

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tecentriq 1200 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un flacon a 20 ml concentrat conține atezolizumab 1200 mg *.

După diluare (vezi pct. 6.6), un ml de soluție conține atezolizumab aproximativ 4,4 mg.

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

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă

Lichid limpede, incolor până la galben pal

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

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

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

Tecentriq în monoterapie este indicat pentru tratamentul neoplasmului bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) local avansat sau metastazat, la pacienți adulți, după tratament anterior cu chimioterapie. Pacienților cu mutații activatoare ale EGFR sau mutații tumorale ALK pozitive trebuie, deasemenea, să li se fi administrat tratament specific, înaintea administrării Tecentriq (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

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

Testarea PD-L1 pentru pacienții având CU

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

Doze

Doza recomandată de Tecentriq este de 1200 mg, administrată prin perfuzie intravenoasă la interval de trei săptămâni.

Durata tratamentului

Se recomandă ca pacienții să fie tratați cu Tecentriq până la pierderea beneficiului clinic (vezi pct. 5.1) sau până când toxicitatea devine imposibil de gestionat.

Doze întârziate sau omise

Dacă o doză de Tecentriq planificată este omisă, aceasta trebuie administrată cât mai curând posibil; nu se așteaptă până la următoarea doză planificată. Planificarea administrării trebuie modificată pentru a menține un interval de 3 săptămâni între doze.

Modificările dozei pe durata tratamentului

Nu se recomandă reduceri ale dozei de Tecentriq.

Doze întârziate sau întreruperea administrării dozei (vezi, de asemenea, pct. 4.4 și 4.8)

Tabelul 1: Recomandări privind modificarea dozei pentru Tecentriq

Reacții adverse mediate imun	Severitate	Modificarea tratamentului
Pneumonită	Grad 2	Se amână administrarea Tecentriq Tratamentul poate fi reluat când evenimentul se ameliorează până la Gradul 0 sau Gradul 1, într-un interval de 12 săptămâni și corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg prednison sau echivalent pe zi
	Grad 3 sau 4	Se oprește definitiv tratamentul cu Tecentriq
Hepatită	Grad 2: (ALT sau AST > 3 până la $5 \times$ limita superioară a valorilor normale [LSVN]) <i>sau</i> bilirubina serică $> 1,5$ până la $3 \times$ LSVN)	Se amână administrarea Tecentriq Tratamentul poate fi reluat când evenimentul se ameliorează până la gradul 0 sau gradul 1, într-un interval de 12 săptămâni și corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg prednison sau echivalent pe zi
	Grad 3 sau 4: (ALT sau AST $> 5 \times$ LSVN) <i>sau</i> bilirubina serică $> 3 \times$ LSVN)	Se întrerupe definitiv tratamentul cu Tecentriq
Colită	Diaree de grad 2 sau 3 (creștere de ≥ 4 scaune/zi peste numărul inițial) <i>sau</i> Colită simptomatică	Se amână administrarea Tecentriq Tratamentul poate fi reluat când evenimentul se ameliorează până la gradul 0 sau gradul 1, într-un interval de 12 săptămâni și corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg prednison sau echivalent pe zi

Reacții adverse mediate imun	Severitate	Modificarea tratamentului
	Diaree sau colită de grad 4 (pune viața în pericol; este indicată intervenția de urgență)	Se întrerupe definitiv tratamentul cu Tecentriq
Hipotiroidism or hipertiroidism	Simptomatic	Se amână administrarea Tecentriq <i><u>Hipotiroidism:</u></i> Tratamentul poate fi reluat când simptomele sunt controlate cu terapie de substituție hormonală și concentrațiile TSH scad <i><u>Hipertiroidism:</u></i> Tratamentul poate fi reluat când simptomele sunt controlate cu un medicament antitiroidian și funcția tiroidiană se îmbunătățește
Insuficiență suprarenală	Simptomatică	Se amână administrarea Tecentriq Tratamentul poate fi reluat când simptomele se ameliorează până la gradul 0 sau gradul 1, într-un interval de 12 săptămâni și corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg prednison sau echivalent pe zi și pacientul este stabil sub terapie de substituție
Hipofizită	Grad 2 sau 3	Se amână administrarea Tecentriq Tratamentul poate fi reluat când simptomele se ameliorează până la gradul 0 sau gradul 1, într-un interval de 12 săptămâni și corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg prednison sau echivalent pe zi și pacientul este stabil sub terapie de substituție
	Grad 4	Se oprește definitiv tratamentul cu Tecentriq
Diabet zaharat de tip 1	Hiperglicemie de grad 3 sau 4 (în condiții de repaus alimentar > 250 mg/dl sau 13,9 mmol/l)	Se amână administrarea Tecentriq Tratamentul poate fi reluat după obținerea controlului metabolic prin terapie de substituție cu insulină
Reacții asociate perfuziei	Grad 1 sau 2	Se scade viteza de perfuzare sau se întrerupe perfuzia. Tratamentul poate fi reluat când evenimentul s-a remis
	Grad 3 sau 4	Se oprește definitiv tratamentul cu Tecentriq
Erupții cutanate tranzitorii	Grad 3	Se amână administrarea Tecentriq Tratamentul poate fi reluat când erupția cutanată tranzitorie s-a remis și corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg prednison sau echivalent pe zi

Reacții adverse mediate imun	Severitate	Modificarea tratamentului
	Grad 4	Se oprește definitiv tratamentul cu Tecentriq
Sindrom miastenic/miastenia gravis, sindrom Guillain-Barré și meningoencefalită	Toate gradele	Se oprește definitiv tratamentul cu Tecentriq
Pancreatită	Concentrații serice crescute, de grad 3 sau 4, ale amilazei sau lipazei (> 2 x LSVN) sau pancreatită de grad 2 sau 3	Se amână administrarea Tecentriq Tratamentul poate fi reluat când concentrațiile serice ale amilazei și lipazei se îmbunătățesc până la gradul 0 sau gradul 1, într-un interval de 12 săptămâni sau simptomele de pancreatită s-au remis și corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg prednison sau echivalent pe zi
	Pancreatită de grad 4 sau orice grad de pancreatită recurentă	Se oprește definitiv tratamentul cu Tecentriq
Miocardită	Grad 2	Se amână administrarea Tecentriq Tratamentul poate fi reluat când simptomele se ameliorează până la gradul 0 sau gradul 1, într-un interval de 12 săptămâni și corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg prednison sau echivalent pe zi
	Grad 3 și 4	Se oprește definitiv tratamentul cu Tecentriq
Alte reacții adverse mediate imun	Grad 2 sau grad 3	Se amână până ce reacțiile adverse se ameliorează până la gradul 0-1, într-un interval de 12 săptămâni și corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg prednison sau echivalent pe zi
	Grad 4 sau grad 3 recurent	Se oprește definitiv tratamentul cu Tecentriq (cu excepția endocrinopatiilor care sunt controlate prin tratament de substituție hormonală)

Notă: Gradele de toxicitate sunt în conformitate cu Criteriile de Terminologie Comună pentru Evenimente Adverse ale Institutului Național de Cancer versiunea 4.0 (NCI-CTCAE v4).

Pacienților tratați cu Tecentriq trebuie să li se înmâneze Cardul de avertizare pentru pacient și să li se aducă la cunoștință riscurile administrării Tecentriq (vezi, de asemenea, prospectul).

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Tecentriq la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Pacienți vârstnici

Pe baza unei analize de farmacocinetică populațională, nu este necesară ajustarea dozelor de Tecentriq la pacienții cu vârsta ≥ 65 ani.

Insuficiență renală

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

Insuficiență hepatică

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

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

Pacienții cu status de performanță ECOG ≥ 2 au fost excluși din studiile clinice efectuate pentru indicația de NSCLC și din studiile cu indicație de terapie de linia a 2-a pentru CU (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Mod de administrare

Tecentriq este destinat administrării intravenoase. Perfuzia nu trebuie administrată intravenos rapid sau în bolus intravenos.

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

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

4.3 Contraindicații

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

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

În scopul îmbunătățirii trasabilității medicamentelor biologice, denumirea comercială și seria de fabricație a medicamentului administrat trebuie înregistrată clar (sau menționată) în fișa pacientului.

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

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

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

Pneumonită mediată-imun

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

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

Hepatită mediată-imun

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

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

Tratamentul cu atezolizumab trebuie amânat dacă valorile crescute ale evenimentelor de grad 2 (valorile serice ale ALT sau AST $>$ 3 până la 5 x LSVN sau ale bilirubinei $>$ 1,5 până 3 x LSVN) persistă mai mult de 5 până la 7 zile și trebuie inițiat tratamentul cu prednison în doză de 1 până la 2 mg/kg pe zi sau echivalent. În cazul în care evenimentul se ameliorează până la un grad \leq 1, corticoterapia trebuie scăzută treptat pe parcursul a \geq 1 lună.

