

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tecentriq 1.200 mg concentrato per soluzione per infusione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino da 20 ml di concentrato contiene 1.200 mg di atezolizumab*.

Dopo diluizione (vedere paragrafo 6.6), un ml di soluzione contiene circa 4,4 mg di atezolizumab.

*Atezolizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato IgG1 ingegnerizzato Fc diretto contro il ligando 1 (L1) del recettore di morte cellulare programmata (Programmed cell Death, PD) ed è prodotto in cellule ovariche di criceto cinese tramite tecnologia del DNA ricombinante.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione.

Soluzione limpida, da incolore a leggermente giallastra.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Tecentriq in monoterapia è indicato nel trattamento di pazienti adulti con carcinoma uroteliale (CU) localmente avanzato o metastatico:

- dopo una precedente chemioterapia contenente platino o
- che sono considerati non eleggibili al cisplatino ed il cui tumore presenta un'espressione di PD-L1 \geq 5% (vedere paragrafo 5.1).

Tecentriq in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule (non small cell lung cancer, NSCLC) localmente avanzato o metastatico precedentemente sottoposti a chemioterapia. Prima di essere trattati con Tecentriq, i pazienti con mutazioni attivanti il recettore del fattore di crescita dell'epidermide (Epidermal growth factor receptor, EGFR) o con tumori positivi per la chinasi del linfoma anaplastico (Anaplastic lymphoma kinase, ALK) devono essere stati sottoposti anche ad una terapia a bersaglio molecolare (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Tecentriq deve essere avviato e seguito da un medico esperto nel trattamento del cancro.

Test per PD-L1 per pazienti affetti da CU

I pazienti affetti da CU non trattato precedentemente devono essere selezionati per il trattamento sulla base dell'espressione tumorale di PD-L1 confermato da un test validato (vedere paragrafo 5.1).

Posologia

La dose raccomandata di Tecentriq corrisponde a 1.200 mg somministrati per via endovenosa ogni tre settimane.

Durata del trattamento

Si raccomanda di trattare i pazienti con Tecentriq fino alla perdita di beneficio clinico (vedere paragrafo 5.1) o all'insorgenza di tossicità inaccettabile.

Dosi ritardate o saltate

Se si salta una dose programmata di Tecentriq, questa deve essere somministrata con la massima tempestività; si raccomanda di non attendere la successiva dose programmata. Il regime posologico deve essere corretto in modo da mantenere un intervallo di 3 settimane tra le dosi.

Modifiche della posologia durante il trattamento

Non sono raccomandate riduzioni della dose di Tecentriq.

Ritardo o interruzione della somministrazione (vedere anche paragrafi 4.4 e 4.8)

Tabella 1: indicazioni sulla modifica della dose per Tecentriq

Reazione avversa immuno-correlata	Severità	Modifica del trattamento
Polmonite	Grado 2	Sospendere il trattamento con Tecentriq Il trattamento può essere ripreso quando l'evento registra un miglioramento al grado 0 o 1 entro 12 settimane e la dose di corticosteroidi è stata ridotta a ≤ 10 mg/die di prednisone o equivalente.
	Grado 3 o 4	Interrompere definitivamente il trattamento con Tecentriq
Epatite	Grado 2: (ALT o AST > 3 fino a 5 volte il limite superiore della norma [ULN]) <i>o</i> bilirubina ematica > 1,5 fino a 3 volte l'ULN)	Sospendere il trattamento con Tecentriq Il trattamento può essere ripreso quando l'evento registra un miglioramento al grado 0 o 1 entro 12 settimane e la dose di corticosteroidi è stata ridotta a ≤ 10 mg/die di prednisone o equivalente.
	Grado 3 o 4: (ALT o AST > 5 volte l'ULN) <i>o</i> bilirubina ematica > 3 volte l'ULN)	Interrompere definitivamente il trattamento con Tecentriq
Colite	Diarrea di grado 2 o 3 (aumento ≥ 4 evacuazioni/die rispetto al basale) <i>o</i> Colite sintomatica	Sospendere il trattamento con Tecentriq Il trattamento può essere ripreso quando l'evento registra un miglioramento al grado 0 o 1 entro 12 settimane e la dose di corticosteroidi è stata ridotta a ≤ 10 mg/die di equivalente prednisonico.
	Diarrea o colite di grado 4 (potenzialmente letale; è indicato un intervento urgente)	Interrompere definitivamente il trattamento con Tecentriq

Reazione avversa immuno-correlata	Severità	Modifica del trattamento
Ipotiroidismo o ipertiroidismo	Sintomatico	Sospendere il trattamento con Tecentriq <i><u>Ipotiroidismo:</u></i> Il trattamento può essere ripreso quando si ottiene il controllo dei sintomi mediante una terapia sostitutiva con ormoni tiroidei e i livelli di ormone tireostimolante (TSH) sono in diminuzione. <i><u>Ipertiroidismo:</u></i> Il trattamento può essere ripreso quando si ottiene il controllo dei sintomi mediante medicinali antitiroidei e la funzionalità tiroidea è in miglioramento.
	Insufficienza surrenalica	Sintomatica
Ipfisite	Grado 2 o 3	Sospendere il trattamento con Tecentriq Il trattamento può essere ripreso quando i sintomi registrano un miglioramento a un grado 0 o a un grado 1 entro 12 settimane, la dose di corticosteroidi è stata ridotta a una dose ≤ 10 mg/die di prednisone o equivalente e il paziente è in condizioni stabili in terapia sostitutiva.
	Grado 4	Interrompere definitivamente il trattamento con Tecentriq
Diabete mellito di tipo 1	Iperglicemia di grado 3 o 4 (glucosio a digiuno > 250 mg/dl o 13,9 mmol/l)	Sospendere il trattamento con Tecentriq Il trattamento può essere ripreso quando si ottiene il controllo metabolico mediante terapia insulinica sostitutiva.
Reazioni correlate all'infusione	Grado 1 o 2	Ridurre la velocità di infusione o sospendere la somministrazione. Il trattamento può essere ripreso alla risoluzione dell'evento.
	Grado 3 o 4	Interrompere definitivamente il trattamento con Tecentriq

Reazione avversa immuno-correlata	Severità	Modifica del trattamento
Eruzione cutanea	Grado 3	Sospendere il trattamento con Tecentriq Il trattamento può essere ripreso alla risoluzione dell'eruzione cutanea e nel momento in cui la dose di corticosteroidi è stata ridotta a ≤ 10 mg/die di prednisone o equivalente.
	Grado 4	Interrompere definitivamente il trattamento con Tecentriq
Sindrome miastenica/miastenia grave, sindrome di Guillain-Barré e meningoencefalite	Tutti i gradi	Interrompere definitivamente il trattamento con Tecentriq
Pancreatite	Aumento dei livelli sierici di amilasi o lipasi di grado 3 o 4 (> 2 volte l'ULN) o pancreatite di grado 2 o 3	Sospendere il trattamento con Tecentriq Il trattamento può essere ripreso alla risoluzione dei sintomi di pancreatite o nel momento in cui i livelli sierici di amilasi o lipasi registrano un miglioramento al grado 0 o 1 entro 12 settimane e la dose di corticosteroidi è stata ridotta a ≤ 10 mg/die di prednisone o equivalente.
	Grado 4 o pancreatite recidivante di qualsiasi grado	Interrompere definitivamente il trattamento con Tecentriq
Miocardite	Grado 2	Sospendere il trattamento con Tecentriq Il trattamento può essere ripreso quando i sintomi migliorano al grado 0 o 1 entro 12 settimane e i corticosteroidi sono stati ridotti a ≤ 10 mg/die di prednisone o equivalente.
	Grado 3 e 4	Interrompere definitivamente il trattamento con Tecentriq
Altre reazioni avverse immuno-correlate	Grado 2 o 3	Sospendere il trattamento finché le reazioni avverse si ristabiliscono al grado 0 o 1 entro 12 settimane, e i corticosteroidi sono stati ridotti a ≤ 10 mg/die di prednisone o equivalente.
	Grado 4 o 3 ricorrente	Interrompere definitivamente il trattamento con Tecentriq (ad eccezione delle endocrinopatie controllate con terapia ormonale).

Nota bene: i gradi di tossicità sono conformi ai criteri comuni di terminologia per gli eventi avversi del National Cancer Institute (NCI-CTCAE) versione 4.

I pazienti trattati con Tecentriq devono ricevere una scheda di allerta per il paziente ed essere messi al corrente dei rischi associati al medicinale (vedere anche foglio illustrativo).

Popolazioni particolari

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Tecentriq nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Anziani

In base a un'analisi farmacocinetica di popolazione, nei pazienti di età ≥ 65 anni non è necessario effettuare alcuna correzione della dose di Tecentriq.

Compromissione renale

In base a un'analisi farmacocinetica di popolazione, nei pazienti con compromissione renale lieve o moderata non è necessario effettuare alcuna correzione della dose (vedere paragrafo 5.2). I dati relativi ai pazienti con compromissione renale severa sono troppo limitati per trarre conclusioni su questa popolazione.

Compromissione epatica

In base a un'analisi farmacocinetica di popolazione, nei pazienti con compromissione epatica lieve non è necessario effettuare alcuna correzione della dose. Tecentriq non è stato studiato nei pazienti con compromissione epatica moderata o severa (vedere paragrafo 5.2).

Performance status secondo l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≥ 2

I pazienti con performance status ECOG ≥ 2 sono stati esclusi dalle sperimentazioni cliniche sul NSCLC e sul CU di 2^a linea (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Modo di somministrazione

Tecentriq è per uso endovenoso. Le infusioni non devono essere somministrate in bolo (push) endovenoso.

La dose iniziale di Tecentriq deve essere somministrata nell'arco di 60 minuti. Se la prima infusione è ben tollerata, tutte le infusioni successive possono essere somministrate nell'arco di 30 minuti.

Per le istruzioni sulla diluizione e la manipolazione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ad atezolizumab o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Per migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, la denominazione commerciale e il numero di lotto del prodotto somministrato devono essere chiaramente registrati (o dichiarati) nella cartella clinica del paziente.

La maggior parte delle reazioni avverse immuno-correlate che si sono manifestate durante il trattamento con atezolizumab è risultata reversibile interrompendo atezolizumab e iniziando corticosteroidi e/o cure di supporto. Sono state osservate reazioni avverse immuno-correlate che hanno interessato più di un sistema/apparato dell'organismo. Le reazioni avverse immuno-correlate con atezolizumab possono manifestarsi dopo l'ultima dose di atezolizumab.

In caso di sospette reazioni avverse immuno-correlate, deve essere effettuata una valutazione completa per confermarne l'eziologia o escludere altre cause. In funzione della severità della reazione avversa, atezolizumab deve essere sospeso e devono essere somministrati corticosteroidi. Quando si osserva un miglioramento a un grado ≤ 1 , la dose di corticosteroidi deve essere ridotta progressivamente nell'arco di ≥ 1 mese. In base ai dati limitati emersi negli studi clinici condotti in pazienti in cui non è stato

possibile controllare le reazioni avverse ricorrendo a corticosteroidi sistemici, si può valutare la somministrazione di altri immunosoppressori sistemici.

Atezolizumab deve essere interrotto definitivamente in presenza di una qualsiasi reazione avversa immuno-correlata di grado 3 recidivante e in presenza di reazioni avverse immuno-correlate di grado 4, eccetto per endocrinopatie controllate mediante terapia ormonale sostitutiva (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

Polmonite immuno-correlata

Nelle sperimentazioni cliniche con atezolizumab sono stati osservati casi di polmonite, anche fatali (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per rilevare l'insorgenza di segni e sintomi di polmonite.

In caso di polmonite di grado 2, il trattamento con atezolizumab deve essere sospeso, iniziando a somministrare 1-2 mg/kg/die di prednisone o equivalente. Se i sintomi registrano un miglioramento a un grado ≤ 1 , la dose di corticosteroidi deve essere ridotta gradualmente nell'arco ≥ 1 mese. Il trattamento con atezolizumab può essere ripreso se l'evento registra un miglioramento a un grado ≤ 1 entro 12 settimane e la dose di corticosteroidi è stata ridotta a ≤ 10 mg/die di prednisone o equivalente. In caso di polmonite di grado 3 o 4, il trattamento con atezolizumab deve essere interrotto definitivamente.

Epatite immuno-correlata

Nelle sperimentazioni cliniche con atezolizumab sono stati osservati casi di epatite, alcuni con esito fatale (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per rilevare l'insorgenza di segni e sintomi di epatite.

I livelli di aspartato aminotransferasi (AST), alanina aminotransferasi (ALT) e bilirubina devono essere monitorati prima di iniziare la terapia, periodicamente durante il trattamento con atezolizumab e secondo quanto indicato in base alla valutazione clinica.

Se un evento di grado 2 (ALT o AST > 3 fino a 5 volte l'ULN o bilirubina ematica $> 1,5$ fino a 3 volte l'ULN) persiste per oltre 5-7 giorni, il trattamento con atezolizumab deve essere sospeso, iniziando a somministrare 1-2 mg/kg/die di prednisone o equivalente. Se l'evento registra un miglioramento a un grado ≤ 1 , la dose di corticosteroidi deve essere ridotta gradualmente nell'arco di ≥ 1 mese.

Il trattamento con atezolizumab può essere ripreso se l'evento registra un miglioramento a un grado ≤ 1 entro 12 settimane e la dose di corticosteroidi è stata ridotta a ≤ 10 mg/die di prednisone o equivalente. In caso di eventi di grado 3 o 4 (ALT o AST $> 5,0$ volte l'ULN o bilirubina ematica > 3 volte l'ULN), il trattamento con atezolizumab deve essere interrotto definitivamente.

