl sau 13,9 mmol/l), trebuie amânată administrarea atezolizumab. Tratamentul poate fi reluat după ce se obține controlul metabolic cu terapie de substituție cu insulină.

Meningoencefalită mediată-imun

În studiile clinice, s-au observat cazuri de meningoencefalită în asociere cu atezolizumab (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția semnelor și simptomelor de meningită sau encefalită.

Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv în cazul meningitei sau encefalitei de orice grad. Trebuie inițiată corticoterapia administrată intravenos (1 până la 2 mg/kg gc/zi de metilprednisolon sau echivalent). Imediat ce simptomele se ameliorează, trebuie urmat tratamentul cu prednison în doză de 1 până la 2 mg/kg gc/zi sau echivalent.

Neuropatie mediată-imun

La pacienții tratați cu atezolizumab, s-au observat sindrom miastenic/miastenie gravis sau sindrom Guillain-Barré, care pot pune viața în pericol și pareză facială. Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția semnelor și simptomelor de neuropatie motorie și senzitivă.

În studiile clinice cu atezolizumab, s-au observat cazuri de mielită (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția semnelor și simptomelor sugestive de mielită.

Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv în cazul sindromului miastenic/miasteniei gravis sau sindromului Guillain-Barré de orice grad. Trebuie luată în considerare inițierea corticoterapiei sistemice (cu prednison în doză de 1 până la 2 mg/kg gc/zi sau echivalent).

Tratamentul cu atezolizumab trebuie amânat în cazul parezei faciale de grad 1 sau 2 și trebuie luată în considerare inițierea corticoterapiei sistemice (cu prednison în doză de 1 până la 2 mg/kg gc/zi sau echivalent). Tratamentul poate fi reluat doar când evenimentul este remis complet. Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv în cazul parezei faciale de grad 3 sau grad 4, sau orice altă neuropatie care nu s-au remis complet în timpul întreruperii administrării atezolizumab.

Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv în cazul mielitei de grad 2, 3 sau 4.

Pancreatită mediată-imun

În studiile clinice cu atezolizumab, au fost observate cazuri de pancreatită, incluzând creșterea valorilor serice ale amilazei și lipazei (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați atent pentru apariția semnelor și simptomelor sugestive de pancreatită acută.

Tratamentul cu atezolizumab trebuie amânat în cazul creșterilor de grad ≥ 3 ale valorilor serice ale amilazei sau lipazei ($> 2 \times$ LSVN) sau pancreatitei de grad 2 sau 3 și trebuie inițiată corticoterapia administrată intravenos (1 până la 2 mg/kg gc/zi de metilprednisolon sau echivalent). Imediat ce simptomele se ameliorează, trebuie instituit tratamentul cu prednison în doză de 1 până la 2 mg/kg gc/zi sau echivalent. Tratamentul cu atezolizumab poate fi reluat atunci când valorile serice ale amilazei și lipazei se ameliorează până la grad ≤ 1 într-un interval de 12 săptămâni sau simptomele de pancreatită se remit și dozele corticoterapiei au fost reduse până la ≤ 10 mg pe zi de prednison sau echivalent. Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv în cazul pancreatitei de grad 4 sau al pancreatitei recurente de orice grad.

Miocardită mediată-imun

S-au observat cazuri de miocardită, inclusiv cazuri letale, în asociere cu atezolizumab (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția semnelor și simptomelor de miocardită. Miocardita poate fi, de asemenea, o manifestare clinică a miozitei și trebuie gestionată corespunzător.

Pacienții cu simptome cardiace sau cardiopulmonare trebuie evaluați pentru prezența posibilă a miocarditei, pentru a asigura inițierea măsurilor adecvate într-un stadiu incipient. Dacă este suspectată miocardita, tratamentul cu atezolizumab trebuie amânat, trebuie inițiată imediat corticoterapia sistemică în doză de 1 până la 2 mg/kg gc/zi de prednison sau echivalent și trebuie realizat imediat un consult cardiologic cu proceduri de diagnosticare, conform recomandărilor clinice curente. Odată ce este stabilit diagnosticul de miocardită, tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt permanent în cazul miocarditei de grad ≥ 2 (vezi pct. 4.2).

Nefrită mediată-imun

În studiile clinice cu atezolizumab, au fost observate cazuri de nefrită (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru modificări ale funcției renale.

Tratamentul cu atezolizumab trebuie amânat în cazul apariției nefritei de grad 2 și trebuie luată în considerare inițierea corticoterapiei sistemice cu prednison în doză de 1 până la 2 mg/kg gc/zi sau echivalent. Tratamentul cu atezolizumab poate fi reluat atunci când evenimentul se ameliorează până la $\leq$ Gradul 1, într-un interval de 12 săptămâni și dozele corticoterapiei au fost reduse până la $\leq$ 10 mg de prednison sau echivalent pe zi. Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv în cazul nefritei de grad 3 sau 4.

Miozită mediată-imun

S-au observat cazuri de miozită, inclusiv cazuri letale, în asociere cu atezolizumab (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția semnelor și simptomelor de miozită. Pacienții cu posibilă miozită trebuie monitorizați pentru apariția semnelor de miocardită.

Dacă un pacient dezvoltă semne și simptome ale miozitei, trebuie implementată monitorizarea atentă și pacientul trimis, fără întârziere, la un specialist pentru evaluare și tratament. Tratamentul cu atezolizumab trebuie amânat în cazul miozitei de grad 2 sau 3 și trebuie inițiat tratamentul cu corticosteroizi (1 până la 2 mg/kg gc/zi de prednison sau echivalent). Dacă simptomele se ameliorează până la $\leq$ gradul 1, dozele corticoterapiei trebuie scăzute treptat conform indicațiilor clinice. Tratamentul cu atezolizumab poate fi reluat dacă evenimentul se ameliorează până la $\leq$ Gradul 1 într-un interval de 12 săptămâni și dacă doza de corticosteroizi a fost redusă la $\leq$ 10 mg prednison administrat oral sau un echivalent pe zi. Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv în cazul miozitei recurente de grad 4 sau 3, sau când doza de corticosteroizi nu poate fi redusă la echivalentul a $\leq$ 10 mg de prednison pe zi în interval de 12 săptămâni de la debutul afecțiunii.

Reacții adverse cutanate severe mediate-imun

La pacienții cărora li s-a administrat atezolizumab au fost raportate reacții adverse cutanate severe (RACS) mediate de sistemul imun, inclusiv cazuri de sindrom Stevens-Johnson (SSJ) și necroliză epidermică toxică (NET). Pacienții trebuie monitorizați pentru reacții cutanate severe suspectate, iar alte cauze trebuie excluse. Pentru cazurile de RACS suspectate, pacienții trebuie îndrumați către un medic specialist pentru diagnostic și abordare terapeutică ulterioară.

În funcție de severitatea reacției adverse, administrarea atezolizumab trebuie întreruptă pentru reacții cutanate de gradul 3 și trebuie inițiat tratament cu corticosteroizi sistemici în doză de 1 până la 2 mg/kg gc/zi de prednison sau alt medicament echivalent. Tratamentul cu atezolizumab poate fi reluat, dacă simptomele se ameliorează în 12 săptămâni până la $\leq$ gradul 1, iar doza de corticosteroizi a fost redusă la $\leq$ 10 mg de prednison sau alt echivalent, pe zi. Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt permanent în cazul unor reacții cutanate de gradul 4, fiind necesară administrarea de corticosteroizi.

Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt în cazul suspectării SSJ sau NET. Dacă se confirmă SSJ sau NET, tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt permanent.

Se recomandă prudență la administrarea atezolizumab la un pacient care a prezentat anterior reacții adverse cutanate severe sau care pot pune viața în pericol în timpul tratamentului cu alte medicamente antineoplazice imunostimulatoare.

Boli pericardice mediate-imun

În cazul administrării atezolizumab au fost observate boli ale pericardului, inclusiv pericardită, efuziune pericardică și tamponadă cardiacă, unele dintre acestea cu consecințe letale (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția semnelor și simptomelor clinice de boli pericardice.

Tratamentul cu atezolizumab trebuie amânat în cazul pericarditei suspectate de grad 1 și trebuie inițiată imediat consultarea cardiologică cu echipa de diagnostic în conformitate cu ghidurile clinice actuale. Pentru boli suspectate pericardice de grad ≥ 2 , tratamentul cu atezolizumab trebuie amânat, trebuie imediat începută inițierea corticoterapiei sistemice în doză de 1 până la 2 mg/kg gc/zi de prednison sau echivalent și este necesară inițierea rapidă a consultării cardiologice cu lucrările de diagnosticare, conform recomandărilor clinice curente. Odată ce este stabilit diagnosticul de eveniment de boală pericardică, tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt permanent în cazul bolilor pericardice de grad ≥ 2 (vezi pct. 4.2).

Limfohistiocitoza hemofagocitară

La pacienții cărora li s-a administrat atezolizumab (vezi pct. 4.8), s-a raportat limfohistiocitoză hemofagocitară (LHH), inclusiv cazuri letale. LHH trebuie luată în considerare atunci când manifestarea sindromului de eliberare de citokine este atipică sau prelungită. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor clinice ale LHH. Pentru LHH suspectată, atezolizumab trebuie întrerupt definitiv, iar pacienții trebuie trimiși la un specialist pentru diagnostic și gestionare ulterioară.

Alte reacții adverse mediate-imun

Având în vedere mecanismul de acțiune al atezolizumab, pot apărea alte reacții adverse potențiale mediate-imun, inclusiv cistita neinfecțioasă.

Trebuie evaluate toate reacțiile adverse mediate-imun suspectate, pentru a exclude alte cauze. Pacienții trebuie monitorizați pentru semnele și simptomele reacțiilor adverse mediate-imun și, pe baza severității reacției, trebuie gestionați prin modificări ale tratamentului și corticosteroizi, după cum este indicat clinic (vezi pct. 4.2 și pct. 4.8).

Reacții asociate cu perfuzia

Reacțiile asociate cu perfuzia au fost observate cu atezolizumab (vezi pct. 4.8).

Viteza de perfuzare trebuie redusă sau tratamentul trebuie întrerupt la pacienții cu reacții asociate de grad 1 sau 2. Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv la pacienții cu reacții de grad 3 sau 4 asociate perfuziei. Pacienții cu reacții de grad 1 sau 2 asociate perfuziei pot continua tratamentul cu atezolizumab sub monitorizare atentă; poate fi luată în considerare premedicația cu antipiretic și antihistaminice.

Măsuri de precauție specifice bolii

Utilizarea atezolizumab în asociere cu bevacizumab, paclitaxel și carboplatină în NSCLC fără celule scuamoase, metastazat

Înainte de a iniția tratamentul, medicii trebuie să analizeze cu atenție riscurile combinate ale schemei de terapie cu cele patru medicamente, atezolizumab, bevacizumab, paclitaxel și carboplatină (vezi pct. 4.8).

Utilizarea atezolizumab în asociere cu nab-paclitaxel în tratamentul TNBC metastazat

Neutropenia și neuropatia periferică care apar în timpul tratamentului cu atezolizumab și nab-paclitaxel pot fi reversibile la întreruperea nab-paclitaxel. Medicii trebuie să consulte Rezumatul

caracteristicilor produsului (RCP) pentru precauțiile specifice și contraindicațiile acestui medicament.

Utilizarea atezolizumab în CU la pacienții netratați anterior care nu sunt considerați eligibili pentru tratamentul cu cisplatină

Caracteristicile inițiale și de prognostic ale bolii la populația din cohorta 1 a studiului IMvigor210 au fost, în general, comparabile cu cele ale pacienților din clinică care nu ar fi considerați eligibili pentru tratamentul cu cisplatină, dar ar fi eligibili pentru chimioterapia asociată pe bază de carboplatină. Nu există date suficiente pentru subgrupa de pacienți care nu ar fi eligibili pentru chimioterapie; prin urmare, atezolizumab trebuie utilizat cu precauție la acești pacienți, după evaluare individuală atentă a raportului dintre potențialele riscuri și beneficii.

Utilizarea atezolizumab în asociere cu bevacizumab, paclitaxel și carboplatină

Pacienții cu NSCLC la care examinarea imagistică a evidențiat clar infiltrarea neoplazică a vaselor toracice mari sau cavitația leziunilor pulmonare au fost excluși din studiul clinic pivot IMpower150 după ce au fost înregistrate mai multe cazuri de hemoragie pulmonară letală, care este un factor de risc cunoscut al tratamentului cu bevacizumab.

În absența datelor, atezolizumab trebuie utilizat cu precauție la aceste categorii de pacienți după evaluarea atentă a raportului beneficiu-risc pentru fiecare pacient.

Utilizarea atezolizumab în asociere cu bevacizumab, paclitaxel și carboplatină la pacienții EGFR+, cu NSCLC, care au prezentat progresia bolii sub tratament cu erlotinib+bevacizumab

În studiul IMpower150, nu există date cu privire la eficacitatea atezolizumab în asociere cu bevacizumab, paclitaxel și carboplatină la pacienții EGFR+, care au prezentat anterior progresia bolii sub tratamentul cu erlotinib+bevacizumab.

Utilizarea atezolizumab în asociere cu bevacizumab în HCC

Datele de la pacienții cu HCC cu boală hepatică clasa Child-Pugh B cărora li s-a administrat atezolizumab în asociere cu bevacizumab sunt foarte limitate și în prezent nu sunt disponibile date la pacienții cu HCC cu boală hepatică clasa Child-Pugh C.

Pacienții tratați cu bevacizumab prezintă un risc crescut de hemoragie și au fost raportate cazuri de hemoragie gastro-intestinală severă, inclusiv evenimente letale, la pacienții cu HCC cărora li s-a administrat atezolizumab în asociere cu bevacizumab. La pacienții cu HCC, screening-ul și tratamentul ulterior al varicelor esofagiene trebuie efectuat conform practicii clinice înainte de începerea tratamentului combinat cu atezolizumab și bevacizumab. Bevacizumab trebuie întrerupt definitiv la pacienții care prezintă sângerări de gradul 3 sau 4 asociat tratamentului combinat. Vă rugăm să consultați Rezumatul caracteristicilor produsului bevacizumab.

Diabetul zaharat poate apărea în timpul tratamentului cu atezolizumab în asociere cu bevacizumab. Medicii trebuie să monitorizeze nivelul glicemiei înainte și periodic în timpul tratamentului cu atezolizumab în asociere cu bevacizumab, așa cum este indicat clinic.

Utilizarea atezolizumab în monoterapie pentru tratamentul de linia întâi al NSCLC metastazat

Medicii trebuie să ia în considerare debutul întârziat al efectelor atezolizumab, înainte de a iniția tratamentul de linia întâi în monoterapie la pacienți cu NSCLC. S-a observat o incidență mai mare a deceselor în primele 2,5 luni de la randomizare, urmată de un beneficiu în ceea ce privește supraviețuirea pe termen lung în cazul tratamentului cu atezolizumab, comparativ cu chimioterapia. Nu s-a putut identifica niciun factor specific asociat cu decesele premature (vezi pct. 5.1).

Pacienți excluși din studiile clinice

Au fost excluși din studiile clinice pacienții cu următoarele afecțiuni: boală autoimună în antecedente, pneumonie în antecedente, metastaze cerebrale active, SP ECOG ≥ 2 (excepție pentru pacienții cu NSCLC avansat, care nu sunt considerați eligibili pentru tratamentul pe bază de săruri de platină), infecție cu HIV, hepatită B sau hepatită C (pentru pacienții fără HCC), boală cardiovasculară semnificativă și pacienți cu funcție hematologică și a organelor țintă inadecvată. Pacienții cărora li s-a administrat un vaccin cu virus viu atenuat în ultimele 28 zile înainte de înrolare; medicamente imunostimulatoare pe cale sistemică în ultimele 4 săptămâni sau medicamente imunosupresoare pe cale sistemică în ultimele 2 săptămâni înainte de înrolarea în studiu; antibiotice terapeutice orale sau administrate intravenos în decurs de 2 săptămâni înainte de inițierea tratamentului de studiu au fost excluși din studiile clinice.

Cardul pacientului

Medicul prescriptor trebuie să discute cu pacientul riscurile terapiei cu Tecentriq. Pacientului i se va înmâna Cardul pacientului și i se va recomanda să îl aibă întotdeauna asupra sa.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii dedicate cu atezolizumab privind interacțiunile farmacocinetice. Deoarece atezolizumab este eliminat din circulație prin catabolism, nu sunt de așteptat interacțiuni medicamentoase metabolice.

Trebuie evitată utilizarea de corticosteroizi sistemici sau imunosupresoare sistemice înainte de începerea tratamentului cu atezolizumab din cauza potențialului de interferență cu activitatea farmacodinamică și eficacitatea atezolizumab. Cu toate acestea, se pot utiliza corticosteroizii sistemici sau alte medicamente imunosupresoare pentru tratamentul reacțiilor adverse mediate-imun după începerea tratamentului cu atezolizumab (vezi pct. 4.4).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace pe durata tratamentului cu atezolizumab și timp de 5 luni după finalizarea acestuia.

Sarcina

Nu există date provenite din utilizarea atezolizumab la femeile gravide. Nu s-au efectuat studii cu atezolizumab privind dezvoltarea și funcția de reproducere. Studiile la animale efectuate la modele murine de sarcină au evidențiat că inhibarea căii PD-L1/PD-1 poate duce la respingerea mediată-imun a fătului în dezvoltare, provocând deces fetal (vezi pct. 5.3). Aceste rezultate indică un risc potențial, pe baza mecanismului de acțiune, sugerând că administrarea atezolizumab în timpul sarcinii poate avea efecte dăunătoare asupra fătului, incluzând rate crescute de avort și naștere de feți decedați.

Este cunoscut faptul că imunoglobulinele umane G1 (IgG1) traversează bariera placentară, iar atezolizumab este o IgG1; prin urmare, este posibil ca atezolizumab să se transmită de la mamă la fătul în dezvoltare.

Atezolizumab nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care starea clinică a femeii impune tratament cu atezolizumab.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă atezolizumab se excretă în laptele uman. Atezolizumab este un anticorp monoclonal și este de așteptat să fie prezent în primul lapte și ulterior în cantități mai mici. Nu se

poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe tratamentul cu Tecentriq, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date privind efectele posibile ale atezolizumab asupra fertilității. Nu s-au efectuat studii cu atezolizumab privind efecte toxice asupra dezvoltării și funcției de reproducere; cu toate acestea, pe baza unui studiu cu durată de 26 săptămâni privind toxicitatea după doze repetate, atezolizumab a avut un efect asupra ciclului menstrual, la o ASC estimată de aproximativ 6 ori ASC la pacienții tratați cu doza recomandată și acest efect a fost reversibil (vezi pct. 5.3). Nu au existat efecte asupra organelor de reproducere masculine.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Tecentriq are o influență minoră asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienții care prezintă fatigabilitate trebuie sfătuiți să nu conducă vehicule și să nu folosească utilaje până la dispariția simptomelor (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Siguranța atezolizumab administrat în monoterapie, se bazează pe datele cumulate de la 5039 pacienți cu diverse tipuri de tumori. Cele mai frecvente reacții adverse (> 10%) au fost fatigabilitatea (29,3%), scăderea apetitului alimentar (20,1%), erupția cutanată tranzitorie (19,7%), greața (18,8%), tusea (18,2%), diareea (18,1%), pirexia (17,9%), dispneea (16,6%), artralgia (16,2%), pruritul (13,3%), astenia (13%), durerea de spate (12,2%), vărsăturile (11,7%), infecțiile la nivelul tractului urinar (11,0%) și cefaleea (10,2%).

Siguranța administrării atezolizumab în asociere cu alte medicamente, a fost evaluată la 4535 de pacienți cu diverse tipuri de tumori. Cele mai frecvente reacții adverse ($\geq 20\%$) au fost anemia (36,8%), neutropenia (36,6%), greața (35,5%), fatigabilitatea (33,1%), alopecia (28,1%), erupțiile cutanate tranzitorii (27,8%), diareea (27,6%), trombocitopenia (27,1%), constipația (25,8%), scăderea apetitului alimentar (24,7%) și neuropatia periferică (24,4%).

Utilizarea atezolizumab ca tratament adjuvant pentru NSCLC

Profilul de siguranță a atezolizumab ca tratament adjuvant la pacienții cu cancer bronho-pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC) (IMpower010) a fost în general concordant cu profilul de siguranță general al utilizării în monoterapie la pacienții cu cancer avansat. Cu toate acestea, incidența reacțiilor adverse mediate-imun la administrarea de atezolizumab în studiul IMpower010 a fost de 51,7% comparativ cu 38,4% la populația cumulată a pacienților tratați în monoterapie pentru cancer avansat. Nu au fost identificate reacții adverse noi mediate-imun în tratamentul adjuvant.

Utilizarea atezolizumab în asociere cu bevacizumab, paclitaxel și carboplatină

În studiul pentru tratamentul de primă linie al NSCLC (IMpower150), o frecvență generală mai mare a evenimentelor adverse a fost observată la schema de terapie cu patru medicamente, atezolizumab, bevacizumab, paclitaxel și carboplatină, comparativ cu utilizarea de atezolizumab, paclitaxel și carboplatină, inclusiv evenimente de Gradul 3 și 4 (63,6% comparativ cu 57,5%), evenimente de Gradul 5 (6,1% comparativ cu 2,5%), evenimente adverse de interes deosebit pentru atezolizumab (52,4% comparativ cu 48%), precum și evenimente adverse care au dus la retragerea oricărui tratament de studiu (33,8% comparativ cu 13,3%). La pacienții cărora li s-a administrat atezolizumab în asociere cu bevacizumab, paclitaxel și carboplatină a fost raportată o creștere ($\geq 5\%$ diferență) a incidenței unor simptome precum greață, diaree, stomatită, oboseală, pirexie, inflamație a mucoasei, scădere a apetitului alimentar, scădere în greutate, hipertensiune arterială și proteinurie. Alte evenimente adverse

semnificative din punct de vedere clinic care au fost observate cu o frecvență mai mare în brațul de tratament cu atezolizumab, bevacizumab, paclitaxel și carboplatină au fost epistaxis, hemoptizie, accident vascular cerebral, inclusiv evenimente letale.

Detalii suplimentare cu privire la reacțiile adverse grave sunt prezentate la punctul 4.4.

Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse (RA) sunt enumerate în funcție de clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe (ASO) și în funcție de frecvență în Tabelul 3, pentru atezolizumab administrat în monoterapie sau în terapie asociată. Reacții adverse cunoscute că survin la administrarea separată a atezolizumab sau a schemelor de chimioterapie, pot apărea în timpul tratamentului cu aceste medicamente în asociere, chiar dacă aceste reacții nu au fost raportate în studiile clinice cu terapie asociată. Au fost utilizate următoarele categorii de frecvențe: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 3: Rezumatul reacțiilor adverse apărute la pacienți tratați cu atezolizumab

Atezolizumab în monoterapie		Atezolizumab în terapie asociată
Infecții și infestări		
Foarte frecvente	infecție la nivelul tractului urinar ^a	infecție pulmonară ^b
Frecvente		septicemie ^{aj}
Tulburări hematologice și limfatice		
Foarte frecvente		anemie, trombocitopenie ^d , neutropenie ^e , leucopenie ^f
Frecvente	trombocitopenie ^d	limfopenie ^g
Rare	limfohistiocitoză hemofagocitară	limfohistiocitoză hemofagocitară
Tulburări ale sistemului imunitar		
Frecvente	reacție asociată perfuziei ^h	reacție asociată perfuziei ^h
Tulburări endocrine		
Foarte frecvente		hipotiroidism ⁱ
Frecvente	hipotiroidism ⁱ , hipertiroidism ^j	hipertiroidism ^j
Mai puțin frecvente	diabet zaharat ^k , insuficiență suprarenală ^l , hipofizită ^m	hipofizită ^m
Tulburări metabolice și de nutriție		
Foarte frecvente	scădere a apetitului alimentar	scădere a apetitului alimentar
Frecvente	hipopotasemie ^{ae} , hiponatremie ^{af} , hiperglicemie	hipopotasemie ^{ae} , hiponatremie ^{af} , hipomagneziemie ⁿ
Tulburări ale sistemului nervos		
Foarte frecvente	cefalee	neuropatie periferică ^o , cefalee
Frecvente		sincopă, amețeli
Mai puțin frecvente	sindrom Guillain-Barré ^p , meningoencefalită ^q	
Rare	sindrom miastenic ^r , pareză facială, mielită	pareză facială
Tulburări oculare		
Rare	uveită	
Tulburări cardiace		
Frecvente	boli pericardice ^{ao}	
Mai puțin frecvente		boli pericardice ^{ao}
Rare	miocardită ^s	
Tulburări vasculare		
Foarte frecvente		hipertensiune arterială ^{ai}
Frecvente	hipotensiune arterială	

Atezolizumab în monoterapie		Atezolizumab în terapia asociată
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		
Foarte frecvente	dispnee, tuse	dispnee, tuse, rinofaringită ^{am}
Frecvente	pneumonită ^t , hipoxie ^{ag} , rinofaringită ^{am}	disfonie
Tulburări gastro-intestinale		
Foarte frecvente	greață, vărsături, diaree ^u	greață, vărsături, diaree ^u , constipație
Frecvente	colită ^v , durere abdominală, disfagie, durere orofaringiană ^w , xerostomie	stomatită, disgeuzie, colită ^v
Mai puțin frecvente	pancreatită ^x	
Rare	Boală celiacă	Boală celiacă
Tulburări hepatobiliare		
Frecvente	creștere a valorii plasmatică a AST, creștere a valorii plasmatică a ALT, hepatită ^y	creștere a valorii plasmatică a AST, creștere a valorii plasmatică a ALT
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		
Foarte frecvente	erupții cutanate tranzitorii ^z , prurit	erupții cutanate tranzitorii ^z , prurit, alopecie ^{ah}
Frecvente	xerodermie ^{ap}	
Mai puțin frecvente	reații adverse cutanate severe ^{ak} , psoriazis ^{an} , afecțiuni lichenoidale ^{aq}	reații adverse cutanate severe ^{ak} , psoriazis ^{an}
Rare	pemfigoid	pemfigoid, afecțiuni lichenoidale ^{aq}
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		
Foarte frecvente	artralgie, dursalgie	artralgie, durere musculo-scheletică ^{aa} , dursalgie
Frecvente	durere musculo-scheletală ^{aa}	
Mai puțin frecvente	miozită ^{ab}	
Tulburări renale și ale căilor urinare		
Frecvente	creștere a valorii creatininei sanguine ^c	proteinurie ^{ac} , creștere a valorii creatininei sanguine ^c
Mai puțin frecvente	nefrită ^{ad}	
Cu frecvență necunoscută	cistită neinfecțioasă ^{al}	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		
Foarte frecvente	febră, fatigabilitate, astenie	febră, fatigabilitate, astenie, edem periferic
Frecvente	simptome asemănătoare gripei, frisoane	

Atezolizumab în monoterapie		Atezolizumab în terapia asociată
Investigații diagnostice		
Frecvente		creștere a valorii fosfatazei alcaline sanguine
Mai puțin frecvente	creștere a valorii sanguine a creatinfosfokinazei	

^a Include raportările de infecție la nivelul tractului urinar, cistită, pielonefrită, infecție de tract urinar cu *Escherichia Coli*, infecție bacteriană la nivelul tractului urinar, infecție renală, pielonefrită acută, pielonefrită cronică, pielită, abces renal, infecție de tract urinar cu streptococ, uretrită, infecție fungică de tract urinar, infecție de tract urinar cu *Pseudomonas*.

^b Include raportările de pneumonie, bronșită, infecție a tractului respirator inferior, revărsat pleural infecțios, traheobronșită, pneumonie atipică, abces pulmonar, exacerbări infecțioase ale bolii pulmonare obstructive cronice, pneumonie paracanceroasă, piopneumotorax, infecție pleurală, pneumonie postprocedurală.

^c Include raportările de creștere a valorii creatininei sanguine, hipercreatinemie.

^d Include raportările de trombocitopenie și scădere a numărului de trombocite.

^e Include raportările de neutropenie, număr scăzut de neutrofile, neutropenie febrilă, sepsis neutropenic, granulocitopenie.

^f Include raportările de scădere a numărului de leucocite și leucopenie.

^g Include raportările de limfopenie, scădere a numărului de limfocite.

^h Include raportările privind reacția legată de perfuzie, sindromul de eliberare de citokine, hipersensibilitate, anafilaxie.

ⁱ Include raportările de rezultate pozitive la testarea pentru anticorpi anti-tiroidieni, hipotiroidism autoimun, tiroidită autoimună, valori serice scăzute ale hormonului de stimulare tiroidiană, valori serice crescute ale hormonului de stimulare tiroidiană, sindromul bolii eutiroidiene, gușă, hipotiroidism, hipotiroidism mediat imun, tiroidita mediată-imun, mixedem, hipotiroidism primar, tulburări ale tiroidei, valori scăzute ale hormonului tiroidian, valori anormale ale testelor funcției tiroidiene, tiroidită, tiroidită acută, valori scăzute ale tiroxinei, valori scăzute ale tiroxinei libere, valori crescute ale tiroxinei libere, valori crescute ale tiroxinei, valori scăzute ale tri-iodotironinei, valori crescute ale tri-iodotironinei, valori anormale ale tri-iodotironinei libere, valori scăzute ale tri-iodotironinei libere, valori crescute ale tri-iodotironinei libere, tiroidită silențioasă.

^j Include raportările de hipertiroidism, boală Basedow, oftalmopatie endocrină, exoftalmie.

^k Include raportările de diabet zaharat, diabet zaharat tip 1, cetoacidoză diabetică, cetoacidoză.

^l Include raportările de insuficiență suprarenală, valori serice scăzute ale corticotropinei, deficit de glucocorticoizi, insuficiență suprarenală primară, insuficiență suprarenală secundară.

^m Include raportările de hipofizită, hipopituitarism, insuficiență suprarenală secundară, tulburări de reglare a temperaturii.

ⁿ Include raportările de hipomagneziemie, scădere a valorii magneziului sanguin.

^o Include raportările de neuropatie periferică, neuropatie autoimună, neuropatie periferică senzitivă, polineuropatie, herpes zoster, neuropatie periferică motorie, amiotrofie nevralgică, neuropatie periferică senzitivo-motorie, neuropatie toxică, neuropatie axonală, plexopatie lombosacrală, neuropatie artropatică, infecție la nivelul nervilor periferici, nevrită, neuropatie mediată-imun.

^p Include raportările de sindrom Guillain-Barré, paralizie flască ascendentă, polineuropatie demielinizantă.

^q Include raportările de encefalită, encefalită autoimună, meningită, meningită aseptică, fotofobie.

^r Include raportările de miastenia gravis.

^s Include raportările de miocardită, miocardită autoimună și miocardită mediată-imun.

^t Include raportările de pneumonită, infiltrare pulmonară, bronșiolită, boală pulmonară mediată-imun, pneumonită mediată-imun, boală pulmonară interstițială, alveolită, opacitate pulmonară, fibroză pulmonară, toxicitate pulmonară, pneumonită de iradiere.

^u Include raportările de diaree, urgență de defecare, peristaltism accelerat, hipermotilitate gastro-intestinală.

^v Include raportările de colită, colită autoimună, colită ischemică, colită microscopică, colită ulcerativă, colită de deviere a tranzitului, colită eozinofilică, enterocolită mediată-imun.

^w Include raportările de durere orofaringiană, disconfort orofaringian, iritație în gât.

^x Include raportările de pancreatită autoimună, pancreatită, pancreatită acută, creștere a valorii plasmatică a lipazei, creștere a valorii plasmatică a amilazei.

^y Include raportările de ascită, hepatită autoimună, hepatocitoliză, hepatită, hepatită acută, hepatită toxică, hepatotoxicitate, hepatită mediată-imun, tulburări hepatice, afectare hepatică indusă de medicamente, insuficiență hepatică, steatoză hepatică, leziune hepatică, afectare hepatică, varice esofagiene sângerânde, varice esofagiene, peritonită bacteriană spontană.

^z Include raportările de acnee, vezicule, dermatită, dermatită acneiformă, dermatită alergică, erupție indusă de medicament, eczemă, eczemă infectată, eritem, eritem al pleoapei, erupție cutanată tranzitorie la nivelul pleoapei, erupție fixă, foliculită, furunculoză, dermatită palmară, dermatită mediată-imun, vezicule la nivelul buzelor, vezicule sanguinolente în cavitatea bucală, sindrom de eritrodisestezie palmo-plantară, pemfigoid, erupții cutanate tranzitorii, erupții cutanate eritematoase, erupții cutanate maculare, erupții cutanate maculo-papuloase, erupții cutanate de tip morbiliform, erupții cutanate papuloase, erupții papulo-scuamoase, erupții cutanate pruriginoase, erupții cutanate pustuloase, erupții cutanate veziculare, dermatită scrotală, dermatită seboreică, exfoliere cutanată, toxicitate cutanată, ulcer cutanat, erupție cutanată la locul de acces vascular.

^{aa} Include raportările de durere musculo-scheletică, mialgie, dureri osoase.

^{ab} Include raportările de miozită, rabdomioliză, polimialgie reumatică, dermatomiozită abces muscular, mioglobinurie, miopatie, polimiozită.

^{ac} Include raportările de proteinurie, prezența proteinelor în urină, hemoglobinurie, anomalii urinare, sindrom nefrotic, albuminurie.

^{ad} Include raportările de nefrită, nefrită autoimună, purpură Henoch-Schonlein, nefrită Henoch-Schonlein, glomerulonefrită paraneoplazică, nefrită tubulo-interstițială.

^{ae} Include raportările de hipopotasemie, scădere a valorii potasiului sanguin.

^{af} Include raportările de hiponatremie, scădere a valorii sodiului sanguin.

^{ag} Include raportările de hipoxie, scădere a saturației de oxigen, scădere a PO₂.

^{ah} Include raportările de alopecie, madaroză, alopecie areată, alopecie totală, hipotricoză.

^{ai} Include raportările de hipertensiune arterială, tensiune arterială crescută, criză hipertensivă, tensiune arterială sistolică crescută, hipertensiune diastolică, tensiune arterială inadecvat controlată, retinopatie hipertensivă, hipertensiune arterială esențială, hipertensiune ortostatică.

^{aj} Include raportările de septicemie, șoc septic, urosepticemie, septicemie neutropenică, septicemie pulmonară, septicemie bacteriană, septicemie cauzată de klebsiella, septicemie abdominală, septicemie cauzată de candida, septicemie cauzată de escherichia, septicemie cu pseudomonas, septicemie stafilococică.

^{ak} Include raportările de dermatită buloasă, erupție exfoliativă, eritem poliform, dermatită exfoliativă, dermatită exfoliativă generalizată, erupție cutanată toxică, sindromul Stevens-Johnson, reacție adversă la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice, necroliză epidermică toxică, vasculită cutanată.

^{al} Include raportările de cistită neinfecțioasă și cistită mediată-imun.

^{am} Include raportările de rinofaringită, congestie nazală și rinoree.

^{an} Include raportările de psoriazis, dermatită psoriaziformă.

^{ao} Include raportările de pericardită, efuziune pericardică, tamponadă cardiacă și pericardită constrictivă.

^{ap} Include raportările de xerodermie.

^{aq} Include raportările de keratoză lichenoidă, lichen scleros și lichen plan.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Datele de mai jos reflectă informațiile cu privire la reacțiile adverse semnificative pentru atezolizumab administrat în monoterapie în cadrul studiilor clinice (vezi pct. 5.1). Sunt prezentate detalii referitoare la reacțiile adverse semnificative pentru atezolizumab la administrarea în asociere, în cazurile în care au fost observate diferențe clinic relevante comparativ cu administrarea atezolizumab în monoterapie. Recomandările privind conduita terapeutică pentru aceste reacții adverse sunt descrise la pct. 4.2 și 4.4.

Pneumonită mediată-imun

Pneumonita a survenit la 3,0% (151/5039) dintre pacienții tratați cu atezolizumab în monoterapie. Dintre acești pacienți, trei au prezentat evenimente letale. Intervalul de timp median până la debut a fost de 3,7 luni (interval: 3 zile până la 29,8 luni). Durata mediană a fost de 1,7 luni (interval: 0 zile până la 27,8+ luni; + denotă o valoare censurată). Pneumonita a condus la oprirea tratamentului cu atezolizumab la 41 pacienți (0,8%). Pneumonita care a necesitat administrarea de corticoterapie a survenit la 1,8% (92/5039) dintre pacienții tratați cu atezolizumab în monoterapie.

Hepatită mediată-imun

Hepatita a survenit la 1,7% (88/5039) dintre pacienții tratați cu atezolizumab în monoterapie. Dintre cei 88 de pacienți, trei au prezentat evenimente letale. Intervalul de timp median până la debut a fost de 1,4 luni (interval: 0 zile până la 26,3 luni). Durata mediană a fost de 1 lună (interval: 0 zile până la 52,1+ luni; + denotă o valoare censurată). Hepatita a dus la oprirea tratamentului cu atezolizumab la 46 pacienți (0,9%). Hepatita care a necesitat administrarea de corticoterapie a survenit la 2,6% (130/5039) dintre pacienții tratați cu atezolizumab în monoterapie.

Colită mediată-imun

Colita a survenit la 1,2% (62/5039) dintre pacienții tratați cu atezolizumab în monoterapie. Intervalul de timp median până la debut a fost de 4,5 luni (interval: 15 zile până la 36,4 luni). Durata mediană a fost de 1,4 luni (interval: 3 zile până la 50,2+ luni; + denotă o valoare censurată). Colita a dus la oprirea tratamentului cu atezolizumab la 24 pacienți (0,5%). Colita care a necesitat administrarea de corticoterapie a survenit la 0,6% (30/5039) dintre pacienții tratați cu atezolizumab în monoterapie.

Endocrinopatii mediate-imun

Tulburări tiroidiene

Hipotiroidismul a survenit la 8,5% (427/5039) dintre pacienții tratați cu atezolizumab în monoterapie. Intervalul de timp median până la debut a fost de 4,2 luni (interval: 0 zile până la 38,5 luni). Hipotiroidismul a survenit la 17,4% (86/495) dintre pacienții tratați cu atezolizumab în monoterapie ca tratament adjuvant pentru NSCLC. Intervalul de timp median până la debut a fost de 4,0 luni (interval: 22 zile până la 11,8 luni).

Hipertiroidismul a survenit la 2,4% (121/5039) dintre pacienții tratați cu atezolizumab în monoterapie. Intervalul de timp median până la debut a fost de 2,7 luni (interval: 0 zile până la 24,3 luni). Hiperiroidismul a survenit la 6,5% (32/495) dintre pacienții tratați cu atezolizumab în monoterapie ca tratament adjuvant pentru NSCLC. Intervalul de timp median până la debut a fost de 2,8 luni (interval: 1 zi până la 9,9 luni).

Insuficiență suprarenală

Insuficiența suprarenală a survenit la 0,5% (25/5039) dintre pacienții tratați cu atezolizumab în monoterapie. Intervalul de timp median până la debut a fost de 6,2 luni (interval: 3 zile până la 21,4 luni). Insuficiența suprarenală a dus la oprirea tratamentului cu atezolizumab la 5 pacienți (0,1%). Insuficiența suprarenală care a necesitat administrarea de corticoterapie a survenit la 0,4% (20/5039) dintre pacienții tratați cu atezolizumab în monoterapie.

Hipofizită

Hipofizita a survenit la 0,2% (9/5039) dintre pacienții tratați cu atezolizumab în monoterapie. Intervalul de timp median până la debut a fost de 5,3 luni (interval: 21 zile până la 13,7 luni). Șase pacienți (0,1%) au necesitat administrarea de corticoterapie și tratamentul cu atezolizumab a fost oprit la 1 pacient (< 0,1%).

Hipofizita a survenit la 1,4% (15/1093) dintre pacienții tratați cu atezolizumab în asociere cu paclitaxel, urmat de atezolizumab, “dose-dense” cu doxorubicină sau epirubicină și ciclofosfamidă. Intervalul de timp median până la debut a fost de 3,8 luni (interval: 2,4 până la 10,7 luni). Unsprezece pacienți (1,0%) au necesitat administrarea de corticoterapie. Tratamentul cu atezolizumab a fost oprit la 7 pacienți (0,6%).

Hipofizita a survenit la 0,8% (3/393) dintre pacienții tratați cu atezolizumab în asociere cu bevacizumab, paclitaxel și carboplatină. Intervalul de timp median până la debut a fost de 7,7 luni (interval: 5,0 până la 8,8 luni). La doi pacienți a fost necesară administrarea de corticoterapie.

Hipofizita a survenit la 0,4% (2/473) dintre pacienții tratați cu atezolizumab în asociere cu nab-paclitaxel și carboplatină. Intervalul de timp median până la debut a fost de 5,2 luni (interval: 5,1 până la 5,3 luni). Ambii pacienți au necesitat administrarea de corticoterapie.

Diabet zaharat

Diabetul zaharat a survenit la 0,6% (30/5039) dintre pacienții tratați cu atezolizumab în monoterapie. Intervalul de timp median până la debut a fost de 5,5 luni (interval: 3 zile până la 29,0 luni). Diabetul zaharat a dus la oprirea tratamentului cu atezolizumab la < 0,1% pacienți (3/5039). Patru pacienți (< 0,1%) au necesitat administrarea de corticoterapie.

Diabetul zaharat a survenit la 2,0% (10/493) dintre pacienții cu HCC care au primit tratament cu atezolizumab în asociere cu bevacizumab. Intervalul de timp median până la debutul bolii a fost de 4,4 luni (interval: 1,2 luni până la 8,3 luni). Nu s-au raportat cazuri de diabet zaharat care să impună întreruperea tratamentului cu atezolizumab.

Meningoencefalită mediată-imun

Meningoencefalita a survenit la 0,4% (22/5039) dintre pacienții tratați cu atezolizumab în monoterapie. Timpul median până la debut a fost de 15 zile (interval: 0 zile până la 12,5 luni). Durata mediană a fost de 24 de zile (interval: 6 zile până la 14,5+ luni; + denotă o valoare cenzurată).

Meningoencefalita care a necesitat administrarea de corticoterapie a survenit la 0,2% (12/5039) dintre pacienții tratați cu atezolizumab și la opt pacienți (0,2%) tratamentul cu atezolizumab a fost oprit.

Neuropatii mediate-imun

Sindromul Guillain-Barré și polineuropatia demielinizantă

Sindromul Guillain-Barré și polineuropatia demielinizantă au survenit la 0,1% (6/5039) dintre pacienții tratați cu atezolizumab în monoterapie. Intervalul de timp median până la debut a fost de 4,1 luni (interval: 18 zile până la 8,1 luni). Durata mediană a fost de 8,0 luni (interval: 18 zile până la 24,5+ luni; + denotă o valoare cenzurată). Sindromul Guillain-Barré a dus la oprirea tratamentului cu atezolizumab la 1 pacient (< 0,1%). Sindromul Guillain-Barré care a necesitat administrarea de corticoterapie a survenit la < 0,1% (3/5039) dintre pacienții tratați cu atezolizumab în monoterapie.

Pareză facială mediată-imun

Pareza facială a survenit la < 0,1% (1/5039) dintre pacienții tratați cu atezolizumab în monoterapie. Intervalul de timp până la debut a fost de 29 zile. Durata a fost de 1,1 luni. Evenimentul nu a necesitat administrarea de corticoterapie și nu a condus la oprirea tratamentului cu atezolizumab.

Mielită mediată-imun

Mielita a survenit la < 0,1% (1/5039) dintre pacienții tratați cu atezolizumab în monoterapie. Intervalul de timp până la debut a fost de 3 zile. Evenimentul a necesitat administrarea de corticoterapie dar nu a condus la oprirea tratamentului cu atezolizumab.

Sindrom miastenic

Miastenia gravis a survenit la < 0,1% (2/5039) dintre pacienți (inclusiv un caz letal), care au fost tratați cu atezolizumab în monoterapie. Intervalul de timp median până la debut a fost de 2,6 luni (interval: 1,2 luni până la 4 luni).

Pancreatită mediată-imun

Pancreatita, incluzând creșterea valorilor serice ale amilazei și lipazei, a survenit la 0,8% (40/5039) dintre pacienții tratați cu atezolizumab în monoterapie. Intervalul de timp median până la debut a fost de 5 luni (interval: 0 zile până la 24,8 luni). Durata mediană a fost de 24 zile (interval: 3 zile până la 40,4+ luni; + denotă o valoare cenzurată). Pancreatita a dus la oprirea tratamentului cu atezolizumab la 3 pacienți (< 0,1%). Pancreatita care a necesitat administrarea de corticoterapie a survenit la 0,2% (8/5039) dintre pacienții tratați cu atezolizumab în monoterapie.

Miocardită mediată-imun

Miocardita a survenit la < 0,1% (5/5039) dintre pacienții tratați cu atezolizumab în monoterapie. Dintre cei 5 pacienți, unul a prezentat un eveniment letal în tratamentul adjuvant pentru NSCLC. Intervalul de timp median până la debut a fost de 3,7 luni (interval: 1,5 până la 4,9 luni). Durata mediană a fost de 14 zile (interval: 12 zile până la 2,8 luni). Miocardita a determinat întreruperea tratamentului cu atezolizumab la 3 pacienți (< 0,1%). Trei pacienți (< 0,1%) au necesitat administrarea de corticoterapie.

Nefrită mediată-imun

Nefrita a survenit la 0,2% (11/5039) dintre pacienții tratați cu atezolizumab. Intervalul de timp median până la debut a fost de 5,1 luni (interval: 3 zile până la 17,5 luni). Nefrita a dus la oprirea tratamentului cu atezolizumab la 5 pacienți ($\leq$ 0,1%). Cinci pacienți (< 0,1%) au necesitat corticoterapie.

Miozita mediată-imun

Miozita s-a observat la 0,6% (32/5039) dintre pacienții cărora li s-a administrat atezolizumab în monoterapie. Intervalul de timp median până la debut a fost de 3,5 luni (interval: 12 zile până la 11,5 luni). Intervalul de timp median a fost de 3,2 luni (interval: 9 zile până la 51,1+ luni; + denotă o valoare cenzurată). Miozita a dus la întreruperea tratamentului cu atezolizumab la 6 pacienți (0,1%). Zece pacienți (0,2%) au necesitat administrarea de corticosteroizi.

Reacții adverse cutanate severe mediate-imun

Reacții adverse cutanate severe (RACS) au apărut la 0,6% (30/5039) dintre pacienții care au primit atezolizumab în monoterapie. Dintre cei 30 de pacienți, unul a prezentat un eveniment letal. Intervalul de timp median până la debut a fost de 4,8 luni (interval: 3 zile până la 15,5 luni). Intervalul de timp median a fost de 2,4 luni (interval: 1 zi până la 37,5+ luni; + denotă o valoare cenzurată). RACS au determinat întreruperea tratamentului cu atezolizumab în cazul a 3 pacienți (< 0,1%). RACS care

necesitau utilizarea unor corticosteroizi sistemici au apărut la 0,2% (9/5039) dintre pacienții care au primit atezolizumab în monoterapie.

Boli pericardice mediate-imun

Boli pericardice s-au observat la 1% (49/5039) dintre pacienții cărora li s-a administrat atezolizumab în monoterapie. Intervalul de timp median până la debut a fost de 1,4 luni (interval: 6 zile până la 17,5 luni). Intervalul de timp median până la apariția reacțiilor adverse a fost de 2,5 luni (interval: 0 zile până la 51,5+ luni; + denotă o valoare cenzurată). Bolile pericardice au determinat întreruperea tratamentului cu Tecentriq la 3 pacienți (< 0,1%). Boli pericardice care au necesitat administrarea de corticoterapie au apărut la 0,2% (7/5039) dintre pacienți.

Efectele asupra clasei de inhibitori ai punctelor de control imunitar

În cursul tratamentului cu alți inhibitori ai punctelor de control imunitar, s-au raportat cazuri cu următoarele reacții adverse, care ar putea apărea și în cursul tratamentului cu atezolizumab: insuficiență pancreatică exocrină.

Imunogenitate

În mai multe studii clinice de fază II și III, 13,1% până la 54,1% dintre pacienți au dezvoltat anticorpi anti-medicament (AAM) induși de tratament. Pacienții care au dezvoltat AAM induși de tratament au avut tendința de a prezenta caracteristici generale de sănătate și de boală mai reduse la începutul tratamentului. Aceste dezechilibre ale caracteristicilor de boală și de sănătate de la începutul tratamentului pot determina confuzii în interpretarea analizelor FC, eficacității și siguranței. Au fost efectuate analize exploratorii care ajustează dezechilibrele caracteristicilor stării de sănătate și de boală de la momentul inițial, pentru a evalua efectul AAM asupra eficacității. Aceste analize nu au exclus o posibilă atenuare a beneficiului eficacității la pacienții care au dezvoltat AAM, comparativ cu pacienții care nu au dezvoltat AAM. Timpul mediu până la debutul apariției AAM a variat de la 3 săptămâni la 5 săptămâni.

În mai multe seturi de date cumulate de la pacienții tratați cu atezolizumab în monoterapie (N=3460) și în terapii asociate (N=2285), au fost observate următoarele incidente ale reacțiilor adverse (AE) la pacienții AAM pozitiv, comparativ cu pacienții AAM negativ, respectiv: AE de Grad 3-4, 46,2% versus 39,4%, reacții adverse grave (SAE) 39,6% versus 33,3%, AE care au dus la retragerea tratamentului 8,5% versus 7,8% (pentru monoterapie); AE de Grad 3-4, 63,9% versus 60,9%, SAE 43,9% versus 35,6%, AE care au dus la retragerea tratamentului 22,8% versus 18,4% (pentru terapia asociată). Cu toate acestea, datele disponibile nu permit formularea unor concluzii ferme referitoare la posibilele modele ale reacțiilor adverse.

Copii și adolescenți

Siguranța administrării atezolizumab la copii și adolescenți nu a fost stabilită. Într-un studiu clinic cu 69 de pacienți copii și adolescenți (<18 ani) nu s-au observat semnale noi de siguranță și profilul de siguranță a fost comparabil cu cel al adulților.

Vârstnici

Nu au fost observate diferențe generale în ceea ce privește siguranța la pacienții cu vârsta < 65, 65-74 și 75-84 ani, care au fost tratați cu atezolizumab în monoterapie. Datele pentru pacienții cu vârsta ≥ 85 de ani nu au fost suficiente pentru a formula concluzii semnificative pentru această populație.

În studiul IMpower150, vârsta ≥ 65 ani s-a asociat cu riscul crescut de apariție a evenimentelor adverse la pacienții tratați cu atezolizumab în asociere cu bevacizumab, carboplatină și paclitaxel.

În studiile IMpower150, IMpower133 și IMpower110, datele pentru pacienții cu vârsta ≥ 75 ani nu au fost suficiente pentru a formula concluzii. În studiul IPSOS, la pacienții cu NSCLC care nu sunt

considerați eligibili pentru tratamentul de L1 cu săruri de platină, nu au existat diferențe generale în profilul de siguranță pentru tratamentul cu atezolizumab de L1 în monoterapie între subgrupele de vârstă ale pacienților.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu sunt disponibile informații privind supradozajul cu atezolizumab.

În caz de supradozaj, pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru depistarea semnelor sau simptomelor de reacții adverse și se va institui imediat tratamentul simptomatic adecvat.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Agenți antineoplazici, anticorpi monoclonali și conjugați anticorpi medicament, inhibitori PD-1/PDL-1 (proteina 1/ligandul 1 cu rol în controlul morții celulare programate), codul ATC: L01FF05.

Mecanism de acțiune

Ligandul 1 cu rol în controlul morții celulare programate (PD-L1) poate fi exprimat pe suprafața celulelor tumorale și/sau celulelor imune care infiltrază tumora și poate contribui la inhibarea răspunsului imunitar antitumoral în micromediul tumoral. Legarea PD-L1 de receptorii PD-1 și B7.1 prezenți pe suprafața limfocitelor T și celulelor prezentatoare de antigen suprimă activitatea citotoxică a limfocitelor T, proliferarea limfocitelor T și producția de citokine.

Atezolizumab este un anticorp monoclonal umanizat de tip imunoglobulină G1 (IgG1) modificat la nivelul regiunii Fc, care se leagă direct de PD-L1 și creează o blocadă dublă a receptorilor PD-1 și B7.1, contracarând astfel inhibarea mediată pe calea PD-L1/PD-1 a răspunsului imunitar și reactivând răspunsul imunitar antitumoral, fără a induce citotoxicitate celulară dependentă de anticorpi. Atezolizumab nu influențează interacțiunea PD-L2/PD-1, permițând semnalelor inhibitorii mediate pe calea PD-L2/PD-1 să persiste.

Eficacitate clinică și siguranță

Carcinomul urotelial

IMvigor211 (GO29293): Studiu clinic în CU local avansat sau metastazat la pacienți adulți după tratament anterior cu chimioterapie

Un studiu clinic de fază III, deschis, multicentric, internațional, randomizat (IMvigor211) a fost efectuat pentru a evalua eficacitatea și siguranța atezolizumab, comparativ cu chimioterapia (vinflunină, docetaxel sau paclitaxel la alegerea investigatorului) la pacienți cu CU local avansat sau metastazat, care au avut progresie pe durata tratamentului sau după o cură de tratament pe bază de săruri de platină. Din acest studiu au fost excluși pacienții care aveau antecedente de boală autoimună; metastaze cerebrale active sau dependente de corticoterapie; administrare de vaccin cu virus viu atenuat în ultimele 28 zile înainte de înrolare; și administrare sistemică de medicamente imunostimulatoare într-un interval de 4 săptămâni sau administrare sistemică de medicamente

imunosupresoare într-un interval de 2 săptămâni înainte de înrolare. Evaluările tumorale au fost efectuate la fiecare 9 săptămâni în primele 54 săptămâni și la fiecare 12 săptămâni după aceea. Au fost evaluate prospectiv specimene de țesut tumoral pentru a testa expresia PD-L1 la nivelul celulelor imune care infiltrază tumora (CI), iar rezultatele au fost utilizate pentru a defini subgrupurile în funcție de expresia PD-L1 pentru analizele descrise mai jos.

În total, au fost înrolați 931 pacienți. Pacienții au fost randomizați (1:1) pentru a li se administra fie atezolizumab, fie chimioterapie. Randomizarea a fost stratificată în funcție de chimioterapie (vinflunină versus taxan), statusul expresiei PD-L1 la nivelul CI (< 5% versus ≥ 5%), numărul factorilor prognostici de risc (0 versus 1-3) și prezența metastazelor hepatice (da versus nu). Factorii prognostici de risc au inclus timpul < 3 luni de la administrarea anterioară a chimioterapiei, statusul de performanță ECOG > 0 și concentrația hemoglobinei < 10 g/dl.

Atezolizumab a fost administrat în doză fixă de 1200 mg prin perfuzie intravenoasă la interval de 3 săptămâni. Nu a fost permisă reducerea dozei. Pacienții au fost tratați până la pierderea beneficiului clinic, așa cum a fost evaluat de către investigator sau până la apariția toxicității inacceptabile. Vinflunina a fost administrată în doză de 320 mg/m² prin perfuzie intravenoasă în ziua 1 a fiecărui ciclu de 3 săptămâni până la progresia bolii sau apariția toxicității inacceptabile. Paclitaxel a fost administrat în doză de 175 mg/m² prin perfuzie intravenoasă cu durată de 3 ore în ziua 1 a fiecărui ciclu de 3 săptămâni până la progresia bolii sau apariția toxicității inacceptabile. Docetaxel a fost administrat în doză de 75 mg/m² prin perfuzie intravenoasă în ziua 1 a fiecărui ciclu de 3 săptămâni până la progresia bolii sau apariția toxicității inacceptabile. Pentru toți pacienții tratați, durata mediană a tratamentului a fost de 2,8 luni pentru pacienții din brațul tratat cu atezolizumab, de 2,1 luni pentru pacienții din brațele tratate cu vinflunină și paclitaxel și de 1,6 luni pentru cei din brațul tratat cu docetaxel.

Caracteristicile demografice și caracteristicile bolii la momentul inițial al analizei populaționale primare au fost bine echilibrate între brațele de tratament. Vârsta mediană a fost de 67 ani (interval: 31 până la 88) și 77,1% dintre pacienți au fost bărbați. Majoritatea pacienților au fost caucasieni (72,1%), 53,9% dintre pacienții din brațul tratat cu chimioterapie au fost tratați cu vinflunină, 71,4% dintre pacienți au avut cel puțin un factor de risc de prognostic nefavorabil și 28,8% au avut metastaze hepatice la momentul inițial. Scorul de performanță ECOG la momentul inițial a fost 0 (45,6%) sau 1 (54,4%). Vezica urinară a fost localizarea pentru tumora primară la 71,1% dintre pacienți și 25,4% dintre pacienți au avut CU al tractului urinar superior. O proporție de 24,2% dintre pacienți care primiseră anterior numai terapie adjuvantă sau neoadjuvantă pe bază de săruri de platină au avut progresie a bolii într-un interval de 12 luni.

Criteriul principal de evaluare a eficacității în cadrul studiului IMvigor211 a fost supraviețuirea generală (SG). Criteriile secundare de evaluare a eficacității, așa cum a fost evaluată de către investigator, utilizând Criteriile de Evaluare a Răspunsului în Tumorile Solide (RECIST, *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) versiunea 1.1, au fost rata de răspuns obiectiv (RRO), supraviețuirea fără progresia bolii (SFP) și durata răspunsului (DR). Comparatiile în ceea ce privește SG între brațul de tratament și cel de control în cadrul populațiilor CI2/3, CI1/2/3 și ITT (în intenție de tratament, de exemplu toți pacienții eligibili netestați) au fost evaluate utilizând o procedură ierarhică cu secvență fixă bazată pe un test stratificat log rank la un nivel de semnificație bilateral de 5% după cum urmează: pasul 1) populația CI2/3; pasul 2) populația CI1/2/3; pasul 3) populația alcătuită din toți pacienții eligibili netestați. Rezultatele privind SG pentru fiecare dintre pașii 2 și 3 au putut fi evaluate oficial pentru semnificația statistică numai dacă rezultatul obținut la pasul anterior a fost semnificativ statistic.

Durata mediană a urmăririi privind supraviețuirea a fost de 17 luni. Analiza primară a studiului IMvigor211 nu și-a atins obiectivul principal privind SG. Atezolizumab nu a demonstrat un beneficiu semnificativ statistic privind supraviețuirea, comparativ cu chimioterapia la pacienții cu CU local avansat sau metastazat tratați anterior. În ceea ce privește ordinea evaluării ierarhice specificată anterior, populația CI2/3 a fost testată prima, cu o valoare a RR în ceea ce privește SG de 0,87 (ÎÎ 95%: 0,63; 1,21; SG mediană de 11,1 luni comparativ cu 10,6 luni pentru atezolizumab și, respectiv chimioterapie). Valoarea p stratificată log rank a fost de 0,41 și, prin urmare, rezultatele sunt

considerate fără semnificație statistică la această populație de pacienți. În consecință, nu au putut fi efectuate teste dedicate privind semnificația statistică pentru SG la nivelul populației CI1/2/3 sau la nivelul populației alcătuite din toți pacienții eligibili netestați, iar rezultatele acestor analize sunt considerate exploratorii. Rezultatele cheie în populația alcătuită din toți pacienții eligibili netestați sunt rezumate în Tabelul 4. Curba Kaplan-Meier pentru SG în populația alcătuită din toți pacienții eligibili netestați este prezentată în Figura 1.

O analiză exploratorie a supraviețuirii actualizată a fost realizată cu o durată medie a perioadei de urmărire a supraviețuirii de 34 luni în cazul populației ITT. Supraviețuirea globală medie a fost de 8,6 luni (95% ÎI: 7,8; 9,6) în brațul cu atezolizumab și de 8 luni (95% ÎI: 7,2; 8,6) în brațul cu chimioterapie, cu o rată a riscului de 0,82 (95% ÎI: 0,71; 0,94). În conformitate cu tendința observată în analiza primară pentru ratele de supraviețuire globală de 12 luni, rate de supraviețuire globală numeric mai mari de 24 luni și 30 luni au fost observate la pacienții din brațul cu atezolizumab comparativ cu brațul cu chimioterapie la populația ITT (*Intenție de Tratament*). Procentul pacienților în viață la 24 luni (estimare KM) a fost de 12,7% în brațul cu chimioterapie și de 22,5% în brațul cu atezolizumab; iar la 30 luni (estimare KM), a fost de 9,8% în brațul cu chimioterapie și 18,1% în brațul cu atezolizumab.

Tabelul 4: Rezumatul privind eficacitatea la toți pacienții eligibili netestați (IMvigor211)

Criteriul de evaluare a eficacității	Atezolizumab (n = 467)	Chimioterapie (n = 464)
<i>Criteriul principal de evaluare a eficacității</i>		
<i>SG*</i>		
Număr de decese (%)	324 (69,4%)	350 (75,4%)
Timp median până la evenimente (luni)	8,6	8,0
ÎÎ 95%	7,8; 9,6	7,2; 8,6
Raport de risc stratificat† (ÎÎ 95%)	0,85 (0,73; 0,99)	
SG la 12 luni (%)**	39,2%	32,4%
<i>Criterii secundare și exploratorii</i>		
<i>SFP evaluată de către investigator (RECIST v1.1)</i>		
Număr de evenimente (%)	407 (87,2%)	410 (88,4%)
Durata mediană a SFP (luni)	2,1	4,0
ÎÎ 95%	2,1; 2,2	3,4; 4,2
Raport de risc stratificat (ÎÎ 95%)	1,10 (0,95, 1,26)	
<i>RRO evaluat de către investigator (RECIST v1.1)</i>	n = 462	n = 461
Număr de pacienți confirmați cu răspuns (%)	62 (13,4%)	62 (13,4%)
ÎÎ 95%	10,45; 16,87	10,47; 16,91
Număr de pacienți cu răspuns complet (%)	16 (3,5%)	16 (3,5%)
Număr de pacienți cu răspuns parțial (%)	46 (10,0%)	46 (10,0%)
Număr de boli stabile (%)	92 (19,9%)	162 (35,1%)
<i>DR evaluată de către investigator (RECIST v1.1)</i>	n = 62	n = 62
Valoarea mediană în luni ***	21,7	7,4
ÎÎ 95%	13,0; 21,7	6,1; 10,3

ÎÎ=interval de încredere; DR=durata răspunsului; RRO= rata de răspuns obiectiv; SG=supraviețuirea generală; SFP=supraviețuirea fără progresie; RECIST=Criteriile pentru evaluarea răspunsului în tumorile solide v1.1.

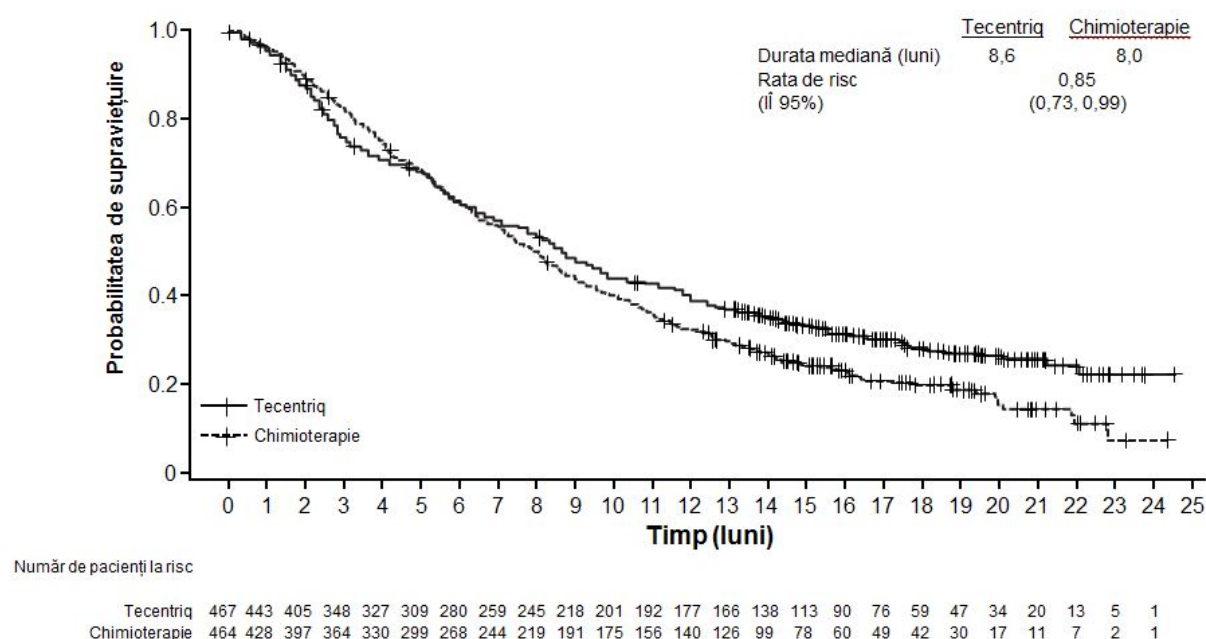
* O analiză a SG la toți pacienții eligibili netestați a fost realizată pe baza testului stratificat log-rank și rezultatul este furnizat numai în scop descriptiv (p=0,0378); conform analizei ierarhice specificată anterior, valoarea p pentru analiza SG la populația alcătuită din toți pacienții eligibili netestați nu poate fi considerată semnificativă statistic.

† Stratificați în funcție de chimioterapie (vinflunină versus taxan), statusul privind ÎÎ (<5% versus ≥ 5%), numărul factorilor prognostici de risc (0 versus 1-3) și prezența metastazelor hepatice (da versus nu).

** Pe baza estimării estimării Kaplan-Meier

*** Răspunsurile erau prezente la 63% dintre respondenți în grupul de tratament cu atezolizumab și la 21% dintre respondenți în grupul cu chimioterapie.

Figura 1: Curba Kaplan-Meier privind supraviețuirea generală (IMvigor211)



IMvigor210 (GO29293): Studiu clinic cu un singur braț efectuat la pacienți cu carcinom urotelial netratați anterior care nu sunt eligibili pentru terapia cu cisplatină și la pacienți cu carcinom urotelial căror li s-a administrat anterior chimioterapie

Un studiu clinic de fază II, multicentric, internațional, cu două cohorte, cu un singur braț, IMvigor210 a fost efectuat la pacienți cu diagnostic de CU local avansat sau metastazat (cunoscut, de asemenea, sub denumirea de cancer vezical urotelial).

În total, au fost înrolați în studiu 438 pacienți și au fost două cohorte de pacienți. Cohorta 1 a inclus pacienți cu diagnostic de CU local avansat sau metastazat netratați anterior care nu erau eligibili pentru, sau nu puteau utiliza chimioterapie pe bază de cisplatină sau care au avut progresie a bolii la cel puțin 12 luni după tratament cu o schemă chimioterapică adjuvantă sau neoadjuvantă pe bază de săruri de platină. Cohorta 2 a inclus pacienți căror li s-a administrat cel puțin o schemă chimioterapică pe bază de săruri de platină pentru CU local avansat sau metastazat sau care au avut progresie a bolii pe parcursul a 12 luni de tratament cu o schemă chimioterapică adjuvantă sau neoadjuvantă pe bază de săruri de platină.

În cohorta 1, au fost tratați 119 pacienți cu atezolizumab 1200 mg administrat în perfuzie intravenoasă la interval de 3 săptămâni până la progresi bolii. Vârsta mediană a fost de 73 ani. Cei mai mulți dintre pacienți au fost bărbați (81%) și majoritatea acestora au fost caucazieni (91%).