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

Colită mediată-imun

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

Tratamentul cu atezolizumab trebuie amânat în cazul diareei de grad 2 sau 3 (creștere de \geq 4 scaune/zi peste numărul inițial) sau al colitei (simptomatică). Trebuie inițiat tratamentul cu prednison în doză de 1-2 mg/kg și zi sau echivalent în cazul diareei sau colitei de grad 2, dacă simptomele persistă $>$ 5 zile sau dacă reapar. Trebuie inițiată corticoterapia administrată intravenos (1-2 mg/kg și zi de metilprednisolon sau echivalent) în cazul diareei sau colitei de grad 3. Imediat ce simptomele se ameliorează, trebuie început tratamentul cu prednison în doză de 1-2 mg/kg și zi sau echivalent. Dacă simptomele se ameliorează la un grad \leq 1, corticoterapia trebuie scăzută treptat pe parcursul a \geq 1 lună. Tratamentul cu atezolizumab poate fi reluat dacă evenimentul se ameliorează până la un grad \leq 1 într-un interval de 12 săptămâni și corticoterapia a fost redusă până la \leq 10 mg prednison sau echivalent pe zi. Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv în cazul diareei sau colitei de grad 4 (pune viața în pericol; este indicată intervenție de urgență).

Endocrinopatii mediate-imun

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

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

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

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

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

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

Meningoencefalită mediată-imun

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

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

Neuropatie mediată-imun

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

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

Pancreatită mediată-imun

În studiile clinice, s-a observat pancreatită, incluzând creșterea valorilor serice ale amilazei și lipazei, în asociere cu atezolizumab (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați atent pentru apariția semnelor și simptomelor sugestive de pancreatită acută.

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

Miocardită mediată-imun

În studiile clinice, s-a observat miocardită, în asociere cu atezolizumab (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția semnelor și simptomelor de miocardită.

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

Reacții asociate perfuziei

Reacțiile asociate perfuziei au fost observate în studiile clinice cu atezolizumab (vezi pct. 4.8). Viteza de perfuzare trebuie redusă sau tratamentul trebuie întrerupt la pacienții cu reacții de grad 1 sau 2. Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv la pacienții cu reacții asociate perfuziei de grad 3 sau 4. Pacienții cu reacții asociate perfuziei de grad 1 sau 2 pot continua tratamentul cu atezolizumab sub monitorizare atentă; poate fi luată în considerare premedicația cu antipiretic și antihistaminice.

Pacienți excluși din studiile clinice

Au fost excluși din studiile clinice pacienții cu următoarele afecțiuni: boală autoimună în antecedente, pneumonită în antecedente, metastaze cerebrale active, infecție cu HIV, hepatită B sau hepatită C. Pacienții cărora li s-a administrat un vaccin cu virus viu atenuat în ultimele 28 zile înainte de înrolare, medicamente imunostimulatoare pe cale sistemică în ultimele 4 săptămâni sau medicamente imunosupresoare pe cale sistemică în ultimele 2 săptămâni înainte de înrolarea în studiu au fost excluși din studiile clinice.

Au fost excluși pacienții cu status de performanță ≥ 2 la momentul inițial (cu excepția cohorței 1 a studiului GO29293 [IMvigor210] în care au fost înrolați pacienți cu carcinom urotelial care nu erau eligibili pentru tratamentul cu cisplatină și în care a fost permis un status de performanță ≥ 2 la momentul inițial) (vezi pct. 5.1).

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

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

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

Cardul de avertizare pentru pacient

Toți medicii care prescriu Tecentriq trebuie să fie familiarizați cu Informațiile pentru medic și recomandările privind conduita terapeutică. Medicul prescriptor trebuie să discute cu pacientul riscurile terapiei cu Tecentriq. Pacientului i se va înmâna Cardul de avertizare pentru pacient și i se va recomanda să îl aibă întotdeauna asupra sa.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

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

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

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul și timp de 5 luni după tratamentul cu atezolizumab.

Sarcina

Nu există date provenite din utilizarea atezolizumab la femeile gravide. Nu s-au efectuat studii cu atezolizumab privind dezvoltarea și funcția de reproducere. Studiile la animale efectuate la modele murine de sarcină au evidențiat că inhibarea căii PD-L1/PD-1 poate duce la respingerea mediată imun a fătului în dezvoltare, provocând deces fetal (vezi pct. 5.3). Aceste rezultate indică un risc potențial, pe baza mecanismului de acțiune, sugerând că administrarea atezolizumab în timpul sarcinii poate avea efecte dăunătoare asupra fătului, incluzând rate crescute de avort și naștere de feți decedați. Este cunoscut faptul că imunoglobulinele umane G1 (IgG1) traversează placenta, iar atezolizumab este o IgG1; prin urmare, este posibil ca atezolizumab să se transmită de la mamă la fătul în dezvoltare. Atezolizumab nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care starea clinică a femeii impune tratament cu atezolizumab.

Alăptarea

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

de a întrerupe tratamentul cu Tecentriq, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

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

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

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

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Siguranța Tecentriq se bazează pe datele cumulate de la 2160 pacienți cu CU metastazat și NSCLC metastazat. Cele mai frecvente reacții adverse au fost fatigabilitate (35,4%), scădere a apetitului alimentar (25,5%), greață (22,9%), dispnee (21,8%), diaree (18,6%), erupții cutanate tranzitorii (18,6%), febră (18,3%), vărsături (15,0%), artralgie (14,2%), astenie (13,8%) și prurit (11,3%).

Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse (RA) sunt enumerate mai jos în funcție de clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe (ASO) și în funcție de frecvență. Au fost utilizate următoarele categorii de frecvențe: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 2: Rezumatul reacțiilor adverse apărute la pacienți tratați cu Tecentriq în studiile clinice

Tulburări hematologice și limfatice	
Frecvente	trombocitopenie
Tulburări ale sistemului imunitar	
Frecvente	hipersensibilitate
Tulburări endocrine	
Frecvente	hipotiroidism ^a , hipertiroidism ^b
Mai puțin frecvente	diabet zaharat ^c , insuficiență suprarenală ^d
Rare	hipofizită
Tulburări metabolice și de nutriție	
Foarte frecvente	scădere a apetitului alimentar
Frecvente	hipopotasemie, hiponatremie
Tulburări ale sistemului nervos	
Mai puțin frecvente	sindrom Guillain-Barré ^e , meningită neinfecțioasă ^f
Rare	encefalită neinfecțioasă ^g , sindrom miastenic ^h
Tulburări cardiace	
Rare	miocardită ^h
Tulburări vasculare	
Frecvente	hipotensiune arterială
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Foarte frecvente	dispnee
Frecvente	pneumonie ⁱ , hipoxie, congestie nazală
Tulburări gastro-intestinale	
Foarte frecvente	greață, vărsături, diaree
Frecvente	durere abdominală, colită ^l , disfagie
Mai puțin frecvente	pancreatită ^k , creștere a valorii plasmaticice a lipazei
Rare	creștere a valorii plasmaticice a amilazei
Tulburări hepatobiliare	
Frecvente	creștere a valorii plasmaticice a AST, creștere a valorii plasmaticice a ALT
Mai puțin frecvente	hepatită ^l
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Foarte frecvente	erupții cutanate tranzitorii ^m , prurit
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Foarte frecvente	artralgie
Frecvente	durere musculo-scheletică

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Foarte frecvente	febră, fatigabilitate, astenie
Frecvente	reacție asociată perfuziei, simptome asemănătoare gripei, frisoane

^a Include raportările de hipotiroidism, valori serice crescute ale hormonului de stimulare tiroidiană, tiroidită, valori serice scăzute ale hormonului de stimulare tiroidiană, mixedem, valori anormale ale testelor funcției tiroidiene, tiroidită acută, valori scăzute ale tiroxinei.

^b Include raportările de hipertiroidism, valori serice crescute ale hormonului de stimulare tiroidiană, tiroidită, valori serice scăzute ale hormonului de stimulare tiroidiană, oftalmopatie endocrină, exoftalmie, valori anormale ale testelor funcției tiroidiene, tiroidită acută, valori scăzute ale tiroxinei.

^c Include raportările de diabet zaharat și diabet zaharat tip 1.

^d Include raportările de insuficiență suprarenală, insuficiență suprarenală primară și boală Addison.