Colite immuno-correlata

Nelle sperimentazioni cliniche con atezolizumab sono stati osservati casi di diarrea o colite (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per rilevare l'insorgenza di segni e sintomi di colite.

In caso di diarrea di grado 2 o 3 (aumento ≥ 4 evacuazioni/die rispetto al basale) o colite (sintomatica), il trattamento con atezolizumab deve essere sospeso. In presenza di diarrea di grado 2 o colite, se i sintomi persistono > 5 giorni o sono ricorrenti, occorre iniziare a somministrare 1-2 mg/kg/die di prednisone o equivalente. In presenza di diarrea di grado 3 o colite, è necessario istituire una terapia con corticosteroidi per via endovenosa (1-2 mg/kg/die di metilprednisolone o equivalente). Al miglioramento dei sintomi occorre iniziare a somministrare 1-2 mg/kg/die di prednisone o equivalente. Se i sintomi registrano un miglioramento a un grado ≤ 1 , la dose di corticosteroidi deve essere ridotta gradualmente nell'arco di ≥ 1 mese. Il trattamento con atezolizumab può essere ripreso se l'evento registra un miglioramento a un grado ≤ 1 entro 12 settimane e la dose di corticosteroidi è stata ridotta a

≤ 10 mg/die di prednisone o equivalente. In caso di diarrea o colite di grado 4 (potenzialmente letale; indicato un intervento urgente), il trattamento con atezolizumab deve essere interrotto definitivamente.

Endocrinopatie immuno-correlate

Nelle sperimentazioni cliniche con atezolizumab sono stati osservati ipotiroidismo, ipertiroidismo, insufficienza surrenalica, ipofisite e diabete mellito di tipo 1, tra cui chetoacidosi diabetica (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti devono essere monitorati per rilevare l'insorgenza di segni e sintomi di endocrinopatie. La funzionalità tiroidea deve essere monitorata prima del trattamento con atezolizumab e periodicamente durante lo stesso. Per i pazienti che presentano anomalie negli esami della funzionalità tiroidea al basale occorre valutare la somministrazione di un trattamento adeguato.

Ai pazienti asintomatici con anomalie negli esami della funzionalità tiroidea può essere somministrato atezolizumab. In caso di ipotiroidismo sintomatico, il trattamento con atezolizumab deve essere sospeso, iniziando, ove necessario, una terapia sostitutiva con ormoni tiroidei. L'ipotiroidismo isolato può essere trattato mediante terapia sostitutiva e senza corticosteroidi. In caso di ipertiroidismo sintomatico, il trattamento con atezolizumab deve essere sospeso, iniziando a somministrare, ove necessario, un medicinale antitiroideo. Il trattamento con atezolizumab può essere ripreso nel momento in cui si ottiene il controllo dei sintomi e la funzionalità tiroidea è in miglioramento.

In caso di insufficienza surrenalica sintomatica, il trattamento con atezolizumab deve essere sospeso, istituendo una terapia con corticosteroidi per via endovenosa (1-2 mg/kg/die di metilprednisolone o equivalente). Al miglioramento dei sintomi occorre somministrare 1-2 mg/kg/die di prednisone o equivalente. Se i sintomi registrano un miglioramento a un grado ≤ 1, la dose di corticosteroidi deve essere ridotta gradualmente nell'arco di ≥ 1 mese. Il trattamento può essere ripreso se l'evento registra un miglioramento a un grado ≤ 1 entro 12 settimane, la dose di corticosteroidi è stata ridotta a una dose ≤ 10 mg/die di prednisone o equivalente e il paziente è in condizioni stabili in terapia sostitutiva (ove necessario).

In caso di ipofisite di grado 2 o 3, atezolizumab deve essere sospeso e deve essere iniziato il trattamento con corticosteroidi per via endovenosa (1-2 mg/kg/die di metilprednisolone o equivalente), iniziando al bisogno anche una terapia ormonale sostitutiva. Al miglioramento dei sintomi, si deve passare al trattamento con 1-2 mg/kg/die di prednisone o equivalente. Se i sintomi registrano un miglioramento a un grado ≤ 1, la dose di corticosteroidi deve essere ridotta gradualmente nell'arco di ≥ 1 mese. Il trattamento può essere ripreso se l'evento registra un miglioramento a un grado ≤ 1 entro 12 settimane, la dose di corticosteroidi è stata ridotta a una dose ≤ 10 mg/die di prednisone o equivalente e il paziente è in condizioni stabili in terapia sostitutiva (ove necessario). Il trattamento con atezolizumab deve essere interrotto definitivamente in caso di ipofisite di grado 4.

In caso di diabete mellito di tipo I, è necessario istituire una terapia insulinica. In presenza di iperglicemia ≥ grado 3 (glucosio a digiuno > 250 mg/dl o 13,9 mmol/l), il trattamento con atezolizumab deve essere sospeso. Il trattamento con atezolizumab può essere ripreso nel momento in cui si ottiene il controllo metabolico mediante terapia insulinica sostitutiva.

Meningoencefalite immuno-correlata

Nelle sperimentazioni cliniche su atezolizumab è stata osservata meningoencefalite (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per rilevare l'insorgenza di segni e sintomi di meningite o encefalite.

In caso di meningite o encefalite di qualsiasi grado, il trattamento con atezolizumab deve essere interrotto definitivamente. È necessario istituire una terapia con corticosteroidi per via endovenosa (1-2 mg/kg/die di metilprednisolone o equivalente). Al miglioramento dei sintomi occorre somministrare 1-2 mg/kg/die di prednisone o equivalente.

Neuropatie immuno-correlate

Nei pazienti trattati con atezolizumab sono state osservate sindrome miastenica/miastenia grave o sindrome di Guillain-Barré, che possono essere potenzialmente letali. I pazienti devono essere monitorati per rilevare l'insorgenza di sintomi di neuropatia motoria e sensoriale.

In caso di sindrome miastenica/miastenia grave o sindrome di Guillain-Barré di qualsiasi grado, il trattamento con atezolizumab deve essere interrotto definitivamente e deve essere valutata la necessità di iniziare a somministrare corticosteroidi sistemici a una dose di 1-2 mg/kg/die di prednisone o equivalente.

Pancreatite immuno-correlata

Nelle sperimentazioni cliniche con atezolizumab è stata osservata pancreatite, ivi compresi aumenti dei livelli sierici di amilasi e lipasi (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere attentamente monitorati per rilevare l'insorgenza di segni e sintomi indicanti pancreatite acuta.

In caso di aumento dei livelli sierici di amilasi e lipasi di grado ≥ 3 (> 2 volte l'ULN) o pancreatite di grado 2 o 3, il trattamento con atezolizumab deve essere sospeso, istituendo una terapia con corticosteroidi per via endovenosa (1-2 mg/kg/die di metilprednisolone o equivalente). Al miglioramento dei sintomi occorre somministrare 1-2 mg/kg/die di prednisone o equivalente. Il trattamento con atezolizumab può essere ripreso alla risoluzione dei sintomi di pancreatite o nel momento in cui i livelli sierici di amilasi o lipasi registrano un miglioramento a un grado ≤ 1 entro 12 settimane e la dose di corticosteroidi è stata ridotta a ≤ 10 mg/die di prednisone o equivalente. In caso di pancreatite di grado 4 o recidivante di qualsiasi grado, il trattamento con atezolizumab deve essere interrotto definitivamente.

Miocardite immuno-correlata

Nelle sperimentazioni cliniche con atezolizumab è stata osservata miocardite (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere attentamente monitorati per rilevare l'insorgenza di segni e sintomi di miocardite.

In caso di miocardite di grado 2, il trattamento con atezolizumab deve essere sospeso e deve essere iniziato il trattamento con corticosteroidi sistemici ad una dose di 1 o 2 mg/kg/die di prednisone o equivalente. Il trattamento con atezolizumab può essere ripreso se l'evento migliora a \leq grado 1 entro 12 settimane e i corticosteroidi sono stati ridotti a ≤ 10 mg/die di prednisone o equivalente. In caso di miocardite di grado 3 o 4, il trattamento con atezolizumab deve essere interrotto definitivamente.

Reazioni correlate all'infusione

Nelle sperimentazioni cliniche con atezolizumab sono state osservate reazioni correlate all'infusione (vedere paragrafo 4.8). Nei pazienti con reazioni correlate all'infusione di grado 1 o 2, occorre ridurre la velocità di infusione o sospendere il trattamento. Nei pazienti con reazioni correlate all'infusione di grado 3 o 4, il trattamento con atezolizumab deve essere interrotto definitivamente. I pazienti con reazioni correlate all'infusione di grado 1 o 2 possono continuare a essere trattati con atezolizumab purché siano sottoposti ad attento monitoraggio; è possibile valutare la somministrazione di una premedicazione con antipiretici e antistaminici.

Pazienti esclusi dalle sperimentazioni cliniche

Sono stati esclusi dalle sperimentazioni cliniche i pazienti che presentavano le seguenti patologie: anamnesi positiva per malattia autoimmune, anamnesi positiva per polmonite, metastasi cerebrali attive, HIV, infezione da epatite B o da epatite C. I pazienti che avevano ricevuto una vaccinazione con vaccini vivi attenuati nei 28 giorni precedenti l'arruolamento; immunostimolanti sistemici nelle

4 settimane o immunosoppressori sistemici nelle 2 settimane precedenti l'ingresso nello studio sono stati esclusi dalle sperimentazioni cliniche.

I pazienti con un punteggio basale del performance status ≥ 2 sono stati esclusi (eccetto per la Coorte 1 dello studio GO29293 [IMvigor210], che ha arruolato pazienti con carcinoma uroteliale non idonei a ricevere cisplatino, nella quale era consentito un punteggio basale del performance status ≥ 2) (vedere paragrafo 5.1).

In assenza di dati, atezolizumab deve essere usato con cautela in queste popolazioni di pazienti e dopo attenta valutazione del rapporto tra benefici e rischi per il paziente.

Uso di atezolizumab nel carcinoma uroteliale in pazienti pretrattati ritenuti non idonei a ricevere cisplatino

Le caratteristiche basali e prognostiche della malattia della popolazione inclusa nella Coorte 1 dello studio IMvigor210 sono state complessivamente sovrapponibili a quelle di pazienti afferenti all'ospedale che sarebbero ritenuti non idonei a ricevere cisplatino, ma che sarebbero ritenuti idonei a ricevere una chemioterapia di combinazione a base di carboplatino. Non vi sono dati sufficienti sul sottogruppo di pazienti che sarebbero ritenuti non idonei a ricevere una qualsiasi chemioterapia; pertanto atezolizumab deve essere usato con cautela in questi pazienti e dopo attenta valutazione del potenziale rapporto tra benefici e rischi nel singolo paziente.

Scheda di allerta per il paziente

Tutti i prescrittori di Tecentriq devono essere a conoscenza delle Informazioni e Linee guida sulla gestione della terapia per i medici. Il prescrittore deve confrontarsi con il paziente in merito ai rischi associati alla terapia con Tecentriq. Il paziente riceverà una scheda di allerta per il paziente, da portare sempre con sé.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Con atezolizumab non sono stati effettuati studi formali di interazione farmacocinetica tra medicinali. Poiché atezolizumab viene eliminato dalla circolazione sanguigna mediante catabolismo, non si prevedono interazioni farmacologiche di tipo metabolico.

L'uso di corticosteroidi sistemici o immunosoppressori prima di iniziare il trattamento con atezolizumab deve essere evitato a causa della potenziale interferenza con l'attività farmacodinamica e l'efficacia di atezolizumab. I corticosteroidi sistemici o altri immunosoppressori possono essere tuttavia impiegati per trattare reazioni avverse immuno-correlate dopo aver iniziato il trattamento con atezolizumab (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono adottare misure contraccettive efficaci durante e per 5 mesi dopo il trattamento con atezolizumab.

Gravidanza

Non ci sono dati relativi all'uso di atezolizumab nelle donne in gravidanza. Non sono stati condotti studi sullo sviluppo né sulla riproduzione con atezolizumab. Gli studi sugli animali hanno dimostrato che l'inibizione della via di PD-L1/PD-1 nei modelli murini gravidi può determinare il rigetto immuno-correlato del feto in via di sviluppo, comportando morte fetale (vedere paragrafo 5.3). Questi risultati indicano il rischio potenziale, basato sul meccanismo d'azione del medicinale, che la somministrazione di atezolizumab durante la gravidanza possa causare danno fetale, tra cui aumento dei tassi di aborto o morte endouterina fetale.

Come risaputo, le immunoglobuline umane G1 (IgG1) attraversano la barriera placentare. È possibile che atezolizumab, essendo una IgG1, venga trasmesso dalla madre al feto in via di sviluppo.

Atezolizumab non deve essere utilizzato in gravidanza a meno che le condizioni cliniche della paziente non richiedano il trattamento con questo medicinale.

Allattamento

Non è noto se atezolizumab sia escreto nel latte materno. Atezolizumab è un anticorpo monoclonale e si prevede che sia presente nel colostro e successivamente nel latte materno in basse concentrazioni. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Occorre decidere se interrompere l'allattamento al seno oppure la terapia con Tecentriq considerando il beneficio dell'allattamento al seno per il bambino e quello della terapia per la madre.