Cohorta 1 a inclus 45 pacienți (38%) cu status de performanță ECOG de 0, 50 pacienți (42%) cu status de performanță ECOG de 1 și 24 pacienți (20%) cu status de performanță ECOG de 2, 35 pacienți (29%) fără factori de risc Bajorin (status de performanță ECOG ≥ 2 și metastaze viscerale), 66 pacienți (56%) cu un factor de risc Bajorin și 18 pacienți (15%) cu doi factori de risc Bajorin, 84 pacienți (71%) cu insuficiență renală (rata de filtrare glomerulară [RFG] < 60 mL/min) și 25 pacienți (21%) cu metastaze hepatice.

Criteriul principal de evaluare a eficacității pentru cohorta 1 a fost rata de răspuns obiectiv confirmat (RRO), așa cum a fost evaluată de către o unitate independentă de analiză (IRF), utilizând criteriile RECIST versiunea 1.1 (RECIST v1.1).

Analiza primară a fost efectuată când toți pacienții au avut cel puțin 24 săptămâni de urmărire. Durata mediană a tratamentului a fost de 15,0 săptămâni, iar durata mediană a urmăririi privind supraviețuirea a fost de 8,5 luni la toți pacienții eligibili netestați. Au fost demonstrate RRO semnificative clinic, conform evaluării de către IRF pe baza RECISTv1.1; cu toate acestea, la comparația cu rata de răspuns prespecificată de 10% din grupul de control istoric, semnificația statistică pentru obiectivul principal nu a fost atinsă. RRO confirmate conform IRF-RECIST v1.1 au fost de 21,9% (ÎI 95%: 9,3; 40,0) la pacienții cu expresie PD-L1 $\geq 5\%$, de 18,8% (ÎI 95%: 10,9; 29,0) la pacienții cu expresie PD-L1 $\geq 1\%$ și de 19,3% (ÎI 95%: 12,7; 27,6) la toți pacienții eligibili netestați. Durata mediană a răspunsului (DR) nu a fost atinsă în niciunul dintre subgrupurile cu expresie a PD-L1, nici în grupul cu toți pacienții eligibili netestați. Datele privind SG nu erau mature la un raport evenimente-pacienți de aproximativ 40%. Valoarea mediană a SG în toate subgrupurile de pacienți (expresia PD-L1 $\geq 5\%$ și $\geq 1\%$) și la toți pacienții eligibili netestați a fost de 10,6 luni.

A fost efectuată o analiză actualizată cu o durată mediană de urmărire a supraviețuirii de 17,2 luni pentru cohorta 1, care este prezentată rezumativ în Tabelul 5. Mediana DR nu a fost atinsă în niciunul dintre subgrupurile cu expresie PD-L1 și nici la toți pacienții eligibili netestați.

Tabelul 5: Rezumatul datelor actualizate privind eficacitatea (cohorta 1 a studiului IMvigor210)

Criteriul de evaluare a eficacității	Expresia PD-L1 de $\geq 5\%$ în CI	Expresia PD-L1 de $\geq 1\%$ în CI	Toți pacienții eligibili netestați
RRO (evaluare IRF; RECIST v1.1)	n = 32	n = 80	n = 119
Număr de pacienți cu răspuns (%)	9 (28,1%)	19 (23,8%)	27 (22,7%)
ÎI 95%	13,8; 46,8	15,0; 34,6	15,5; 31,3
Număr de pacienți cu răspuns complet (%)	4 (12,5%)	8 (10,0%)	11 (9,2%)
ÎI 95%	(3,5; 29,0)	(4,4; 18,8)	(4,7; 15,9)
Număr de pacienți cu răspuns parțial (%)	5 (15,6%)	11 (13,8%)	16 (13,4%)
ÎI 95%	(5,3; 32,8)	(7,1; 23,3)	(7,9; 20,9)
DR (evaluare IRF; RECIST v1.1)	n = 9	n = 19	n = 27
Pacienți cu eveniment (%)	3 (33,3%)	5 (26,3%)	8 (29,6%)
Valoarea mediană (luni) (ÎI 95%)	NE (11,1; NE)	NE (NE)	NE (14,1; NE)
SFP (evaluare IRF; RECIST v1.1)	n = 32	n = 80	n = 119
Pacienți cu eveniment (%)	24 (75,0%)	59 (73,8%)	88 (73,9%)
Valoarea mediană (luni) (ÎI 95%)	4,1 (2,3; 11,8)	2,9 (2,1; 5,4)	2,7 (2,1; 4,2)
SG	n = 32	n = 80	n = 119
Pacienți cu eveniment (%)	18 (56,3%)	42 (52,5%)	59 (49,6%)
Valoarea mediană (luni) (ÎI 95%)	12,3 (6,0; NE)	14,1 (9,2; NE)	15,9 (10,4; NE)
Rata SG la 1 an (%)	52,4%	54,8%	57,2%

ÎI=interval de încredere; DR=durata răspunsului; CI=celule imunitare infiltrante ale tumorii; IRF=unitate independentă de analiză; NE=nu se poate estima; RRO=rata de răspuns obiectiv; SG=supraviețuirea generală; SFP=supraviețuirea fără progresie; RECIST= Criteriile pentru evaluarea răspunsului în tumorile solide v1.1.

La momentul analizei finale pentru cohorta 1, pacienții au avut un timp mediu de urmărire a supraviețuirii de 96,4 luni. SG mediană a fost de 12,3 luni (ÎI 95%: 6,0, 49,8) la pacienții cu expresie a PD L1 $\geq 5\%$ (pacienți care sunt incluși în indicația terapeutică).

În cohorta 2, criteriile coprincipale de evaluare a eficacității au fost reprezentate de RRO confirmată, așa cum a fost evaluată de către IRF utilizând criteriile RECIST v.1.1 și RRO evaluată de către investigator conform criteriilor RECIST modificate (mRECIST). Aceasta a inclus 310 pacienți tratați cu atezolizumab 1200 mg administrat în perfuzie intravenoasă la interval de 3 săptămâni, până la pierderea beneficiului clinic. Analiza primară a cohorței 2 a fost efectuată când toți pacienții au avut cel puțin 24 săptămâni de urmărire. Studiul a atins obiectivele coprincipale în cohorta 2, demonstrând RRO semnificative statistic, evaluate de IRF conform RECIST v1.1 și evaluate de investigator conform mRECIST, comparativ cu rata de răspuns prespecificată de 10% din grupul de control istoric.

De asemenea, a fost efectuată o analiză cu o durată mediană de urmărire a supraviețuirii de 21,1 luni pentru cohorta 2. RRO confirmate, așa cum au fost evaluate de către IRF utilizând criteriile RECIST v.1.1 au fost de 28,0% (Î 95%: 19,5; 37,9) la pacienți cu expresie a PD-L1 $\geq$ 5%, de 19,3% (Î 95%: 14,2; 25,4) la pacienți cu expresie a PD-L1 $\geq$ 1% și de 15,8% (Î 95%: 11,9; 20,4) la toți pacienții eligibili netestați. RRO confirmată prin evaluarea de către investigator, utilizând criteriile mRECIST a fost de 29,0% (Î 95%: 20,4; 38,9) la pacienți cu expresie a PD-L1 $\geq$ 5%, de 23,7% (Î 95%: 18,1; 30,1) la pacienți cu expresie a PD-L1 $\geq$ 1% și de 19,7% (Î 95%: 15,4; 24,6) la toți pacienții eligibili netestați. Rata răspunsului complet conform evaluării de către IRF, utilizând criteriile RECIST v.1.1 la toți pacienții eligibili netestați a fost de 6,1% (Î 95%: 3,7; 9,4). Pentru cohorta 2, valoarea mediană a DR nu a fost atinsă în subgrupul cu expresie PD-L1 și nici la toți pacienții eligibili netestați; cu toate acestea, a fost atinsă la pacienți cu expresie a PD-L1 $<$ 1% (13,3 luni; Î 95%, 4,2; NE). Rata SG la 12 luni a fost de 37% la toți pacienții eligibili netestați.

La momentul analizei finale pentru cohorta 2, pacienții au avut un timp mediu de urmărire a supraviețuirii de 46,2 luni. SG mediană a fost de 11,9 luni (Î 95%: 9,0, 22,8) la pacienții cu expresie a PD L1 $\geq$ 5%, 9,0 luni (Î 95%: 7,1, 11,1) la pacienții cu expresie a PD L1 $\geq$ 1% și 7,9 luni (Î 95%: 6,7, 9,3) la toți pacienții eligibili netestați.

IMvigor130 (WO30070): Studiu clinic de fază III privind atezolizumab în monoterapie și în combinație cu chimioterapie pe bază de săruri de platină la pacienții cu carcinom urotelial local avansat sau metastazat, netratat.

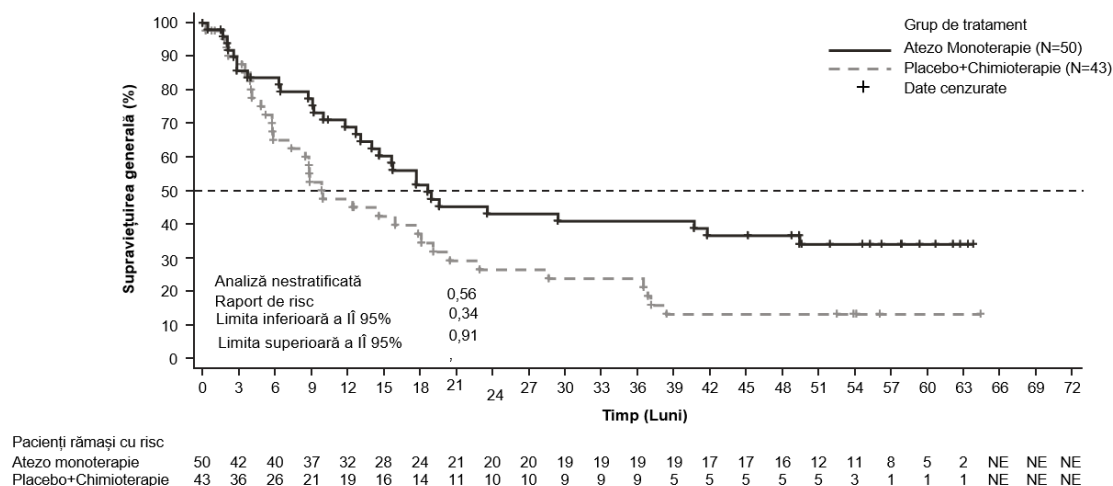
Un studiu clinic de fază III, multicentric, randomizat, controlat cu placebo, în regim parțial orb (doar brațele A și C), IMvigor130, a fost efectuat pentru a evalua eficacitatea și siguranța atezolizumab + chimioterapie pe bază de săruri de platină (de exemplu, fie cisplatină sau carboplatină cu gemcitabină), brațul A sau atezolizumab în monoterapie (brațul B, braț deschis), comparativ cu placebo + chimioterapie pe bază de săruri de platina (brațul C), la pacienții prezentând CU avansat local sau metastazat, cărora nu li s-a administrat anterior tratament sistemic pentru boală metastazată. Criteriile co-principale de evaluare a eficacității au fost supraviețuirea fără progresia bolii (SFP) în brațul A comparativ cu brațul C și supraviețuirea generală (SG) în brațul A comparativ cu brațul C și apoi brațul B comparativ cu brațul C, analizată în mod ierarhic. Supraviețuirea generală nu a fost semnificativă din punct de vedere statistic în cazul comparării brațului A cu brațul C, prin urmare, nu s-a putut efectua nicio testare formală suplimentară conform ordinii evaluării ierarhice predefinite.

Pe baza unei recomandări a Comitetului de Monitorizare Independentă a Datelor (CMID), în urma unei revizurii timpurii a datelor legate de supraviețuire, înrolarea pacienților cu tumori au avut o expresie scăzută a PD-L1 (mai puțin de 5% colorație a celulelor imune pozitivă pentru PD-L1 prin imunohistochimie utilizând testul VENTANA PD-L1 (SP142) în brațul de tratament cu atezolizumab în monoterapie a fost oprită după ce s-a observat scăderea ratei de supraviețuire generală pentru acest subgrup la o analiză timpurie neplanificată; acest lucru s-a întâmplat însă după ce marea majoritate a pacienților fuseseră deja înrolați.

Dintre cei 719 pacienți înrolați în brațul de tratament cu atezolizumab în monoterapie (n=360) și în brațul cu administrare exclusivă a chimioterapiei (n=359), 50 și, respectiv, 43 de pacienți nu au fost eligibili pentru cisplatină conform criteriilor Galsky și au avut tumori cu expresie crescută a PD-L1

($\geq 5\%$ au avut o colorație a celulelor imune pozitivă pentru PD-L1 prin imunohistochimie, utilizând testul VENTANA PD-L1 [SP142]). Într-o analiză exploratorie la acest subgrup de pacienți, RR nestratificat pentru SG a fost de 0,56 (ÎI 95%: 0,34, 0,91). SG mediană a fost de 18,6 luni (ÎI 95%: 14,0, 49,4) în brațul cu atezolizumab în monoterapie comparativ cu 10,0 luni (ÎI 95%: 7,4, 18,1) în brațul cu administrare exclusivă a chimioterapiei (a se vedea Figura 2).

Figura 2 Graficul Kaplan-Meier pentru supraviețuirea generală la pacienții neeligibili pentru terapia cu cisplatină, ale căror tumori au nivel crescut de expresie PD-L1 (brațul B comparativ cu brațul C)



Cancerul bronho-pulmonar altul decât cu celule mici

Tratamentul adjuvant al NSCLC în stadii incipiente

IMpower010 (GO29527): Studiu de fază III randomizat la pacienți cu NSCLC ale căror tumori au fost rezecate după chimioterapie pe bază de cisplatină

A fost efectuat un studiu de fază III, randomizat, deschis, multicentric, GO29527 (IMpower010) pentru evaluarea eficacității și siguranței administrării atezolizumab ca tratament adjuvant la pacienții cu NSCLC în stadiile IB (tumori ≥ 4 cm) – IIIA (conform sistemului de stadializare propus de Uniunea pentru Controlul Internațional al Cancerului/Comisia Americană Mixtă pentru Cancer, ediția a 7-a).

Următoarele criterii de selecție definesc pacienții cu risc crescut de recurență care sunt incluși în indicația terapeutică și reflectă populația de pacienți cu stadiul II – IIIA, conform sistemului de stadializare, ediția a 7-a:

Dimensiune tumorală ≥ 5 cm; sau tumori de orice dimensiune, însoțite de statusul N1 sau N2; sau tumori care sunt invazive la nivelul structurilor toracice (invadează direct pleura parietală, peretele toracic, diafragma, nervul frenic, pleura mediastinală, pericardul parietal, mediastinul, inima, vasele mari, traheea, nervul recurent laringian, esofagul, corpul vertebral, carina); sau tumori care implică bronhia principală < 2 cm distal față de carină, dar fără invazia carinei; sau tumorilor care sunt asociate cu atelectazie sau pneumonie obstructivă a întregului plămân; sau tumori cu nodul(i) separați în același lob sau în lob pulmonar ipsilateral, diferit de cel în care se află tumora primara.

Studiul nu a inclus pacienți cu status N2 cu tumori care invadează mediastinul, inima, vasele mari, traheea, nervul recurent laringian, esofagul, corpul vertebral, carina sau cu nodul(i) tumoral(i) separați într-un lob pulmonar ipsilateral diferit.

În total, 1280 pacienți înrolați fuseseră supuși intervenției de rezecție completă a tumorii și erau eligibili pentru a li se administra până la 4 cicluri de chimioterapie cu cisplatină. Schemele de chimioterapie pe bază de cisplatină sunt prezentate în Tabelul 6.

Tabelul 6. Schemele de chimioterapie adjuvantă (IMpower010)

Chimioterapie pe bază de cisplatină: cisplatină în doză de 75 mg/m ² intravenos, în ziua 1 a fiecărui ciclu de 21 de zile, împreună cu unul dintre următoarele regimuri de tratament	Vinorelbina 30 mg/m ² intravenos, în zilele 1 și 8
	Docetaxel 75 mg/m ² intravenos, în ziua 1
	Gemcitabină 1250 mg/m ² intravenos, în zilele 1 și 8
	Pemetrexed 500 mg/m ² intravenos, în ziua 1 (fără celule scuamoase)

După finalizarea chimioterapiei pe bază de cisplatină (până la patru cicluri), au fost randomizați, în total, 1005 pacienți în raport de 1:1 pentru a li se administra atezolizumab (brațul A) sau tratamentul de susținere optim (TSO) (brațul B). Atezolizumab a fost administrat în doză fixă de 1200 mg prin perfuzie intravenoasă la intervale de 3 săptămâni, până la 16 cicluri, cu excepția cazurilor în care boala a recidivat sau au survenit toxicități inacceptabile. Randomizarea a fost stratificată în funcție de sex, stadiul bolii, încadrarea histologică și expresia PD-L1.

Pacienții au fost excluși din studiu dacă aveau boli autoimune în antecedente; li se administrase un vaccin cu virus viu atenuat în ultimele 28 de zile înainte de randomizare; urmaseră tratament cu agenți imunostimulatori sistemici în ultimele 4 săptămâni sau cu medicamente imunosupresoare sistemice în ultimele 2 săptămâni dinainte de randomizare. Evaluările tumorale s-au efectuat la începutul fazei de randomizare și la fiecare 4 luni în primul an după ziua 1 a ciclului 1, după aceea la fiecare 6 luni până în anul al cincilea și, ulterior, anual.

Caracteristicile demografice și caracteristicile inițiale ale bolii la nivelul populației ITT au fost bine echilibrate între brațele de tratament. Vârsta mediană a fost de 62 de ani (interval de vârstă: 26-84 ani) și 67% dintre pacienți erau de sex masculin. Majoritatea pacienților erau fumători sau foști fumători (78%), iar statutul de performanță ECOG inițial al pacienților era 0 (55%) sau 1 (44%). În total, 12% dintre pacienți aveau boală în stadiul IB, 47% în stadiul II și 41% în stadiul IIIA. Proporția pacienților cu tumori care exprimau PD-L1 pe suprafața a $\geq 1\%$ și $\geq 50\%$ din CT, conform testului VENTANA PD-L1 (SP263), a fost de 55% și, respectiv, de 26%.

Parametrul principal de evaluare a eficacității a fost supraviețuirea fără progresia bolii (SFB) conform evaluării investigatorului. SFB a fost definită prin intervalul de timp de la data randomizării la data apariției oricăruia dintre evenimentele următoare: prima recidivă documentată a bolii, un nou NSCLC primar sau decesul de orice cauză, oricare dintre aceste evenimente a survenit primul. Obiectivul de eficacitate principal a fost evaluarea SFB la nivelul populației cu boală în stadiile II – IIIA și expresie PD-L1 pe suprafața a $\geq 1\%$ din CT. Principalele obiective de eficacitate secundare au fost evaluarea SFB la pacienții cu boală în stadiile II – IIIA și expresie PD-L1 pe suprafața a $\geq 50\%$ din CT și supraviețuirea generală (SG) în rândul populației ITT.

La momentul efectuării analizei intermediare a SFB, studiul a întrunit criteriul de eficacitate principal. În cadrul analizei pentru pacienții cu boală în stadiile II – IIIA și expresie PD-L1 pe suprafața a $\geq 50\%$ din CT (n=209), fără mutații EGFR sau mutații conformaționale ALK s-a observat o îmbunătățire a SFB în brațul de tratament cu atezolizumab comparativ cu brațul tratat cu TSO. Rezultatele au fost consistente la momentul efectuării analizei finale a SFB, cu perioada mediană de monitorizare de 65 de luni.

Principalele rezultate cu privire la eficacitatea SFB și SG pentru populația cu boală în stadiile II – IIIA și expresie PD-L1 pe $\geq 50\%$ din CT, fără mutații EGFR sau mutații conformaționale ALK sunt prezentate rezumativ în Tabelul 7. Curba Kaplan-Meier pentru SFB este prezentată în Figura 3.

Tabelul 7. Rezumatul rezultatelor privind eficacitatea la populația de pacienți cu boală în stadiile II-IIIa și expresie PD-L1 pe $\geq 50\%$ din CT (IMpower010), fără mutații EGFR sau mutații conformaționale ALK

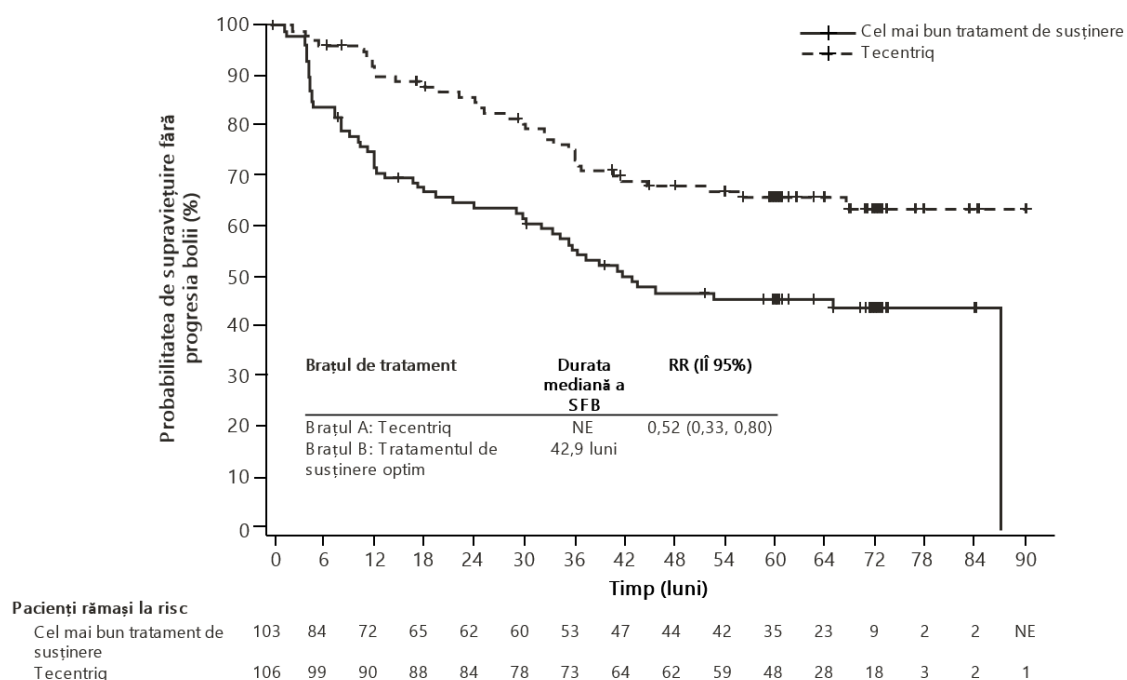
Criteriu de evaluare a eficacității	Brațul A (atezolizumab)	Brațul B (Tratamentul de susținere optim)
SFB evaluată de investigator*	n=106	n=103
Nr. de evenimente (%)	34 (32,1%)	55 (53,4%)
Durata mediană a SFB (luni)	NE	42,9
Î 95%	(NE)	(32,0, NE)
Raport de risc stratificat [†] (Î 95%)	0,52 (0,33, 0,80)	
SG*	n=106	n=103
Nr. de evenimente (%)	22 (20,8%)	41 (39,8%)
Durata mediană a SFB (luni)	NE	87,1
Î 95%	(NE)	(72,0, NE)
Raport de risc stratificat [†] (Î 95%)	0,47 (0,28, 0,80)	

SFB = supraviețuirea fără boală; Î = interval de încredere; NE = nu se poate estima

* Analiza actualizată a SFB și SG la data limită pentru colectarea datelor din studiu de 26 ianuarie 2024

† Stratificată în funcție de stadiul bolii, sex și încadrarea histologică.

Figura 3: Curba Kaplan-Meier pentru supraviețuirea fără boală la populația cu tumori în stadiile II - IIIa ce exprimă PD-L1 pe $\geq 50\%$ din CT (IMpower010) fără mutații EGFR sau mutații conformaționale ALK



Îmbunătățirea SFB observată în brațul cu atezolizumab comparativ cu TSO a fost demonstrată în mod consecvent în majoritatea subgrupurilor prespecificate din cadrul populației cu boală în stadiile II – IIIA și expresie PD-L1 pe $\geq 50\%$ din CT, fără mutații EGFR sau mutații conformaționale ALK, inclusiv la pacienții cu NSCLC fără celule scuamoase (RR nestratificat de 0,40, ÎI 95%: 0,23, 0,70; SFB mediană NE comparativ cu 36,8 luni) și NSCLC cu celule scuamoase (RR nestratificat de 0,67, ÎI 95%: 0,34, 1,32; SFB mediană nu poate fi estimată).

Tratamentul de linia întâi al NSCLC avansat

IMpower150 (GO29436): Studiu de fază III randomizat la pacienți cu NSCLC fără celule scuamoase, metastazat, netratați anterior cu chimioterapie, care a evaluat administrarea în asociere cu paclitaxel și carboplatină, împreună cu sau fără bevacizumab

A fost efectuat un studiu de fază III, randomizat, deschis, multicentric, internațional, IMpower150 pentru evaluarea eficacității și siguranței administrării atezolizumab în asociere cu paclitaxel și carboplatină, împreună cu sau fără bevacizumab, la pacienți cu NSCLC fără celule scuamoase, metastazat, care nu fuseseră anterior tratați cu chimioterapie.

Au fost excluși din studiu pacienții cu antecedente de boli autoimune, administrare a unui vaccin cu virus viu atenuat în ultimele 28 zile anterior randomizării, administrare de medicamente imunostimulatoare sistemice în ultimele 4 săptămâni sau de imunosupresoare sistemice în ultimele 2 săptămâni înainte de randomizare, metastaze cerebrale active sau netratate, infiltrare tumorală clară a vaselor toracice mari sau leziuni pulmonare cavitare clare, evidențiate pe radiografii. Evaluările tumorale au fost efectuate la interval de 6 săptămâni în primele 48 de săptămâni, după prima zi a ciclului 1 și la interval de 9 săptămâni după aceea. Au fost evaluate specimene de țesut tumoral pentru a testa expresia PD-L1 pe celulele tumorale (CT) și pe celulele imune infiltrante ale tumorii (CI), iar rezultatele au fost utilizate pentru definirea subgrupurilor de expresie PD-L1 în vederea analizelor prezentate mai jos.

În total, au fost înrolați 1202 pacienți, care au fost randomizați (1:1:1) pentru a li se administra una dintre schemele de tratament descrise în Tabelul 8. Randomizarea a fost stratificată în funcție de sex, prezența metastazelor hepatice și statusul expresiei PD-L1 la nivelul CT și CI.

Tabelul 8: Schemele de tratament intravenos (IMpower150)

Schemă de tratament	Inducție (patru sau șase cicluri de 21 de zile)	Întreținere (cicluri de 21 de zile)
A	atezolizumab ^a (1200 mg) + paclitaxel (200 mg/m ²) ^{b,c} + carboplatină ^c (ASC 6)	atezolizumab ^a (1200 mg)
B	atezolizumab ^a (1200 mg) + bevacizumab ^d (15 mg/kg gc) + paclitaxel (200 mg/m ²) ^{b,c} + carboplatină ^c (ASC 6)	atezolizumab ^a (1200 mg) + bevacizumab ^d (15 mg/kg gc)
C	bevacizumab ^d (15 mg/kg gc) + paclitaxel (200 mg/m ²) ^{b,c} + carboplatină ^c (ASC 6)	bevacizumab ^d (15 mg/kg gc)

^a Atezolizumab se administrează până la pierderea beneficiului clinic, conform evaluării efectuate de investigator

^b Doza inițială de paclitaxel pentru pacienții de rasă/etnie asiatică a fost de 175 mg/m² din cauza nivelului general crescut de toxicități hematologice la pacienții din țările asiatice, comparativ cu cei din țările non-asiatice.

^c Paclitaxelul și carboplatina se administrează până la finalizarea a 4 sau 6 cicluri, sau până la progresia bolii, apariția toxicității inacceptabile, oricare dintre aceste evenimente survine primul.

^d Bevacizumab se administrează până la progresia bolii sau apariția toxicității inacceptabile.

Caracteristicile demografice și caracteristicile bolii la momentul inițial ale populației de studiu au fost bine echilibrate între brațele de tratament. Vârsta mediană a fost de 63 de ani (interval: 31 până la 90) și 60% dintre pacienți au fost bărbați. Majoritatea pacienților au fost caucazieni (82%). Aproximativ 10% dintre pacienți au avut mutație cunoscută EGFR, 4% au avut mutații conformaționale ALK cunoscute, 14% au avut metastaze hepatice la momentul inițial și majoritatea pacienților erau fumători sau foști fumători (80%). Scorul de performanță ECOG la momentul inițial a fost 0 (43%) sau 1 (57%). O proporție de 51% dintre pacienți prezentau tumori cu nivel de expresie PD-L1 $\geq 1\%$ pe CT sau $\geq 1\%$ pe CI și 49% pacienți aveau tumori cu nivel de expresie PD-L1 $< 1\%$ pe CT și $< 1\%$ pe CI.

La momentul realizării analizei finale privind SFP, pacienții fuseseră urmăriți pe o perioadă mediană de 15,3 luni. Populația ITT, incluzând pacienții cu mutații EGFR sau mutații conformaționale ALK care ar fi trebuit să fie tratați anterior cu inhibitori de tirozin-kinază, a demonstrat o îmbunătățire semnificativă clinic a SFP în brațul B comparativ cu brațul A (RR de 0,61, ÎI 95%: 0,52, 0,72; SFP mediană de 8,3 luni versus 6,8 luni).

La momentul realizării analizei intermediare privind SG, pacienții fuseseră urmăriți o perioadă mediană de 19,7 luni. Rezultatele esențiale ale acestei analize, precum și cele ale analizei datelor actualizate privind SFP la nivelul populației ITT sunt rezumate în Tabelele 9 și 10. Curba Kaplan-Meier pentru SG în populația ITT este prezentată în Figura 4. Figura 5 prezintă succint rezultatele cu privire la SG din populația ITT și subgrupurile de expresie PD-L1. În Figurile 6 și 7 sunt prezentate, de asemenea, rezultatele actualizate privind SFP.

Tabelul 9: Rezumatul datelor actualizate privind eficacitatea la nivelul populației ITT (IMpower150)

Criteriul de evaluare a eficacității	Brațul A (Atezolizumab + Paclitaxel + Carboplatină)	Brațul B (Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatină)	Brațul C (Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatină)
Criterii secundare[#]			
<i>SFP evaluată de investigator (RECIST v1.1)*</i>	n = 402	n = 400	n = 400
Nr. de evenimente (%)	330 (82,1%)	291 (72,8%)	355 (88,8%)
Durata mediană a SFP (luni)	6,7	8,4	6,8
ÎÎ 95%	(5,7, 6,9)	(8,0, 9,9)	(6,0, 7,0)
Raport de risc stratificat ^{†^} (ÎÎ 95%)	0,91 (0,78, 1,06)	0,59 (0,50, 0,69)	---
Valoare p ^{1,2}	0,2194	< 0,0001	
SFP la 12 luni (%)	24	38	20
<i>Analiza intermediară a SG*</i>	n = 402	n = 400	n = 400
Nr. de decese (%)	206 (51,2%)	192 (48,0%)	230 (57,5%)
Timp median până la evenimente (luni)	19,5	19,8	14,9
ÎÎ 95%	(16,3, 21,3)	(17,4, 24,2)	(13,4, 17,1)
Raport de risc stratificat ^{†^} (ÎÎ 95%)	0,85 (0,71, 1,03)	0,76 (0,63, 0,93)	---
Valoare p ^{1,2}	0,0983	0,006	
SG la 6 luni (%)	84	85	81
SG la 12 luni (%)	66	68	61
<i>Cel mai bun răspuns total, conform evaluării investigatorului^{3*} (RECIST 1.1)</i>	n = 401	n = 397	n = 393
Număr de pacienți cu răspuns (%)	163 (40,6%)	224 (56,4%)	158 (40,2%)
ÎÎ 95%	(35,8, 45,6)	(51,4, 61,4)	(35,3, 45,2)
Nr. de pacienți cu răspuns complet (%)	8 (2,0%)	11 (2,8%)	3 (0,8%)
Nr. de pacienți cu răspuns parțial (%)	155 (38,7%)	213 (53,7%)	155 (39,4%)
<i>DR evaluată de investigator* (RECIST v1.1)</i>	n = 163	n = 224	n = 158
Valoarea mediană în luni	8,3	11,5	6,0
ÎÎ 95%	(7,1, 11,8)	(8,9, 15,7)	(5,5, 6,9)

[#] Criteriile principale privind eficacitatea au fost SFP și SG și au fost analizate la nivelul populației ITT de tip sălbatic (TS), de exemplu excluzând pacienții cu mutații EGFR sau rearanjări ALK.

¹ Pe baza testului log-rank stratificat

² Trebuie menționat cu titlu informativ; la nivelul populației ITT comparațiile dintre brațele B și C, precum și între brațele A și C, nu au fost testate formal conform ordinii ierarhice din analiza prespecificată

³ Cel mai bun răspuns total pentru răspunsul complet și răspunsul parțial

^{*}Stratificat în funcție de sex, prezența metastazelor hepatice și expresia PD-L1 în CT și CI

[^] Brațul C este grupul de comparație pentru toate raporturile de risc

^{*} Analiza actualizată a SFP și analiza intermediară a SG la data limită pentru colectarea datelor din studiu de 22 ianuarie 2018

SFP=supraviețuirea fără progresie; RECIST= Criteriile pentru evaluarea răspunsului în tumorile solide v1.1

ÎÎ=interval de încredere; DR=durata răspunsului; SG=supraviețuirea generală

Tabelul 10: Rezumatul datelor actualizate privind eficacitatea pentru brațul A comparativ cu brațul B la nivelul populației ITT (IMpower150)

Criteriul de evaluare a eficacității	Brațul A (Atezolizumab + Paclitaxel + Carboplatină)	Brațul B (Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatină)
SFP evaluată de către investigator (RECIST v1.1)*	n = 402	n = 400
Număr de evenimente (%)	330 (82,1%)	291 (72,8%)
Durata mediană a SFP (luni)	6,7	8,4
Î 95%	(5,7, 6,9)	(8,0, 9,9)
Raport de risc stratificat [‡] ^ (Î 95%)		0,67 (0,57, 0,79)
Valoare p ^{1,2}		< 0,0001
Analiza intermediară a SG*	n = 402	n = 400
Număr de decese (%)	206 (51,2%)	192 (48,0%)
Timp median până la evenimente (luni)	19,5	19,8
Î 95%	(16,3, 21,3)	(17,4, 24,2)
Raport de risc stratificat [‡] ^ (Î 95%)		0,90 (0,74, 1,10)
Valoare p ^{1,2}		0,3000

¹ Pe baza testului test log-rank stratificat

² Trebuie menționat cu titlu informativ că, la nivelul populației ITT, comparațiile dintre brațele A și B nu au fost incluse în ierarhia analizei prespecificate

[‡] Stratificare în funcție de sex, prezența metastazelor hepatice și nivelul expresiei PD-L1 pe CT și CI

* Analiza actualizată a SFP și analiza intermediară a SG la data limită pentru colectarea datelor din studiu de 22 ianuarie 2018

^ Brațul A este grupul de comparație pentru toate raporturile de risc

Figura 4: Curba Kaplan-Meier pentru supraviețuirea generală la nivelul populației ITT (IMpower15)

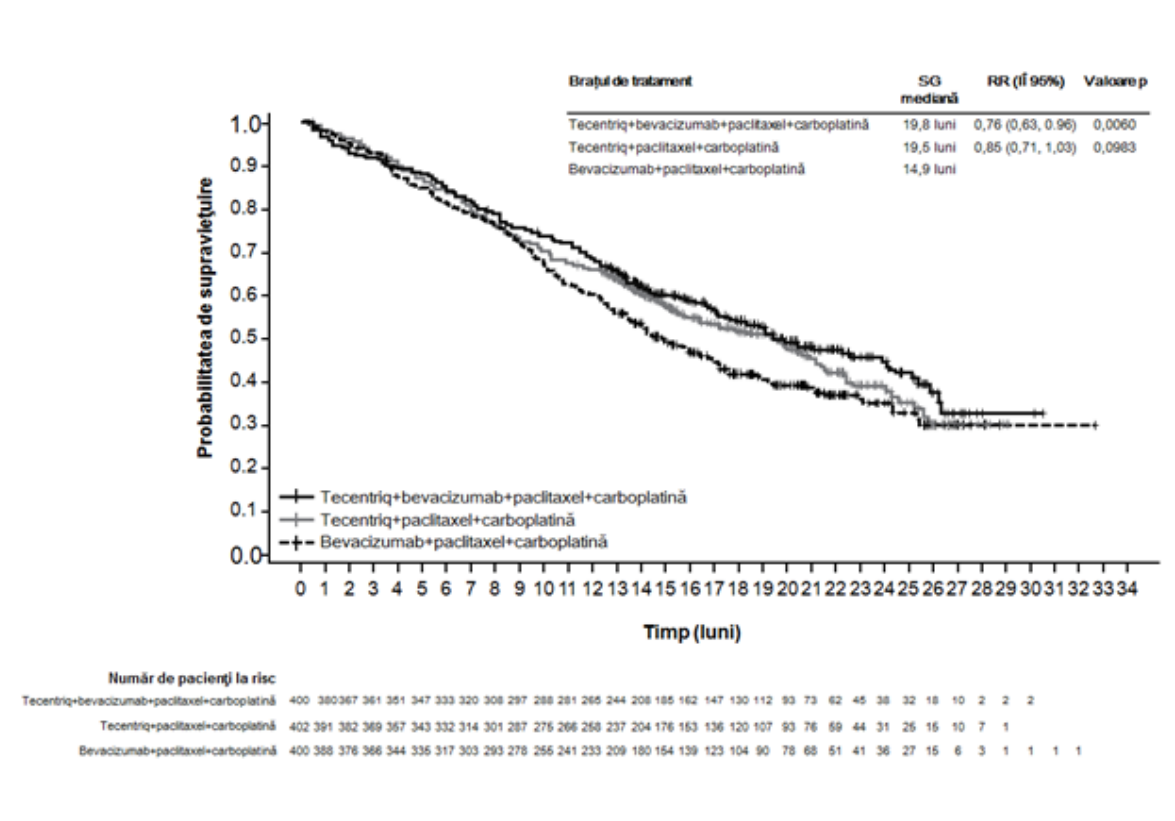


Figura 5: Diagrama supraviețuirii generale în funcție de expresia PD-L1, în Brațul B comparativ cu brațul C din populația ITT (IMpower15)

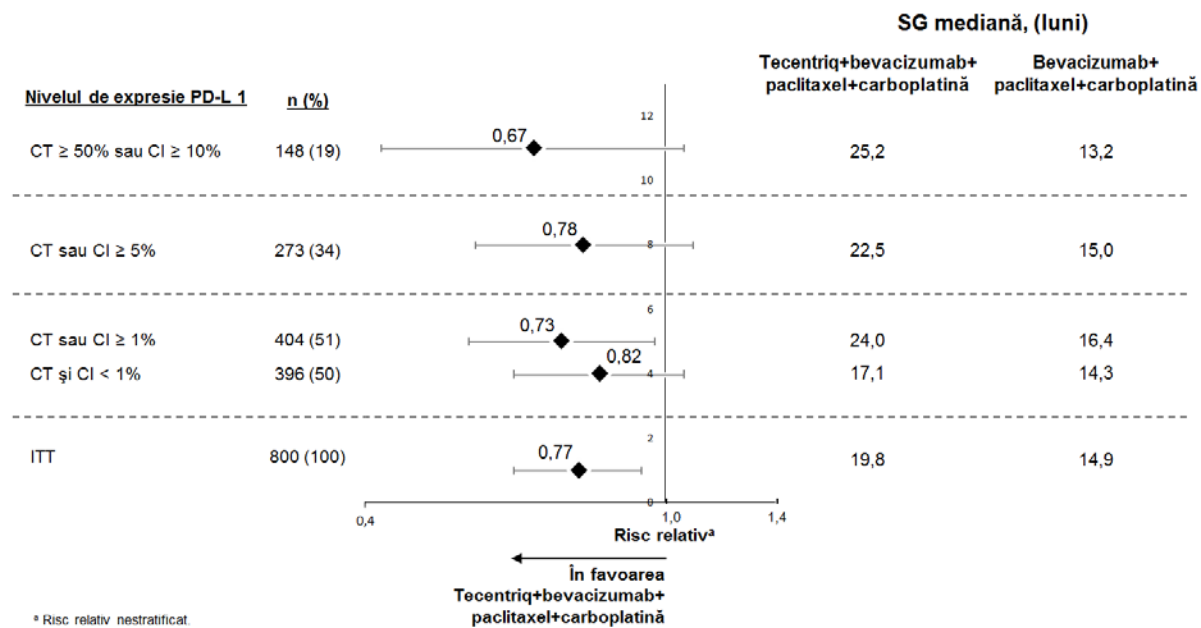


Figura 6: Curba Kaplan-Meier pentru SFP la nivelul populației ITT (IMpower15)

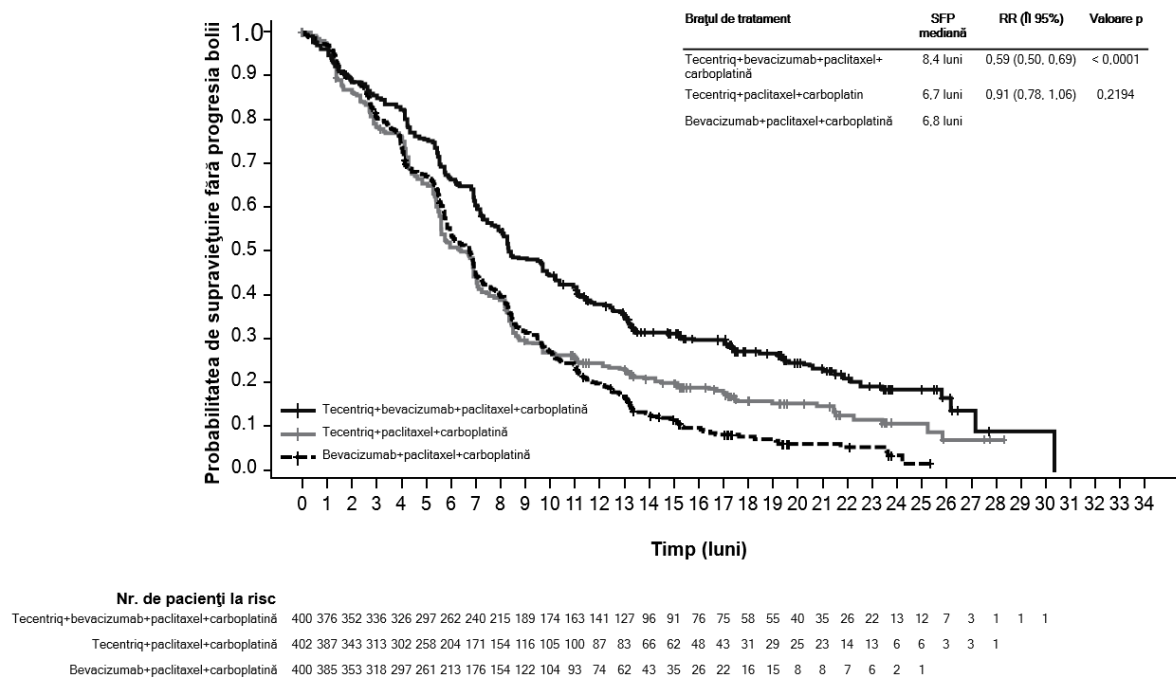
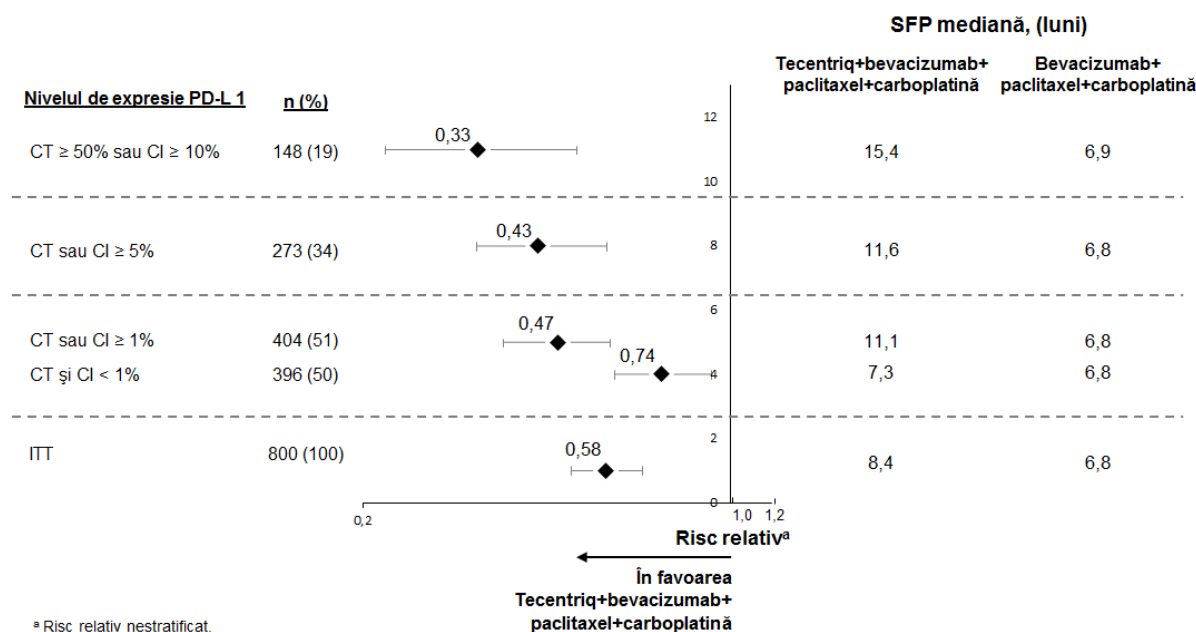


Figura 7: Diagrama supraviețuirii fără progresia bolii în funcție de expresia PD-L1, în brațul B comparativ cu brațul C din populația ITT (IMpower150)



În brațul B comparativ cu brațul C, analizele prespecificate pe subgrupuri din cadrul analizei intermediare a SG au evidențiat o îmbunătățire a SG pentru pacienții cu mutații EGFR sau mutații conformaționale ALK (raport de risc [RR] de 0,54, ÎI 95%: 0,29; 1,03; SG mediană nu a fost atinsă versus 17,5 luni) și metastaze hepatice (RR de 0,52, ÎI 95%: 0,33; 0,82; SG mediană 13,3 versus 9,4 luni). Au fost evidențiate, de asemenea, îmbunătățiri ale SFP la pacienții cu mutații EGFR sau mutații conformaționale ALK (RR de 0,55, ÎI 95%: 0,35; 0,87; SFP mediană 10,0 versus 6,1 luni) și metastaze hepatice (RR de 0,41, ÎI 95%: 0,26; 0,62; SFP mediană 8,2 versus 5,4 luni). Rezultatele SG au fost similare în cazul subgrupurilor de pacienți cu vârste < 65 ani și, respectiv ≥ 65 ani. Datele pentru pacienții cu vârsta ≥ 75 ani sunt insuficiente pentru a permite formularea unor concluzii la această populație de pacienți. Nu s-a planificat o testare statistică formală pentru niciuna dintre analizele de subgrup.

IMpower130 (GO29537): Studiu de fază III randomizat la pacienți cu NSCLC fără celule scuamoase, metastazat, netratați anterior cu chimioterapie, care a evaluat administrarea în asociere cu nab-paclitaxel și carboplatină

A fost efectuat un studiu de fază III, randomizat, deschis, GO29537 (IMpower130) pentru evaluarea eficacității și siguranței administrării atezolizumab în asociere cu nab-paclitaxel și carboplatină, la pacienți cu NSCLC fără celule scuamoase, metastazat, care nu fuseseră anterior tratați cu chimioterapie. Pacienții cu mutații EGFR sau mutații conformaționale ALK ar fi trebuit tratați anterior cu inhibitori de tirozin-kinază.

Pacienții au fost stadializați conform American Joint Committee on Cancer (AJCC) ediția a 7-a. Au fost excluși din studiu pacienții având antecedente de boli autoimune, administrare a unui vaccin cu virus viu atenuat în ultimele 28 zile anterior randomizării, administrare de medicamente imunostimulatoare în ultimele 4 săptămâni sau de medicamente imunosupresoare sistemice în ultimele 2 săptămâni înainte de randomizare, și metastaze cerebrale active sau netratate. Pacienții tratați anterior cu agonști ai CD137 sau cu terapii pentru blocarea punctelor de control imun (anticorpi terapeutici anti-PD-1 și anti-PD-L1) nu au fost eligibili. Cu toate acestea, pacienții tratați anterior anti-CTLA-4 au putut fi înrolați, cu condiția ca ultima doză să fi fost administrată cu cel puțin 6 săptămâni anterior randomizării, și să nu fi avut în antecedente evenimente adverse severe mediate-imun la anti-CTLA-4 (NCI CTCAE gradele 3 și 4). Evaluările tumorale au fost efectuate la interval de 6 săptămâni în primele 48 de săptămâni după Ciclu 1 și la interval de 9 săptămâni după aceea. Au fost evaluate

specimene de țesut tumoral pentru a testa expresia PD-L1 pe celulele tumorale (CT) și pe celulele imune infiltrante ale tumorii (CI), iar rezultatele au fost utilizate pentru definirea subgrupurilor de expresie PD-L1 în vederea analizelor prezentate mai jos.

Pacienții, inclusiv cei cu mutații EGFR sau mutații conformaționale ALK, au fost înrolați și randomizați în raport de 2:1 pentru a li se administra una dintre schemele de tratament descrise în Tabelul 11. Randomizarea a fost stratificată în funcție de sex, prezența metastazelor hepatice și statusul expresiei PD-L1 la nivelul CT și CI. Pacienții cărora li s-a administrat schema de tratament B au putut trece la administrarea de atezolizumab în monoterapie în urma progresiei bolii.

Tabelul 11: Schemele de tratament intravenos (IMpower130)

Schemă de tratament	Inducție (patru sau șase cicluri de 21 de zile)	Întreținere (cicluri de 21 de zile)
A	Atezolizumab (1200 mg) ^a + nab-paclitaxel (100 mg/m ²) ^{b,c} + carboplatină (ASC 6) ^c	Atezolizumab (1200 mg) ^a
B	Nab-paclitaxel (100 mg/m ²) ^{b,c} + carboplatină (ASC 6) ^c	Cel mai bun tratament de susținere sau pemetrexed

^a Atezolizumab se administrează până la pierderea beneficiului clinic, conform evaluării efectuate de investigator

^b Nab-paclitaxel se administrează în zilele 1, 8 și 15 ale fiecărui ciclu

^c Nab-paclitaxel și carboplatina se administrează până la finalizarea a 4-6 cicluri, sau până la progresia bolii sau apariția toxicității inacceptabile, oricare dintre aceste evenimente survine primul

Caracteristicile demografice și caracteristicile bolii la momentul inițial ale populației de studiu, definită ca populație ITT-TS (n=679) au fost bine echilibrate între brațele de tratament. Vârsta mediană a fost de 64 de ani (interval: 18 până la 86). Majoritatea pacienților au fost bărbați (59%) și caucazieni (90%). 14,7% dintre pacienți prezentau metastaze hepatice la momentul inițial, și cei mai mulți pacienți erau fumători sau foști fumători (90%). Majoritatea pacienților aveau un scor de performanță ECOG 1 (59%) și tumori cu nivel de expresie PD-L1 <1% (aproximativ 52%) la momentul inițial. Din cei 107 de pacienți din brațul B care au avut un status de răspuns pentru boala stabilă, răspuns parțial sau răspuns complet după terapia de inducție, 40 au fost trecuți pe terapie de întreținere cu pemetrexed.

Analiza primară a fost realizată la toți pacienții, excluzându-i pe cei cu mutații EGFR sau mutații conformaționale ALK, definiți ca populație ITT-TS (n=679). Pacienții au avut o durată mediană a urmăririi privind supraviețuirea de 18,6 luni și au prezentat SG și SFP îmbunătățite cu atezolizumab, nab-paclitaxel și carboplatină comparativ cu grupul de control. Rezultatele esențiale sunt rezumate în Tabelul 12, iar curbele Kaplan-Meier pentru SG și SFP sunt prezentate în Figurile 8 și 10. Rezultatele exploratorii ale SG și SFP în funcție de expresia PD-L1, sunt prezentate în Figurile 9 și 11. Pacienții cu metastaze hepatice nu au prezentat SFP sau SG îmbunătățite în urma administrării de atezolizumab, nab-paclitaxel și carboplatină, comparativ cu administrarea de nab-paclitaxel și carboplatină (RR 0,93, ÎI 95%: 0,59, 1,47 pentru SFP, respectiv RR 1,04, ÎI 95%: 0,63, 1,72 pentru SG).

La 59% dintre pacienții din brațul tratat cu nab-paclitaxel și carboplatină li s-a administrat orice tip de imunoterapie oncologică după progresia bolii, care include atezolizumab ca tratament cross-over (41% dintre toți pacienții), comparativ cu 7,3% dintre pacienții din brațul tratat cu atezolizumab, nab-paclitaxel și carboplatină.

Într-o analiză exploratorie cu o perioadă de urmărire mai lungă (timp median: 24,1 luni), SG mediană pentru ambele brațe a rămas neschimbată, comparativ cu analiza primară, cu RR = 0,82 (ÎI 95%: 0,67, 1,01).

Tabelul 12: Rezumatul datelor privind eficacitatea din analiza populațională primară în studiul IMpower130 (populația ITT-TS)

Criterii de evaluare a eficacității	Brațul A Atezolizumab + nab-paclitaxel + carboplatină	Brațul B Nab-paclitaxel + carboplatină
Criterii co-principale		
SG	n=451	n=228
Număr de decese (%)	226 (50,1%)	131 (57,5%)
Timp median până la evenimente (luni)	18,6	13,9
ÎÎ 95%	(16,0, 21,2)	(12,0, 18,7)
Raport de risc stratificat [‡] (ÎÎ 95%)	0,79 (0,64, 0,98)	
valoare p	0,033	
SG la 12 luni (%)	63	56
SFP evaluată de către investigator (RECIST v1.1)	n=451	n=228
Număr de evenimente (%)	347 (76,9%)	198 (86,8%)
Durata mediană a SFP (luni)	7,0	5,5
ÎÎ 95%	(6,2, 7,3)	(4,4, 5,9)
Raport de risc stratificat [‡] (ÎÎ 95%)	0,64 (0,54, 0,77)	
valoare p	< 0,0001	
SFP la 12 luni (%)	29%	14%
Alte criterii		
RRO evaluată de către investigator (RECIST v1.1)[^]	n=447	n=226
Număr de pacienți cu răspuns (%)	220 (49,2%)	72 (31,9%)
ÎÎ 95%	(44,5, 54,0)	(25,8, 38,4)
Număr de pacienți cu răspuns complet (%)	11 (2,5%)	3 (1,3%)
Număr de pacienți cu răspuns parțial (%)	209 (46,8%)	69 (30,5%)
DR confirmată evaluată de investigator (RECIST 1.1)[^]	n=220	n=72
Valoarea mediană în luni	8,4	6,1
ÎÎ 95%	(6,9, 11,8)	(5,5, 7,9)

[‡] Stratificat în funcție de sex și statusul expresiei PD-L1 la nivelul CT și CI

[^] ROO și DR confirmate sunt criterii exploratorii

SFP=supraviețuire fără progresie; RECIST= Criteriile pentru evaluarea răspunsului în tumorile solide v1.1;

ÎÎ=interval de încredere; RRO=rata de răspuns obiectiv; DR=durata răspunsului; SG=supraviețuirea generală

Figura 8: Curbele Kaplan-Meier privind supraviețuirea generală (IMpower130)

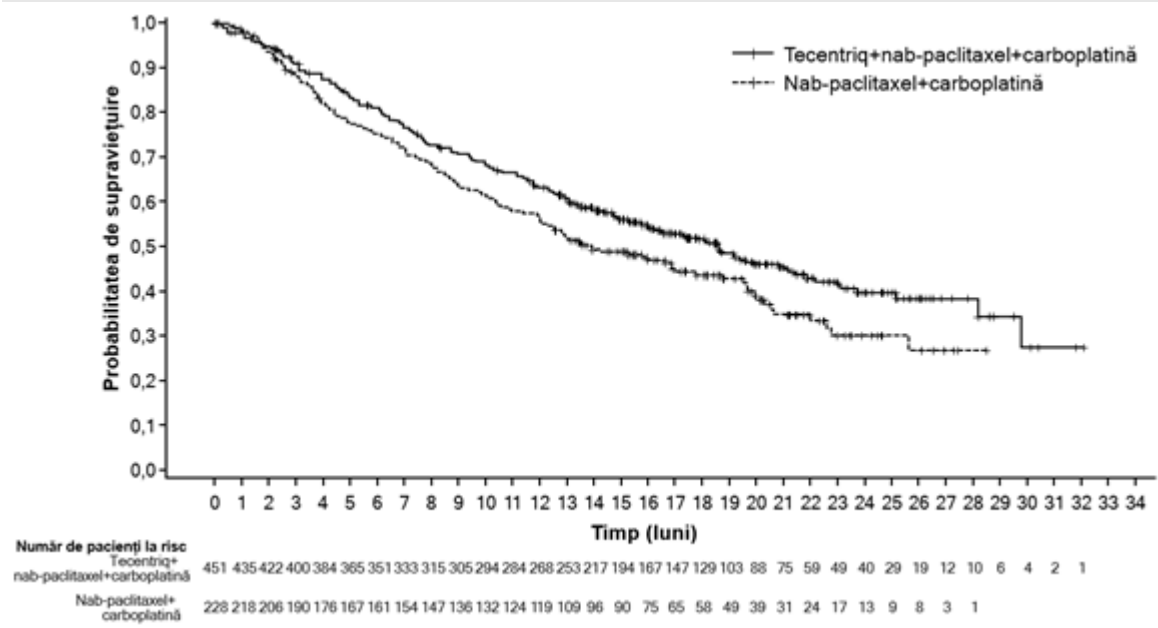


Figura 9: Diagrama supraviețuirii generale în funcție de expresia PD-L1 (IMpower130)

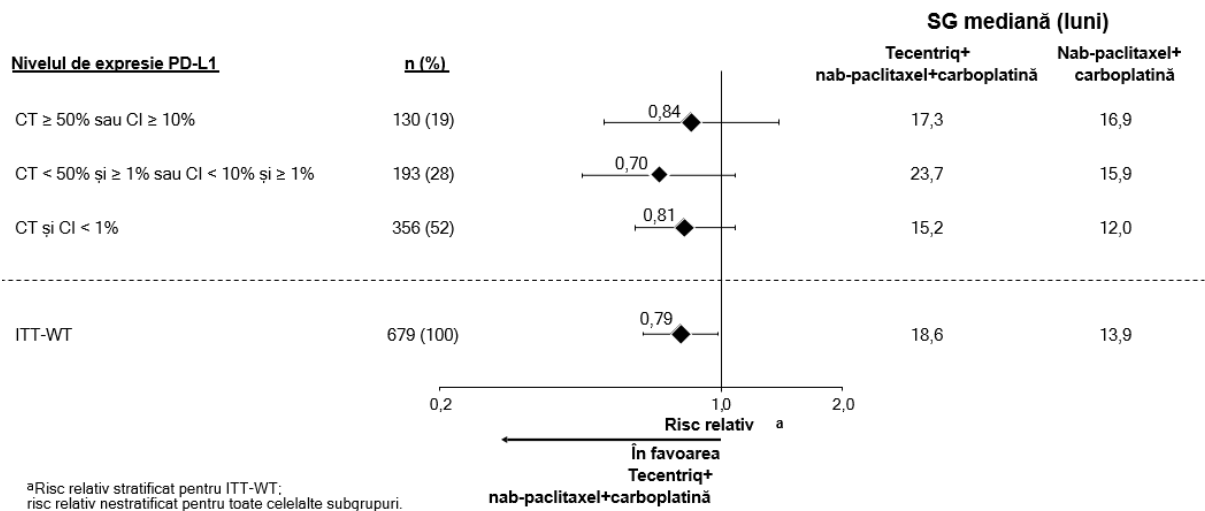


Figura 10: Curbele Kaplan-Meier privind supraviețuirea fără progresia bolii (IMpower130)

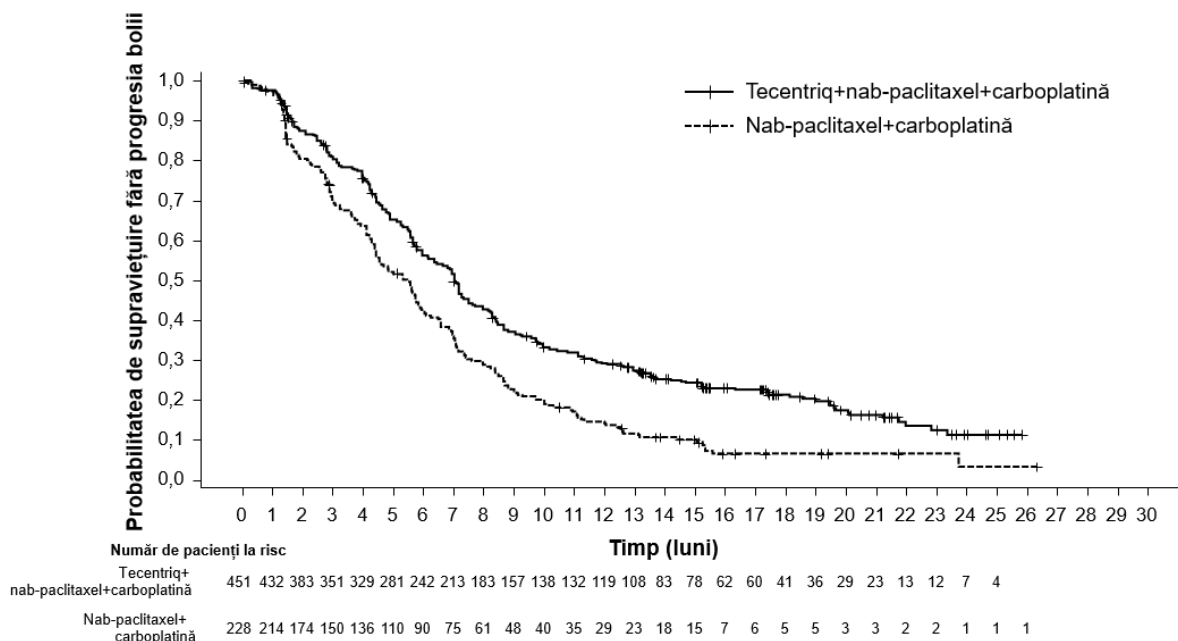
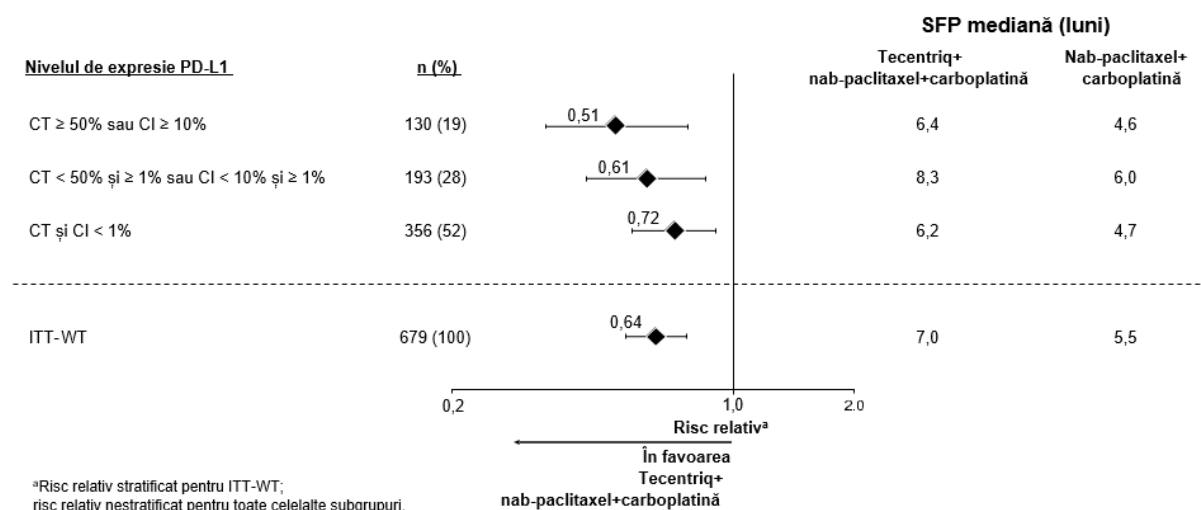


Figura 11: Diagrama supraviețuirii fără progresia bolii în funcție de expresia PD-L1 (IMpower130)



IMpower 110 (GO29431): Studiu de fază III randomizat la pacienți cu NSCLC metastazat, netratat anterior cu chimioterapie

A fost efectuat un studiu de fază III, randomizat, deschis, multicentric, IMpower110, pentru evaluarea eficacității și siguranței atezolizumab la pacienți cu NSCLC metastazat, netratat anterior cu chimioterapie. Pacienții cu expresie PD-L1 ≥ 1% pe CT (colorație a ≥ 1% dintre celulele tumorale pentru PD-L1) sau ≥ 1% pe CI (celule imune care infiltrază tumora, colorate PD-L1 care acoperă ≥ 1% din aria tumorii) pe baza unui test VENTANA PD-L1 (SP142).

Au fost randomizați, în total, 572 de pacienți în proporție de 1:1 pentru a li se administra atezolizumab (brațul A) sau chimioterapie (brațul B). Atezolizumab a fost administrat în doză fixă de 1200 mg prin perfuzie intravenoasă, la interval de 3 săptămâni, până la pierderea beneficiului clinic, conform evaluării investigatorului sau până la apariția toxicităților inacceptabile. Schemele de chimioterapie sunt descrise în Tabelul 13. Randomizarea a fost stratificată în funcție de sex, statusul de performanță ECOG, încadrarea histologică a tumorii și statusul expresiei PD-L1 pe CT și CI.

Tabelul 13: Schemele de tratament intravenos cu chimioterapie (IMpower110)

Schema de tratament	Inducție (patru sau șase cicluri de 21 de zile)	Întreținere (cicluri de 21 de zile)
B (cancer fără celule scuamoase)	Cisplatină ^a (75 mg/m ²) + pemetrexed ^a (500 mg/m ²) SAU carboplatină ^a (ASC 6) + pemetrexed ^a (500 mg/m ²)	Pemetrexed ^{b,d} (500 mg/m ²)
B (cancer cu celule scuamoase)	Cisplatină ^a (75 mg/m ²) + gemcitabină ^{a,c} (1250 mg/m ²) SAU carboplatină ^a (ASC 5) + gemcitabină ^{a,c} (1000 mg/m ²)	Cel mai bun tratament de susținere

^a Cisplatina, carboplatina, pemetrexedul și gemcitabina sunt administrate până la finalizarea a 4 sau 6 cicluri, până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile

^b Pemetrexed se administrează ca tratament de întreținere la interval de 21 de zile până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile

^c Gemcitabina se administrează în zilele 1 și 8 ale fiecărui ciclu

^d Nu a fost permisă trecerea de la brațul cu tratament de control (chimioterapie pe bază de săruri de platină) la brațul de tratament cu atezolizumab (brațul A)

Pacienții au fost excluși din studiu dacă aveau istoric de boli autoimune, administrare de vaccin cu virus viu sau atenuat în interval de 28 de zile anterior randomizării, administrare de agenți imunostimulatori sistemici în ultimele 4 săptămâni sau de medicamente imunosupresoare sistemice în ultimele 2 săptămâni dinainte de randomizare, metastaze la nivel SNC active sau netratate. Evaluările tumorale au fost efectuate la interval de 6 săptămâni în primele 48 de săptămâni după ziua 1 a ciclului 1 și ulterior la interval de 9 săptămâni.