^e Include raportările de sindrom Guillain-Barré și polineuropatie demielinizantă.

^f Include raportările de meningită.

^g Include raportările de encefalită.

^h Raportate în studii clinice, altele decât cele la pacienți cu CU metastazat și NSCLC metastazat. Frecvența se bazează pe expunerea a 8000 pacienți în toate studiile clinice cu atezolizumab.

ⁱ Include raportările de pneumonită, infiltrare pulmonară, bronșiolită, boală pulmonară interstițială, pneumonită de iradiere.

^j Include raportările de colită, colită autoimună, colită ischemică, colită microscopică.

^k Include raportările de pancreatită și pancreatită acută.

^l Include raportările de hepatită autoimună, hepatită, hepatită acută.

^m Include raportările de acnee, eczemă, eritem, eritem al pleoapei, eritem polimorf, erupții cutanate exfoliative, erupții cutanate ale pleoapei, foliculită, furunculoză, dermatită, dermatită acneiformă, dermatită alergică, dermatită buloasă, dermatită exfoliativă, erupție indusă de medicament, sindrom de eritrodisestezie palmo-plantară, erupții cutanate tranzitorii, erupții cutanate eritematoase, erupții cutanate generalizate, erupții cutanate maculare, erupții cutanate maculo-papuloase, erupții cutanate papuloase, erupții cutanate papulo-scuamoase, erupții cutanate pruriginoase, erupții cutanate pustuloase, dermatită seboreică, exfoliere cutanată, toxicitate cutanată, ulcer cutanat, erupție cutanată toxică.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Datele de mai jos reflectă expunerea la atezolizumab în studiile clinice pentru reacțiile adverse semnificative clinic (vezi pct. 5.1). Recomandările privind conduita terapeutică pentru aceste reacții adverse sunt descrise la pct. 4.2 și 4.4.

Pneumonită mediată-imun

Pneumonita a survenit la 3,1% (68/2160) dintre pacienții tratați cu atezolizumab pentru CU metastazat și NSCLC metastazat. Dintre cei 68 pacienți, unul a prezentat un eveniment letal. Timpul median până la debut a fost de 3,5 luni (interval 3 zile până la 20,5 luni). Durata mediană a fost de 1,5 luni (interval 0 zile până la 15,1+ luni; + denotă o valoare cenzurată). Pneumonita a dus la oprirea tratamentului cu atezolizumab la 10 (0,5%) pacienți. Pneumonita care a necesitat administrarea de corticoterapie a survenit la 1,6% (34/2160) dintre pacienții tratați cu atezolizumab.

Hepatită mediată-imun

Hepatita a survenit la 0,3% (7/2160) dintre pacienții tratați cu atezolizumab pentru CU metastazat și NSCLC metastazat. Timpul median până la debut a fost de 1,1 luni (interval 9 zile până la 7,9 luni). Durata mediană a fost de 1 lună (interval 9 zile până la 1,9+ luni; + denotă o valoare cenzurată). Hepatita a dus la oprirea tratamentului cu atezolizumab la 2 (< 0,1%) pacienți. Hepatita care a necesitat administrarea de corticoterapie a survenit la 0,2% (5/2160) dintre pacienții tratați cu atezolizumab.

Colită mediată-imun

Colita a survenit la 1,1% (23/2160) dintre pacienții tratați cu atezolizumab pentru CU metastazat și NSCLC metastazat. Timpul median până la debut a fost de 4 luni (interval 15 zile până la 15,2 luni). Durata mediană a fost de 1,4 luni (interval 3 zile până la 17,8+ luni; + denotă o valoare cenzurată). Colita a dus la oprirea tratamentului cu atezolizumab la 5 (0,2%) pacienți. Colita care a necesitat administrarea de corticoterapie a survenit la 0,5% (10/2160) dintre pacienții tratați cu atezolizumab.

Endocrinopatii mediate-imun

Hipotiroidismul a survenit la 4,7% (101/2160) dintre pacienții tratați cu atezolizumab pentru CU metastazat și NSCLC metastazat. Timpul median până la debut a fost de 5,5 luni (interval 15 zile până la 31,3 luni). Hipertiroidismul a survenit la 1,7% (36/2160) dintre pacienții tratați cu atezolizumab pentru CU metastazat și NSCLC. Timpul median până la debut a fost de 3,5 luni (interval 21 zile până la 31,3 luni).

Insuficiența suprarenală a survenit la 0,3% (7/2160) dintre pacienții tratați cu atezolizumab pentru CU metastazat și NSCLC metastazat. Timpul median până la debut a fost de 5,7 luni (interval: 3 zile până la 19 luni). Insuficiența suprarenală care a necesitat administrarea de corticoterapie a survenit la 0,3% (6/2160) dintre pacienții tratați cu atezolizumab.

Hipofizita a survenit la < 0,1% (1/2160) dintre pacienții tratați cu atezolizumab pentru CU metastazat și NSCLC metastazat. Timpul până la debut pentru acest pacient a fost de 13,7 luni.

Diabetul zaharat a survenit la 0,3% (6/2160) dintre pacienții tratați cu atezolizumab pentru CU metastazat și NSCLC metastazat. Timpul median până la debut a fost de 3 zile până la 6,5 luni. Diabetul zaharat a dus la oprirea tratamentului cu atezolizumab la 1 (<0,1%) pacient.

Meningoencefalită mediată-imun

Meningita a survenit la 0,1% (3/2160) dintre pacienții tratați cu atezolizumab pentru CU metastazat și NSCLC metastazat. Timpul median până la debut a fost de 15 până la 16 zile. La toți cei trei pacienți a fost necesară administrarea de corticoterapie și oprirea tratamentului cu atezolizumab.

Encefalita a survenit la <0,1% (2/2160) dintre pacienții care au primit atezolizumab pentru CU metastazat și NSCLC metastazat. Timpul până la debut a fost de 14 și 16 zile. Encefalita a dus la oprirea tratamentului cu atezolizumab la 1 (< 0,1%) pacient. Encefalita care a necesitat administrarea de corticoterapie a survenit la < 0,1% (1/2160) dintre pacienții tratați cu atezolizumab.

Neuropatie mediată-imun

Sindromul Guillain-Barré și polineuropatia demielinizantă au survenit la 0,2% (5/2160) dintre pacienții tratați cu atezolizumab pentru CU metastazat și NSCLC metastazat. Timpul median până la debut a fost de 7 luni (interval: 18 zile până la 8,1 luni). Durata mediană a fost de 4,6 luni (0+ zile până la 8,3+ luni; + denotă o valoare cenzurată). Sindromul Guillain- Barré a dus la oprirea tratamentului cu atezolizumab la 1 pacient (<0,1%). Sindromul Guillain- Barré care a necesitat administrarea de corticoterapie a survenit la <0,1% (2/2160) dintre pacienții tratați cu atezolizumab.

Sindrom miastenic

Miastenia gravis a survenit la < 0,1% (4/6000) dintre pacienții tratați cu atezolizumab în toate studiile clinice pentru multiple tipuri de tumori. Timpul până la debut a variat între 20 zile și 4 luni. Tratamentul cu atezolizumab a fost oprit la toți cei patru pacienți. Sindromul miastenic/miastenia gravis care a necesitat administrarea de corticoterapie a survenit la < 0,1% (3/6000) dintre pacienții tratați cu atezolizumab.

Pancreatită mediată-imun

Pancreatita, incluzând creșterea valorilor serice ale amilazei și lipazei, a survenit la 0,5% (10/2160) dintre pacienții tratați cu atezolizumab pentru CU metastazat și NSCLC metastazat. Timpul median până la debut a fost de 5,5 luni (interval: 9 zile până la 16,9 luni). Durata mediană a fost de 19 zile (interval: 3 zile până la 11,2+ luni; + denotă o valoare cenzurată). Pancreatita care a necesitat administrarea de corticoterapie a survenit la <0,1% (2/2160) dintre pacienții tratați cu atezolizumab.

Miocardită mediată-imun

Miocardita a survenit la < 0,1% (2/8000) dintre pacienții tratați cu atezolizumab în toate studiile clinice pentru multiple tipuri de tumori. Timpul până la debut a variat între 18 și 33 zile. Ambii pacienți au necesitat corticoterapie și întreruperea tratamentului cu atezolizumab.

Imunogenitate

În studiul IMvigor210, 43,9% dintre pacienți au avut rezultate pozitive la testarea pentru anticorpi anti-atezolizumab (AAT) la unul sau mai multe momente de evaluare după administrarea dozei. În studiul OAK (GO28915), rata de apariție a AAT în urma administrării tratamentului a fost 30,4%. În general, pozitivitatea pentru AAT a părut să nu aibă un impact semnificativ clinic asupra farmacocineticii, eficacității și siguranței.