Fertilità

Non ci sono dati clinici disponibili sui possibili effetti di atezolizumab sulla fertilità. Non sono stati condotti studi di tossicità sullo sviluppo né sulla riproduzione con atezolizumab. In base a uno studio di tossicità a dosi ripetute sulla scimmia della durata di 26 settimane, atezolizumab ha tuttavia esercitato un effetto reversibile sui cicli mestruali ad una esposizione (AUC) stimata pari a circa 6 volte l'AUC dei pazienti trattati con la dose raccomandata (vedere paragrafo 5.3). Non sono stati osservati effetti sugli organi riproduttivi maschili.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Tecentriq altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Ai pazienti che manifestano affaticamento deve essere indicato di non guidare né usare macchinari fino alla scomparsa dei sintomi (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza di Tecentriq si basa su dati aggregati ricavati da 2.160 pazienti affetti da CU metastatico e NSCLC. Le reazioni avverse più comuni sono state fatigue (35,4%), calo dell'appetito (25,5%), nausea (22,9%), dispnea (21,8%), diarrea (18,6%), eruzione cutanea (18,6%), piressia (18,3%), vomito (15,0%), artralgia (14,2%), astenia (13,8%) e prurito (11,3%).

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse al farmaco (ADR) sono riportate di seguito in base alla classificazione per sistemi e organi (SOC) secondo MedDRA e alle relative categorie di frequenza: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$). All'interno di ogni raggruppamento di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente.

Tabella 2: sintesi delle reazioni avverse manifestatesi in pazienti trattati con Tecentriq nell'ambito delle sperimentazioni cliniche

Patologie del sistema emolinfopoietico	
Comune	trombocitopenia
Disturbi del sistema immunitario	
Comune	ipersensibilità
Patologie endocrine	
Comune	ipotiroidismo ^a , ipertiroidismo ^b
Non comune	diabete mellito ^c , insufficienza surrenalica ^d
Raro	Ipofisite
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Molto comune	appetito ridotto
Comune	ipokaliemia, iponatremia
Patologie del sistema nervoso	
Non comune	sindrome di Guillain-Barré ^e , meningite non infettiva ^f
Raro	encefalite non infettiva ^g , sindrome miastenica ^h
Patologie cardiache	
Raro	miocardite ^h
Patologie vascolari	
Comune	ipotensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Molto comune	dispnea
Comune	polmonite ⁱ , ipossia, congestione nasale
Patologie gastrointestinali	
Molto comune	nausea, vomito, diarrea
Comune	dolore addominale, colite ^j , disfagia
Non comune	pancreatite ^k , aumento dei livelli di lipasi
Raro	aumento dei livelli di amilasi
Patologie epatobiliari	
Comune	aumento dei livelli di AST, aumento dei livelli di ALT
Non comune	epatite ^l
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Molto comune	Eruzione cutanea ^m , prurito

Patologie del tessuto muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Molto comune	artralgia
Comune	dolore muscoloscheletrico
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Molto comune	piressia, affaticamento, astenia
Comune	reazione correlata all'infusione, malattia simil-influenzale, brividi

^a Include casi segnalati di ipotiroidismo, aumento dei livelli ematici di ormone tireostimolante, tiroidite, riduzione dei livelli ematici di ormone tireostimolante, mixedema, anomalie negli esami della funzionalità tiroidea, tiroidite acuta e riduzione dei livelli di tiroxina.

^b Include casi segnalati di ipertiroidismo, aumento dei livelli ematici di ormone tireostimolante, tiroidite, riduzione dei livelli ematici di ormone tireostimolante, oftalmopatia endocrina, esoftalmo, anomalie negli esami della funzionalità tiroidea, tiroidite acuta e riduzione dei livelli di tiroxina.

^c Include casi segnalati di diabete mellito e diabete mellito di tipo 1.

^d Include casi segnalati di insufficienza surrenalica, insufficienza surrenalica primaria e malattia di Addison.

^e Include casi segnalati di sindrome di Guillain-Barré e polineuropatia demielinizante.

^f Include casi segnalati di meningite.

^g Include casi segnalati di encefalite.

^h Segnalata in studi diversi da quelli su pazienti affetti da CU metastatico e NSCLC. La frequenza si basa sull'esposizione di 8.000 pazienti in tutte le sperimentazioni cliniche con atezolizumab.

ⁱ Include casi segnalati di polmonite, infiltrazione polmonare, bronchiolite, pneumopatia interstiziale e polmonite da radiazioni.

^j Include casi segnalati di colite, colite autoimmune, colite ischemica e colite microscopica.

^k Include casi segnalati di pancreatite e pancreatite acuta.

^l Include casi segnalati di epatite autoimmune, epatite ed epatite acuta.

^m Include casi segnalati di acne, eczema, eritema, eritema palpebrale, eritema multiforme, eruzione esfoliativa, eruzione cutanea della palpebra, follicolite, foruncolo, dermatite, dermatite acneiforme, dermatite allergica, dermatite bollosa, dermatite esfoliativa, eruzione da farmaco, eritrosiestesia palmo-plantare, eruzione cutanea, esantema eritematoso, eruzione cutanea generalizzata, eruzione cutanea maculare, eruzione cutanea maculo-papulare, eruzione cutanea papulare, eruzione cutanea papul-squamosa, eruzione cutanea pruriginosa, eruzione cutanea pustolosa, dermatite seborroica, esfoliazione cutanea, tossicità cutanea, ulcera cutanea, eruzione cutanea tossica.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

I dati riportati di seguito rispecchiano l'esposizione ad atezolizumab per reazioni avverse clinicamente significative osservate negli studi clinici (vedere paragrafo 5.1). Le linee guida terapeutiche per tali reazioni avverse sono illustrate nei paragrafi 4.2 e 4.4.

Polmonite immuno-correlata

Il 3,1% (68/2.160) dei pazienti trattati con atezolizumab per NSCLC o CU metastatico ha manifestato polmonite. Uno dei 68 pazienti ha sviluppato un evento fatale. Il tempo mediano all'insorgenza si è attestato a 3,5 mesi (range compreso tra 3 giorni e 20,5 mesi). La durata mediana è stata di 1,5 mesi (range compreso tra 0 giorni e 15,1+ mesi; il simbolo "+" denota un valore censurato). La polmonite ha determinato l'interruzione del trattamento con atezolizumab in 10 (0,5%) pazienti. Nell'1,6% (34/2.160) dei pazienti trattati con atezolizumab si è manifestata polmonite che ha richiesto l'uso di corticosteroidi.

Epatite immuno-correlata

Lo 0,3% (7/2.160) dei pazienti trattati con atezolizumab per NSCLC e CU metastatico ha manifestato epatite. Il tempo mediano all'insorgenza si è attestato a 1,1 mesi (range compreso tra 9 giorni e 7,9 mesi). La durata mediana è stata di 1 mese (range compreso tra 9 giorni e 1,9+ mesi; il simbolo “+” denota un valore censurato). L'epatite ha determinato l'interruzione del trattamento con atezolizumab in 2 (< 0,1%) pazienti. Nello 0,2% (5/2.160) dei pazienti trattati con atezolizumab si è manifestata epatite che ha richiesto l'uso di corticosteroidi.

Colite immuno-correlata

L'1,1% (23/2.160) dei pazienti trattati con atezolizumab per NSCLC o CU metastatico ha manifestato colite. Il tempo mediano all'insorgenza si è attestato a 4 mesi (range compreso tra 15 giorni e 15,2 mesi). La durata mediana è stata di 1,4 mesi (range compreso tra 3 giorni e 17,8+ mesi; il simbolo “+” denota un valore censurato). La colite ha determinato l'interruzione del trattamento con atezolizumab in 5 (0,2%) pazienti. Nello 0,5% (10/2.160) dei pazienti trattati con atezolizumab si è manifestata colite che ha richiesto l'uso di corticosteroidi.

Endocrinopatie immuno-correlate

Il 4,7% (101/2.160) dei pazienti trattati con atezolizumab per NSCLC e CU metastatico ha manifestato ipotiroidismo. Il tempo mediano all'insorgenza si è attestato a 5,5 mesi (range compreso tra 15 giorni e 31,3 mesi). L'1,7% (36/2.160) dei pazienti trattati con atezolizumab per NSCLC e CU metastatico ha manifestato ipertiroidismo. Il tempo mediano all'insorgenza si è attestato a 3,5 mesi (range compreso tra 21 giorni e 31,3 mesi).

Lo 0,3% (7/2.160) dei pazienti trattati con atezolizumab per NSCLC e CU metastatico ha manifestato insufficienza surrenalica. Il tempo mediano all'insorgenza si è attestato a 5,7 mesi (range compreso tra 3 giorni e 19 mesi). Nello 0,3% (6/2.160) dei pazienti trattati con atezolizumab si è manifestata insufficienza surrenalica che ha richiesto l'uso di corticosteroidi.

L'ipofisite ha riguardato < 0,1% (1/2.160) dei pazienti trattati con atezolizumab per CU metastatico e NSCLC. Il tempo all'insorgenza in questi pazienti è stato di 13,7 mesi.

Lo 0,3% (6/2.160) dei pazienti trattati con atezolizumab per NSCLC e CU metastatico ha manifestato diabete mellito. Il tempo all'insorgenza era compreso tra 3 giorni e 6,5 mesi. Il diabete mellito ha determinato l'interruzione del trattamento con atezolizumab in 1 (< 0,1%) paziente.

Meningoencefalite immuno-correlata

Lo 0,1% (3/2.160) dei pazienti trattati con atezolizumab per NSCLC e CU metastatico ha manifestato meningite. Il tempo all'insorgenza era compreso tra 15 e 16 giorni. Tutti e tre i pazienti hanno richiesto l'uso di corticosteroidi e hanno interrotto il trattamento con atezolizumab.

In < 0,1% (2/2.160) dei pazienti trattati con atezolizumab per NSCLC e CU metastatico si è manifestata encefalite. Il tempo all'insorgenza si è attestato rispettivamente a 14 e 16 giorni. L'encefalite ha determinato l'interruzione del trattamento con atezolizumab in 1 (< 0,1%) paziente. In < 0,1% (1/2.160) dei pazienti trattati con atezolizumab si è manifestata encefalite che ha richiesto l'uso di corticosteroidi.

Neuropatie immuno-correlate

Lo 0,2% (5/2.160) dei pazienti trattati con atezolizumab per NSCLC e CU metastatico ha manifestato sindrome di Guillain-Barré e polineuropatia demielinizzante. Il tempo mediano all'insorgenza si è attestato a 7 mesi (range compreso tra 18 giorni e 8,1 mesi). La durata mediana è stata di 4,6 mesi (range compreso tra 0+ giorni e 8,3+ mesi; il simbolo “+” denota un valore censurato). La sindrome di Guillain-Barré ha determinato l'interruzione del trattamento con atezolizumab in 1 paziente (< 0,1%). In < 0,1% (2/2.160) dei pazienti trattati con atezolizumab si è manifestata sindrome di Guillain-Barré che ha richiesto l'uso di corticosteroidi.

Sindrome miastenica

La *miastenia gravis* ha riguardato < 0,1% (4/6.000) dei pazienti nelle diverse sperimentazioni cliniche sull'uso di atezolizumab in diversi tipi di tumore. Il tempo all'insorgenza ha oscillato tra 20 giorni e 4 mesi. Tutti e quattro i pazienti hanno interrotto il trattamento con atezolizumab. Una sindrome miastenica/*miastenia gravis* che ha imposto l'uso di corticosteroidi ha riguardato < 0,1% (3/6.000) dei pazienti trattati con atezolizumab.

Pancreatite immuno-correlata

Lo 0,5% (10/2.160) dei pazienti trattati con atezolizumab per NSCLC e CU metastatico ha manifestato pancreatite, tra cui aumento dei livelli di amilasi e lipasi. Il tempo mediano all'insorgenza si è attestato a 5,5 mesi (range compreso tra 9 giorni e 16,9 mesi). La durata mediana è stata di 19 giorni (range compreso tra 3 giorni e 11,2+ mesi; il simbolo “+” denota un valore censurato). In < 0,1% (2/2.160) dei pazienti trattati con atezolizumab si è manifestata pancreatite che ha richiesto l'uso di corticosteroidi.

Miocardite immuno-correlata

La miocardite ha riguardato < 0,1% (2/8.000) dei pazienti nelle diverse sperimentazioni cliniche sull'uso di atezolizumab in diversi tipi di tumore. Il tempo di insorgenza è stato da 18 a 33 giorni. Entrambi i pazienti hanno richiesto corticosteroidi e hanno interrotto atezolizumab.

Immunogenicità

Nello studio IMvigor210, il 43,9% dei pazienti è risultato positivo agli anticorpi anti-atezolizumab (anticorpi anti-farmaco, *anti-drug antibodies*, ADA) a una o più rilevazioni post-dose. Nello studio OAK (GO28915), il tasso di ADA emersi durante il trattamento si è attestato al 30,4%. Nel complesso, non è sembrato che la positività agli ADA abbia avuto un impatto clinicamente rilevante su farmacocinetica, efficacia o sicurezza.

Non sono disponibili dati che consentano di trarre conclusioni su un eventuale possibile effetto di anticorpi neutralizzanti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Appendice V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non ci sono informazioni sul sovradosaggio con atezolizumab.

In caso di sovradosaggio, i pazienti devono essere attentamente monitorati per rilevare l'insorgenza di segni o sintomi di reazioni avverse, istituendo un adeguato trattamento sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici, anticorpi monoclonali. Codice ATC: non ancora assegnato.

Meccanismo d'azione

Il ligando 1 (L1) del recettore di morte cellulare programmata (PD) può essere espresso sulle cellule tumorali e/o sulle cellule immunitarie infiltranti il tumore. Il legame di L1 con i recettori PD-1 e B7.1 situati sui linfociti T e sulle cellule che presentano l'antigene contribuisce all'inibizione della risposta

immunitaria anticancerosa nel microambiente neoplastico sopprimendo l'attività citotossica dei linfociti T, la loro proliferazione e la produzione di citochine.

Atezolizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato immunoglobulina G1 (IgG1) ingegnerizzato Fc diretto contro il ligando L1 del recettore PD: legandosi a L1 ne impedisce l'interazione con i recettori PD-1 e B7.1. In tal modo atezolizumab sblocca l'inibizione della risposta immunitaria mediata da L1/PD-1, compresa la riattivazione della risposta immunitaria antitumorale, senza alcuna induzione della citotossicità cellulomediata anticorpo-dipendente (*antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*, ADCC). Atezolizumab non interferisce con l'interazione tra L2 e PD-1, consentendo la persistenza dei segnali inibitori mediati da L2/PD-1.

Efficacia e sicurezza clinica

Durata del trattamento

Nei pazienti non pretrattati è stato consentito proseguire la terapia con Tecentriq fino alla progressione della malattia.

Nei pazienti pretrattati nell'ambito degli studi registrativi è stato invece consentito proseguire la terapia con Tecentriq fino alla perdita di beneficio clinico, definito secondo i seguenti criteri:

- Assenza di sintomi e segni (compreso il peggioramento dei valori di laboratorio [per es. insorgenza o peggioramento di ipercalcemia]) che indichino in modo inequivocabile la progressione della malattia
- Nessun peggioramento del performance status secondo l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)
- Assenza di progressione tumorale in sedi anatomiche critiche (per es. malattia leptomeningea) che non risulti prontamente trattabile o non si stabilizzi con gli interventi medici consentiti dal protocollo prima di ripetere la somministrazione
- Evidenza di beneficio clinico in base alla valutazione dello sperimentatore.

Carcinoma uroteliale

IMvigor211 (GO29294): sperimentazione randomizzata in pazienti con CU localmente avanzato o metastatico pretrattati con chemioterapia

È stato condotto uno studio di fase III, in aperto, multicentrico, internazionale e randomizzato per valutare l'efficacia e la sicurezza di atezolizumab rispetto alla chemioterapia (scelta dallo sperimentatore tra vinflunina, docetaxel o paclitaxel) in pazienti con CU localmente avanzato o metastatico che hanno manifestato una progressione durante o dopo un regime contenente platino. Lo studio ha escluso i pazienti con anamnesi positiva per malattia autoimmune; metastasi cerebrali attive o corticosteroidi-dipendenti; somministrazione di un vaccino vivo attenuato nei 28 giorni precedenti l'arruolamento; e somministrazione di agenti immunostimolanti sistemici nelle 4 settimane precedenti o di immunosoppressori sistemici nelle 2 settimane precedenti l'arruolamento. Valutazioni del tumore sono state condotte ogni 9 settimane per le prime 54 settimane e successivamente ogni 12 settimane. I campioni tumorali sono stati valutati in modo prospettico per rilevare l'espressione di PD-L1 sulle cellule immunitarie infiltranti il tumore (IC) e i risultati sono stati utilizzati per definire i sottogruppi di espressione di PD-L1 per le analisi descritte di seguito.

In totale sono stati arruolati 931 pazienti. I pazienti sono stati randomizzati (1:1) a ricevere atezolizumab o chemioterapia. La randomizzazione è stata stratificata per chemioterapia (vinflunina vs. taxano), espressione di PD-L1 sulle IC (< 5% vs. ≥ 5%), numero di fattori di rischio prognostici (0 vs. 1-3) e metastasi epatiche (sì vs. no). I fattori di rischio prognostici hanno incluso precedente chemioterapia di durata < 3 mesi, performance status secondo l'ECOG > 0 e livello dell'emoglobina < 10 g/dl.

Atezolizumab è stato somministrato mediante infusione endovenosa a una dose fissa di 1.200 mg ogni 3 settimane. Non era consentita alcuna riduzione della dose di atezolizumab. I pazienti sono stati trattati fino a perdita del beneficio clinico, secondo il giudizio dello sperimentatore, o livelli inaccettabili di tossicità. La vinflunina è stata somministrata mediante infusione endovenosa alla dose

di 320 mg/m² il giorno 1 di ciascun ciclo di 3 settimane fino a progressione della malattia o livelli inaccettabili di tossicità. Il paclitaxel è stato somministrato alla dose di 175 mg/m² mediante infusione endovenosa della durata di 3 ore il giorno 1 di ciascun ciclo di 3 settimane fino a progressione della malattia o livelli inaccettabili di tossicità. Il docetaxel è stato somministrato mediante infusione endovenosa alla dose di 75 mg/m² il giorno 1 di ciascun ciclo di 3 settimane fino a progressione della malattia o livelli inaccettabili di tossicità. Per tutti i pazienti trattati, la durata mediana del trattamento è stata di 2,8 mesi per il braccio atezolizumab, 2,1 mesi per i bracci vinflunina e paclitaxel e 1,6 mesi per il braccio docetaxel.

I bracci dello studio erano ben equilibrati in termini di dati demografici e caratteristiche basali della malattia della popolazione oggetto dell'analisi primaria. L'età mediana era di 67 anni (range: 31-88) e il 77,1% dei pazienti era di sesso maschile. La maggior parte dei pazienti era di razza bianca (72,1%), il 53,9% dei pazienti del braccio trattato con chemioterapia ha ricevuto vinflunina, il 71,4% dei pazienti presentava almeno un fattore di rischio prognostico sfavorevole e il 28,8% presentava metastasi epatiche al basale. Il punteggio basale del performance status ECOG era pari a 0 (45,6%) o 1 (54,4%). La vescica era la sede primaria del tumore nel 71,1% dei pazienti e il 25,4% dei pazienti presentava un carcinoma uroteliale del tratto superiore. Il 24,2% dei pazienti aveva ricevuto solamente una precedente terapia contenente platino adiuvante o neoadiuvante e aveva manifestato una progressione entro 12 mesi.

L'endpoint primario di efficacia dello studio IMvigor211 è stata la sopravvivenza globale (OS). Gli endpoint secondari di efficacia valutati in base ai criteri RECIST v.1.1 dallo sperimentatore sono tasso di risposta obiettiva (ORR), sopravvivenza libera da progressione (PFS) e durata della risposta (DOR). I confronti tra braccio di trattamento e braccio di controllo in termini di OS nelle popolazioni IC2/3, IC1/2/3 e ITT (*Intention-To-Treat*, ossia la popolazione *all comers*) sono stati analizzati utilizzando una procedura gerarchica a sequenza fissa basata su un *log-rank test* stratificato con un livello di significatività a due code del 5% con la seguente modalità: step 1) popolazione IC2/3; step 2) popolazione IC1/2/3; step 3) popolazione *all comers*. I risultati relativi alla OS per gli step 2 e 3 potevano essere analizzati formalmente per stabilirne la significatività statistica soltanto se lo step precedente era risultato statisticamente significativo.

Il follow-up mediano della sopravvivenza è stato di 17 mesi. L'analisi primaria dello studio IMvigor211 non ha raggiunto il suo endpoint primario di OS. Atezolizumab non ha dimostrato un beneficio statisticamente significativo in termini di sopravvivenza rispetto alla chemioterapia nei pazienti con carcinoma uroteliale pretrattato, localmente avanzato o metastatico. Secondo l'ordine gerarchico di analisi pre-specificato, la popolazione IC2/3 è stata analizzata per prima, con un HR relativo alla OS di 0,87 (intervallo di confidenza al 95%: 0,63; 1,21; OS mediana di 11,1 *versus* 10,6 mesi rispettivamente con atezolizumab e chemioterapia). Il valore di p stimato in base a un *log-rank test* stratificato è stato di 0,41 e pertanto i risultati non sono da ritenersi statisticamente significativi in questa popolazione. Di conseguenza, non è stato possibile effettuare alcun test formale della significatività statistica per la OS nella popolazione IC1/2/3 né nella popolazione *all comers*, e i risultati di queste analisi sarebbero ritenuti esplorativi. Nella tabella 3 sono sintetizzati i risultati principali relativi alla popolazione *all comers*. Nella figura 1 è illustrata la curva di Kaplan-Meier relativa alla OS nella popolazione *all comers*.

Tabella 3: sintesi dei dati di efficacia negli *all comers* emersi nello studio IMvigor211

Endpoint di efficacia	Atezolizumab (n = 467)	Chemioterapia (n = 464)
Endpoint primario di efficacia		
OS		
N. di decessi (%)	324 (69,4%)	350 (75,4%)
Tempo mediano agli eventi (mesi)	8,6	8,0
Intervallo di confidenza al 95%	7,8; 9,6	7,2; 8,6
<i>Hazard ratio</i> stratificato† (intervallo di confidenza al 95%)	0,85 (0,73; 0,99)	
Valore di p**	0,0378	
OS a 12 mesi (%)*	39,2%	32,4%
Endpoint secondari ed esplorativi		
PFS valutata dallo sperimentatore (RECIST v1.1)		
N. di eventi (%)	407 (87,2%)	410 (88,4%)
Durata mediana della PFS (mesi)	2,1	4,0
Intervallo di confidenza al 95%	2,1; 2,2	3,4; 4,2
<i>Hazard ratio</i> stratificato† (intervallo di confidenza al 95%)	1,10 (0,95; 1,26)	
ORR valutato dallo sperimentatore (RECIST v1.1)	n = 462	n = 461
N. di soggetti responsivi confermati (%)	62 (13,4%)	62 (13,4%)
Intervallo di confidenza al 95%	10,45; 16,87	10,47; 16,91
N. di risposte complete (%)	16 (3,5%)	16 (3,5%)
N. di risposte parziali (%)	46 (10,0%)	46 (10,0%)
N. di pazienti con malattia stabile (%)	92 (19,9%)	162 (35,1%)
DOR valutato dallo sperimentatore (RECIST v1.1)	n = 62	n = 62
Mediana in mesi***	21,7	7,4
Intervallo di confidenza al 95%	13,0; 21,7	6,1; 10,3

DOR = durata della risposta obiettiva; ORR = tasso di risposta obiettiva; OS = sopravvivenza globale; PFS = sopravvivenza libera da progressione; RECIST = criteri di valutazione della risposta nei tumori solidi v1.1.

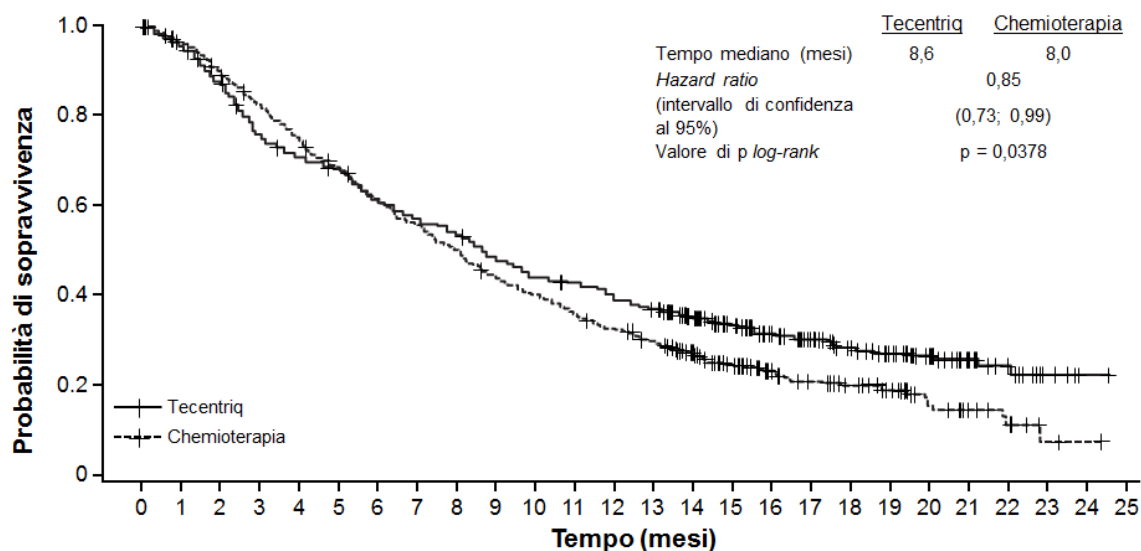
* In base alla stima di Kaplan-Meier.

† Stratificato in base alla chemioterapia (vinflunina vs. taxano), stato di espressione sulle IC (< 5% vs. ≥ 5%), numero di fattori di rischio prognostici (0 vs. 1-3) e metastasi epatiche (sì vs. no).

** In base al log-rank test stratificato; fornito a soli fini descrittivi; in base all'analisi gerarchica pre-specificata, il valore di p per l'analisi della OS nella popolazione *all comers* non può essere ritenuto statisticamente significativo.

*** Le risposte erano ancora in atto nel 63% dei soggetti responsivi del braccio atezolizumab e nel 21% dei soggetti responsivi del braccio chemioterapia.

Figura 1: curva di Kaplan-Meier relativa alla sopravvivenza globale (IMvigor211)



N. di pazienti a rischio

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25
Tecentrig	467	443	405	348	327	309	280	259	245	218	201	192	177	166	138	113	90	76	59	47	34	20	13	5	1	
Chemioterapia	464	428	397	364	330	299	268	244	219	191	175	156	140	126	99	78	60	49	42	30	17	11	7	2	1	

IMvigor210 (GO29293): sperimentazione a braccio singolo in pazienti con carcinoma uroteliale pretrattato che non sono idonei alla terapia con cisplatino e in pazienti con carcinoma uroteliale pretrattato con chemioterapia

Lo studio IMvigor210 è una sperimentazione clinica di fase II, multicentrica, internazionale, a due coorti e a braccio singolo, condotta su pazienti affetti da CU localmente avanzato o metastatico.