Caracteristicile demografice și caracteristicile bolii la momentul inițial la pacienții cu expresie PD-L1 ≥ 1 % pe CT sau ≥ 1 % pe CI, care nu prezintă mutații la nivelul EGFR sau rearanjări ALK (n=554) au fost bine echilibrate între brațele de tratament. Vârsta mediană a fost de 64,5 ani (interval: 30 până la 87) și 70% dintre pacienți au fost bărbați. Majoritatea pacienților au fost caucazieni (84 %) și asiatici (14%). Majoritatea pacienților erau fumători sau foști fumători (87%), iar statusul de performanță ECOG al pacienților a fost 0 (36%) sau 1 (64%). În total, 69% dintre pacienți aveau cancer fără celule scuamoase și 31% dintre pacienți aveau cancer scuamos. Caracteristicile demografice și caracteristicile bolii la momentul inițial la pacienții cu nivel înalt de expresie PD-L1 (PD-L1 ≥ 50 % pe CT sau $\geq 10\%$ pe CI), care nu prezintă mutații la nivelul EGFR sau rearanjări ALK (n=205) au fost în general reprezentative pentru populația generală a studiului și au fost bine echilibrate între brațele de tratament.

Criteriul de evaluare principal a fost supraviețuirea globală (SG). La momentul efectuării analizei intermediare a SG, pacienții cu nivel înalt de expresie PD-L1 care nu prezentau mutații EGFR sau rearanjări ALK (n=205) și care au fost randomizați la tratament cu atezolizumab (brațul A) au prezentat o îmbunătățire semnificativă din punct de vedere statistic, comparativ cu cei tratați cu chimioterapie (brațul B) (RR de 0,59, ÎI 95%: 0,40; 0,89; SG mediană de 20,2 luni comparativ cu 13,1 luni), cu o valoare p bidirecțională de 0,0106. Durata mediană de urmărire a supraviețuirii la pacienți cu nivel înalt de expresie a PD-L1 a fost de 15,7 luni.

La o analiză exploratorie a SG cu o perioadă mai îndelungată de urmărire (mediana: 31,3 luni) pentru acești pacienți, mediana SG pentru atezolizumab a rămas neschimbată, comparativ cu analiza intermediară a SG (20,2 luni) și a fost de 14,7 luni pentru brațul de tratament cu chimioterapie (RR de 0,76, ÎI 95 %: 0,54, 1,09). Principalele rezultate ale analizei exploratorii sunt rezumate în Tabelul 14. Curbele Kaplan-Meier pentru SG și SFP la pacienții cu nivel înalt de expresie a PD-L1 sunt prezentate în Figurile 12 și 13. La un procent mai mare dintre pacienții din brațul de tratament cu atezolizumab (16/107, 15,0%), comparativ cu cei din brațul de tratament cu chimioterapie (10/98, 10,2%) a survenit decesul în primele 2,5 luni. Nu s-a putut identifica niciun factor de risc asociat cu decesele premature.

Tabelul 14: Rezumatul datelor privind eficacitatea la pacienți cu nivel înalt de expresie a PD-L1 $\geq 50\%$ pe TC sau $\geq 10\%$ pe CI (IMpower110)

Criteriul de evaluare a eficacității	Brațul A (atezolizumab)	Brațul B (chimioterapie)
<i>Criteriu principal</i>		
<i>Supraviețuirea globală</i>	n = 107	n = 98
Nr. de decese (%)	64 (59,8%)	64 (65,3%)
Timp median până la evenimente (luni)	20,2	14,7
ÎÎ 95%	(17,2, 27,9)	(7,4, 17,7)
Raport de risc stratificat [‡] (ÎÎ 95%)	0,76 (0,54, 1,09)	
SG la 12 luni (%)	66,1	52,3
<i>Criterii secundare</i>		
<i>SFP evaluată de investigator (RECIST v1.1)</i>	n = 107	n = 98
Nr. de evenimente (%)	82 (76,6%)	87 (88,8%)
Durata mediană a SFP (luni)	8,2	5,0
ÎÎ 95%	(6,8, 11,4)	(4,2, 5,7)
Raport de risc stratificat [‡] (ÎÎ 95%)	0,59 (0,43, 0,81)	
SFP la 12 luni (%)	39,2	19,2
<i>RRO evaluată de investigator (RECIST 1.1)</i>	n = 107	n = 98
Nr. de pacienți cu răspuns (%)	43 (40,2%)	28 (28,6%)
ÎÎ 95%	(30,8, 50,1)	(19,9, 38,6)
Nr. de pacienți cu răspuns complet (%)	1 (0,9%)	2 (2,0%)
Nr. de pacienți cu răspuns parțial (%)	42 (39,3%)	26 (26,5%)
<i>DR evaluată de investigator (RECIST 1.1)</i>	n = 43	n = 28
Valoarea mediană în luni	38,9	8,3
ÎÎ 95%	(16,1, NE)	(5,6, 11,0)

[‡] Stratificat în funcție de sex și statusul de performanță ECOG (0 vs. 1)

SFP = supraviețuirea fără progresie; RECIST = Criteriile pentru evaluarea răspunsului în tumorile solide v1.1; ÎÎ = interval de încredere; RRO = rata de răspuns obiectiv; DR = durata răspunsului; SG = supraviețuirea globală; NE = nu se poate estima.

Figura 12: Curba Kaplan-Meier pentru supraviețuirea globală la pacienții cu nivel înalt de expresie PD-L1, de $\geq 50\%$ pe TC sau $\geq 10\%$ pe CI (IMpower110)

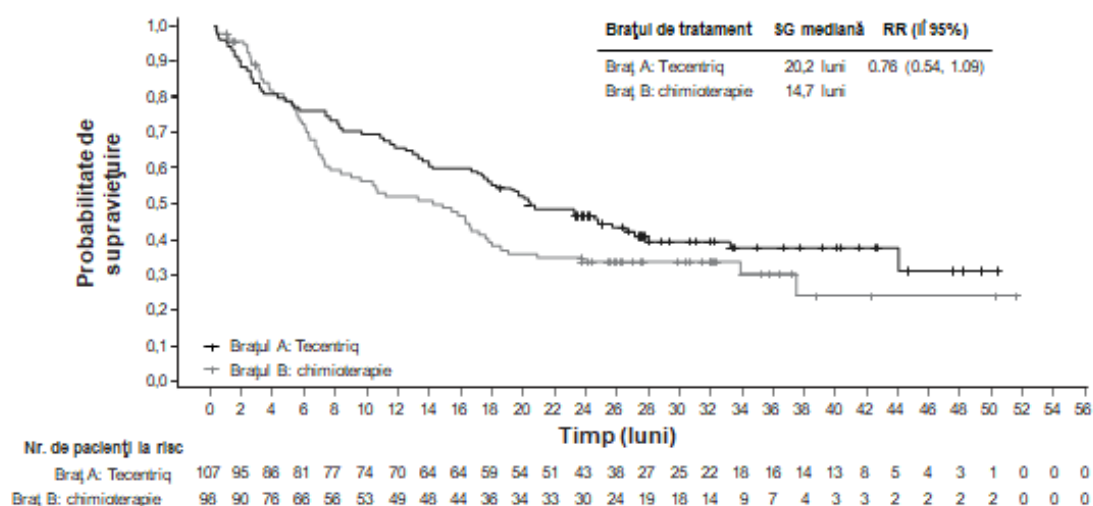
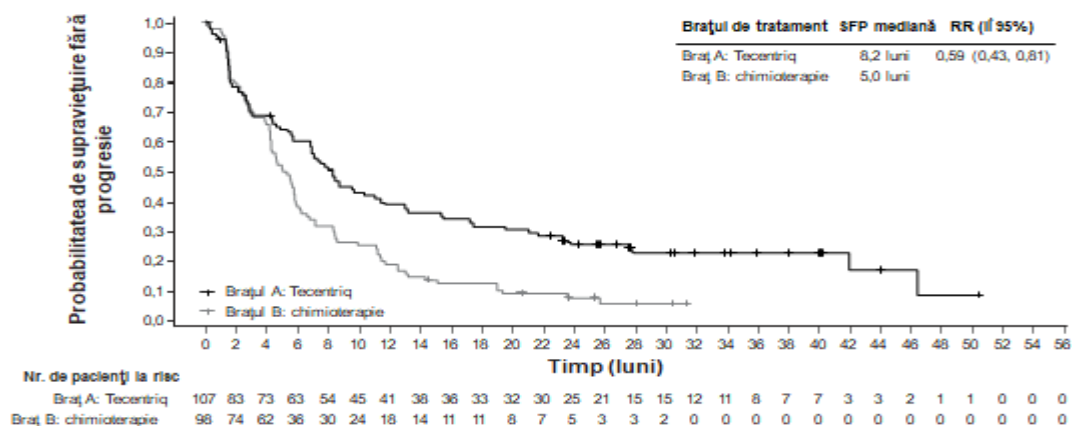


Figura 13: Curba Kaplan-Meier pentru supraviețuirea fără progresia bolii la pacienți cu nivel înalt de expresie a PD-L1, de $\geq 50\%$ pe TC sau $\geq 10\%$ pe CI (IMpower110)



Îmbunătățirea SG observată în brațul de tratament cu atezolizumab, comparativ cu brațul de tratament cu chimioterapie a fost consecvent prezentă la toate subgrupurile de pacienți cu nivel înalt de expresie a PD-L1, inclusiv la pacienții cu NSCLC non-scuamos (raport de risc [RR] de 0,62, ÎI 95%: 0,40, 0,96; SG mediană de 20,2 luni, comparativ cu SG 10,5 luni) și cu NSCLC scuamos (RR de 0,56, ÎI 95%: 0,23, 1,37; SG mediană nu a fost atinsă, comparativ cu SG 15,3 luni). Datele pentru pacienții cu vârsta ≥ 75 ani și pacienții care nu au fost niciodată fumători sunt prea limitate pentru formularea unor concluzii în cazul acestor grupuri.

Studiul IPSOS (MO29872): Studiu clinic de fază III randomizat la pacienți cu NSCLC metastazat sau local avansat nerezecabil, netratat anterior, care nu sunt considerați eligibili pentru chimioterapia cu săruri de platină

Un studiu clinic controlat de fază III, deschis, randomizat, MO29872 (IPSOS), a fost efectuat pentru a evalua eficacitatea și siguranța atezolizumab, comparativ cu schema chimioterapică cu un singur agent (vinorelbina sau gemcitabină, la alegerea investigatorului) la pacienți netratați anterior, cu NSCLC avansat sau recurent (stadiul IIIB [conform AJCC ediția a 7-a] care nu sunt receptivi la tratamentul multimodal) sau metastazat (stadiul IV), care nu au fost considerați eligibili pentru chimioterapia cu săruri de platină.

Următoarele criterii de selecție definesc pacienții nu au fost considerați eligibili pentru chimioterapia cu săruri de platină, care sunt incluși în indicația terapeutică: pacienți cu vârsta > 80 de ani sau cu un status de performanță (SP) ECOG de 3 sau pacienți cu un SP 2 ECOG în asocieră cu comorbidități relevante sau de vârstă înaintată (≥ 70 de ani) în asocieră cu comorbidități relevante. Comorbiditățile relevante sunt legate de tulburări cardiace, tulburări ale sistemului nervos, tulburări psihice, tulburări vasculare, tulburări renale, tulburări metabolice și de nutriție sau tulburări pulmonare care contraindică tratamentul cu terapie pe bază de săruri de platină, conform evaluării medicului curant.

Studiul a exclus pacienții cu vârsta mai mică de 70 de ani care prezentau un SP ECOG de 0 sau 1; pacienții cu metastaze la nivelul SNC active sau netratate; administrarea vaccinului viu, atenuat, cu 4 săptămâni anterior randomizării; administrarea medicamentelor imunostimulatoare sistemice sau imunosupresoare sistemice cu 4 săptămâni anterior randomizării. Pacienții cu mutații EGFR sau rearanjamente ALK au fost, de asemenea, excluși din studiu. Pacienții au fost eligibili indiferent de statusul PD-L1 tumoral.

Pacienții au fost randomizați în raport de 2:1 pentru a li se administra fie atezolizumab (Brațul A), fie chimioterapie (Brațul B). Atezolizumab a fost administrat în doză fixă de 1 200 mg prin perfuzie intravenoasă la interval de 3 săptămâni. Schemele de chimioterapie sunt descrise în Tabelul 15. Tratamentul a fost administrat până la progresia bolii utilizând criteriile RECIST v1.1 sau toxicitatea inacceptabilă. Randomizarea a fost stratificată în funcție de histologie (scuamos/non-scuamos), expresia PD-L1 (statutul PD-L1 IHC măsurat prin testul VENTANA PD-L1 (SP142): TC3 sau IC3 versus TC0/1/2 și IC0/1/2, versus necunoscut) și metastaze cerebrale (da/nu).

Tabelul 15: Schemele de tratament (IPSOS)

Schemă de tratament	
A	Atezolizumab 1 200 mg prin perfuzie intravenoasă în ziua 1 a fiecărui ciclu de 21 de zile.
B	Vinorelbina: perfuzie intravenoasă în doză de 25-30 mg/m ² sau administrare orală în doză de 60-80 mg/m ² în zilele 1 și 8 ale fiecărui ciclu de 21 de zile sau în zilele 1, 8 și 15 ale fiecărui ciclu de 28 de zile sau administrare săptămânală sau Gemcitabină: perfuzie intravenoasă în doză de 1 000-1 250 mg/m ² în zilele 1 și 8 ale fiecărui ciclu de 21 de zile sau în zilele 1, 8 și 15 ale fiecărui ciclu de 28 de zile.

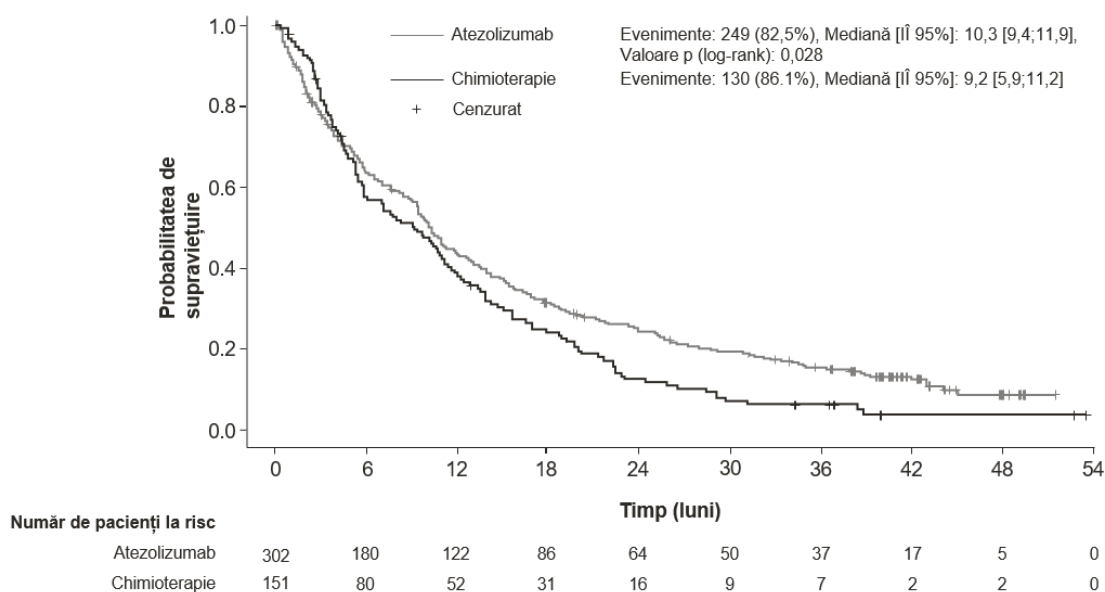
În total, 453 de pacienți au fost înrolați în studiu (populația ITT). Populația a cuprins predominant pacienții albi (65,8%) și bărbați (72,4%). Vârsta mediană a pacienților a fost de 75 de ani și 72,8% dintre pacienți aveau vârsta de 70 de ani sau peste. Proporția pacienților cu SP ECOG de 0, 1, 2 și 3 a fost de 1,5%, 15%, 75,9% și, respectiv, 7,5%. În general, 13,7% dintre pacienți aveau boală în stadiul IIIB care nu era adecvată pentru tratamentul multimodal și 86,3% aveau boală în stadiul IV. Procentul de pacienți care au avut tumori cu expresie PD-L1 TC < 1%, 1-49% și $\geq 50\%$, așa cum a fost măsurat prin testul VENTANA PD-L1 (SP263) a fost de 46,8%, 28,7% și, respectiv, 16,6%, în timp ce 7,9% dintre pacienți au avut o stare necunoscută a expresiei PD-L1.

Criteriul final de evaluare primar al studiului a fost supraviețuirea generală (SG). La momentul analizei finale a SG, perioada mediană de monitorizare a fost de 41,0 luni. Rezultatele privind eficacitatea sunt prezentate în Tabelul 16 și Figura 14.

Tabelul 16: Rezumatul datelor actualizate privind eficacitatea pentru pacienții cu NSCLC, care nu sunt considerați eligibili pentru chimioterapia cu săruri de platină (IPSOS)

Criteriu de evaluare a eficacității	Atezolizumab (n = 302)	Chimioterapie (n = 151)
Criterii primare		
SG		
Nr. de evenimente (%)	249 (82,5%)	130 (86,1%)
Timp median până la evenimente (luni) (Î 95%)	10,3 (9,4, 11,9)	9,2 (5,9, 11,2)
Raport de risc stratificat (Î 95%) †	0,78 (0,63, 0,97)	
Valoare p (testul Log-rank stratificat)	p = 0,028	
Criterii secundare		
SFP evaluată de investigator (RECIST 1.1)		
Nr. de evenimente (%)	276 (91,4%)	138 (91,4%)
Durata mediană a SFP (luni) (Î 95%)	4,2 (3,7, 5,5)	4,0 (2,9, 5,4)
Raport de risc stratificat (Î 95%) †	0,87 (0,70, 1,07)	
RRO (RECIST 1.1)		
Nr. confirmat de pacienți cu răspuns (%)	51 (16,9%)	12 (7,9%)
DR (RECIST 1.1)		
Valoarea mediană în luni (Î 95%)	14,0 (8,1, 20,3)	7,8 (4,8, 9,7)
Î = interval de încredere; DR = durata răspunsului; RRO = rata de răspuns obiectiv; SG = supraviețuirea generală; SFP = supraviețuirea fără progresie; RECIST= Criteriile pentru evaluarea răspunsului în tumorile solide v1.1.		
† Raport de risc estimat și Î 95% obținute pe baza modelului Cox cu grupul de tratament ca și covariabilă. Pentru analiza stratificată, au fost adăugate ca factori de stratificare, subtipul histologic, statutul PD-L1 IHC si metastazele cerebrale (da/nu).		

Figura 14: Curba Kaplan-Meier pentru supraviețuirea generală la pacienții cu NSCLC, care nu sunt considerați eligibili pentru tratamentul cu săruri de platină (IPSOS)



Tratamentul de linia a doua al NSCLC

OAK (GO28915): Studiu clinic de fază III, randomizat, la pacienți cu NSCLC local avansat sau metastazat cărora li s-a administrat anterior chimioterapie

A fost efectuat un studiu clinic de fază III, deschis, multicentric, internațional, randomizat, OAK, pentru a evalua eficacitatea și siguranța atezolizumab, comparativ cu docetaxel, la pacienți cu NSCLC local avansat sau metastazat, care au avut progresie pe durata tratamentului sau după o schemă terapeutică pe bază de săruri de platină. Au fost excluși din acest studiu pacienții cu antecedente de boală autoimună, metastaze cerebrale active sau dependente de corticoterapie, administrare a unui vaccin cu virus viu atenuat în ultimele 28 zile anterior înrolării, administrare de medicamente imunostimulatoare sistemice în ultimele 4 săptămâni înainte de înrolare sau de medicamente imunosupresoare sistemice în ultimele 2 săptămâni anterior înrolării. Evaluările tumorale au fost efectuate la fiecare 6 săptămâni în primele 36 săptămâni și la fiecare 9 săptămâni după aceea. Au fost evaluate prospectiv specimene de țesut tumoral pentru a testa expresia PD-L1 pe celulele tumorale (CT) și pe celule imunitare infiltrante ale tumorii (CI).

În total, au fost înrolați 1225 pacienți și în conformitate cu planul de analiză, primii 850 pacienți randomizați au fost incluși în analiza de eficacitate primară. Randomizarea a fost stratificată în funcție de statusul expresiei PD-L1 la nivelul CI, de numărul schemelor anterioare de chimioterapie și de profilul histologic. Pacienții au fost randomizați (1:1) pentru a li se administra atezolizumab sau docetaxel.

Atezolizumab a fost administrat în doză fixă de 1200 mg prin perfuzie intravenoasă la interval de 3 săptămâni. Nu a fost permisă reducerea dozei. Pacienții au fost tratați până la pierderea beneficiului clinic, așa cum a fost evaluat de către investigator. Docetaxel a fost administrat în doză de 75 mg/m² prin perfuzie intravenoasă în ziua 1 a fiecărui ciclu de 3 săptămâni, până la progresia bolii. Pentru toți pacienții tratați, durata mediană a tratamentului a fost de 2,1 luni pentru pacienții din brațul tratat cu docetaxel și de 3,4 luni pentru cei din brațul tratat cu atezolizumab.

Caracteristicile demografice și caracteristicile bolii la momentul inițial al analizei populaționale primare au fost bine echilibrate între brațele de tratament. Vârsta mediană a fost de 64 ani (interval: 33 până la 85) și 61% dintre pacienți au fost bărbați. Majoritatea pacienților au fost caucazieni (70%). Aproximativ trei sferturi dintre pacienți au avut histologie cu aspect non-scuamos (74%), 10% au avut mutație cunoscută EGFR, 0,2% au avut mutații conformaționale ALK cunoscute, 10% au avut metastaze SNC la momentul inițial și majoritatea pacienților erau fumători sau foști fumători (82%). Scorul de performanță ECOG la momentul inițial a fost 0 (37%) sau 1 (63%). În total, 75% dintre pacienți au fost tratați anterior cu o singură schemă terapeutică pe bază de săruri de platină.

Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost SG. Rezultatele principale ale acestui studiu cu o durată mediană de urmărire a supraviețuirii de 21 luni sunt prezentate rezumativ în Tabelul 17. Curbele Kaplan-Meier pentru SG în populația ITT sunt prezentate în Figura 15. Figura 16 rezumă rezultatele SG în subgrupurile ITT și PD-L1, demonstrând beneficiul de SG cu atezolizumab în toate subgrupurile, incluzându-le pe cele cu expresie PD-L1 < 1% la nivelul CT și CI.

Tabelul 17: Rezumatul datelor privind eficacitatea din analiza populațională primară (toți pacienții eligibili netestați)* (OAK)

Criteriul de evaluare a eficacității	Atezolizumab (n = 425)	Docetaxel (n = 425)
<i>Criteriul principal de evaluare a eficacității</i>		
SG		
Număr de decese (%)	271 (64%)	298 (70%)
Timp median până la evenimente (luni)	13,8	9,6
ÎÎ 95%	(11,8; 15,7)	(8,6; 11,2)
Raport de risc stratificat [†] (ÎÎ 95%)	0,73 (0,62; 0,87)	
Valoare p**	0,0003	
SG la 12 luni (%)***	218 (55%)	151 (41%)
SG la 18 luni (%)***	157 (40%)	98 (27%)
<i>Criterii secundare</i>		
SFP evaluată de investigator (RECIST v1.1)		
Număr de evenimente (%)	380 (89%)	375 (88%)
Durata mediană a SFP (luni)	2,8	4,0
ÎÎ 95%	(2,6; 3,0)	(3,3; 4,2)
Raport de risc stratificat (ÎÎ 95%)	0,95 (0,82; 1,10)	
RRO evaluată de investigator (RECIST v1.1)		
Număr de pacienți cu răspuns (%)	58 (14%)	57 (13%)
ÎÎ 95%	(10,5; 17,3)	(10,3; 17,0)
DR evaluată de investigator (RECIST v1.1)	n=58	n=58
Valoarea mediană în luni	16,3	6,2
ÎÎ 95%	(10,0; NE)	(4,9; 7,6)

ÎÎ=interval de încredere; DR=durata răspunsului; NE=nu se poate estima; RRO=rata de răspuns obiectiv; SG=supraviețuirea generală; SFP=supraviețuirea fără progresie; RECIST= Criteriile pentru evaluarea răspunsului în tumorile solide v1.1.

*Populația vizată de analiza primară constând din primii 850 pacienți randomizați

‡Stratificat în funcție de expresia PD-L1 în celule imunitare infiltrante ale tumorii, numărul de regimuri anterioare de chimioterapie și histologie

** Pe baza testului log-rank stratificat

*** Pe baza estimărilor Kaplan Meier

Figura 15: Curba Kaplan-Meier pentru supraviețuirea generală în populația vizată de analiza primară (toți pacienții eligibili netestați) (OAK)

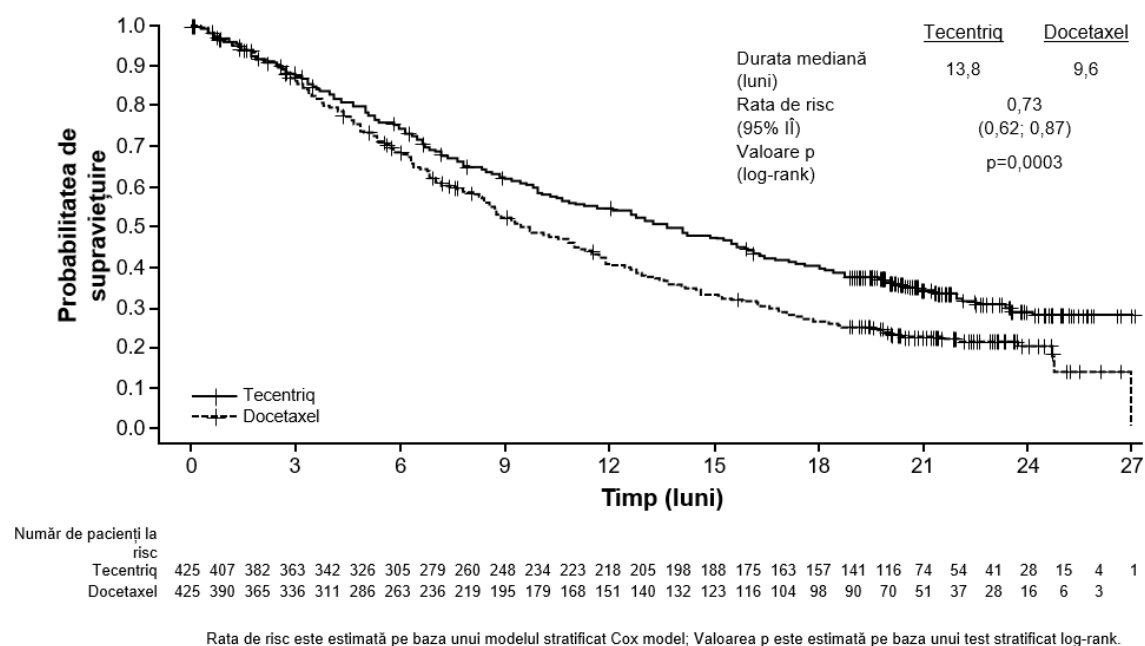
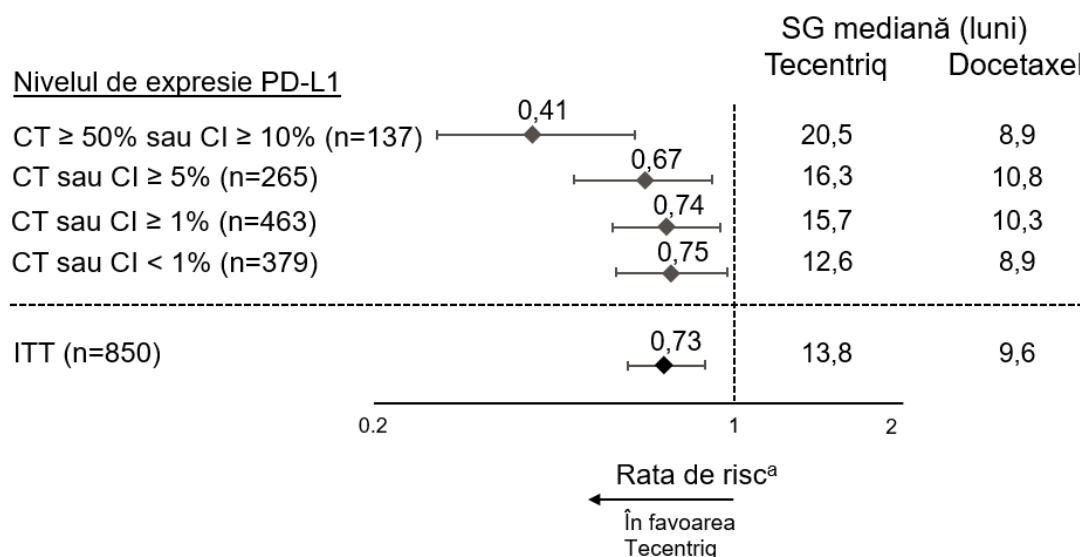


Figura 16: Diagrama supraviețuirii generale în funcție de expresia PD-L1 la nivelul populației vizate de analiza primară (OAK)^a



^aRR stratificat pentru ITT și CT sau CI ≥ 1%. RR nestratificat pentru alte subgrupuri.

A fost observată o îmbunătățire a SG cu atezolizumab, comparativ cu docetaxel, atât la pacienții cu NSCLC non-scuamos (raport de risc [RR] de 0,73, ÎI 95%: 0,60; 0,89; SG mediană de 15,6 comparativ cu 11,2 luni pentru atezolizumab și, respectiv, docetaxel), cât și la pacienții cu NSCLC scuamos (RR de 0,73, ÎI 95%: 0,54; 0,98; SG mediană de 8,9 comparativ cu 7,7 luni pentru

atezolizumab și, respectiv, docetaxel). Îmbunătățirea observată a SG a fost demonstrată în mod consecvent în subgrupurile de pacienți, incluzând pacienții cu metastaze cerebrale la momentul inițial (RR de 0,54, Î 95%: 0,31; 0,94; SG mediană de 20,1 luni pentru atezolizumab, comparativ cu 11,9 luni pentru docetaxel) și pacienți care nu au fost niciodată fumători (RR de 0,71, Î 95%: 0,47; 1,08; SG mediană de 16,3 vs. 12,6 luni pentru atezolizumab și, respectiv, docetaxel). Cu toate acestea, pacienții cu mutații EGFR nu au prezentat îmbunătățiri ale SG cu atezolizumab, comparativ cu docetaxel (RR de 1,24, Î 95%: 0,71; 2,18; SG mediană de 10,5 comparativ cu 16,2 luni pentru atezolizumab și, respectiv, docetaxel).

S-a observat prelungirea intervalului de timp până la deteriorare în ceea ce privește durerea toracică raportată de pacient, evaluată cu ajutorul EORTC QLQ-LC13 în cazul tratamentului cu atezolizumab comparativ cu docetaxel (RR de 0,71, Î 95%: 0,49; 1,05; mediana nefiind atinsă în niciunul dintre brațele de tratament). Timpul până la deteriorare în ceea ce privește alte simptome ale cancerului pulmonar (de exemplu tuse, dispnee și durere la nivelul brațului/umărului) evaluat cu ajutorul EORTC QLQ-LC13 a fost similar pentru atezolizumab și docetaxel. Aceste rezultate trebuie interpretate cu precauție datorită design-ului de studiu deschis.

POPLAR (GO28753): Studiu clinic de fază II, randomizat la pacienți cu NSCLC local avansat sau metastazat cărora li s-a administrat anterior chimioterapie

Un studiu clinic de fază II, multicentric, internațional, randomizat, deschis, controlat, POPLAR, a fost efectuat la pacienți cu NSCLC local avansat sau metastazat care au avut progresie pe durata sau ulterior unei scheme terapeutice pe bază de săruri de platină, indiferent de expresia PD-L1. Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost supraviețuirea generală. În total au fost randomizați 287 pacienți în raport de 1:1 pentru a fi tratați fie cu atezolizumab (1200 mg prin perfuzie intravenoasă la interval de 3 săptămâni, până la pierderea beneficiului clinic) sau docetaxel (75 mg/m² prin perfuzie intravenoasă în ziua 1 a fiecărui ciclu de 3 săptămâni, până la progresia bolii). Randomizarea a fost stratificată în funcție de statusul expresiei PD-L1 la nivelul CI, în funcție de numărul schemelor anterioare de chimioterapie și de profilul histologic. O analiză actualizată cu un total de 200 decese observate și o durată mediană a urmăririi supraviețuirii de 22 luni a indicat o SG mediană de 12,6 luni la pacienții tratați cu atezolizumab, comparativ cu 9,7 luni la pacienții tratați cu docetaxel (RR de 0,69, Î 95%: 0,52; 0,92). RRO a fost de 15,3% comparativ cu 14,7% și DR mediană a fost de 18,6 luni pentru atezolizumab, comparativ cu 7,2 luni pentru docetaxel.

Neoplasmul bronho-pulmonar cu celule mici

IMpower133 (GO30081): studiu de fază I/III randomizat, de evaluare a asocierii cu carboplatină și etopozidă la pacienți cu SCLC în stadiu extensiv, netratați anterior cu chimioterapie

A fost derulat un studiu de fază I/III, randomizat, multicentric, dublu-orb, controlat cu placebo, IMpower133, pentru evaluarea eficacității și siguranței atezolizumab în asociere cu carboplatină și etopozidă la pacienți cu ES-SCLC, netratați anterior cu chimioterapie.

Pacienții au fost excluși din studiu dacă prezentau metastaze active sau netratate la nivelul SNC; boli autoimune în antecedente; li se efectuaseră vaccinuri vii atenuate în ultimele 4 săptămâni înainte de randomizare; li se administraseră medicamente imunosupresoare sistemice în interval de 1 săptămână înainte de randomizare. Evaluările tumorale au fost efectuate la intervale de 6 săptămâni în primele 48 de săptămâni după ziua 1 a ciclului 1 și ulterior la intervale de 9 săptămâni. În cazul pacienților care au îndeplinit criteriile stabilite și care au fost de acord să fie tratați după progresia bolii, evaluările tumorale au fost efectuate la intervale de 6 săptămâni până la întreruperea tratamentului.

Au fost înrolați, în total, 403 pacienți, care au fost randomizați (1:1) pentru a primi una dintre schemele de tratament prezentate în Tabelul 18. Randomizarea a fost stratificată în funcție de sex, statusul de performanță ECOG și prezența metastazelor cerebrale.

Tabelul 18: Schema de tratament intravenos (IMpower133)

Schemă de tratament	Inducție (patru cicluri de 21 de zile)	Întreținere (cicluri de 21 de zile)
A	atezolizumab (1200 mg) ^a + carboplatină (ASC 5) ^b + etopozidă (100 mg/m ²) ^{b,c}	atezolizumab (1200 mg) ^a
B	placebo + carboplatină (ASC 5) ^b + etopozidă (100 mg/m ²) ^{b,c}	placebo

^a Atezolizumab a fost administrat până la pierderea beneficiului clinic, conform evaluării efectuate de investigator

^b Carboplatina și etopozida au fost administrate până la finalizarea a 4 cicluri, sau până la progresia bolii sau apariția toxicității inacceptabile, oricare dintre aceste evenimente survine primul

^c Etopozida a fost administrată în ziua 1, 2 și 3 a fiecărui ciclu.

Caracteristicile demografice și caracteristicile bolii la momentul inițial ale populației de studiu au fost bine echilibrate între brațele de tratament. Vârsta mediană a fost de 64 de ani (interval: 26 până la 90 ani), 10% dintre pacienți având vârsta ≥ 75 ani. Majoritatea pacienților erau bărbați (65%), de rasă caucaziană (80%) și 9% prezentau metastaze cerebrale și cei mai mulți dintre pacienți erau sau fuseseră fumători (97%). Scorul de performanță ECOG inițial a fost 0 (35%) sau 1 (65%).

La momentul efectuării analizei primare, pacienții fuseseră monitorizați din punct de vedere al supraviețuirii pe o perioadă mediană de 13,9 luni. A fost observată o îmbunătățire semnificativ statistică a SG în cazul tratamentului cu atezolizumab în asociere cu carboplatină și etopozidă, comparativ cu brațul de control (RR de 0,70, ÎI 95%: 0,54, 0,91; SG mediană de 12,3 luni versus 10,3 luni). Într-o analiză exploratorie a SG cu perioadă de monitorizare mai lungă (durata mediană: 22,9 luni), SG mediană pentru ambele brațe de tratament a rămas nemodificată, comparativ cu analiza interimară a SG primară. Rezultatele SFP, RRO și DR din analiza primară, precum și rezultatele analizei finale exploratorie a SG sunt rezumate în Tabelul 19. Curbele Kaplan-Meier pentru SG și SFP sunt prezentate în Figurile 17 și 18. Datele provenite de la pacienți cu metastaze cerebrale sunt prea limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienți.

Tabelul 19: Rezumatul datelor privind eficacitatea (IMpower133)

Criteriile principale de evaluare a eficacității	Brațul A (Atezolizumab + carboplatină + etopozidă)	Brațul B (Placebo + carboplatină + etopozidă)
Criterii primare		
Analiza SG*	n = 201	n = 202
Nr. de decese (%)	142 (70,6%)	160 (79,2%)
Timp median până la evenimente (luni)	12,3	10,3
Î 95%	(10,8, 15,8)	(9,3, 11,3)
Raport de risc stratificat [‡] (Î 95%)		0,76 (0,60, 0,95)
Valoare p		0,0154***
SG la 12 luni (%)	51,9	39,0
SFP evaluată de investigator (RECIST v1.1)**	n = 201	n = 202
Nr. de evenimente (%)	171 (85,1%)	189 (93,6%)
Durata mediană a SFP (luni)	5,2	4,3
Î 95%	(4,4, 5,6)	(4,2, 4,5)
Raport de risc stratificat [‡] (Î 95%)		0,77 (0,62, 0,96)
Valoare p		0,0170
SFP la 6 luni (%)	30,9	22,4
SFP la 12 luni (%)	12,6	5,4
Alte criterii		
RRO evaluat de către investigator (RECIST v1.1)**^	n = 201	n = 202
Număr de pacienți cu răspuns (%)	121 (60,2%)	130 (64,4%)
Î 95%	(53,1, 67,0)	(57,3, 71,0)
Nr. de pacienți cu răspuns complet (%)	5 (2,5%)	2 (1,0%)
Nr. de pacienți cu răspuns parțial (%)	116 (57,7%)	128 (63,4%)
DR evaluată de către investigator (RECIST v1.1)**^	n = 121	n = 130
Valoarea mediană în luni	4,2	3,9
Î 95%	(4,1, 4,5)	(3,1, 4,2)

SFP=supraviețuirea fără progresie; RECIST=Criteriile pentru evaluarea răspunsului în tumorile solide v1.1.; Î=interval de încredere; RRO=rata de răspuns obiectiv; DR=durata răspunsului;

SG=supraviețuirea generală

[‡] Stratificați în funcție de sex și scorul de performanță ECOG

* SG exploratorie finală la data limită pentru colectarea datelor din studiu de 24 Ianuarie 2019

** Analiza SFP, RRO și DR la data limită pentru colectarea datelor din studiu de 24 Aprilie 2018

*** Doar pentru scopuri descriptive

^ RRO și DR confirmate sunt criterii exploratorii

Figura 17: Curba Kaplan-Meier privind supraviețuirea generală (IMpower133)

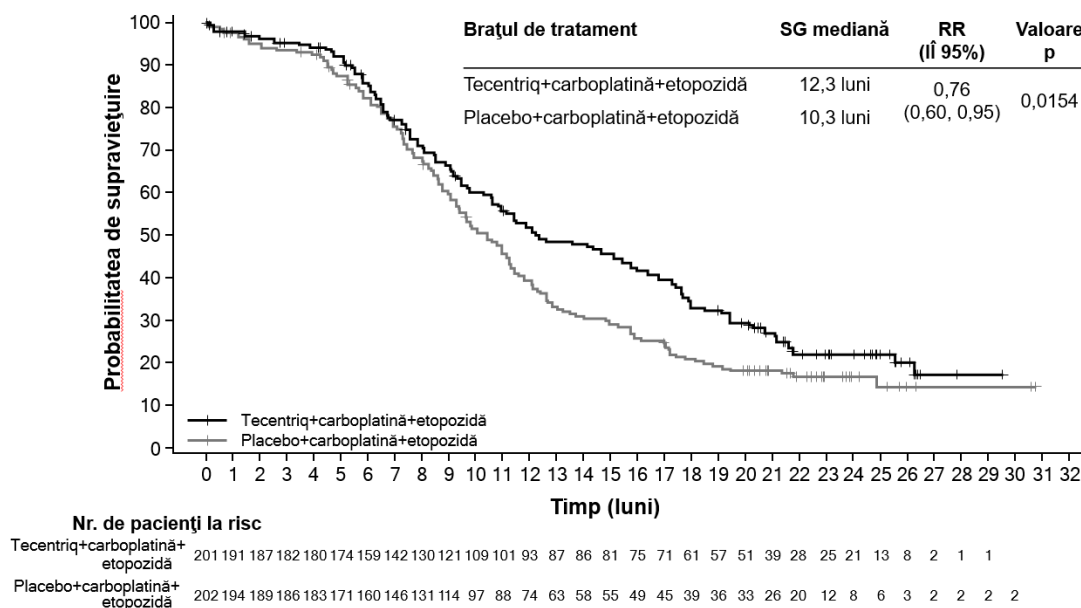
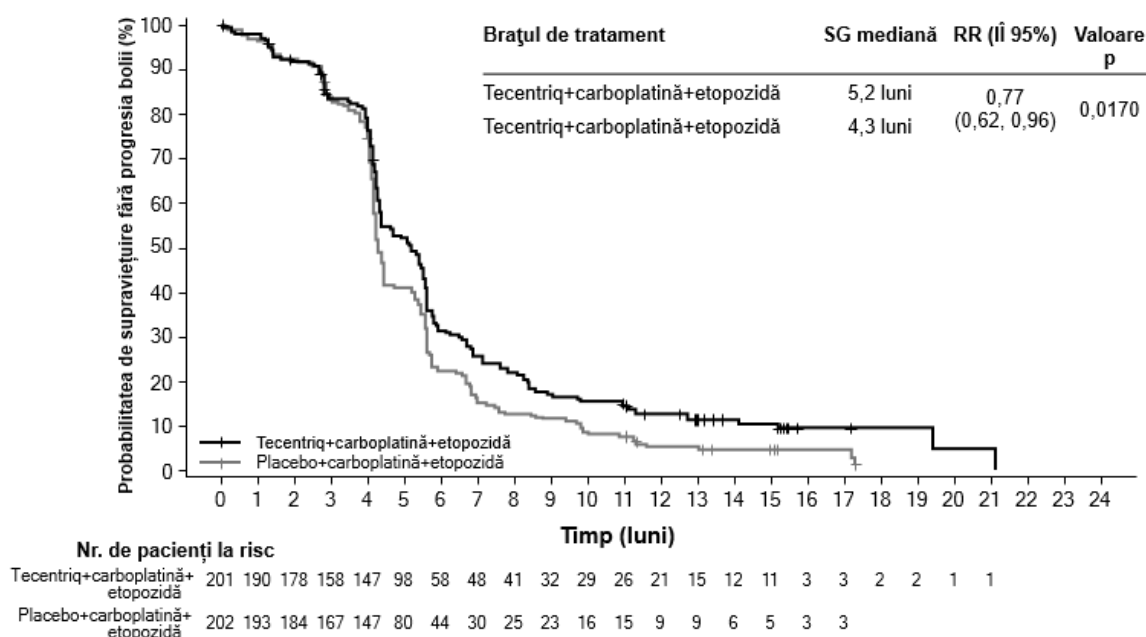


Figura 18: Curba Kaplan-Meier privind supraviețuirea fără progresia bolii (IMpower133)



Cancer mamar triplu negativ

IMpassion130 (WO29522): Studiu de fază III randomizat la pacienți cu TNBC local avansat sau metastazat netratați anterior pentru boala metastatică

Un studiu clinic de fază III, dublu-orb, cu două brațe, multicentric, internațional, randomizat, controlat cu placebo, IMpassion130, a fost efectuat pentru a evalua eficacitatea și siguranța atezolizumab în asocieră cu nab-paclitaxel, la pacienții cu TNBC nerezecabil, local avansat sau metastazat, care nu au primit anterior chimioterapie pentru boala metastatică. Pacienții au trebuit să fie eligibili pentru administrarea de taxan în monoterapie (de exemplu, absența progresiei clinice rapide, a metastazelor viscerale care pun viața în pericol, sau necesitatea controlului rapid al simptomelor și/sau bolii) și au fost excluși dacă primiseră anterior chimioterapie neoadjuvantă sau adjuvantă în ultimele 12 luni, dacă

aveau boli autoimune în antecedente; dacă li s-a administrat un vaccin viu atenuat în ultimele 4 săptămâni dinaintea randomizării, dacă li s-au administrat imunostimulatoare sistemice în ultimele 4 săptămâni sau medicamente imunosupresoare sistemice în ultimele 2 săptămâni dinaintea randomizării; sau dacă aveau metastaze cerebrale netratate, simptomatice sau dependente de corticosteroizi. Evaluările tumorale au fost efectuate la fiecare 8 săptămâni (± 1 săptămână) în primele 12 luni după Ciclu 1, ziua 1 și la fiecare 12 săptămâni (± 1 săptămână) după aceea.

În total, au fost înrolați 902 pacienți, stratificați în funcție de prezența metastazelor hepatice, de tratamentul anterior cu taxan și de statusul expresiei PD-L1 la nivelul celulelor imune care infiltrază tumora (CI) (celule imune care infiltrază tumora [CI] colorate cu PD-L1 $<1\%$ din aria tumorală comparativ cu $\geq 1\%$ din aria tumorală) evaluat cu Testul VENTANA PD-L1 (SP142).

Pacienții au fost randomizați pentru a li se administra fie atezolizumab 840 mg, fie placebo prin perfuzii intravenoase în zilele 1 și 15 ale fiecărui ciclu de 28 zile, plus nab-paclitaxel (100 mg/m^2) prin perfuzie intravenoasă în zilele 1, 8 și 15 ale fiecărui ciclu de 28 zile. Pacienții au primit tratamentul până la progresia bolii evidențiată pe radiografii conform RECIST v1.1, sau până la apariția toxicității inacceptabile. Numărul median al ciclurilor de tratament a fost de 7 pentru atezolizumab și de 6 pentru nab-paclitaxel, în fiecare braț de tratament.

Caracteristicile demografice și caracteristicile bolii la momentul inițial ale populației de studiu au fost bine echilibrate între brațele de tratament. Majoritatea pacienților au fost femei (99,6%), 67,5% au fost caucazieni și 17,8% asiatici. Vârsta mediană a fost de 55 de ani (interval: 20 până la 86). Scorul de performanță ECOG la momentul inițial a fost 0 (58,4%) sau 1 (41,3%). În total, 41% din pacienții înrolați prezentau un nivel de expresie PD-L1 $\geq 1\%$, 27% aveau metastaze hepatice și 7% metastaze cerebrale asimptomatice la momentul inițial. Aproximativ jumătate din pacienți primiseră tratament (neo)adjuvant cu taxan (51%) sau antraciclina (54%). Caracteristicile demografice și caracteristicile tumorii la momentul inițial ale pacienților cu un nivel de expresie PD-L1 $\geq 1\%$ au fost în general reprezentative pentru populația mai largă de studiu.

Criteriile coprinicipale de evaluare a eficacității au fost supraviețuirea fără progresia bolii (SFP) evaluată de investigator în cadrul populației ITT și la pacienții cu un nivel de expresie PD-L1 $\geq 1\%$. Criteriile secundare de evaluare a eficacității au fost rata de răspuns obiectiv (RRO) și durata răspunsului (DR) utilizând RECIST v1.1.

Rezultatele privind SFP, RRO și DR în cadrul IMpassion130 la pacienții cu un nivel de expresie PD-L1 $\geq 1\%$ la momentul analizei finale pentru SFP, cu o monitorizare mediană privind supraviețuirea de 13 luni sunt prezentate în Tabelul 20, iar curbele Kaplan-Meier privind SFP sunt prezentate în Figura 19. Pacienții cu un nivel de expresie PD-L1 $<1\%$ nu au prezentat o SFP îmbunătățită când atezolizumab a fost administrat în asociere cu nab-paclitaxel (RR de 0,94, ÎI 95% 0,78, 1,13).

Analiza finală a SG a fost efectuată la pacienții cu un nivel de expresie PD-L1 $\geq 1\%$, cu o monitorizare mediană de 19,12 luni. Rezultatele privind SG fiind prezentate în Tabelul 20, iar curba Kaplan-Meier în Figura 20. Pacienții cu un nivel de expresie PD-L1 $<1\%$ nu au prezentat o SG îmbunătățită când atezolizumab a fost administrat în asociere cu nab-paclitaxel (RR de 1,02, ÎI 95% 0,84, 1,24).

La pacienții cu un nivel de expresie PD-L1 $\geq 1\%$, au fost realizate analize exploratorii ale subgrupului, explorând tratamentul anterior (neo)adjuvant, mutația BRCA1/2 și metastazele cerebrale asimptomatice la momentul inițial.

La pacienții care au primit tratament anterior (neo)adjuvant ($n=242$), rata de risc pentru SFP primară (finală) a fost de 0,79 și de 0,77 pentru SG finală, în timp ce la pacienții care nu au primit tratament anterior (neo)adjuvant OS ($n=127$), rata de risc pentru SFP primară (finală) a fost de 0,44 și de 0,54 pentru SG finală.

În studiul clinic IMpassion130, din cei 614 pacienți testați, 89 (15%) prezintă mutații patogene BRCA1/2. Din subgrupul mutant PD-L1+/BRCA1/2, 19 pacienți au primit atezolizumab plus nab-paclitaxel iar 26 pacienți placebo plus nab-paclitaxel. Pe baza analizelor exploratorii și a confirmării mărimii mici a eșantionului, prezența mutației BRCA1/2 nu pare să afecteze beneficiul clinic al SFP pentru atezolizumab și nab-paclitaxel.

Nu au existat dovezi ale eficacității la pacienții cu metastazele cerebrale asimptomatice la momentul inițial, desi numărul pacienților tratați a fost mic; SFP mediană a fost de 2,2 luni în brațul tratat cu atezolizumab plus nab-paclitaxel (n=15) comparativ cu 5,6 luni în brațul tratat cu placebo plus nab-paclitaxel arm (n=11) (RR 1,40; ÎI 95% 0,57, 3,44).

Tabelul 20: Rezumatul privind eficacitatea la pacienții cu un nivel de expresie PD-L1 $\geq 1\%$ (IMpassion130)

Criterii cheie de evaluare a eficacității	Atezolizumab + nab-paclitaxel	Placebo + nab-paclitaxel
Criterii principale de evaluare a eficacității	n=185	n=184
SFP evaluată de către investigator (RECIST v1.1) – Analiza primară³		
Număr de evenimente (%)	138 (74,6%)	157 (85,3%)
Durata mediană a SFP (luni)	7,5	5,0
ÎI 95%	(6,7, 9,2)	(3,8, 5,6)
Raport de risc stratificat $\ddagger$ (ÎI 95%)	0,62 (0,49, 0,78)	
valoarea p ¹	<0,0001	
SFP la 12 luni (%)	29,1	16,4
SFP evaluată de către investigator (RECIST v1.1) – Analiza exploratorie actualizată⁴		
Număr de evenimente (%)	149 (80,5%)	163 (88,6%)
Durata mediană a SFP (luni)	7,5	5,3
ÎI 95%	(6,7, 9,2)	(3,8, 5,6)
Raport de risc stratificat $\ddagger$ (ÎI 95%)	0,63 (0,50-0,80)	
valoarea p ¹	<0,0001	
SFP la 12 luni (%)	30,3	17,3
SG^{1,2,5}		
Număr de decese (%)	120 (64,9%)	139 (75,5%)
Timp median până la evenimente (luni)	25,4	17,9
ÎI 95%	(19,6, 30,7)	(13,6, 20,3)
Raport de risc stratificat $\ddagger$ (ÎI 95%)	0,67 (0,53, 0,86)	

Criterii cheie de evaluare a eficacității	Atezolizumab + nab-paclitaxel	Placebo + nab-paclitaxel
Criterii secundare și exploratorii		
RRO evaluat de către investigator (RECIST 1.1)³	n=185	n=183
Număr de pacienți cu răspuns (%)	109 (58,9%)	78 (42,6%)
ÎÎ 95%	(51,5, 66,1)	(35,4, 50,1)
Număr de pacienți cu răspuns complet (%)	19 (10,3%)	2 (1,1%)
Număr de pacienți cu răspuns parțial (%)	90 (48,6%)	76 (41,5%)
Număr de boli stabile	38 (20,5%)	49 (26,8%)
DR evaluată de către investigator³	n=109	n=78
Valoarea mediană în luni	8,5	5,5
ÎÎ 95%	(7,3, 9,7)	(3,7, 7,1)

1. Pe baza testului stratificat log-rank.
2. Comparațiile SG între brațele de tratament la pacienții cu un nivel de expresie PD-L1 $\geq 1\%$ nu au fost testate formal conform ordinii ierarhice din analiza prespecificată.
3. Per analiza finală pentru SFP, RRO, DR și pentru prima analiză interimară a SG, la data limită pentru colectarea datelor din studiu de 17 Aprilie 2018
4. Per analiza exploratorie a SFP la data limită pentru colectarea datelor din studiu de 02 Ianuarie 2019
5. Per analiza finală a SG la data limită pentru colectarea datelor din studiu de 14 Aprilie 2020

[‡] Stratificat în funcție de prezența metastazelor hepatice și de tratamentul anterior cu taxan.

SFP=supraviețuirea fără progresie; RECIST=Criteriile pentru evaluarea răspunsului în tumorile solide v1.1; ÎÎ=interval de încredere; RRO=rata de răspuns obiectiv; DR=durata răspunsului;

SG=supraviețuirea generală; NE=nu se poate estima

Figura 19: Curba Kaplan-Meier privind supraviețuirea fără progresie la pacienții cu un nivel de expresie PD-L1 $\geq 1\%$ (IMpassion130)

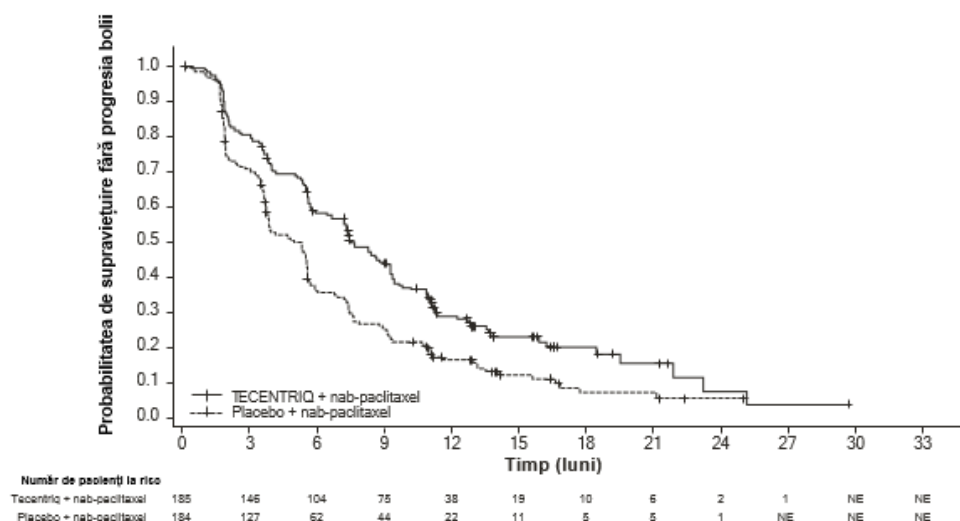
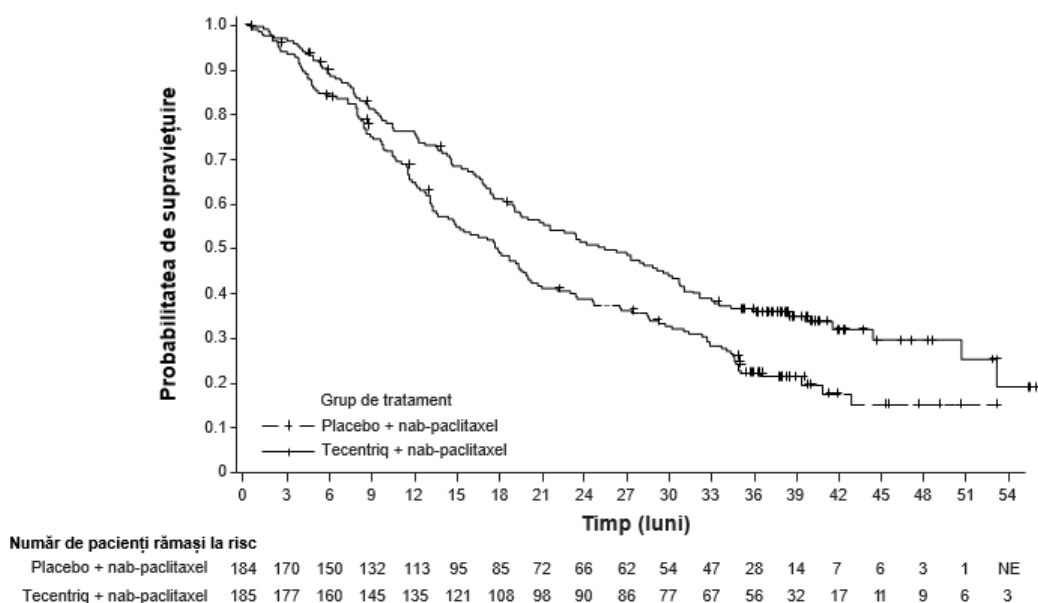


Figura 20: Curba Kaplan-Meier privind supraviețuirea generală la pacienții cu un nivel de expresie PD-L1 $\geq 1\%$ (IMpassion130)



Timpul până la deteriorare (o scădere susținută cu ≥ 10 -puncte față de scorul inițial) a pacientului cu starea raportată de sănătate generală/calitatea vieții asociată cu sănătatea (HRQoL), evaluate cu ajutorul EORTC QLQ-C30, a fost similar în fiecare grup de tratament, indicând faptul că, toți pacienții și-au menținut HRQoL inițială pentru o durată de timp comparabilă.

Carcinom hepatocelular

IMbrave150 (YO40245): Studiu randomizat de fază III la pacienții cu HCC nerezecabil care nu au primit tratament sistemic anterior, în asociere cu bevacizumab

Un studiu clinic de fază III, randomizat, multicentric, internațional, deschis, IMbrave150, a fost efectuat pentru a evalua eficacitatea și siguranța atezolizumab în asociere cu bevacizumab, la pacienții cu HCC local avansat sau metastazat și/sau nerezecabil, care nu au primit tratament sistemic anterior. Un număr total de 501 pacienți au fost randomizați (2:1) pentru a primi fie atezolizumab (1200 mg) și 15 mg/kg gc bevacizumab la fiecare 3 săptămâni administrat în soluție perfuzabilă intravenoasă sau sorafenib 400 mg administrat oral de două ori pe zi. Randomizarea a fost stratificată în funcție de regiunea geografică, invazia macrovasculară și/sau răspândirea extrahepatică, α -fetoproteina inițială (AFP) și situația performanței ECOG. Pacienții din ambele brațe au primit tratament până la pierderea beneficiului clinic sau apariția toxicității inacceptabile. Pacienții pot întrerupe tratamentul fie cu atezolizumab, fie cu bevacizumab (de ex., din cauza evenimentelor adverse) și pot continua tratamentul cu un singur agent până la pierderea beneficiului clinic sau apariția toxicității inacceptabile asociate cu un singur agent.

Au fost înrolați în cadrul studiului adulți a căror boală nu se încadra în faza incipientă sau a progresat după terapii chirurgicale și/sau locoregionale, era de tip Child-Pugh A, ECOG 0/1 și care nu au primit tratament sistemic anterior. Sângerarea (inclusiv evenimentele fatale) este o reacție adversă cunoscută în cazul administrării tratamentului cu bevacizumab, iar sângerarea gastro-intestinală superioară reprezintă o complicație frecventă, care pune viața în pericol pacienților cu HCC. Astfel, pacienților li s-a solicitat să fie evaluați în ceea ce privește prezența varicelor în decurs de 6 luni înainte de tratament și au fost excluși dacă prezentau sângerare variceală în decurs de 6 luni înainte de tratament,

varice netratate sau tratate incomplet, cu sângerare sau cu risc ridicat de sângerare. Pentru pacienții cu hepatită B activă, s-a administrat obligatoriu ADN VHB <500 UI/mL în decurs de 28 de zile înainte de inițierea tratamentului de studiu și un tratament anti-VHB standard cu cel puțin 14 zile înainte de începerea studiului și pe durata studiului.

Pacienții au fost, de asemenea, excluși dacă au prezentat ascită moderată sau severă; antecedente de encefalopatie hepatică; HCC fibrolamelar cunoscut; HCC sarcomatoid, colangiocarcinom mixt și HCC; co-infecție activă a VHB și VHC; istoric de boală autoimună; administrarea unui vaccin viu atenuat în decurs de 4 săptămâni înainte de randomizare; administrarea de agenți imunostimulatori sistemici în decurs de 4 săptămâni sau medicamente imunosupresoare sistemice în decurs de 2 săptămâni înainte de randomizare; metastaze cerebrale netratate sau dependente de corticosteroizi. Evaluările tumorale au fost efectuate la fiecare 6 săptămâni în primele 54 de săptămâni după ciclul 1, ziua 1, apoi la fiecare 9 săptămâni după aceea.

Caracteristicile demografice și caracteristicile bolii la momentul inițial ale populației de studiu au fost bine echilibrate între brațele de tratament. Vârsta mediană a fost de 65 de ani (interval: 26 până la 88 de ani) și 83% dintre pacienți au fost bărbați. Majoritatea pacienților erau asiatici (57%) și albi (35%). 40% provin din Asia (cu excepția Japoniei), în timp ce 60% provin din restul lumii. Aproximativ 75% dintre pacienți au prezentat invazie macrovasculară și/sau răspândire extrahepatică și 37% au avut o AFP inițială ≥ 400 ng/mL. Scorul de performanță ECOG la momentul inițial a fost 0 (62%) sau 1 (38%). Principalii factori de risc pentru dezvoltarea HCC au fost infecția cu virusul hepatitei B la 48% dintre pacienți, infecția cu virusul hepatitei C la 22% dintre pacienți și boala non-virală la 31% dintre pacienți. HCC a fost clasificat, conform Clinicii pentru tratarea cancerului hepatic din Barcelona (*Barcelona Clinic Liver Cancer - BCLC*) ca stadiu C la 82% dintre pacienți, stadiul B la 16% dintre pacienți și stadiul A la 3% dintre pacienți.

Obiectivele co-principale de eficacitate au fost SG și SFP-evaluare IRF, utilizând criteriile RECIST v1.1). La momentul analizei primare, pacienții aveau un timp mediu de urmărire a ratei de supraviețuire de 8,6 luni. Datele au demonstrat o îmbunătățire semnificativă statistic a SG și SFP, evaluată de IRF utilizând criteriile RECIST v1.1 cu atezolizumab + bevacizumab comparativ cu sorafenib. O îmbunătățire semnificativă statistic a fost, de asemenea, observată în rata de răspuns obiectiv (RRO) confirmată de IRF utilizând criteriile RECIST v1.1 și HCC utilizând criteriile RECIST modificate (mRECIST). Rezultatele cheie ale eficacității din analiza primară sunt rezumate în Tabelul 21.

O analiză descriptivă actualizată a eficacității a fost efectuată cu o durată mediană de urmărire a supraviețuirii de 15,6 luni. Supraviețuirea globală medie a fost de 19,2 luni (95% ÎI: 17,0, 23,7) în brațul cu atezolizumab + bevacizumab versus 13,4 luni (95% ÎI: 11,4, 16,9) în brațul cu sorafenib cu o RR de 0,66 (95% ÎI: 0,52, 0,85). Durata mediană a SFP evaluată de IRF utilizând criteriile RECIST v1.1 a fost de 6,9 luni (95% ÎI: 5,8, 8,6) în brațul cu atezolizumab + bevacizumab versus 4,3 luni (95% ÎI: 4,0, 5,6) în brațul cu sorafenib cu o RR de 0,65 (95% ÎI: 0,53, 0,81).

RRO, evaluată de IRF utilizând criteriile RECIST v1.1 a fost de 29,8% (95% ÎI: 24,8, 35,0) în brațul cu atezolizumab + bevacizumab și de 11,3% (95% ÎI: 6,9, 17,3) în brațul cu sorafenib. Durata mediană a răspunsului (DR) evaluată de IRF utilizând criteriile RECIST v1.1 la pacienții confirmați cu răspuns a fost de 18,1 luni (95% ÎI: 14,6, NE) în brațul cu atezolizumab + bevacizumab comparativ cu 14,9 luni (95% ÎI: 4,9, 17,0) în brațul cu sorafenib.

Curbele Kaplan-Meier pentru SG (analiza actualizată) și SFP (analiza primară) sunt prezentate în Figurile 21 și, respectiv, 22.