Nu sunt disponibile date pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la orice posibil efect al anticorpilor neutralizanți.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

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

4.9 Supradozaj

Nu sunt disponibile informații privind supradozajul cu atezolizumab.

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

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Agenți antineoplazici, anticorpi monoclonali, codul ATC: încă nealocat

Mecanism de acțiune

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

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

Eficacitate clinică și siguranță

Durata tratamentului

În cazul pacienților care nu au fost tratați anterior, tratamentul cu Tecentriq a fost permis până la progresia bolii.

În cazul pacienților care au fost tratați anterior în studiile clinice pivot, tratamentul cu Tecentriq a fost permis până la pierderea beneficiului clinic, așa cum a fost definit acesta, pe baza următoarelor criterii:

- Absența simptomelor și semnelor (incluzând agravarea valorilor parametrilor de laborator [de exemplu, hipercalcemie nou apărută sau agravată]) indicând progresia inechivocă a bolii
- Nicio scădere a scorului de performanță ECOG

- Absența progresiei tumorale în localizările anatomiche critice (de exemplu, boală leptomeningeală) care nu pot fi abordate cu ușurință și stabilizate prin intervenții medicale permise prin protocol înainte de administrarea repetată a dozelor
- Dovada beneficiului clinic, evaluat de către investigator

Carcinomul urotelial

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

Un studiu clinic de fază III, deschis, multicentric, internațional, randomizat (IMvigor211) a fost efectuat pentru a evalua eficacitatea și siguranța atezolizumab, comparativ cu chimioterapia (vinflunină, docetaxel sau paclitaxel la alegerea investigatorului) la pacienți cu CU local avansat sau metastazat, care au avut progresie pe durata tratamentului sau după o cură de tratament pe bază de săruri de platină. Din acest studiu au fost excluși pacienții care aveau antecedente de boală autoimună; metastaze cerebrale active sau dependente de corticoterapie; administrare de vaccin cu virus viu atenuat în ultimele 28 zile înainte de înrolare; și administrare sistemică de medicamente imunostimulatoare într-un interval de 4 săptămâni sau administrare sistemică de medicamente imunosupresoare într-un interval de 2 săptămâni înainte de înrolare. Evaluările tumorale au fost efectuate la fiecare 9 săptămâni în primele 54 săptămâni și la fiecare 12 săptămâni după aceea. Au fost evaluate prospectiv specimene de țesut tumoral pentru a testa expresia PD-L1 la nivelul celulelor imune care infiltrază tumora (CI), iar rezultatele au fost utilizate pentru a defini subgrupurile în funcție de expresia PD-L1 pentru analizele descrise mai jos.

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

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

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

Criteriul principal de evaluare a eficacității în cadrul studiului IMvigor211 a fost supraviețuirea generală (SG). Criteriile secundare de evaluare a eficacității, așa cum a fost evaluată de către

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

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

Tabelul 3: Rezumatul datelor privind eficacitatea la toți pacienții eligibili netestați din cadrul studiului IMvigor211

Criteriul de evaluare a eficacității	Atezolizumab (n = 467)	Chimioterapie (n = 464)
Criteriul principal de evaluare a eficacității		
SG		
Număr de decese (%)	324 (69,4%)	350 (75,4%)
Timp median până la evenimente (luni)	8,6	8,0
Î 95%	7,8; 9,6	7,2; 8,6
Raport de risc stratificat [‡] (Î 95%)	0,85 (0,73; 0,99)	
Valoarea p**	0,0378	
SG la 12 luni (%)*	39,2%	32,4%
Criterii secundare și exploratorii		
SFP evaluată de către investigator (RECIST v1.1)		
Număr de evenimente (%)	407 (87,2%)	410 (88,4%)
Durata mediană a SFP (luni)	2,1	4,0
Î 95%	2,1; 2,2	3,4; 4,2
Raport de risc stratificat (Î 95%)	1.10 (0,95, 1,26)	
RRO evaluat de către investigator (RECIST v1.1)		
	n = 462	n = 461
Număr de pacienți confirmați cu răspuns (%)	62 (13,4%)	62 (13,4%)
Î 95%	10,45; 16,87	10,47; 16,91
Număr de pacienți cu răspuns complet (%)	16 (3,5%)	16 (3,5%)
Număr de pacienți cu răspuns parțial (%)	46 (10,0%)	46 (10,0%)
Număr de boli stabile (%)	92 (19,9%)	162 (35,1%)
DR evaluată de către investigator (RECIST v1.1)		
	n = 62	n = 62
Valoarea mediană în luni ***	21,7	7,4
Î 95%	13,0; 21,7	6,1; 10,3

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

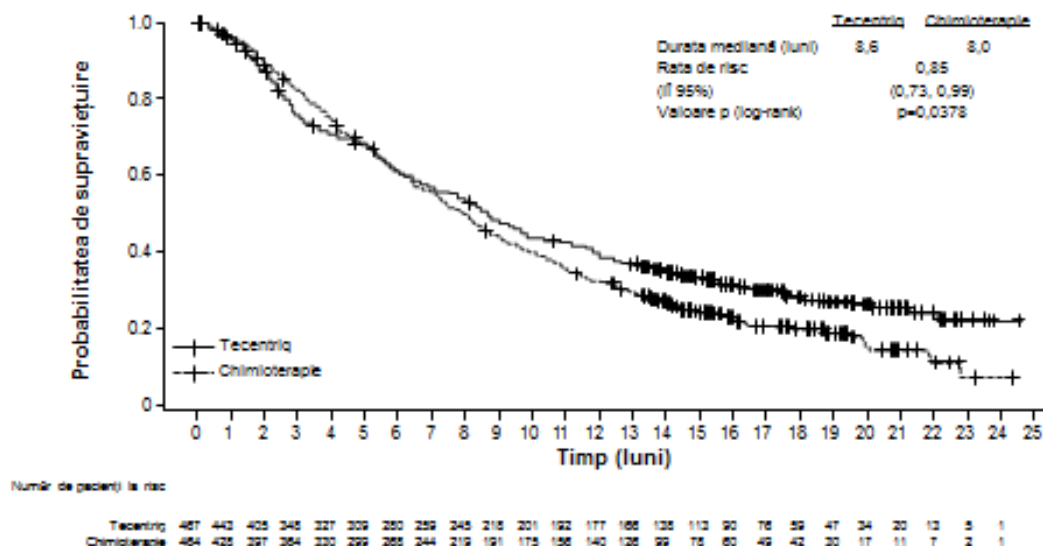
* Pe baza estimării estimării Kaplan-Meier

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

** Pe baza testului stratificat log-rank; furnizat numai în scop descriptiv; conform analizei ierarhice specificată anterior, valoarea p pentru analiza SG la populația alcătuită din toți pacienții eligibili netestați nu poate fi considerată semnificativă statistic.

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

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



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

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

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

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

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

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

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

A fost efectuată o analiză actualizată cu o durată mediană de urmărire a supraviețuirii de 17,2 luni pentru cohorta 1, care este prezentată rezumativ în Tabelul 4. Mediana DR nu a fost atinsă în niciunul dintre subgrupurile cu expresie PD-L1 și nici la toți pacienții eligibili netestați.

Tabelul 4: Rezumatul datelor actualizate privind eficacitatea (cohorta 1 a studiului IMvigor210)

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

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

În cohorta 2, criteriile coprinicipale de evaluare a eficacității au fost reprezentate de RRO confirmată, așa cum a fost evaluată de către IRF utilizând criteriile RECIST v.1.1 și RRO evaluată de către investigator conform criteriilor RECIST modificate (mRECIST). Aceasta a inclus 310 pacienți tratați cu atezolizumab 1200 mg administrat în perfuzie intravenoasă la interval de 3 săptămâni, până la pierderea beneficiului clinic. Analiza primară a cohortei 2 a fost efectuată când toți pacienții au avut

cel puțin 24 săptămâni de urmărire. Studiul a atins obiectivele coprincipale în cohorta 2, demonstrând RRO semnificative statistic, evaluate de IRF conform RECIST v1.1 și evaluate de investigator conform mRECIST, comparativ cu rata de răspuns prespecificată de 10% din grupul de control istoric

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

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

Pe baza unei recomandări din partea Comitetului de Monitorizare Independentă a Datelor (CMID), ca urmare a unei revizuirii timpurii a datelor legate de supraviețuire, înrolarea de pacienților în brațul de tratament cu atezolizumab în monoterapie, ale căror tumori au o expresie scăzută a PD-L1 (mai puțin de 5% colorație pozitivă a celulelor imune pentru PD-L1 prin imunohistochimie), a fost oprită după ce s-a observat scăderea generală a ratei de supraviețuire pentru acest subgrup. CMID nu a recomandat nicio modificare de terapie pentru pacienții care fuseseră deja randomizați și primeau tratament pe ramura de monoterapie. Nu s-au recomandat alte modificări.