Lo studio ha arruolato complessivamente 438 partecipanti e prevedeva due coorti di pazienti. La coorte 1 includeva pazienti non pretrattati affetti da CU localmente avanzato o metastatico non candidabili o non idonei a chemioterapia a base di cisplatino oppure andati incontro a progressione della malattia dopo almeno 12 mesi di trattamento con un regime chemioterapico neoadiuvante o adiuvante a base di platino. La coorte 2 includeva pazienti trattati con almeno un regime chemioterapico a base di platino per CU localmente avanzato o metastatico oppure andati incontro a progressione della malattia entro 12 mesi di trattamento con un regime chemioterapico neoadiuvante o adiuvante a base di platino.

Nella coorte 1 119 pazienti sono stati trattati con atezolizumab 1.200 mg mediante infusione endovenosa ogni 3 settimane fino a progressione della malattia. L'età mediana era pari a 73 anni. La maggior parte dei pazienti era di sesso maschile (81%) e di razza caucasica (91%).

La coorte 1 ha incluso 45 pazienti (38%) con performance status ECOG pari a 0, 50 pazienti (42%) con performance status ECOG pari a 1 e 24 pazienti (20%) con performance status ECOG pari a 2, 35 pazienti (29%) senza fattori di rischio di Bajorin (performance status ≥ 2 e metastasi viscerali), 66 pazienti (56%) con un fattore di rischio di Bajorin e 18 pazienti (15%) con due fattori di rischio di Bajorin, 84 pazienti (71%) con compromissione della funzionalità renale (velocità di filtrazione glomerulare [GFR] < 60 ml/min) e 25 pazienti (21%) con metastasi epatiche.

L'endpoint primario di efficacia della coorte 1 era il tasso di risposta obiettiva (ORR) confermato valutato da una struttura di revisione indipendente (IRF) secondo i criteri di valutazione della risposta nei tumori solidi, versione 1.1 (RECIST v1.1).

L'analisi primaria è stata condotta dopo almeno 24 settimane di follow-up su tutti i pazienti. La durata mediana del trattamento è stata di 15,0 settimane, mentre la durata mediana del follow-up per la sopravvivenza si è attestata a 8,5 mesi nei pazienti *all comers*. Sono stati riportati gli ORR clinicamente rilevanti valutati dall'IRF secondo i criteri RECIST v1.1; tuttavia, nel confronto con un

tasso di risposta storico di controllo predefinito pari al 10%, l'endpoint primario non ha raggiunto la significatività statistica. Gli ORR confermati valutati dall'IRF secondo i criteri RECIST v1.1 si sono attestati al 21,9% (intervallo di confidenza al 95%: 9,3; 40,0) nei pazienti con espressione di PD-L1 $\geq 5\%$, al 18,8% (intervallo di confidenza al 95%: 10,9; 29,0) nei pazienti con espressione di PD-L1 $\geq 1\%$ e al 19,3% (intervallo di confidenza al 95%: 12,7; 27,6) nei pazienti *all comers*. La durata della risposta (DOR) mediana non è stata raggiunta in alcun sottogruppo di espressione di PD-L1 né nei pazienti *all comers*. La sopravvivenza globale (OS), con un rapporto evento/paziente di circa il 40%, non è risultata matura. La OS mediana di tutti i sottogruppi di pazienti (espressione di PD-L1 $\geq 5\%$ e $\geq 1\%$) e dei pazienti *all comers* si è attestata a 10,6 mesi.

Nella tabella 4 si riporta in sintesi un'analisi aggiornata condotta sulla coorte 1 con una durata mediana del follow-up per la sopravvivenza pari a 17,2 mesi. La DOR mediana non è stata raggiunta in alcun sottogruppo di espressione di PD-L1 né nei pazienti *all comers*.

Tabella 4: sintesi dei dati aggiornati di efficacia (coorte 1 dello studio IMvigor210)

Endpoint di efficacia	Espressione di PD-L1 su $\geq 5\%$ delle IC	Espressione di PD-L1 su $\geq 1\%$ delle IC	All comers
ORR (valutato dall'IRF; RECIST v1.1)	n = 32	n = 80	n = 119
N. di soggetti responsivi (%)	9 (28,1%)	19 (23,8%)	27 (22,7%)
Intervallo di confidenza al 95%	13,8; 46,8	15,0; 34,6	15,5; 31,3
N. di risposte complete (%)	4 (12,5%)	8 (10,0%)	11 (9,2%)
Intervallo di confidenza al 95%	(3,5; 29,0)	(4,4; 18,8)	(4,7; 15,9)
N. di risposte parziali (%)	5 (15,6%)	11 (13,8%)	16 (13,4%)
Intervallo di confidenza al 95%	(5,3; 32,8)	(7,1; 23,3)	(7,9; 20,9)
DOR (valutata dall'IRF; RECIST v1.1)	n = 9	n = 19	n = 27
Pazienti con evento (%)	3 (33,3%)	5 (26,3%)	8 (29,6%)
Mediana (mesi) (intervallo di confidenza al 95%)	NE (11,1; NE)	NE (NE)	NE (14,1; NE)
PFS (valutata dall'IRF; RECIST v1.1)	n = 32	n = 80	n = 119
Pazienti con evento (%)	24 (75,0%)	59 (73,8%)	88 (73,9%)
Mediana (mesi) (intervallo di confidenza al 95%)	4,1 (2,3; 11,8)	2,9 (2,1; 5,4)	2,7 (2,1; 4,2)
OS	n = 32	n = 80	n = 119
Pazienti con evento (%)	18 (56,3%)	42 (52,5%)	59 (49,6%)
Mediana (mesi) (intervallo di confidenza al 95%)	12,3 (6,0; NE)	14,1 (9,2; NE)	15,9 (10,4; NE)
Tasso di OS a 1 anno (%)	52,4%	54,8%	57,2%

DOR = durata della risposta; IC = cellule immunitarie infiltranti il tumore; IRF = struttura di revisione indipendente; NE = non stimabile; ORR = tasso di risposta obiettiva; OS = sopravvivenza globale; PFS = sopravvivenza libera da progressione; RECIST = criteri di valutazione della risposta nei tumori solidi v1.1.

Nella Coorte 2, gli endpoint co-primari di efficacia sono stati ORR confermato e valutato dall'IRF utilizzando i criteri RECIST v1.1 e ORR valutato dallo sperimentatore in base ai criteri RECIST modificati (mRECIST). I pazienti trattati con atezolizumab 1.200 mg mediante infusione endovenosa ogni 3 settimane fino a perdita del beneficio clinico sono stati 310. L'analisi primaria della coorte 2 è stata condotta dopo almeno 24 settimane di follow-up su tutti i pazienti.

Lo studio ha soddisfatto gli endpoint coprimari nella coorte 2, dimostrando ORR statisticamente significativi valutati dall'IRF secondo i criteri RECIST v1.1 e valutati dallo sperimentatore in base ai criteri mRECIST rispetto a un tasso di risposta storico di controllo predefinito pari al 10%.

È stata condotta anche un'analisi sulla coorte 2 con una durata mediana del follow-up per la sopravvivenza pari a 21,1 mesi. I valori dell'ORR confermati secondo i criteri RECIST v1.1 valutati dall'IRF sono stati del 28,0% (IC 95%: 19,5; 37,9) nei pazienti con espressione di PD-L1 $\geq 5\%$, del 19,3% (IC 95%: 14,2; 25,4) nei pazienti con espressione di PD-L1 $\geq 1\%$, del 15,8% (IC 95%: 11,9; 20,4) nella popolazione di *all comers*. I valori dell'ORR confermati secondo i criteri mRECIST valutati dallo sperimentatore sono stati del 29,0% (IC 95%: 20,4; 38,9) nei pazienti con espressione di PD-L1 $\geq 5\%$, del 23,7% (IC 95%: 18,1; 30,1) nei pazienti con espressione di PD-L1 $\geq 1\%$ e del 19,7% (IC 95%: 15,4; 24,6) nella popolazione *all comers*. Il tasso di risposta completa secondo i criteri RECIST v1.1 valutati dall'IRF nella popolazione *all comers* è stato del 61% (IC 95%: 3,7; 9,4). Nella coorte 2, sebbene non sia stata raggiunta in alcun sottogruppo di espressione di PD-L1 né negli *all comers*, la DOR mediana è stata conseguita nei pazienti con espressione di PD-L1 $< 1\%$ (13,3 mesi;

intervallo di confidenza al 95%: 4,2; NE). Nei pazienti *all comers*, il tasso di OS a 12 mesi si è attestato al 37%.

IMvigor130 (WO30070): sperimentazione di fase III multicentrica, randomizzata, controllata con placebo con atezolizumab in monoterapia e in combinazione con chemioterapia a base di platino in pazienti con carcinoma uroteliale localmente avanzato o metastatico non trattato.

Sulla base della raccomandazione di un comitato indipendente per il monitoraggio dei dati (iDMC) a seguito di una revisione precoce dei dati di sopravvivenza, l'arruolamento nel braccio con atezolizumab in monoterapia di pazienti il cui tumore aveva una bassa espressione di PD-L1 (meno del 5% di cellule immunitarie positive alla colorazione per PD-L1 tramite immunistochimica) è stato interrotto dopo aver osservato una riduzione della sopravvivenza globale per questo sottogruppo. Il iDMC non ha raccomandato alcuna modifica di trattamento per pazienti che erano già stati randomizzati e stavano ricevendo il trattamento nel braccio con la monoterapia. Non è stata raccomandata nessun'altra modifica.

Carcinoma polmonare non a piccole cellule

OAK (GO28915): sperimentazione randomizzata di fase III in pazienti con NSCLC localmente avanzato o metastatico pretrattati con chemioterapia

È stato condotto uno studio di fase III, in aperto, multicentrico, internazionale e randomizzato, denominato OAK, volto a valutare l'efficacia e la sicurezza di atezolizumab rispetto a docetaxel in pazienti affetti da NSCLC localmente avanzato o metastatico andati incontro a progressione durante o dopo un regime a base di platino. Sono stati esclusi dallo studio i soggetti che presentavano anamnesi positiva per malattia autoimmune, metastasi cerebrali attive o dipendenti da corticosteroidi, vaccinazione con un vaccino vivo attenuato nei 28 giorni precedenti all'arruolamento oppure somministrazione di immunostimolatori o immunosoppressori sistemici rispettivamente nelle 4 e 2 settimane precedenti all'arruolamento. Le valutazioni tumorali sono state condotte ogni 6 settimane per le prime 36 settimane e successivamente ogni 9 settimane. I campioni tumorali sono stati valutati in modo prospettico per l'espressione di PD-L1 sulle cellule tumorali (TC) e sulle cellule immunitarie infiltranti il tumore (IC).

Nel complesso sono stati arruolati 1225 pazienti e, in base al piano di analisi, i primi 850 pazienti randomizzati sono stati inclusi nell'analisi primaria di efficacia. La randomizzazione è stata stratificata in funzione dello stato di espressione di PD-L1 sulle IC, del numero di precedenti regimi chemioterapici e dell'istologia. I pazienti sono stati randomizzati (1:1) al trattamento con atezolizumab o docetaxel.

Atezolizumab è stato somministrato a una dose fissa di 1.200 mg mediante infusione endovenosa ogni 3 settimane. Non è stata ammessa alcuna riduzione della dose. I pazienti sono stati trattati fino alla perdita di beneficio clinico in base alla valutazione dello sperimentatore. Docetaxel è stato somministrato a una dose di 75 mg/m² mediante infusione endovenosa il giorno 1 di ogni ciclo di 3 settimane, fino alla progressione della malattia. Per tutti i pazienti trattati, la durata mediana del trattamento si è attestata a 2,1 mesi nel braccio docetaxel e a 3,4 mesi nel braccio atezolizumab.

Le caratteristiche demografiche e basali della malattia relative alla popolazione dell'analisi primaria erano equamente bilanciate tra i bracci di trattamento. L'età mediana era di 64 anni (range: 33-85) e il 61% dei pazienti era di sesso maschile. La maggior parte dei soggetti era di razza caucasica (70%). Circa tre quarti dei pazienti presentavano un'istologia non squamosa (74%), il 10% presentava mutazione nota del recettore del fattore di crescita dell'epidermide (EGFR), lo 0,2% mostrava riarrangiamenti noti del gene ALK (chinasi del linfoma anaplastico) e il 10% manifestava metastasi del sistema nervoso centrale al basale. Inoltre, i pazienti erano perlopiù fumatori o ex fumatori (82%). Il performance status basale secondo l'ECOG era pari a 0 (37%) o 1 (63%). Il 75% dei pazienti era stato trattato soltanto con un precedente regime terapeutico a base di platino.

L'endpoint primario di efficacia era la OS. Nella tabella 5 sono esposti in sintesi i principali risultati di questo studio, con un follow-up mediano per la sopravvivenza di 21 mesi. Nella figura 2 vengono presentate le curve di Kaplan-Meier relative alla OS nella popolazione *intention-to-treat* (ITT). La figura 3 riporta sinteticamente i risultati della OS nei sottogruppi ITT e PD-L1 ed evidenzia il beneficio in termini di OS apportato da atezolizumab in tutti i sottogruppi, compresi quelli con espressione di PD-L1 < 1% sulle TC e sulle IC.