Tabelul 21: Rezumatul privind eficacitatea (IMbrave150 analiza primară)

Criterii cheie de evaluare a eficacității	Atezolizumab + Bevacizumab	Sorafenib
SG	n=336	n=165
Număr de decese (%)	96 (28,6%)	65 (39,4%)
Timp median până la evenimente (luni)	NE	13,2
Î 95%	(NE, NE)	(10,4, NE)
Raport de risc stratificat (Î 95%)	0,58 (0,42, 0,79)	
valoarea p ¹	0,0006	
SG la 6 luni (%)	84,8%	72,3%
SFP evaluată de către IRF, RECIST 1.1	n=336	n=165
Număr de evenimente (%)	197 (58,6%)	109 (66,1%)
Durata mediană a SFP (luni)	6,8	4,3
Î 95%	(5,8, 8,3)	(4,0, 5,6)
Raport de risc stratificat (Î 95%)	0,59 (0,47, 0,76)	
valoarea p ¹	<0,0001	
SFP la 6 luni	54,5%	37,2%
RRO evaluată de către IRF, RECIST 1.1	n=326	n=159
Număr de pacienți confirmați cu răspuns (%)	89 (27,3%)	19 (11,9%)
Î 95%	(22,5, 32,5)	(7,4, 18,0)
valoarea p ²	<0,0001	
Nr. de pacienți cu răspuns complet (%)	18 (5,5%)	0
Nr. de pacienți cu răspuns parțial (%)	71 (21,8%)	19 (11,9%)
Număr de boli stabile (%)	151 (46,3%)	69 (43,4%)
DR evaluată de către IRF, RECIST 1.1	n=89	n=19
Valoarea mediană în luni	NE	6,3
Î 95%	(NE, NE)	(4,7, NE)
Interval (luni)	(1,3+, 13,4+)	(1,4+, 9,1+)
RRO, HCC evaluate de către IRF, mRECIST	n=325	n=158
Număr de pacienți confirmați cu răspuns	108 (33,2%)	21 (13,3%)
Î 95%	(28,1, 38,6)	(8,4, 19,6)
valoarea p ²	<0,0001	
Nr. de pacienți cu răspuns complet (%)	33 (10,2%)	3 (1,9%)
Nr. de pacienți cu răspuns parțial (%)	75 (23,1%)	18 (11,4%)
Număr de boli stabile (%)	127 (39,1%)	66 (41,8%)
DR, HCC evaluate de către IRF, mRECIST	n=108	n=21
Valoarea mediană în luni	NE	6,3
Î 95%	(NE, NE)	(4,9, NE)
Interval (luni)	(1,3+, 13,4+)	(1,4+, 9,1+)

Criterii cheie de evaluare a eficacității	Atezolizumab + Bevacizumab	Sorafenib
[‡] Stratificat în funcție de regiunea geografică (Asia, cu excepția Japoniei versus restul lumii), invazia macrovasculară și/sau răspândirea extrahepatică (prezența vs. absența) și AFP de referință (<400 vs. ≥400 ng/mL) 1. Pe baza testului log-rank stratificat dublu 2. Valoarea nominală p, bazată pe testul dublu Cochran-Mantel-Haenszel + Denotă o valoare cenzurată SFP=supraviețuirea fără progresie; RECIST= Criteriile pentru evaluarea răspunsului în tumorile solide v1.1; HCC mRECIST=Evaluare RECIST modificată pentru carcinomul hepatocelular; Î=interval de încredere; RRO= rata de răspuns obiectiv; DR=durata răspunsului; SG=supraviețuirea generală; NE=nu se poate estima		

Figura 21: Curba Kaplan-Meier pentru SG în cadrul populației ITT (IMbrave150 analiza actualizată)

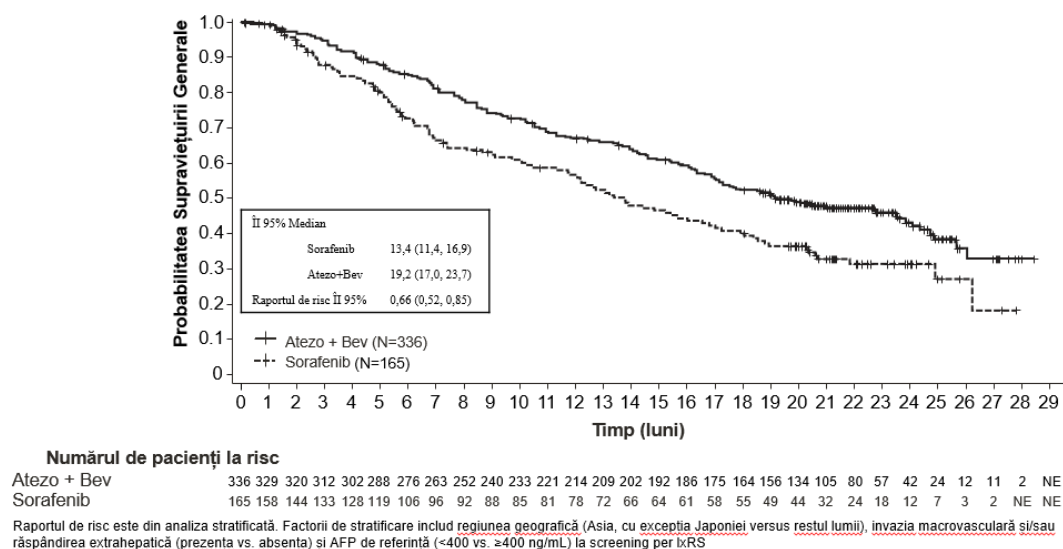
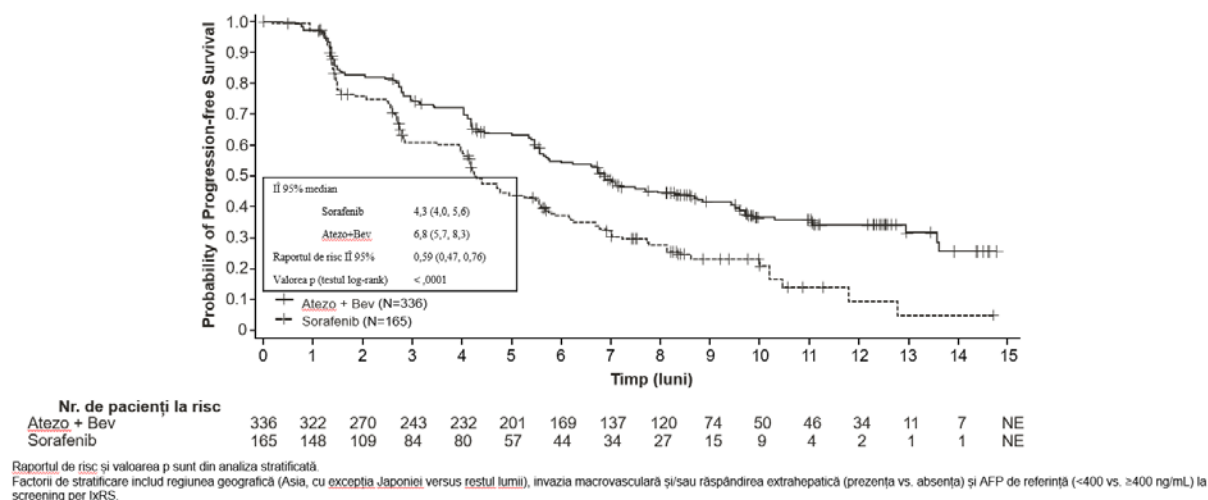


Figura 22: Curba Kaplan-Meier pentru IRF-PFS per RECIST v1.1 în cadrul populației ITT (IMbrave150 analiza primară)



Eficacitatea la vârstnici

Nu au fost observate diferențe generale în ceea ce privește eficacitatea la pacienții cu vârsta ≥ 65 ani și pacienții mai tineri care au fost tratați cu atezolizumab în monoterapie. În studiul IMpower150, vârsta ≥ 65 ani s-a asociat cu un efect diminuat al atezolizumab, la pacienții care au primit atezolizumab în asociere cu carboplatină și paclitaxel.

În studiile IMpower150, IMpower133 și IMpower110, datele pentru pacienții cu vârsta ≥ 75 ani nu sunt suficiente pentru a formula concluzii pentru această populație.

Copii și adolescenți

Un studiu clinic deschis, multicentric, de fază timpurie, a fost efectuat la pacienți copii, adolescenți (< 18 ani, $n=69$) și adulți tineri (18-30 ani, $n=18$) cu tumori solide recidivate sau în progresie, precum și cu limfom Hodgkin și non-Hodgkin, pentru a evalua siguranța și farmacocinetica atezolizumab. Pacienții au fost tratați cu 15 mg/kg atezolizumab administrat intravenos, o dată la 3 săptămâni (vezi pct. 5.2)

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Expunerea la atezolizumab a crescut direct proporțional cu doza pentru intervalul de doze cuprins între 1 mg/kg gc și 20 mg/kg gc incluzând doza fixă de 1200 mg administrată la interval de 3 săptămâni. O analiză populațională care a inclus 472 pacienți a descris farmacocinetica atezolizumab pentru intervalul de doze: 1 până la 20 mg/kg gc, cu un model de dispoziție liniară cu două compartimente, cu eliminare de ordinul întâi. Proprietățile farmacocinetice ale atezolizumab 840 mg administrat intravenos la fiecare 2 săptămâni, ale atezolizumab 1200 mg administrat la fiecare 3 săptămâni și ale atezolizumab 1680 mg administrat la fiecare 4 săptămâni sunt similare; se așteaptă să fie atinse expuneri totale comparabile cu toate aceste trei scheme de dozare. O analiză de farmacocinetică populațională sugerează că starea de echilibru este obținută după 6 până la 9 săptămâni de administrare în doze multiple. Acumularea sistemică în ceea ce privește aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp, concentrația plasmatică maximă și concentrația plasmatică minimă a fost de 1,91, 1,46 și, respectiv, 2,75 ori.

Absorbție

Atezolizumab se administrează sub formă de perfuzie intravenoasă.

Distribuție

O analiză de farmacocinetică populațională indică faptul că, la pacientul tipic, volumul de distribuție în compartimentul central este de 3,28 l și volumul la starea de echilibru este de 6,91 l.

Metabolizare

Metabolizarea atezolizumab nu a fost studiată direct. Anticorpul este eliminat predominant prin catabolism.

Eliminare

Conform unei analize farmacocinetice populaționale, clearance-ul atezolizumab este de 0,200 l/zi și timpul de înjumătățire plasmatică terminal este, în mod obișnuit, de 27 zile.

Grupe speciale de pacienți

Pe baza analizei FC populaționale și a analizei relației expunere-răspuns, vârsta (21-89 ani), regiunea, etnia, insuficiența renală, insuficiența hepatică ușoară, nivelul expresiei PD-L1 sau statusul de performanță ECOG nu au niciun efect asupra farmacocineticii atezolizumab. Greutatea corporală, sexul, statusul pozitiv al AAM, concentrațiile albuminei și încărcătura tumorală au un efect

semnificativ statistic, dar nu relevant din punct de vedere clinic asupra farmacocineticii atezolizumab. Nu se recomandă ajustarea dozei.

Vârstnici

Nu s-au efectuat studii cu atezolizumab la pacienți vârstnici. Efectul vârstei asupra farmacocineticii atezolizumab a fost evaluat într-o analiză de farmacocinetică populațională. Vârsta nu a fost identificată ca fiind o covariabilă semnificativă cu influență asupra farmacocineticii pe baza intervalului de vârstă al pacienților de 21-89 ani (n=472) și vârsta mediană de 62 ani. Nu a fost observată o diferență semnificativă clinic a farmacocineticii atezolizumab între pacienții cu vârstă < 65 ani (n=274), pacienții cu vârstă cuprinsă între 65–75 ani (n=152) și pacienții cu vârstă >75 ani (n=46) (vezi pct. 4.2).

Copii și adolescenți

Rezultatele farmacocinetice dintr-un studiu clinic deschis, multicentric, de fază timpurie, care a fost realizat la pacienți copii, adolescenți (< 18 ani, n=69) și adulți tineri (18-30 ani, n=18), arată că, clearance-ul și volumul de distribuție al atezolizumab au fost comparabile între pacienții copii și adolescenți cărora li s-au administrat atezolizumab 15 mg/kg gc și adulții tineri cărora li s-a administrat atezolizumab 1200 mg o dată la 3 săptămâni, atunci când a fost normalizat în funcție de greutatea corporală, expunerea având tendință de scădere la pacienții copii și adolescenți, proporțional cu scăderea greutății corporale. Aceste diferențe nu au fost asociate cu o scădere a concentrațiilor de atezolizumab sub expunerea terapeutică țintă. Datele pentru copii cu vârstă < 2 ani sunt limitate, astfel că nu se pot stabili concluzii definitive.

Insuficiență renală

Nu s-au efectuat studii speciale cu atezolizumab la pacienți cu insuficiență renală. Într-o analiză de farmacocinetică populațională, nu au fost observate diferențe importante clinic în ceea ce privește clearance-ul atezolizumab la pacienți cu insuficiență renală ușoară (rata de filtrare glomerulară estimată [RFG_e] 60 - 89 ml/min/1,73 m²; n=208) sau moderată (RFG_e 30 - 59 ml/min/1,73 m²; n=116), comparativ cu pacienții cu funcție renală normală (RFG_e mai mare sau egală cu 90 ml/min/1,73 m²; n=140). Doar câțiva pacienți au avut insuficiență renală severă (RFG_e 15 - 29 ml/min/1,73 m²; n=8) (vezi pct. 4.2). Efectul insuficienței renale severe asupra farmacocineticii atezolizumab nu este cunoscut.

Insuficiență hepatică

Nu s-au efectuat studii speciale cu atezolizumab la pacienți cu insuficiență hepatică. Într-o analiză de farmacocinetică populațională, nu au fost observate diferențe importante clinic în ceea ce privește clearance-ul atezolizumab la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară (bilirubina ≤ LSVN și AST > LSVN sau bilirubina > 1,0x până la 1,5x LSVN și orice valoare a AST) sau insuficiență hepatică moderată (bilirubina > 1,5x până la 3x LSVN și orice valoare a AST) comparativ cu pacienții cu o funcție hepatică normală (bilirubina ≤ LSVN și AST ≤ LSVN). Nu sunt disponibile date la pacienți cu insuficiență hepatică severă (bilirubina > 3x LSVN și orice valoare AST). Insuficiența hepatică a fost definită pe baza criteriilor de disfuncție hepatică ale Institutului Național de Cancer – Grupul de lucru pentru insuficiența organelor (NCI- ODWG) (vezi pct. 4.2). Efectul insuficienței hepatice severe (bilirubina ≥ 3x LSVN și orice valori ale AST) asupra farmacocineticii atezolizumab nu este cunoscut.

5.3 Date preclinice de siguranță

Carcinogenitate

Nu s-au efectuat studii privind carcinogenitatea pentru a stabili potențialul carcinogen al atezolizumab.

Mutagenitate

Nu s-au efectuat studii privind mutagenitatea pentru a stabili potențialul mutagen al atezolizumab. Cu toate acestea, nu este de așteptat ca anticorpul monoclonal să modifice ADN-ul sau cromozomii.

Fertilitate

Nu s-au efectuat studii cu atezolizumab privind fertilitatea; cu toate acestea, evaluarea organelor de reproducere masculine și feminine a fost inclusă în studiul privind toxicitatea cronică la maimuțe *cynomolgus*. Administrarea săptămânală a atezolizumab la femelele de maimuță la o valoare estimată a ASC de 6 ori mai mare decât ASC la pacienții cărora li s-a administrat doza recomandată a provocat un model de cicluri menstruale neregulate și absența corpului luteal la nivelul ovarelor, care au fost reversibile. Nu a existat nici un efect asupra organelor de reproducere masculine.

Teratogenitate

Nu s-au efectuat studii cu atezolizumab privind teratogenitatea și asupra funcției de reproducere la animale. Studiile la animale au evidențiat că inhibarea pe calea PD-L1/PD-1 poate duce la respingerea mediată-imun a fătului aflat în dezvoltare, provocând deces fetal. Administrarea atezolizumab poate avea efecte dăunătoare asupra fătului, incluzând letalitate embrio-fetală.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

L-histidină
Acid acetic glacial
Sucroză
Polisorbat 20
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența unor studii de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon nedeschis

3 ani

Soluție diluată

Stabilitatea chimică și fizică în uz a fost demonstrată pentru cel mult 24 de ore la temperaturi $\leq 30\text{ }^{\circ}\text{C}$ și pentru cel mult 30 de zile la $2\text{ }^{\circ}\text{C} - 8\text{ }^{\circ}\text{C}$ din momentul pregătirii.

Din punct de vedere microbiologic, soluția preparată pentru perfuzare trebuie utilizată imediat. Dacă nu este utilizată imediat, perioada de timp și condițiile de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal nu trebuie să depășească 24 ore, la temperaturi de $2\text{ }^{\circ}\text{C} - 8\text{ }^{\circ}\text{C}$ sau 8 ore la temperatura camerei ($\leq 25\text{ }^{\circ}\text{C}$), doar dacă diluarea s-a efectuat în condiții de asepse controlate și validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C).

A nu se congela.

A se ține flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din sticlă de tip I cu dop din cauciuc butilic și un capac detașabil de plastic de culoare gri sau albastru marin, conținând 14 ml sau 20 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Cutie cu un flacon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Tecentriq nu conține niciun conservant antimicrobian sau agenți bacteriostatici și trebuie pregătit de către un profesionist în domeniul sănătății, utilizând o tehnică aseptică pentru a asigura sterilitatea soluțiilor preparate. Pentru prepararea Tecentriq trebuie să se utilizeze un ac și o seringă, ambele sterile.

Prepararea, manipularea și depozitarea în condiții aseptice

La prepararea perfuziei trebuie asigurată manipularea în condiții aseptice. Prepararea trebuie:

- să fie realizată în condiții aseptice de către personal instruit în conformitate cu regulile de bună practică, mai ales în ceea ce privește prepararea în condiții aseptice a medicamentelor cu administrare parenterală.
- să fie efectuată într-o hotă cu flux laminar sau într-o încăpă de siguranță biologică, luând măsuri de precauție standard pentru manipularea substanțelor intravenoase în condiții de siguranță.
- să fie urmată de o depozitare adecvată a soluției preparate pentru perfuzie intravenoasă, pentru a asigura menținerea în condiții aseptice.

A nu se agita.

Instrucțiuni privind diluarea

Pentru doza recomandată de 840 mg: se extrag din flacon paisprezece ml Tecentriq concentrat și se diluează într-o pungă de perfuzie din policlorură de vinil (PVC), poliolefină (PO), polietilenă (PE) sau polipropilenă (PP), conținând soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile.

Pentru doza recomandată de 1200 mg: se extrag din flacon douăzeci ml Tecentriq concentrat și se diluează într-o pungă de perfuzie din policlorură de vinil (PVC), poliolefină (PO), polietilenă (PE) sau polipropilenă (PP), conținând soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile.

Pentru doza recomandată de 1680 mg: se extrag din 2 flacoane de Tecentriq 840 mg concentrat douăzeci și opt ml Tecentriq concentrat și se diluează într-o pungă de perfuzie din policlorură de vinil (PVC), poliolefină (PO), polietilenă (PE) sau polipropilenă (PP), conținând soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile.

După diluare, concentrația finală a soluției diluate trebuie să fie cuprinsă între 3,2 și 16,8 mg/ml.

Punga trebuie întoarsă ușor pentru a amesteca soluția, astfel încât să se evite formarea spumei. După pregătirea soluției perfuzabile, aceasta trebuie administrată imediat (vezi pct. 6.3).

Medicamentele cu administrare parenterală trebuie inspectate vizual pentru a depista prezența particulelor și a modificărilor de culoare înainte de administrare. Dacă se observă prezența particulelor sau a modificărilor de culoare, soluția nu trebuie utilizată.

Nu au fost observate incompatibilități între Tecentriq și pungile pentru perfuzie intravenoasă din PVC, PO, PE sau PP, ale căror suprafețe vin în contact cu medicamentul. În plus, nu au fost observate incompatibilități între membranele filtrului încorporat compus din polietersulfonă sau polisulfonă și seturile de perfuzie și alte instrumente utilizate pentru perfuzare și compuse din PVC, PE, polibutadienă sau polieteruretan. Utilizarea membranelor filtrului încorporat este opțională.

A nu se administra simultan cu alte medicamente, prin aceeași linie de perfuzie.

Eliminarea

Eliminarea Tecentriq în mediul înconjurător trebuie redusă la minim. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Germania

8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1220/001
EU/1/17/1220/002

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 21 Septembrie 2017
Data ultimei reautorizări: 25 Aprilie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tecentriq 1875 mg soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un flacon a 15 ml soluție injectabilă conține atezolizumab 1875 mg.
Fiecare ml de soluție conține 125 mg de atezolizumab.

Atezolizumab este un anticorp monoclonal umanizat de tip IgG1 cu acțiune împotriva ligandului 1 cu rol în controlul morții celulare programate (PD-L1) modificat la nivelul regiunii Fc, produs în celule ovariene de hamster chinezesc prin tehnologie ADN recombinant.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă.

Lichid limpede, incolor până la galben pal. Soluția are un pH de 5,5 - 6,1 și o osmolalitate de 359 - 459 mOsm/kg.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Carcinomul urotelial (CU)

Tecentriq în monoterapie este indicat pentru tratamentul CU local avansat sau metastazat, la pacienți adulți:

- după tratament anterior cu chimioterapie cu săruri de platină, sau
- care nu sunt considerați eligibili pentru tratamentul cu cisplatină și ale căror tumori prezintă un nivel de expresie a PD-L1 $\geq 5\%$ (vezi pct. 5.1).

Cancer bronho-pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC) în stadii incipiente

Tecentriq în monoterapie este indicat ca tratament adjuvant după rezecție completă și chimioterapie cu săruri de platină la pacienții adulți cu NSCLC cu un risc înalt de recurență, ale căror tumori exprimă PD-L1 pe suprafața a $\geq 50\%$ din celulele tumorale (CT) și care nu au NSCLC ALK-pozitiv sau mutații EGFR (vezi pct. 5.1 pentru criteriile de selecție).

NSCLC avansat

Tecentriq în asociere cu bevacizumab, paclitaxel și carboplatină este indicat pentru tratamentul de linia întâi al NSCLC, fără celule scuamoase, metastazat, la pacienți adulți. La pacienții cu NSCLC ALK-pozitiv sau cu mutații EGFR, utilizarea Tecentriq în asociere cu bevacizumab, paclitaxel și carboplatină este indicată numai după eșecul terapiilor țintite corespunzătoare (vezi pct. 5.1).

Tecentriq în asociere cu nab-paclitaxel și carboplatină este indicat pentru tratamentul de linia întâi al NSCLC, fără celule scuamoase, metastazat, la pacienții adulți care nu au NSCLC ALK-pozitiv sau cu mutații EGFR (vezi pct. 5.1).

Tecentriq în monoterapie este indicat pentru tratamentul de linia întâi al NSCLC metastazat, la pacienți adulți ale căror tumori exprimă PD-L1 pe suprafața a $\geq 50\%$ din CT sau pe $\geq 10\%$ din celulele imune care infiltrază tumora (CI) și care nu prezintă NSCLC ALK-pozitiv sau mutații EGFR (vezi pct. 5.1).

Tecentriq în monoterapie este indicat pentru tratamentul de linia întâi al NSCLC avansat, la pacienți adulți care nu sunt considerați eligibili pentru tratamentul cu săruri de platină (vezi pct. 5.1 pentru criteriile de selecție).

Tecentriq în monoterapie este indicat pentru tratamentul NSCLC local avansat sau metastazat, la pacienți adulți, după tratament anterior cu chimioterapie. Pacienților cu NSCLC ALK-pozitiv sau cu mutații ale EGFR trebuie, de asemenea, să li se fi administrat tratamente specifice, înaintea administrării Tecentriq (vezi pct. 5.1).

Cancer bronho-pulmonar cu celule mici (SCLC)

Tecentriq în asociere cu carboplatină și etopozidă, este indicat pentru tratamentul de linia întâi al neoplasmului bronho-pulmonar cu celule mici în stadiu extensiv (*extensive-stage small cell lung cancer*, ES-SCLC), la pacienți adulți (vezi pct. 5.1).

Cancer mamar triplu negativ (TNBC)

Tecentriq în asociere cu nab-paclitaxel, este indicat pentru tratamentul TNBC nerezecabil, local avansat sau metastazat, la pacienți adulți, ale căror tumori prezintă o expresie a PD-L1 $\geq 1\%$ și care nu au primit tratament anterior cu chimioterapie pentru boala metastatică.

Carcinom hepatocelular (HCC)

Tecentriq în asociere cu bevacizumab, este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu HCC avansat sau nerezecabil cărora nu le-a fost administrat anterior tratament sistemic (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Tecentriq trebuie inițiat și supravegheat de medici cu experiență în tratamentul cancerului.

Pacienții tratați în mod curent cu atezolizumab pe cale intravenoasă pot trece la tratamentul cu Tecentriq soluție injectabilă și invers.

Testarea PD-L1 pentru pacienții având CU sau TNBC sau NSCLC

Tecentriq în monoterapie

Dacă este specificat în indicație, selecția pacienților pentru tratament cu Tecentriq pe baza expresiei tumorale PD-L1, trebuie confirmată printr-un test validat (vezi pct. 4.1 și 5.1).

Tecentriq în terapie asociată

Pacienții cu TNBC netratat anterior trebuie selectați pentru tratament pe baza expresiei tumorale PD-L1, confirmată printr-un test validat (vezi pct. 5.1).

Doze

Doza recomandată de Tecentriq soluție injectabilă este de 1875 mg administrată la fiecare trei săptămâni, așa cum este prezentat în Tabelul 1.

Atunci când Tecentriq este administrat în terapie asociată, consultați și informațiile complete de prescriere pentru medicamentele utilizate în asociere (vezi și pct. 5.1).

Tabelul 1: Doza recomandată de Tecentriq pentru administrarea subcutanată

Indicație	Doza recomandată și schema de administrare	Durata tratamentului
Tecentriq în monoterapie		
CU de L1	1 875 mg la fiecare 3 săptămâni	Până la progresia bolii sau până când toxicitatea devine imposibil de gestionat.
NSCLC metastazat de L1		
NSCLC de L1, care nu sunt considerați eligibili pentru tratamentul cu săruri de platină		
NSCLC în stadii incipiente	1 875 mg la fiecare 3 săptămâni	Timp de 1 an, dacă boala nu recidivează sau nu apar toxicități inacceptabile. Administrarea tratamentului pe o durată mai mare de 1 an nu a fost studiată.
CU de L2	1 875 mg la fiecare 3 săptămâni	Până la pierderea beneficiului clinic sau până când toxicitatea devine imposibil de gestionat.
NSCLC de L2		
Tecentriq în terapie asociată		
Tratament de linia 1 pentru NSCLC, fără celule scuamoase, în asociere cu bevacizumab, paclitaxel și carboplatină	Fazele de inducție și de întreținere: 1 875 mg la fiecare 3 săptămâni Tecentriq trebuie administrat primul atunci când se dau în aceeași zi. Faza de inducție pentru administrarea în asociere cu alte medicamente (patru sau șase cicluri): Bevacizumab, paclitaxel și apoi carboplatina sunt administrate la interval de trei săptămâni. Faza de întreținere (fără chimioterapie): Bevacizumab la interval de 3 săptămâni.	Până la progresia bolii sau până când toxicitatea devine imposibil de gestionat. Au fost observate răspunsuri atipice (de exemplu, o progresie inițială a bolii, urmată de reducerea dimensiunii tumorii), atunci când s-a continuat tratamentul cu Tecentriq după progresia bolii. Tratamentul după progresia bolii poate fi luat în considerare la recomandarea medicului.
Tratament de linia 1 pentru NSCLC, fără celule scuamoase, în asociere cu nab-paclitaxel și carboplatină	Fazele de inducție și de întreținere: 1 875 mg la fiecare 3 săptămâni Tecentriq trebuie administrat primul atunci când se dau în aceeași zi. Faza de inducție pentru administrarea în asociere cu alte medicamente (patru sau șase cicluri): nab-paclitaxel și carboplatina sunt administrate în ziua 1; în plus, nab-paclitaxel este administrat în zilele 8 și 15 ale fiecărui ciclu de 3 săptămâni.	Până la progresia bolii sau până când toxicitatea devine imposibil de gestionat. Au fost observate răspunsuri atipice (de exemplu, o progresie inițială a bolii, urmată de reducerea dimensiunii tumorii), atunci când s-a continuat tratamentul cu Tecentriq după progresia bolii. Tratamentul după progresia bolii poate fi luat în considerare la recomandarea medicului.

Indicație	Doza recomandată și schema de administrare	Durata tratamentului
Tratament de linia 1 pentru ES-SCLC, în asociere cu carboplatină și etopozidă	Fazele de inducție și de întreținere: 1 875 mg la fiecare 3 săptămâni Tecentriq trebuie administrat primul atunci când se dau în aceeași zi. Faza de inducție pentru administrarea în asociere cu alte medicamente (patru cicluri): Carboplatina și apoi etopozida sunt administrate în ziua 1; etopozida este, de asemenea administrată în zilele 2 și 3 ale fiecărui ciclu de 3 săptămâni.	Până la progresia bolii sau până când toxicitatea devine imposibil de gestionat. Au fost observate răspunsuri atipice (de exemplu, o progresie inițială a bolii, urmată de reducerea dimensiunii tumorii), atunci când s-a continuat tratamentul cu Tecentriq după progresia bolii. Tratamentul după progresia bolii poate fi luat în considerare la recomandarea medicului.
Tratament de linia 1 pentru TNBC nerezecabil, local avansat sau metastazat, în asociere cu nab-paclitaxel	1 875 mg la fiecare 3 săptămâni Tecentriq trebuie administrat înainte de nab-paclitaxel atunci când se dau în aceeași zi. Doza de nab-paclitaxel administrată este de 100 mg/ m ² în zilele 1, 8 și 15 ale fiecărui ciclu de 28 de zile.	Până la progresia bolii sau până când toxicitatea devine imposibil de gestionat.
HCC avansat sau nerezecabil (HCC), în asociere cu bevacizumab	1875 mg la fiecare 3 săptămâni Tecentriq trebuie administrat înainte de bevacizumab atunci când se dau în aceeași zi. Doza de bevacizumab administrată este de 15 mg/kg greutate corporală (gc) la interval de 3 săptămâni.	Până la pierderea beneficiului clinic sau până când toxicitatea devine imposibil de gestionat.

Doze întârziate sau omise

Dacă o doză de Tecentriq planificată este omisă, aceasta trebuie administrată cât mai curând posibil. Planificarea administrării trebuie modificată pentru a menține un interval adecvat între doze.

Modificările dozei pe durata tratamentului

Nu se recomandă reduceri ale dozei de Tecentriq.

Tabelul 2: Recomandări privind modificarea dozei pentru Tecentriq

Reacții adverse mediate-imun	Severitate	Modificarea tratamentului
Pneumonită	Grad 2	Se amână administrarea Tecentriq Tratamentul poate fi reluat când evenimentul se ameliorează până la Gradul 0 sau Gradul 1, într-un interval de 12 săptămâni și corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg de prednison sau echivalent pe zi
	Grad 3 sau 4	Se oprește definitiv tratamentul cu Tecentriq
Hepatită la pacienții fără carcinom hepatocelular (HCC)	Grad 2: (ALT sau AST > 3 până la 5x limita superioară a valorilor normale [LSVN] <i>sau</i> bilirubina serică $> 1,5$ până la 3x LSVN)	Se amână administrarea Tecentriq Tratamentul poate fi reluat când evenimentul se ameliorează până la gradul 0 sau gradul 1, într-un interval de 12 săptămâni și corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg de prednison sau echivalent pe zi
	Grad 3 sau 4: (ALT sau AST $> 5x$ LSVN <i>sau</i> bilirubina serică $> 3x$ LSVN)	Se întrerupe definitiv tratamentul cu Tecentriq
Hepatita la pacienții cu HCC	Dacă valorile serice ale AST/ALT se încadrează inițial în limitele valorilor normale și apoi crește de la $> 3x$ până la $\leq 10x$ LSVN <i>sau</i> Dacă valorile serice ale AST/ALT sunt inițial > 1 până la $\leq 3x$ LSVN și apoi cresc la $> 5x$ până la $\leq 10x$ LSVN <i>sau</i> Dacă valorile serice ale AST/ALT sunt inițial $> 3x$ până la $\leq 5x$ LSVN și apoi cresc până la $> 8x$ până la $\leq 10x$ LSVN	Se amână administrarea Tecentriq Tratamentul poate fi reluat când evenimentul se ameliorează până la gradul 0 sau gradul 1, într-un interval de 12 săptămâni și corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg de prednison sau echivalent pe zi
	Dacă valorile serice ale AST/ALT cresc până la $> 10x$ LSVN	Se întrerupe definitiv tratamentul cu Tecentriq

Reacții adverse mediate-imun	Severitate	Modificarea tratamentului
	sau valorile serice ale bilirubinei totale cresc până la $> 3 \times$ LSVN	
Colită	Diaree de grad 2 sau 3 (creștere de ≥ 4 scaune/zi peste numărul inițial) sau Colită simptomatică	Se amână administrarea Tecentriq Tratamentul poate fi reluat când evenimentul se ameliorează până la gradul 0 sau gradul 1, într-un interval de 12 săptămâni și corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg de prednison sau echivalent pe zi
	Diaree sau colită de grad 4 (care pune viața în pericol; pentru care este indicată intervenția de urgență)	Se întrerupe definitiv tratamentul cu Tecentriq
Hipotiroidism sau hipertiroidism	Simptomatică	Se amână administrarea Tecentriq <u>Hipotiroidism:</u> Tratamentul poate fi reluat când simptomele sunt controlate cu terapie de substituție hormonală și concentrațiile TSH scad <u>Hipertiroidism:</u> Tratamentul poate fi reluat când simptomele sunt controlate cu un medicament antitiroidian și funcția tiroidiană se îmbunătățește
Insuficiență suprarenală	Simptomatică	Se amână administrarea Tecentriq Tratamentul poate fi reluat când simptomele se ameliorează până la gradul 0 sau gradul 1, într-un interval de 12 săptămâni și corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg de prednison sau echivalent pe zi și pacientul este stabil sub terapie de substituție
Hipofizită	Grad 2 sau 3	Se amână administrarea Tecentriq Tratamentul poate fi reluat când simptomele se ameliorează până la gradul 0 sau gradul 1, într-un interval de 12 săptămâni și corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg de prednison sau echivalent pe zi și pacientul este stabil sub terapie de substituție
	Grad 4	Se oprește definitiv tratamentul cu Tecentriq
Diabet zaharat de tip 1	Hiperglicemie de grad 3 sau 4 (în condiții de repaus alimentar > 250 mg/dl sau $13,9$ mmol/l)	Se amână administrarea Tecentriq Tratamentul poate fi reluat după obținerea controlului metabolic prin terapie de substituție cu insulină

Reacții adverse mediate-imun	Severitate	Modificarea tratamentului
Erupții cutanate tranzitorii/ Reacții adverse cutanate severe	Grad 3 sau suspiciune de Sindrom Stevens-Johnson (SSJ) sau necroliză epidermică toxică (NET) ¹	Se amână administrarea Tecentriq Tratamentul poate fi reluat când simptomele se ameliorează până la gradul 0 sau gradul 1, într-un interval de 12 săptămâni și corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg de prednison sau echivalent pe zi
	Grad 4 sau confirmarea Sindromului Stevens-Johnson (SSJ) sau a necrolizei epidermice toxice (NET) ¹	Se oprește definitiv tratamentul cu Tecentriq
Sindrom miastenic/miastenia gravis, sindrom Guillain-Barré, meningoencefalită și pareză facială	Pareză facială de grad 1 sau 2	Se amână administrarea Tecentriq Tratamentul poate fi reluat când evenimentul este remis complet. Dacă evenimentul nu este remis complet în timpul amânării administrării Tecentriq, se oprește definitiv tratamentul cu Tecentriq.
	Toate gradele de sindrom miastenic/miastenia gravis, sindrom Guillain-Barré și meningoencefalită	Se oprește definitiv tratamentul cu Tecentriq
Mielită	Grad 2, 3, sau 4	Se oprește definitiv tratamentul cu Tecentriq
Pancreatită	Concentrații serice crescute, de grad 3 sau 4, ale amilazei sau lipazei ($> 2 \times$ LSVN) sau pancreatită de grad 2 sau 3	Se amână administrarea Tecentriq Tratamentul poate fi reluat când concentrațiile serice ale amilazei și lipazei se îmbunătățesc până la gradul 0 sau gradul 1, într-un interval de 12 săptămâni sau simptomele de pancreatită s-au remis și corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg de prednison sau echivalent pe zi
	Pancreatită de grad 4 sau orice grad de pancreatită recurentă	Se oprește definitiv tratamentul cu Tecentriq
Miocardită	Grad 2 sau mai mare	Se oprește definitiv tratamentul cu Tecentriq
Nefrită	Grad 2: (valoarea creatininei $> 1,5$ până la $3 \times$ valoarea inițială sau $> 1,5$ până la $3 \times$ LSVN)	Se amână administrarea Tecentriq Tratamentul poate fi reluat când simptomele se ameliorează până la gradul 0 sau gradul 1, într-un interval de 12 săptămâni și corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg de prednison sau echivalent pe zi
	Grad 3 sau 4: (valoarea creatininei $> 3 \times$ valoarea inițială sau $> 3 \times$ LSVN)	Se oprește definitiv tratamentul cu Tecentriq

Reacții adverse mediate-imun	Severitate	Modificarea tratamentului
Miozită	Grad 2 sau 3	Se amână administrarea Tecentriq
	Grad 4 sau grad 3 de miozită recurentă	Se oprește definitiv tratamentul cu Tecentriq
Boli pericardice	Pericardită de grad 1	Se amână administrarea Tecentriq ²
	Grad 2 sau mai mare	Se oprește definitiv tratamentul cu Tecentriq
Limfohistiocitoză hemofagocitară	Suspiciune de limfohistiocitoză hemofagocitară ¹	Se oprește definitiv tratamentul cu Tecentriq
Alte reacții adverse mediate-imun	Grad 2 sau grad 3	Se amână până ce reacțiile adverse se ameliorează până la gradul 0-1, într-un interval de 12 săptămâni și corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg de prednison sau echivalent pe zi.
	Grad 4 sau grad 3 recurent	Se oprește definitiv tratamentul cu Tecentriq (cu excepția endocrinopatiilor care sunt controlate prin tratament de substituție hormonală)
Alte reacții adverse	Severitate	Modificarea tratamentului
Reacții asociate perfuziei	Grad 1 sau 2	Se scade viteza de injectare sau se întrerupe injectarea. Tratamentul poate fi reluat când evenimentul s-a remis
	Grad 3 sau 4	Se oprește definitiv tratamentul cu Tecentriq

ALT = alanin aminotransferaza; AST = aspartat aminotransferaza; LSVN = limita superioară a valorilor normale.

Notă: Toxicitatea trebuie clasificată în conformitate cu versiunea curentă a Criteriilor de Terminologie Comună pentru Evenimente Adverse ale Institutului Național de Cancer (NCI-CTCAE).

¹ Indiferent de severitate

² Efectuați o evaluare cardiacă detaliată pentru a determina etiologia și a o gestiona în mod corespunzător

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Tecentriq la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Datele disponibile în prezent pentru atezolizumab administrat intravenos sunt descrise la pct. 4.8, 5.1 și 5.2, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele și schema terapeutică.

Vârstnici

Pe baza unei analize de farmacocinetică populațională, nu este necesară ajustarea dozelor de Tecentriq la pacienții cu vârsta ≥ 65 ani (vezi pct. 4.8. și 5.1).

Pacienți asiatici

Din cauza incidenței crescute a toxicităților hematologice observate la pacienții asiatici în cadrul studiului IMpower150, se recomandă ca doza inițială de paclitaxel să fie de 175 mg/m², cu administrare la interval de trei săptămâni.

Insuficiență renală

Pe baza unei analize de farmacocinetică populațională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu insuficiență renală ușoară sau moderată (vezi pct. 5.2). Datele provenite de la pacienți cu insuficiență renală severă sunt prea limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienți.

Insuficiență hepatică

Pe baza unei analize de farmacocinetică populațională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. Tecentriq nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 5.2).

Statusul de performanță Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≥ 2

Pacienții cu status de performanță ECOG ≥ 2 au fost excluși din studiile clinice efectuate pentru indicațiile de TNBC, ES-SCLC, din studiile cu indicație de terapie de linia a 2-a pentru CU și HCC (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Mod de administrare

Este important să fie verificate etichetele medicamentului pentru a administra pacientului forma farmaceutică adecvată (intravenoasă sau subcutanată), conform prescrierii.

Tecentriq soluție injectabilă nu este destinată administrării pe cale intravenoasă și trebuie administrată numai prin injectare subcutanată.

Anterior administrării, soluția de Tecentriq soluție injectabilă trebuie scoasă de la frigider și lăsată să ajungă la temperatura camerei. Pentru instrucțiuni privind utilizarea și manipularea Tecentriq soluție injectabilă, consultați punctul 6.6.

Se vor administra 15 ml de Tecentriq soluție injectabilă pe cale subcutanată, în coapsă, pe parcursul a aproximativ 7 minute. Se recomandă utilizarea unui set pentru perfuzie subcutanată (de ex. ac cu aripioare/în fluture). NU se va administra pacientului volumul rezidual din tubulatură.

Locul injectării trebuie alternat numai între coapsa stângă și cea dreaptă. Noile injecții trebuie administrate la distanță de minimum 2,5 cm de locul injectării anterioare și niciodată în zonele în care pielea este roșie, învinețită, sensibilă sau întărită. Pe parcursul tratamentului cu Tecentriq soluție injectabilă este de preferat ca injectarea altor medicamente pentru administrare subcutanată să se facă în locuri diferite.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la atezolizumab sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Reacții adverse mediate-imun

Majoritatea reacțiilor adverse mediate-imun care au apărut pe parcursul tratamentului cu atezolizumab au fost reversibile și abordate terapeutic prin întreruperea tratamentului cu atezolizumab și inițierea corticoterapiei și/sau tratamentului de susținere. Au fost observate reacții adverse mediate-imun care

afectează mai mult de un aparat sau sistem. Reacțiile adverse mediate-imun induse de atezolizumab pot apărea după administrarea ultimei doze de atezolizumab.

În cazul reacțiilor adverse suspectate a fi mediate-imun, trebuie efectuată o evaluare completă pentru a confirma etiologia sau a exclude alte cauze. În funcție de gradul de severitate a reacției adverse, administrarea atezolizumab trebuie amânată și trebuie administrată corticoterapie. După ameliorare până la gradul ≤ 1 , dozele de corticosteroid trebuie scăzute treptat pe parcursul unei perioade de cel puțin 1 lună. Pe baza datelor limitate provenite din studiile clinice efectuate la pacienți ale căror reacții adverse mediate-imun nu au putut fi controlate prin corticoterapie sistemică, poate fi luată în considerare administrarea altor imunosupresoare sistemice.

Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv în cazul recurenței oricărei reacții adverse mediate-imun de grad 3 și în cazul oricărei reacții adverse mediate-imun de grad 4, cu excepția endocrinopatiilor care sunt controlate cu tratament de substituție hormonală (vezi pct. 4.2 și 4.8).

La pacienții cu boală autoimună preexistentă (AID), datele din studiile observaționale sugerează că, riscul de reacții adverse mediate imun apărute în urma tratamentului cu inhibitori ai punctelor de control imunitar poate fi crescut în comparație cu riscul la pacienții fără AID preexistentă. În plus, exacerbările AID asociată au fost frecvente, dar majoritatea au fost ușoare și abordabile din punct de vedere terapeutic.

Pneumonită mediată-imun

În studiile clinice, s-au observat cazuri de pneumonită, inclusiv cazuri letale, în asociere cu atezolizumab (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția semnelor și simptomelor de pneumonită și ar trebui excluse alte cauze decât pneumonita mediată-imun.

Tratamentul cu atezolizumab trebuie amânat în cazul pneumonitei de grad 2 și trebuie inițiat tratamentul cu 1 până la 2 mg/kg greutate corporală (gc)/zi de prednison sau un echivalent. Dacă simptomele se ameliorează până la $\leq$ gradul 1, dozele de corticosteroid trebuie scăzute treptat pe parcursul a ≥ 1 lună. Tratamentul cu atezolizumab poate fi reluat dacă evenimentul se ameliorează până la grad ≤ 1 într-un interval de 12 săptămâni și dacă doza de corticosteroizi a fost redusă la ≤ 10 mg prednison sau un echivalent pe zi. Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv în cazul pneumonitei de grad 3 sau 4.

Hepatită mediată-imun

În studiile clinice, s-au observat cazuri de hepatită, unele dintre acestea cu consecințe letale, în asociere cu atezolizumab (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția semnelor și simptomelor de hepatită.

Aspartat aminotransferaza (AST), alanin aminotransferaza (ALT) și bilirubina trebuie monitorizate înainte de începerea tratamentului, periodic pe durata tratamentului cu atezolizumab și după cum este indicat pe baza evaluării clinice.

Pentru pacienții fără HCC, tratamentul cu atezolizumab trebuie amânat dacă evenimentele de grad 2 (valorile serice ale ALT sau AST > 3 până la $5 \times$ LSVN sau ale bilirubinei $> 1,5$ până la $3 \times$ LSVN) persistă mai mult de 5 până la 7 zile și trebuie inițiat tratamentul cu prednison în doză de 1 până la 2 mg/kg gc/zi sau echivalent. În cazul în care evenimentul se ameliorează până la un grad ≤ 1 , dozele corticoterapiei trebuie scăzute treptat pe parcursul a ≥ 1 lună.

Tratamentul cu atezolizumab poate fi reluat dacă evenimentul se ameliorează până la grad ≤ 1 într-un interval de 12 săptămâni și dozele corticoterapiei au fost reduse până la ≤ 10 mg de prednison sau un echivalent pe zi. Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv în cazul evenimentelor de grad 3 sau grad 4 (valorile serice ale ALT sau AST $> 5,0 \times$ LSVN sau ale bilirubinei $> 3 \times$ LSVN).

În cazul pacienților cu HCC, tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt dacă valorile serice ale ALT sau AST cresc la > 3 până la $\leq 10 \times$ LSVN față de valorile normale inițiale, sau ajung la valori > 5 până la $\leq 10 \times$ LSVN de la valori > 1 LSVN până la $\leq 3 \times$ LSVN la momentul inițial, sau ajung la valori > 8 la $\leq 10 \times$ LSVN de la valori > 3 LSVN la $\leq 5 \times$ LSVN la momentul inițial persistând mai mult de 5 până la 7 zile și trebuie inițiat tratamentul cu prednison în doză de 1 până la 2 mg/kg gc/zi de prednison sau echivalent. În cazul în care evenimentul se ameliorează până la un grad ≤ 1 , dozele corticoterapiei trebuie scăzute treptat pe parcursul a ≥ 1 lună.

Tratamentul cu atezolizumab poate fi reluat dacă evenimentul se ameliorează până la grad ≤ 1 într-un interval de 12 săptămâni și dozele corticoterapiei au fost reduse până la ≤ 10 mg de prednison sau echivalent pe zi. Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv dacă valorile serice ale ALT sau AST cresc până la $> 10 \times$ LSVN sau ale bilirubinei totale cresc $> 3 \times$ LSVN.

Colită mediată-imun

În studiile clinice s-au observat cazuri de diaree sau colită în asociere cu atezolizumab (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția semnelor și simptomelor de colită.

Tratamentul cu atezolizumab trebuie amânat în cazul diareei de grad 2 sau 3 (creștere de ≥ 4 scaune/zi peste numărul inițial) sau al colitei (simptomatică). Trebuie inițiat tratamentul cu prednison în doză de 1 până la 2 mg/kg gc/zi sau echivalent în cazul diareei sau colitei de grad 2, dacă simptomele persistă > 5 zile sau sunt recurente. Trebuie inițiată corticoterapia administrată intravenos (1-2 mg/kg gc/zi de metilprednisolon sau echivalent) în cazul diareei sau colitei de grad 3. Imediat ce simptomele se ameliorează, trebuie început tratamentul cu prednison în doză de 1-2 mg/kg gc/zi sau echivalent. Dacă simptomele se ameliorează la un grad ≤ 1 , corticoterapia trebuie scăzută treptat pe parcursul a ≥ 1 lună. Tratamentul cu atezolizumab poate fi reluat dacă evenimentul se ameliorează până la un grad ≤ 1 într-un interval de 12 săptămâni și dozele de corticosteroid au fost reduse până la ≤ 10 mg de prednison sau echivalent pe zi. Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv în cazul diareei sau colitei de grad 4 (care pune viața în pericol; pentru care este indicată intervenție de urgență). Trebuie luată în considerare potențiala complicație a perforației gastrointestinale asociate cu colita.

Endocrinopatii mediate-imun

În studiile clinice s-au observat hipotiroidism, hipertiroidism, insuficiență suprarenală, hipofizită și diabet zaharat de tip 1, inclusiv cetoacidoză diabetică, în asociere cu atezolizumab (vezi pct. 4.8).

Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția semnelor și simptomelor de endocrinopatii. Funcția tiroidiană trebuie monitorizată înainte de inițierea și periodic pe durata tratamentului cu atezolizumab. Trebuie luată în considerare conduita terapeutică adecvată în cazul pacienților cu valori anormale ale testelor funcției tiroidiene la momentul inițial.

Pacienții asimptomatici care au valori anormale ale testelor funcției tiroidiene pot fi tratați cu atezolizumab. În cazul hipotiroidismului simptomatic, trebuie amânată administrarea atezolizumab și trebuie inițiată terapia de substituție cu hormoni tiroidieni, după cum este necesar. Hipotiroidismul izolat poate fi tratat cu terapie de substituție, fără corticoterapie. În cazul hipertiroidismului simptomatic, trebuie amânată administrarea atezolizumab și trebuie inițiat tratamentul cu un medicament antitiroidian, după cum este necesar. Tratamentul cu atezolizumab poate fi reluat atunci când simptomele sunt controlate și funcția tiroidiană se ameliorează.

În cazul insuficienței suprarenale simptomatice, trebuie amânată administrarea atezolizumab și trebuie inițiată corticoterapia administrată intravenos (1 până la 2 mg/kg gc/zi de metilprednisolon sau echivalent). Imediat ce simptomele se ameliorează, trebuie instituit tratamentul cu prednison în doză de 1-2 mg/kg gc/zi sau echivalent. Dacă simptomele se ameliorează până la grad ≤ 1 , corticoterapia trebuie scăzută treptat pe parcursul a ≥ 1 lună. Tratamentul poate fi reluat dacă evenimentul se ameliorează până la grad ≤ 1 într-un interval de 12 săptămâni și dozele corticoterapiei au fost reduse până la ≤ 10 mg de prednison sau echivalent pe zi și pacientul este stabil sub terapie de substituție (dacă este necesară).

În cazul hipofizitei de grad 2 sau de grad 3, trebuie amânată administrarea atezolizumab și trebuie inițiată corticoterapia pe cale intravenoasă (1 până la 2 mg/kg gc/zi metilprednisolon sau echivalent), precum și tratamentul de substituție hormonală, după cum este necesar. Imediat ce simptomele se ameliorează, trebuie instituit tratamentul cu prednison în doză de 1-2 mg/kg gc/zi sau echivalent. Dacă simptomele se ameliorează până la grad ≤ 1 , dozele corticoterapiei trebuie scăzute treptat pe parcursul a ≥ 1 lună. Tratamentul poate fi reluat dacă evenimentul se ameliorează până la grad ≤ 1 pe parcursul a 12 săptămâni și corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg de prednison sau echivalent pe zi și pacientul este stabil sub terapie de substituție (dacă este necesară). Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv în cazul hipofizitei de grad 4.

Trebuie inițiat tratamentul cu insulină pentru diabetul zaharat de tip 1. În cazul hiperglicemiei de grad ≥ 3 (glicemie în condiții de repaus alimentar > 250 mg/dl sau 13,9 mmol/l), trebuie amânată administrarea atezolizumab. Tratamentul poate fi reluat după ce se obține controlul metabolic cu terapie de substituție cu insulină.

Meningoencefalită mediată-imun

În studiile clinice, s-au observat cazuri de meningoencefalită în asociere cu atezolizumab (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția semnelor și simptomelor de meningită sau encefalită.

Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv în cazul meningitei sau encefalitei de orice grad. Trebuie inițiată corticoterapia administrată intravenos (1 până la 2 mg/kg gc/zi de metilprednisolon sau echivalent). Imediat ce simptomele se ameliorează, trebuie urmat tratamentul cu prednison în doză de 1 până la 2 mg/kg gc/zi sau echivalent.

Neuropatie mediată-imun

La pacienții tratați cu atezolizumab, s-au observat sindrom miastenic/miastenie gravis sau sindrom Guillain-Barré, care pot pune viața în pericol și pareză facială. Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția semnelor și simptomelor de neuropatie motorie și senzitivă.

În studiile clinice cu atezolizumab, s-au observat cazuri de mielită (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția semnelor și simptomelor sugestive de mielită.

Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv în cazul sindromului miastenic/miasteniei gravis sau sindromului Guillain-Barré de orice grad. Trebuie luată în considerare inițierea corticoterapiei sistemice (cu prednison în doză de 1 până la 2 mg/kg gc/zi sau echivalent).

Tratamentul cu atezolizumab trebuie amânat în cazul parezei faciale de grad 1 sau 2 și trebuie luată în considerare inițierea corticoterapiei sistemice (cu prednison în doză de 1 până la 2 mg/kg gc/zi sau echivalent). Tratamentul poate fi reluat doar când evenimentul este remis complet. Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv în cazul parezei faciale de grad 3 sau grad 4, sau orice altă neuropatie care nu s-au remis complet în timpul întreruperii administrării atezolizumab.

Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv în cazul mielitei de grad 2, 3 sau 4.

Pancreatită mediată-imun

În studiile clinice cu atezolizumab, au fost observate cazuri de pancreatită, incluzând creșterea valorilor serice ale amilazei și lipazei (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați atent pentru apariția semnelor și simptomelor sugestive de pancreatită acută.

Tratamentul cu atezolizumab trebuie amânat în cazul creșterilor de grad ≥ 3 ale valorilor serice ale amilazei sau lipazei ($> 2 \times$ LSVN) sau pancreatitei de grad 2 sau 3 și trebuie inițiată corticoterapia administrată intravenos (1 până la 2 mg/kg gc/zi de metilprednisolon sau echivalent). Imediat ce

simptomele se ameliorează, trebuie instituit tratamentul cu prednison în doză de 1 până la 2 mg/kg gc/zi sau echivalent. Tratamentul cu atezolizumab poate fi reluat atunci când valorile serice ale amilazei și lipazei se ameliorează până la grad ≤ 1 într-un interval de 12 săptămâni sau simptomele de pancreatită se remit și dozele corticoterapiei au fost reduse până la ≤ 10 mg pe zi de prednison sau echivalent. Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv în cazul pancreatitei de grad 4 sau al pancreatitei recurente de orice grad.

Miocardită mediată-imun

S-au observat cazuri de miocardită, inclusiv cazuri letale, în asociere cu atezolizumab (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția semnelor și simptomelor de miocardită. Miocardita poate fi, de asemenea, o manifestare clinică a miozitei și trebuie gestionată corespunzător.

Pacienții cu simptome cardiace sau cardiopulmonare trebuie evaluați pentru prezența posibilă a miocarditei, pentru a asigura inițierea măsurilor adecvate într-un stadiu incipient. Dacă este suspectată miocardita, tratamentul cu atezolizumab trebuie amânat, trebuie inițiată imediat corticoterapia sistemică în doză de 1 până la 2 mg/kg gc/zi de prednison sau echivalent și trebuie realizat imediat un consult cardiologic cu proceduri de diagnosticare, conform recomandărilor clinice curente. Odată ce este stabilit diagnosticul de miocardită, tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt permanent în cazul miocarditei de grad ≥ 2 (vezi pct. 4.2).

Nefrită mediată-imun

În studiile clinice cu atezolizumab, au fost observate cazuri de nefrită (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru modificări ale funcției renale.

Tratamentul cu atezolizumab trebuie amânat în cazul apariției nefritei de grad 2 și trebuie luată în considerare inițierea corticoterapiei sistemice cu prednison în doză de 1 până la 2 mg/kg gc/zi sau echivalent. Tratamentul cu atezolizumab poate fi reluat atunci când evenimentul se ameliorează până la $\leq$ Gradul 1, într-un interval de 12 săptămâni și dozele corticoterapiei au fost reduse până la ≤ 10 mg de prednison sau echivalent pe zi. Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv în cazul nefritei de grad 3 sau 4.

Miozită mediată-imun

S-au observat cazuri de miozită, inclusiv cazuri letale, în asociere cu atezolizumab (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția semnelor și simptomelor de miozită. Pacienții cu posibilă miozită trebuie monitorizați pentru apariția semnelor de miocardită.

Dacă un pacient dezvoltă semne și simptome ale miozitei, trebuie implementată monitorizarea atentă și pacientul trimis, fără întârziere, la un specialist pentru evaluare și tratament. Tratamentul cu atezolizumab trebuie amânat în cazul miozitei de grad 2 sau 3 și trebuie inițiat tratamentul cu corticosteroizi (1 până la 2 mg/kg gc/zi de prednison sau echivalent). Dacă simptomele se ameliorează până la $\leq$ gradul 1, dozele corticoterapiei trebuie scăzute treptat conform indicațiilor clinice. Tratamentul cu atezolizumab poate fi reluat dacă evenimentul se ameliorează până la $\leq$ Gradul 1 într-un interval de 12 săptămâni și dacă doza de corticosteroizi a fost redusă la ≤ 10 mg prednison administrat oral sau un echivalent pe zi. Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv în cazul miozitei recurente de grad 4 sau 3, sau când doza de corticosteroizi nu poate fi redusă la echivalentul a ≤ 10 mg de prednison pe zi în interval de 12 săptămâni de la debutul afecțiunii.

Reacții adverse cutanate severe mediate-imun

La pacienții cărora li s-a administrat atezolizumab au fost raportate reacții adverse cutanate severe (RACS) mediate de sistemul imun, inclusiv cazuri de sindrom Stevens-Johnson (SSJ) și necroliză epidermică toxică (NET). Pacienții trebuie monitorizați pentru reacții cutanate severe suspectate, iar alte cauze trebuie excluse. Pentru cazurile de RACS suspectate, pacienții trebuie îndrumați către un medic specialist pentru diagnostic și abordare terapeutică ulterioară.

În funcție de severitatea reacției adverse, administrarea atezolizumab trebuie întreruptă pentru reacții cutanate de gradul 3 și trebuie inițiat tratament cu corticosteroizi sistemici în doză de 1 până la 2 mg/kg gc/zi de prednison sau alt medicament echivalent. Tratamentul cu atezolizumab poate fi reluat, dacă simptomele se ameliorează în 12 săptămâni până la $\leq$ gradul 1, iar doza de corticosteroizi a fost redusă la $\leq$ 10 mg de prednison sau alt echivalent, pe zi. Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt permanent în cazul unor reacții cutanate de gradul 4, fiind necesară administrarea de corticosteroizi.

Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt în cazul suspectării SSJ sau NET. Dacă se confirmă SSJ sau NET, tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt permanent.

Se recomandă prudență la administrarea atezolizumab la un pacient care a prezentat anterior reacții adverse cutanate severe sau care pot pune viața în pericol în timpul tratamentului cu alte medicamente antineoplazice imunostimulatoare.

Boli pericardice mediate-imun

În cazul administrării atezolizumab au fost observate boli ale pericardului, inclusiv pericardită, efuziune pericardică și tamponadă cardiacă, unele dintre acestea cu consecințe letale (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția semnelor și simptomelor clinice de boli pericardice.

Tratamentul cu atezolizumab trebuie amânat în cazul pericarditei suspectate de grad 1 și trebuie inițiată imediat consultarea cardiologică cu echipa de diagnostic în conformitate cu ghidurile clinice actuale. Pentru boli suspectate pericardice de grad ≥ 2 , tratamentul cu atezolizumab trebuie amânat, trebuie imediat începută inițierea corticoterapiei sistemice în doză de 1 până la 2 mg/kg gc/zi de prednison sau echivalent și este necesară inițierea rapidă a consultării cardiologice cu lucrările de diagnosticare, conform recomandărilor clinice curente. Odată ce este stabilit diagnosticul de eveniment de boală pericardică, tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt permanent în cazul bolilor pericardice de grad ≥ 2 (vezi pct. 4.2).

Limfohistiocitoza hemofagocitară

La pacienții cărora li s-a administrat atezolizumab (vezi pct. 4.8), s-a raportat limfohistiocitoză hemofagocitară (LHH), inclusiv cazuri letale. LHH trebuie luată în considerare atunci când manifestarea sindromului de eliberare de citokine este atipică sau prelungită. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor clinice ale LHH. Pentru LHH suspectată, atezolizumab trebuie întrerupt definitiv, iar pacienții trebuie trimiși la un specialist pentru diagnostic și gestionare ulterioară.

Alte reacții adverse mediate-imun

Având în vedere mecanismul de acțiune al atezolizumab, pot apărea alte reacții adverse potențiale mediate-imun, inclusiv cistita neinfecțioasă.

Trebuie evaluate toate reacțiile adverse mediate-imun suspectate, pentru a exclude alte cauze. Pacienții trebuie monitorizați pentru semnele și simptomele reacțiilor adverse mediate-imun și, pe baza severității reacției, trebuie gestionați prin modificări ale tratamentului și corticosteroizi, după cum este indicat clinic (vezi pct. 4.2 și pct. 4.8).

Reacții asociate cu perfuzia

Reacțiile asociate cu perfuzia au fost observate cu atezolizumab (vezi pct. 4.8).

Viteza de injectare trebuie redusă sau injectarea trebuie întreruptă la pacienții cu reacții asociate de grad 1 sau 2. Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv la pacienții cu reacții de grad 3 sau 4 asociate perfuziei. Pacienții cu reacții de grad 1 sau 2 asociate perfuziei pot continua tratamentul

cu atezolizumab sub monitorizare atentă; poate fi luată în considerare premedicația cu antipiretic și antihistaminice.

Măsuri de precauție specifice bolii

Utilizarea atezolizumab în asociere cu bevacizumab, paclitaxel și carboplatină în NSCLC fără celule scuamoase, metastazat

Înainte de a iniția tratamentul, medicii trebuie să analizeze cu atenție riscurile combinate ale schemei de terapie cu cele patru medicamente, atezolizumab, bevacizumab, paclitaxel și carboplatină (vezi pct. 4.8).

Utilizarea atezolizumab în asociere cu nab-paclitaxel în tratamentul TNBC metastazat

Neutropenia și neuropatia periferică care apar în timpul tratamentului cu atezolizumab și nab-paclitaxel pot fi reversibile la întreruperea nab-paclitaxel. Medicii trebuie să consulte Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) pentru precauțiile specifice și contraindicațiile acestui medicament.

Utilizarea atezolizumab în CU la pacienții netratați anterior care nu sunt considerați eligibili pentru tratamentul cu cisplatină

Caracteristicile inițiale și de prognostic ale bolii la populația din cohorta 1 a studiului IMvigor210 au fost, în general, comparabile cu cele ale pacienților din clinică care nu ar fi considerați eligibili pentru tratamentul cu cisplatină, dar ar fi eligibili pentru chimioterapia asociată pe bază de carboplatină. Nu există date suficiente pentru subgrupa de pacienți care nu ar fi eligibili pentru chimioterapie; prin urmare, atezolizumab trebuie utilizat cu precauție la acești pacienți, după evaluare individuală atentă a raportului dintre potențialele riscuri și beneficii.

Utilizarea atezolizumab în asociere cu bevacizumab, paclitaxel și carboplatină

Pacienții cu NSCLC la care examinarea imagistică a evidențiat clar infiltrarea neoplazică a vaselor toracice mari sau cavitația leziunilor pulmonare au fost excluși din studiul clinic pivot IMpower150 după ce au fost înregistrate mai multe cazuri de hemoragie pulmonară letală, care este un factor de risc cunoscut al tratamentului cu bevacizumab.

În absența datelor, atezolizumab trebuie utilizat cu precauție la aceste categorii de pacienți după evaluarea atentă a raportului beneficiu-risc pentru fiecare pacient.

Utilizarea atezolizumab în asociere cu bevacizumab, paclitaxel și carboplatină la pacienții EGFR+, cu NSCLC, care au prezentat progresia bolii sub tratament cu erlotinib+bevacizumab

În studiul IMpower150, nu există date cu privire la eficacitatea atezolizumab în asociere cu bevacizumab, paclitaxel și carboplatină la pacienții EGFR+, care au prezentat anterior progresia bolii sub tratamentul cu erlotinib+bevacizumab.

Utilizarea atezolizumab în asociere cu bevacizumab în HCC

Datele de la pacienții cu HCC cu boală hepatică clasa Child-Pugh B cărora li s-a administrat atezolizumab în asociere cu bevacizumab sunt foarte limitate și în prezent nu sunt disponibile date la pacienții cu HCC cu boală hepatică clasa Child-Pugh C.

Pacienții tratați cu bevacizumab prezintă un risc crescut de hemoragie și au fost raportate cazuri de hemoragie gastro-intestinală severă, inclusiv evenimente letale, la pacienții cu HCC cărora li s-a administrat atezolizumab în asociere cu bevacizumab. La pacienții cu HCC, screening-ul și tratamentul ulterior al varicelor esofagiene trebuie efectuat conform practicii clinice înainte de începerea tratamentului combinat cu atezolizumab și bevacizumab. Bevacizumab trebuie întrerupt

definitiv la pacienții care prezintă sângerări de gradul 3 sau 4 asociat tratamentului combinat. Vă rugăm să consultați Rezumatul caracteristicilor produsului bevacizumab.

Diabetul zaharat poate apărea în timpul tratamentului cu atezolizumab în asociere cu bevacizumab. Medicii trebuie să monitorizeze nivelul glicemiei înainte și periodic în timpul tratamentului cu atezolizumab în asociere cu bevacizumab, așa cum este indicat clinic.

Utilizarea atezolizumab în monoterapie pentru tratamentul de linia întâi al NSCLC metastazat

Medicii trebuie să ia în considerare debutul întârziat al efectelor atezolizumab, înainte de a iniția tratamentul de linia întâi în monoterapie la pacienți cu NSCLC. S-a observat o incidență mai mare a deceselor în primele 2,5 luni de la randomizare, urmată de un beneficiu în ceea ce privește supraviețuirea pe termen lung în cazul tratamentului cu atezolizumab, comparativ cu chimioterapia. Nu s-a putut identifica niciun factor specific asociat cu decesele premature (vezi pct. 5.1).

Pacienți excluși din studiile clinice

Au fost excluși din studiile clinice pacienții cu următoarele afecțiuni: boală autoimună în antecedente, pneumonită în antecedente, metastaze cerebrale active, SP ECOG ≥ 2 (excepție pentru pacienții cu NSCLC avansat, care nu sunt considerați eligibili pentru tratamentul pe bază de săruri de platină), infecție cu HIV, hepatită B sau hepatită C (pentru pacienții fără HCC), boală cardiovasculară semnificativă și pacienți cu funcție hematologică și a organelor țintă inadecvată. Pacienții cărora li s-a administrat un vaccin cu virus viu atenuat în ultimele 28 zile înainte de înrolare; medicamente imunostimulatoare pe cale sistemică în ultimele 4 săptămâni sau medicamente imunosupresoare pe cale sistemică în ultimele 2 săptămâni înainte de înrolarea în studiu; antibiotice terapeutice orale sau administrate intravenos în decurs de 2 săptămâni înainte de inițierea tratamentului de studiu au fost excluși din studiile clinice.

Cardul pacientului

Medicul prescriptor trebuie să discute cu pacientul riscurile terapiei cu Tecentriq. Pacientului i se va înmâna Cardul pacientului și i se va recomanda să îl aibă întotdeauna asupra sa.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii dedicate cu atezolizumab privind interacțiunile farmacocinetice. Deoarece atezolizumab este eliminat din circulație prin catabolism, nu sunt de așteptat interacțiuni medicamentoase metabolice.

Trebuie evitată utilizarea de corticosteroizi sistemici sau imunosupresoare sistemice înainte de începerea tratamentului cu atezolizumab din cauza potențialului de interferență cu activitatea farmacodinamică și eficacitatea atezolizumab. Cu toate acestea, se pot utiliza corticosteroizii sistemici sau alte medicamente imunosupresoare pentru tratamentul reacțiilor adverse mediate-imun după începerea tratamentului cu atezolizumab (vezi pct. 4.4).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace pe durata tratamentului cu atezolizumab și timp de 5 luni după finalizarea acestuia.

Sarcina

Nu există date provenite din utilizarea atezolizumab la femeile gravide. Nu s-au efectuat studii cu atezolizumab privind dezvoltarea și funcția de reproducere. Studiile la animale efectuate la modele murine de sarcină au evidențiat că inhibarea căii PD-L1/PD-1 poate duce la respingerea mediată-imun

a fătului în dezvoltare, provocând deces fetal (vezi pct. 5.3). Aceste rezultate indică un risc potențial, pe baza mecanismului de acțiune, sugerând că administrarea atezolizumab în timpul sarcinii poate avea efecte dăunătoare asupra fătului, incluzând rate crescute de avort și naștere de feți decedați.