Cancerul bronho-pulmonar altul decât cu celule mici

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

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

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

Atezolizumab a fost administrat în doză fixă de 1200 mg prin perfuzie intravenoasă la interval de 3 săptămâni. Nu a fost permisă reducerea dozei. Pacienții au fost tratați până la pierderea beneficiului clinic, așa cum a fost evaluat de către investigator. Docetaxel a fost administrat în doză de 75 mg/m² prin perfuzie intravenoasă în ziua 1 a fiecărui ciclu de 3 săptămâni, până la progresia bolii. Pentru toți

pacienții tratați, durata mediană a tratamentului a fost de 2,1 luni pentru pacienții din brațul tratat cu docetaxel și de 3,4 luni pentru cei din brațul tratat cu atezolizumab.

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

Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost SG. Rezultatele principale ale acestui studiu cu o durată mediană de urmărire a supraviețuirii de 21 luni sunt prezentate rezumativ în Tabelul 5. Curbele Kaplan-Meier pentru SG în populația ITT sunt prezentate în Figura 2. Figura 3 rezumă rezultatele SG în subgrupurile ITT și PD-L1, demonstrând beneficiul de SG cu atezolizumab în toate subgrupurile, incluzându-le pe cele cu expresie PD-L1 < 1% la nivelul CT și CI.

Tabelul 5: Rezumatul datelor privind eficacitatea din analiza populațională primară (toți pacienții eligibili netestați)* (OAK)

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

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

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

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

** Pe baza testului log-rank stratificat

*** Pe baza estimărilor Kaplan Meier

Figura 2: Curba Kaplan-Meier pentru supraviețuirea generală în populația vizată de analiza primară (toți subiecții eligibili netestați) (OAK)

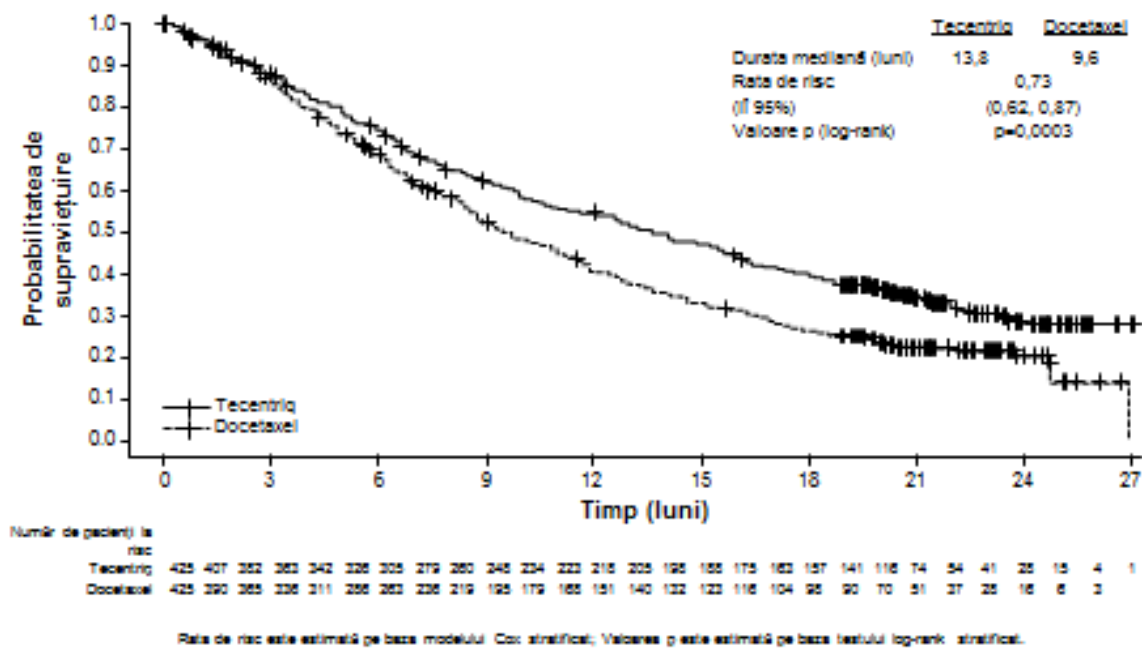
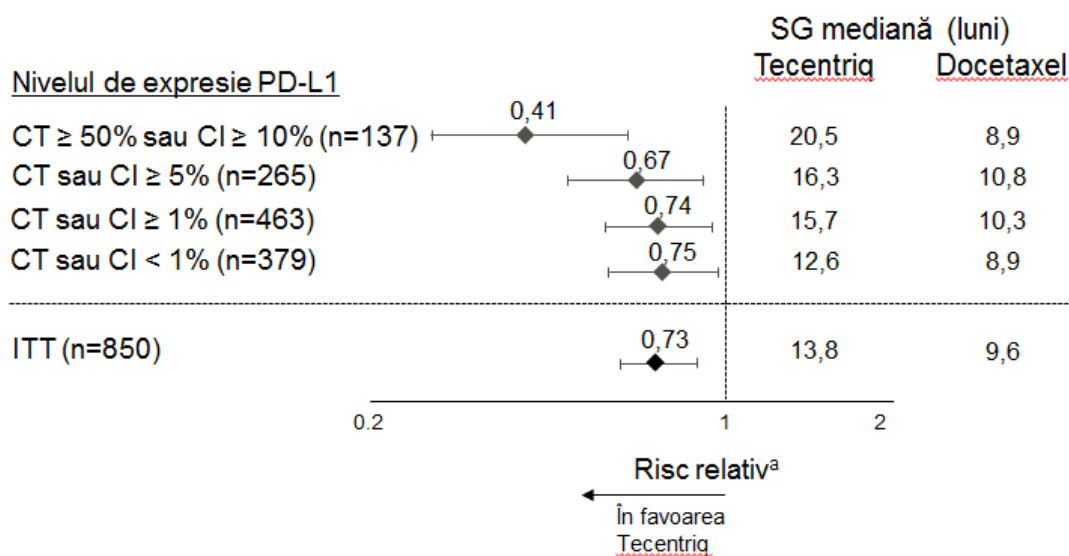


Figura 3: Diagrama supraviețuirii generale în funcție de expresia PD-L1 la nivelul populației vizate de analiza primară (OAK)^a



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

A fost observată o îmbunătățire a SG cu atezolizumab, comparativ cu docetaxel, atât la pacienții cu NSCLC non-scuamos (raport de risc [RR] de 0,73, Î 95%: 0,60; 0,89; SG mediană de 15,6 comparativ cu 11,2 luni pentru atezolizumab și, respectiv, docetaxel), cât și la pacienții cu NSCLC scuamos (RR de 0,73, Î 95%: 0,54; 0,98; SG mediană de 8,9 comparativ cu 7,7 luni pentru atezolizumab și, respectiv, docetaxel). Îmbunătățirea observată a SG a fost demonstrată în mod consecvent în subgrupurile de pacienți, incluzând pacienții cu metastaze cerebrale la momentul inițial (RR de 0,54, Î 95%: 0,31; 0,94; SG mediană de 20,1 luni pentru atezolizumab, comparativ cu 11,9 luni pentru docetaxel) și pacienți care nu au fost niciodată fumători (RR de 0,71, Î 95%: 0,47; 1,08; SG mediană de 16,3 vs. 12,6 luni pentru atezolizumab și, respectiv, docetaxel). Cu toate acestea, pacienții cu mutații EGFR nu au prezentat îmbunătățiri ale SG cu atezolizumab, comparativ cu docetaxel (RR de 1,24, Î 95%: 0,71; 2,18; SG mediană de 10,5 comparativ cu 16,2 luni pentru atezolizumab și, respectiv, docetaxel).