Tabella 5: sintesi dell'efficacia nella popolazione (*all comers*)*dell'analisi primaria (OAK)

Endpoint di efficacia	Atezolizumab (n = 425)	Docetaxel (n = 425)
Endpoint primario di efficacia		
OS		
N. di decessi (%)	271 (64%)	298 (70%)
Tempo mediano agli eventi (mesi)	13,8	9,6
Intervallo di confidenza al 95%	(11,8; 15,7)	(8,6; 11,2)
<i>Hazard ratio</i> stratificato [‡] (intervallo di confidenza al 95%)	0,73 (0,62; 0,87)	
Valore di p ^{**}	0,0003	
OS a 12 mesi (%)***	218 (55%)	151 (41%)
OS a 18 mesi (%)***	157 (40%)	98 (27%)
Endpoint secondari		
PFS valutata dallo sperimentatore (RECIST v1.1)		
N. di eventi (%)	380 (89%)	375 (88%)
Durata mediana della PFS (mesi)	2,8	4,0
Intervallo di confidenza al 95%	(2,6; 3,0)	(3,3; 4,2)
<i>Hazard ratio</i> stratificato (intervallo di confidenza al 95%)	0,95 (0,82; 1,10)	
ORR valutato dallo sperimentatore (RECIST v1.1)		
N. di soggetti responsivi (%)	58 (14%)	57 (13%)
Intervallo di confidenza al 95%	(10,5; 17,3)	(10,3; 17,0)
DOR valutata dallo sperimentatore (RECIST v1.1)		
	n = 58	n = 57
Mediana in mesi	16,3	6,2
Intervallo di confidenza al 95%	(10,0; NE)	(4,9; 7,6)

DOR = durata della risposta; NE = non stimabile; ORR = tasso di risposta obiettiva; OS = sopravvivenza globale; PFS = sopravvivenza libera da progressione; RECIST = criteri di valutazione della risposta nei tumori solidi v1.1; TC = cellule tumorali.

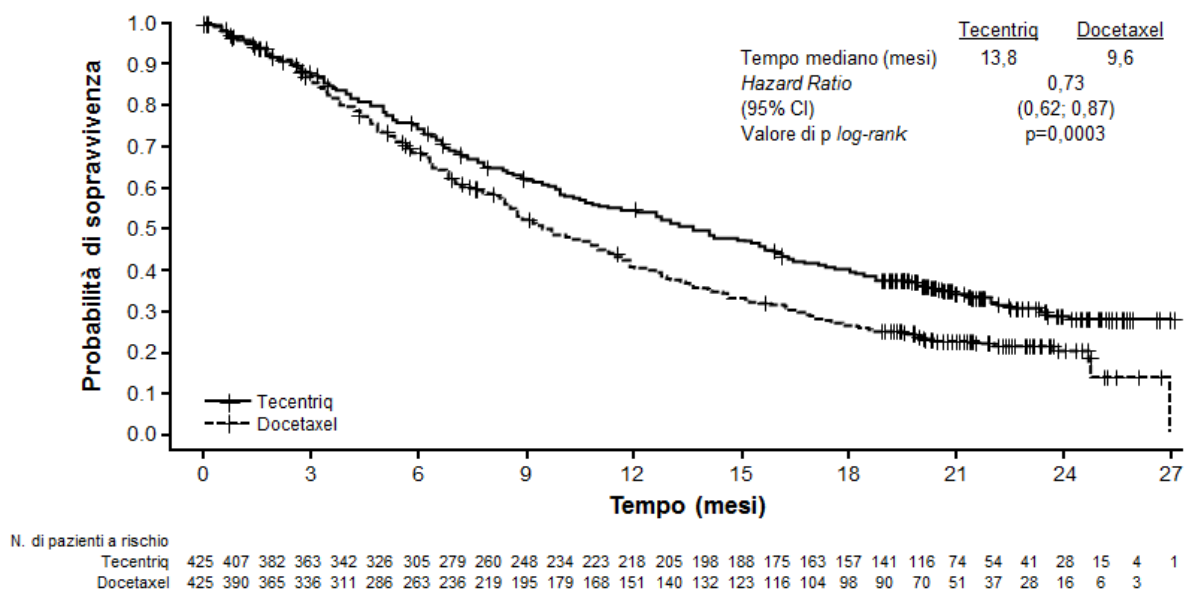
* L'espressione "*all comers*" si riferisce alla popolazione dell'analisi primaria costituita dai primi 850 soggetti randomizzati.

‡ Stratificato in funzione dello stato di espressione di PD-L1 sulle cellule immunitarie infiltranti il tumore, del numero di precedenti regimi chemioterapici e dell'istologia.

** In base al *log-rank test* stratificato.

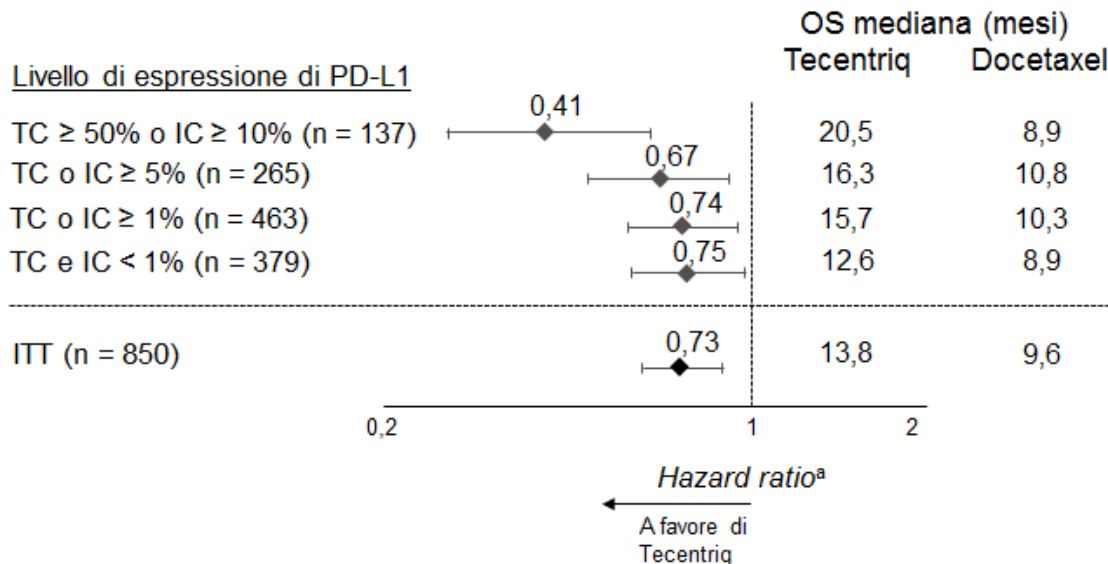
*** In base alla stima di Kaplan-Meier.

Figura 2: curva di Kaplan-Meier relativa alla sopravvivenza globale nella popolazione dell'analisi primaria (all comers) (OAK)



L'hazard ratio è stimato in base a un modello stratificato di Cox; il valore di p è stimato in base a un log-rank test stratificato.

Figura 3: Forest plot della sopravvivenza globale in funzione dell'espressione di PD-L1 nella popolazione dell'analisi primaria (OAK)



^aHR stratificato per ITT e TC o IC ≥ 1%. HR non stratificato per gli altri sottogruppi esplorativi.

Con atezolizumab è stato osservato un miglioramento della OS rispetto a docetaxel sia nei pazienti affetti da NSCLC non squamoso (hazard ratio [HR] pari a 0,73, intervallo di confidenza al 95%: 0,60; 0,89; OS mediana di 15,6 versus 11,2 mesi rispettivamente con atezolizumab e docetaxel) sia in quelli affetti da NSCLC squamoso (HR pari a 0,73, intervallo di confidenza al 95%: 0,54; 0,98; OS mediana di 8,9 versus 7,7 mesi rispettivamente con atezolizumab e docetaxel). Il miglioramento della OS osservato è stato dimostrato costantemente nei vari sottogruppi di pazienti, compresi quelli con metastasi cerebrali al basale (HR pari a 0,54, intervallo di confidenza al 95%: 0,31; 0,94; OS mediana di 20,1 versus 11,9 mesi rispettivamente con atezolizumab e docetaxel) e senza nessuna storia di tabagismo (HR pari a 0,71, intervallo di confidenza al 95%: 0,47; 1,08; OS mediana di 16,3 versus

12,6 mesi rispettivamente con atezolizumab e docetaxel). I pazienti con mutazioni di EGFR non hanno tuttavia evidenziato alcun miglioramento della OS con atezolizumab rispetto a docetaxel (HR pari a 1,24, intervallo di confidenza al 95%: 0,71; 2,18; OS mediana di 10,5 *versus* 16,2 mesi rispettivamente con atezolizumab e docetaxel).

Un prolungamento del tempo al peggioramento del dolore toracico riferito dai pazienti valutato in base al questionario QLQ-LC13 della European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) è stato osservato con atezolizumab rispetto a docetaxel (HR pari a 0,71, intervallo di confidenza al 95%: 0,49; 1,05; mediana non raggiunta in nessun braccio. Il tempo al peggioramento degli altri sintomi del carcinoma polmonare (ossia tosse, dispnea e dolore a braccia/spalle) valutati in base al questionario QLQ-LC13 dell'EORTC si è rivelato simile tra atezolizumab e docetaxel. Questi risultati devono essere interpretati con cautela per via del disegno in aperto dello studio.

POPLAR (GO28753): sperimentazione randomizzata di fase II in pazienti con NSCLC localmente avanzato o metastatico pretrattati con chemioterapia

È stato condotto uno studio di fase II, multicentrico, internazionale, randomizzato, in aperto e controllato, denominato POPLAR, su pazienti affetti da NSCLC localmente avanzato o metastatico andati incontro a progressione durante o dopo un regime a base di platino, a prescindere dall'espressione di PD-L1. L'outcome primario di efficacia era la sopravvivenza globale. Nel complesso sono stati randomizzati 287 pazienti in rapporto 1:1 al trattamento con atezolizumab (1.200 mg mediante infusione endovenosa ogni 3 settimane fino alla perdita di beneficio clinico) o docetaxel (75 mg/m² mediante infusione endovenosa il giorno 1 di ogni ciclo di 3 settimane fino alla progressione della malattia). La randomizzazione è stata stratificata in funzione dello stato di espressione di PD-L1 sulle IC, del numero di precedenti regimi chemioterapici e dell'istologia. Un'analisi aggiornata con un numero complessivo di 200 decessi osservati e un follow-up mediano per la sopravvivenza di 22 mesi ha evidenziato una OS mediana di 12,6 mesi nei pazienti trattati con atezolizumab contro 9,7 mesi nei pazienti trattati con docetaxel (HR pari a 0,69, intervallo di confidenza al 95%: 0,52; 0,92). L'ORR si è attestato a 15,3% contro 14,7% e la DOR mediana a 18,6 mesi contro 7,2 mesi, rispettivamente con atezolizumab e docetaxel.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Tecentriq in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento delle neoplasie maligne (ad eccezione dei tumori del sistema nervoso centrale e delle neoplasie ematopoietiche e del tessuto linfoide) (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

L'esposizione ad atezolizumab è aumentata in maniera proporzionale alla dose nel range posologico da 1mg/kg a 20 mg/kg, compresa la dose fissa da 1.200 mg somministrata ogni 3 settimane. Un'analisi di popolazione che ha incluso 472 pazienti ha descritto la farmacocinetica di atezolizumab per il range posologico da 1mg/kg a 20 mg/kg attraverso un modello lineare bicompartimentale con eliminazione di I ordine. Un'analisi farmacocinetica di popolazione suggerisce che lo stato stazionario è raggiunto dopo 6-9 settimane (2-3 cicli) di somministrazioni ripetute. L'accumulo sistemico nell'area sottesa alla curva, la concentrazione massima e la concentrazione di valle si sono attestate rispettivamente a 1,91, 1,46 e 2,75 volte.

Assorbimento

Atezolizumab è somministrato mediante infusione endovenosa. Non sono stati effettuati studi su altre vie di somministrazione.

Distribuzione

Un'analisi farmacocinetica di popolazione indica che il volume di distribuzione del compartimento centrale è pari a 3,28 L, mentre il volume allo stato stazionario corrisponde a 6,91 L nel paziente tipico.

Biotrasformazione

Il metabolismo di atezolizumab non è stato studiato direttamente. Gli anticorpi sono eliminati principalmente mediante catabolismo.

Eliminazione

Un'analisi farmacocinetica di popolazione indica che la clearance di atezolizumab equivale a 0,200 L/die, mentre la tipica emivita di eliminazione terminale è pari a 27 giorni.

Popolazioni particolari

In base all'analisi farmacocinetica di popolazione e alle analisi del rapporto tra esposizione e risposta, età (21-89 anni), regione geografica o etnia, compromissione renale, lieve compromissione epatica, livello di espressione di PD-L1 o performance status ECOG non hanno alcun effetto sulla farmacocinetica di atezolizumab. Peso corporeo, sesso, positività agli ATA, livelli di albumina e carico tumorale hanno un effetto statisticamente significativo, ma non clinicamente rilevante, sulla farmacocinetica di atezolizumab. Non sono raccomandati aggiustamenti della dose.

Anziani

Non sono stati condotti studi dedicati con atezolizumab nei pazienti anziani. L'effetto dell'età sulla farmacocinetica di atezolizumab è stato valutato mediante un'analisi farmacocinetica di popolazione. In base a pazienti appartenenti a una fascia d'età compresa tra 21 e 89 anni (n = 472) e a un'età mediana pari a 62 anni, l'età non è stata riconosciuta come una covariata significativa in grado di influenzare la farmacocinetica di atezolizumab. Non sono state osservate differenze clinicamente importanti nella farmacocinetica di atezolizumab tra i pazienti di età < 65 anni (n = 274), quelli di età compresa tra 65 e 75 anni (n = 152) e quelli di età > 75 anni (n = 46) (vedere paragrafo 4.2).

Popolazione pediatrica

Non sono stati condotti studi finalizzati all'analisi della farmacocinetica di atezolizumab nei bambini e negli adolescenti.