Este cunoscut faptul că imunoglobulinele umane G1 (IgG1) traversează bariera placentară, iar atezolizumab este o IgG1; prin urmare, este posibil ca atezolizumab să se transmită de la mamă la fătul în dezvoltare.

Atezolizumab nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care starea clinică a femeii impune tratament cu atezolizumab.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă atezolizumab se excretă în laptele uman. Atezolizumab este un anticorp monoclonal și este de așteptat să fie prezent în primul lapte și ulterior în cantități mai mici. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe tratamentul cu Tecentriq, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date privind efectele posibile ale atezolizumab asupra fertilității. Nu s-au efectuat studii cu atezolizumab privind efecte toxice asupra dezvoltării și funcției de reproducere; cu toate acestea, pe baza unui studiu cu durată de 26 săptămâni privind toxicitatea după doze repetate, atezolizumab a avut un efect asupra ciclului menstrual, la o ASC estimată de aproximativ 6 ori ASC la pacienții tratați cu doza recomandată și acest efect a fost reversibil (vezi pct. 5.3). Nu au existat efecte asupra organelor de reproducere masculine.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Tecentriq are o influență minoră asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienții care prezintă fatigabilitate trebuie sfătuiți să nu conducă vehicule și să nu folosească utilaje până la dispariția simptomelor (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Siguranța atezolizumab administrat în monoterapie, se bazează pe datele cumulate de la 5039 pacienți cu diverse tipuri de tumori, la care s-a administrat atezolizumab intravenos și 247 pacienți cu NSCLC la care s-a administrat atezolizumab subcutanat. Cele mai frecvente reacții adverse ($> 10\%$) au fost fatigabilitatea (29,3%), scăderea apetitului alimentar (20,1%), erupția cutanată tranzitorie (19,7%), greața (18,8%), tusea (18,2%), diareea (18,1%), pirexia (17,9%), dispneea (16,6%), artralgie (16,2%), pruritul (13,3%), astenia (13%), durerea de spate (12,2%), vărsăturile (11,7%), infecțiile la nivelul tractului urinar (11,0%) și cefaleea (10,2%).

Siguranța administrării atezolizumab intravenos în asociere cu alte medicamente, a fost evaluată la 4535 de pacienți cu diverse tipuri de tumori. Cele mai frecvente reacții adverse ($\geq 20\%$) au fost anemia (36,8%), neutropenia (36,6%), greața (35,5%), fatigabilitatea (33,1%), alopecia (28,1%), erupțiile cutanate tranzitorii (27,8%), diareea (27,6%), trombocitopenia (27,1%), constipația (25,8%), scăderea apetitului alimentar (24,7%) și neuropatia periferică (24,4%).

Profilul de siguranță al Tecentriq soluție injectabilă a fost în general similar cu profilul de siguranță cunoscut al formei farmaceutice cu administrare intravenoasă, fiind înregistrată în plus o reacție adversă reprezentată de reacția la locul injectării (4,5% în brațul de tratament cu Tecentriq soluție injectabilă, comparativ cu 0% în cel cu atezolizumab intravenos).

Utilizarea atezolizumab ca tratament adjuvant pentru NSCLC

Profilul de siguranță a atezolizumab ca tratament adjuvant la pacienții cu cancer bronho-pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC) (IMpower010) a fost în general concordant cu profilul de siguranță general al utilizării în monoterapie la pacienții cu cancer avansat. Cu toate acestea, incidența reacțiilor adverse mediate-imun la administrarea de atezolizumab în studiul IMpower010 a fost de 51,7% comparativ cu 38,4% la populația cumulată a pacienților tratați în monoterapie pentru cancer avansat. Nu au fost identificate reacții adverse noi mediate-imun în tratamentul adjuvant.

Utilizarea atezolizumab în asociere cu bevacizumab, paclitaxel și carboplatină

În studiul pentru tratamentul de primă linie al NSCLC (IMpower150), o frecvență generală mai mare a evenimentelor adverse a fost observată la schema de terapie cu patru medicamente, atezolizumab, bevacizumab, paclitaxel și carboplatină, comparativ cu utilizarea de atezolizumab, paclitaxel și carboplatină, inclusiv evenimente de Gradul 3 și 4 (63,6% comparativ cu 57,5%), evenimente de Gradul 5 (6,1% comparativ cu 2,5%), evenimente adverse de interes deosebit pentru atezolizumab (52,4% comparativ cu 48%), precum și evenimente adverse care au dus la retragerea oricărui tratament de studiu (33,8% comparativ cu 13,3%). La pacienții cărora li s-a administrat atezolizumab în asociere cu bevacizumab, paclitaxel și carboplatină a fost raportată o creștere ($\geq 5\%$ diferență) a incidenței unor simptome precum greață, diaree, stomatită, oboseală, pirexie, inflamație a mucoasei, scădere a apetitului alimentar, scădere în greutate, hipertensiune arterială și proteinurie. Alte evenimente adverse semnificative din punct de vedere clinic care au fost observate cu o frecvență mai mare în brațul de tratament cu atezolizumab, bevacizumab, paclitaxel și carboplatină au fost epistaxis, hemoptizie, accident vascular cerebral, inclusiv evenimente letale.

Detalii suplimentare cu privire la reacțiile adverse grave sunt prezentate la punctul 4.4.

Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse (RA) sunt enumerate în funcție de clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe (ASO) și în funcție de frecvență în Tabelul 3, pentru atezolizumab (intravenos și subcutanat) administrat în monoterapie sau în terapie asociată. Reacții adverse cunoscute că survin la administrarea separată a atezolizumab sau a schemelor de chimioterapie, pot apărea în timpul tratamentului cu aceste medicamente în asociere, chiar dacă aceste reacții nu au fost raportate în studiile clinice cu terapie asociată. Au fost utilizate următoarele categorii de frecvențe: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 3: Rezumatul reacțiilor adverse apărute la pacienți tratați cu atezolizumab

Atezolizumab în monoterapie		Atezolizumab în terapia asociată
Infecții și infestări		
Foarte frecvente	infecție la nivelul tractului urinar ^a	infecție pulmonară ^b
Frecvente		septicemie ^{aj}
Tulburări hematologice și limfatice		
Foarte frecvente		anemie, trombocitopenie ^d , neutropenie ^e , leucopenie ^f
Frecvente	trombocitopenie ^d	limfopenie ^g
Rare	limfohistiocitoză hemofagocitară	limfohistiocitoză hemofagocitară
Tulburări ale sistemului imunitar		
Frecvente	reacție asociată perfuziei ^h	reacție asociată perfuziei ^h
Tulburări endocrine		
Foarte frecvente		hipotiroidism ⁱ
Frecvente	hipotiroidism ⁱ , hipertiroidism ^j	hipertiroidism ^j
Mai puțin frecvente	diabet zaharat ^k , insuficiență suprarenală ^l , hipofizită ^m	hipofizită ^m
Tulburări metabolice și de nutriție		
Foarte frecvente	scădere a apetitului alimentar	scădere a apetitului alimentar
Frecvente	hipopotasemie ^{ae} , hiponatremie ^{af} , hiperglicemie	hipopotasemie ^{ae} , hiponatremie ^{af} , hipomagneziemie ⁿ
Tulburări ale sistemului nervos		
Foarte frecvente	cefalee	neuropatie periferică ^o , cefalee
Frecvente		sincopă, amețeli
Mai puțin frecvente	sindrom Guillain-Barré ^p , meningoencefalită ^q	
Rare	sindrom miastenic ^r , pareză facială, mielită	pareză facială
Tulburări oculare		
Rare	uveită	
Tulburări cardiace		
Frecvente	boli pericardice ^{ao}	
Mai puțin frecvente		boli pericardice ^{ao}
Rare	miocardită ^s	
Tulburări vasculare		
Foarte frecvente		hipertensiune arterială ^{ai}
Frecvente	hipotensiune arterială	

Atezolizumab în monoterapie		Atezolizumab în terapia asociată
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		
Foarte frecvente	dispnee, tuse	dispnee, tuse, rinofaringită ^{am}
Frecvente	pneumonită ^t , hipoxie ^{ag} , rinofaringită ^{am}	disfonie
Tulburări gastro-intestinale		
Foarte frecvente	greață, vărsături, diaree ^u	greață, vărsături, diaree ^u , constipație
Frecvente	colită ^v , durere abdominală, disfagie, durere orofaringiană ^w , xerostomie	stomatită, disgeuzie, colită ^v
Mai puțin frecvente	pancreatită ^x	
Rare	boală celiacă	boală celiacă
Tulburări hepatobiliare		
Frecvente	creștere a valorii plasmatice a AST, creștere a valorii plasmatice a ALT, hepatită ^y	creștere a valorii plasmatice a AST, creștere a valorii plasmatice a ALT
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		
Foarte frecvente	erupții cutanate tranzitorii ^z , prurit	erupții cutanate tranzitorii ^z , prurit, alopecie ^{ah}
Frecvente	xerodermie ^{aq}	
Mai puțin frecvente	reații adverse cutanate severe ^{ak} , psoriazis ^{an} , afecțiuni lichenoidale ^{ar}	reații adverse cutanate severe ^{ak} , psoriazis ^{an}
Rare	pemfigoid	pemfigoid, afecțiuni lichenoidale ^{ar}
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		
Foarte frecvente	artralgie, dursalgie	artralgie, durere musculo-scheletică ^{aa} , dursalgie
Frecvente	durere musculo-scheletală ^{aa}	
Mai puțin frecvente	miozită ^{ab}	
Tulburări renale și ale căilor urinare		
Frecvente	creștere a valorii creatininei sanguine ^c	proteinurie ^{ac} , creștere a valorii creatininei sanguine ^c
Mai puțin frecvente	nefrită ^{ad}	
Cu frecvență necunoscută	cistită neinfecțioasă ^{al}	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		
Foarte frecvente	febră, fatigabilitate, astenie	febră, fatigabilitate, astenie, edem periferic
Frecvente	simptome asemănătoare gripei, frisoane, reacție la locul injectării ^{ap}	

Atezolizumab în monoterapie		Atezolizumab în terapia asociată
Investigații diagnostice		
Frecvente		creștere a valorii fosfatazei alcaline sanguine
Mai puțin frecvente	creștere a valorii sanguine a creatinfosfokinazei	

^a Include raportările de infecție la nivelul tractului urinar, cistită, pielonefrită, infecție de tract urinar cu *Escherichia Coli*, infecție bacteriană la nivelul tractului urinar, infecție renală, pielonefrită acută, pielonefrită cronică, pielită, abces renal, infecție de tract urinar cu streptococ, uretrită, infecție fungică de tract urinar, infecție de tract urinar cu *Pseudomonas*.

^b Include raportările de pneumonie, bronșită, infecție a tractului respirator inferior, revărsat pleural infecțios, traheobronșită, pneumonie atipică, abces pulmonar, exacerbări infecțioase ale bolii pulmonare obstructive cronice, pneumonie paracanceroasă, piopneumotorax, infecție pleurală, pneumonie postprocedurală.

^c Include raportările de creștere a valorii creatininei sanguine, hipercreatinemie.

^d Include raportările de trombocitopenie și scădere a numărului de trombocite.

^e Include raportările de neutropenie, număr scăzut de neutrofile, neutropenie febrilă, sepsis neutropenic, granulocitopenie.

^f Include raportările de scădere a numărului de leucocite și leucopenie.

^g Include raportările de limfopenie, scădere a numărului de limfocite.

^h Include raportările privind reacția legată de perfuzie, sindromul de eliberare de citokine, hipersensibilitate, anafilaxie.

ⁱ Include raportările de rezultate pozitive la testarea pentru anticorpi anti-tiroidieni, hipotiroidism autoimun, tiroidită autoimună, valori serice scăzute ale hormonului de stimulare tiroidiană, valori serice crescute ale hormonului de stimulare tiroidiană, sindromul bolii eutiroidiene, gușă, hipotiroidism, hipotiroidism mediat imun, tiroidita mediată-imun, mixedem, hipotiroidism primar, tulburări ale tiroidei, valori scăzute ale hormonului tiroidian, valori anormale ale testelor funcției tiroidiene, tiroidită, tiroidită acută, valori scăzute ale tiroxinei, valori scăzute ale tiroxinei libere, valori crescute ale tiroxinei libere, valori crescute ale tiroxinei, valori scăzute ale tri-iodotironinei, valori crescute ale tri-iodotironinei, valori anormale ale tri-iodotironinei libere, valori scăzute ale tri-iodotironinei libere, valori crescute ale tri-iodotironinei libere, tiroidită silențioasă.

^j Include raportările de hipertiroidism, boală Basedow, oftalmopatie endocrină, exoftalmie.

^k Include raportările de diabet zaharat, diabet zaharat tip 1, cetoacidoză diabetică, cetoacidoză.

^l Include raportările de insuficiență suprarenală, valori serice scăzute ale corticotropinei, deficit de glucocorticoizi, insuficiență suprarenală primară, insuficiență suprarenală secundară.

^m Include raportările de hipofizită, hipopituitarism, insuficiență suprarenală secundară, tulburări de reglare a temperaturii.

ⁿ Include raportările de hipomagneziemie, scădere a valorii magneziului sanguin.

^o Include raportările de neuropatie periferică, neuropatie autoimună, neuropatie periferică senzitivă, polineuropatie, herpes zoster, neuropatie periferică motorie, amiotrofie nevralgică, neuropatie periferică senzitivo-motorie, neuropatie toxică, neuropatie axonală, plexopatie lombosacrală, neuropatie artropatică, infecție la nivelul nervilor periferici, nevrită, neuropatie mediată-imun.

^p Include raportările de sindrom Guillain-Barré, paralizie flască ascendentă, polineuropatie demielinizantă.

^q Include raportările de encefalită, encefalită autoimună, meningită, meningită aseptică, fotofobie.

^r Include raportările de miastenia gravis.

^s Include raportările de miocardită, miocardită autoimună și miocardită mediată-imun.

^t Include raportările de pneumonită, infiltrare pulmonară, bronșiolită, boală pulmonară mediată-imun, pneumonită mediată-imun, boală pulmonară interstițială, alveolită, opacitate pulmonară, fibroză pulmonară, toxicitate pulmonară, pneumonită de iradiere.

^u Include raportările de diaree, urgență de defecare, peristaltism accelerat, hipermotilitate gastro-intestinală.

^v Include raportările de colită, colită autoimună, colită ischemică, colită microscopică, colită ulcerativă, colită de deviere a tranzitului, colită eozinofilică, enterocolită mediată-imun.

^w Include raportările de durere orofaringiană, disconfort orofaringian, iritație în gât.

^x Include raportările de pancreatită autoimună, pancreatită, pancreatită acută, creștere a valorii plasmatică a lipazei, creștere a valorii plasmatică a amilazei.

^y Include raportările de ascită, hepatită autoimună, hepatocitoliză, hepatită, hepatită acută, hepatită toxică, hepatotoxicitate, hepatită mediată-imun, tulburări hepatice, afectare hepatică indusă de medicamente, insuficiență hepatică, steatoză hepatică, leziune hepatică, afectare hepatică, varice esofagiene sângerânde, varice esofagiene, peritonită bacteriană spontană.

^z Include raportările de acnee, vezicule, dermatită, dermatită acneiformă, dermatită alergică, erupție indusă de medicament, eczemă, eczemă infectată, eritem, eritem al pleoapei, erupție cutanată tranzitorie la nivelul pleoapei, erupție fixă, foliculită, furunculoză, dermatită palmară, dermatită mediată-imun, vezicule la nivelul buzelor, vezicule sanguinolente în cavitatea bucală, sindrom de eritrodisestezie palmo-plantară, pemfigoid, erupții cutanate tranzitorii, erupții cutanate eritematoase, erupții cutanate maculare, erupții cutanate maculo-papuloase, erupții cutanate papuloase, erupții cutanate de tip morbiliform, erupții papulo-scuamoase, erupții cutanate pruriginoase, erupții cutanate pustuloase, erupții cutanate veziculare, dermatită scrotală, dermatită seboreică, exfoliere cutanată, toxicitate cutanată, ulcer cutanat, erupție cutanată la locul de acces vascular.

^{aa} Include raportările de durere musculo-scheletică, mialgie, dureri osoase.

^{ab} Include raportările de miozită, rabdomioliză, polimialgie reumatică, dermatomiozită abces muscular, mioglobulinurie, miopatie, polimiozită.

^{ac} Include raportările de proteinurie, prezența proteinelor în urină, hemoglobinurie, anomalii urinare, sindrom nefrotic, albuminurie.

^{ad} Include raportările de nefrită, nefrită autoimună, purpură Henoch-Schonlein, nefrită Henoch-Schonlein, glomerulonefrită paraneoplazică, nefrită tubulo-interstițială.

^{ae} Include raportările de hipopotasemie, scădere a valorii potasiului sanguin.

^{af} Include raportările de hiponatremie, scădere a valorii sodiului sanguin.

^{ag} Include raportările de hipoxie, scădere a saturației de oxigen, scădere a PO₂.

^{ah} Include raportările de alopecie, madaroză, alopecie areată, alopecie totală, hipotricoză.

^{ai} Include raportările de hipertensiune arterială, tensiune arterială crescută, criză hipertensivă, tensiune arterială sistolică crescută, hipertensiune diastolică, tensiune arterială inadecvat controlată, retinopatie hipertensivă, hipertensiune arterială esențială, hipertensiune ortostatică.

^{aj} Include raportările de septicemie, șoc septic, urosepticemie, septicemie neutropenică, septicemie pulmonară, septicemie bacteriană, septicemie cauzată de klebsiella, septicemie abdominală, septicemie cauzată de candida, septicemie cauzată de escherichia, septicemie cu pseudomonas, septicemie stafilococică.

^{ak} Include raportările de dermatită buloasă, erupție exfoliativă, eritem poliform, dermatită exfoliativă, dermatită exfoliativă generalizată, erupție cutanată toxică, sindromul Stevens-Johnson, reacție adversă la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice, necroliză epidermică toxică, vasculită cutanată.

^{al} Include raportările de cistită neinfecțioasă și cistită mediată-imun.

^{am} Include raportările de rinofaringită, congestie nazală și rinoree.

^{an} Include raportările de psoriazis, dermatită psoriaziformă.

^{ao} Include raportările de pericardită, efuziune pericardică, tamponadă cardiacă și pericardită constrictivă.

^{ap} Raportată într-un studiu din afara setului de date cumulate (privind administrarea subcutanată).

Frecvența se bazează pe expunerea la Tecentriq soluție injectabilă din studiile IMscin001 și IMscin002 și include cazurile raportate de reacție la locul injectării, durere la locul injectării, eritem la locul injectării și reacție cutanată tranzitorie la locul injectării.

^{aq} Include raportările de xerodermie.

^{aq} Include raportările de keratoză lichenoidă, lichen scleros și lichen plan.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Datele de mai jos reflectă informațiile cu privire la reacțiile adverse semnificative pentru atezolizumab administrat în monoterapie în cadrul studiilor clinice (vezi pct. 5.1). Sunt prezentate detalii referitoare la reacțiile adverse semnificative pentru atezolizumab la administrarea în asociere, în cazurile în care au fost observate diferențe clinic relevante comparativ cu administrarea atezolizumab în monoterapie. Recomandările privind conduita terapeutică pentru aceste reacții adverse sunt descrise la pct. 4.2 și 4.4.

Pneumonită mediată-imun

Pneumonita a survenit la 3,0% (151/5039) dintre pacienții tratați cu atezolizumab în monoterapie. Dintre acești pacienți, trei au prezentat evenimente letale. Intervalul de timp median până la debut a fost de 3,7 luni (interval: 3 zile până la 29,8 luni). Durata mediană a fost de 1,7 luni (interval: 0 zile până la 27,8+ luni; + denotă o valoare censurată). Pneumonita a condus la oprirea tratamentului cu atezolizumab la 41 pacienți (0,8%). Pneumonita care a necesitat administrarea de corticoterapie a survenit la 1,8% (92/5039) dintre pacienții tratați cu atezolizumab în monoterapie.

Hepatită mediată-imun

Hepatita a survenit la 1,7% (88/5039) dintre pacienții tratați cu atezolizumab în monoterapie. Dintre cei 88 de pacienți, trei au prezentat evenimente letale. Intervalul de timp median până la debut a fost de 1,4 luni (interval: 0 zile până la 26,3 luni). Durata mediană a fost de 1 lună (interval: 0 zile până la 52,1+ luni; + denotă o valoare censurată). Hepatita a dus la oprirea tratamentului cu atezolizumab la 46 pacienți (0,9%). Hepatita care a necesitat administrarea de corticoterapie a survenit la 2,6% (130/5039) dintre pacienții tratați cu atezolizumab în monoterapie.

Colită mediată-imun

Colita a survenit la 1,2% (62/5039) dintre pacienții tratați cu atezolizumab în monoterapie. Intervalul de timp median până la debut a fost de 4,5 luni (interval: 15 zile până la 36,4 luni). Durata mediană a fost de 1,4 luni (interval: 3 zile până la 50,2+ luni; + denotă o valoare censurată). Colita a dus la oprirea tratamentului cu atezolizumab la 24 pacienți (0,5%). Colita care a necesitat administrarea de corticoterapie a survenit la 0,6% (30/5039) dintre pacienții tratați cu atezolizumab în monoterapie.

Endocrinopatii mediate-imun

Tulburări tiroidiene

Hipotiroidismul a survenit la 8,5% (427/5039) dintre pacienții tratați cu atezolizumab în monoterapie. Intervalul de timp median până la debut a fost de 4,2 luni (interval: 0 zile până la 38,5 luni). Hipotiroidismul a survenit la 17,4% (86/495) dintre pacienții tratați cu atezolizumab în monoterapie ca tratament adjuvant pentru NSCLC. Intervalul de timp median până la debut a fost de 4,0 luni (interval: 22 zile până la 11,8 luni).

Hipertiroidismul a survenit la 2,4% (121/5039) dintre pacienții tratați cu atezolizumab în monoterapie. Intervalul de timp median până la debut a fost de 2,7 luni (interval: 0 zile până la 24,3 luni). Hipertiroidismul a survenit la 6,5% (32/495) dintre pacienții tratați cu atezolizumab în monoterapie ca tratament adjuvant pentru NSCLC. Intervalul de timp median până la debut a fost de 2,8 luni (interval: 1 zi până la 9,9 luni).

Insuficiență suprarenală

Insuficiența suprarenală a survenit la 0,5% (25/5039) dintre pacienții tratați cu atezolizumab în monoterapie. Intervalul de timp median până la debut a fost de 6,2 luni (interval: 3 zile până la 21,4 luni). Insuficiența suprarenală a dus la oprirea tratamentului cu atezolizumab la 5 pacienți (0,1%). Insuficiența suprarenală care a necesitat administrarea de corticoterapie a survenit la 0,4% (20/5039) dintre pacienții tratați cu atezolizumab în monoterapie.

Hipofizită

Hipofizita a survenit la 0,2% (9/5039) dintre pacienții tratați cu atezolizumab în monoterapie. Intervalul de timp median până la debut a fost de 5,3 luni (interval: 21 zile până la 13,7 luni). Șase pacienți (0,1%) au necesitat administrarea de corticoterapie și tratamentul cu atezolizumab a fost oprit la 1 pacient (< 0,1%).

Hipofizita a survenit la 1,4% (15/1093) dintre pacienții tratați cu atezolizumab în asociere cu paclitaxel, urmat de atezolizumab, “dose-dense” cu doxorubicină sau epirubicină și ciclofosamidă. Intervalul de timp median până la debut a fost de 3,8 luni (interval: 2,4 până la 10,7 luni). Unsprezece pacienți (1,0%) au necesitat administrarea de corticoterapie. Tratamentul cu atezolizumab a fost oprit la 7 pacienți (0,6%).

Hipofizita a survenit la 0,8% (3/393) dintre pacienții tratați cu atezolizumab în asociere cu bevacizumab, paclitaxel și carboplatină. Intervalul de timp median până la debut a fost de 7,7 luni (interval: 5,0 până la 8,8 luni). La doi pacienți a fost necesară administrarea de corticoterapie.

Hipofizita a survenit la 0,4% (2/473) dintre pacienții tratați cu atezolizumab în asociere cu nab-paclitaxel și carboplatină. Intervalul de timp median până la debut a fost de 5,2 luni (interval: 5,1 până la 5,3 luni). Ambii pacienți au necesitat administrarea de corticoterapie.

Diabet zaharat

Diabetul zaharat a survenit la 0,6% (30/5039) dintre pacienții tratați cu atezolizumab în monoterapie. Intervalul de timp median până la debut a fost de 5,5 luni (interval: 3 zile până la 29,0 luni). Diabetul zaharat a dus la oprirea tratamentului cu atezolizumab la < 0,1% pacienți (3/5039). Patru pacienți (< 0,1%) au necesitat administrarea de corticoterapie.

Diabetul zaharat a survenit la 2,0% (10/493) dintre pacienții cu HCC care au primit tratament cu atezolizumab în asociere cu bevacizumab. Intervalul de timp median până la debutul bolii a fost de 4,4 luni (interval: 1,2 luni până la 8,3 luni). Nu s-au raportat cazuri de diabet zaharat care să impună întreruperea tratamentului cu atezolizumab.

Meningoencefalită mediată-imun

Meningoencefalita a survenit la 0,4% (22/5039) dintre pacienții tratați cu atezolizumab în monoterapie. Timpul median până la debut a fost de 15 zile (interval: 0 zile până la 12,5 luni). Durata mediană a fost de 24 de zile (interval: 6 zile până la 14,5+ luni; + denotă o valoare cenzurată).

Meningoencefalita care a necesitat administrarea de corticoterapie a survenit la 0,2% (12/5039) dintre pacienții tratați cu atezolizumab și la opt pacienți (0,2%) tratamentul cu atezolizumab a fost oprit.

Neuropatii mediate-imun

Sindromul Guillain-Barré și polineuropatia demielinizantă

Sindromul Guillain-Barré și polineuropatia demielinizantă au survenit la 0,1% (6/5039) dintre pacienții tratați cu atezolizumab în monoterapie. Intervalul de timp median până la debut a fost de 4,1 luni (interval: 18 zile până la 8,1 luni). Durata mediană a fost de 8,0 luni (interval: 18 zile până la 24,5+ luni; + denotă o valoare cenzurată). Sindromul Guillain-Barré a dus la oprirea tratamentului cu atezolizumab la 1 pacient (< 0,1%). Sindromul Guillain-Barré care a necesitat administrarea de corticoterapie a survenit la < 0,1% (3/5039) dintre pacienții tratați cu atezolizumab în monoterapie.

Pareză facială mediată-imun

Pareza facială a survenit la < 0,1% (1/5039) dintre pacienții tratați cu atezolizumab în monoterapie. Intervalul de timp până la debut a fost de 29 zile. Durata a fost de 1,1 luni. Evenimentul nu a necesitat administrarea de corticoterapie și nu a condus la oprirea tratamentului cu atezolizumab.

Mielită mediată-imun

Mielita a survenit la < 0,1% (1/5039) dintre pacienții tratați cu atezolizumab în monoterapie. Intervalul de timp până la debut a fost de 3 zile. Evenimentul a necesitat administrarea de corticoterapie dar nu a condus la oprirea tratamentului cu atezolizumab.

Sindrom miastenic

Miastenia gravis a survenit la < 0,1% (2/5039) dintre pacienții (inclusiv un caz letal), care au fost tratați cu atezolizumab în monoterapie. Intervalul de timp median până la debut a fost de 2,6 luni (interval: 1,2 luni până la 4 luni).

Pancreatită mediată-imun

Pancreatita, incluzând creșterea valorilor serice ale amilazei și lipazei, a survenit la 0,8% (40/5039) dintre pacienții tratați cu atezolizumab în monoterapie. Intervalul de timp median până la debut a fost de 5 luni (interval: 0 zile până la 24,8 luni). Durata mediană a fost de 24 zile (interval: 3 zile până la 40,4+ luni; + denotă o valoare cenzurată). Pancreatita a dus la oprirea tratamentului cu atezolizumab la 3 pacienți (< 0,1%). Pancreatita care a necesitat administrarea de corticoterapie a survenit la 0,2% (8/5039) dintre pacienții tratați cu atezolizumab în monoterapie.

Miocardită mediată-imun

Miocardita a survenit la < 0,1% (5/5039) dintre pacienții tratați cu atezolizumab în monoterapie. Dintre cei 5 pacienți, unul a prezentat un eveniment letal în tratamentul adjuvant pentru NSCLC. Intervalul de timp median până la debut a fost de 3,7 luni (interval: 1,5 până la 4,9 luni). Durata mediană a fost de 14 zile (interval: 12 zile până la 2,8 luni). Miocardita a determinat întreruperea tratamentului cu atezolizumab la 3 pacienți (< 0,1%). Trei pacienți (< 0,1%) au necesitat administrarea de corticoterapie.

Nefrită mediată-imun

Nefrita a survenit la 0,2% (11/5039) dintre pacienții tratați cu atezolizumab. Intervalul de timp median până la debut a fost de 5,1 luni (interval: 3 zile până la 17,5 luni). Nefrita a dus la oprirea tratamentului cu atezolizumab la 5 pacienți (0,1%). Cinci pacienți (< 0,1%) au necesitat corticoterapie.

Miozita mediată-imun

Miozita s-a observat la 0,6% (32/5039) dintre pacienții cărora li s-a administrat atezolizumab în monoterapie. Intervalul de timp median până la debut a fost de 3,5 luni (interval: 12 zile până la 11,5 luni). Intervalul de timp median a fost de 3,2 luni (interval: 9 zile până la 51,1+ luni; + denotă o valoare cenzurată). Miozita a dus la întreruperea tratamentului cu atezolizumab la 6 pacienți (0,1%). Zece pacienți (0,2%) au necesitat administrarea de corticosteroizi.

Reacții adverse cutanate severe mediate-imun

Reacții adverse cutanate severe (RACS) au apărut la 0,6% (30/5039) dintre pacienții care au primit atezolizumab în monoterapie. Dintre cei 30 de pacienți, unul a prezentat un eveniment letal. Intervalul de timp median până la debut a fost de 4,8 luni (interval: 3 zile până la 15,5 luni). Intervalul de timp median a fost de 2,4 luni (interval: 1 zi până la 37,5+ luni; + denotă o valoare cenzurată). RACS au determinat întreruperea tratamentului cu atezolizumab în cazul a 3 pacienți (< 0,1%). RACS care necesitau utilizarea unor corticosteroizi sistemici au apărut la 0,2% (9/5039) dintre pacienții care au primit atezolizumab în monoterapie.

Boli pericardice mediate-imun

Boli pericardice s-au observat la 1% (49/5039) dintre pacienții cărora li s-a administrat atezolizumab în monoterapie. Intervalul de timp median până la debut a fost de 1,4 luni (interval: 6 zile până la 17,5 luni). Intervalul de timp median până la apariția reacțiilor adverse a fost de 2,5 luni (interval: 0 zile până la 51,5+ luni; + denotă o valoare cenzurată). Bolile pericardice au determinat întreruperea tratamentului cu Tecentriq la 3 pacienți (< 0,1%). Boli pericardice care au necesitat administrarea de corticoterapie au apărut la 0,2% (7/5039) dintre pacienți.

Efectele asupra clasei de inhibitori ai punctelor de control imunitar

În cursul tratamentului cu alți inhibitori ai punctelor de control imunitar, s-au raportat cazuri cu următoarele reacții adverse, care ar putea apărea și în cursul tratamentului cu atezolizumab: insuficiență pancreatică exocrină.

Imunogenitate

Forma farmaceutică cu administrare subcutanată

În studiul IMscin001, incidența apariției anticorpilor anti-atezolizumab pe durata tratamentului la pacienții tratați cu Tecentriq subcutanat și intravenos a fost comparabilă (19,5% [43/221] și, respectiv, 13,9% [15/108]), după o durată mediană de 2,8 luni de tratament. Incidența apariției anticorpilor anti-rHuPH20 pe durata tratamentului la pacienții tratați cu Tecentriq subcutanat a fost de 5,4% (12/224). Relevanța clinică a apariției anticorpilor anti-rHuPH20 după tratamentul cu Tecentriq soluție injectabilă nu este cunoscută.

Forma farmaceutică cu administrare intravenoasă

În mai multe studii clinice de fază II și III, 13,1% până la 54,1% dintre pacienți au dezvoltat anticorpi anti-medicament (AAM) induși de tratament. Pacienții care au dezvoltat AAM induși de tratament au avut tendința de a prezenta caracteristici generale de sănătate și de boală mai reduse la începutul tratamentului. Aceste dezechilibre ale caracteristicilor de boală și de sănătate de la începutul tratamentului pot determina confuzii în interpretarea analizelor FC, eficacității și siguranței. Au fost efectuate analize exploratorii care ajustează dezechilibrele caracteristicilor stării de sănătate și de boală de la momentul inițial, pentru a evalua efectul AAM asupra eficacității. Aceste analize nu au exclus o posibilă atenuare a beneficiului eficacității la pacienții care au dezvoltat AAM, comparativ cu pacienții care nu au dezvoltat AAM. Timpul mediu până la debutul apariției AAM a variat de la 3 săptămâni la 5 săptămâni.

În mai multe seturi de date cumulate de la pacienții tratați cu atezolizumab în monoterapie (N=3460) și în terapii asociate (N=2285), au fost observate următoarele incidente ale reacțiilor adverse (AE) la pacienții AAM pozitiv, comparativ cu pacienții AAM negativ, respectiv: AE de Grad 3-4, 46,2% versus 39,4%, reacții adverse grave (SAE) 39,6% versus 33,3%, AE care au dus la retragerea tratamentului 8,5% versus 7,8% (pentru monoterapie); AE de Grad 3-4, 63,9% versus 60,9%, SAE 43,9% versus 35,6%, AE care au dus la retragerea tratamentului 22,8% versus 18,4% (pentru terapia asociată). Cu toate acestea, datele disponibile nu permit formularea unor concluzii ferme referitoare la posibilele modele ale reacțiilor adverse.

Copii și adolescenți

Siguranța administrării atezolizumab la copii și adolescenți nu a fost stabilită. Într-un studiu clinic cu 69 de pacienți copii și adolescenți (<18 ani) nu s-au observat semnale noi de siguranță și profilul de siguranță a fost comparabil cu cel al adulților.

Vârstnici

Nu au fost observate diferențe generale în ceea ce privește siguranța la pacienții cu vârsta < 65, 65-74 și 75-84 ani care au fost tratați cu atezolizumab în monoterapie. Datele pentru pacienții cu vârsta ≥ 85 de ani nu au fost suficiente pentru a formula concluzii semnificative pentru această populație.

În studiul IMpower150, vârsta ≥ 65 ani s-a asociat cu riscul crescut de apariție a evenimentelor adverse la pacienții tratați cu atezolizumab în asociere cu bevacizumab, carboplatină și paclitaxel.

În studiile IMpower150, IMpower133, IMpower110 și IMscin001, datele pentru pacienții cu vârsta ≥ 75 ani nu au fost suficiente pentru a formula concluzii. În studiul IPSOS, la pacienții cu NSCLC care nu sunt considerați eligibili pentru tratamentul de L1 cu săruri de platină, nu au existat diferențe

generale în profilul de siguranță pentru tratamentul cu atezolizumab de L1 în monoterapie între subgrupele de vârstă ale pacienților.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu sunt disponibile informații privind supradozajul cu atezolizumab.

În caz de supradozaj, pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru depistarea semnelor sau simptomelor de reacții adverse și se va institui imediat tratamentul simptomatic adecvat.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Agenți antineoplazici, anticorpi monoclonali și conjugați anticorpi medicament, inhibitori PD-1/PDL-1 (proteina 1/ligandul 1 cu rol în controlul morții celulare programate), codul ATC: L01FF05.

Tecentriq soluție injectabilă conține substanța activă atezolizumab care asigură efectul terapeutic al acestui medicament, precum și hialuronidază umană recombinantă (rHuPH20), o enzimă utilizată pentru a crește dispersia și absorbția substanțelor coformulate atunci când acestea sunt administrate subcutanat.

Mecanism de acțiune

Ligandul 1 cu rol în controlul morții celulare programate (PD-L1) poate fi exprimat pe suprafața celulelor tumorale și/sau celulelor imune care infiltrază tumora și poate contribui la inhibarea răspunsului imunitar antitumoral în micromediul tumoral. Legarea PD-L1 de receptorii PD-1 și B7.1 prezenți pe suprafața limfocitelor T și celulelor prezentatoare de antigen suprimă activitatea citotoxică a limfocitelor T, proliferarea limfocitelor T și producția de citokine.

Atezolizumab este un anticorp monoclonal umanizat de tip imunoglobulină G1 (IgG1) modificat la nivelul regiunii Fc, care se leagă direct de PD-L1 și creează o blocadă dublă a receptorilor PD-1 și B7.1, contracarând astfel inhibarea mediată pe calea PD-L1/PD-1 a răspunsului imunitar și reactivând răspunsul imunitar antitumoral, fără a induce citotoxicitate celulară dependentă de anticorpi. Atezolizumab nu influențează interacțiunea PD-L2/PD-1, permițând semnalelor inhibitorii mediate pe calea PD-L2/PD-1 să persiste.

Eficacitate clinică și siguranță

Carcinomul urotelial

Forma farmaceutică cu administrare intravenoasă

IMvigor211 (GO29293): Studiu clinic în CU local avansat sau metastazat la pacienți adulți după tratament anterior cu chimioterapie

Un studiu clinic de fază III, deschis, multicentric, internațional, randomizat (IMvigor211) a fost efectuat pentru a evalua eficacitatea și siguranța atezolizumab, comparativ cu chimioterapie

(vinflunină, docetaxel sau paclitaxel la alegerea investigatorului) la pacienți cu CU local avansat sau metastazat, care au avut progresie pe durata tratamentului sau după o cură de tratament pe bază de săruri de platină. Din acest studiu au fost excluși pacienții care aveau antecedente de boală autoimună; metastaze cerebrale active sau dependente de corticoterapie; administrare de vaccin cu virus viu atenuat în ultimele 28 zile înainte de înrolare; și administrare sistemică de medicamente imunostimulatoare într-un interval de 4 săptămâni sau administrare sistemică de medicamente imunosupresoare într-un interval de 2 săptămâni înainte de înrolare. Evaluările tumorale au fost efectuate la fiecare 9 săptămâni în primele 54 săptămâni și la fiecare 12 săptămâni după aceea. Au fost evaluate prospectiv specimene de țesut tumoral pentru a testa expresia PD-L1 la nivelul celulelor imune care infiltrază tumora (CI), iar rezultatele au fost utilizate pentru a defini subgrupurile în funcție de expresia PD-L1 pentru analizele descrise mai jos.

În total, au fost înrolați 931 pacienți. Pacienții au fost randomizați (1:1) pentru a li se administra fie atezolizumab, fie chimioterapie. Randomizarea a fost stratificată în funcție de chimioterapie (vinflunină versus taxan), statusul expresiei PD-L1 la nivelul CI (< 5% versus $\geq$ 5%), numărul factorilor prognostici de risc (0 versus 1-3) și prezența metastazelor hepatice (da versus nu). Factorii prognostici de risc au inclus timpul < 3 luni de la administrarea anterioară a chimioterapiei, statusul de performanță ECOG > 0 și concentrația hemoglobinei < 10 g/dl.

Atezolizumab a fost administrat în doză fixă de 1200 mg prin perfuzie intravenoasă la interval de 3 săptămâni. Nu a fost permisă reducerea dozei. Pacienții au fost tratați până la pierderea beneficiului clinic, așa cum a fost evaluat de către investigator sau până la apariția toxicității inacceptabile. Vinflunina a fost administrată în doză de 320 mg/m² prin perfuzie intravenoasă în ziua 1 a fiecărui ciclu de 3 săptămâni până la progresia bolii sau apariția toxicității inacceptabile. Paclitaxel a fost administrat în doză de 175 mg/m² prin perfuzie intravenoasă cu durata de 3 ore în ziua 1 a fiecărui ciclu de 3 săptămâni până la progresia bolii sau apariția toxicității inacceptabile. Docetaxel a fost administrat în doză de 75 mg/m² prin perfuzie intravenoasă în ziua 1 a fiecărui ciclu de 3 săptămâni până la progresia bolii sau apariția toxicității inacceptabile. Pentru toți pacienții tratați, durata mediană a tratamentului a fost de 2,8 luni pentru pacienții din brațul tratat cu atezolizumab, de 2,1 luni pentru pacienții din brațele tratate cu vinflunină și paclitaxel și de 1,6 luni pentru cei din brațul tratat cu docetaxel.

Caracteristicile demografice și caracteristicile bolii la momentul inițial al analizei populaționale primare au fost bine echilibrate între brațele de tratament. Vârsta mediană a fost de 67 ani (interval: 31 până la 88) și 77,1% dintre pacienți au fost bărbați. Majoritatea pacienților au fost caucazieni (72,1%), 53,9% dintre pacienții din brațul tratat cu chimioterapie au fost tratați cu vinflunină, 71,4% dintre pacienți au avut cel puțin un factor de risc de prognostic nefavorabil și 28,8% au avut metastaze hepatice la momentul inițial. Scorul de performanță ECOG la momentul inițial a fost 0 (45,6%) sau 1 (54,4%). Vezica urinară a fost localizarea pentru tumora primară la 71,1% dintre pacienți și 25,4% dintre pacienți au avut CU al tractului urinar superior. O proporție de 24,2% dintre pacienți care primiseră anterior numai terapie adjuvantă sau neoadjuvantă pe bază de săruri de platină au avut progresie a bolii într-un interval de 12 luni.

Criteriul principal de evaluare a eficacității în cadrul studiului IMvigor211 a fost supraviețuirea generală (SG). Criteriile secundare de evaluare a eficacității, așa cum a fost evaluată de către investigator, utilizând Criteriile de Evaluare a Răspunsului în Tumorile Solide (RECIST, *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) versiunea 1.1, au fost rata de răspuns obiectiv (RRO), supraviețuirea fără progresia bolii (SFP) și durata răspunsului (DR). Comparățiile în ceea ce privește SG între brațul de tratament și cel de control în cadrul populațiilor CI2/3, CI1/2/3 și ITT (în intenție de tratament, de exemplu toți pacienții eligibili netestați) au fost evaluate utilizând o procedură ierarhică cu secvență fixă bazată pe un test stratificat log rank la un nivel de semnificație bilateral de 5% după cum urmează: pasul 1) populația CI2/3; pasul 2) populația CI1/2/3; pasul 3) populația alcătuită din toți pacienții eligibili netestați. Rezultatele privind SG pentru fiecare dintre pașii 2 și 3 au putut fi evaluate oficial pentru semnificația statistică numai dacă rezultatul obținut la pasul anterior a fost semnificativ statistic.

Durata mediană a urmăririi privind supraviețuirea a fost de 17 luni. Analiza primară a studiului IMvigor211 nu și-a atins obiectivul principal privind SG. Atezolizumab nu a demonstrat un beneficiu semnificativ statistic privind supraviețuirea, comparativ cu chimioterapia la pacienții cu CU local avansat sau metastazat tratați anterior. În ceea ce privește ordinea evaluării ierarhice specificată anterior, populația CI2/3 a fost testată prima, cu o valoare a raportului de risc (RR) în ceea ce privește SG de 0,87 (ÎI 95%: 0,63; 1,21; SG mediană de 11,1 luni comparativ cu 10,6 luni pentru atezolizumab și, respectiv chimioterapie). Valoarea p stratificată log rank a fost de 0,41 și, prin urmare, rezultatele sunt considerate fără semnificație statistică la această populație de pacienți. În consecință, nu au putut fi efectuate teste dedicate privind semnificația statistică pentru SG la nivelul populației CI1/2/3 sau la nivelul populației alcătuite din toți pacienții eligibili netestați, iar rezultatele acestor analize sunt considerate exploratorii. Rezultatele cheie în populația alcătuită din toți pacienții eligibili netestați sunt rezumate în Tabelul 4. Curba Kaplan-Meier pentru SG în populația alcătuită din toți pacienții eligibili netestați este prezentată în Figura 1.

O analiză exploratorie a supraviețuirii actualizată a fost realizată cu o durată medie a perioadei de urmărire a supraviețuirii de 34 luni în cazul populației ITT. Supraviețuirea globală medie a fost de 8,6 luni (95% ÎI: 7,8; 9,6) în brațul cu atezolizumab și de 8 luni (95% ÎI: 7,2; 8,6) în brațul cu chimioterapie, cu o rată a riscului de 0,82 (95% ÎI: 0,71; 0,94). În conformitate cu tendința observată în analiza primară pentru ratele de supraviețuire globală de 12 luni, rate de supraviețuire globală numeric mai mari de 24 luni și 30 luni au fost observate la pacienții din brațul cu atezolizumab comparativ cu brațul cu chimioterapie la populația ITT (*Intenție de Tratatament*). Procentul pacienților în viață la 24 luni (estimare KM) a fost de 12,7% în brațul cu chimioterapie și de 22,5% în brațul cu atezolizumab; iar la 30 luni (estimare KM), a fost de 9,8% în brațul cu chimioterapie și 18,1% în brațul cu atezolizumab.

Tabelul 4: Rezumatul privind eficacitatea la toți pacienții eligibili netestați (IMvigor211)

Criteriul de evaluare a eficacității	Atezolizumab (n = 467)	Chimioterapie (n = 464)
<i>Criteriul principal de evaluare a eficacității</i>		
<i>SG*</i>		
Număr de decese (%)	324 (69,4%)	350 (75,4%)
Timp median până la evenimente (luni)	8,6	8,0
Î 95%	7,8; 9,6	7,2; 8,6
Raport de risc stratificat [†] (Î 95%)	0,85 (0,73; 0,99)	
SG la 12 luni (%)**	39,2%	32,4%
<i>Criterii secundare și exploratorii</i>		
<i>SFP evaluată de către investigator (RECIST v1.1)</i>		
Număr de evenimente (%)	407 (87,2%)	410 (88,4%)
Durata mediană a SFP (luni)	2,1	4,0
Î 95%	2,1; 2,2	3,4; 4,2
Raport de risc stratificat (Î 95%)	1,10 (0,95, 1,26)	
<i>RRO evaluat de către investigator (RECIST v1.1)</i>	n = 462	n = 461
Număr de pacienți confirmați cu răspuns (%)	62 (13,4%)	62 (13,4%)
Î 95%	10,45; 16,87	10,47; 16,91
Număr de pacienți cu răspuns complet (%)	16 (3,5%)	16 (3,5%)
Număr de pacienți cu răspuns parțial (%)	46 (10,0%)	46 (10,0%)
Număr de boli stabile (%)	92 (19,9%)	162 (35,1%)
<i>DR evaluată de către investigator (RECIST v1.1)</i>	n = 62	n = 62
Valoarea mediană în luni ***	21,7	7,4
Î 95%	13,0; 21,7	6,1; 10,3

Î=interval de încredere; DR=durata răspunsului; RRO= rata de răspuns obiectiv; SG=supraviețuirea generală; SFP=supraviețuirea fără progresie; RECIST=Criteriile pentru evaluarea răspunsului în tumorile solide v1.1.

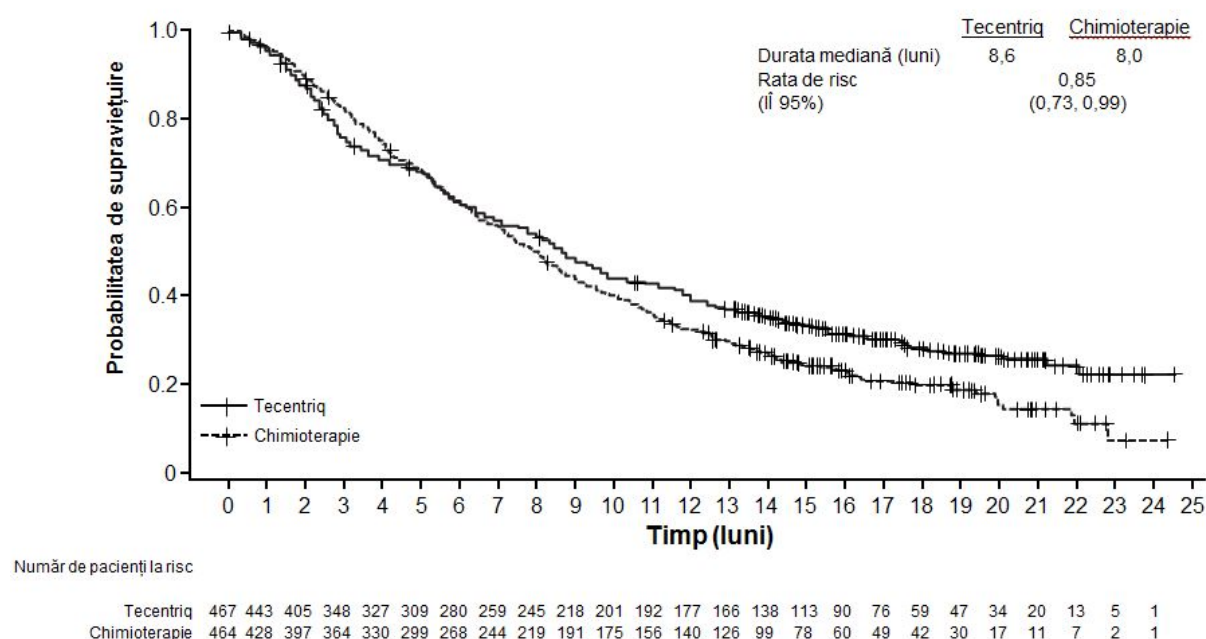
* O analiză a SG la toți pacienții eligibili netestați a fost realizată pe baza testului stratificat log-rank și rezultatul este furnizat numai în scop descriptiv (p=0,0378); conform analizei ierarhice specificată anterior, valoarea p pentru analiza SG la populația alcătuită din toți pacienții eligibili netestați nu poate fi considerată semnificativă statistic.

† Stratificați în funcție de chimioterapie (vinflună versus taxan), statusul privind Î (<5% versus ≥ 5%), numărul factorilor prognostici de risc (0 versus 1-3) și prezența metastazelor hepatice (da versus nu).

** Pe baza estimării estimării Kaplan-Meier

*** Răspunsurile erau prezente la 63% dintre respondenți în grupul de tratament cu atezolizumab și la 21% dintre respondenți în grupul cu chimioterapie.

Figura 1: Curba Kaplan-Meier privind supraviețuirea generală (IMvigor211)



IMvigor210 (GO29293): Studiu clinic cu un singur braț efectuat la pacienți cu carcinom urotelial netratați anterior care nu sunt eligibili pentru terapia cu cisplatină și la pacienți cu carcinom urotelial căror li s-a administrat anterior chimioterapie

Un studiu clinic de fază II, multicentric, internațional, cu două cohorte, cu un singur braț, IMvigor210 a fost efectuat la pacienți cu diagnostic de CU local avansat sau metastazat (cunoscut, de asemenea, sub denumirea de cancer vezical urotelial).

În total, au fost înrolați în studiu 438 pacienți și au fost două cohorte de pacienți. Cohorta 1 a inclus pacienți cu diagnostic de CU local avansat sau metastazat netratați anterior care nu erau eligibili pentru, sau nu puteau utiliza chimioterapie pe bază de cisplatină sau care au avut progresie a bolii la cel puțin 12 luni după tratament cu o schemă chimioterapică adjuvantă sau neoadjuvantă pe bază de săruri de platină. Cohorta 2 a inclus pacienți căror li s-a administrat cel puțin o schemă chimioterapică pe bază de săruri de platină pentru CU local avansat sau metastazat sau care au avut progresie a bolii pe parcursul a 12 luni de tratament cu o schemă chimioterapică adjuvantă sau neoadjuvantă pe bază de săruri de platină.

În cohorta 1, au fost tratați 119 pacienți cu atezolizumab 1200 mg administrat în perfuzie intravenoasă la interval de 3 săptămâni până la progresi bolii. Vârsta mediană a fost de 73 ani. Cei mai mulți dintre pacienți au fost bărbați (81%) și majoritatea acestora au fost caucazieni (91%).

Cohorta 1 a inclus 45 pacienți (38%) cu status de performanță ECOG de 0, 50 pacienți (42%) cu status de performanță ECOG de 1 și 24 pacienți (20%) cu status de performanță ECOG de 2, 35 pacienți (29%) fără factori de risc Bajorin (status de performanță ECOG ≥ 2 și metastaze viscerale), 66 pacienți (56%) cu un factor de risc Bajorin și 18 pacienți (15%) cu doi factori de risc Bajorin, 84 pacienți (71%) cu insuficiență renală (rata de filtrare glomerulară [RFG] < 60 mL/min) și 25 pacienți (21%) cu metastaze hepatice.

Criteriul principal de evaluare a eficacității pentru cohorta 1 a fost rata de răspuns obiectiv confirmat (RRO), așa cum a fost evaluată de către o unitate independentă de analiză (IRF), utilizând criteriile RECIST versiunea 1.1 (RECIST v1.1).

Analiza primară a fost efectuată când toți pacienții au avut cel puțin 24 săptămâni de urmărire. Durata mediană a tratamentului a fost de 15,0 săptămâni, iar durata mediană a urmăririi privind supraviețuirea a fost de 8,5 luni la toți pacienții eligibili netestați. Au fost demonstrate RRO semnificative clinic, conform evaluării de către IRF pe baza RECISTv1.1; cu toate acestea, la comparația cu rata de răspuns prespecificată de 10% din grupul de control istoric, semnificația statistică pentru obiectivul principal nu a fost atinsă. RRO confirmate conform IRF-RECIST v1.1 au fost de 21,9% (ÎI 95%: 9,3; 40,0) la pacienții cu expresie PD-L1 $\geq 5\%$, de 18,8% (ÎI 95%: 10,9; 29,0) la pacienții cu expresie PD-L1 $\geq 1\%$ și de 19,3% (ÎI 95%: 12,7; 27,6) la toți pacienții eligibili netestați. Durata mediană a răspunsului (DR) nu a fost atinsă în niciunul dintre subgrupurile cu expresie a PD-L1, nici în grupul cu toți pacienții eligibili netestați. Datele privind SG nu erau mature la un raport evenimente-pacienți de aproximativ 40%. Valoarea mediană a SG în toate subgrupurile de pacienți (expresia PD-L1 $\geq 5\%$ și $\geq 1\%$) și la toți pacienții eligibili netestați a fost de 10,6 luni.

A fost efectuată o analiză actualizată cu o durată mediană de urmărire a supraviețuirii de 17,2 luni pentru cohorta 1, care este prezentată rezumativ în Tabelul 5. Mediana DR nu a fost atinsă în niciunul dintre subgrupurile cu expresie PD-L1 și nici la toți pacienții eligibili netestați.

Tabelul 5: Rezumatul datelor actualizate privind eficacitatea (cohorta 1 a studiului IMvigor210)

Criteriul de evaluare a eficacității	Expresia PD-L1 de $\geq 5\%$ în CI	Expresia PD-L1 de $\geq 1\%$ în CI	Toți pacienții eligibili netestați
RRO (evaluare IRF; RECIST v1.1)	n = 32	n = 80	n = 119
Număr de pacienți cu răspuns (%)	9 (28,1%)	19 (23,8%)	27 (22,7%)
ÎI 95%	13,8; 46,8	15,0; 34,6	15,5; 31,3
Număr de pacienți cu răspuns complet (%)	4 (12,5%)	8 (10,0%)	11 (9,2%)
ÎI 95%	(3,5; 29,0)	(4,4; 18,8)	(4,7; 15,9)
Număr de pacienți cu răspuns parțial (%)	5 (15,6%)	11 (13,8%)	16 (13,4%)
ÎI 95%	(5,3; 32,8)	(7,1; 23,3)	(7,9; 20,9)
DR (evaluare IRF; RECIST v1.1)	n = 9	n = 19	n = 27
Pacienți cu eveniment (%)	3 (33,3%)	5 (26,3%)	8 (29,6%)
Valoarea mediană (luni) (ÎI 95%)	NE (11,1; NE)	NE (NE)	NE (14,1; NE)
SFP (evaluare IRF; RECIST v1.1)	n = 32	n = 80	n = 119
Pacienți cu eveniment (%)	24 (75,0%)	59 (73,8%)	88 (73,9%)
Valoarea mediană (luni) (ÎI 95%)	4,1 (2,3; 11,8)	2,9 (2,1; 5,4)	2,7 (2,1; 4,2)
SG	n = 32	n = 80	n = 119
Pacienți cu eveniment (%)	18 (56,3%)	42 (52,5%)	59 (49,6%)
Valoarea mediană (luni) (ÎI 95%)	12,3 (6,0; NE)	14,1 (9,2; NE)	15,9 (10,4; NE)
Rata SG la 1 an (%)	52,4%	54,8%	57,2%

ÎI=interval de încredere; DR=durata răspunsului; CI=celule imunitare infiltrante ale tumorii; IRF=unitate independentă de analiză; NE=nu se poate estima; RRO=rata de răspuns obiectiv; SG=supraviețuirea generală; SFP=supraviețuirea fără progresie; RECIST= Criteriile pentru evaluarea răspunsului în tumorile solide v1.1.

La momentul analizei finale pentru cohorta 1, pacienții au avut un timp mediu de urmărire a supraviețuirii de 96,4 luni. SG mediană a fost de 12,3 luni (ÎI 95%: 6,0, 49,8) la pacienții cu expresie a PD L1 $\geq 5\%$ (pacienți care sunt incluși în indicația terapeutică).

În cohorta 2, criteriile coprincipale de evaluare a eficacității au fost reprezentate de RRO confirmată, așa cum a fost evaluată de către IRF utilizând criteriile RECIST v.1.1 și RRO evaluată de către investigator conform criteriilor RECIST modificate (mRECIST). Aceasta a inclus 310 pacienți tratați cu atezolizumab 1200 mg administrat în perfuzie intravenoasă la interval de 3 săptămâni, până la pierderea beneficiului clinic. Analiza primară a cohorței 2 a fost efectuată când toți pacienții au avut cel puțin 24 săptămâni de urmărire. Studiul a atins obiectivele coprincipale în cohorta 2, demonstrând RRO semnificative statistic, evaluate de IRF conform RECIST v1.1 și evaluate de investigator conform mRECIST, comparativ cu rata de răspuns prespecificată de 10% din grupul de control istoric.

De asemenea, a fost efectuată o analiză cu o durată mediană de urmărire a supraviețuirii de 21,1 luni pentru cohorta 2. RRO confirmate, așa cum au fost evaluate de către IRF utilizând criteriile RECIST v.1.1 au fost de 28,0% (Î 95%: 19,5; 37,9) la pacienți cu expresie a PD-L1 $\geq$ 5%, de 19,3% (Î 95%: 14,2; 25,4) la pacienți cu expresie a PD-L1 $\geq$ 1% și de 15,8% (Î 95%: 11,9; 20,4) la toți pacienții eligibili netestați. RRO confirmată prin evaluarea de către investigator, utilizând criteriile mRECIST a fost de 29,0% (Î 95%: 20,4; 38,9) la pacienți cu expresie a PD-L1 $\geq$ 5%, de 23,7% (Î 95%: 18,1; 30,1) la pacienți cu expresie a PD-L1 $\geq$ 1% și de 19,7% (Î 95%: 15,4; 24,6) la toți pacienții eligibili netestați. Rata răspunsului complet conform evaluării de către IRF, utilizând criteriile RECIST v.1.1 la toți pacienții eligibili netestați a fost de 6,1% (Î 95%: 3,7; 9,4). Pentru cohorta 2, valoarea mediană a DR nu a fost atinsă în subgrupul cu expresie PD-L1 și nici la toți pacienții eligibili netestați; cu toate acestea, a fost atinsă la pacienți cu expresie a PD-L1 $<$ 1% (13,3 luni; Î 95%, 4,2; NE). Rata SG la 12 luni a fost de 37% la toți pacienții eligibili netestați.

La momentul analizei finale pentru cohorta 2, pacienții au avut un timp mediu de urmărire a supraviețuirii de 46,2 luni. SG mediană a fost de 11,9 luni (Î 95%: 9,0, 22,8) la pacienții cu expresie a PD L1 $\geq$ 5%, 9,0 luni (Î 95%: 7,1, 11,1) la pacienții cu expresie a PD L1 $\geq$ 1% și 7,9 luni (Î 95%: 6,7, 9,3) la toți pacienții eligibili netestați.

IMvigor130 (WO30070): Studiu clinic de fază III privind atezolizumab în monoterapie și în combinație cu chimioterapie pe bază de săruri de platină la pacienții cu carcinom urotelial local avansat sau metastazat, netratat.

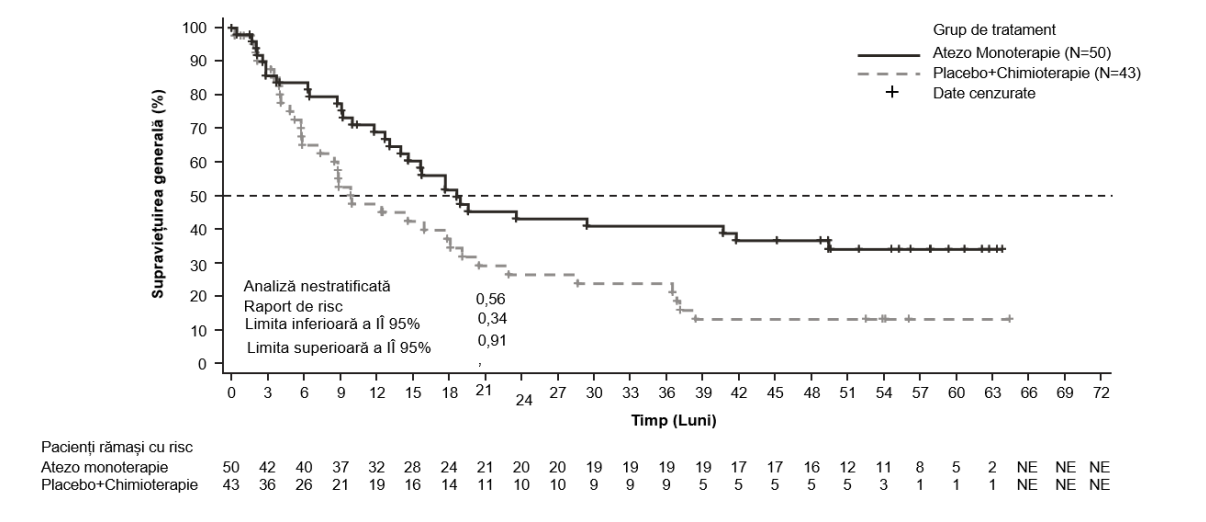
Un studiu clinic de fază III, multicentric, randomizat, controlat cu placebo, în regim parțial orb (doar brațele A și C), IMvigor130, a fost efectuat pentru a evalua eficacitatea și siguranța atezolizumab + chimioterapie pe bază de săruri de platină (de exemplu, fie cisplatină sau carboplatină cu gemcitabină), brațul A sau atezolizumab în monoterapie (brațul B, braț deschis), comparativ cu placebo + chimioterapie pe bază de săruri de platina (brațul C), la pacienții prezentând CU avansat local sau metastazat, cărora nu li s-a administrat anterior tratament sistemic pentru boală metastazată. Criteriile co-principale de evaluare a eficacității au fost supraviețuirea fără progresia bolii (SFP) în brațul A comparativ cu brațul C și supraviețuirea generală (SG) în brațul A comparativ cu brațul C și apoi brațul B comparativ cu brațul C, analizată în mod ierarhic. Supraviețuirea generală nu a fost semnificativă din punct de vedere statistic în cazul comparării brațului A cu brațul C, prin urmare, nu s-a putut efectua nicio testare formală suplimentară conform ordinii evaluării ierarhice predefinite.

Pe baza unei recomandări a Comitetului de Monitorizare Independentă a Datelor (CMID), în urma unei revizuirii timpurii a datelor legate de supraviețuire, înrolarea pacienților cu tumori au avut o expresie scăzută a PD-L1 (mai puțin de 5% colorație a celulelor imune pozitivă pentru PD-L1 prin imunohistochimie utilizând testul VENTANA PD-L1 (SP142) în brațul de tratament cu atezolizumab în monoterapie a fost oprită după ce s-a observat scăderea ratei de supraviețuire generală pentru acest subgrup la o analiză timpurie neplanificată; acest lucru s-a întâmplat însă după ce marea majoritate a pacienților fuseseră deja înrolați.

Dintre cei 719 pacienți înrolați în brațul de tratament cu atezolizumab în monoterapie (n=360) și în brațul cu administrare exclusivă a chimioterapiei (n=359), 50 și, respectiv, 43 de pacienți nu au fost eligibili pentru cisplatină conform criteriilor Galsky și au avut tumori cu expresie crescută a PD-L1

($\geq 5\%$ au avut o colorație a celulelor imune pozitivă pentru PD-L1 prin imunohistochimie, utilizând testul VENTANA PD-L1 [SP142]). Într-o analiză exploratorie la acest subgrup de pacienți, RR nestratificat pentru SG a fost de 0,56 (ÎI 95%: 0,34, 0,91). SG mediană a fost de 18,6 luni (ÎI 95%: 14,0, 49,4) în brațul cu atezolizumab în monoterapie comparativ cu 10,0 luni (ÎI 95%: 7,4, 18,1) în brațul cu administrare exclusivă a chimioterapiei (a se vedea Figura 2).

Figura 2 Graficul Kaplan-Meier pentru supraviețuirea generală la pacienții neeligibili pentru terapia cu cisplatină, ale căror tumori au nivel crescut de expresie PD-L1 (brațul B comparativ cu brațul C)



Cancerul bronho-pulmonar altul decât cu celule mici

Tratamentul adjuvant al NSCLC în stadii incipiente

Forma farmaceutică cu administrare intravenoasă

IMpower010 (GO29527): Studiu de fază III randomizat la pacienți cu NSCLC ale căror tumori au fost rezecate după chimioterapia pe bază de cisplatină

A fost efectuat un studiu de fază III, randomizat, deschis, multicentric, GO29527 (IMpower010) pentru evaluarea eficacității și siguranței administrării atezolizumab ca tratament adjuvant la pacienții cu NSCLC în stadiile IB (tumori ≥ 4 cm) – IIIA (conform sistemului de stadializare propus de Uniunea pentru Controlul Internațional al Cancerului/Comisia Americană Mixtă pentru Cancer, ediția a 7-a).

Următoarele criterii de selecție definesc pacienții cu risc crescut de recurență care sunt incluși în indicația terapeutică și reflectă populația de pacienți cu stadiul II – IIIA, conform sistemului de stadializare, ediția a 7-a:

Dimensiune tumorală ≥ 5 cm; sau tumori de orice dimensiune, însoțite de statusul N1 sau N2; sau tumori care sunt invazive la nivelul structurilor toracice (invadează direct pleura parietală, peretele toracic, diafragma, nervul frenic, pleura mediastinală, pericardul parietal, mediastinul, inima, vasele mari, traheea, nervul recurent laringian, esofagul, corpul vertebral, carina); sau tumori care implică bronhia principală < 2 cm distal față de carină, dar fără invazia carinei; sau tumorilor care sunt asociate cu atelectazie sau pneumonie obstructivă a întregului plămân; sau tumori cu nodul(i) separați în același lob sau în lob pulmonar ipsilateral, diferit de cel în care se află tumora primara.

Studiul nu a inclus pacienți cu status N2 cu tumori care invadează mediastinul, inima, vasele mari, traheea, nervul recurent laringian, esofagul, corpul vertebral, carina sau cu nodul(i) tumoral(i) separați într-un lob pulmonar ipsilateral diferit.