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

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

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

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Tecentriq la toate subgrupele de copii și adolescenți în neoplasmale maligne (cu excepția tumorilor sistemului nervos central, neoplasmelor țesutului hematopoietic sau limfoid) (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Expunerea la atezolizumab a crescut direct proporțional cu doza pentru intervalul de doze cuprins între 1 mg/kg și 20 mg/kg, incluzând doza fixă de 1200 mg administrată la interval de 3 săptămâni. O analiză populațională care a inclus 472 pacienți a descris farmacocinetica atezolizumab pentru intervalul de doze: 1 până la 20 mg/kg, cu un model de dispoziție liniară cu două compartimente, cu eliminare de ordinul întâi. O analiză de farmacocinetică populațională sugerează că starea de echilibru este obținută după 6 până la 9 săptămâni (2 până la 3 cicluri) de administrare în doze repetate. Acumularea sistemică în ceea ce privește aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp, concentrația plasmatică maximă și concentrația plasmatică minimă a fost de 1,91, 1,46 și, respectiv, 2,75 ori.

Absorbție

Atezolizumab se administrează sub formă de perfuzie intravenoasă. Nu s-au efectuat studii privind alte căi de administrare.

Distribuție

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

Metabolizare

Metabolizarea atezolizumab nu a fost studiată direct. Anticorpii sunt eliminați predominant prin catabolism.

Eliminare

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

Grupe speciale de pacienți

Pe baza analizei FC populaționale și a analizei relației expunere-răspuns, vârsta (21-89 ani), regiunea, etnia, insuficiența renală, insuficiența hepatică ușoară, nivelul expresiei PD-L1 sau statusul de performanță ECOG nu au niciun efect asupra farmacocineticii atezolizumab. Greutatea corporală, sexul, statusul pozitiv al AAT, concentrațiile albuminei și încărcătura tumorală au un efect semnificativ statistic, dar nu relevant din punct de vedere clinic asupra farmacocineticii atezolizumab. Nu se recomandă ajustarea dozei.

Vârstnici

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

Copii și adolescenți

Nu s-au efectuat studii pentru a investiga farmacocinetica atezolizumab la copii sau adolescenți.

Insuficiență renală

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

Insuficiență hepatică

Nu s-au efectuat studii speciale cu atezolizumab la pacienți cu insuficiență hepatică. Într-o analiză de farmacocinetică populațională, nu au fost observate diferențe importante clinic în ceea ce privește clearance-ul atezolizumab la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară (bilirubina \leq LSVN și AST $>$ LSVN sau bilirubina $> 1,0 \times$ până la $1,5 \times$ LSVN și orice valoare a AST, n= 71) și funcția hepatică normală (bilirubina și AST \leq LSVN, n= 401). Nu sunt disponibile date la pacienți cu insuficiență hepatică moderată sau severă. Insuficiența hepatică a fost definită pe baza criteriilor de disfuncție hepatică ale Institutului Național de Cancer (NCI) (vezi pct. 4.2). Efectul insuficienței hepatice moderate sau severe (bilirubina $> 1,5 \times$ până la $3 \times$ LSVN și orice valori ale AST sau bilirubina $\geq 3 \times$ LSVN și orice valori ale AST) asupra farmacocineticii atezolizumab nu este cunoscut.

5.3 Date preclinice de siguranță

Carcinogenitate

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

Mutagenitate

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

Fertilitate

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

Teratogenitate

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

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

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

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon nedeschis

3 ani

Soluție diluată

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

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

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C-8°C).

A nu se congela.

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

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

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din sticlă de tip I cu dop din cauciuc butilic, conținând 20 ml soluție.

Cutie cu un flacon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor <și alte instrucțiuni de manipulare>

Tecentriq nu conține niciun conservant antimicrobian și trebuie pregătit de către un profesionist în domeniul sănătății, utilizând o tehnică aseptică.

A nu se agita.

Instrucțiuni privind diluarea

Se extrag din flacon douăzeci ml Tecentriq concentrat și se diluează într-o pungă de perfuzie din PVC, polietilenă (PE) sau poliolefină cu capacitatea de 250 ml conținând soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile. După diluare, un ml din soluție trebuie să conțină aproximativ 4,4 mg Tecentriq (1200 mg/270 ml). Punga trebuie întoarsă ușor pentru a amesteca soluția, astfel încât să se evite formarea spumei. După pregătirea soluției perfuzabile, aceasta trebuie administrată imediat (vezi pct. 6.3).

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

Nu au fost observate incompatibilități între Tecentriq și pungile pentru perfuzie intravenoasă din clorură de polivinil (PVC), polietilenă (PE) sau poliolefină (PO) ale căror suprafețe vin în contact cu medicamentul. În plus, nu au fost observate incompatibilități între membranele filtrului încorporat compus din polietersulfonă sau polisulfonă și seturile de perfuzie și alte instrumente utilizate pentru

perfuzare și compuse din PVC, PE, polibutadienă sau polieteruretan. Utilizarea membranelor filtrului încorporat este opțională.

Eliminarea

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1220/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 21 Septembrie 2017

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

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

ANEXA II

- A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII ȘI RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

**A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL
RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

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

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să depună primul raport periodic actualizat privind siguranța pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

**D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A
MEDICAMENTULUI**

• **Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Înainte lansării Tecentriq în fiecare Stat Membru, deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) va conveni împreună cu autoritatea națională competentă asupra conținutului și formatului unui program educațional, inclusiv asupra canalelor de comunicare, modului de diseminare și asupra altor aspecte ale programului.

Obiectivul principal al programului este de creștere a conștientizării și de furnizare de informații privind semnele și simptomele unora dintre cele mai importante riscuri identificate ale administrării atezolizumab, incluzând afecțiunile mediate imun ca pneumonită, hepatită, colită, hipotiroidism, hipertiroidism, insuficiență suprarenală, hipofizită, diabet zaharat de tip 1, neuropatie, meningoencefalită, pancreatită și reacțiile asociate perfuziei și cum pot fi controlate.

DAPP trebuie să se asigure că în fiecare Stat Membru în care se comercializează Tecentriq, toți profesioniștii din domeniul sănătății și pacienții/persoanele care îi îngrijesc, despre care se anticipează că vor prescrie, elibera sau utiliza Tecentriq, au acces la/vor primi pachetul educațional, care conține:

- Materialul educațional pentru medici
- Cardul de avertizare al pacientului

Materialul educațional pentru medici trebuie să conțină:

- Rezumatul Caracteristicilor Produsului
- Ghid pentru profesioniștii din domeniul sănătății
- **Ghidul pentru profesioniștii din domeniul sănătății** trebuie să includă următoarele elemente cheie:
 - Informații relevante (de exemplu gravitate, severitate, frecvență, timp până la debut, reversibilitatea, dacă este aplicabil) despre următoarele probleme de siguranță asociate utilizării de Tecentriq:
 - Hepatita mediată-imun
 - Pneumonita mediată-imun
 - Colita mediată-imun
 - Pancreatita mediată-imun
 - Endocrinopatii mediate-imun (diabet zaharat tip 1, hipotiroidism, hipertiroidism, insuficiență suprarenală și hipofizită)
 - Neuropatii mediate-imun (sindrom Guillain-Barré, sindrom miastenic/miastenie gravis)
 - Meningoencefalită mediată-imun
 - Miocardită mediată-imun
 - Reacții asociate perfuziei
 - Descrierea semnelor și simptomelor reacțiilor adverse mediate-imun.
 - Detalii cu privire la modul de a reducere la minimum a problemelor de siguranță prin monitorizare și abordare terapeutică adecvată.
 - O atenționare pentru a-i reaminti că trebuie să distribuie Cardul de avertizare al pacientului tuturor pacienților cărora li se administrează tratamentul cu Tecentriq și să-i sfătuiască să-l prezinte oricărui profesionist din domeniul sănătății care l-ar putea trata.
 - O atenționare pentru a-i reaminti că trebuie să informeze pacienții/persoanele care îi îngrijesc despre simptomele reacțiilor adverse mediate-imun și despre importanța de a comunica imediat medicului lor curant dacă acestea apar.

Cardul de avertizare al pacientului trebuie să includă următoarele elemente cheie:

- O scurtă introducere despre atezolizumab (indicații și scopul acestui material)
- Informația că atezolizumab poate provoca reacții adverse grave în timpul sau după terminarea tratamentului, care trebuie tratate imediat.