Compromissione renale

Non sono stati condotti studi dedicati su atezolizumab nei pazienti con compromissione renale. L'analisi farmacocinetica di popolazione non ha evidenziato differenze clinicamente importanti nella clearance di atezolizumab tra i pazienti con compromissione renale lieve (velocità di filtrazione glomerulare stimata [eGFR] 60-89 ml/min/1,73 m²; n = 208) o moderata (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m²; n = 116) e i pazienti con funzionalità renale nella norma (eGFR superiore o uguale a 90 ml/min/1,73 m²; n = 140). Soltanto alcuni pazienti presentavano compromissione renale severa (eGFR 15-29 ml/min/1,73 m²; n = 8) (vedere paragrafo 4.2). L'effetto della compromissione renale severa sulla farmacocinetica di atezolizumab non è noto.

Insufficienza epatica

Non sono stati condotti studi dedicati su atezolizumab nei pazienti con compromissione epatica. L'analisi farmacocinetica di popolazione non ha evidenziato differenze clinicamente importanti nella clearance di atezolizumab tra i pazienti con lieve compromissione epatica (bilirubina ≤ ULN e AST > ULN o bilirubina > 1,0-1,5 volte l'ULN e qualsiasi valore di AST, n = 71) e quelli con funzionalità

epatica nella norma (bilirubina e AST \leq ULN, n = 401). Non ci sono dati disponibili sui pazienti con compromissione epatica moderata o severa. La compromissione epatica è stata definita in base ai criteri del National Cancer Institute (NCI) sulla disfunzione epatica (vedere paragrafo 4.2). L'effetto della compromissione epatica moderata o severa (bilirubina > 1,5-3 volte l'ULN e qualsiasi valore di AST o bilirubina >3 volte l'ULN e qualsiasi valore di AST) sulla farmacocinetica di atezolizumab non è noto.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Cancerogenicità

Non sono stati condotti studi di cancerogenicità allo scopo di definire il potenziale cancerogeno di atezolizumab.

Mutagenicità

Non sono stati condotti studi di mutagenicità allo scopo di definire il potenziale mutageno di atezolizumab. Non si prevede tuttavia che gli anticorpi monoclonali alterino il DNA o i cromosomi.

Fertilità

Non sono stati condotti studi di fertilità su atezolizumab. Lo studio di tossicità cronica comprendeva tuttavia una valutazione degli organi riproduttivi maschili e femminili delle scimmie *Cynomolgus*. La somministrazione settimanale di atezolizumab a scimmie femmina corrispondente a una AUC stimata di circa 6 volte la AUC dei pazienti trattati alla dose raccomandata, ha determinato irregolarità del ciclo mestruale e mancanza di corpi lutei di nuova formazione nelle ovaie che sono risultate reversibili. Non sono stati osservati effetti sugli organi riproduttivi maschili.

Teratogenicità

Con atezolizumab non sono stati condotti studi sulla riproduzione né di teratogenicità negli animali. Gli studi sugli animali hanno dimostrato che l'inibizione della via di PD-L1/PD-1 può determinare il rigetto immuno-correlato del feto in via di sviluppo, comportando morte fetale. La somministrazione di atezolizumab può causare danno fetale, compresa letalità embriofetale.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

L-istidina
Acido acetico glaciale
Saccarosio
Polisorbato 20
Acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino integro

3 anni.

Soluzione diluita

La stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per un periodo non superiore a 24 ore a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C o 24 ore a ≤ 30 °C dal momento della preparazione.

Da un punto di vista microbiologico, la soluzione per infusione preparata deve essere utilizzata immediatamente. In caso contrario, i tempi e le condizioni di conservazione in uso prima dell'impiego sono di responsabilità dell'utilizzatore e non dovrebbero di norma superare le 24 ore a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C o 8 ore a temperatura ambiente (≤ 25 °C).

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C-8 °C).

Non congelare.

Conservare il flaconcino nella confezione esterna per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la diluizione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino di vetro di tipo I con tappo in gomma butilica contenente 20 ml di soluzione.

Confezione da 1 flaconcino.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Tecentriq non contiene conservanti antimicrobici e deve essere preparato da un operatore sanitario con tecnica asettica.

Non agitare.

Istruzioni per la diluizione

Prelevare 20 ml di Tecentriq concentrato dal flaconcino e diluirli nella sacca di infusione da 250 ml in PVC, polietilene (PE) o poliolefine contenente cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) soluzione iniettabile. Dopo la diluizione, 1 ml di soluzione contiene circa 4,4 mg di Tecentriq (1.200 mg/270 ml). La sacca deve essere capovolta con cautela per miscelare la soluzione al fine di evitare la formazione di schiuma. Una volta preparata, l'infusione deve essere somministrata immediatamente (vedere paragrafo 6.3).

I medicinali per somministrazione parenterale devono essere ispezionati visivamente prima della somministrazione per escludere la presenza di particelle e cambiamento del colore. Se si nota la presenza di particelle o cambiamento del colore, la soluzione non deve essere utilizzata.

Non sono state osservate incompatibilità tra Tecentriq e sacche per somministrazione endovenosa con superfici che entrano a contatto con il prodotto in polivinilcloruro (PVC), polietilene (PE) o poliolefine (PO). Inoltre, non sono state osservate incompatibilità con le membrane dei filtri in linea realizzate in polietersolfone o polisolfone, e con i set per infusione e altri ausili per l'infusione realizzati in PVC, PE, polibutadiene o polietere uretano. L'utilizzo delle membrane dei filtri in linea è facoltativo.

Smaltimento

Il rilascio di Tecentriq nell'ambiente deve essere ridotto al minimo. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivanti da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/17/1220/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 21 Settembre 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**
- E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE MISURE POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore della sostanza attiva biologica

F. Hoffmann-La Roche AG
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel
SWITZERLAND

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Whylen
GERMANY

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della Direttiva 2001/83/CE e successivi aggiornamenti pubblicati sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve sottomettere il primo PSUR entro 6 mesi dall'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio

Prima del lancio in ciascuno Stato Membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrà concordare con l'Autorità Nazionale competente il contenuto ed il formato del programma educativo, compresi comunicazioni ai media, modalità di distribuzione e qualsiasi altro aspetto del programma.

Il programma educativo ha l'intento di aumentare la consapevolezza e di fornire informazioni relativamente ai segni e sintomi di alcuni importanti rischi identificati di atezolizumab, compresi polmonite, epatite, colite, ipotiroidismo, ipertiroidismo, insufficienza surrenalica, ipofisite, diabete mellito di tipo 1, neuropatie, meningoencefalite, pancreatite immuno-correlate e reazioni correlate all'infusione, e su come gestirle.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare in ciascuno Stato Membro in cui Tecentriq è commercializzato, che tutti gli operatori sanitari e i pazienti/assistenti che è previsto che prescrivano ed usino Tecentriq abbiano accesso a/abbiano a disposizione il seguente pacchetto educativo:

- Materiale educativo per i medici
- Scheda di Allerta per il Paziente

Il materiale educativo per il medico deve contenere:

- Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto
- Guida per gli operatori sanitari

- **La Guida per gli operatori sanitari** deve contenere i seguenti elementi chiave:

- Informazioni rilevanti (per es. gravità, severità, frequenza, tempo all'insorgenza, reversibilità se applicabile) dei seguenti problemi di sicurezza associati all'utilizzo di Tecentriq:
 - Epatite immuno-correlata
 - Polmonite immuno-correlata
 - Colite immuno-correlata
 - Pancreatite immuno-correlata
 - Endocrinopatie immuno-correlate (diabete mellito di tipo 1, ipotiroidismo, ipertiroidismo, insufficienza surrenalica ed ipofisite)
 - Neuropatie immuno-correlate (Sindrome di Guillain-Barré, Sindrome miastenica/miastenia grave)
 - Meningoencefalite immuno-correlata
 - Miocardite immuno-correlata
 - Reazioni correlate all'infusione
- Descrizione dei segni e sintomi delle reazioni avverse immuno-correlate.
- Dettagli su come minimizzare i problemi di sicurezza tramite il monitoraggio e la gestione appropriati.
- Promemoria relativo alla distribuzione della scheda di allerta per il paziente a tutti i pazienti che ricevono il trattamento con Tecentriq e relativo al fatto di informare i pazienti di mostrarla a qualsiasi operatore sanitario che potrebbe trattarli.
- Promemoria relativo alla formazione dei pazienti/assistenti riguardo ai sintomi delle reazioni avverse immuno-correlate e alla necessità di segnalarli immediatamente al medico.

La scheda di allerta per il paziente deve contenere i seguenti messaggi chiave:

- Breve introduzione su atezolizumab (indicazione e scopo di questo strumento)
- Informazione che atezolizumab può causare gravi eventi avversi durante il trattamento o dopo il trattamento, che necessitano di essere trattati subito

- Descrizione dei principali segni e sintomi dei seguenti problemi di sicurezza e promemoria dell'importanza di segnalarli ai medici immediatamente se i sintomi si manifestano, persistono o peggiorano.
 - Epatite immuno-correlata
 - Polmonite immuno-correlata
 - Colite immuno-correlata
 - Pancreatite immuno-correlata
 - Endocrinopatie immuno-correlate (diabete mellito di tipo 1, ipotiroidismo, ipertiroidismo, insufficienza surrenalica ed ipofisite)
 - Neuropatie immuno-correlate (Sindrome di Guillain-Barré, Sindrome miastenica/miastenia grave)
 - Meningoencefalite immuno-correlata
 - Miocardite immuno-correlata
 - Reazioni correlate all'infusione
- Messaggio di allerta per i pazienti sull'importanza di consultare i medici immediatamente in caso sviluppino qualsiasi dei segni e sintomi riportati e sull'importanza di non tentare di trattarli da soli.
- Promemoria di portare la Scheda di Allerta per il Paziente ogni volta e di mostrarla a tutti gli operatori sanitari che potrebbero trattarli.
- Nella Scheda deve inoltre essere suggerito di inserire i recapiti del medico e di includere un messaggio di avvertenza per gli operatori sanitari che trattano il paziente in qualsiasi momento, anche in condizioni di emergenza, riguardo al fatto che il paziente sta utilizzando Tecentriq.
- **Obbligo di completare le misure post-autorizzative**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Termine
Studi di efficacia post-autorizzativi (PAES): per meglio valutare l'efficacia di atezolizumab per il trattamento di pazienti con carcinoma uroteliale localmente avanzato o metastatico, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve sottomettere i risultati finali della sopravvivenza globale (OS) dello studio IMvigor210.	Presentazione dei risultati dello studio: 30 Giugno 2019
Studi di efficacia post-autorizzativi (PAES): per meglio valutare l'efficacia di atezolizumab confrontato con chemioterapia per il trattamento di seconda/terza linea di pazienti con carcinoma uroteliale localmente avanzato o metastatico, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve sottomettere il Clinical Study Report finale dello studio IMvigor211.	Presentazione dei risultati dello studio: 31 Maggio 2019
Studi di efficacia post-autorizzativi (PAES): per meglio valutare l'efficacia di atezolizumab in monoterapia versus atezolizumab più carboplatino/gemcitabina versus placebo più cisplatino/gemcitabina in pazienti con carcinoma uroteliale localmente avanzato o metastatico non idonei al trattamento con cisplatino ed idonei, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve sottomettere il Clinical Study Report finale dello studio IMvigor130.	Presentazione dei risultati dello studio: 31 Luglio 2021

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tecentriq 1.200 mg concentrato per soluzione per infusione
atezolizumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Ogni flaconcino da 20 ml di concentrato contiene 1.200 mg di atezolizumab.
Dopo la diluizione, 1 ml di soluzione contiene circa 4,4 mg di atezolizumab.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: L-istidina,
acido acetico glaciale,
saccarosio,
polisorbato 20,
acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Concentrato per soluzione per infusione
1.200 mg/20 ml
1 flaconcino

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso
Per uso endovenoso dopo diluizione

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Non agitare il flaconcino

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare

Conservare il flaconcino nella confezione esterna per proteggere il medicinale dalla luce

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/17/1220/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI RESI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Tecentriq 1.200 mg concentrato per soluzione per infusione
atezolizumab
Uso endovenoso

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso endovenoso dopo diluizione.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1.200 mg/20 ml

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Tecentriq 1.200 mg concentrato per soluzione per infusione
atezolizumab

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima che le venga somministrato questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o all'infermiere.
- Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Cos'è Tecentriq e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Tecentriq
3. Come viene somministrato Tecentriq
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Tecentriq
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Tecentriq e a cosa serve

Cos'è Tecentriq

Tecentriq è un medicinale antitumorale che contiene il principio attivo atezolizumab. Appartiene a un gruppo di medicinali chiamati anticorpi monoclonali. Un anticorpo monoclonale è un tipo di proteina concepito per riconoscere e legarsi a uno specifico bersaglio nell'organismo.

A cosa serve Tecentriq

Tecentriq è usato per trattare i pazienti adulti affetti da:

- un tumore che colpisce la vescica e l'apparato urinario, chiamato carcinoma uroteliale. Viene impiegato in questo tipo di tumore quando:
 - il tumore si è diffuso ad altre parti del corpo (metastatico);
 - il tumore è ricomparso dopo un precedente trattamento;
 - o il paziente non può essere sottoposto a una terapia con cisplatino e il medico ha esaminato il cancro e ha trovato alti livelli di una specifica proteina chiamata ligando del recettore di morte programmato 1 (PD L1).
- un tumore che colpisce i polmoni, chiamato carcinoma polmonare non a piccole cellule. Viene impiegato in questo tipo di tumore quando:
 - il tumore si è diffuso ad altre parti del corpo (metastatico);
 - il tumore è ricomparso dopo un precedente trattamento.

Come funziona Tecentriq

Tecentriq agisce legandosi a una specifica proteina presente nell'organismo chiamata ligando 1 (L1) del recettore di morte cellulare programmata (PD). Questa proteina sopprime il sistema immunitario (di difesa) del corpo, proteggendo le cellule tumorali e impedendo alle cellule immunitarie di attaccarle. Legandosi alla proteina L1, Tecentriq aiuta il sistema immunitario a combattere il tumore.

2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Tecentriq

Non le deve essere somministrato Tecentriq:

- se è allergico ad atezolizumab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Se ha dubbi, si rivolga al medico o all'infermiere prima che le venga somministrato Tecentriq.

Avvertenze e precauzioni

Prima che le venga somministrato Tecentriq si rivolga al medico o all'infermiere:

- se soffre di una malattia autoimmune (una condizione in cui l'organismo attacca le cellule che lo compongono)
- se le è stato riferito che il tumore si è diffuso al cervello
- se ha avuto in passato un'infezione dei polmoni (polmonite)
- se ha attualmente o ha avuto in passato un'infezione virale cronica, compresa epatite B o epatite C
- se ha un'infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV) o la sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS)
- se ha manifestato effetti indesiderati gravi a causa di altre terapie con anticorpi che aiutano il sistema immunitario dell'organismo a combattere il cancro
- se le sono stati somministrati medicinali per stimolare il sistema immunitario
- se le sono stati somministrati medicinali per sopprimere il sistema immunitario
- se le è stato somministrato un vaccino vivo attenuato.

Se una qualsiasi di queste condizioni la riguarda (o se ha dei dubbi), ne parli con il medico o l'infermiere prima che le venga somministrato Tecentriq.

Tecentriq può causare alcuni effetti indesiderati che devono essere immediatamente comunicati al medico e che possono svilupparsi settimane o mesi dopo la somministrazione dell'ultima dose.

Informi immediatamente il medico se nota la comparsa di uno qualsiasi dei sintomi elencati di seguito:

- infiammazione dei polmoni (polmonite), i cui sintomi possono includere comparsa o peggioramento di tosse, respiro corto e dolore al torace;
- infiammazione del fegato (epatite), i cui sintomi possono includere ingiallimento della pelle o degli occhi, nausea, vomito, sanguinamento o formazione di lividi, urine di colore scuro e mal di stomaco;
- infiammazione dell'intestino (colite), i cui sintomi possono includere diarrea (feci liquide, molli), presenza di sangue nelle feci e mal di stomaco;
- infiammazione della tiroide, delle ghiandole surrenaliche e dell'ipofisi (ipotiroidismo, ipertiroidismo, insufficienza surrenalica o ipofisite): i sintomi possono includere stanchezza, perdita di peso, aumento di peso, alterazioni dell'umore, perdita di capelli, stipsi, capogiri, mal di testa, aumento della sete, aumento della minzione e alterazioni della vista;
- diabete di tipo 1 (tra cui presenza di acido prodotto dal diabete nel sangue - chetoacidosi diabetica), i cui sintomi possono includere aumento dell'appetito o della sete rispetto alla norma, necessità di urinare con maggiore frequenza, perdita di peso e senso di stanchezza;

- infiammazione del cervello (encefalite) o infiammazione delle membrane che rivestono il cervello e il midollo spinale (meningite), i cui sintomi possono includere rigidità del collo, mal di testa, febbre, brividi, vomito, sensibilità degli occhi alla luce, confusione e sonnolenza;
- infiammazione o problemi ai nervi (neuropatia), i cui sintomi possono includere debolezza muscolare, intorpidimento e formicolio alle mani e ai piedi;
- infiammazione del pancreas (pancreatite), i cui sintomi possono includere dolore addominale, nausea e vomito;
- infiammazione del muscolo cardiaco (miocardite), i cui sintomi possono includere respiro corto, diminuita resistenza agli sforzi, sensazione di stanchezza, dolore al petto, gonfiore alle caviglie e alle gambe, battito cardiaco irregolare e svenimento;
- reazioni gravi associate all'infusione (eventi che si verificano durante l'infusione o entro un giorno dall'infusione): i sintomi possono includere febbre, brividi, respiro corto e rossore.

Se nota la comparsa di uno qualsiasi dei sintomi elencati sopra, informi immediatamente il medico. Non cerchi di trattarsi con altri medicinali. Il medico potrebbe:

- Somministrarle altri medicinali per prevenire l'insorgenza di complicanze e alleviare i sintomi.
- Ritardare la somministrazione della dose successiva di Tecentriq.
- Interrompere il trattamento con Tecentriq.

Esami e controlli

Prima del trattamento, il medico verificherà le sue condizioni generali di salute. Durante il trattamento, lei verrà inoltre sottoposto a esami del sangue.

Bambini e adolescenti

Questo medicinale non deve essere somministrato a bambini o adolescenti di età inferiore ai 18 anni. Gli effetti di Tecentriq in questa fascia d'età sono infatti sconosciuti.

Altri medicinali e Tecentriq

Informi il medico o l'infermiere se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, compresi quelli ottenuti senza prescrizione medica e i medicinali a base di erbe.

Gravidanza e contraccezione

- Informi il medico se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza.
- In caso di gravidanza, non le sarà somministrato Tecentriq a meno che il medico non lo ritenga necessario. Gli effetti di Tecentriq sulle donne in gravidanza non sono noti ed è possibile che il medicinale sia pericoloso per il nascituro.
- Se lei è in età fertile, deve adottare misure contraccettive efficaci
 - durante il trattamento con Tecentriq e
 - per 5 mesi dopo aver assunto l'ultima dose.
- Informi il medico se inizia una gravidanza durante il trattamento con Tecentriq.

Allattamento

Non è noto se Tecentriq passi nel latte materno. Chieda al medico se deve interrompere l'allattamento con latte materno o il trattamento con Tecentriq.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Tecentriq altera lievemente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Se avverte un senso di stanchezza, non guidi né utilizzi macchinari fino a quando non si sentirà meglio.

3. Come viene somministrato Tecentriq

Tecentriq le sarà somministrato da un medico esperto nel trattamento del tumore presso un ospedale o una clinica.

Quanto Tecentriq viene somministrato

La dose raccomandata corrisponde a 1.200 milligrammi (mg) ogni tre settimane.

Come viene somministrato Tecentriq

Tecentriq viene somministrato sotto forma di infusione (flebo) in una vena (endovenosa).

La prima infusione verrà somministrata nell'arco di 60 minuti.

- Il medico la monitorerà attentamente durante la prima infusione.
- Se nel corso della prima infusione lei non manifesta alcuna reazione all'infusione, le infusioni successive verranno somministrate nell'arco di 30 minuti.

Quanto dura il trattamento

Il medico continuerà a somministrarle Tecentriq fino a quando lei non smetterà di trarne beneficio. Il trattamento potrebbe tuttavia essere interrotto qualora gli effetti indesiderati diventino troppo problematici.

Se salta una dose di Tecentriq

Se salta un appuntamento, ne fissi subito uno nuovo. È fondamentale sottoporsi costantemente alle infusioni affinché il trattamento sia pienamente efficace.

Se interrompe il trattamento con Tecentriq

Non interrompa il trattamento con Tecentriq prima di averne parlato con il medico. L'interruzione del trattamento potrebbe infatti porre fine all'effetto del medicinale.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Informi immediatamente il medico se nota la comparsa o il peggioramento di uno qualsiasi degli effetti indesiderati riportati di seguito, che possono svilupparsi settimane o mesi dopo la somministrazione dell'ultima dose. Non cerchi di trattarsi con altri medicinali.

I seguenti effetti indesiderati sono stati segnalati nell'ambito delle sperimentazioni cliniche condotte con Tecentriq:

Molto comuni: possono interessare più di 1 persona su 10

- febbre
- nausea
- vomito
- senso di estrema stanchezza e mancanza di energie (fatigue)
- mancanza di energie
- prurito della pelle
- diarrea

- dolore alle articolazioni
- eruzione cutanea
- perdita di appetito
- respiro corto.

Comuni: possono interessare fino a 1 persona su 10

- infiammazione dei polmoni
- bassi livelli di ossigeno che possono causare respiro corto causati da un'infiammazione dei polmoni (polmonite)
- mal di stomaco
- aumento dei livelli degli enzimi del fegato (come evidenziato dagli esami) - può essere un segno di infiammazione del fegato
- difficoltà a deglutire
- esami del sangue che evidenziano bassi livelli di potassio (ipokaliemia) o sodio (iponatriemia)
- pressione del sangue bassa (ipotensione)
- ipoattività della tiroide (ipotiroidismo)
- reazione allergica (reazione correlata all'infusione o ipersensibilità)
- malattia simil-influenzale
- dolore ai muscoli e alle ossa
- brividi
- iperattività della tiroide (ipertiroidismo)
- infiammazione dell'intestino
- basso numero di piastrine che potrebbe comportare maggiore propensione alla formazione di lividi o al sanguinamento
- naso chiuso (congestione nasale).

Non comuni: possono interessare fino a 1 persona su 100

- infiammazione del fegato
- infiammazione del pancreas
- intorpidimento o paralisi - possono essere segni della sindrome di Guillain-Barré
- infiammazione delle membrane che rivestono il cervello e il midollo spinale
- bassi livelli di ormoni surrenalici
- diabete di tipo 1
- alti livelli di lipasi - possono essere un segno di infiammazione del pancreas (come evidenziato dagli esami del sangue).

Rari: possono interessare fino a 1 persona su 1.000

- infiammazione del muscolo cardiaco
- infiammazione del cervello
- miastenia grave - una malattia che può causare debolezza muscolare
- infiammazione dell'ipofisi, una ghiandola situata alla base del cervello
- alti livelli di amilasi - possono essere un segno di infiammazione del pancreas (come evidenziato dagli esami del sangue).

Se nota la comparsa o il peggioramento di uno qualsiasi degli effetti indesiderati di cui sopra, informi immediatamente il medico.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Appendice V](#). Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Tecentriq

Tecentriq sarà conservato dagli operatori sanitari presso l'ospedale o la clinica. Le informazioni per la conservazione sono le seguenti.

- Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- Non utilizzare questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta del flaconcino dopo "Scad". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.
- Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C). Non congelare.
- Conservare il flaconcino nella confezione esterna per proteggere il medicinale dalla luce.
- La soluzione diluita deve essere conservata per un massimo di 24 ore da 2 °C a 8 °C o 8 ore a temperatura ambiente.
- Non utilizzare se il medicinale è torbido, presenta un cambiamento del colore o contiene particelle.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico o nei rifiuti domestici. L'operatore sanitario getterà i medicinali non più in uso. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Tecentriq

- Il principio attivo è atezolizumab. Ogni ml contiene 60 mg di atezolizumab. Ciascun flaconcino contiene 1.200 mg di atezolizumab (in 20 ml).
- Gli altri ingredienti sono L-istidina, acido acetico glaciale, saccarosio, polisorbato 20 e acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Tecentriq e contenuto della confezione

Tecentriq è un concentrato per soluzione per infusione. È una soluzione limpida, da incolore a leggermente giallastro.

Tecentriq è disponibile in confezioni contenenti 1 flaconcino in vetro.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
D-79639
Grenzach-Wyhlen
Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika

Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Danmark

Roche a/s
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland

Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

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 a/s
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 23 446 800

Malta

(See Ireland)

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Norge

Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich

Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

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

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

United Kingdom

Roche Products Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato a {MM/AAAA}.

Altre fonti di informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell’Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

Le seguenti informazioni sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Istruzioni per la diluizione

Prelevare 20 ml di Tecentriq concentrato dal flaconcino e diluirli nella sacca di infusione da 250 ml in PVC, polietilene (PE) o polietilene contenente cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) soluzione iniettabile. Dopo la diluizione, 1 ml di soluzione contiene circa 4,4 mg di Tecentriq (1.200 mg/270 ml). La sacca deve essere capovolta con cautela per miscelare la soluzione al fine di evitare la formazione di schiuma. Una volta preparata, l'infusione deve essere somministrata immediatamente.

I medicinali per somministrazione parenterale devono essere ispezionati visivamente prima della somministrazione per escludere la presenza di particelle e cambiamento del colore. Se si nota la presenza di particelle o cambiamento del colore, la soluzione non deve essere utilizzata.

Non sono state osservate incompatibilità tra Tecentriq e sacche per somministrazione endovenosa con superfici che entrano a contatto con il prodotto in polivinilcloruro (PVC), polietilene (PE) o poliolefine (PO). Inoltre, non sono state osservate incompatibilità con le membrane dei filtri in linea realizzate in polietersolfone o polisolfone, e con i set per infusione e altri ausili per l'infusione realizzati in PVC, PE, polibutadiene o polietere uretano. L'utilizzo delle membrane dei filtri in linea è facoltativo.

Soluzione diluita

La stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per un periodo non superiore a 24 ore a una temperatura compresa tra 2°C e 8°C o 24 ore a $\leq 30^\circ\text{C}$ dal momento della preparazione.

Da un punto di vista microbiologico, la soluzione per infusione preparata deve essere utilizzata immediatamente. In caso contrario, i tempi e le condizioni di conservazione in uso prima dell'impiego sono di responsabilità dell'utilizzatore e non dovrebbero di norma superare le 24 ore a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C o 8 ore a temperatura ambiente ($\leq 25^\circ\text{C}$).

Modo di somministrazione

Tecentriq è per uso endovenoso. Le infusioni di Tecentriq non devono essere somministrate in bolo (push) endovenoso.

La dose iniziale di Tecentriq deve essere somministrata nell'arco di 60 minuti. Se la prima infusione è tollerata, tutte le infusioni successive possono essere somministrate nell'arco di 30 minuti.

Smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.