În total, 1280 pacienți înrolați fuseseră supuși intervenției de rezecție completă a tumorii și erau eligibili pentru a li se administra până la 4 cicluri de chimioterapie cu cisplatină. Schemele de chimioterapie pe bază de cisplatină sunt prezentate în Tabelul 6.

Tabelul 6. Schemele de chimioterapie adjuvantă (IMpower010)

Chimioterapie pe bază de cisplatină: cisplatină în doză de 75 mg/m ² intravenos, în ziua 1 a fiecărui ciclu de 21 de zile, împreună cu unul dintre următoarele regimuri de tratament	Vinorelbina 30 mg/m ² intravenos, în zilele 1 și 8
	Docetaxel 75 mg/m ² intravenos, în ziua 1
	Gemcitabină 1250 mg/m ² intravenos, în zilele 1 și 8
	Pemetrexed 500 mg/m ² intravenos, în ziua 1 (fără celule scuamoase)

După finalizarea chimioterapiei pe bază de cisplatină (până la patru cicluri), au fost randomizați, în total, 1005 pacienți în raport de 1:1 pentru a li se administra atezolizumab (brațul A) sau tratamentul de susținere optim (TSO) (brațul B). Atezolizumab a fost administrat în doză fixă de 1200 mg prin perfuzie intravenoasă la intervale de 3 săptămâni, până la 16 cicluri, cu excepția cazurilor în care boala a recidivat sau au survenit toxicități inacceptabile. Randomizarea a fost stratificată în funcție de sex, stadiul bolii, încadrarea histologică și expresia PD-L1.

Pacienții au fost excluși din studiu dacă aveau boli autoimune în antecedente; li se administrase un vaccin cu virus viu atenuat în ultimele 28 de zile înainte de randomizare; urmaseră tratament cu agenți imunostimulatori sistemici în ultimele 4 săptămâni sau cu medicamente imunosupresoare sistemice în ultimele 2 săptămâni dinainte de randomizare. Evaluările tumorale s-au efectuat la începutul fazei de randomizare și la fiecare 4 luni în primul an după ziua 1 a ciclului 1, după aceea la fiecare 6 luni până în anul al cincilea și, ulterior, anual.

Caracteristicile demografice și caracteristicile inițiale ale bolii la nivelul populației ITT au fost bine echilibrate între brațele de tratament. Vârsta mediană a fost de 62 de ani (interval de vârstă: 26-84 ani) și 67% dintre pacienți erau de sex masculin. Majoritatea pacienților erau fumători sau foști fumători (78%), iar statutul de performanță ECOG inițial al pacienților era 0 (55%) sau 1 (44%). În total, 12% dintre pacienți aveau boală în stadiul IB, 47% în stadiul II și 41% în stadiul IIIA. Proportia pacienților cu tumori care exprimau PD-L1 pe suprafața a ≥ 1% și ≥ 50% din CT, conform testului VENTANA PD-L1 (SP263), a fost de 55% și, respectiv, de 26%.

Parametrul principal de evaluare a eficacității a fost supraviețuirea fără progresia bolii (SFB) conform evaluării investigatorului. SFB a fost definită prin intervalul de timp de la data randomizării la data apariției oricăruia dintre evenimentele următoare: prima recidivă documentată a bolii, un nou NSCLC primar sau decesul de orice cauză, oricare dintre aceste evenimente a survenit primul. Obiectivul de eficacitate principal a fost evaluarea SFB la nivelul populației cu boală în stadiile II - IIIA și expresie PD-L1 pe suprafața a ≥ 1% din CT. Principalele obiective de eficacitate secundare au fost evaluarea SFB la pacienții cu boală în stadiile II - IIIA și expresie PD-L1 pe suprafața a ≥ 50% din CT și supraviețuirea generală (SG) în rândul populației ITT.

La momentul efectuării analizei intermediare a SFB, studiul a întrunit criteriul de eficacitate principal. În cadrul analizei pentru pacienții cu boală în stadiile II – IIIA și expresie PD-L1 pe suprafața a ≥ 50% din CT (n=209), fără mutații EGFR sau mutații conformaționale ALK s-a observat o îmbunătățire a SFB în brațul de tratament cu atezolizumab comparativ cu brațul tratat cu TSO. Rezultatele au fost consistente la momentul efectuării analizei finale a SFB, cu perioada mediană de monitorizare de 65 de luni.

Principalele rezultate cu privire la eficacitatea SFB și SG pentru populația cu boală în stadiile II – IIIA și expresie PD-L1 pe $\geq 50\%$ din CT, fără mutații EGFR sau mutații conformaționale ALK sunt prezentate rezumativ în Tabelul 7. Curba Kaplan-Meier pentru SFB este prezentată în Figura 3.

Tabelul 7. Rezumatul rezultatelor privind eficacitatea la populația de pacienți cu boală în stadiile II-IIIa și expresie PD-L1 pe $\geq 50\%$ din CT (IMpower010), fără mutații EGFR sau mutații conformaționale ALK

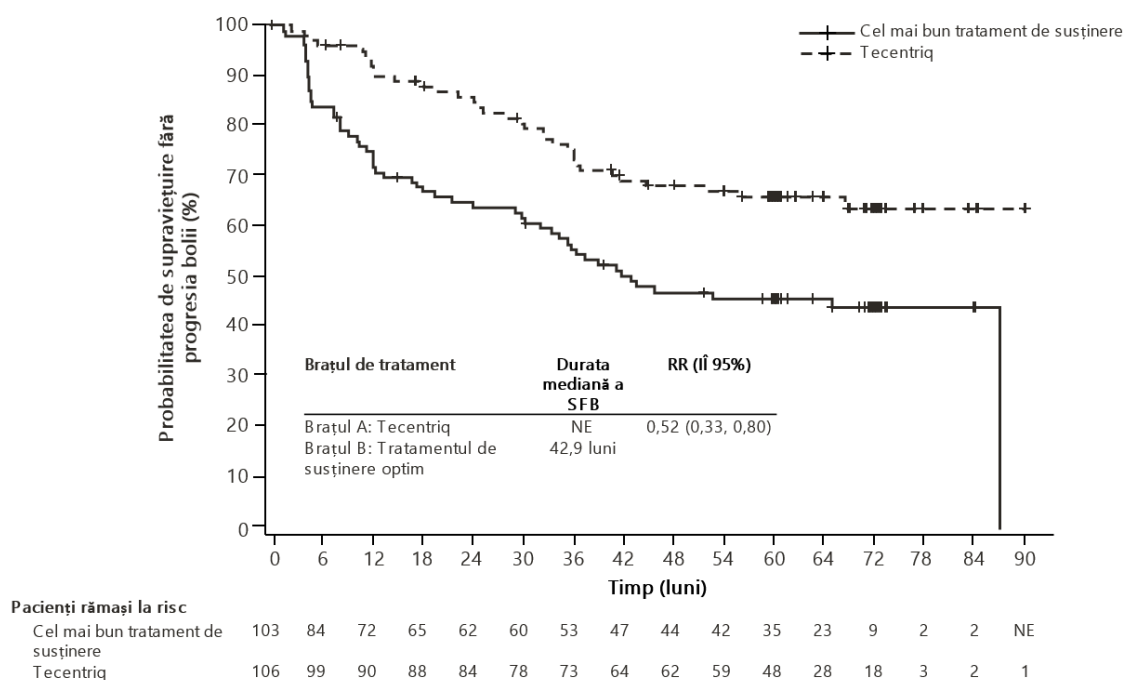
Criteriu de evaluare a eficacității	Brațul A (atezolizumab)	Brațul B (Tratamentul de susținere optim)
<i>SFB evaluată de investigator*</i>	n=106	n=103
Nr. de evenimente (%)	34 (32,1%)	55 (53,4%)
Durata mediană a SFB (luni)	NE	42,9
ÎÎ 95%	(NE)	(32,0, NE)
Raport de risc stratificat† (ÎÎ 95%)	0,52 (0,33, 0,80)	
<i>SG*</i>	n=106	n=103
Nr. de evenimente (%)	22 (20,8%)	41 (39,8%)
Durata mediană a SFB (luni)	NE	87,1
ÎÎ 95%	(NE)	(72,0, NE)
Raport de risc stratificat† (ÎÎ 95%)	0,47 (0,28, 0,80)	

SFB = supraviețuirea fără boală; ÎÎ = interval de încredere; NE = nu se poate estima

* Analiza actualizată a SFB și SG la data limită pentru colectarea datelor din studiu de 26 ianuarie 2024

† Stratificată în funcție de stadiul bolii, sex și încadrarea histologică.

Figura 3: Curba Kaplan-Meier pentru supraviețuirea fără boală la populația cu tumori în stadiile II - IIIA ce exprimă PD-L1 pe $\geq 50\%$ din CT (IMpower010) fără mutații EGFR sau mutații conformaționale ALK



Îmbunătățirea SFB observată în brațul cu atezolizumab comparativ cu TSO a fost demonstrată în mod consecvent în majoritatea subgrupurilor prespecificate din cadrul populației cu boală în stadiile II – IIIA și expresie PD-L1 pe $\geq 50\%$ din CT, fără mutații EGFR sau mutații conformaționale ALK, inclusiv la pacienții cu NSCLC fără celule scuamoase (RR nestratificat de 0,40, Î 95%: 0,23, 0,70; SFB mediană NE comparativ cu 36,8 luni) și NSCLC cu celule scuamoase (RR nestratificat de 0,67, Î 95%: 0,34, 1,32; SFB mediană nu poate fi estimată).

Tratamentul de linia întâi al NSCLC avansat

Forma farmaceutică cu administrare intravenoasă

IMpower150 (GO29436): Studiu de fază III randomizat la pacienți cu NSCLC fără celule scuamoase, metastazat, netratați anterior cu chimioterapie, care a evaluat administrarea în asociere cu paclitaxel și carboplatină, împreună cu sau fără bevacizumab

A fost efectuat un studiu de fază III, randomizat, deschis, multicentric, internațional, IMpower150 pentru evaluarea eficacității și siguranței administrării atezolizumab în asociere cu paclitaxel și carboplatină, împreună cu sau fără bevacizumab, la pacienți cu NSCLC fără celule scuamoase, metastazat, care nu fuseseră anterior tratați cu chimioterapie.

Au fost excluși din studiu pacienții cu antecedente de boli autoimune, administrare a unui vaccin cu virus viu atenuat în ultimele 28 zile anterior randomizării, administrare de medicamente imunostimulatoare sistemice în ultimele 4 săptămâni sau de imunosupresoare sistemice în ultimele 2 săptămâni înainte de randomizare, metastaze cerebrale active sau netratate, infiltrare tumorală clară a vaselor toracice mari sau leziuni pulmonare cavitare clare, evidențiate pe radiografii. Evaluările tumorale au fost efectuate la interval de 6 săptămâni în primele 48 de săptămâni, după prima zi a ciclului 1 și la interval de 9 săptămâni după aceea. Au fost evaluate specimene de țesut tumoral pentru a testa expresia PD-L1 pe celulele tumorale (CT) și pe celulele imune infiltrante ale tumorii (CI), iar rezultatele au fost utilizate pentru definirea subgrupurilor de expresie PD-L1 în vederea analizelor prezentate mai jos.

În total, au fost înrolați 1202 pacienți, care au fost randomizați (1:1:1) pentru a li se administra una dintre schemele de tratament descrise în Tabelul 8. Randomizarea a fost stratificată în funcție de sex, prezența metastazelor hepatice și statusul expresiei PD-L1 la nivelul CT și CI.

Tabelul 8: Schemele de tratament intravenos (IMpower150)

Schemă de tratament	Inducție (patru sau șase cicluri de 21 de zile)	Întreținere (cicluri de 21 de zile)
A	atezolizumab ^a (1200 mg) + paclitaxel (200 mg/m ²) ^{b,c} + carboplatină ^c (ASC 6)	atezolizumab ^a (1200 mg)
B	atezolizumab ^a (1200 mg) + bevacizumab ^d (15 mg/kg gc) + paclitaxel (200 mg/m ²) ^{b,c} + carboplatină ^c (ASC 6)	atezolizumab ^a (1200 mg) + bevacizumab ^d (15 mg/kg gc)
C	bevacizumab ^d (15 mg/kg gc) + paclitaxel (200 mg/m ²) ^{b,c} + carboplatină ^c (ASC 6)	bevacizumab ^d (15 mg/kg gc)

^a Atezolizumab se administrează până la pierderea beneficiului clinic, conform evaluării efectuate de investigator

^b Doza inițială de paclitaxel pentru pacienții de rasă/etnie asiatică a fost de 175 mg/m² din cauza nivelului general crescut de toxicități hematologice la pacienții din țările asiatice, comparativ cu cei din țările non-asiatice.

^c Paclitaxelul și carboplatina se administrează până la finalizarea a 4 sau 6 cicluri, sau până la progresia bolii, apariția toxicității inacceptabile, oricare dintre aceste evenimente survine primul.

^d Bevacizumab se administrează până la progresia bolii sau apariția toxicității inacceptabile.

Caracteristicile demografice și caracteristicile bolii la momentul inițial ale populației de studiu au fost bine echilibrate între brațele de tratament. Vârsta mediană a fost de 63 de ani (interval: 31 până la 90) și 60% dintre pacienți au fost bărbați. Majoritatea pacienților au fost caucazieni (82%). Aproximativ 10% dintre pacienți au avut mutație cunoscută EGFR, 4% au avut mutații conformaționale ALK cunoscute, 14% au avut metastaze hepatice la momentul inițial și majoritatea pacienților erau fumători sau foști fumători (80%). Scorul de performanță ECOG la momentul inițial a fost 0 (43%) sau 1 (57%). O proporție de 51% dintre pacienți prezentau tumori cu nivel de expresie PD-L1 $\geq 1\%$ pe CT sau $\geq 1\%$ pe CI și 49% pacienți aveau tumori cu nivel de expresie PD-L1 $< 1\%$ pe CT și $< 1\%$ pe CI.

La momentul realizării analizei finale privind SFP, pacienții fuseseră urmăriți pe o perioadă mediană de 15,3 luni. Populația ITT, incluzând pacienții cu mutații EGFR sau mutații conformaționale ALK care ar fi trebuit să fie tratați anterior cu inhibitori de tirozin-kinază, a demonstrat o îmbunătățire semnificativă clinic a SFP în brațul B comparativ cu brațul A (RR de 0,61, ÎI 95%: 0,52, 0,72; SFP mediană de 8,3 luni versus 6,8 luni).

La momentul realizării analizei intermediare privind SG, pacienții fuseseră urmăriți o perioadă mediană de 19,7 luni. Rezultatele esențiale ale acestei analize, precum și cele ale analizei datelor actualizate privind SFP la nivelul populației ITT sunt rezumate în Tabelele 9 și 10. Curba Kaplan-Meier pentru SG în populația ITT este prezentată în Figura 4. Figura 5 prezintă succint rezultatele cu privire la SG din populația ITT și subgrupurile de expresie PD-L1. În Figurile 6 și 7 sunt prezentate, de asemenea, rezultatele actualizate privind SFP.

Tabelul 9: Rezumatul datelor actualizate privind eficacitatea la nivelul populației ITT (IMpower150)

Criteriul de evaluare a eficacității	Brațul A (Atezolizumab + Paclitaxel + Carboplatină)	Brațul B (Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatină)	Brațul C (Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatină)
Criterii secundare[#]			
<i>SFP evaluată de investigator (RECIST v1.1)*</i>	n = 402	n = 400	n = 400
Nr. de evenimente (%)	330 (82,1%)	291 (72,8%)	355 (88,8%)
Durata mediană a SFP (luni)	6,7	8,4	6,8
ÎÎ 95%	(5,7, 6,9)	(8,0, 9,9)	(6,0, 7,0)
Raport de risc stratificat ^{†^} (ÎÎ 95%)	0,91 (0,78, 1,06)	0,59 (0,50, 0,69)	---
Valoare p ^{1,2}	0,2194	< 0,0001	
SFP la 12 luni (%)	24	38	20
<i>Analiza intermediară a SG*</i>	n = 402	n = 400	n = 400
Nr. de decese (%)	206 (51,2%)	192 (48,0%)	230 (57,5%)
Timp median până la evenimente (luni)	19,5	19,8	14,9
ÎÎ 95%	(16,3, 21,3)	(17,4, 24,2)	(13,4, 17,1)
Raport de risc stratificat ^{†^} (ÎÎ 95%)	0,85 (0,71, 1,03)	0,76 (0,63, 0,93)	---
Valoare p ^{1,2}	0,0983	0,006	
SG la 6 luni (%)	84	85	81
SG la 12 luni (%)	66	68	61
<i>Cel mai bun răspuns total, conform evaluării investigatorului^{3*} (RECIST 1.1)</i>	n = 401	n = 397	n = 393
Număr de pacienți cu răspuns (%)	163 (40,6%)	224 (56,4%)	158 (40,2%)
ÎÎ 95%	(35,8, 45,6)	(51,4, 61,4)	(35,3, 45,2)
Nr. de pacienți cu răspuns complet (%)	8 (2,0%)	11 (2,8%)	3 (0,8%)
Nr. de pacienți cu răspuns parțial (%)	155 (38,7%)	213 (53,7%)	155 (39,4%)
<i>DR evaluată de investigator* (RECIST v1.1)</i>	n = 163	n = 224	n = 158
Valoarea mediană în luni	8,3	11,5	6,0
ÎÎ 95%	(7,1, 11,8)	(8,9, 15,7)	(5,5, 6,9)

[#] Criteriile principale privind eficacitatea au fost SFP și SG și au fost analizate la nivelul populației ITT de tip sălbatic (TS), de exemplu excluzând pacienții cu mutații EGFR sau rearanjări ALK.

¹ Pe baza testului log-rank stratificat

² Trebuie menționat cu titlu informativ; la nivelul populației ITT comparațiile dintre brațele B și C, precum și între brațele A și C, nu au fost testate formal conform ordinii ierarhice din analiza prespecificată

³ Cel mai bun răspuns total pentru răspunsul complet și răspunsul parțial

^{*}Stratificat în funcție de sex, prezența metastazelor hepatice și expresia PD-L1 în CT și CI

[^] Brațul C este grupul de comparație pentru toate raporturile de risc

^{*} Analiza actualizată a SFP și analiza intermediară a SG la data limită pentru colectarea datelor din studiu de 22 ianuarie 2018

SFP=supraviețuirea fără progresie; RECIST= Criteriile pentru evaluarea răspunsului în tumorile solide v1.1

ÎÎ=interval de încredere; DR=durata răspunsului; SG=supraviețuirea generală

Tabelul 10: Rezumatul datelor actualizate privind eficacitatea pentru brațul A comparativ cu brațul B la nivelul populației ITT (IMpower150)

Criteriul de evaluare a eficacității	Brațul A (Atezolizumab + Paclitaxel + Carboplatină)	Brațul B (Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatină)
<i>SFP evaluată de către investigator (RECIST v1.1)*</i>	n = 402	n = 400
Număr de evenimente (%)	330 (82,1%)	291 (72,8%)
Durata mediană a SFP (luni)	6,7	8,4
ÎÎ 95%	(5,7, 6,9)	(8,0, 9,9)
Raport de risc stratificat [‡] ^ (ÎÎ 95%)		0,67 (0,57, 0,79)
Valoare p ^{1,2}		< 0,0001
<i>Analiza intermediară a SG*</i>	n = 402	n = 400
Număr de decese (%)	206 (51,2%)	192 (48,0%)
Timp median până la evenimente (luni)	19,5	19,8
ÎÎ 95%	(16,3, 21,3)	(17,4, 24,2)
Raport de risc stratificat [‡] ^ (ÎÎ 95%)		0,90 (0,74, 1,10)
Valoare p ^{1,2}		0,3000

¹ Pe baza testului test log-rank stratificat

² Trebuie menționat cu titlu informativ că, la nivelul populației ITT, comparațiile dintre brațele A și B nu au fost incluse în ierarhia analizei prespecificate

[‡] Stratificare în funcție de sex, prezența metastazelor hepatice și nivelul expresiei PD-L1 pe CT și CI

* Analiza actualizată a SFP și analiza intermediară a SG la data limită pentru colectarea datelor din studiu de 22 ianuarie 2018

^ Brațul A este grupul de comparație pentru toate raporturile de risc

Figura 4: Curba Kaplan-Meier pentru supraviețuirea generală la nivelul populației ITT (IMpower150)

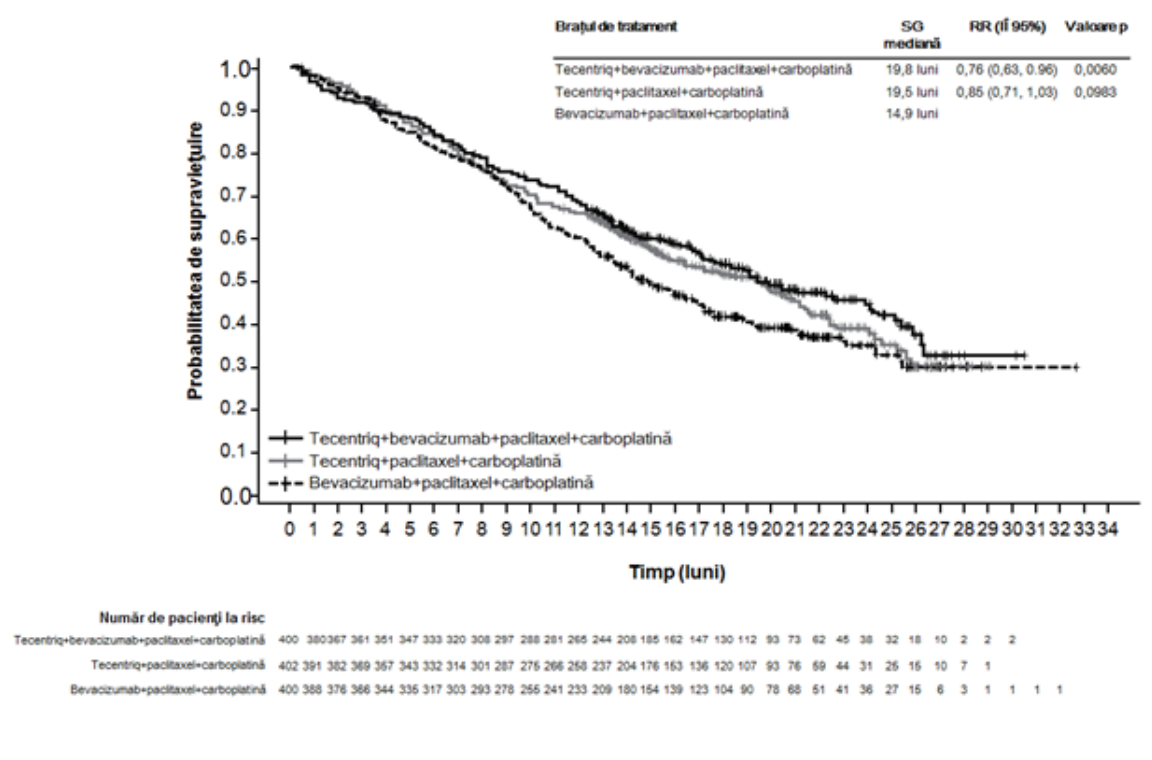


Figura 5: Diagrama supraviețuirii generale în funcție de expresia PD-L1, în Brațul B comparativ cu brațul C din populația ITT (IMpower150)

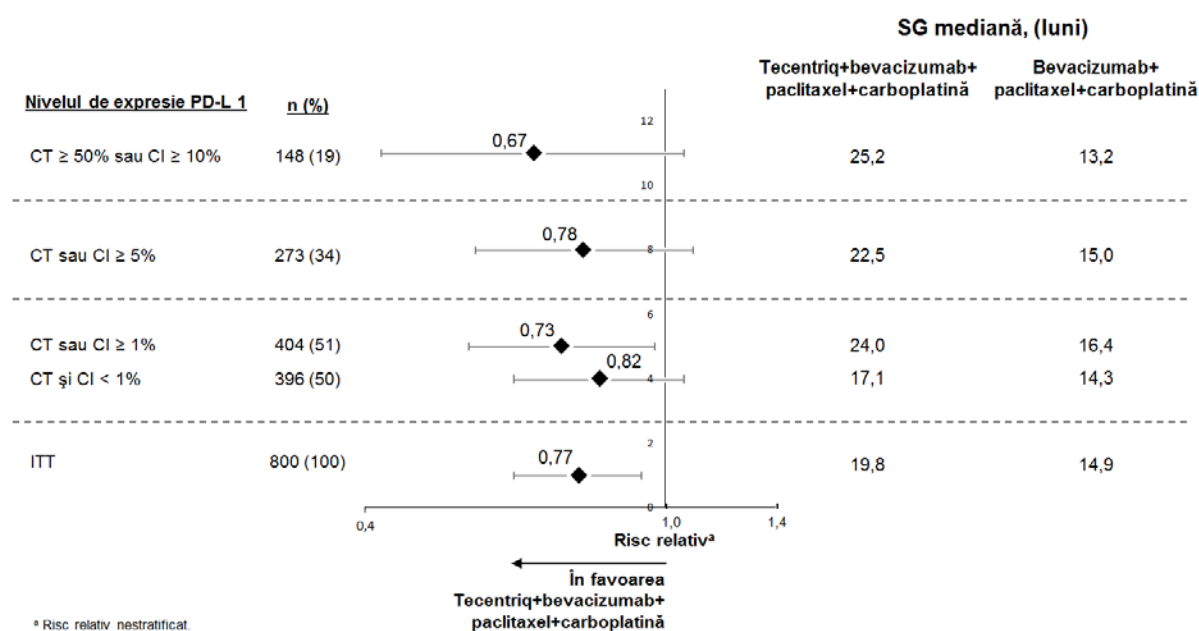


Figura 6: Curba Kaplan-Meier pentru SFP la nivelul populației ITT (IMpower150)

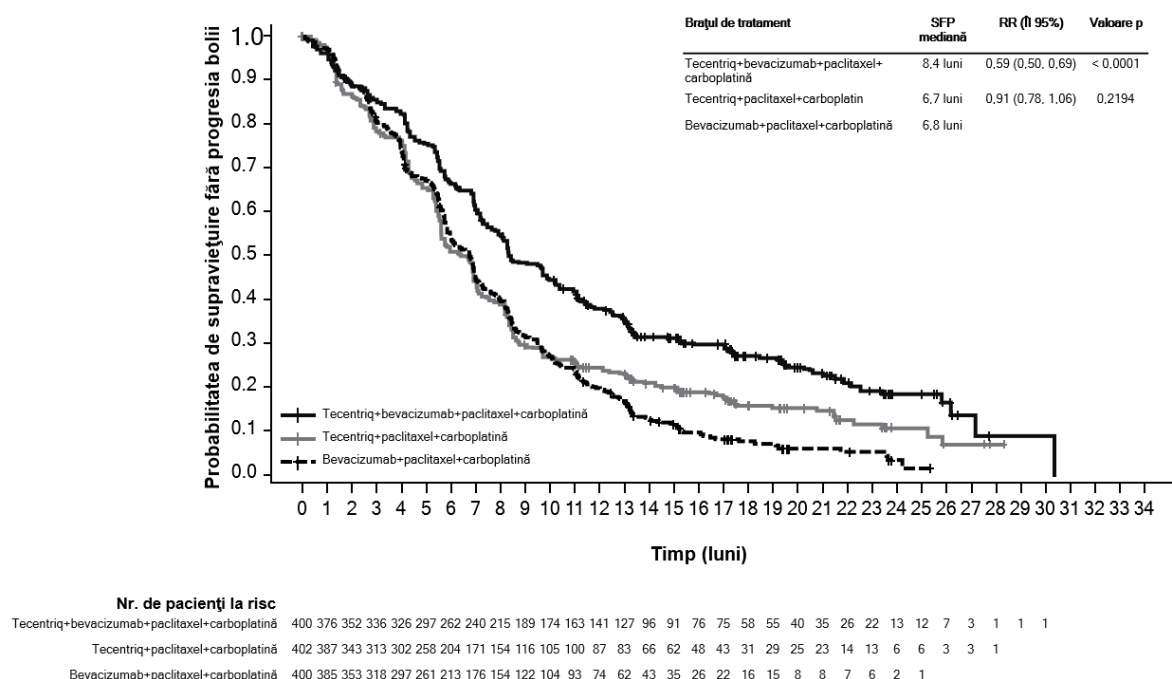
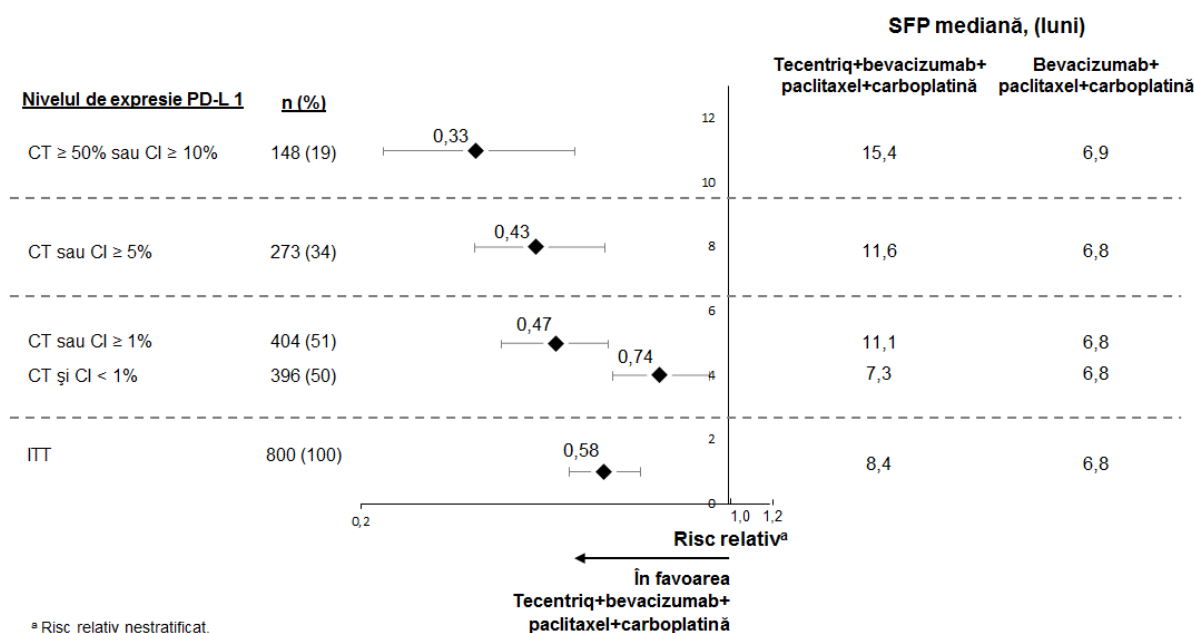


Figura 7: Diagrama supraviețuirii fără progresia bolii în funcție de expresia PD-L1, în brațul B comparativ cu brațul C din populația ITT (IMpower150)



În brațul B comparativ cu brațul C, analizele prespecificate pe subgrupuri din cadrul analizei intermediare a SG au evidențiat o îmbunătățire a SG pentru pacienții cu mutații EGFR sau mutații conformaționale ALK (raport de risc [RR] de 0,54, ÎI 95%: 0,29; 1,03; SG mediană nu a fost atinsă versus 17,5 luni) și metastaze hepatice (RR de 0,52, ÎI 95%: 0,33; 0,82; SG mediană 13,3 versus 9,4 luni). Au fost evidențiate, de asemenea, îmbunătățiri ale SFP la pacienții cu mutații EGFR sau mutații conformaționale ALK (RR de 0,55, ÎI 95%: 0,35; 0,87; SFP mediană 10,0 versus 6,1 luni) și metastaze hepatice (RR de 0,41, ÎI 95%: 0,26; 0,62; SFP mediană 8,2 versus 5,4 luni). Rezultatele SG au fost similare în cazul subgrupurilor de pacienți cu vârste < 65 ani și, respectiv ≥ 65 ani. Datele pentru pacienții cu vârsta ≥ 75 ani sunt insuficiente pentru a permite formularea unor concluzii la această populație de pacienți. Nu s-a planificat o testare statistică formală pentru niciuna dintre analizele de subgrup.

IMpower130 (GO29537): Studiu de fază III randomizat la pacienți cu NSCLC fără celule scuamoase, metastazat, netratați anterior cu chimioterapie, care a evaluat administrarea în asociere cu nab-paclitaxel și carboplatină

A fost efectuat un studiu de fază III, randomizat, deschis, GO29537 (IMpower130) pentru evaluarea eficacității și siguranței administrării atezolizumab în asociere cu nab-paclitaxel și carboplatină, la pacienți cu NSCLC fără celule scuamoase, metastazat, care nu fuseseră anterior tratați cu chimioterapie. Pacienții cu mutații EGFR sau mutații conformaționale ALK ar fi trebuit tratați anterior cu inhibitori de tirozin-kinază.

Pacienții au fost stadializați conform American Joint Committee on Cancer (AJCC) ediția a 7-a. Au fost excluși din studiu pacienții având antecedente de boli autoimune, administrare a unui vaccin cu virus viu atenuat în ultimele 28 zile anterior randomizării, administrare de medicamente imunostimulatoare în ultimele 4 săptămâni sau de medicamente imunosupresoare sistemice în ultimele 2 săptămâni înainte de randomizare, și metastaze cerebrale active sau netratate. Pacienții tratați anterior cu agonști ai CD137 sau cu terapii pentru blocarea punctelor de control imun (anticorpi terapeutici anti-PD-1 și anti-PD-L1) nu au fost eligibili. Cu toate acestea, pacienții tratați anterior anti-CTLA-4 au putut fi înrolați, cu condiția ca ultima doză să fi fost administrată cu cel puțin 6 săptămâni anterior randomizării, și să nu fi avut în antecedente evenimente adverse severe mediate-imun la anti-CTLA-4 (NCI CTCAE gradele 3 și 4). Evaluările tumorale au fost efectuate la interval de 6 săptămâni în primele 48 de săptămâni după Ciclul 1 și la interval de 9 săptămâni după aceea. Au fost evaluate specimene de țesut tumoral pentru a testa expresia PD-L1 pe celulele tumorale (CT) și pe celulele imune infiltrante ale tumorii (CI), iar rezultatele au fost utilizate pentru definirea subgrupurilor de expresie PD-L1 în vederea analizelor prezentate mai jos.

Pacienții, inclusiv cei cu mutații EGFR sau mutații conformaționale ALK, au fost înrolați și randomizați în raport de 2:1 pentru a li se administra una dintre schemele de tratament descrise în Tabelul 11. Randomizarea a fost stratificată în funcție de sex, prezența metastazelor hepatice și statusul expresiei PD-L1 la nivelul CT și CI. Pacienții cărora li s-a administrat schema de tratament B au putut trece la administrarea de atezolizumab în monoterapie în urma progresiei bolii.

Tabelul 11: Schemele de tratament intravenos (IMpower130)

Schemă de tratament	Inducție (patru sau șase cicluri de 21 de zile)	Întreținere (cicluri de 21 de zile)
A	Atezolizumab (1200 mg) ^a + nab-paclitaxel (100 mg/m ²) ^{b,c} + carboplatină (ASC 6) ^c	Atezolizumab (1200 mg) ^a
B	Nab-paclitaxel (100 mg/m ²) ^{b,c} + carboplatină (ASC 6) ^c	Cel mai bun tratament de susținere sau pemetrexed

^a Atezolizumab se administrează până la pierderea beneficiului clinic, conform evaluării efectuate de investigator

^b Nab-paclitaxel se administrează în zilele 1, 8 și 15 ale fiecărui ciclu

^c Nab-paclitaxel și carboplatina se administrează până la finalizarea a 4-6 cicluri, sau până la progresia bolii sau apariția toxicității inacceptabile, oricare dintre aceste evenimente survine primul

Caracteristicile demografice și caracteristicile bolii la momentul inițial ale populației de studiu, definită ca populație ITT-TS (n=679) au fost bine echilibrate între brațele de tratament. Vârsta mediană a fost de 64 de ani (interval: 18 până la 86). Majoritatea pacienților au fost bărbați (59%) și caucazieni (90%). 14,7% dintre pacienți prezentau metastaze hepatice la momentul inițial, și cei mai mulți pacienți erau fumători sau foști fumători (90%). Majoritatea pacienților aveau un scor de performanță ECOG 1 (59%) și tumori cu nivel de expresie PD-L1 <1% (aproximativ 52%) la momentul inițial. Din cei 107 de pacienți din brațul B care au avut un status de răspuns pentru boala stabilă, răspuns parțial sau răspuns complet după terapia de inducție, 40 au fost trecuți pe terapie de întreținere cu pemetrexed.

Analiza primară a fost realizată la toți pacienții, excluzându-i pe cei cu mutații EGFR sau mutații conformaționale ALK, definiți ca populație ITT-TS (n=679). Pacienții au avut o durată mediană a urmăririi privind supraviețuirea de 18,6 luni și au prezentat SG și SFP îmbunătățite cu atezolizumab, nab-paclitaxel și carboplatină comparativ cu grupul de control. Rezultatele esențiale sunt rezumate în Tabelul 12, iar curbele Kaplan-Meier pentru SG și SFP sunt prezentate în Figurile 8 și 10. Rezultatele exploratorii ale SG și SFP în funcție de expresia PD-L1, sunt prezentate în Figurile 9 și 11. Pacienții cu metastaze hepatice nu au prezentat SFP sau SG îmbunătățite în urma administrării de atezolizumab, nab-paclitaxel și carboplatină, comparativ cu administrarea de nab-paclitaxel și carboplatină (RR 0,93, ÎI 95%: 0,59, 1,47 pentru SFP, respectiv RR 1,04, ÎI 95%: 0,63, 1,72 pentru SG).

La 59% dintre pacienții din brațul tratat cu nab-paclitaxel și carboplatină li s-a administrat orice tip de imunoterapie oncologică după progresia bolii, care include atezolizumab ca tratament cross-over (41% dintre toți pacienții), comparativ cu 7,3% dintre pacienții din brațul tratat cu atezolizumab, nab-paclitaxel și carboplatină.

Într-o analiză exploratorie cu o perioadă de urmărire mai lungă (timp median: 24,1 luni), SG mediană pentru ambele brațe a rămas neschimbată, comparativ cu analiza primară, cu RR = 0,82 (ÎI 95%: 0,67, 1,01).

Tabelul 12: Rezumatul datelor privind eficacitatea din analiza populațională primară în studiul IMpower130 (populația ITT-TS)

Criterii de evaluare a eficacității	Brațul A Atezolizumab + nab-paclitaxel + carboplatină	Brațul B Nab-paclitaxel + carboplatină
Criterii co-principale		
SG	n=451	n=228
Număr de decese (%)	226 (50,1%)	131 (57,5%)
Timp median până la evenimente (luni)	18,6	13,9
Î 95%	(16,0, 21,2)	(12,0, 18,7)
Raport de risc stratificat [‡] (Î 95%)	0,79 (0,64, 0,98)	
valoare p	0,033	
SG la 12 luni (%)	63	56
SFP evaluată de către investigator (RECIST v1.1)	n=451	n=228
Număr de evenimente (%)	347 (76,9%)	198 (86,8%)
Durata mediană a SFP (luni)	7,0	5,5
Î 95%	(6,2, 7,3)	(4,4, 5,9)
Raport de risc stratificat [‡] (Î 95%)	0,64 (0,54, 0,77)	
valoare p	< 0,0001	
SFP la 12 luni (%)	29%	14%
Alte criterii		
RRO evaluată de către investigator (RECIST v1.1)[^]	n=447	n=226
Număr de pacienți cu răspuns (%)	220 (49,2%)	72 (31,9%)
Î 95%	(44,5, 54,0)	(25,8, 38,4)
Număr de pacienți cu răspuns complet (%)	11 (2,5%)	3 (1,3%)
Număr de pacienți cu răspuns parțial (%)	209 (46,8%)	69 (30,5%)
DR confirmată evaluată de investigator (RECIST 1.1)[^]	n=220	n=72
Valoarea mediană în luni	8,4	6,1
Î 95%	(6,9, 11,8)	(5,5, 7,9)

[‡] Stratificat în funcție de sex și statusul expresiei PD-L1 la nivelul CT și CI

[^] ROO și DR confirmate sunt criterii exploratorii

SFP=supraviețuire fără progresie; RECIST= Criteriile pentru evaluarea răspunsului în tumorile solide v1.1;

Î=interval de încredere; RRO=rata de răspuns obiectiv; DR=durata răspunsului; SG=supraviețuirea generală

Figura 8: Curbele Kaplan-Meier privind supraviețuirea generală (IMpower130)

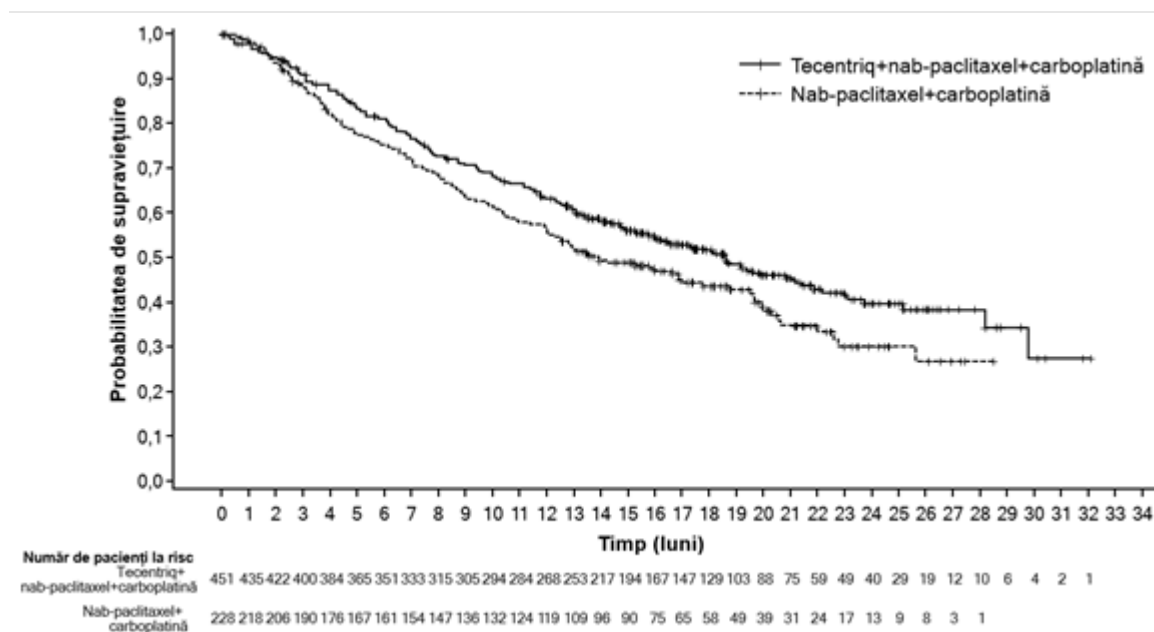


Figura 9: Diagrama supraviețuirii generale în funcție de expresia PD-L1 (IMpower130)

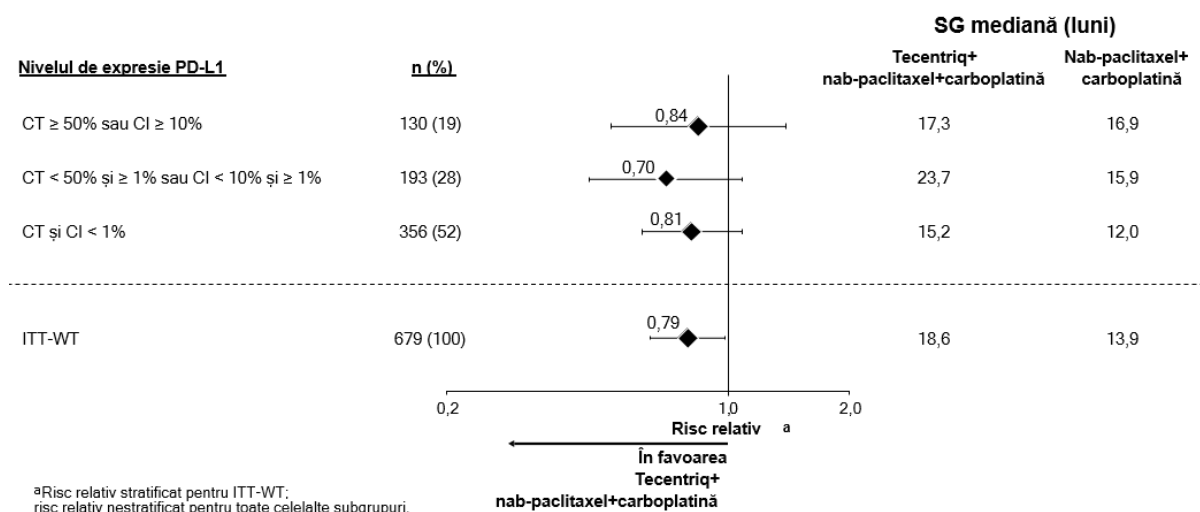


Figura 10: Curbele Kaplan-Meier privind supraviețuirea fără progresia bolii (IMpower130)

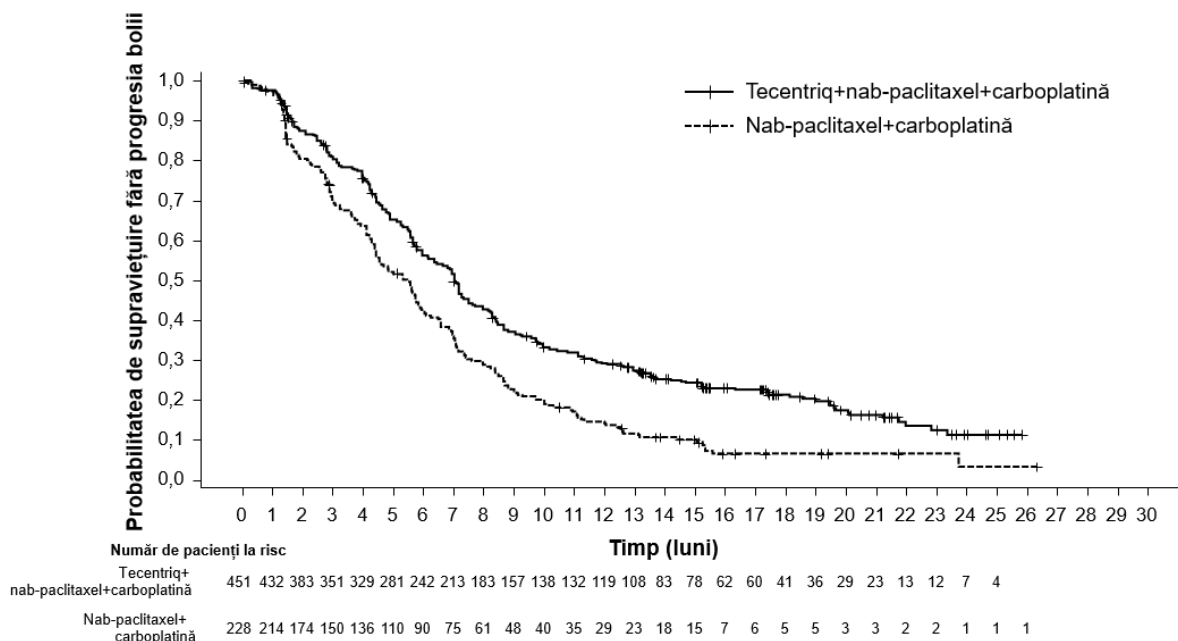
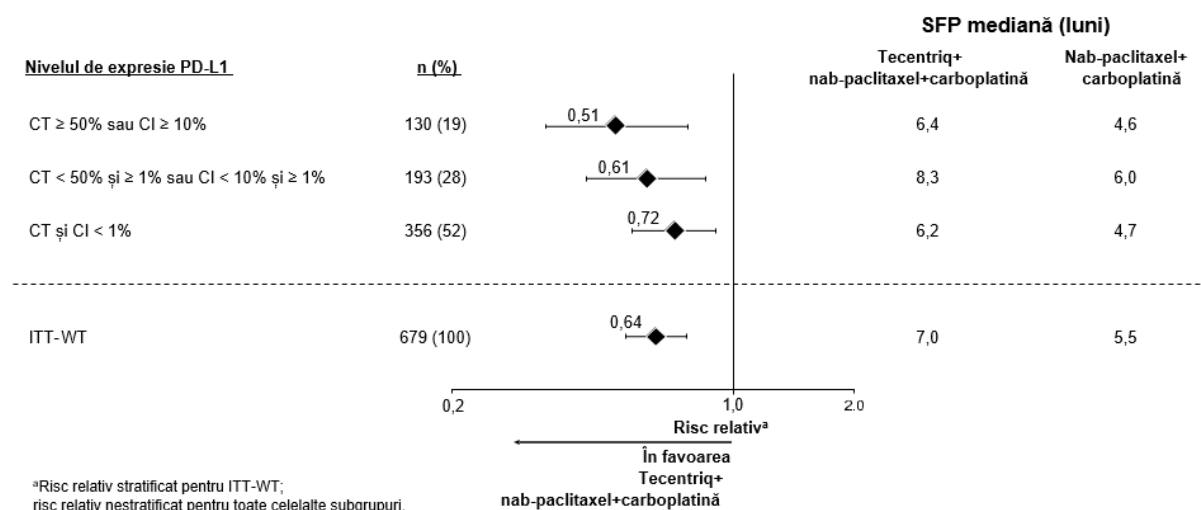


Figura 11: Diagrama supraviețuirii fără progresia bolii în funcție de expresia PD-L1 (IMpower130)



IMpower 110 (GO29431): Studiu de fază III randomizat la pacienți cu NSCLC metastazat, netratat anterior cu chimioterapie

A fost efectuat un studiu de fază III, randomizat, deschis, multicentric, IMpower110, pentru evaluarea eficacității și siguranței atezolizumab la pacienți cu NSCLC metastazat, netratat anterior cu chimioterapie. Pacienții cu expresie PD-L1 ≥ 1% pe CT (colorație a ≥ 1% dintre celulele tumorale pentru PD-L1) sau ≥ 1% pe CI (celule imune care infiltrază tumora, colorate PD-L1 care acoperă ≥ 1% din aria tumorii) pe baza unui test VENTANA PD-L1 (SP142).

Au fost randomizați, în total, 572 de pacienți în proporție de 1:1 pentru a li se administra atezolizumab (brațul A) sau chimioterapie (brațul B). Atezolizumab a fost administrat în doză fixă de 1200 mg prin perfuzie intravenoasă, la interval de 3 săptămâni, până la pierderea beneficiului clinic, conform evaluării investigatorului sau până la apariția toxicităților inacceptabile. Schemele de chimioterapie sunt descrise în Tabelul 13. Randomizarea a fost stratificată în funcție de sex, statusul de performanță ECOG, încadrarea histologică a tumorii și statusul expresiei PD-L1 pe CT și CI.

Tabelul 13: Schemele de tratament intravenos cu chimioterapie (IMpower110)

Schema de tratament	Inducție (patru sau șase cicluri de 21 de zile)	Întreținere (cicluri de 21 de zile)
B (cancer fără celule scuamoase)	Cisplatină ^a (75 mg/m ²) + pemetrexed ^a (500 mg/m ²) SAU carboplatină ^a (ASC 6) + pemetrexed ^a (500 mg/m ²)	Pemetrexed ^{b,d} (500 mg/m ²)
B (cancer cu celule scuamoase)	Cisplatină ^a (75 mg/m ²) + gemcitabină ^{a,c} (1250 mg/m ²) SAU carboplatină ^a (ASC 5) + gemcitabină ^{a,c} (1000 mg/m ²)	Cel mai bun tratament de susținere

^a Cisplatina, carboplatina, pemetrexedul și gemcitabina sunt administrate până la finalizarea a 4 sau 6 cicluri, până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile

^b Pemetrexed se administrează ca tratament de întreținere la interval de 21 de zile până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile

^c Gemcitabina se administrează în zilele 1 și 8 ale fiecărui ciclu

^d Nu a fost permisă trecerea de la brațul cu tratament de control (chimioterapie pe bază de săruri de platină) la brațul de tratament cu atezolizumab (brațul A)

Pacienții au fost excluși din studiu dacă aveau istoric de boli autoimune, administrare de vaccin cu virus viu sau atenuat în interval de 28 de zile anterior randomizării, administrare de agenți imunostimulatori sistemici în ultimele 4 săptămâni sau de medicamente imunosupresoare sistemice în ultimele 2 săptămâni dinainte de randomizare, metastaze la nivel SNC active sau netratate. Evaluările tumorale au fost efectuate la interval de 6 săptămâni în primele 48 de săptămâni după ziua 1 a ciclului 1 și ulterior la interval de 9 săptămâni.

Caracteristicile demografice și caracteristicile bolii la momentul inițial la pacienții cu expresie PD-L1 ≥ 1 % pe CT sau ≥ 1 % pe CI, care nu prezintă mutații la nivelul EGFR sau rearanjări ALK (n=554) au fost bine echilibrate între brațele de tratament. Vârsta mediană a fost de 64,5 ani (interval: 30 până la 87) și 70% dintre pacienți au fost bărbați. Majoritatea pacienților au fost caucazieni (84%) și asiatici (14%). Majoritatea pacienților erau fumători sau foști fumători (87%), iar statusul de performanță ECOG al pacienților a fost 0 (36%) sau 1 (64%). În total, 69% dintre pacienți aveau cancer fără celule scuamoase și 31% dintre pacienți aveau cancer scuamos. Caracteristicile demografice și caracteristicile bolii la momentul inițial la pacienții cu nivel înalt de expresie PD-L1 (PD-L1 ≥ 50 % pe CT sau ≥ 10 % pe CI), care nu prezintă mutații la nivelul EGFR sau rearanjări ALK (n=205) au fost în general reprezentative pentru populația generală a studiului și au fost bine echilibrate între brațele de tratament.

Criteriul de evaluare principal a fost SG. La momentul efectuării analizei intermediare a SG, pacienții cu nivel înalt de expresie PD-L1 care nu prezentau mutații EGFR sau rearanjări ALK (n=205) și care au fost randomizați la tratament cu atezolizumab (brațul A) au prezentat o îmbunătățire semnificativă din punct de vedere statistic, comparativ cu cei tratați cu chimioterapie (brațul B) (RR de 0,59, ÎI 95%: 0,40; 0,89; SG mediană de 20,2 luni comparativ cu 13,1 luni), cu o valoare p bidirecțională de 0,0106. Durata mediană de urmărire a supraviețuirii la pacienți cu nivel înalt de expresie a PD-L1 a fost de 15,7 luni.

La o analiză exploratorie a SG cu o perioadă mai îndelungată de urmărire (mediana: 31,3 luni) pentru acești pacienți, mediana SG pentru atezolizumab a rămas neschimbată, comparativ cu analiza intermediară a SG (20,2 luni) și a fost de 14,7 luni pentru brațul de tratament cu chimioterapie (RR de 0,76, ÎI 95 %: 0,54, 1,09). Principalele rezultate ale analizei exploratorii sunt rezumate în Tabelul 14. Curbele Kaplan-Meier pentru SG și SFP la pacienții cu nivel înalt de expresie a PD-L1 sunt prezentate în Figurile 12 și 13. La un procent mai mare dintre pacienții din brațul de tratament cu atezolizumab (16/107, 15,0%), comparativ cu cei din brațul de tratament cu chimioterapie (10/98, 10,2%) a survenit decesul în primele 2,5 luni. Nu s-a putut identifica niciun factor de risc asociat cu decesele premature.

Tabelul 14: Rezumatul datelor privind eficacitatea la pacienți cu nivel înalt de expresie a PD-L1 $\geq 50\%$ pe TC sau $\geq 10\%$ pe CI (IMpower110)

Criteriul de evaluare a eficacității	Brațul A (atezolizumab)	Brațul B (chimioterapie)
<i>Criteriu principal</i>		
<i>Supraviețuirea globală</i>	n = 107	n = 98
Nr. de decese (%)	64 (59,8%)	64 (65,3%)
Timp median până la evenimente (luni)	20,2	14,7
ÎÎ 95%	(17,2, 27,9)	(7,4, 17,7)
Raport de risc stratificat [‡] (ÎÎ 95%)	0,76 (0,54, 1,09)	
SG la 12 luni (%)	66,1	52,3
<i>Criterii secundare</i>		
<i>SFP evaluată de investigator (RECIST v1.1)</i>	n = 107	n = 98
Nr. de evenimente (%)	82 (76,6%)	87 (88,8%)
Durata mediană a SFP (luni)	8,2	5,0
ÎÎ 95%	(6,8, 11,4)	(4,2, 5,7)
Raport de risc stratificat [‡] (ÎÎ 95%)	0,59 (0,43, 0,81)	
SFP la 12 luni (%)	39,2	19,2
<i>RRO evaluată de investigator (RECIST 1.1)</i>	n = 107	n = 98
Nr. de pacienți cu răspuns (%)	43 (40,2%)	28 (28,6%)
ÎÎ 95%	(30,8, 50,1)	(19,9, 38,6)
Nr. de pacienți cu răspuns complet (%)	1 (0,9%)	2 (2,0%)
Nr. de pacienți cu răspuns parțial (%)	42 (39,3%)	26 (26,5%)
<i>DR evaluată de investigator (RECIST 1.1)</i>	n = 43	n = 28
Valoarea mediană în luni	38,9	8,3
ÎÎ 95%	(16,1, NE)	(5,6, 11,0)

[‡] Stratificat în funcție de sex și statusul de performanță ECOG (0 vs. 1)

SFP = supraviețuirea fără progresie; RECIST = Criteriile pentru evaluarea răspunsului în tumorile solide v1.1; ÎÎ = interval de încredere; RRO = rata de răspuns obiectiv; DR = durata răspunsului; SG = supraviețuirea globală; NE = nu se poate estima.

Figura 12: Curba Kaplan-Meier pentru supraviețuirea globală la pacienții cu nivel înalt de expresie PD-L1, de $\geq 50\%$ pe TC sau $\geq 10\%$ pe CI (IMpower110)

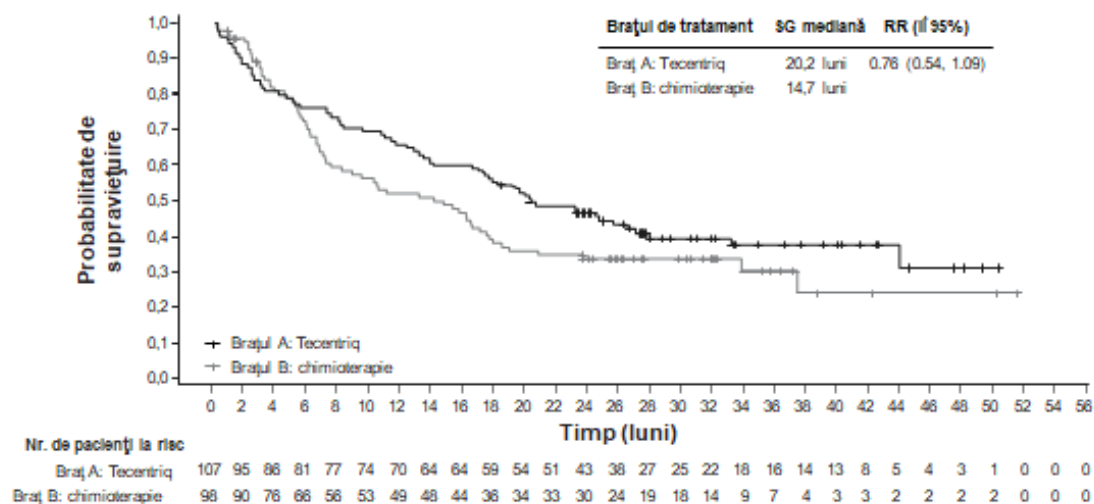
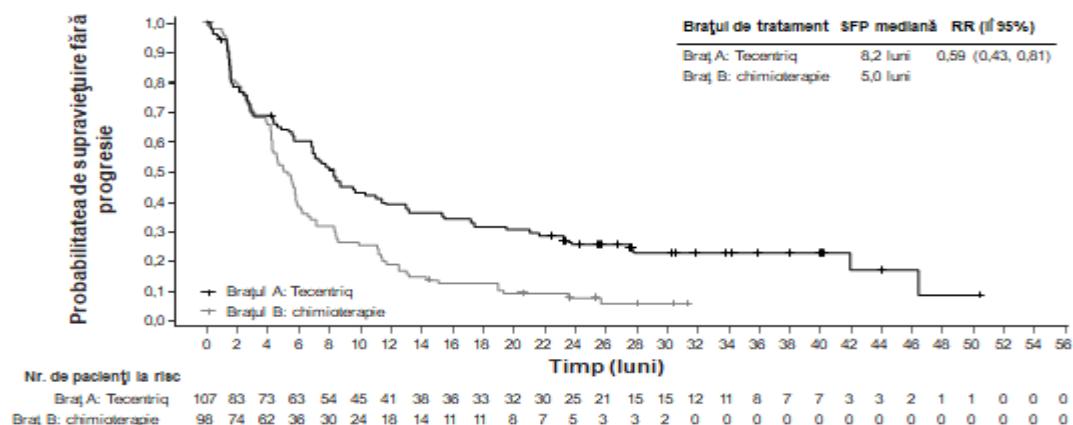


Figura 13: Curba Kaplan-Meier pentru supraviețuirea fără progresia bolii la pacienți cu nivel înalt de expresie a PD-L1, de $\geq 50\%$ pe TC sau $\geq 10\%$ pe CI (IMpower110)



Îmbunătățirea SG observată în brațul de tratament cu atezolizumab, comparativ cu brațul de tratament cu chimioterapie a fost consecvent prezentă la toate subgrupurile de pacienți cu nivel înalt de expresie a PD-L1, inclusiv la pacienții cu NSCLC non-scuamos (raport de risc [RR] de 0,62, ÎI 95%: 0,40, 0,96; SG mediană de 20,2 luni, comparativ cu SG 10,5 luni) și cu NSCLC scuamos (RR de 0,56, ÎI 95%: 0,23, 1,37; SG mediană nu a fost atinsă, comparativ cu SG 15,3 luni). Datele pentru pacienții cu vârsta ≥ 75 ani și pacienții care nu au fost niciodată fumători sunt prea limitate pentru formularea unor concluzii în cazul acestor grupuri.

Studiul IPSOS (MO29872): Studiu clinic de fază III randomizat la pacienți cu NSCLC metastazat sau local avansat nerezecabil, netratat anterior, care nu sunt considerați eligibili pentru chimioterapia cu săruri de platină

Un studiu clinic controlat de fază III, deschis, randomizat, MO29872 (IPSOS), a fost efectuat pentru a evalua eficacitatea și siguranța atezolizumab, comparativ cu schema chimioterapică cu un singur agent (vinorelbina sau gemcitabină, la alegerea investigatorului) la pacienți netratați anterior, cu NSCLC avansat sau recurent (stadiul IIIB [conform AJCC ediția a 7-a] care nu sunt receptivi la tratamentul multimodal) sau metastazat (stadiul IV), care nu au fost considerați eligibili pentru chimioterapia cu săruri de platină.

Următoarele criterii de selecție definesc pacienții nu au fost considerați eligibili pentru chimioterapia cu săruri de platină, care sunt incluși în indicația terapeutică: pacienți cu vârsta > 80 de ani sau cu un status de performanță (SP) ECOG de 3 sau pacienți cu un SP 2 ECOG în asociere cu comorbidități relevante sau de vârstă înaintată (≥ 70 de ani) în asociere cu comorbidități relevante. Comorbiditățile relevante sunt legate de tulburări cardiace, tulburări ale sistemului nervos, tulburări psihice, tulburări vasculare, tulburări renale, tulburări metabolice și de nutriție sau tulburări pulmonare care contraindică tratamentul cu terapie pe bază de săruri de platină, conform evaluării medicului curant.

Studiul a exclus pacienții cu vârsta mai mică de 70 de ani care prezentau un SP ECOG de 0 sau 1; pacienții cu metastaze la nivelul SNC active sau netratate; administrarea vaccinului viu, atenuat, cu 4 săptămâni anterior randomizării; administrarea medicamentelor imunostimulatoare sistemice sau imunosupresoare sistemice cu 4 săptămâni anterior randomizării. Pacienții cu mutații EGFR sau rearanjamente ALK au fost, de asemenea, excluși din studiu. Pacienții au fost eligibili indiferent de statusul PD-L1 tumoral.

Pacienții au fost randomizați în raport de 2:1 pentru a li se administra fie atezolizumab (Brațul A), fie chimioterapie (Brațul B). Atezolizumab a fost administrat în doză fixă de 1 200 mg prin perfuzie intravenoasă la interval de 3 săptămâni. Schemele de chimioterapie sunt descrise în Tabelul 15. Tratamentul a fost administrat până la progresia bolii utilizând criteriile RECIST v1.1 sau toxicitatea inacceptabilă. Randomizarea a fost stratificată în funcție de histologie (scuamos/non-scuamos), expresia PD-L1 (statutul PD-L1 IHC măsurat prin testul VENTANA PD-L1 (SP142): TC3 sau IC3 versus TC0/1/2 și IC0/1/2, versus necunoscut) și metastaze cerebrale (da/nu).

Tabelul 15: Schemele de tratament (IPSOS)

Schemă de tratament	
A	Atezolizumab 1 200 mg prin perfuzie intravenoasă în ziua 1 a fiecărui ciclu de 21 de zile.
B	Vinorelbina: perfuzie intravenoasă în doză de 25-30 mg/m ² sau administrare orală în doză de 60-80 mg/m ² în zilele 1 și 8 ale fiecărui ciclu de 21 de zile sau în zilele 1, 8 și 15 ale fiecărui ciclu de 28 de zile sau administrare săptămânală sau Gemcitabină: perfuzie intravenoasă în doză de 1 000-1 250 mg/m ² în zilele 1 și 8 ale fiecărui ciclu de 21 de zile sau în zilele 1, 8 și 15 ale fiecărui ciclu de 28 de zile.

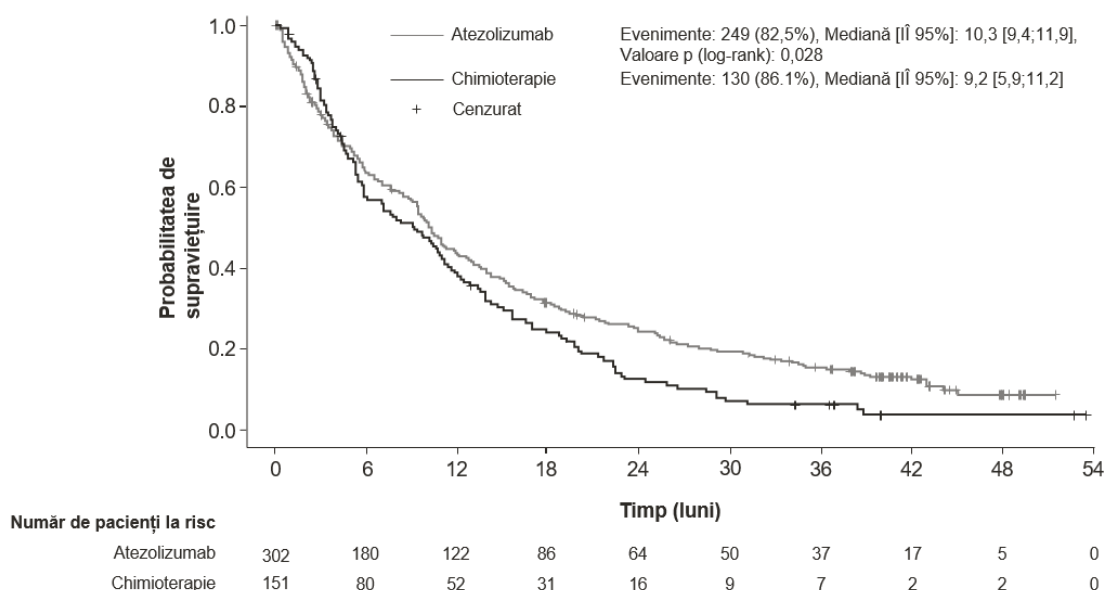
În total, 453 de pacienți au fost înrolați în studiu (populația ITT). Populația a cuprins predominant pacienții albi (65,8%) și bărbați (72,4%). Vârsta mediană a pacienților a fost de 75 de ani și 72,8% dintre pacienți aveau vârsta de 70 de ani sau peste. Proporția pacienților cu SP ECOG de 0, 1, 2 și 3 a fost de 1,5%, 15%, 75,9% și, respectiv, 7,5%. În general, 13,7% dintre pacienți aveau boală în stadiul IIIB care nu era adecvată pentru tratamentul multimodal și 86,3% aveau boală în stadiul IV. Procentul de pacienți care au avut tumori cu expresie PD-L1 TC < 1%, 1-49% și $\geq 50\%$, așa cum a fost măsurat prin testul VENTANA PD-L1 (SP263) a fost de 46,8%, 28,7% și, respectiv, 16,6%, în timp ce 7,9% dintre pacienți au avut o stare necunoscută a expresiei PD-L1.