- Descrierea principalelor semne și simptome ale următoarelor probleme de siguranță și reamintirea importanței de a comunica imediat medicului său curant dacă simptomele apar, persist sau se agravează:
 - Hepatita mediată-imun
 - Pneumonita mediată-imun
 - Colita mediată-imun
 - Pancreatita mediată-imun
 - Endocrinopatii mediate-imun (diabet zaharat de tip 1, hipotiroidism, hipertiroidism, insuficiență suprarenală și hipofizită)
 - Neuropatii mediate-imun (sindrom Guillain-Barré, sindrom miastenic/miastenie gravis)
 - Meningoencefalită mediată-imun
 - Miocardită mediată-imun
 - Reacții asociate perfuziei
- Mesajul de atenționare pentru pacienți privind importanța de a-l contacta imediat pe medicul lor în cazul apariției oricăror semne și simptome dintre cele listate și de a nu încerca să se trateze singuri.
- Importanța purtării permanente a Cardului de avertizare al pacientului și a prezentării acestuia oricărui profesionist din domeniul sănătății care l-ar putea trata.
- Cardul conține, de asemenea, solicitarea de a menționa datele de contact ale medicului și de a include un mesaj de atenționare pentru profesioniștii din domeniul sănătății care tratează pacienții, inclusiv în condiții de urgență, că pacientul este tratat cu Tecentriq.
- **Obligații pentru îndeplinirea măsurilor post-autorizare**

DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descrierea	Data de finalizare
Studiu de eficacitate post-autorizare (SEPA): DAPP trebuie să depună rezultatele finale ale SG din studiul clinic IMvigor210, pentru a evalua ulterior eficacitatea atezolizumab în tratamentul pacienților cu carcinom urotelial local avansat sau metastazat.	Depunerea rezultatelor studiului: 30 Iunie 2019
Studiu de eficacitate post-autorizare (SEPA): DAPP trebuie să depună Raportul final al studiului clinic IMvigor210, pentru a evalua ulterior eficacitatea atezolizumab comparativ cu chimioterapie în linia a doua/a treia de tratament în cazul pacienților cu carcinom urotelial local avansat sau metastazat.	Depunerea rezultatelor studiului: 31 Mai 2019
Studiu de eficacitate post-autorizare (SEPA): DAPP trebuie să depună Raportul final al studiului clinic IMvigor210, pentru a evalua ulterior eficacitatea atezolizumab în monoterapie, comparativ cu atezolizumab plus carboplatină/gemcitabină, comparativ cu placebo plus cisplatină/gemcitabină în cazul pacienților cu carcinom urotelial local avansat sau metastazat care sunt considerați neeligibili și eligibili pentru tratamentul cu săruri de platină.	Depunerea rezultatelor studiului: 31 Iulie 2021

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Tecentriq 1200 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă
atezolizumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Un flacon a 20 ml concentrat conține atezolizumab 1200 mg.
După diluare, 1 ml soluție conține atezolizumab aproximativ 4,4 g.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: L-histidină, acid acetic glacial, sucroză, polisorbit 20, apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă
1200 mg/20 ml
1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare
Pentru administrare intravenoasă după diluare

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

A nu se agita flaconul.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider

A nu se congela

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

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1220/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:

SN:

NN:

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Tecentriq 1200 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă
atezolizumab
Administrare intravenoasă

2. MODUL DE ADMINISTRARE

Pentru administrare intravenoasă după diluare

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1200 mg/20 ml

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Tecentriq 1200 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă
atezolizumab

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a vi se administra acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct.4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Tecentriq și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Tecentriq
3. Cum se administrează Tecentriq
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Tecentriq
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Tecentriq și pentru ce se utilizează

Ce este Tecentriq

Tecentriq este un medicament împotriva cancerului care conține substanța activă atezolizumab. Aceasta aparține unui grup de medicamente numit anticorpi monoclonali. Anticorpul monoclonal este un tip de proteină conceput să recunoască și să atace o țintă specifică din organismul dumneavoastră.

Pentru ce se utilizează Tecentriq

Tecentriq se utilizează în tratamentul adulților cu:

- un tip de cancer care afectează vezica și aparatul urinar, numit carcinom urotelial. Acesta se utilizează atunci când acest cancer:
 - s-a răspândit în alte părți ale organismului
 - revine după tratament anterior
 - sau dacă nu puteți fi tratat cu cisplatină, și medicul dumneavoastră a testat cancerul dumneavoastră și a găsit niveluri ridicate ale unei proteine specifice din corp, numită lingandul 1, cu rol în controlul morții celulare programate (PD-L1).
- un tip de cancer care afectează plămâni, numit cancer bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici. Acesta se utilizează atunci când acest cancer:
 - s-a răspândit în alte părți ale organismului
 - revine după tratament anterior.

Cum acționează Tecentriq

Tecentriq acționează prin atașarea de o proteină specifică din organismul dumneavoastră numită receptorul 1 cu rol în controlul morții celulare programate (PD-L1). Această proteină inhibă sistemul imunitar al organismului (apărare), protejând astfel celulele canceroase de atacul celulelor imune. Prin atașarea de proteină, Tecentriq ajută sistemul imunitar să lupte împotriva cancerului.

2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Tecentriq

Nu trebuie să vi se administreze Tecentriq dacă:

- sunteți alergic la atezolizumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la pct. 6).

Dacă nu sunteți sigur, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale înainte să vi se administreze Tecentriq.

Atenționări și precauții

Înainte să vi se administreze Tecentriq, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei în cazul în care:

- aveți o boală autoimună (o afecțiune în care organismul atacă celulele proprii)
- cancerul de care suferiți s-a răspândit la nivelul creierului
- aveți orice antecedente de inflamație la nivelul plămânilor (numită pneumonită)
- aveți sau ați avut infecție cronică virală a ficatului, incluzând hepatită B (VHB) sau hepatită C (VHC)
- aveți infecție cu virusul imunodeficienței umane (HIV) sau sindrom al imunodeficienței dobândite (SIDA)
- ați avut reacții adverse grave din cauza altor terapii cu anticorpi monoclonali care ajută sistemul dumneavoastră imunitar să lupte împotriva cancerului
- vi s-au administrat medicamente care să stimuleze sistemul dumneavoastră imunitar
- vi s-au administrat medicamente care să inhibe sistemul dumneavoastră imunitar
- vi s-a administrat un vaccin cu virus viu atenuat

Dacă oricare dintre acestea sunt valabile în cazul dumneavoastră (sau dacă nu sunteți sigur), adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale înainte de a vi se administra Tecentriq.

Tecentriq poate cauza unele reacții adverse despre care trebuie să spuneți imediat medicului dumneavoastră. Acestea pot să survină după săptămâni sau luni de la administrarea ultimei doze. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre simptomele de mai jos:

- inflamație la nivelul plămânului (pneumonită): simptomele pot include tuse nou apărută sau agravată, scurtare a respirației și durere în piept
- inflamație la nivelul ficatului (hepatită): simptomele pot include îngălbenirea pielii sau a ochilor, greață, vărsături, sângerări sau vânătăi, urină închisă la culoare și durere la nivelul stomacului
- inflamație la nivelul intestinului (colită): simptomele pot include diaree (scaune apoase, nelegate sau moi), sânge în scaun și durere la nivelul stomacului
- inflamație la nivelul tiroidei, glandelor suprarenale și hipofizei (hipotiroidism, hipertiroidism, insuficiență suprarenală sau hipofizită): simptomele pot include oboseală, pierdere în greutate, creștere în greutate, modificări ale dispoziției, cădere a părului, constipație, amețeli, dureri de cap, senzație intensă de sete, frecvență crescută a urinărilor și tulburări de vedere
- diabet zaharat de tip 1, incluzând prezența de acid produs de diabet în sânge (cetoacidoză diabetică): simptomele pot include senzație mai accentuată decât în mod normal de foame sau sete, nevoie de a urina mai des, pierdere în greutate și senzație de oboseală

- inflamație la nivelul creierului (encefalită) sau inflamație a membranei din jurul măduvei spinării și a creierului (meningită): simptomele pot include rigiditate la nivelul gâtului, dureri de cap, febră, frisoane, vărsături, sensibilitate a ochilor la lumină, confuzie și somnolență
- inflamație sau probleme la nivelul nervilor (neuropatie): simptomele pot include slăbiciune musculară și amorțeală, furnicături la nivelul mâinilor și picioarelor
- inflamație la nivelul pancreasului (pancreatită): simptomele pot include dureri abdominale, greață și vărsături
- inflamație a mușchiului inimii (miocardită): simptomele pot include scurtare a respirației, scădere a rezistenței la efort, senzație de oboseală, durere în piept, umflare a gleznelor sau picioarelor, bătăi neregulate ale inimii și stare de leșin
- reacții severe asociate perfuziei (evenimente care apar pe parcursul administrării perfuziei sau în decurs de o zi de la administrarea perfuziei) pot include febră, frisoane, scurtare a respirației și înroșire a feței.

Dacă observați oricare dintre simptomele de mai sus, spuneți imediat medicului dumneavoastră.

Nu încercați să vă tratați cu alte medicamente. Medicul dumneavoastră poate:

- să vă administreze alte medicamente pentru a preveni complicațiile și a reduce simptomele.
- să amâne administrarea următoarei doze de Tecentriq.
- opri tratamentul dumneavoastră cu Tecentriq.

Analize și consultații

Înainte de începerea tratamentului, medicul dumneavoastră vă va verifica starea generală de sănătate. Vi se vor face, de asemenea, analize de sânge pe parcursul tratamentului.

Copii și adolescenți

Acest medicament nu trebuie administrat la copii sau adolescenți cu vârsta sub 18 ani, din cauză că efectele Tecentriq nu sunt cunoscute la această grupă de vârstă.

Tecentriq împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Acestea includ medicamente obținute fără prescripție medicală, inclusiv preparate pe bază de plante medicinale.

Sarcina și contracepția

- Spuneți medicului dumneavoastră dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă.
- Nu vi se va administra Tecentriq dacă sunteți gravidă, cu excepția cazului în care medicul dumneavoastră consideră că este necesar. Acest lucru este necesar deoarece nu se cunosc efectele Tecentriq la gravide – este posibil ca acesta să aibă efecte dăunătoare asupra copilului dumneavoastră nenăscut.
- Dacă puteți rămâne gravidă, trebuie să utilizați măsuri contraceptive eficiente:
 - pe durata tratamentului cu Tecentriq și
 - timp de 5 luni după administrarea ultimei doze.
- Spuneți medicului dumneavoastră dacă rămâneți gravidă pe durata tratamentului cu Tecentriq.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă Tecentriq trece în laptele uman. Întrebați-l pe medicul dumneavoastră dacă trebuie să opriți alăptarea sau trebuie să opriți tratamentul cu Tecentriq.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Tecentriq are o influență minoră asupra capacității dumneavoastră de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Dacă vă simțiți obosit(ă), nu conduceți vehicule până nu vă simțiți mai bine.

3. Cum se administrează Tecentriq

Vi se va administra Tecentriq de către un medic cu experiență în tratamentul cancerului într-o clinică sau într-un spital.

Ce doză de Tecentriq vi se va administra

Doza recomandată este de 1200 miligrame (mg) la interval de trei săptămâni.

Cum se administrează Tecentriq

Tecentriq se administrează prin perfuzie într-o venă (perfuzie intravenoasă).

Prima perfuzie vi se va administra pe durata a 60 minute.

- Medicul dumneavoastră vă va supraveghea cu atenție pe durata primei perfuzii.
- Dacă nu prezentați o reacție la perfuzie pe durata administrării primei perfuzii, următoarele perfuzii vi se vor administra pe durata a 30 minute.

Cât durează tratamentul

Medicul dumneavoastră va continua să vă administreze Tecentriq până când nu mai aveți niciun beneficiu terapeutic. Cu toate acestea, tratamentul poate fi oprit dacă reacțiile adverse devin o problemă importantă.

Dacă omiteți o doză de Tecentriq

Dacă omiteți o programare, faceți alta imediat. Pentru ca tratamentul să fie pe deplin eficace, este foarte important să continuați administrarea perfuziilor.

Dacă încetați să utilizați Tecentriq

Nu opriți tratamentul cu Tecentriq, cu excepția cazului în care ați discutat acest lucru cu medicul dumneavoastră, deoarece oprirea tratamentului poate opri efectul medicamentului.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre reacțiile adverse de mai jos sau dacă acestea se agravează. Acestea pot să suvină după săptămâni sau luni de la administrarea ultimei doze. Nu încercați să vă tratați cu alte medicamente.

Următoarele reacții adverse au fost raportate în studiile clinice cu Tecentriq:

Foarte frecvente: pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane

- febră
- greață
- vărsături
- senzație foarte puternică de oboseală cu lipsă de energie (fatigabilitate)
- lipsă de energie
- mâncărime a pielii
- diaree
- dureri la nivelul articulațiilor
- erupții trecătoare pe piele
- pierdere a poftei de mâncare
- scurtare a respirației

Frecvente: pot afecta până la 1 din 10 persoane

- inflamație la nivelul plămânilor
- niveluri scăzute de oxigen, care pot provoca scurtare a respirației ca o consecință a inflamației de la nivelul plămânilor (pneumonită)
- dureri de stomac
- valori crescute ale enzimelor hepatice (arătate prin teste de sânge) – pot fi un semn pentru inflamație la nivelul ficatului
- dificultăți la înghițire
- analize de sânge care arată concentrații scăzute ale potasiului (hipopotasemie) sau sodiului (hiponatremie)
- tensiune arterială mică (hipotensiune arterială)
- scădere a funcției glandei tiroide (hipotiroidism)
- reacție alergică (reacție asociată perfuziei sau hipersensibilitate)
- simptome asemănătoare gripei
- dureri la nivelul mușchilor și oaselor
- frisoane
- creștere a funcției glandei tiroide (hipertiroidism)
- inflamație la nivelul intestinelor
- scădere a numărului trombocitelor, ceea ce vă poate face mai predispus la învințire și sângerare nas înfundat (congestie la nivelul nasului)

Mai puțin frecvente: pot afecta până la 1 din 100 persoane

- inflamație la nivelul ficatului
- inflamație la nivelul pancreasului
- amorțeli sau paralizie – acestea pot fi semne ale sindromului ‘Guillain Barré’
- inflamație la nivelul membranei din jurul măduvei spinării și creierului
- concentrații scăzute ale hormonilor glandei suprarenale
- diabet zaharat de tip 1
- concentrații crescute ale lipazei – pot fi un semn al inflamației pancreasului (arătat în teste de sânge)

Rare: pot afecta până la 1 din 1000 persoane

- inflamație a mușchiului inimii
- inflamație la nivelul creierului
- miastenia gravis – o boală care provoacă slăbiciune a mușchilor
- inflamație a glandei pituitare situată la baza creierului
- concentrații crescute ale amilazei - pot fi un semn al inflamației pancreasului (arătat în teste)

Dacă observați oricare dintre reacțiile adverse de mai sus sau dacă acestea se agravează, spuneți imediat medicului dumneavoastră.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Tecentriq

Tecentriq va fi păstrat de către profesioniștii din domeniul sănătății în spital sau în clinică, în următoarele condiții:

- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.
- Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și eticheta flaconului după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- A se păstra la frigider (2°C - 8°C). A nu se congela.
- A se ține flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.
- Soluția diluată nu trebuie păstrată mai mult de 24 ore la temperaturi de 2-8°C sau 8 ore la temperatura camerei.
- Nu utilizați dacă acest medicament este tulbure, prezintă modificări de culoare sau conține particule.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Medicul dumneavoastră va arunca orice medicamente care nu mai sunt folosite. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Tecentriq

- Substanța activă este atezolizumab. Fiecare ml conține atezolizumab 60 mg. Fiecare flacon conține atezolizumab 1200 mg (în 20 ml).
- Celelalte componente sunt L-histidină, acid acetic glacial, sucroză, polisorbitat 20 și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Tecentriq și conținutul ambalajului

Tecentriq este un concentrat pentru soluție perfuzabilă. Acesta este un lichid limpede, incolor până la galben pal.

Tecentriq este disponibil în cutie cu un flacon.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

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

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

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

United Kingdom

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

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

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

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Instrucțiuni privind diluarea

Se extrag din flacon douăzeci ml Tecentriq concentrat și se diluează într-o pungă de perfuzie din PVC, polietilenă (PE) sau poliolefină cu capacitatea de 250 ml, conținând soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile. După diluare, un ml din soluție trebuie să conțină aproximativ 4,4 mg Tecentriq (1200 mg/270 ml). Punga trebuie întoarsă ușor, pentru a amesteca soluția, astfel încât să se evite formarea spumei. După pregătirea soluției perfuzabile, aceasta trebuie administrată imediat.

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

Nu au fost observate incompatibilități între Tecentriq și pungile pentru perfuzie intravenoasă din clorură de polivinil (PVC), polietilenă (PE) sau poliolefină (PO) care au suprafețe ce vin în contact cu produsul. În plus, nu au fost observate incompatibilități între membranele filtrului încorporat compus din polietersulfonă sau polisulfonă și seturile de perfuzie și alte instrumente utilizate pentru perfuzare, fabricate din PVC, PE, polibutadienă sau polieteruretan. Utilizarea membranelor filtrului încorporat este opțională.

Soluție diluată

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

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

Mod de administrare

Tecentriq este destinat administrării intravenoase. Perfuziile cu Tecentriq nu trebuie administrate intravenos rapid sau în bolus intravenos.

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

Eliminare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.