Criteriul final de evaluare primar al studiului a fost supraviețuirea generală (SG). La momentul analizei finale a SG, perioada mediană de monitorizare a fost de 41,0 luni. Rezultatele privind eficacitatea sunt prezentate în Tabelul 16 și Figura 14.

Tabelul 16: Rezumatul datelor actualizate privind eficacitatea pentru pacienții cu NSCLC, care nu sunt considerați eligibili pentru chimioterapia cu săruri de platină (IPSOS)

Criteriu de evaluare a eficacității	Atezolizumab (n = 302)	Chimioterapie (n = 151)
Criterii primare		
SG		
Nr. de evenimente (%)	249 (82,5%)	130 (86,1%)
Timp median până la evenimente (luni) (Î 95%)	10,3 (9,4, 11,9)	9,2 (5,9, 11,2)
Raport de risc stratificat (Î 95%) ‡	0,78 (0,63, 0,97)	
Valoare p (testul Log-rank stratificat)	p = 0,028	
Criterii secundare		
SFP evaluată de investigator (RECIST 1.1)		
Nr. de evenimente (%)	276 (91,4%)	138 (91,4%)
Durata mediană a SFP (luni) (Î 95%)	4,2 (3,7, 5,5)	4,0 (2,9, 5,4)
Raport de risc stratificat (Î 95%) ‡	0,87 (0,70, 1,07)	
RRO (RECIST 1.1)		
Nr. confirmat de pacienți cu răspuns (%)	51 (16,9%)	12 (7,9%)
DR (RECIST 1.1)		
Valoarea mediană în luni (Î 95%)	14,0 (8,1, 20,3)	7,8 (4,8, 9,7)
Î = interval de încredere; DR = durata răspunsului; RRO = rata de răspuns obiectiv; SG = supraviețuirea generală; SFP = supraviețuirea fără progresie; RECIST= Criteriile pentru evaluarea răspunsului în tumorile solide v1.1.		
‡ Raport de risc estimat și Î 95% obținute pe baza modelului Cox cu grupul de tratament ca și covariabilă. Pentru analiza stratificată, au fost adăugate ca factori de stratificare, subtipul histologic, statutul PD-L1 IHC si metastazele cerebrale (da/nu).		

Figura 14: Curba Kaplan-Meier pentru supraviețuirea generală la pacienții cu NSCLC, care nu sunt considerați eligibili pentru tratamentul cu săruri de platină (IPSOS)



Tratamentul de linia a doua al NSCLC

Forma farmaceutică cu administrare subcutanată

IMscin001 (BP40657): Studiu randomizat de fază Ib/III la pacienți cu NSCLC avansat local sau metastazat, tratați anterior cu chimioterapie ce conține săruri de platină

A fost derulat un studiu de fază Ib/III, deschis, multicentric, internațional, randomizat, BP40657 (IMscin001), pentru evaluarea farmacocineticii, eficacității și siguranței Tecentriq cu administrare subcutanată comparativ cu atezolizumab administrat intravenos la pacienții cu NSCLC avansat local sau metastazat care nu au fost expuși anterior la imunoterapie antineoplazică și la care a eșuat tratamentul anterior cu chimioterapie pe bază de săruri de platină. IMscin001 a fost planificat să demonstreze non-inferioritatea atezolizumab din punct de vedere al C_{min} în ciclul 1 (anterior administrării dozei din ciclul 2) și al ASC prezise pe baza modelului din ziua 0 până în ziua 21 a ciclului de tratament pentru atezolizumab subcutanat, comparativ cu atezolizumab cu administrare intravenoasă (criteriu de evaluare primar). Criteriile secundare de evaluare au inclus eficacitatea [SFP, RRO, SG, DR] și siguranța.

În partea a 2-a (faza III) au fost înrolați, în total, 371 de pacienți care au fost randomizați 2:1 pentru a li se administra fie doze de 1875 mg de Tecentriq subcutanat Q3W, fie doze de 1200 mg de atezolizumab intravenos Q3W. Nu a fost permisă reducerea dozelor.

Pacienții au fost excluși din studiu dacă aveau în antecedente boli autoimune; metastaze cerebrale active sau dependente de corticoterapie, administrare de vaccin viu, atenuat, în ultimele 4 săptămâni înainte de randomizare; administrare de medicamente imunostimulatoare sistemice în ultimele 4 săptămâni sau de medicamente imunosupresoare în ultimele 2 săptămâni înainte de randomizare.

Vârsta mediană a pacienților a fost de 64 ani (interval: 27 până la 85 ani), iar 69% dintre pacienți erau de sex masculin. Pacienții erau în majoritate de rasă caucaziană (67%). Aproximativ două treimi dintre pacienți (65%) aveau cancer fără celule scuamoase, 5% prezentau o mutație EGFR cunoscută, 2% aveau rearanjări ALK, 40% aveau tumori PD-L1 pozitive (expresie pe $\geq 1\%$ din CT și/sau pe $\geq 1\%$ din CI), 16% aveau metastaze SNC inactive la momentul inițial, 26% aveau un SP ECOG de 0,74% aveau SP ECOG de 1 și majoritatea pacienților erau fumători sau foști fumători (70%). La 80% se administrase o schemă terapeutică anterioară.

La momentul realizării analizei primare, perioada mediană de urmărire a SG era de 4,7 luni și rezultatele privind SG nu erau mature. Existau 86 (35%) decese în brațul de tratament cu Tecentriq subcutanat și 37 (30%) decese în cel de tratament cu atezolizumab intravenos. La 9 luni de la analiza primară s-a efectuat o analiză post hoc a datelor actualizate, după o perioadă mediană de urmărire a supraviețuirii de 9,5 luni. Rezultatele analizei actualizate cu privire la eficacitate sunt prezentate în Tabelul 17 de mai jos.

Tabel 17: Rezumatul analizelor actualizate privind eficacitatea (IMscin001)

Criteriu de evaluare a eficacității	Tecentriq subcutanat	Tecentriq intravenos
RRO evaluată de investigator (RECIST v1.1)*	n = 245	n = 124
Număr de pacienți confirmați cu răspuns (%)	27 (11,0%)	13 (10,5%)
ÎI 95 %	(7,39, 15,63)	(5,70, 17,26)
SFP evaluată de investigator (RECIST v1.1)*	n = 247	n = 124
Număr de evenimente (%)	219 (88,7%)	107 (86,3%)
Durata mediană (luni) (ÎI 95 %)	2,8 (2,7, 4,1)	2,9 (1,8, 4,2)
SG*	n = 247	n = 124
Număr de evenimente (%)	144 (58,3%)	79 (63,7%)
Durată mediană (luni) (ÎI 95 %)	10,7 (8,5, 13,8)	10,1 (7,5, 12,1)

ÎI = interval de încredere; RRO = rata de răspuns obiectiv; SG = supraviețuirea generală; SFP = supraviețuirea fără progresia bolii; RECIST = Criteriile de evaluare a răspunsului în tumorile solide, v1.1

* analize descriptive

Forma farmaceutică cu administrare intravenoasă

OAK (GO28915): Studiu clinic de fază III, randomizat, la pacienți cu NSCLC local avansat sau metastazat cărora li s-a administrat anterior chimioterapie

A fost efectuat un studiu clinic de fază III, deschis, multicentric, internațional, randomizat, OAK, pentru a evalua eficacitatea și siguranța atezolizumab, comparativ cu docetaxel, la pacienți cu NSCLC local avansat sau metastazat, care au avut progresie pe durata tratamentului sau după o schemă terapeutică pe bază de săruri de platină. Au fost excluși din acest studiu pacienții cu antecedente de boală autoimună, metastaze cerebrale active sau dependente de corticoterapie, administrare a unui vaccin cu virus viu atenuat în ultimele 28 zile anterior înrolării, administrare de medicamente imunostimulatoare sistemice în ultimele 4 săptămâni înainte de înrolare sau de medicamente imunosupresoare sistemice în ultimele 2 săptămâni anterior înrolării. Evaluările tumorale au fost efectuate la fiecare 6 săptămâni în primele 36 săptămâni și la fiecare 9 săptămâni după aceea. Au fost evaluate prospectiv specimene de țesut tumoral pentru a testa expresia PD-L1 pe celulele tumorale (CT) și pe celule imunitare infiltrante ale tumorii (CI).

În total, au fost înrolați 1225 pacienți și în conformitate cu planul de analiză, primii 850 pacienți randomizați au fost incluși în analiza de eficacitate primară. Randomizarea a fost stratificată în funcție de statusul expresiei PD-L1 la nivelul CI, de numărul schemelor anterioare de chimioterapie și de profilul histologic. Pacienții au fost randomizați (1:1) pentru a li se administra atezolizumab sau docetaxel.

Atezolizumab a fost administrat în doză fixă de 1200 mg prin perfuzie intravenoasă la interval de 3 săptămâni. Nu a fost permisă reducerea dozei. Pacienții au fost tratați până la pierderea beneficiului clinic, așa cum a fost evaluat de către investigator. Docetaxel a fost administrat în doză de 75 mg/m² prin perfuzie intravenoasă în ziua 1 a fiecărui ciclu de 3 săptămâni, până la progresia bolii. Pentru toți pacienții tratați, durata mediană a tratamentului a fost de 2,1 luni pentru pacienții din brațul tratat cu docetaxel și de 3,4 luni pentru cei din brațul tratat cu atezolizumab.

Caracteristicile demografice și caracteristicile bolii la momentul inițial al analizei populaționale primare au fost bine echilibrate între brațele de tratament. Vârsta mediană a fost de 64 ani (interval: 33 până la 85) și 61% dintre pacienți au fost bărbați. Majoritatea pacienților au fost caucazieni (70%). Aproximativ trei sferturi dintre pacienți au avut histologie cu aspect non-scuamos (74%), 10% au avut mutație cunoscută EGFR, 0,2% au avut mutații conformaționale ALK cunoscute, 10% au avut metastaze SNC la momentul inițial și majoritatea pacienților erau fumători sau foști fumători (82%). Scorul de performanță ECOG la momentul inițial a fost 0 (37%) sau 1 (63%). În total, 75% dintre pacienți au fost tratați anterior cu o singură schemă terapeutică pe bază de săruri de platină.

Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost SG. Rezultatele principale ale acestui studiu cu o durată mediană de urmărire a supraviețuirii de 21 luni sunt prezentate rezumativ în Tabelul 18. Curbele Kaplan-Meier pentru SG în populația ITT sunt prezentate în Figura 15. Figura 16 rezumă rezultatele SG în subgrupurile ITT și PD-L1, demonstrând beneficiul de SG cu atezolizumab în toate subgrupurile, incluzându-le pe cele cu expresie PD-L1 < 1% la nivelul CT și CI.

Tabelul 18: Rezumatul datelor privind eficacitatea din analiza populațională primară (toți pacienții eligibili netestați)* (OAK)

Criteriul de evaluare a eficacității	Atezolizumab (n = 425)	Docetaxel (n = 425)
Criteriul principal de evaluare a eficacității		
SG		
Număr de decese (%)	271 (64%)	298 (70%)
Timp median până la evenimente (luni)	13,8	9,6
ÎÎ 95%	(11,8; 15,7)	(8,6; 11,2)
Raport de risc stratificat [†] (ÎÎ 95%)	0,73 (0,62; 0,87)	
Valoare p**	0,0003	
SG la 12 luni (%)***	218 (55%)	151 (41%)
SG la 18 luni (%)***	157 (40%)	98 (27%)
Criterii secundare		
SFP evaluată de investigator (RECIST v1.1)		
Număr de evenimente (%)	380 (89%)	375 (88%)
Durata mediană a SFP (luni)	2,8	4,0
ÎÎ 95%	(2,6; 3,0)	(3,3; 4,2)
Raport de risc stratificat (ÎÎ 95%)	0,95 (0,82; 1,10)	
RRO evaluată de investigator (RECIST v1.1)		
Număr de pacienți cu răspuns (%)	58 (14%)	57 (13%)
ÎÎ 95%	(10,5; 17,3)	(10,3; 17,0)
DR evaluată de investigator (RECIST v1.1)		
	n=58	n=58
Valoarea mediană în luni	16,3	6,2
ÎÎ 95%	(10,0; NE)	(4,9; 7,6)

Î=interval de încredere; DR=durata răspunsului; NE=nu se poate estima; RRO=rata de răspuns obiectiv; SG=supraviețuirea generală; SFP=supraviețuirea fără progresie; RECIST= Criteriile pentru evaluarea răspunsului în tumorile solide v1.1.

*Populația vizată de analiza primară constând din primii 850 pacienți randomizați

‡Stratificat în funcție de expresia PD-L1 în celule imunitare infiltrante ale tumorii, numărul de regimuri anterioare de chimioterapie și histologie

** Pe baza testului log-rank stratificat

*** Pe baza estimărilor Kaplan Meier

Figura 15: Curba Kaplan-Meier pentru supraviețuirea generală în populația vizată de analiza primară (toți pacienții eligibili netestați) (OAK)

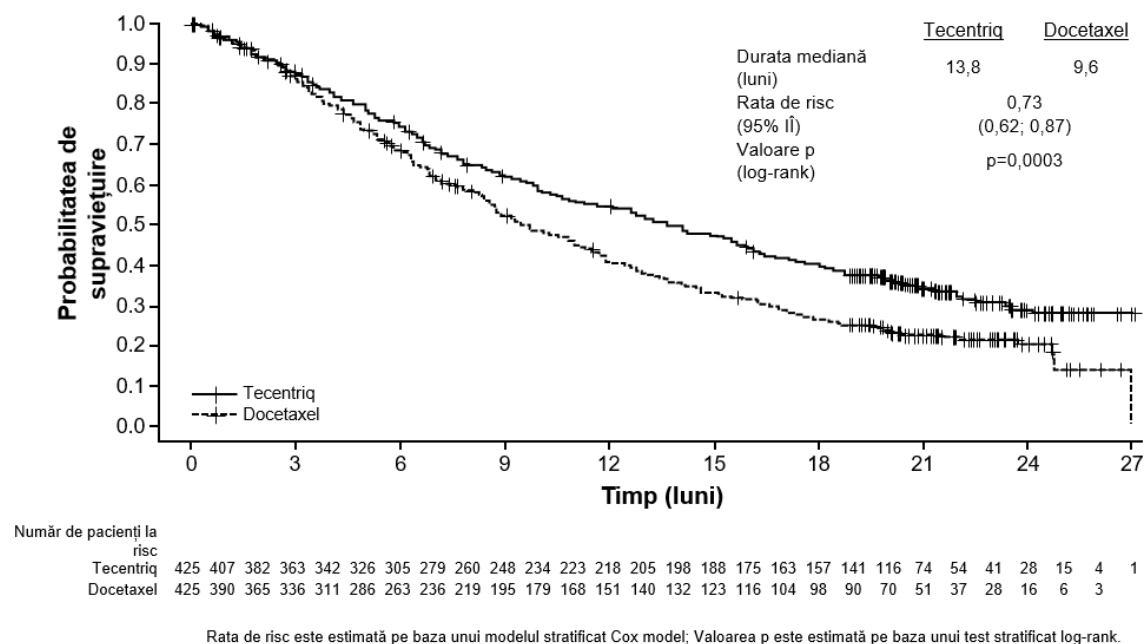
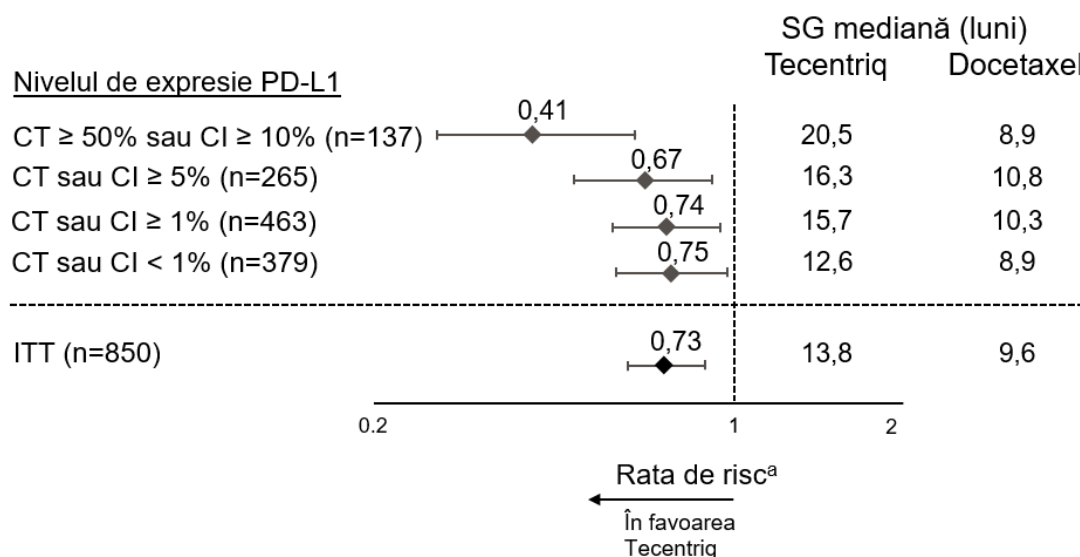


Figura 16: Diagrama supraviețuirii generale în funcție de expresia PD-L1 la nivelul populației vizate de analiza primară (OAK)^a



A fost observată o îmbunătățire a SG cu atezolizumab, comparativ cu docetaxel, atât la pacienții cu NSCLC non-scuamos (raport de risc [RR] de 0,73, ÎI 95%: 0,60; 0,89; SG mediană de 15,6 comparativ cu 11,2 luni pentru atezolizumab și, respectiv, docetaxel), cât și la pacienții cu NSCLC scuamos (RR de 0,73, ÎI 95%: 0,54; 0,98; SG mediană de 8,9 comparativ cu 7,7 luni pentru

atezolizumab și, respectiv, docetaxel). Îmbunătățirea observată a SG a fost demonstrată în mod consecvent în subgrupurile de pacienți, incluzând pacienții cu metastaze cerebrale la momentul inițial (RR de 0,54, ÎI 95%: 0,31; 0,94; SG mediană de 20,1 luni pentru atezolizumab, comparativ cu 11,9 luni pentru docetaxel) și pacienți care nu au fost niciodată fumători (RR de 0,71, ÎI 95%: 0,47; 1,08; SG mediană de 16,3 vs. 12,6 luni pentru atezolizumab și, respectiv, docetaxel). Cu toate acestea, pacienții cu mutații EGFR nu au prezentat îmbunătățiri ale SG cu atezolizumab, comparativ cu docetaxel (RR de 1,24, ÎI 95%: 0,71; 2,18; SG mediană de 10,5 comparativ cu 16,2 luni pentru atezolizumab și, respectiv, docetaxel).

S-a observat prelungirea intervalului de timp până la deteriorare în ceea ce privește durerea toracică raportată de pacient, evaluată cu ajutorul EORTC QLQ-LC13 în cazul tratamentului cu atezolizumab comparativ cu docetaxel (RR de 0,71, ÎI 95%: 0,49; 1,05; mediana nefiind atinsă în niciunul dintre brațele de tratament). Timpul până la deteriorare în ceea ce privește alte simptome ale cancerului pulmonar (de exemplu tuse, dispnee și durere la nivelul brațului/umărului) evaluat cu ajutorul EORTC QLQ-LC13 a fost similar pentru atezolizumab și docetaxel. Aceste rezultate trebuie interpretate cu precauție datorită design-ului de studiu deschis.

POPLAR (GO28753): Studiu clinic de fază II, randomizat la pacienți cu NSCLC local avansat sau metastazat cărora li s-a administrat anterior chimioterapie

Un studiu clinic de fază II, multicentric, internațional, randomizat, deschis, controlat, POPLAR, a fost efectuat la pacienți cu NSCLC local avansat sau metastazat care au avut progresie pe durata sau ulterior unei scheme terapeutice pe bază de săruri de platină, indiferent de expresia PD-L1. Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost supraviețuirea generală. În total au fost randomizați 287 pacienți în raport de 1:1 pentru a fi tratați fie cu atezolizumab (1200 mg prin perfuzie intravenoasă la interval de 3 săptămâni, până la pierderea beneficiului clinic) sau docetaxel (75 mg/m² prin perfuzie intravenoasă în ziua 1 a fiecărui ciclu de 3 săptămâni, până la progresia bolii). Randomizarea a fost stratificată în funcție de statusul expresiei PD-L1 la nivelul CI, în funcție de numărul schemelor anterioare de chimioterapie și de profilul histologic. O analiză actualizată cu un total de 200 decese observate și o durată mediană a urmăririi supraviețuirii de 22 luni a indicat o SG mediană de 12,6 luni la pacienții tratați cu atezolizumab, comparativ cu 9,7 luni la pacienții tratați cu docetaxel (RR de 0,69, ÎI 95%: 0,52; 0,92). RRO a fost de 15,3% comparativ cu 14,7% și DR mediană a fost de 18,6 luni pentru atezolizumab, comparativ cu 7,2 luni pentru docetaxel.

Neoplasmul bronho-pulmonar cu celule mici

Forma farmaceutică cu administrare intravenoasă

IMpower133 (GO30081): studiu de fază I/III randomizat, de evaluare a asocierii cu carboplatină și etopozidă la pacienți cu SCLC în stadiu extensiv, netratați anterior cu chimioterapie

A fost derulat un studiu de fază I/III, randomizat, multicentric, dublu-orb, controlat cu placebo, IMpower133, pentru evaluarea eficacității și siguranței atezolizumab în asociere cu carboplatină și etopozidă la pacienți cu ES-SCLC, netratați anterior cu chimioterapie.

Pacienții au fost excluși din studiu dacă prezentau metastaze active sau netratate la nivelul SNC; boli autoimune în antecedente; li se efectuaseră vaccinuri vii atenuate în ultimele 4 săptămâni înainte de randomizare; li se administraseră medicamente imunosupresoare sistemice în interval de 1 săptămână înainte de randomizare. Evaluările tumorale au fost efectuate la intervale de 6 săptămâni în primele 48 de săptămâni după ziua 1 a ciclului 1 și ulterior la intervale de 9 săptămâni. În cazul pacienților care au îndeplinit criteriile stabilite și care au fost de acord să fie tratați după progresia bolii, evaluările tumorale au fost efectuate la intervale de 6 săptămâni până la întreruperea tratamentului.

Au fost înrolați, în total, 403 pacienți, care au fost randomizați (1:1) pentru a primi una dintre schemele de tratament prezentate în Tabelul 19. Randomizarea a fost stratificată în funcție de sex, statusul de performanță ECOG și prezența metastazelor cerebrale.

Tabelul 19: Schema de tratament intravenos (IMpower133)

Schemă de tratament	Inducție (patru cicluri de 21 de zile)	Întreținere (cicluri de 21 de zile)
A	atezolizumab (1200 mg) ^a + carboplatină (ASC 5) ^b + etopozidă (100 mg/m ²) ^{b,c}	atezolizumab (1200 mg) ^a
B	placebo + carboplatină (ASC 5) ^b + etopozidă (100 mg/m ²) ^{b,c}	placebo

^a Atezolizumab a fost administrat până la pierderea beneficiului clinic, conform evaluării efectuate de investigator

^b Carboplatina și etopozida au fost administrate până la finalizarea a 4 cicluri, sau până la progresia bolii sau apariția toxicității inacceptabile, oricare dintre aceste evenimente survine primul

^c Etopozida a fost administrată în ziua 1, 2 și 3 a fiecărui ciclu.

Caracteristicile demografice și caracteristicile bolii la momentul inițial ale populației de studiu au fost bine echilibrate între brațele de tratament. Vârsta mediană a fost de 64 de ani (interval: 26 până la 90 ani), 10% dintre pacienți având vârsta ≥ 75 ani. Majoritatea pacienților erau bărbați (65%), de rasă caucaziană (80%) și 9% prezentau metastaze cerebrale și cei mai mulți dintre pacienți erau sau fuseseră fumători (97%). Scorul de performanță ECOG inițial a fost 0 (35%) sau 1 (65%).

La momentul efectuării analizei primare, pacienții fuseseră monitorizați din punct de vedere al supraviețuirii pe o perioadă mediană de 13,9 luni. A fost observată o îmbunătățire semnificativ statistică a SG în cazul tratamentului cu atezolizumab în asociere cu carboplatină și etopozidă, comparativ cu brațul de control (RR de 0,70, ÎI 95%: 0,54, 0,91; SG mediană de 12,3 luni versus 10,3 luni). Într-o analiză exploratorie a SG cu perioadă de monitorizare mai lungă (durata mediană: 22,9 luni), SG mediană pentru ambele brațe de tratament a rămas nemodificată, comparativ cu analiza interimară a SG primară. Rezultatele SFP, RRO și DR din analiza primară, precum și rezultatele analizei finale exploratorie a SG sunt rezumate în Tabelul 20. Curbele Kaplan-Meier pentru SG și SFP sunt prezentate în Figurile 17 și 18. Datele provenite de la pacienți cu metastaze cerebrale sunt prea limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienți.

Tabelul 20: Rezumatul datelor privind eficacitatea (IMpower133)

Criteriile principale de evaluare a eficacității	Brațul A (Atezolizumab + carboplatină + etopozidă)	Brațul B (Placebo + carboplatină + etopozidă)
Criterii primare		
Analiza SG*	n = 201	n = 202
Nr. de decese (%)	142 (70,6%)	160 (79,2%)
Timp median până la evenimente (luni)	12,3	10,3
Î 95%	(10,8, 15,8)	(9,3, 11,3)
Raport de risc stratificat [‡] (Î 95%)	0,76 (0,60, 0,95)	
Valoare p	0,0154***	
SG la 12 luni (%)	51,9	39,0
SFP evaluată de investigator (RECIST v1.1)**	n = 201	n = 202
Nr. de evenimente (%)	171 (85,1%)	189 (93,6%)
Durata mediană a SFP (luni)	5,2	4,3
Î 95%	(4,4, 5,6)	(4,2, 4,5)
Raport de risc stratificat [‡] (Î 95%)	0,77 (0,62, 0,96)	
Valoare p	0,0170	
SFP la 6 luni (%)	30,9	22,4
SFP la 12 luni (%)	12,6	5,4
Alte criterii		
RRO evaluat de către investigator (RECIST v1.1)**^	n = 201	n = 202
Număr de pacienți cu răspuns (%)	121 (60,2%)	130 (64,4%)
Î 95%	(53,1, 67,0)	(57,3, 71,0)
Nr. de pacienți cu răspuns complet (%)	5 (2,5%)	2 (1,0%)
Nr. de pacienți cu răspuns parțial (%)	116 (57,7%)	128 (63,4%)
DR evaluată de către investigator (RECIST v1.1)**^	n = 121	n = 130
Valoarea mediană în luni	4,2	3,9
Î 95%	(4,1, 4,5)	(3,1, 4,2)

SFP=supraviețuirea fără progresie; RECIST=Criteriile pentru evaluarea răspunsului în tumorile solide v1.1.; Î=interval de încredere; RRO=rata de răspuns obiectiv; DR=durata răspunsului;

SG=supraviețuirea generală

[‡] Stratificați în funcție de sex și scorul de performanță ECOG

* SG exploratorie finală la data limită pentru colectarea datelor din studiu de 24 Ianuarie 2019

** Analiza SFP, RRO și DR la data limită pentru colectarea datelor din studiu de 24 Aprilie 2018

*** Doar pentru scopuri descriptive

^ RRO și DR confirmate sunt criterii exploratorii

Figura 17: Curba Kaplan-Meier privind supraviețuirea generală (IMpower133)

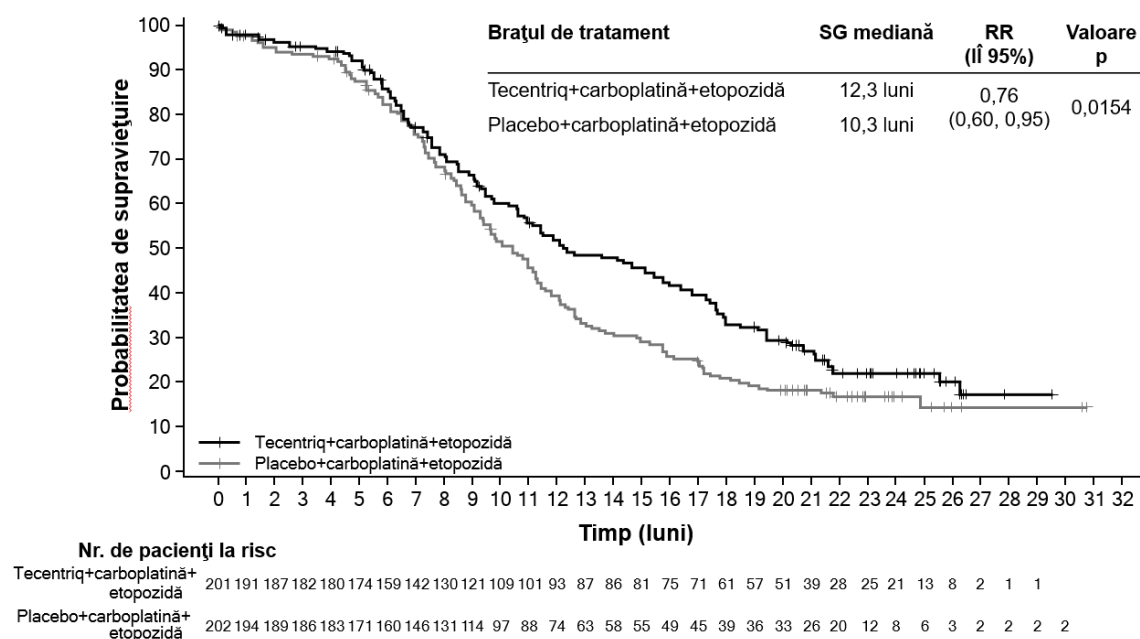
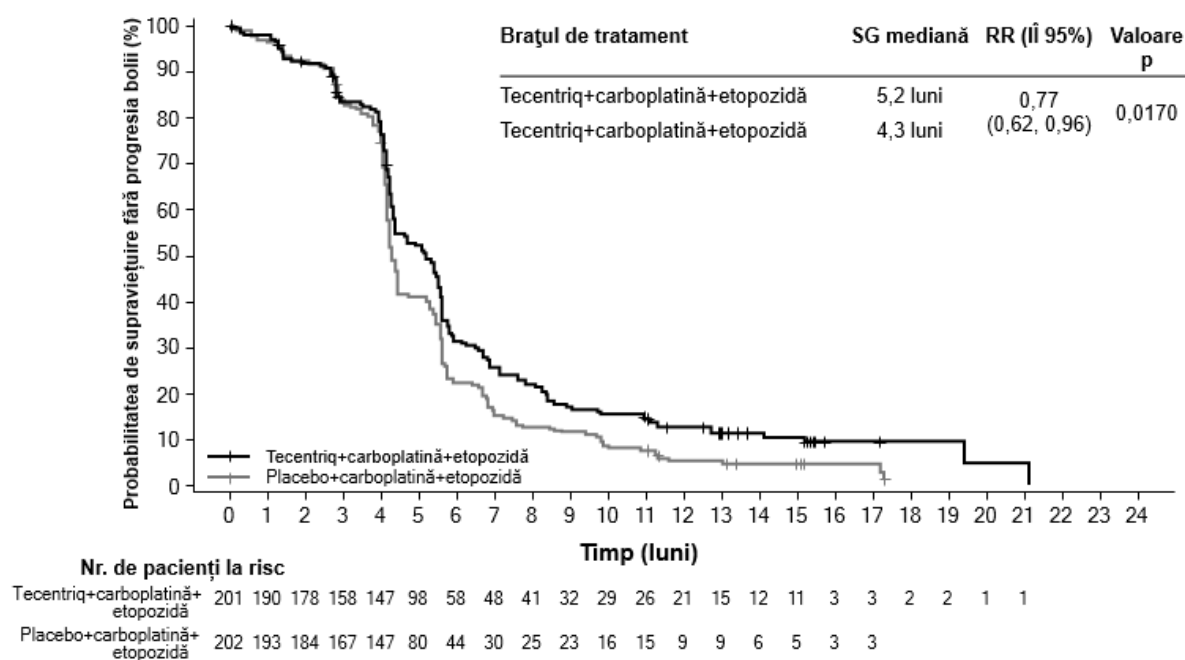


Figura 18: Curba Kaplan-Meier privind supraviețuirea fără progresia bolii (IMpower133)



Cancer mamar triplu negativ

Forma farmaceutică cu administrare intravenoasă

IMpassion130 (WO29522): Studiu de fază III randomizat la pacienți cu TNBC local avansat sau metastazat netratați anterior pentru boala metastatică

Un studiu clinic de fază III, dublu-orb, cu două brațe, multicentric, internațional, randomizat, controlat cu placebo, IMpassion130, a fost efectuat pentru a evalua eficacitatea și siguranța atezolizumab în asocieră cu nab-paclitaxel, la pacienții cu TNBC nerezecabil, local avansat sau metastazat, care nu au primit anterior chimioterapie pentru boala metastatică. Pacienții au trebuit să fie eligibili pentru administrarea de taxan în monoterapie (de exemplu, absența progresiei clinice rapide, a metastazelor

viscerale care pun viața în pericol, sau necesitatea controlului rapid al simptomelor și/sau bolii) și au fost excluși dacă primiseră anterior chimioterapie neoadjuvantă sau adjuvantă în ultimele 12 luni, dacă aveau boli autoimune în antecedente; dacă li s-a administrat un vaccin viu atenuat în ultimele 4 săptămâni dinaintea randomizării, dacă li s-au administrat imunostimulatoare sistemice în ultimele 4 săptămâni sau medicamente imunosupresoare sistemice în ultimele 2 săptămâni dinaintea randomizării; sau dacă aveau metastaze cerebrale netratate, simptomatice sau dependente de corticosteroizi. Evaluările tumorale au fost efectuate la fiecare 8 săptămâni (± 1 săptămână) în primele 12 luni după Ciclu 1, ziua 1 și la fiecare 12 săptămâni (± 1 săptămână) după aceea.

În total, au fost înrolați 902 pacienți, stratificați în funcție de prezența metastazelor hepatice, de tratamentul anterior cu taxan și de statusul expresiei PD-L1 la nivelul celulelor imune care infiltrează tumora (CI) (celule imune care infiltrează tumora [CI] colorate cu PD-L1 $<1\%$ din aria tumorală comparativ cu $\geq 1\%$ din aria tumorală) evaluat cu Testul VENTANA PD-L1 (SP142).

Pacienții au fost randomizați pentru a li se administra fie atezolizumab 840 mg, fie placebo prin perfuzii intravenoase în zilele 1 și 15 ale fiecărui ciclu de 28 zile, plus nab-paclitaxel (100 mg/m^2) prin perfuzie intravenoasă în zilele 1, 8 și 15 ale fiecărui ciclu de 28 zile. Pacienții au primit tratamentul până la progresia bolii evidențiată pe radiografii conform RECIST v1.1, sau până la apariția toxicității inacceptabile. Numărul median al ciclurilor de tratament a fost de 7 pentru atezolizumab și de 6 pentru nab-paclitaxel, în fiecare braț de tratament.

Caracteristicile demografice și caracteristicile bolii la momentul inițial ale populației de studiu au fost bine echilibrate între brațele de tratament. Majoritatea pacienților au fost femei (99,6%), 67,5% au fost caucazieni și 17,8% asiatici. Vârsta mediană a fost de 55 de ani (interval: 20 până la 86). Scorul de performanță ECOG la momentul inițial a fost 0 (58,4%) sau 1 (41,3%). În total, 41% din pacienții înrolați prezentau un nivel de expresie PD-L1 $\geq 1\%$, 27% aveau metastaze hepatice și 7% metastaze cerebrale asimptomatice la momentul inițial. Aproximativ jumătate din pacienți primiseră tratament (neo)adjuvant cu taxan (51%) sau antraciclină (54%). Caracteristicile demografice și caracteristicile tumorii la momentul inițial ale pacienților cu un nivel de expresie PD-L1 $\geq 1\%$ au fost în general reprezentative pentru populația mai largă de studiu.

Criteriile coprinicipale de evaluare a eficacității au fost supraviețuirea fără progresia bolii (SFP) evaluată de investigator în cadrul populației ITT și la pacienții cu un nivel de expresie PD-L1 $\geq 1\%$. Criteriile secundare de evaluare a eficacității au fost rata de răspuns obiectiv (RRO) și durata răspunsului (DR) utilizând RECIST v1.1.

Rezultatele privind SFP, RRO și DR în cadrul IMpassion130 la pacienții cu un nivel de expresie PD-L1 $\geq 1\%$ la momentul analizei finale pentru SFP, cu o monitorizare mediană privind supraviețuirea de 13 luni sunt prezentate în Tabelul 21, iar curbele Kaplan-Meier privind SFP sunt prezentate în Figura 19. Pacienții cu un nivel de expresie PD-L1 $<1\%$ nu au prezentat o SFP îmbunătățită când atezolizumab a fost administrat în asociere cu nab-paclitaxel (RR de 0,94, ÎI 95% 0,78, 1,13).

Analiza finală a SG a fost efectuată la pacienții cu un nivel de expresie PD-L1 $\geq 1\%$, cu o monitorizare mediană de 19,12 luni. Rezultatele privind SG fiind prezentate în Tabelul 21, iar curba Kaplan-Meier în Figura 20. Pacienții cu un nivel de expresie PD-L1 $<1\%$ nu au prezentat o SG îmbunătățită când atezolizumab a fost administrat în asociere cu nab-paclitaxel (RR de 1,02, ÎI 95% 0,84, 1,24).

La pacienții cu un nivel de expresie PD-L1 $\geq 1\%$, au fost realizate analize exploratorii ale subgrupului, explorând tratamentul anterior (neo)adjuvant, mutația BRCA1/2 și metastazele cerebrale asimptomatice la momentul inițial.

La pacienții care au primit tratament anterior (neo)adjuvant ($n=242$), rata de risc pentru SFP primară (finală) a fost de 0,79 și de 0,77 pentru SG finală, în timp ce la pacienții care nu au primit tratament anterior (neo)adjuvant OS ($n=127$), rata de risc pentru SFP primară (finală) a fost de 0,44 și de 0,54 pentru SG finală.

În studiul clinic IMpassion130, din cei 614 pacienți testați, 89 (15%) prezintă mutații patogene BRCA1/2. Din subgrupul mutant PD-L1+/BRCA1/2, 19 pacienți au primit atezolizumab plus nab-paclitaxel iar 26 pacienți placebo plus nab-paclitaxel. Pe baza analizelor exploratorii și a confirmării mărimii mici a eșantionului, prezența mutației BRCA1/2 nu pare să afecteze beneficiul clinic al SFP pentru atezolizumab și nab-paclitaxel.

Nu au existat dovezi ale eficacității la pacienții cu metastazele cerebrale asimptomatice la momentul inițial, desi numărul pacienților tratați a fost mic; SFP mediană a fost de 2,2 luni în brațul tratat cu atezolizumab plus nab-paclitaxel (n=15) comparativ cu 5,6 luni în brațul tratat cu placebo plus nab-paclitaxel arm (n=11) (RR 1,40; ÎI 95% 0,57, 3,44).

Tabelul 21: Rezumatul privind eficacitatea la pacienții cu un nivel de expresie PD-L1 $\geq 1\%$ (IMpassion130)

Criterii cheie de evaluare a eficacității	Atezolizumab + nab-paclitaxel	Placebo + nab-paclitaxel
Criterii principale de evaluare a eficacității	n = 185	n = 184
<i>SFP evaluată de către investigator (RECIST v1.1) – Analiza primară³</i>		
Număr de evenimente (%)	138 (74,6%)	157 (85,3%)
Durata mediană a SFP (luni)	7,5	5,0
ÎI 95%	(6,7, 9,2)	(3,8, 5,6)
Raport de risc stratificat $\ddagger$ (ÎI 95%)	0,62 (0,49, 0,78)	
valoarea p ¹	<0,0001	
SFP la 12 luni (%)	29,1	16,4
<i>SFP evaluată de către investigator (RECIST v1.1) – Analiza exploratorie actualizată⁴</i>		
Număr de evenimente (%)	149 (80,5%)	163 (88,6%)
Durata mediană a SFP (luni)	7,5	5,3
ÎI 95%	(6,7, 9,2)	(3,8, 5,6)
Raport de risc stratificat $\ddagger$ (ÎI 95%)	0,63 (0,50-0,80)	
valoarea p ¹	<0,0001	
SFP la 12 luni (%)	30,3	17,3
<i>SG^{1,2,5}</i>		
Număr de decese (%)	120 (64,9%)	139 (75,5%)
Timp median până la evenimente (luni)	25,4	17,9
ÎI 95%	(19,6, 30,7)	(13,6, 20,3)
Raport de risc stratificat $\ddagger$ (ÎI 95%)	0,67 (0,53, 0,86)	

Criterii cheie de evaluare a eficacității	Atezolizumab + nab-paclitaxel	Placebo + nab-paclitaxel
Criterii secundare și exploratorii		
RRO evaluat de către investigator (RECIST 1.1)³	n=185	n=183
Număr de pacienți cu răspuns (%)	109 (58,9%)	78 (42,6%)
ÎÎ 95%	(51,5, 66,1)	(35,4, 50,1)
Număr de pacienți cu răspuns complet (%)	19 (10,3%)	2 (1,1%)
Număr de pacienți cu răspuns parțial (%)	90 (48,6%)	76 (41,5%)
Număr de boli stabile	38 (20,5%)	49 (26,8%)
DR evaluată de către investigator³	n=109	n=78
Valoarea mediană în luni	8,5	5,5
ÎÎ 95%	(7,3, 9,7)	(3,7, 7,1)

1. Pe baza testului stratificat log-rank.
2. Comparațiile SG între brațele de tratament la pacienții cu un nivel de expresie PD-L1 $\geq 1\%$ nu au fost testate formal conform ordinii ierarhice din analiza prespecificată.
3. Per analiza finală pentru SFP, RRO, DR și pentru prima analiză interimară a SG, la data limită pentru colectarea datelor din studiu de 17 Aprilie 2018
4. Per analiza exploratorie a SFP la data limită pentru colectarea datelor din studiu de 02 Ianuarie 2019
5. Per analiza finală a SG la data limită pentru colectarea datelor din studiu de 14 Aprilie 2020

[‡] Stratificat în funcție de prezența metastazelor hepatice și de tratamentul anterior cu taxan.

SFP=supraviețuirea fără progresie; RECIST=Criteriile pentru evaluarea răspunsului în tumorile solide v1.1; ÎÎ=interval de încredere; RRO=rata de răspuns obiectiv; DR=durata răspunsului;

SG=supraviețuirea generală; NE=nu se poate estima

Figura 19: Curba Kaplan-Meier privind supraviețuirea fără progresie la pacienții cu un nivel de expresie PD-L1 $\geq 1\%$ (IMpassion130)

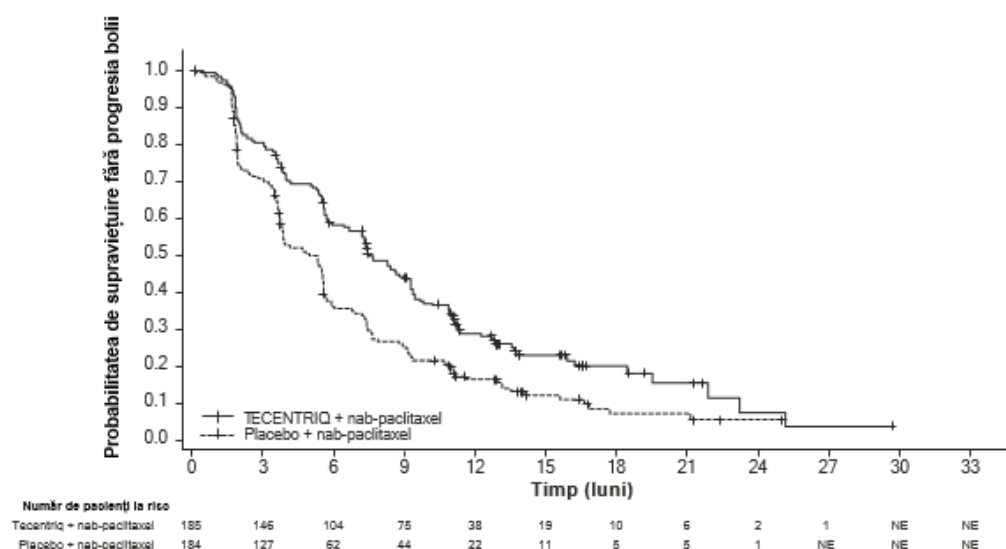
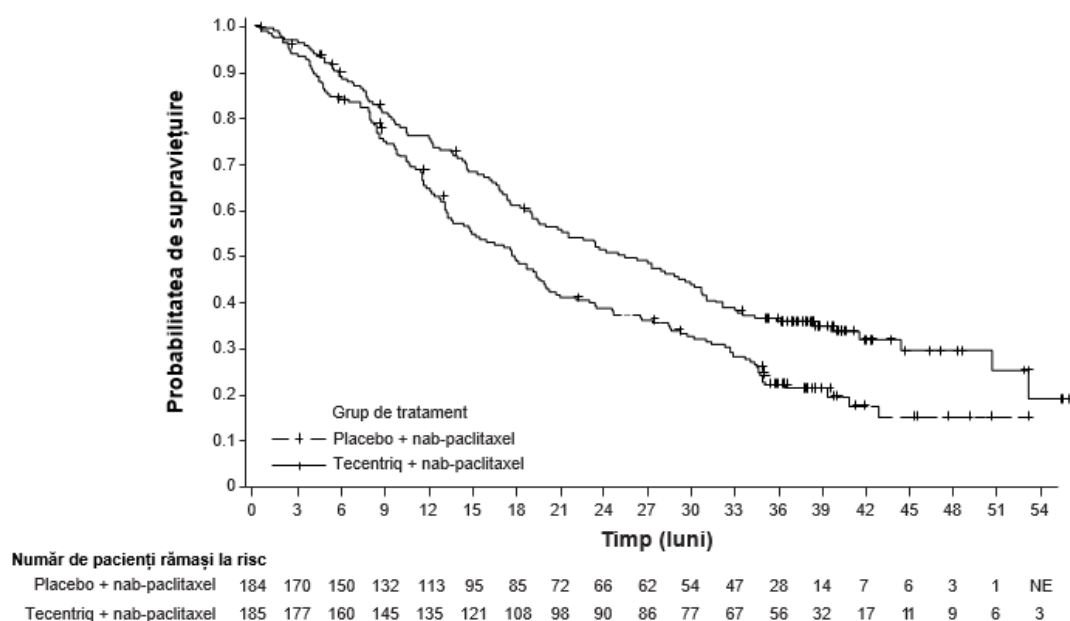


Figura 20: Curba Kaplan-Meier privind supraviețuirea generală la pacienții cu un nivel de expresie PD-L1 $\geq 1\%$ (IMpassion130)



Timpul până la deteriorare (o scădere susținută cu ≥ 10 -puncte față de scorul inițial) a pacientului cu starea raportată de sănătate generală/calitatea vieții asociată cu sănătatea (HRQoL), evaluate cu ajutorul EORTC QLQ-C30, a fost similar în fiecare grup de tratament, indicând faptul că, toți pacienții și-au menținut HRQoL inițială pentru o durată de timp comparabilă.

Carcinom hepatocelular

Forma farmaceutică cu administrare intravenoasă

IMbrave150 (YO40245): Studiu randomizat de fază III la pacienții cu HCC nerezecabil care nu au primit tratament sistemic anterior, în asociere cu bevacizumab

Un studiu clinic de fază III, randomizat, multicentric, internațional, deschis, IMbrave150, a fost efectuat pentru a evalua eficacitatea și siguranța atezolizumab în asociere cu bevacizumab, la pacienții cu HCC local avansat sau metastazat și/sau nerezecabil, care nu au primit tratament sistemic anterior. Un număr total de 501 pacienți au fost randomizați (2:1) pentru a primi fie atezolizumab (1200 mg) și 15 mg/kg gc bevacizumab la fiecare 3 săptămâni administrat în soluție perfuzabilă intravenoasă sau sorafenib 400 mg administrat oral de două ori pe zi. Randomizarea a fost stratificată în funcție de regiunea geografică, invazia macrovasculară și/sau răspândirea extrahepatică, α -fetoproteina inițială (AFP) și situația performanței ECOG. Pacienții din ambele brațe au primit tratament până la pierderea beneficiului clinic sau apariția toxicității inacceptabile. Pacienții pot întrerupe tratamentul fie cu atezolizumab, fie cu bevacizumab (de ex., din cauza evenimentelor adverse) și pot continua tratamentul cu un singur agent până la pierderea beneficiului clinic sau apariția toxicității inacceptabile asociate cu un singur agent.

Au fost înrolați în cadrul studiului adulți a căror boală nu se încadra în faza incipientă sau a progresat după terapii chirurgicale și/sau locoregionale, era de tip Child-Pugh A, ECOG 0/1 și care nu au primit tratament sistemic anterior. Sângerarea (inclusiv evenimentele fatale) este o reacție adversă cunoscută în cazul administrării tratamentului cu bevacizumab, iar sângerarea gastro-intestinală superioară reprezintă o complicație frecventă, care pune viața în pericol pacienților cu HCC. Astfel, pacienților li s-a solicitat să fie evaluați în ceea ce privește prezența varicelor în decurs de 6 luni înainte de tratament și au fost excluși dacă prezentau sângerare variceală în decurs de 6 luni înainte de tratament, varice netratate sau tratate incomplet, cu sângerare sau cu risc ridicat de sângerare. Pentru pacienții cu hepatită B activă, s-a administrat obligatoriu ADN VHB <500 UI/mL în decurs de 28 de zile înainte de inițierea tratamentului de studiu și un tratament anti-VHB standard cu cel puțin 14 zile înainte de începerea studiului și pe durata studiului.

Pacienții au fost, de asemenea, excluși dacă au prezentat ascită moderată sau severă; antecedente de encefalopatie hepatică; HCC fibrolamelar cunoscut; HCC sarcomatoid, colangiocarcinom mixt și HCC; co-infecție activă a VHB și VHC; istoric de boală autoimună; administrarea unui vaccin viu atenuat în decurs de 4 săptămâni înainte de randomizare; administrarea de agenți imunostimulatori sistemici în decurs de 4 săptămâni sau medicamente imunosupresoare sistemice în decurs de 2 săptămâni înainte de randomizare; metastaze cerebrale netratate sau dependente de corticosteroizi. Evaluările tumorale au fost efectuate la fiecare 6 săptămâni în primele 54 de săptămâni după ciclul 1, ziua 1, apoi la fiecare 9 săptămâni după aceea.

Caracteristicile demografice și caracteristicile bolii la momentul inițial ale populației de studiu au fost bine echilibrate între brațele de tratament. Vârsta mediană a fost de 65 de ani (interval: 26 până la 88 de ani) și 83% dintre pacienți au fost bărbați. Majoritatea pacienților erau asiatici (57%) și albi (35%). 40% provin din Asia (cu excepția Japoniei), în timp ce 60% provin din restul lumii. Aproximativ 75% dintre pacienți au prezentat invazie macrovasculară și/sau răspândire extrahepatică și 37% au avut o AFP inițială ≥ 400 ng/mL. Scorul de performanță ECOG la momentul inițial a fost 0 (62%) sau 1 (38%). Principalii factori de risc pentru dezvoltarea HCC au fost infecția cu virusul hepatitei B la 48% dintre pacienți, infecția cu virusul hepatitei C la 22% dintre pacienți și boala non-virală la 31% dintre pacienți. HCC a fost clasificat, conform Clinicii pentru tratarea cancerului hepatic din Barcelona (*Barcelona Clinic Liver Cancer - BCLC*) ca stadiu C la 82% dintre pacienți, stadiul B la 16% dintre pacienți și stadiul A la 3% dintre pacienți.

Obiectivele co-principale de eficacitate au fost SG și SFP-evaluare IRF, utilizând criteriile RECIST v1.1). La momentul analizei primare, pacienții aveau un timp mediu de urmărire a ratei de supraviețuire de 8,6 luni. Datele au demonstrat o îmbunătățire semnificativă statistic a SG și SFP, evaluată de IRF utilizând criteriile RECIST v1.1 cu atezolizumab + bevacizumab comparativ cu sorafenib. O îmbunătățire semnificativă statistic a fost, de asemenea, observată în rata de răspuns obiectiv (RRO) confirmată de IRF utilizând criteriile RECIST v1.1 și HCC utilizând criteriile RECIST modificate (mRECIST). Rezultatele cheie ale eficacității din analiza primară sunt rezumate în Tabelul 22.

O analiză descriptivă actualizată a eficacității a fost efectuată cu o durată mediană de urmărire a supraviețuirii de 15,6 luni. Supraviețuirea globală medie a fost de 19,2 luni (95% ÎI: 17,0, 23,7) în brațul cu atezolizumab + bevacizumab versus 13,4 luni (95% ÎI: 11,4, 16,9) în brațul cu sorafenib cu o RR de 0,66 (95% ÎI: 0,52, 0,85). Durata mediană a SFP evaluată de IRF utilizând criteriile RECIST v1.1 a fost de 6,9 luni (95% ÎI: 5,8, 8,6) în brațul cu atezolizumab + bevacizumab versus 4,3 luni (95% ÎI: 4,0, 5,6) în brațul cu sorafenib cu o RR de 0,65 (95% ÎI: 0,53, 0,81).

RRO, evaluată de IRF utilizând criteriile RECIST v1.1 a fost de 29,8% (95% ÎI: 24,8, 35,0) în brațul cu atezolizumab + bevacizumab și de 11,3% (95% ÎI: 6,9, 17,3) în brațul cu sorafenib. Durata mediană a răspunsului (DR) evaluată de IRF utilizând criteriile RECIST v1.1 la pacienții confirmați cu răspuns a fost de 18,1 luni (95% ÎI: 14,6, NE) în brațul cu atezolizumab + bevacizumab comparativ cu 14,9 luni (95% ÎI: 4,9, 17,0) în brațul cu sorafenib.

Curbele Kaplan-Meier pentru SG (analiza actualizată) și SFP (analiza primară) sunt prezentate în Figurile 21 și, respectiv, 22.

Tabelul 22: Rezumatul privind eficacitatea (IMbrave150 analiza primară)

Criterii cheie de evaluare a eficacității	Atezolizumab + Bevacizumab	Sorafenib
SG	n = 336	n = 165
Număr de decese (%)	96 (28,6%)	65 (39,4%)
Timp median până la evenimente (luni)	NE	13,2
ÎÎ 95%	(NE, NE)	(10,4, NE)
Raport de risc stratificat (ÎÎ 95%)	0,58 (0,42, 0,79)	
valoarea p ¹	0,0006	
SG la 6 luni (%)	84,8%	72,3%
SFP evaluată de către IRF, RECIST 1.1	n = 336	n = 165
Număr de evenimente (%)	197 (58,6%)	109 (66,1%)
Durata mediană a SFP (luni)	6,8	4,3
ÎÎ 95%	(5,8, 8,3)	(4,0, 5,6)
Raport de risc stratificat (ÎÎ 95%)	0,59 (0,47, 0,76)	
valoarea p ¹	<0,0001	
SFP la 6 luni	54,5%	37,2%
RRO evaluată de către IRF, RECIST 1.1	n = 326	n = 159
Număr de pacienți confirmați cu răspuns (%)	89 (27,3%)	19 (11,9%)
ÎÎ 95%	(22,5, 32,5)	(7,4, 18,0)
valoarea p ²	<0,0001	
Nr. de pacienți cu răspuns complet (%)	18 (5,5%)	0
Nr. de pacienți cu răspuns parțial (%)	71 (21,8%)	19 (11,9%)
Număr de boli stabile (%)	151 (46,3%)	69 (43,4%)
DR evaluată de către IRF, RECIST 1.1	n = 89	n = 19
Valoarea mediană în luni	NE	6,3
ÎÎ 95%	(NE, NE)	(4,7, NE)
Interval (luni)	(1,3+, 13,4+)	(1,4+, 9,1+)
RRO, HCC evaluate de către IRF, mRECIST	n = 325	n = 158
Număr de pacienți confirmați cu răspuns	108 (33,2%)	21 (13,3%)
ÎÎ 95%	(28,1, 38,6)	(8,4, 19,6)
valoarea p ²	<0,0001	
Nr. de pacienți cu răspuns complet (%)	33 (10,2%)	3 (1,9%)
Nr. de pacienți cu răspuns parțial (%)	75 (23,1%)	18 (11,4%)
Număr de boli stabile (%)	127 (39,1%)	66 (41,8%)
DR, HCC evaluate de către IRF, mRECIST	n = 108	n = 21
Valoarea mediană în luni	NE	6,3
ÎÎ 95%	(NE, NE)	(4,9, NE)
Interval (luni)	(1,3+, 13,4+)	(1,4+, 9,1+)
* Stratificat în funcție de regiunea geografică (Asia, cu excepția Japoniei versus restul lumii), invazia macrovasculară și/sau răspândirea extrahepatică (prezența vs. absența) și AFP de referință (<400 vs. ≥400 ng/mL)		

Eficacitatea la vârstnici

Nu au fost observate diferențe generale în ceea ce privește eficacitatea la pacienții cu vârsta ≥ 65 ani și pacienții mai tineri care au fost tratați cu atezolizumab în monoterapie. În studiul IMpower150, vârsta ≥ 65 ani s-a asociat cu un efect diminuat al atezolizumab, la pacienții care au primit atezolizumab în asociere cu carboplatină și paclitaxel.

În studiile IMpower150, IMpower133, IMpower110 și IMscin001, datele pentru pacienții cu vârsta ≥ 75 ani nu sunt suficiente pentru a formula concluzii pentru această populație.

Copii și adolescenți

Forma farmaceutică cu administrare intravenoasă

Un studiu clinic deschis, multicentric, de fază timpurie, a fost efectuat la pacienți copii, adolescenți (< 18 ani, $n=69$) și adulți tineri (18-30 ani, $n=18$) cu tumori solide recidivate sau în progresie, precum și cu limfom Hodgkin și non-Hodgkin, pentru a evalua siguranța și farmacocinetica atezolizumab. Pacienții au fost tratați cu 15 mg/kg atezolizumab administrat intravenos, o dată la 3 săptămâni (vezi pct. 5.2).

Forma farmaceutică cu administrare subcutanată

Nu s-au efectuat studii specifice cu Tecentriq soluție injectabilă la pacienții copii și adolescenți.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Valorile prezise de model ale expunerii la atezolizumab după administrarea Tecentriq subcutanat în doze de 1875 mg la intervale de 3 săptămâni și a atezolizumab pe cale intravenoasă (1200 mg Q3W) în studiul IMscin001 sunt prezentate în Tabelul 23.

C_{min} obținută în ciclul 1 pentru atezolizumab (adică anterior administrării dozei din ciclul 2) au demonstrat non-inferioritatea atezolizumab din Tecentriq soluție injectabilă comparativ cu atezolizumab administrat intravenos, cu un raport al mediilor geometrice (RMG) de 1,05 (ÎI 90%: 0,88–1,24).

Valorile prezise de model ale RMG în ciclul 1, pentru ASC, din ziua 0 până în ziua 21 ($ASC_{0-21zile}$) a fost de 0,87 (ÎI 90%: 0,83–0,92).

Valoarea maximă a ratei de acumulare sistemică după administrarea de Tecentriq soluție injectabilă în doză de 1875 mg Q3W este de 2,2.

Valorile prezise de model ale C_{min} și ASC la starea de echilibru au fost comparabile pentru Tecentriq subcutanat și atezolizumab intravenos (vezi Tabelul 23). Rezultatele unei analize farmacocinetice sugerează că starea de echilibru este atinsă după 6 până la 9 săptămâni de administrare de doze multiple.

Tabelul 23: Expunerea prezisă de model pentru atezolizumab (media geometrică, percentilele 5-95) după administrarea pe cale subcutanată sau intravenoasă a atezolizumab

Parametru	Tecentriq subcutanat	Atezolizumab intravenos
C_{min} la starea de echilibru ^a (mcg/ml)	205 (70,3 – 427)	179 (98,4 – 313)
ASC la starea de echilibru ^a (mcg/ml•zi)	6163 (2561 – 11340)	6107 (3890 – 9334)

^a Expunere prezisă de model pe baza analizei farmacocinetice populaționale.

Absorbție

Tecentriq soluție injectabilă se administrează sub formă de injecție subcutanată.

Pe baza analizei FC populaționale a datelor din Ciclu 1 din porțiunea randomizată a studiului IMscin001, biodisponibilitatea absolută a fost de 61%, iar rata de absorbție de ordinul întâi ((K_a)) este de 0,37 (1/zi).

Media geometrică a concentrațiilor serice maxime de atezolizumab (C_{max}) a fost de 189 mcg/ml și intervalul median de timp până la atingerea concentrației serice maxime (T_{max}) a fost de 4,5 zile.

Distribuție

O analiză de farmacocinetică populațională indică faptul că, la pacientul tipic, volumul de distribuție în compartimentul central este de 3,28 l și volumul la starea de echilibru este de 6,91 l.

Metabolizare

Metabolizarea atezolizumab nu a fost studiată direct. Anticorpii sunt eliminați predominant prin catabolism.

Eliminare

Conform unei analize farmacocinetice populaționale, clearance-ul atezolizumab este de 0,200 l/zi și timpul de înjumătățire plasmatică terminal este, în mod obișnuit, de 27 zile.

Grupe speciale de pacienți

Pe baza analizei FC populaționale și a analizei relației expunere-răspuns, vârsta (21-89 ani), regiunea, etnia, insuficiența renală, insuficiența hepatică ușoară, nivelul expresiei PD-L1 sau statusul de performanță ECOG nu au niciun efect asupra farmacocineticii atezolizumab. Greutatea corporală, sexul, statusul pozitiv al AAM, concentrațiile albuminei și încărcătura tumorală au un efect semnificativ statistic, dar nu relevant din punct de vedere clinic asupra farmacocineticii atezolizumab. Nu se recomandă ajustarea dozei.

Vârstnici

Nu s-au efectuat studii cu atezolizumab la pacienți vârstnici. Efectul vârstei asupra farmacocineticii atezolizumab a fost evaluat într-o analiză de FC populațională. Vârsta nu a fost identificată ca fiind o covariabilă semnificativă cu influență asupra FC atezolizumab administrat intravenos la pacienți din intervalul de vârstă al pacienților de 21-89 ani ($n=472$) și cu vârsta mediană de 62 ani. Nu a fost observată o diferență semnificativă clinic a farmacocineticii atezolizumab între pacienții cu vârstă < 65 ani ($n=274$), pacienții cu vârstă cuprinsă între 65–75 ani ($n=152$) și pacienții cu vârstă > 75 ani ($n=46$) (vezi pct. 4.2).

Nu s-a observat nicio diferență relevantă clinic în ceea ce privește FC atezolizumab administrat subcutanat între pacienții cu vârstă < 65 ani ($n = 138$), pacienții cu vârstă între 65 - 75 ani ($n = 89$) și pacienții cu vârstă > 75 ani ($n = 19$).

Copii și adolescenți

Rezultatele farmacocinetice dintr-un studiu clinic deschis, multicentric, de fază timpurie, care a fost realizat la pacienți copii, adolescenți (< 18 ani, $n = 69$) și adulți tineri (18-30 ani, $n = 18$), arată că, clearance-ul și volumul de distribuție al atezolizumab administrat intravenos au fost comparabile între pacienții copii și adolescenți cărora li s-au administrat atezolizumab 15 mg/kg gc și adulții tineri cărora li s-a administrat atezolizumab 1200 mg administrat intravenos o dată la 3 săptămâni, atunci când a fost normalizat în funcție de greutatea corporală, expunerea având tendință de scădere la pacienții copii și adolescenți, proporțional cu scăderea greutății corporale. Aceste diferențe nu au fost

asociate cu o scădere a concentrațiilor de atezolizumab sub expunerea terapeutică țintă. Datele pentru copii cu vârsta < 2 ani sunt limitate, astfel că nu se pot stabili concluzii definitive.

Nu s-au efectuat studii dedicate cu Tecentriq soluție injectabilă la pacienți copii și adolescenți.

Insuficiență renală

Nu s-au efectuat studii speciale cu atezolizumab la pacienți cu insuficiență renală. Într-o analiză de farmacocinetică populațională, nu au fost observate diferențe importante clinic în ceea ce privește clearance-ul atezolizumab administrat intravenos la pacienți cu insuficiență renală ușoară (rata de filtrare glomerulară estimată [RFG_e] 60 - 89 ml/min/1,73 m²; n=208) sau moderată (RFG_e 30 - 59 ml/min/1,73 m²; n=116), comparativ cu pacienții cu funcție renală normală (RFG_e mai mare sau egală cu 90 ml/min/1,73 m²; n=140). Doar câțiva pacienți au avut insuficiență renală severă (RFG_e 15 - 29 ml/min/1,73 m²; n=8) (vezi pct. 4.2). Efectul insuficienței renale severe asupra farmacocineticii atezolizumab nu este cunoscut.

Nu s-au constatat diferențe relevante clinic în ceea ce privește clearance-ul atezolizumab administrat subcutanat între pacienții cu insuficiență renală ușoară (RFG_e 60 - 89 ml/min/1,73 m²; n = 111) sau moderată (RFG_e de 30 până la 59 ml/min/1,73 m²; n = 32) și cei cu funcție renală în parametri normali (RFG_e mai mare sau egală cu 90 ml/min/1,73 m²; n = 103).

Insuficiență hepatică

Nu s-au efectuat studii speciale cu atezolizumab la pacienți cu insuficiență hepatică. Într-o analiză de farmacocinetică populațională, nu au fost observate diferențe importante clinic în ceea ce privește clearance-ul atezolizumab administrat intravenos sau subcutanat la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară (bilirubina ≤ LSVN și AST > LSVN sau bilirubina > 1,0 × până la 1,5 × LSVN și orice valoare a AST) sau insuficiență hepatică moderată (bilirubina > 1,5x până la 3x LSVN și orice valoare a AST) comparativ cu pacienții cu o funcție hepatică normală (bilirubina ≤ LSVN și AST ≤ LSVN). Nu sunt disponibile date la pacienți cu insuficiență hepatică severă (bilirubina > 3x LSVN și orice valoare AST). Insuficiența hepatică a fost definită pe baza criteriilor de disfuncție hepatică ale Institutului Național de Cancer – Grupul de lucru pentru insuficiența organelor (NCI- ODWG) (vezi pct. 4.2). Efectul insuficienței hepatice severe (bilirubina ≥ 3 × LSVN și orice valori ale AST) asupra farmacocineticii atezolizumab nu este cunoscut.

5.3 Date preclinice de siguranță

Carcinogenitate

Nu s-au efectuat studii privind carcinogenitatea pentru a stabili potențialul carcinogen al atezolizumab.

Mutagenitate

Nu s-au efectuat studii privind mutagenitatea pentru a stabili potențialul mutagen al atezolizumab. Cu toate acestea, nu este de așteptat ca anticorpii monoclonali să modifice ADN-ul sau cromozomii.

Fertilitate

Nu s-au efectuat studii cu atezolizumab privind fertilitatea; cu toate acestea, evaluarea organelor de reproducere masculine și feminine a fost inclusă în studiul privind toxicitatea cronică la maimuțe *cynomolgus*. Administrarea intravenoasă săptămânală a atezolizumab la femelele de maimuță la o valoare estimată a ASC de 6 ori mai mare decât ASC la pacienții cărora li s-a administrat doza recomandată a provocat un model de cicluri menstruale neregulate și absența corpului luteal la nivelul ovarelor, care au fost reversibile. Nu a existat nici un efect asupra organelor de reproducere masculine.

Teratogenitate

Nu s-au efectuat studii cu atezolizumab privind teratogenitatea și asupra funcției de reproducere la animale. Studiile la animale au evidențiat că inhibarea pe calea PD-L1/PD-1 poate duce la respingerea mediată-imun a fătului aflat în dezvoltare, provocând deces fetal. Administrarea atezolizumab poate avea efecte dăunătoare asupra fătului, incluzând letalitate embrio-fetală.

Forma farmaceutică cu administrare subcutanată

Hialuronidaza este prezentă în majoritatea țesuturilor din organismul uman. Datele non-clinice pentru hialuronidaza umană recombinantă nu relevă riscuri speciale pentru om pe baza studiilor convenționale evaluând toxicitatea după doze repetate care au inclus criterii farmacologice de evaluare a siguranței. Studiile care au evaluat efectele toxice ale rHuPH20 asupra funcției de reproducere au evidențiat toxicități embrio-fetale la șoarece la expuneri sistemice mari, dar nu au indicat un potențial teratogen.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Hialuronidază umană recombinantă (rHuPH20)

L-histidină

Acid acetic

L-metionină

Polisorbat 20

Sucroză

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența unor studii de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon nedeschis

2 ani.

Seringa pregătită pentru administrare

Odată transferată din flacon în seringă, soluția de Tecentriq soluție injectabilă este stabilă fizic și chimic, din momentul pregătirii, timp de până la 30 de zile la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C și timp de până la 8 ore la temperaturi de $\leq 30^{\circ}\text{C}$, la lumină difuză.

Din punct de vedere microbiologic, soluția trebuie utilizată imediat ce a fost transferată din flacon în seringă, deoarece medicamentul nu conține conservanți antimicrobieni sau agenți bacteriostatici. Dacă nu este utilizată imediat, intervalul și condițiile de păstrare după deschiderea flaconului și înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și nu trebuie să depășească în mod normal 24 de ore la temperaturi de 2°C până la 8°C, cu excepția cazului în care pregătirea s-a efectuat în condiții aseptice controlate și validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela.

A se ține flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare după pregătirea seringii, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din sticlă de tip I cu dop din cauciuc butilic și sigiliu din aluminiu cu un capac detașabil de plastic de culoare violet, conținând 15 ml de soluție injectabilă.

Cutie cu un flacon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Pregătirea seringii

Tecentriq soluție injectabilă trebuie verificat vizual înainte de administrare pentru a vă asigura că nu conține particule sau nu prezintă modificări de culoare.

Tecentriq soluție injectabilă este o soluție gata preparată pentru utilizare, care NU trebuie diluată sau amestecată cu alte medicamente. A nu se agita.

Tecentriq soluție injectabilă este destinat utilizării unice și trebuie preparat de un profesionist în domeniul sănătății.

Nu au fost observate incompatibilități între Tecentriq soluție injectabilă și polipropilenă (PP), policarbonat (PC), oțel inoxidabil (SS), policlorură de vinil (PVC și poliuretani (PU).

Tecentriq soluție injectabilă nu conține conservanți antimicrobieni sau agenți bacteriostatici.

- Se scoate flaconul de la frigider și se lasă soluția să ajungă la temperatura camerei.
- Se extrage întregul conținut al flaconului de Tecentriq soluție injectabilă cu ajutorul unei seringi sterile și a unui ac de transfer (se recomandă calibrul 18G).
- Se detașează acul de transfer și se atașează un set de perfuzie pentru administrare subcutanată (de ex. în fluture/cu aripioare) dotat cu un ac de calibrul 23-25G din oțel inoxidabil pentru injecții. Setul de perfuzie subcutanată trebuie configurat astfel încât volumul rezidual să NU depășească 0,5 ml la administrare.
- Se introduce soluție de medicament în linia de perfuzie pentru administrare subcutanată pentru a elimina aerul și se oprește înainte ca lichidul să ajungă la ac.
- Se verifică ca seringă să conțină exact 15 ml de soluție de medicament după pregătirea liniei de perfuzie și eliminarea volumului în exces din seringă.
- Se administrează imediat pentru a evita înfundarea acului. A NU se păstra seringă cu soluție care a fost atașată la setul de perfuzie subcutanată deja pregătit pentru administrare.

Dacă doza nu este administrată imediat, consultați informațiile despre “Păstrarea seringii” de mai jos.

Păstrarea seringii

- Dacă nu se intenționează administrarea imediată a dozei, utilizați o tehnică aseptică pentru a extrage întregul conținut de Tecentriq soluție injectabilă din flacon pentru a acoperi volumul dozei (15 ml) și volumul necesar pentru pregătirea setului de perfuzie pentru administrare subcutanată. Se înlocuiește acul de transfer cu un capac de închidere a seringii. A NU se păstra seringă cu soluție care a fost atașată la setul de perfuzie subcutanată.
- Dacă seringă este păstrată la frigider, aceasta va fi lăsată să ajungă la temperatura camerei înainte de administrare.

Eliminarea

Eliminarea Tecentriq în mediul înconjurător trebuie redusă la minim. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Germania

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1220/003

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 21 Septembrie 2017
Data ultimei reautorizări: 25 Aprilie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANȚII SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII ȘI RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANȚII SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantilor substanței biologice active

F. Hoffmann-La Roche AG
Grenzacherstrasse 124
4058 Basel
ELVEȚIA

și

Roche Diagnostics GmbH
Nonnenwald 2
82377 Penzberg
GERMANIA

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
GERMANIA

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul Autorizației de Punere pe Piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Înainte de lansarea Tecentriq în fiecare Stat Membru, Deținătorul Autorizației de Punere pe Piață (DAPP) va conveni împreună cu autoritatea națională competentă asupra conținutului și formatului unui program educațional, inclusiv asupra canalelor de comunicare, modului de diseminare și asupra altor aspecte ale programului.

Obiectivul principal al programului educațional este de creștere a conștientizării și de furnizare de informații privind semnele și simptomele unor importante riscuri identificate ale administrării atezolizumab, incluzând anumite reacții adverse mediate-imun și reacțiile asociate perfuziei și cum pot fi acestea controlate.

DAPP trebuie să se asigure că în fiecare Stat Membru în care se comercializează Tecentriq, toți profesioniștii din domeniul sănătății și pacienții/persoanele care îi îngrijesc, despre care se anticipează că vor prescrie, elibera sau utiliza Tecentriq, au acces la/vor primi pachetul educațional, care conține:

- Cardul pacientului

Cardul pacientului trebuie să includă următoarele elemente cheie:

- O scurtă introducere despre atezolizumab (indicații și scopul acestui material)
- Informația că atezolizumab poate provoca reacții adverse grave în timpul sau după terminarea tratamentului, care trebuie tratate imediat.
- Descrierea principalelor semne și simptome ale următoarelor probleme de siguranță și reamintirea importanței de a comunica imediat medicului său curant dacă simptomele apar, persist sau se agravează:
 - Hepatita mediată-imun
 - Pneumonita mediată-imun
 - Colita mediată-imun
 - Pancreatita mediată-imun
 - Endocrinopatii mediate-imun (diabet zaharat de tip 1, hipotiroidism, hipertiroidism, insuficiență suprarenală și hipofizită)
 - Neuropatii mediate-imun (sindrom Guillain-Barré, sindrom miastenic/miastenie gravis, pareza facială)
 - Mielita mediată-imun
 - Meningoencefalită mediată-imun
 - Miocardită mediată-imun
 - Nefrită mediată-imun
 - Miozită mediată-imun
 - Limfocitocitoză hemofagocitară
 - Boli pericardice mediate-imun
 - Reacții asociate perfuziei
- Mesajul de atenționare pentru pacienți privind importanța de a-l contacta imediat pe medicul lor în cazul apariției oricăror semne și simptome dintre cele listate și de a nu încerca să se trateze singuri.
- Importanța purtării permanente a Cardului pacientului și a prezentării acestuia oricărui profesionist din domeniul sănătății care l-ar putea trata.
- Cardul conține, de asemenea, solicitarea de a menționa datele de contact ale medicului și de a include un mesaj de atenționare pentru profesioniștii din domeniul sănătății care tratează pacienții, inclusiv în condiții de urgență, că pacientul este tratat cu Tecentriq.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Tecentriq 840 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă
atezolizumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Un flacon a 14 ml concentrat conține atezolizumab 840 mg.
După diluare, concentrația finală a soluției diluate trebuie să fie cuprinsă între 3,2 și 16,8 mg/ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: L-histidină, acid acetic glacial, sucroză, polisorbit 20, apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă
840 mg/14 ml
1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Pentru administrare intravenoasă după diluare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

A nu se agita flaconul

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A nu se congela.
A se ține flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Germania

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1220/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Tecentriq 840 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă
atezolizumab
Administrare intravenoasă

2. MODUL DE ADMINISTRARE

Pentru administrare intravenoasă după diluare

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

840 mg/14 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Tecentriq 1200 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă
atezolizumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Un flacon a 20 ml concentrat conține atezolizumab 1200 mg
După diluare, concentrația finală a soluției diluate trebuie să fie cuprinsă între 3,2 și 16,8 mg/ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: L-histidină, acid acetic glacial, sucroză, polisorbit 20, apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă
1200 mg/20 ml
1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Pentru administrare intravenoasă după diluare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

A nu se agita flaconul.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A nu se congela.
A se ține flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Germania

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1220/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Tecentriq 1200 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă
atezolizumab
Administrare intravenoasă

2. MODUL DE ADMINISTRARE

Pentru administrare intravenoasă după diluare

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1200 mg/20 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Tecentriq 1875 mg soluție injectabilă
atezolizumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Un flacon conține atezolizumab 1875 mg în 15 ml de soluție.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: hialuronidază umană recombinantă (rHuPH20), L-histidină, acid acetic, L-metionină, polisorbit 20, sucroză, apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă
1875 mg/15 ml
1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare
Numai pentru administrare subcutanată

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

A nu se agita flaconul

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se ține flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Germania

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1220/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Tecentriq 1875 mg soluție injectabilă
atezolizumab
Numai pentru administrare subcutanată

2. MODUL DE ADMINISTRARE

Numai pentru administrare subcutanată

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1875 mg/15 ml

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Tecentriq 840 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă Tecentriq 1200 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă atezolizumab

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a vi se administra acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Este important să păstrați Cardul pacientului cu dumneavoastră pe durata tratamentului.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct.4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Tecentriq și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Tecentriq
3. Cum se administrează Tecentriq
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Tecentriq
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Tecentriq și pentru ce se utilizează

Ce este Tecentriq

Tecentriq este un medicament împotriva cancerului care conține substanța activă atezolizumab.

- Aceasta aparține unui grup de medicamente numit anticorpi monoclonali.
- Un anticorp monoclonal este un tip de proteină conceput să recunoască și să atace o țintă specifică din organismul dumneavoastră.
- Acest anticorp vă poate ajuta sistemul imunitar să lupte împotriva cancerului.

Pentru ce se utilizează Tecentriq

Tecentriq se utilizează la adulți, pentru a trata:

- Un tip de cancer de vezică urinară, numit carcinom urotelial
- Un tip de cancer de plămâni, numit cancer bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici
- Un tip de cancer de plămâni, numit cancer bronho-pulmonar cu celule mici
- Un tip de cancer de sân, numit cancer mamar triplu negativ
- Un tip de cancer al ficatului, numit carcinom hepatocelular

Pacienții pot primi Tecentriq când cancerul s-a răspândit în alte părți ale organismului sau când a revenit după tratamentul anterior.

Pacienții pot primi Tecentriq când cancerul nu s-a răspândit la alte părți ale organismului, iar tratamentul li se va administra după intervenția chirurgicală și chimioterapie. Tratamentul care se administrează după intervenția chirurgicală este numit tratament adjuvant.

Tecentriq poate fi administrat în asociere cu alte medicamente împotriva cancerului. Este important să citiți și prospectul celorlalte medicamente împotriva cancerului pe care este posibil să le primiți. Dacă aveți întrebări cu privire la aceste medicamente, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Cum acționează Tecentriq

Tecentriq acționează prin atașarea de o proteină specifică din organismul dumneavoastră numită ligandul 1 cu rol în controlul morții celulare programate (PD-L1). Această proteină inhibă sistemul imunitar (de apărare) al organismului, protejând astfel celulele canceroase de atacul celulelor imune. Prin atașarea de proteină, Tecentriq ajută sistemul imunitar să lupte împotriva cancerului.

2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Tecentriq

Nu trebuie să vi se administreze Tecentriq

- dacă sunteți alergic la atezolizumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Dacă nu sunteți sigur, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale înainte să vi se administreze Tecentriq.

Atenționări și precauții

Înainte să vi se administreze Tecentriq, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei în cazul în care:

- aveți o boală autoimună (o afecțiune în care organismul atacă celulele proprii)
- cancerul de care suferiți s-a răspândit la nivelul creierului
- aveți orice antecedente de inflamație la nivelul plămânilor (numită pneumonită)
- aveți sau ați avut infecție cronică virală a ficatului, incluzând hepatită B (VHB) sau hepatită C (VHC)
- aveți infecție cu virusul imunodeficienței umane (HIV) sau sindrom al imunodeficienței dobândite (SIDA)
- aveți o boală cardiovasculară (la inimă) semnificativă sau tulburări ale sângelui sau leziuni ale organelor din cauza fluxului sanguin inadecvat
- ați avut reacții adverse grave din cauza altor terapii cu anticorpi monoclonali care ajută sistemul dumneavoastră imunitar să lupte împotriva cancerului
- vi s-au administrat medicamente care să stimuleze sistemul dumneavoastră imunitar
- vi s-au administrat medicamente care să inhibe sistemul dumneavoastră imunitar
- vi s-a administrat un vaccin cu virus viu atenuat
- vi s-au administrat medicamente pentru tratamentul infecțiilor (antibiotice) în ultimele două săptămâni

Tecentriq acționează asupra sistemului dumneavoastră imunitar. Poate provoca inflamație în anumite părți ale corpului. Riscul de apariție a acestor reacții adverse în cazul dumneavoastră poate fi mai mare dacă aveți deja o boală autoimună (o afecțiune în care organismul atacă propriile celule). De asemenea, puteți prezenta pusee frecvente ale bolii autoimune, care în majoritatea cazurilor, sunt ușoare.

Dacă oricare dintre acestea sunt valabile în cazul dumneavoastră (sau dacă nu sunteți sigur), adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale înainte de a vi se administra Tecentriq.

Tecentriq poate cauza unele reacții adverse despre care trebuie îl informați imediat pe medicul dumneavoastră. Acestea pot să survină după săptămâni sau luni de la administrarea ultimei doze. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre simptomele de mai jos:

- inflamație la nivelul plămânului (pneumonită): simptomele pot include tuse nou apărută sau agravată, scurtare a respirației și durere în piept
- inflamație la nivelul ficatului (hepatită): simptomele pot include îngălbenirea pielii sau a ochilor, greață, vărsături, sângerări sau vânătăi, urină închisă la culoare și durere la nivelul stomacului
- inflamație la nivelul intestinului (colită): simptomele pot include diaree (scaune apoase, nelegate sau moi), sânge în scaun și durere la nivelul stomacului
- inflamație la nivelul tiroidei, glandelor suprarenale și hipofizei (hipotiroidism, hipertiroidism, insuficiență suprarenală sau hipofizită): simptomele pot include oboseală, pierdere în greutate, creștere în greutate, modificări ale dispoziției, cădere a părului, constipație, amețeli, dureri de cap, senzație intensă de sete, frecvență crescută a urinărilor și tulburări de vedere
- diabet zaharat de tip 1, incluzând o problemă gravă, care uneori poate pune viața în pericol, din cauza prezenței unui acid produs de diabet în sânge (cetoacidoză diabetică): simptomele pot include senzație mai accentuată decât în mod normal de foame sau sete, nevoie de a urina mai des, pierdere în greutate, senzație de oboseală sau dificultate de a gândi clar, respirație cu miros dulceag sau fructat, un gust dulce sau metalic în gură sau un miros diferit al urinei sau transpirației, greață sau vărsături, durere de stomac și respirație profundă sau rapidă
- inflamație la nivelul creierului (encefalită) sau inflamație a membranei din jurul măduvei spinării și a creierului (meningită): simptomele pot include rigiditate la nivelul gâtului, dureri de cap, febră, frisoane, vărsături, sensibilitate a ochilor la lumină, confuzie și somnolență
- inflamație sau probleme la nivelul nervilor (neuropatie): simptomele pot include slăbiciune a mușchilor brațelor și picioarelor, sau ai mușchilor feței, vedere dublă, dificultăți în vorbire și masticatie, amorțeală și furnicături la nivelul mâinilor și picioarelor
- inflamație a măduvei spinării (mielită): simptomele pot include durere, senzații anormale cum ar fi amorțeală, furnicături, senzație de frig sau arsură, slăbiciune la nivelul brațelor sau picioarelor și probleme ale vezicii urinare și intestinului
- inflamație la nivelul pancreasului (pancreatită): simptomele pot include dureri abdominale, greață și vărsături
- inflamație a mușchiului inimii (miocardită): simptomele pot include scurtare a respirației, scădere a rezistenței la efort, senzație de oboseală, durere în piept, umflare a gleznelor sau picioarelor, bătăi neregulate ale inimii și leșin
- inflamație a rinichilor (nefrită); simptomele pot include modificări ale producției și culorii urinei, durere pelvină și umflare a corpului și care poate duce la insuficiență renală
- inflamație a mușchilor (miozita); simptomele pot include slăbiciunea mușchilor, oboseală după mersul pe jos sau statul în picioare, alunecare sau cădere și dificultăți la înghițire sau la respirație
- reacții severe asociate perfuziei (evenimente care apar pe parcursul administrării perfuziei sau în decurs de o zi de la administrarea perfuziei) pot include febră, frisoane, scurtare a respirației și înroșire a feței.
- reacții adverse cutanate severe (RACS); care pot include erupție trecătoare pe piele, mâncărimi, vezicule pe piele, descumare a pielii sau leziuni pe piele și/sau ulceratii în gură sau ulceratii la nivelul mucoasei nazale, din gât sau zona genitală.
- inflamație a sacului inimii cu acumulare de lichid în sac (în unele cazuri) (boli ale pericardului): simptomele sunt similare cu cele ale miocarditei și pot include durere în piept (de obicei în partea din față a pieptului, ascuțită și agravată de respirație profundă și care se ameliorează când vă ridicați și vă aplecați înainte în cazul inflamației sacului inimii), tuse, bătăi neregulate ale inimii, umflarea gleznelor, picioarelor sau abdomenului, senzația de lipsă de aer, oboseală și leșin
- o afecțiune în care sistemul imunitar produce prea multe celule, care luptă împotriva infecțiilor numite histiocite și limfocite, putând provoca diverse simptome (limfohistiocitoză hemofagocitară): simptomele pot include ficat mărit și/sau splină mărită, erupție trecătoare pe piele, ganglioni limfatici inflamați, dificultăți de respirație, vânătăi care apar cu ușurință, anomalii ale rinichilor și probleme ale inimii.

Dacă observați oricare dintre simptomele de mai sus, spuneți imediat medicului dumneavoastră.

Nu încercați să vă tratați cu alte medicamente. Medicul dumneavoastră poate:

- să vă administreze alte medicamente pentru a preveni complicațiile și a reduce simptomele.
- să amâne administrarea următoarei doze de Tecentriq.
- opri tratamentul dumneavoastră cu Tecentriq.

Analize și consultații

Înainte de începerea tratamentului, medicul dumneavoastră vă va verifica starea generală de sănătate. Vi se vor face, de asemenea, analize de sânge pe parcursul tratamentului.

Copii și adolescenți

Acest medicament nu trebuie administrat la copii sau adolescenți cu vârsta sub 18 ani. Acest lucru este determinat de faptul că siguranța și eficacitatea Tecentriq nu au fost stabilite la această grupă de vârstă.

Tecentriq împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Acestea includ medicamente obținute fără prescripție medicală, inclusiv preparate pe bază de plante medicinale.

Sarcina și contracepția

- Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să aveți un copil, cereți sfatul medicului dumneavoastră înainte de a lua acest medicament.
- Nu vi se va administra Tecentriq dacă sunteți gravidă, cu excepția cazului în care medicul dumneavoastră consideră că este necesar. Acest lucru este necesar deoarece nu se cunosc efectele Tecentriq la gravide – este posibil ca acesta să aibă efecte dăunătoare asupra copilului dumneavoastră nenăscut.
- Dacă puteți rămâne gravidă, trebuie să utilizați măsuri contraceptive eficiente:
 - pe durata tratamentului cu Tecentriq și
 - timp de 5 luni după administrarea ultimei doze.
- Spuneți medicului dumneavoastră dacă rămâneți gravidă pe durata tratamentului cu Tecentriq.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă Tecentriq trece în laptele matern. Întrebați-l pe medicul dumneavoastră dacă trebuie să opriți alăptarea sau trebuie să opriți tratamentul cu Tecentriq.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Tecentriq are o influență minoră asupra capacității dumneavoastră de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Dacă vă simțiți obosit(ă), nu conduceți vehicule până nu vă simțiți mai bine.

Tecentriq conține Polisorbat

Tecentriq 840 mg conține 5,6 mg polisorbat 20 per fiecare doză de 14 ml, care este echivalent cu 0,4 mg/ml. Tecentriq 1200 mg conține 8,0 mg polisorbat 20 per fiecare doză de 20 ml, care este echivalent cu 0,4 mg/ml. Polisorbații pot determina reacții alergice. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți orice fel de alergie cunoscută.

Cardul pacientului

Informații importante din acest prospect pot fi găsite în Cardul pacientului, care v-a fost înmănat de către medicul dumneavoastră. Este important să păstrați acest Card al pacientului cu dumneavoastră și să-l arătați partenerului dumneavoastră sau persoanei care vă îngrijește.

3. Cum se administrează Tecentriq

Vi se va administra Tecentriq de către un medic cu experiență în tratamentul cancerului într-o clinică sau într-un spital.

Există două tipuri diferite (forme de prezentare) de Tecentriq:

- una este administrată prin perfuzie într-o venă (perfuzie intravenoasă)
- cealaltă se administrează sub formă de injecție sub piele (injecție subcutanată)

Medicul dumneavoastră poate lua în considerare să vă treacă de la tratamentul cu Tecentriq cu utilizare intravenoasă la cel cu Tecentriq cu administrare subcutanată (și invers), dacă este considerat potrivit pentru dumneavoastră.

Ce doză de Tecentriq cu utilizare intravenoasă vi se va administra

Doza recomandată este, fie de:

- 840 miligrame (mg) la interval de două săptămâni, sau
- 1200 miligrame (mg) la interval de trei săptămâni, sau
- 1680 miligrame (mg) la interval de patru săptămâni.

Cum se administrează Tecentriq cu utilizare intravenoasă

Tecentriq se administrează prin perfuzie într-o venă (perfuzie intravenoasă).

Prima perfuzie vi se va administra pe durata a 60 minute.

- Medicul dumneavoastră vă va supraveghea cu atenție pe durata primei perfuzii.
- Dacă nu prezentați o reacție la perfuzie pe durata administrării primei perfuzii, următoarele perfuzii vi se vor administra pe durata a 30 minute.

Cât durează tratamentul

Medicul dumneavoastră va continua să vă administreze Tecentriq până când nu mai aveți niciun beneficiu terapeutic. Cu toate acestea, tratamentul poate fi oprit dacă reacțiile adverse devin o problemă importantă.

Dacă omiteți o doză de Tecentriq

Dacă omiteți o programare, faceți alta imediat. Pentru ca tratamentul să fie pe deplin eficace, este foarte important să continuați administrarea perfuziilor.

Dacă încetați să utilizați Tecentriq

Nu opriți tratamentul cu Tecentriq, cu excepția cazului în care ați discutat acest lucru cu medicul dumneavoastră, deoarece oprirea tratamentului poate opri efectul medicamentului.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre reacțiile adverse de mai jos sau dacă acestea se agravează. Acestea pot să survină după săptămâni sau luni de la administrarea ultimei doze. Nu încercați să vă tratați cu alte medicamente.

Tecentriq administrat în monoterapie

Următoarele reacții adverse au fost raportate în studiile clinice cu Tecentriq administrat singur:

Foarte frecvente: pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane

- febră
- greață
- vărsături
- senzație foarte puternică de oboseală cu lipsă de energie (fatigabilitate)
- lipsă de energie
- mâncărime a pielii
- diaree
- dureri la nivelul articulațiilor
- erupții trecătoare pe piele
- pierdere a poftei de mâncare
- scurtare a respirației
- infecții ale tractului urinar
- durere de spate
- tuse
- durere de cap

Frecvente: pot afecta până la 1 din 10 persoane

- inflamație la nivelul plămânilor (pneumonită)
- niveluri scăzute de oxigen, care pot provoca scurtare a respirației ca o consecință a inflamației de la nivelul plămânilor (hipoxie)
- dureri de stomac
- durere la nivelul mușchilor și oaselor
- inflamație la nivelul ficatului
- valori crescute ale enzimelor hepatice (indicate prin teste de sânge), care pot fi un semn al inflamației ficatului
- dificultate la înghițire
- analize de sânge care arată concentrații scăzute ale potasiului (hipopotasemie) sau sodiului (hiponatremie)
- tensiune arterială mică (hipotensiune arterială)
- scădere a funcției glandei tiroide (hipotiroidism)
- reacție alergică (reacție asociată perfuziei, hipersensibilitate sau anafilaxie)
- simptome asemănătoare gripei
- frisoane
- inflamație la nivelul intestinelor
- scădere a numărului trombocitelor, ceea ce vă poate face mai predispus la învinetire și sângerare
- concentrație mare de zahăr în sânge
- răceală obișnuită (rinofaringită)
- durere la nivelul gurii și în gât sau uscăciunea gurii
- uscăciunea pielii
- valori anormale ale testelor funcției renale (posibile leziuni renale)

- creștere a funcției glandei tiroide (hipertiroidism)
- inflamație a sacului inimii cu acumulare de lichid în sac (în unele cazuri) (boli ale pericardului)

Mai puțin frecvente: pot afecta până la 1 din 100 persoane

- inflamație la nivelul pancreasului
- amorțeli sau paralizie, care pot fi semne ale sindromului ‘Guillain Barré’
- inflamație la nivelul membranei din jurul măduvei spinării și creierului
- concentrații scăzute ale hormonilor glandei suprarenale
- diabet zaharat de tip 1 (inclusiv cetoacidoză diabetică)
- inflamație a mușchilor (miozită)
- pete roșii, uscate, scuamoase de piele îngroșată (psoriazis)
- inflamație a rinichilor
- mâncărimi, vezicule pe piele, descumare a pielii sau leziuni pe piele și/sau ulceratii în gură sau la nivelul mucoasei nazale, din zona genitală sau din gât, care pot fi severe (reacții cutanate severe)
- inflamație a glandei pituitare situată la baza creierului
- creștere a valorii sanguine a creatinfosfokinazei (indicată prin teste), care poate fi un semn al inflamației mușchilor sau inimii
- modificări la nivelul oricărei regiuni a pielii și/sau zonei genitale care sunt asociate cu uscăciune, subțiere, mâncărime și durere (afecțiuni lichenoide)

Rare: pot afecta până la 1 din 1000 persoane

- inflamație a mușchiului inimii
- miastenia gravis, o boală care provoacă slăbiciune a mușchilor
- inflamație a ochiului (uveită)
- limfocitocitoză hemofagocitară, o afecțiune în care sistemul imunitar produce prea multe celule care luptă împotriva infecțiilor numite histiocyte și limfocite, putând provoca diverse simptome
- inflamație a măduvei spinării (mielită)
- slăbiciune a mușchilor și nervilor de la nivelul feței (pareză facială)
- boală celiacă (caracterizată prin simptome precum dureri de stomac, diaree și balonare după consumul de alimente care conțin gluten)

Alte reacții adverse care au fost raportate cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile):

- inflamație a vezicii urinare; semnele și simptomele pot include urinări frecvente și/sau dureroase, nevoie imperioasă de a urina, sânge în urină, durere sau presiune în abdomenul inferior
- lipsa sau reducerea enzimelor digestive produse de pancreas (insuficiență pancreatică exocrină)

Tecentriq administrat în asociere cu medicamente împotriva cancerului

Următoarele reacții adverse au fost raportate în studiile clinice, atunci când Tecentriq este administrat în asociere cu un medicament împotriva cancerului:

Foarte frecvente: pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane

- scădere a numărului de celule roșii din sânge, ceea ce poate cauza stări de oboseală și dificultăți la respirație
- scădere a numărului de celule albe din sânge, însoțită sau nu de febră, ceea ce poate crește riscul de infecție (neutropenie, leucopenie)
- scădere a numărului de trombocite, ceea ce vă poate face mai predispus la învinetire și sângerare (trombocitopenie)
- constipație
- leziuni ale nervilor, care pot cauza senzație de amorțeală, durere și/sau pierdere a funcției motorii (neuropatie periferică)

- glandă tiroidă subactivă (hipotiroidism)
- pierdere a poftei de mâncare
- dificultăți la respirație
- diaree
- greață
- mâncărimi ale pielii
- erupție trecătoare pe piele
- durere la nivelul articulațiilor
- senzație intensă de oboseală (fatigabilitate)
- febră
- durere de cap
- tuse
- dureri la nivelul mușchilor și oaselor
- vărsături
- durere de spate
- lipsă de energie
- infecție a plămânilor
- răceală obișnuită (rinofaringită)
- căderea părului
- tensiune arterială mare (hipertensiune arterială)
- umflături la nivelul membrelor superioare și inferioare

Frecvente: pot afecta până la 1 din 10 persoane

- teste de sânge care prezintă valori scăzute ale concentrațiilor potasiului (hipopotasemie) sau sodiului (hiponatremie)
- inflamație la nivelul gurii sau buzelor
- voce răgușită (disfonie)
- scădere a concentrației de magneziu din sânge (hipomagneziemie), ceea ce poate cauza stări de slăbiciune și crampe musculare, amorțeală și durere la nivelul mâinilor și picioarelor
- prezența proteinelor în urină (proteinurie)
- inflamație a intestinelor
- leșin
- creșteri ale valorilor enzimelor (evidențiate în teste), care pot fi semne ale inflamării ficatului
- alterare a simțului gustului (disgeuzie)
- scăderea numărului de limfocite (un tip de celule sanguine albe), care este asociată cu un risc ridicat de infecții
- valori anormale ale testelor funcției renale (posibile leziuni renale)
- glandă tiroidă hiperactivă (hipertiroidism)
- amețeală
- reacții în urma administrării perfuziei
- infecție severă în sânge (septicemie)

Mai puțin frecvente: pot afecta până la 1 din 100 persoane

- pete roșii, uscate, scuamoase de piele îngroșată (psoriazis)
- mâncărimi, vezicule pe piele, descumare a pielii sau leziuni pe piele și/sau ulcerații în gură sau la nivelul mucoasei nazale, din zona genitală sau din gât, care pot fi severe (reacții cutanate severe)
- inflamație a sacului inimii cu acumulare de lichid în sac (în unele cazuri) (boli ale pericardului)
- inflamație a glandei pituitare situată la baza creierului

Rare: pot afecta până la 1 din 1000 persoane

- limfohistiocitoză hemofagocitară, o afecțiune în care sistemul imunitar produce prea multe celule care luptă împotriva infecțiilor numite histiocite și limfocite, putând provoca diverse simptome
- slăbiciune a mușchilor și nervilor de la nivelul feței (pareză facială)
- boală celiacă (caracterizată prin simptome precum dureri de stomac, diaree și balonare după consumul de alimente care conțin gluten)
- modificări la nivelul oricărei regiuni a pielii și/sau zonei genitale care sunt asociate cu uscăciune, subțiere, mâncărime și durere (afecțiuni lichenoide)

Alte reacții adverse care au fost raportate cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile):

- lipsa sau reducerea enzimelor digestive produse de pancreas (insuficiență pancreatică exocrină)

Dacă observați oricare dintre reacțiile adverse de mai sus sau dacă acestea se agravează, spuneți imediat medicului dumneavoastră.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#)**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Tecentriq

Tecentriq va fi păstrat de către profesioniștii din domeniul sănătății în spital sau în clinică, în următoarele condiții:

- Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și eticheta flaconului după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- A se păstra la frigider (2 °C - 8 °C). A nu se congela.
- A se ține flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.
- Soluția diluată nu trebuie păstrată mai mult de 24 ore la temperaturi de 2 °C până la 8 °C sau 8 ore la temperatura camerei (≤ 25 °C), doar dacă diluarea s-a efectuat în condiții de asepsie controlate și validate.
- Nu utilizați dacă acest medicament este tulbure, prezintă modificări de culoare sau conține particule.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Medicul dumneavoastră va arunca orice medicamente care nu mai sunt folosite. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Tecentriq

- Substanța activă este atezolizumab. Fiecare ml conține atezolizumab 60 mg.
Fiecare flacon de 14 ml conține atezolizumab 840 mg.
Fiecare flacon de 20 ml conține atezolizumab 1200 mg.
- După diluare, concentrația finală a soluției diluate trebuie să fie cuprinsă între 3,2 și 16,8 mg/ml.
- Celelalte componente sunt L-histidină, acid acetic glacial, sucroză, polisorbit 20 (vezi pct. 2 “Tecentriq conține Polisorbit”) și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Tecentriq și conținutul ambalajului

Tecentriq este un concentrat pentru soluție perfuzabilă. Acesta este un lichid limpede, incolor până la galben pal.

Tecentriq este disponibil în cutie cu un flacon.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Germania

Fabricantul

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639
Grenzach-Wyhlen
Germania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Lietuva

UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 1 279 4500

Danmark

Roche Pharmaceuticals A/S
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Malta

(see Ireland)

Deutschland

Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Norge

Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

Österreich

Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

France

Roche

Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.

Tel: +385 1 4722 333

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος

Roche (Hellas) A.E.

Τηλ: +30 210 61 66 100

Latvija

Roche Latvija SIA

Tel: +371 - 6 7039831

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda

Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy

Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB

Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom (Northern Ireland)

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +44 (0) 1707 366000

Acest prospect a fost revizuit în**Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Instrucțiuni privind diluarea

Pentru doza recomandată de 840 mg: se extrag din flacon paisprezece ml Tecentriq concentrat și se diluează într-o pungă de perfuzie din policlorură de vinil (PVC), poliolefină (PO), polietilenă (PE) sau polipropilenă (PP), conținând soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile.

Pentru doza recomandată de 1200 mg: se extrag din flacon douăzeci ml Tecentriq concentrat și se diluează într-o pungă de perfuzie din policlorură de vinil (PVC), poliolefină (PO), polietilenă (PE) sau polipropilenă (PP), conținând soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile.

Pentru doza recomandată de 1680 mg: se extrag din 2 flacoane de Tecentriq 840 mg concentrat douăzeci și opt ml și se diluează într-o pungă de perfuzie din policlorură de vinil (PVC), poliolefină (PO), polietilenă (PE) sau polipropilenă (PP), conținând soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile.

După diluare, concentrația finală a soluției diluate trebuie să fie cuprinsă între 3,2 și 16,8 mg/ml. Punga trebuie întoarsă ușor, pentru a amesteca soluția, astfel încât să se evite formarea spumei. După pregătirea soluției perfuzabile, aceasta trebuie administrată imediat.

Medicamentele cu administrare parenterală trebuie inspectate vizual pentru a depista prezența particulelor și a modificărilor de culoare înainte de administrare. Dacă se observă prezența particulelor sau a modificărilor de culoare, soluția nu trebuie utilizată.

Nu au fost observate incompatibilități între Tecentriq și pungile pentru perfuzie intravenoasă din PVC, PO, PE sau PP, ale căror suprafețe vin în contact cu produsul. În plus, nu au fost observate incompatibilități între membranele filtrului încorporat compus din polietersulfonă sau polisulfonă și seturile de perfuzie și alte instrumente utilizate pentru perfuzare, fabricate din PVC, PE, polibutadienă sau polieteruretan. Utilizarea membranelor filtrului încorporat este opțională.

Soluție diluată

Stabilitatea chimică și fizică în uz a fost demonstrată pentru cel mult 24 de ore la temperaturi $\leq 30^{\circ}\text{C}$ și pentru cel mult 30 de zile la 2°C până la 8°C din momentul pregătirii.

Din punct de vedere microbiologic, soluția preparată pentru perfuzare trebuie utilizată imediat. Dacă nu este utilizată imediat, perioada de timp și condițiile de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal nu trebuie să depășească 24 ore, la temperaturi de 2°C până la 8°C sau 8 ore la temperatura camerei ($\leq 25^{\circ}\text{C}$), doar dacă diluarea s-a efectuat în condiții de asepsie controlate și validate.

Mod de administrare

Tecentriq este destinat administrării intravenoase. Perfuziile nu trebuie administrate intravenos rapid sau în bolus intravenos.

Doza inițială de Tecentriq trebuie administrată pe durata a 60 minute. Dacă prima perfuzie este bine tolerată, toate perfuziile ulterioare pot fi administrate pe durata a 30 minute.

Nu administrați simultan cu alte medicamente, prin aceeași linie de perfuzie.

Eliminare

Eliberarea Tecentriq în mediul înconjurător trebuie minimizată. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Prospect: Informații pentru pacient

Tecentriq 1875 mg soluție injectabilă atezolizumab

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a vi se administra acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Este important să păstrați Cardul pacientului cu dumneavoastră pe durata tratamentului.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct.4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Tecentriq și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Tecentriq
3. Cum se administrează Tecentriq
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Tecentriq
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Tecentriq și pentru ce se utilizează

Ce este Tecentriq

Tecentriq este un medicament împotriva cancerului care conține substanța activă atezolizumab.

- Aceasta aparține unui grup de medicamente numit anticorpi monoclonali.
- Un anticorp monoclonal este un tip de proteină conceput să recunoască și să atace o țintă specifică din organismul dumneavoastră.
- Acest anticorp vă poate ajuta sistemul imunitar să lupte împotriva cancerului.

Pentru ce se utilizează Tecentriq

Tecentriq se utilizează la adulți, pentru a trata:

- Un tip de cancer de vezică urinară, numit carcinom urotelial
- Un tip de cancer de plămâni, numit cancer bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici
- Un tip de cancer de plămâni, numit cancer bronho-pulmonar cu celule mici
- Un tip de cancer de sân, numit cancer mamar triplu negativ
- Un tip de cancer al ficatului, numit carcinom hepatocelular

Pacienții pot primi Tecentriq când cancerul s-a răspândit în alte părți ale organismului sau când a revenit după tratamentul anterior.

Pacienții pot primi Tecentriq când cancerul nu s-a răspândit la alte părți ale organismului, iar tratamentul li se va administra după intervenția chirurgicală și chimioterapie. Tratamentul care se administrează după intervenția chirurgicală este numit tratament adjuvant.

Tecentriq poate fi administrat în asociere cu alte medicamente împotriva cancerului. Este important să citiți și prospectul celorlalte medicamente împotriva cancerului pe care este posibil să le primiți. Dacă aveți întrebări cu privire la aceste medicamente, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Cum acționează Tecentriq

Tecentriq acționează prin atașarea de o proteină specifică din organismul dumneavoastră numită ligandul 1 cu rol în controlul morții celulare programate (PD-L1). Această proteină inhibă sistemul imunitar (de apărare) al organismului, protejând astfel celulele canceroase de atacul celulelor imune. Prin atașarea de proteină, Tecentriq ajută sistemul imunitar să lupte împotriva cancerului.

2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Tecentriq

Nu trebuie să vi se administreze Tecentriq

- dacă sunteți alergic la atezolizumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Dacă nu sunteți sigur, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale înainte să vi se administreze Tecentriq.

Atenționări și precauții

Înainte să vi se administreze Tecentriq, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei în cazul în care:

- aveți o boală autoimună (o afecțiune în care organismul atacă celulele proprii)
- cancerul de care suferiți s-a răspândit la nivelul creierului
- aveți orice antecedente de inflamație la nivelul plămânilor (numită pneumonită)
- aveți sau ați avut infecție cronică virală a ficatului, incluzând hepatită B (VHB) sau hepatită C (VHC)
- aveți infecție cu virusul imunodeficienței umane (HIV) sau sindrom al imunodeficienței dobândite (SIDA)
- aveți o boală cardiovasculară (la inimă) semnificativă sau tulburări ale sângelui sau leziuni ale organelor din cauza fluxului sanguin inadecvat
- ați avut reacții adverse grave din cauza altor terapii cu anticorpi monoclonali care ajută sistemul dumneavoastră imunitar să lupte împotriva cancerului
- vi s-au administrat medicamente care să stimuleze sistemul dumneavoastră imunitar
- vi s-au administrat medicamente care să inhibe sistemul dumneavoastră imunitar
- vi s-a administrat un vaccin cu virus viu atenuat
- vi s-au administrat medicamente pentru tratamentul infecțiilor (antibiotice) în ultimele două săptămâni

Tecentriq acționează asupra sistemului dumneavoastră imunitar. Poate provoca inflamație în anumite părți ale corpului. Riscul de apariție a acestor reacții adverse în cazul dumneavoastră poate fi mai mare dacă aveți deja o boală autoimună (o afecțiune în care organismul atacă propriile celule). De asemenea, puteți prezenta pusee frecvente ale bolii autoimune, care în majoritatea cazurilor, sunt ușoare.

Dacă oricare dintre acestea sunt valabile în cazul dumneavoastră (sau dacă nu sunteți sigur), adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale înainte de a vi se administra Tecentriq.

Tecentriq poate cauza unele reacții adverse despre care trebuie să informați imediat pe medicul dumneavoastră. Acestea pot să survină după săptămâni sau luni de la administrarea ultimei doze. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre simptomele de mai jos:

- inflamație la nivelul plămânului (pneumonită): simptomele pot include tuse nou apărută sau agravată, scurtare a respirației și durere în piept
- inflamație la nivelul ficatului (hepatită): simptomele pot include îngălbenirea pielii sau a ochilor, greață, vărsături, sângerări sau vânătăi, urină închisă la culoare și durere la nivelul stomacului
- inflamație la nivelul intestinului (colită): simptomele pot include diaree (scaune apoase, nelegate sau moi), sânge în scaun și durere la nivelul stomacului
- inflamație la nivelul tiroidei, glandelor suprarenale și hipofizei (hipotiroidism, hipertiroidism, insuficiență suprarenală sau hipofizită): simptomele pot include oboseală, pierdere în greutate, creștere în greutate, modificări ale dispoziției, cădere a părului, constipație, amețeli, dureri de cap, senzație intensă de sete, frecvență crescută a urinărilor și tulburări de vedere
- diabet zaharat de tip 1, incluzând o problemă gravă, care uneori poate pune viața în pericol, din cauza prezenței unui acid produs de diabet în sânge (cetoacidoză diabetică): simptomele pot include senzație mai accentuată decât în mod normal de foame sau sete, nevoie de a urina mai des, pierdere în greutate, senzație de oboseală sau dificultate de a gândi clar, respirație cu miros dulceag sau fructat, un gust dulce sau metalic în gură sau un miros diferit al urinei sau transpirației, greață sau vărsături, durere de stomac și respirație profundă sau rapidă
- inflamație la nivelul creierului (encefalită) sau inflamație a membranei din jurul măduvei spinării și a creierului (meningită): simptomele pot include rigiditate la nivelul gâtului, dureri de cap, febră, frisoane, vărsături, sensibilitate a ochilor la lumină, confuzie și somnolență
- inflamație sau probleme la nivelul nervilor (neuropatie): simptomele pot include slăbiciune a mușchilor brațelor și picioarelor, sau ai mușchilor feței, vedere dublă, dificultăți în vorbire și masticatie, amorțeală și furnicături la nivelul mâinilor și picioarelor
- inflamație a măduvei spinării (mielită): simptomele pot include durere, senzații anormale cum ar fi amorțeală, furnicături, senzație de frig sau arsură, slăbiciune la nivelul brațelor sau picioarelor și probleme ale vezicii urinare și intestinului
- inflamație la nivelul pancreasului (pancreatită): simptomele pot include dureri abdominale, greață și vărsături
- inflamație a mușchiului inimii (miocardită): simptomele pot include scurtare a respirației, scădere a rezistenței la efort, senzație de oboseală, durere în piept, umflare a gleznelor sau picioarelor, bătăi neregulate ale inimii și leșin
- inflamație a rinichilor (nefrită): simptomele pot include modificări ale producției și culorii urinei, durere pelvină și umflare a corpului și care poate duce la insuficiență renală
- inflamație a mușchilor (miozita): simptomele pot include slăbiciunea mușchilor, oboseală după mersul pe jos sau statul în picioare, alunecare sau cădere și dificultăți la înghițire sau la respirație
- reacții severe asociate injectiei (evenimente care apar pe parcursul administrării injectiei sau în decurs de o zi de la administrarea injectiei): pot include febră, frisoane, scurtare a respirației și înroșire a feței.
- reacții adverse cutanate severe (RACS); care pot include erupție trecătoare pe piele, mâncărimi, vezicule pe piele, descumare a pielii sau leziuni pe piele și/sau ulceratii în gură sau ulceratii la nivelul mucoasei nazale, din gât sau zona genitală.
- inflamație a sacului inimii cu acumulare de lichid în sac (în unele cazuri) (boli ale pericardului): simptomele sunt similare cu cele ale miocarditei și pot include durere în piept (de obicei în partea din față a pieptului, ascuțită și agravată de respirație profundă și care se ameliorează când vă ridicați și vă aplecați înainte în cazul inflamației sacului inimii), tuse, bătăi neregulate ale inimii, umflarea gleznelor, picioarelor sau abdomenului, senzația de lipsă de aer, oboseală și leșin
- o afecțiune în care sistemul imunitar produce prea multe celule, care luptă împotriva infecțiilor numite histiocyte și limfocite, putând provoca diverse simptome (limfohistiocitoză hemofagocitară): simptomele pot include ficat mărit și/sau splină mărită, erupție trecătoare pe piele, ganglioni limfatici inflamați, dificultăți de respirație, vânătăi care apar cu ușurință, anomalii ale rinichilor și probleme ale inimii.

Dacă observați oricare dintre simptomele de mai sus, spuneți imediat medicului dumneavoastră.

Nu încercați să vă tratați cu alte medicamente. Medicul dumneavoastră poate:

- să vă administreze alte medicamente pentru a preveni complicațiile și a reduce simptomele.
- să amâne administrarea următoarei doze de Tecentriq.
- opri tratamentul dumneavoastră cu Tecentriq.

Analize și consultații

Înainte de începerea tratamentului, medicul dumneavoastră vă va verifica starea generală de sănătate. Vi se vor face, de asemenea, analize de sânge pe parcursul tratamentului.

Copii și adolescenți

Acest medicament nu trebuie administrat la copii sau adolescenți cu vârsta sub 18 ani. Acest lucru este determinat de faptul că siguranța și eficacitatea Tecentriq nu au fost stabilite la această grupă de vârstă.

Tecentriq împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Acestea includ medicamente obținute fără prescripție medicală, inclusiv preparate pe bază de plante medicinale.

Sarcina și contracepția

- Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să aveți un copil, cereți sfatul medicului dumneavoastră înainte de a lua acest medicament.
- Nu vi se va administra Tecentriq dacă sunteți gravidă, cu excepția cazului în care medicul dumneavoastră consideră că este necesar. Acest lucru este necesar deoarece nu se cunosc efectele Tecentriq la gravide – este posibil ca acesta să aibă efecte dăunătoare asupra copilului dumneavoastră nenăscut.
- Dacă puteți rămâne gravidă, trebuie să utilizați măsuri contraceptive eficiente:
 - pe durata tratamentului cu Tecentriq și
 - timp de 5 luni după administrarea ultimei doze.
- Spuneți medicului dumneavoastră dacă rămâneți gravidă pe durata tratamentului cu Tecentriq.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă Tecentriq trece în laptele matern. Întrebați-l pe medicul dumneavoastră dacă trebuie să opriți alăptarea sau trebuie să opriți tratamentul cu Tecentriq.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Tecentriq are o influență minoră asupra capacității dumneavoastră de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Dacă vă simțiți obosit(ă), nu conduceți vehicule până nu vă simțiți mai bine.

Tecentriq conține Polisorbat

Acest medicament conține 9 mg polisorbat 20 per fiecare doză de 15 ml, care este echivalent cu 0,6 mg/ml. Polisorbații pot determina reacții alergice. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți orice fel de alergie cunoscută.

Cardul pacientului

Informații importante din acest prospect pot fi găsite în Cardul pacientului, care v-a fost înmănat de către medicul dumneavoastră. Este important să păstrați acest Card al pacientului cu dumneavoastră și să-l arătați partenerului dumneavoastră sau persoanei care vă îngrijește.

3. Cum se administrează Tecentriq

Vi se va administra Tecentriq de către un medic cu experiență în tratamentul cancerului.

Există două tipuri diferite (forme de prezentare) de Tecentriq:

- una este administrată prin perfuzie într-o venă (perfuzie intravenoasă)
- cealaltă se administrează sub formă de injecție sub piele (injecție subcutanată)

Medicul dumneavoastră poate lua în considerare să vă treacă de la tratamentul cu Tecentriq cu utilizare subcutanată la cel cu Tecentriq cu administrare intravenoasă (și invers), dacă este considerat potrivit pentru dumneavoastră.

Ce doză de Tecentriq cu utilizare subcutanată vi se va administra

Doza recomandată de Tecentriq soluție injectabilă este de 1875 mg la fiecare trei săptămâni.

Cum se administrează Tecentriq cu utilizare subcutanată

Tecentriq se administrează sub formă de injecție sub piele (injecție subcutanată).

- Injecțiile vor fi administrate în coapsă pe parcursul a aproximativ 7 minute
- Locul injectării va fi alternat între coapsa stângă și cea dreaptă
- Medicul dumneavoastră sau asistenta se va asigura că fiecare injecție este administrată într-un loc diferit (la cel puțin 2,5 cm distanță de locul injectării anterioare) și în zone în care pielea nu este roșie, cu vânătăi, sensibilă sau tare
- Pentru administrarea altor medicamente trebuie folosite alte locuri de injectare.

Cât durează tratamentul

Medicul dumneavoastră va continua să vă administreze Tecentriq până când nu mai aveți niciun beneficiu terapeutic. Cu toate acestea, tratamentul poate fi oprit dacă reacțiile adverse devin o problemă importantă.

Dacă omiteți o doză de Tecentriq

Dacă omiteți o programare, faceți alta imediat. Pentru ca tratamentul să fie pe deplin eficace, este foarte important să continuați administrarea injecției.

Dacă încetați să utilizați Tecentriq

Nu opriți tratamentul cu Tecentriq, cu excepția cazului în care ați discutat acest lucru cu medicul dumneavoastră, deoarece oprirea tratamentului poate opri efectul medicamentului.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre reacțiile adverse de mai jos sau dacă acestea se agravează. Acestea pot să survină după săptămâni sau luni de la administrarea ultimei doze. Nu încercați să vă tratați cu alte medicamente.

Tecentriq administrat în monoterapie

Următoarele reacții adverse au fost raportate în studiile clinice cu Tecentriq administrat singur:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- febră
- greață
- vărsături
- senzație foarte puternică de oboseală cu lipsă de energie (fatigabilitate)
- lipsă de energie
- mâncărime a pielii
- diaree
- dureri la nivelul articulațiilor
- erupții trecătoare pe piele
- pierdere a poftei de mâncare
- scurtare a respirației
- infecții ale tractului urinar
- durere de spate
- tuse
- durere de cap

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- inflamație la nivelul plămânilor (pneumonită)
- niveluri scăzute de oxigen, care pot provoca scurtare a respirației ca o consecință a inflamației de la nivelul plămânilor (hipoxie)
- dureri de stomac
- durere la nivelul mușchilor și oaselor
- inflamație la nivelul ficatului
- valori crescute ale enzimelor hepatice (indicate prin teste de sânge), care pot fi un semn al inflamației ficatului
- dificultate la înghițire
- analize de sânge care arată concentrații scăzute ale potasiului (hipopotasemie) sau sodiului (hiponatremie)
- tensiune arterială mică (hipotensiune arterială)
- scădere a funcției glandei tiroide (hipotiroidism)
- reacție alergică (reacție asociată perfuziei, hipersensibilitate sau anafilaxie)
- simptome asemănătoare gripei
- frisoane
- inflamație la nivelul intestinelor
- scădere a numărului trombocitelor, ceea ce vă poate face mai predispus la învinetire și sângerare
- concentrație mare de zahăr în sânge
- răceală obișnuită (rinofaringită)
- durere la nivelul gurii și în gât sau uscăciunea gurii
- uscăciunea pielii
- valori anormale ale testelor funcției renale (posibile leziuni renale)
- creștere a funcției glandei tiroide (hipertiroidism)
- inflamație a sacului inimii cu acumulare de lichid în sac (în unele cazuri) (boli ale pericardului)
- reacție locală la locul injectării

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- inflamație la nivelul pancreasului
- amorțeli sau paralizie, care pot fi semne ale sindromului ‘Guillain Barré’
- inflamație la nivelul membranei din jurul măduvei spinării și creierului
- concentrații scăzute ale hormonilor glandei suprarenale
- diabet zaharat de tip 1 (inclusiv cetoacidoză diabetică)
- inflamație a mușchilor (miozită)
- pete roșii, uscate, scuamoase de piele îngroșată (psoriazis)
- inflamație a rinichilor
- mâncărimi, vezicule pe piele, descumare a pielii sau leziuni pe piele și/sau ulcerații în gură sau la nivelul mucoasei nazale, din zona genitală sau din gât, care pot fi severe (reacții cutanate severe)
- inflamație a glandei pituitare situată la baza creierului
- creștere a valorii sanguine a creatinfosfokinazei (indicată prin teste), care poate fi un semn al inflamației mușchilor sau inimii
- modificări la nivelul oricărei regiuni a pielii și/sau zonei genitale care sunt asociate cu uscăciune, subțiere, mâncărime și durere (afecțiuni lichenoide)

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane):

- inflamație a mușchiului inimii
- miastenia gravis, o boală care provoacă slăbiciune a mușchilor
- inflamație a ochiului (uveită)
- limfocitocitoză hemofagocitară, o afecțiune în care sistemul imunitar produce prea multe celule care luptă împotriva infecțiilor numite histiocyte și limfocite, putând provoca diverse simptome
- inflamație a măduvei spinării (mielită)
- slăbiciune a mușchilor și nervilor de la nivelul feței (pareză facială)
- boală celiacă (caracterizată prin simptome precum dureri de stomac, diaree și balonare după consumul de alimente care conțin gluten)

Alte reacții adverse care au fost raportate cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile):

- inflamație a vezicii urinare; semnele și simptomele pot include urinări frecvente și/sau dureroase, nevoie imperioasă de a urina, sânge în urină, durere sau presiune în abdomenul inferior
- lipsa sau reducerea enzimelor digestive produse de pancreas (insuficiență pancreatică exocrină)

Tecentriq administrat în asociere cu medicamente împotriva cancerului

Următoarele reacții adverse au fost raportate în studiile clinice, atunci când Tecentriq este administrat în asociere cu un medicament împotriva cancerului:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- scădere a numărului de celule roșii din sânge, ceea ce poate cauza stări de oboseală și dificultăți la respirație
- scădere a numărului de celule albe din sânge, însoțită sau nu de febră, ceea ce poate crește riscul de infecție (neutropenie, leucopenie)
- scădere a numărului de trombocite, ceea ce vă poate face mai predispus la învinetire și sângerare (trombocitopenie)
- constipație
- leziuni ale nervilor, care pot cauza senzație de amorțeală, durere și/sau pierdere a funcției motorii (neuropatie periferică)
- glandă tiroidă subactivă (hipotiroidism)
- pierdere a poftei de mâncare
- dificultăți la respirație

- diaree
- greață
- mâncărimi ale pielii
- erupție trecătoare pe piele
- durere la nivelul articulațiilor
- senzație intensă de oboseală (fatigabilitate)
- febră
- durere de cap
- tuse
- dureri la nivelul mușchilor și oaselor
- vărsături
- durere de spate
- lipsă de energie
- infecție a plămânilor
- răceală obișnuită (rinofaringită)
- căderea părului
- tensiune arterială mare (hipertensiune arterială)
- umflături la nivelul membrelor superioare și inferioare

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- teste de sânge care prezintă valori scăzute ale concentrațiilor potasiului (hipopotasemie) sau sodiului (hiponatremie)
- inflamație la nivelul gurii sau buzelor
- voce răgușită (disfonie)
- scădere a concentrației de magneziu din sânge (hipomagneziemie), ceea ce poate cauza stări de slăbiciune și crampe musculare, amorțeală și durere la nivelul mâinilor și picioarelor
- prezența proteinelor în urină (proteinurie)
- inflamație a intestinelor
- leșin
- creșteri ale valorilor enzimelor (evidențiate în teste), care pot fi semne ale inflamării ficatului
- alterare a simțului gustului (disgeuzie)
- scăderea numărului de limfocite (un tip de celule sanguine albe), care este asociată cu un risc ridicat de infecții
- valori anormale ale testelor funcției renale (posibile leziuni renale)
- glandă tiroidă hiperactivă (hipertiroidism)
- amețeală
- reacții în urma administrării perfuziei
- infecție severă în sânge (septicemie)

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- pete roșii, uscate, scuamoase de piele îngroșată (psoriazis)
- mâncărimi, vezicule pe piele, descumare a pielii sau leziuni pe piele și/sau ulcerații în gură sau la nivelul mucoasei nazale, din zona genitală sau din gât, care pot fi severe (reacții cutanate severe)
- inflamație a sacului inimii cu acumulare de lichid în sac (în unele cazuri) (boli ale pericardului)
- inflamație a glandei pituitare situată la baza creierului

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane):

- limfohistiocitoză hemofagocitară, o afecțiune în care sistemul imunitar produce prea multe celule care luptă împotriva infecțiilor numite histiocite și limfocite, putând provoca diverse simptome
- slăbiciune a mușchilor și nervilor de la nivelul feței (pareză facială)
- boală celiacă (caracterizată prin simptome precum dureri de stomac, diaree și balonare după consumul de alimente care conțin gluten)

- modificări la nivelul oricărei regiuni a pielii și/sau zonei genitale care sunt asociate cu uscăciune, subțiere, mâncărime și durere (afecțiuni lichenoide)

Alte reacții adverse care au fost raportate cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile):

- lipsa sau reducerea enzimelor digestive produse de pancreas (insuficiență pancreatică exocrină)

Dacă observați oricare dintre reacțiile adverse de mai sus sau dacă acestea se agravează, spuneți imediat medicului dumneavoastră.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#)**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Tecentriq

Tecentriq va fi păstrat de către profesioniștii din domeniul sănătății în spital sau în clinică, în următoarele condiții:

- Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și eticheta flaconului după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- A se păstra la frigider (2 °C - 8 °C). A nu se congela.
- A se ține flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.
- Nu utilizați dacă acest medicament este tulbure, prezintă modificări de culoare sau conține particule.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Medicul dumneavoastră va arunca orice medicamente care nu mai sunt folosite. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Tecentriq

- Substanța activă este atezolizumab. Fiecare ml conține atezolizumab 125 mg. Un flacon de 15 ml soluție conține atezolizumab 1875 mg.
- Celelalte componente sunt L-histidină, L-metionină, acid acetic, sucroză, polisorbit 20 (vezi pct. 2 “Tecentriq conține Polisorbit”), hialuronidază umană recombinantă (rHuPH20) și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Tecentriq și conținutul ambalajului

Tecentriq este o soluție injectabilă. Acesta este un lichid limpede, incolor până la galben pal.

Tecentriq este disponibil în cutie cu un flacon.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Germania

Fabricantul

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639
Grenzach-Wyhlen
Germania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Lietuva

UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

Roche s. r. O.
Tel: +420 - 2 20382111

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 1 279 4500

Danmark

Roche Pharmaceuticals A/S
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Malta

(see Ireland)

Deutschland

Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Norge

Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

Österreich

Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

Hrvatska

Roche d.o.o.
Tel: +385 1 4722 333

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος

Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

România

Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom (Northern Ireland)

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Pentru a preveni erorile de medicație, este important să fie verificate etichetele medicamentului pentru a administra pacientului forma farmaceutică adecvată (intravenoasă sau subcutanată), conform prescrierii.

Tecentriq soluție injectabilă trebuie verificat vizual înainte de administrare pentru a vă asigura că nu conține particule sau nu prezintă modificări de culoare.

Tecentriq soluție injectabilă este o soluție gata preparată pentru utilizare, care NU trebuie diluată sau amestecată cu alte medicamente.

Tecentriq soluție injectabilă este destinat utilizării unice și trebuie preparată de un profesionist în domeniul sănătății.

Nu au fost observate incompatibilități între Tecentriq soluție injectabilă și polipropilenă (PP), policarbonat (PC), oțel inoxidabil (SS), policlorură de vinil (PVC și poliuretani (PU).

Pregătirea seringii

Din punct de vedere microbiologic, Tecentriq soluție injectabilă trebuie utilizat imediat după ce a fost transferat din flacon în seringă, deoarece nu conține conservanți antimicrobieni sau agenți bacteriostatici.

- Se scoate flaconul de la frigider și se lasă soluția să ajungă la temperatura camerei.
- Se extrage întregul conținut al flaconului de Tecentriq soluție injectabilă cu ajutorul unei seringi sterile și a unui ac de transfer (se recomandă calibrul 18G).
- Se detașează acul de transfer și se atașează un set de perfuzie pentru administrare subcutanată (de ex. în fluture/cu aripioare) dotat cu un ac de calibrul 23-25G din oțel inoxidabil pentru injecții. Setul de perfuzie s.c. trebuie configurat astfel încât volumul rezidual să NU depășească 0,5 ml la administrare.
- Se introduce soluție de medicament în linia de perfuzie pentru administrare subcutanată pentru a elimina aerul și se oprește înainte ca lichidul să ajungă la ac.
- Se verifică ca seringă să conțină exact 15 ml de soluție de medicament după pregătirea liniei de perfuzie și eliminarea volumului în exces din seringă.
- Se administrează imediat pentru a evita înfundarea acului. A NU se păstra seringă cu soluție care a fost atașată la setul de perfuzie subcutanată deja pregătit pentru administrare.

Dacă doza nu este administrată imediat, consultați informațiile despre “Păstrarea seringii” de mai jos.

Păstrarea seringii

- Dacă nu este utilizată imediat, intervalele și condițiile de păstrare după deschiderea flaconului și înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și nu trebuie în mod normal să depășească 24 de ore la temperaturi de 2°C până la 8°C, cu excepția cazului în care pregătirea s-a efectuat în condiții aseptice controlate și validate.
- Dacă nu se intenționează administrarea imediată a dozei, se utilizează o tehnică aseptică pentru a extrage întregul conținut de Tecentriq soluție injectabilă din flacon pentru a acoperi volumul dozei (15 ml) și volumul necesar pentru pregătirea setului de perfuzie pentru administrare subcutanată. Se înlocuiește acul de transfer cu un capac de închidere a seringii. A NU se păstra seringă cu soluție care a fost atașată la setul de perfuzie subcutanată.
- Din momentul pregătirii, seringă poate fi păstrată timp de până la 30 de zile la 2 °C - 8 °C și până la 8 ore la temperaturi ≤ 30 °C, la lumină difuză.

- Dacă seringă este păstrată la frigider, aceasta va fi lăsată să ajungă la temperatura camerei înainte de administrare.

Mod de administrare

Tecentriq soluție injectabilă nu este indicată administrării pe cale intravenoasă și trebuie administrată numai prin injectare subcutanată.

Anterior administrării, Tecentriq soluție injectabilă trebuie scoasă de la frigider și lăsată să ajungă la temperatura camerei. Pentru instrucțiuni privind utilizarea și manipularea Tecentriq soluție injectabilă, consultați punctul 6.6 din RCP.

Se vor administra 15 ml de Tecentriq soluție injectabilă pe cale subcutanată, în coapsă, pe parcursul a aproximativ 7 minute. Se recomandă utilizarea unui set pentru perfuzie subcutanată (de ex. ac cu aripioare/în fluture). NU se va administra pacientului volumul rezidual din tubulatură.

Locul injectării trebuie alternat numai între coapsa stângă și cea dreaptă. Noile injecții trebuie administrate la distanță de minimum 2,5 cm de locul injectării anterioare și niciodată în zonele în care pielea este roșie, învinețită, sensibilă sau întărită. Pe parcursul tratamentului cu Tecentriq soluție injectabilă este de preferat ca injectarea altor medicamente pentru administrare subcutanată să se facă în locuri diferite.

Eliminare

Eliberarea Tecentriq în mediul înconjurător trebuie minimizată. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

ANEXA IV

CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU MODIFICAREA CONDIȚIILOR AUTORIZAȚIEI/AUTORIZAȚIILOR DE PUNERE PE PIAȚĂ

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Raportul periodic actualizat/Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru atezolizumab, concluziile științifice ale PRAC sunt următoarele:

Având în vedere datele disponibile din studiile clinice, literatură și rapoartele spontane referitoare la afecțiunile lichenoidale incluzând în unele cazuri remisia reacției adverse la întreruperea terapiei și/sau reapariția reacției adverse la reluarea tratamentului și având în vedere un mecanism de acțiune plauzibil, PRAC consideră că, o relație de cauzalitate între atezolizumab și afecțiunile lichenoidale este cel puțin o posibilitate rezonabilă. PRAC a concluzionat că, informațiile despre medicament ale medicamentelor care conțin atezolizumab ar trebui modificate în consecință.

Având în vedere datele disponibile din studiile clinice referitoare la colită și având în vedere un mecanism de acțiune plauzibil, PRAC consideră că, o relație cauzală între atezolizumab (în terapie asociată) și colită este cel puțin o posibilitate rezonabilă. PRAC a concluzionat că, informațiile despre medicament ale medicamentelor care conțin atezolizumab ar trebui modificate în consecință.

În urma analizării recomandării PRAC, CHMP este de acord cu concluziile generale și cu motivele recomandării PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru ocrelizumab, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentele care conțin atezolizumab este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CHMP recomandă modificarea condițiilor autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață.