|  |
| --- |
| Questo documento contiene le informazioni sul prodotto approvate per Tecentriq, con le modifiche apportate dalla precedente procedura che hanno interessato le informazioni sul prodotto (EMA/VR/0000272433) in track.  Per maggiori informazioni, consultare il sito web dell'Agenzia europea per i medicinali:<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tecentriq> |

**ALLEGATO I**

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Tecentriq 840 mg concentrato per soluzione per infusione

Tecentriq 1 200 mg concentrato per soluzione per infusione

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Tecentriq 840 mg concentrato per soluzione per infusione

Un flaconcino da 14 mL di concentrato contiene 840 mg di atezolizumab\*.

Tecentriq 1 200 mg concentrato per soluzione per infusione

Un flaconcino da 20 mL di concentrato contiene 1 200 mg di atezolizumab\*.

Dopo diluizione (vedere paragrafo 6.6), la concentrazione finale della soluzione diluita deve essere tra 3,2 e 16,8 mg/mL.

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

Eccipiente con effetti noti

Ogni flaconcino di Tecentriq da 840 mg contiene 5,6 mg di polisorbato 20.

Ogni flaconcino di Tecentriq da 1 200 mg contiene 8 mg di polisorbato 20.

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

**3. FORMA FARMACEUTICA**

Concentrato per soluzione per infusione.

Soluzione limpida, da incolore a leggermente giallastra. La soluzione ha un pH di 5,5 – 6,1 ed una osmolalità di 129 – 229 mOsm/Kg.

**4. INFORMAZIONI CLINICHE**

**4.1 Indicazioni terapeutiche**

Carcinoma uroteliale (CU)

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

• dopo una precedente chemioterapia contenente platino o

• che sono considerati non eleggibili al cisplatino ed il cui tumore presenta un’espressione di PD-L1 ≥ 5% (vedere paragrafo 5.1).

Carcinoma polmonare non a piccole cellule (*non small cell lung cancer*, NSCLC) in stadio iniziale

Tecentriq in monoterapia è indicato come trattamento adiuvante dopo resezione chirurgica completa del tumore e chemioterapia contenente platino in pazienti adulti con NSCLC ad alto rischio di recidiva, i cui tumori presentano un’espressione di PD-L1 ≥ 50% sulle cellule tumorali (TC) e sono negativi per mutazioni di EGFR o riarrangiamenti di ALK (vedere paragrafo 5.1 per i criteri di selezione).

NSCLC in fase avanzata

Tecentriq, in associazione con bevacizumab, paclitaxel e carboplatino, è indicato per il trattamento di prima linea di pazienti adulti affetti da NSCLC non squamoso metastatico. Nei pazienti affetti da NSCLC con mutazioni del recettore del fattore di crescita dell’epidermide (*epidermal growth factor receptor*, EGFR) o positivo per la chinasi del linfoma anaplastico (*anaplastic lymphoma kinase*, ALK), Tecentriq, in associazione con bevacizumab, paclitaxel e carboplatino, è indicato solo dopo il fallimento di adeguate terapie a bersaglio molecolare (vedere paragrafo 5.1).

Tecentriq, in associazione con nab-paclitaxel e carboplatino, è indicato per il trattamento di prima linea di pazienti adulti affetti da NSCLC non squamoso metastatico che non presentano mutazioni di EGFR o riarrangiamenti di ALK (vedere paragrafo 5.1).

Tecentriq in monoterapia è indicato per il trattamento di prima linea di pazienti adulti con NSCLC metastatico, i cui tumori presentano un’espressione di PD-L1 ≥ 50% sulle TC o ≥ 10% sulle cellule immunitarie infiltranti il tumore (IC) e sono negativi per mutazioni di EGFR o riarrangiamenti di ALK (vedere paragrafo 5.1).

Tecentriq in monoterapia è indicato per il trattamento di prima linea di pazienti adulti affetti da NSCLC in fase avanzata che non sono idonei a ricevere una terapia a base di platino (vedere il paragrafo 5.1 per i criteri di selezione).

Tecentriq in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da NSCLC localmente avanzato o metastatico precedentemente sottoposti a chemioterapia. Prima di essere trattati con Tecentriq, i pazienti affetti da NSCLC con mutazioni di EGFR o ALK-positivo devono essere stati sottoposti anche a terapie a bersaglio molecolare (vedere paragrafo 5.1).

Carcinoma polmonare a piccole cellule (*small cell lung cancer*, SCLC)

Tecentriq, in associazione con carboplatino ed etoposide, è indicato per il trattamento di prima linea di pazienti adulti con carcinoma polmonare a piccole cellule in stadio esteso (ES-SCLC) (vedere paragrafo 5.1).

Carcinoma mammario triplo negativo (*triple-negative breast cancer*, TNBC)

Tecentriq in associazione con nab-paclitaxel è indicato per il trattamento di pazienti adulti con TNBC non resecabile localmente avanzato o metastatico, i cui tumori presentano un’espressione di PD-L1 ≥ 1% e che non sono stati sottoposti a precedente chemioterapia per malattia metastatica.

Carcinoma epatocellulare (*hepatocellular carcinoma*, HCC)

Tecentriq, in associazione con bevacizumab, è indicato per il trattamento di pazienti adulti con HCC avanzato o non resecabile non sottoposti a precedente terapia sistemica (vedere paragrafo 5.1).

**4.2 Posologia e modo di somministrazione**

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

Test per PD-L1 per pazienti affetti da CU, TNBC o NSCLC

*Tecentriq in monoterapia*

Se specificato nell’indicazione, la selezione dei pazienti per il trattamento con Tecentriq sulla base dell’espressione tumorale di PD-L1 deve essere confermata da un test validato (vedere paragrafi 4.1 e 5.1).

*Tecentriq in terapia di associazione*

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

Posologia

La dose raccomandata di Tecentriq corrisponde a 840 mg somministrati per via endovenosa ogni due settimane oppure a 1 200 mg somministrati per via endovenosa ogni tre settimane oppure a 1.680 mg somministrati per via endovenosa ogni quattro settimane, come riportato nella tabella 1.

Quando Tecentriq è somministrato in terapia di associazione, consultare anche le informazioni prescrittive integrali dei prodotti di associazione (vedere anche paragrafo 5.1).

**Tabella 1: dose raccomandata per Tecentriq in somministrazione endovenosa**

| **Indicazione** | **Dose e regime raccomandati** | **Durata del trattamento** |
| --- | --- | --- |
| **Tecentriq in monoterapia** | |  |
| 1L CU | • 840 mg ogni 2 settimane oppure  • 1 200 mg ogni 3 settimane oppure  • 1 680  mg ogni 4 settimane | Fino alla progressione della malattia o all’insorgenza di tossicità ingestibile. |
| 1L NSCLC metastatico |
| 1L NSCLC non idoneo alla terapia a base di platino |
| NSCLC in stadio iniziale | • 840 mg ogni 2 settimane oppure  • 1 200 mg ogni 3 settimane oppure  • 1 680 mg ogni 4 settimane | Per un anno, salvo recidiva della malattia o insorgenza di tossicità inaccettabile. La durata del trattamento oltre un anno non è stata studiata. |
| 2L CU | • 840 mg ogni 2 settimane oppure  • 1 200 mg ogni 3 settimane oppure  • 1 680  mg ogni 4 settimane | Fino alla perdita di beneficio clinico o all’insorgenza di tossicità ingestibile. |
| 2L NSCLC |
| **Tecentriq in terapia di associazione** | | |
| 1L NSCLC non squamoso con bevacizumab, paclitaxel e carboplatino | Fase di induzione e mantenimento:  • 840 mg ogni 2 settimane oppure  • 1 200 mg ogni 3 settimane oppure  • 1 680 mg ogni 4 settimane  Fase di induzione per terapie in associazione (quattro o sei cicli):  Se somministrati lo stesso giorno, Tecentriq deve essere somministrato per primo. Bevacizumab, paclitaxel e quindi carboplatino sono somministrati ogni tre settimane.  Fase di mantenimento (senza chemioterapia): bevacizumab ogni 3 settimane. | Fino alla progressione della malattia o all’insorgenza di tossicità ingestibile.  In associazione al trattamento continuativo con Tecentriq dopo progressione della malattia sono state osservate risposte atipiche (ossia iniziale progressione della malattia seguita da riduzione della massa tumorale). Il trattamento dopo la progressione della malattia può essere preso in considerazione a discrezione del medico. |
| 1L NSCLC non squamoso con nab-paclitaxel e carboplatino | Fasi di induzione e mantenimento:  • 840 mg ogni 2 settimane oppure  • 1 200 mg ogni 3 settimane oppure  • 1 680 mg ogni 4 settimane  Se somministrati lo stesso giorno, Tecentriq deve essere somministrato per primo.  Fase di induzione per terapie in associazione (quattro o sei cicli):  Nab-paclitaxel e carboplatino sono somministrati il giorno 1; nab-paclitaxel è inoltre somministrato nei giorni 8 e 15 di ogni ciclo. | Fino alla progressione della malattia o all’insorgenza di tossicità ingestibile. In associazione al trattamento continuativo con Tecentriq dopo progressione della malattia sono state osservate risposte atipiche (ossia iniziale progressione della malattia seguita da riduzione della massa tumorale). Il trattamento dopo la progressione della malattia può essere preso in considerazione a discrezione del medico. |
| 1L ES-SCLC con carboplatino ed etoposide | Fasi di induzione e mantenimento:  • 840 mg ogni 2 settimane oppure  • 1 200 mg ogni 3 settimane oppure  • 1 680  mg ogni 4 settimane  Se somministrati lo stesso giorno, Tecentriq deve essere somministrato per primo.  Fase di induzione per terapie in associazione (quattro cicli):  Carboplatino seguito da etoposide sono somministrati il giorno 1; etoposide è inoltre somministrata i giorni 2 e 3 di ogni ciclo. | Fino alla progressione della malattia o all’insorgenza di tossicità ingestibile. In associazione al trattamento continuativo con Tecentriq dopo progressione della malattia sono state osservate risposte atipiche (ossia iniziale progressione della malattia seguita da riduzione della massa tumorale). Il trattamento dopo la progressione della malattia può essere preso in considerazione a discrezione del medico. |
| 1L TNBC non resecabile localmente avanzato o metastatico con nab-paclitaxel | • 840 mg ogni 2 settimane oppure  • 1 200 mg ogni 3 settimane oppure  • 1 680  mg ogni 4 settimane  Se somministrati lo stesso giorno, Tecentriq deve essere somministrato per primo. Nab-paclitaxel deve essere somministrato alla dose di 100 mg/m2 i giorni 1, 8 e 15 di ogni ciclo da 28 giorni. | Fino alla progressione della malattia o all’insorgenza di tossicità ingestibile. |
| HCC avanzato o non resecabile con bevacizumab | • 840 mg ogni 2 settimane oppure  • 1 200 mg ogni 3 settimane oppure  • 1 680  mg ogni 4 settimane  Se somministrati lo stesso giorno, Tecentriq deve essere somministrato per primo. Bevacizumab è somministrato alla dose di 15 mg/kg di peso corporeo (p.c.) ogni 3 settimane. | Fino alla perdita di beneficio clinico o all’insorgenza di tossicità ingestibile. |

*Dosi ritardate o saltate*

Se si salta una dose programmata di Tecentriq, questa deve essere somministrata con la massima tempestività. Il regime posologico deve essere corretto in modo da mantenere un appropriato intervallo di tempo tra le dosi.

*Modifiche della posologia durante il trattamento*

Non sono raccomandate riduzioni della dose di Tecentriq.

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

**Tabella 2: indicazioni sulla modifica della dose per Tecentriq**

| **Reazione avversa immuno-mediata** | **Severità** | **Modifica del trattamento** |
| --- | --- | --- |
| **Polmonite** | Grado 2 | Sospendere il trattamento con Tecentriq  Il trattamento può essere ripreso quando l’evento registra un miglioramento al grado 0 o 1 entro 12 settimane e la dose di corticosteroidi è stata ridotta a ≤ 10 mg/die di prednisone o equivalente. |
|  | Grado 3 o 4 | Interrompere definitivamente il trattamento con Tecentriq |
| **Epatite nei pazienti senza HCC** | Grado 2:  (ALT o AST > 3 fino a 5 volte il limite superiore della norma [ULN])  *o*  bilirubina ematica > 1,5 fino a 3 volte l’ULN) | Sospendere il trattamento con Tecentriq  Il trattamento può essere ripreso quando l’evento registra un miglioramento al grado 0 o 1 entro 12 settimane e la dose di corticosteroidi è stata ridotta a ≤ 10 mg/die di prednisone o equivalente. |
|  | Grado 3 o 4:  (ALT o AST > 5 volte l’ULN  *o*  bilirubina ematica > 3 volte l’ULN) | Interrompere definitivamente il trattamento con Tecentriq |
| **Epatite nei pazienti con HCC** | Se i livelli di AST/ALT rientrano nella norma al basale e aumentano fino a valori compresi tra > 3 e ≤ 10 volte l’ULN  *o*  se i livelli di AST/ALT sono compresi tra > 1 e ≤ 3 volte l’ULN al basale e aumentano fino a valori compresi tra > 5 e ≤ 10 volte l’ULN  *o*  se i livelli di AST/ALT sono compresi tra > 3 e ≤ 5 volte l’ULN al basale e aumentano fino a valori compresi tra > 8 e ≤ 10 volte l’ULN | Sospendere il trattamento con Tecentriq  Il trattamento può essere ripreso quando l’evento registra un miglioramento al grado 0 o 1 entro 12 settimane e la dose di corticosteroidi è stata ridotta a ≤ 10 mg/die di prednisone o equivalente. |
| Se i livelli di AST/ALT aumentano fino a > 10 volte l’ULN  *o*  i livelli di bilirubina totale aumentano fino a > 3 volte l’ULN | Interrompere definitivamente il trattamento con Tecentriq |
| **Colite** | Diarrea di grado 2 o 3 (aumento ≥ 4 evacuazioni/die rispetto al basale)  *o*  Colite sintomatica | Sospendere il trattamento con Tecentriq  Il trattamento può essere ripreso quando l’evento registra un miglioramento al grado 0 o 1 entro 12 settimane e la dose di corticosteroidi è stata ridotta a ≤ 10 mg/die di prednisone o equivalente. |
|  | Diarrea o colite di grado 4 (potenzialmente letale; è indicato un intervento urgente) | Interrompere definitivamente il trattamento con Tecentriq |
| **Ipotiroidismo o ipertiroidismo** | Sintomatico | Sospendere il trattamento con Tecentriq  *Ipotiroidismo:*  Il trattamento può essere ripreso quando si ottiene il controllo dei sintomi mediante una terapia sostitutiva con ormoni tiroidei e i livelli di ormone tireostimolante (TSH) sono in diminuzione.  *Ipertiroidismo:*  Il trattamento può essere ripreso quando si ottiene il controllo dei sintomi mediante medicinali anti-tiroidei e la funzionalità tiroidea è in miglioramento. |
| **Insufficienza surrenalica** | Sintomatica | Sospendere il trattamento con Tecentriq  Il trattamento può essere ripreso quando i sintomi registrano un miglioramento al grado 0 o 1 entro 12 settimane, la dose di corticosteroidi è stata ridotta a una dose ≤ 10 mg/die di prednisone o equivalente e il paziente è in condizioni stabili in terapia sostitutiva. |
| **Ipofisite** | Grado 2 o 3 | Sospendere il trattamento con Tecentriq  Il trattamento può essere ripreso quando i sintomi registrano un miglioramento a un grado 0 o a un grado 1 entro 12 settimane, la dose di corticosteroidi è stata ridotta a una dose ≤ 10 mg/die di prednisone o equivalente e il paziente è in condizioni stabili in terapia sostitutiva. |
| Grado 4 | Interrompere definitivamente il trattamento con Tecentriq |
| **Diabete mellito di tipo 1** | Iperglicemia di grado 3 o 4 (glucosio a digiuno > 250 mg/dl o 13,9 mmol/l) | Sospendere il trattamento con Tecentriq  Il trattamento può essere ripreso quando si ottiene il controllo metabolico mediante terapia insulinica sostitutiva. |
| **Eruzione cutanea/Reazioni avverse cutanee severe** | Grado 3  oppure in caso di sospetta sindrome di Stevens-Johnson (SJS) o necrolisi epidermica tossica (TEN)1 | Sospendere il trattamento con Tecentriq  Il trattamento può essere ripreso quando i sintomi registrano un miglioramento a un grado 0 o a un grado 1 entro 12 settimane e la dose di corticosteroidi è stata ridotta a ≤ 10 mg/die di prednisone o equivalente. |
|  | Grado 4  oppure in caso di confermata sindrome di Stevens-Johnson (SJS) o necrolisi epidermica tossica (TEN)1 | Interrompere definitivamente il trattamento con Tecentriq |
| **Sindrome miastenica/miastenia grave, sindrome di Guillain-Barré, meningoencefalite e Paresi Facciale** | Paresi facciale di Grado 1 o 2 | Sospendere il trattamento con Tecentriq  Se l'evento si risolve completamente il trattamento può essere ripreso. Se l'evento non si risolve completamente durante la sospensione di Tecentriq, interrompere definitivamente Tecentriq. |
| Tutti i gradi della Sindrome miastenica/miastenia grave, sindrome di Guillain-Barré, meningoencefalite e Paresi Facciale di Grado 3 o 4 | Interrompere definitivamente il trattamento con Tecentriq |
| **Mielite** | Grado 2, 3 o 4 | Interrompere definitivamente il trattamento con Tecentriq |
| **Pancreatite** | Aumento dei livelli sierici di amilasi o lipasi di grado 3 o 4 (> 2 volte l’ULN)  o pancreatite di grado 2 o 3 | Sospendere il trattamento con Tecentriq  Il trattamento può essere ripreso nel momento in cui i livelli sierici di amilasi o lipasi migliorano fino al grado 0 o 1 entro 12 settimane, o alla risoluzione dei sintomi di pancreatite e la dose di corticosteroidi è stata ridotta a ≤ 10 mg/die di prednisone o equivalente. |
| Grado 4 o pancreatite recidivante di qualsiasi grado | Interrompere definitivamente il trattamento con Tecentriq |
| **Miocardite** | Grado 2 od oltre | Interrompere definitivamente il trattamento con Tecentriq |
| **Nefrite** | Grado 2:  (livello di creatinina > 1,5 – 3,0 volte il valore basale o > 1,5 – 3,0 volte l’ULN) | Sospendere il trattamento con Tecentriq  Il trattamento può essere ripreso quando l’evento migliora al grado 0 o 1 entro 12 settimane e i corticosteroidi sono stati ridotti a ≤ 10 mg/die di prednisone o equivalente. |
| Grado 3 o 4:  (livello di creatinina > 3,0 volte il valore basale o > 3,0 volte l’ULN) | Interrompere definitivamente il trattamento con Tecentriq |
| **Miosite** | Grado 2 o 3 | Sospendere il trattamento con Tecentriq |
| Grado 4 o miosite recidivante di grado 3 | Interrompere definitivamente il trattamento con Tecentriq |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Malattie del pericardio** | Grado 1 pericardite | Sospendere Tecentriq2 |
| Grado 2 od oltre | Interrompere definitivamente il trattamento con Tecentriq |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Linfoistiocitosi emofagocitica** | Sospetta linfoistiocitosi emofagocitica1 | Interrompere definitivamente il trattamento con Tecentriq |
| **Altre reazioni avverse immuno-mediate** | Grado 2 o grado 3 | Sospendere il trattamento finché le reazioni avverse si ristabiliscono al grado 0 o 1 entro 12 settimane e i corticosteroidi sono stati ridotti a ≤ 10 mg/die di prednisone o equivalente. |
| Grado 4 o grado 3 ricorrente | Interrompere definitivamente il trattamento con Tecentriq (ad eccezione delle endocrinopatie controllate con terapia ormonale). |
| **Altre reazioni avverse** | **Severità** | **Modificazione del Trattamento** |
| **Reazioni correlate all’infusione** | Grado 1 o 2 | Ridurre la velocità di infusione o sospendere la somministrazione. Il trattamento può essere ripreso alla risoluzione dell’evento. |
|  | Grado 3 o 4 | Interrompere definitivamente il trattamento con Tecentriq |

ALT = alanina aminotransferasi; AST = aspartato aminotransferasi; ULT = limite superiore della norma

Nota bene: la tossicità deve essere graduata secondo ii criteri comuni di terminologia per gli eventi avversi della versione corrente del National Cancer Institute (NCI-CTCAE).

1 Indipendentemente dalla severità.

2 Condurre una valutazione cardiaca dettagliata per determinare l'eziologia e gestirla in modo appropriato.

Popolazioni particolari

*Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l’efficacia di Tecentriq nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni non sono state stabilite. I dati al momento disponibili sono riportati nei paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

*Anziani*

In base a un’analisi farmacocinetica di popolazione, nei pazienti di età ≥ 65 anni non è necessario effettuare alcuna correzione della dose di Tecentriq (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).

*Pazienti asiatici*

A causa dell’aumento di tossicità ematologiche osservato nei pazienti asiatici partecipanti allo studio IMpower150, la dose iniziale raccomandata di paclitaxel deve essere pari a 175 mg/m2 ogni tre settimane.

*Compromissione renale*

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

*Compromissione epatica*

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

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

I pazienti con performance status ECOG ≥ 2 sono stati esclusi dalle sperimentazioni cliniche su TNBC, ES-SCLC, CU di 2a linea e HCC (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Modo di somministrazione

È importante controllare l’etichettatura del medicinale per accertarsi di somministrare al paziente la formulazione corretta (endovenosa o sottocutanea), secondo quanto prescritto.

Tecentriq formulazione endovenosa non è destinato alla somministrazione sottocutanea e deve essere somministrato unicamente mediante infusione endovenosa.

Le infusioni non devono essere somministrate in bolo o push endovenoso.

I pazienti che attualmente ricevono Tecentriq per via endovenosa possono passare ad atezolizumab soluzione iniettabile o viceversa.

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

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

**4.3 Controindicazioni**

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

**4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Reazioni avverse immuno-mediate

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

In caso di sospette reazioni avverse immuno-mediate, deve essere effettuata una valutazione completa per confermarne l’eziologia o escludere altre cause. In funzione della severità della reazione avversa, atezolizumab deve essere sospeso e devono essere somministrati corticosteroidi. Quando si osserva un miglioramento a un grado ≤ 1, la dose di corticosteroidi deve essere ridotta progressivamente nell’arco di ≥ 1 mese. In base a dati limitati emersi nelle sperimentazioni cliniche condotte in pazienti in cui non è stato possibile controllare le reazioni avverse immuno-mediate ricorrendo a corticosteroidi sistemici, si può valutare la somministrazione di altri immunosoppressori sistemici.

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

Nei pazienti con malattia autoimmune preesistente (AID), i dati provenienti da studi osservazionali suggeriscono che il rischio di reazioni avverse immunomediate in seguito alla terapia con inibitori del checkpoint immunitario può essere aumentato rispetto al rischio nei pazienti senza AID preesistente. Inoltre, le riacutizzazioni dell'AID sottostante erano frequenti, ma la maggior parte erano di lieve entità e gestibili.

*Polmonite immuno-mediate*

Nelle sperimentazioni cliniche con atezolizumab sono stati osservati casi di polmonite, anche mortali (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per rilevare eventuali segni e sintomi di polmonite e devono essere escluse cause diverse dalla polmonite immuno-mediata.

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

*Epatite immuno-mediata*

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

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

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

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

Per i pazienti con HCC, il trattamento con atezolizumab deve essere sospeso, iniziando a somministrare 1-2 mg/kg p.c./die di prednisone o equivalente, se i livelli di ALT o AST aumentano da valori nella norma al basale fino a valori compresi tra > 3 e ≤ 10 volte l’ULN, se aumentano da valori compresi tra > 1 e ≤ 3 volte l’ULN al basale fino a valori compresi tra > 5 e ≤ 10 volte l’ULN o da valori compresi tra > 3 e ≤ 5 volte l’ULN al basale fino a valori compresi tra > 8 e ≤ 10 volte l’ULN e persistono per oltre 5-7 giorni. Se l’evento registra un miglioramento a un grado ≤ 1, la dose di corticosteroidi deve essere ridotta gradualmente nell’arco di ≥ 1 mese.

Il trattamento con atezolizumab può essere ripreso se l’evento registra un miglioramento a un grado ≤ 1 entro 12 settimane e la dose di corticosteroidi viene ridotta a ≤ 10 mg/die di prednisone o equivalente. Il trattamento con atezolizumab deve essere interrotto definitivamente se i livelli di ALT o AST aumentano fino a > 10 volte l’ULN o i livelli di bilirubina totale aumentano fino a > 3 volte l’ULN.

*Colite immuno-mediata*

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

In caso di diarrea di grado 2 o 3 (aumento ≥ 4 evacuazioni/die rispetto al basale) o colite (sintomatica), il trattamento con atezolizumab deve essere sospeso. In presenza di diarrea di grado 2 o colite, se i sintomi persistono > 5 giorni o sono ricorrenti, occorre iniziare a somministrare 1-2 mg/kg p.c./die di prednisone o equivalente. In presenza di diarrea di grado 3 o colite, è necessario istituire una terapia con corticosteroidi per via endovenosa (1-2 mg/kg p.c./die di metilprednisolone o equivalente). Al miglioramento dei sintomi occorre iniziare a somministrare 1-2 mg/kg p.c./die di prednisone o equivalente. Se i sintomi registrano un miglioramento a un grado ≤ 1, la dose di corticosteroidi deve essere ridotta gradualmente nell’arco di ≥ 1 mese. Il trattamento con atezolizumab può essere ripreso se l’evento registra un miglioramento a un grado ≤ 1 entro 12 settimane e la dose di corticosteroidi è stata ridotta a ≤ 10 mg/die di prednisone o equivalente. In caso di diarrea o colite di grado 4 (potenzialmente letale; indicato un intervento urgente), il trattamento con atezolizumab deve essere interrotto definitivamente. La potenziale complicanza di una perforazione gastrointestinale associata alla colite deve essere presa in considerazione.

*Endocrinopatie immuno-mediate*

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

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

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

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

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

In caso di diabete mellito di tipo 1, è necessario istituire una terapia insulinica. In presenza di iperglicemia di grado ≥ 3 (glucosio a digiuno > 250 mg/dl o 13,9 mmol/l), il trattamento con atezolizumab deve essere sospeso. Il trattamento con atezolizumab può essere ripreso nel momento in cui si ottiene il controllo metabolico mediante terapia insulinica sostitutiva.

*Meningoencefalite immuno-mediata*

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

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

*Neuropatie immuno-mediate*

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

Negli studi clinici con atezolizumab è stata osservata mielite (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere attentamente monitorati per segni e sintomi indicativi di mielite.

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

Il trattamento con atezolizumab deve essere sospeso in caso di paresi facciale di grado 1 o 2 e deve essere preso in considerazione il trattamento con corticosteroidi sistemici (da 1 a 2 mg/kg di peso corporeo/giorno di prednisone o equivalente). Il trattamento può essere ripreso solo se l'evento si risolve completamente. Il trattamento con atezolizumab deve essere interrotto definitivamente in caso di paresi facciale di Grado 3 o Grado 4 o qualsiasi altra neuropatia che non si risolva completamente durante la sospensione di atezolizumab.

Il trattamento con atezolizumab deve essere interrotto definitivamente in caso di mielite di grado 2, 3 o 4.

*Pancreatite immuno-mediata*

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

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

*Miocardite immuno-mediata*

Con atezolizumab sono stati osservati casi di miocardite, inclusi casi fatali (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere attentamente monitorati per rilevare l’insorgenza di segni e sintomi di miocardite. La miocardite potrebbe anche essere una manifestazione clinica di miosite e dovrebbe essere trattata di conseguenza.

Pazienti con sintomi cardiaci o cardiopolmonari dovrebbero essere valutati per una potenziale miocardite, per assicurare l’avvio di misure appropriate in fase precoce. Se si sospetta miocardite, il trattamento con atezolizumab deve essere sospeso e devono essere prontamente iniziati il trattamento con corticosteroidi sistemici ad una dose di 1-2 mg/kg p.c./die di prednisone o equivalente e, un’immediata valutazione cardiologica con check-up diagnostico in accordo alle linee guida correnti. Se la diagnosi di miocardite è confermata, il trattamento con atezolizumab deve essere interrotto definitivamente in caso di miocardite di grado ≥ 2 (vedere paragrafo 4.2).

*Nefrite immuno-mediata*

Nelle sperimentazioni cliniche con atezolizumab è stata osservata nefrite (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per rilevare modifiche nella funzionalità renale.

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

*Miosite immuno-mediata*

Nelle sperimentazioni cliniche con atezolizumab sono stati osservati casi di miosite, anche mortali (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per rilevare l’insorgenza di segni e sintomi di miosite. I pazienti con sospetta miosite dovrebbero essere monitorati per segni di miocardite.

Se un paziente manifesta segni e sintomi di miosite, deve essere eseguito un attento monitoraggio, e il paziente deve essere indirizzato ad uno specialista per la valutazione e il trattamento senza ritardo. In caso di miosite di grado 2 o 3, il trattamento con atezolizumab deve essere sospeso, istituendo una terapia con corticosteroidi (1-2 mg/kg p.c./die di prednisone o equivalente). Se i sintomi registrano un miglioramento a un grado ≤ 1, la dose di corticosteroidi deve essere ridotta gradualmente secondo quanto clinicamente indicato. Il trattamento con atezolizumab può essere ripreso se l’evento registra un miglioramento a un grado ≤ 1 entro 12 settimane e la dose di corticosteroidi è stata ridotta a una dose ≤ 10 mg/die di prednisone orale o equivalente. In caso di miosite di grado 4 o recidivante di grado 3 oppure laddove non sia possibile ridurre la dose di corticosteroidi a una dose equivalente a ≤ 10 mg/die di prednisone entro 12 settimane dall’insorgenza, il trattamento con atezolizumab deve essere interrotto definitivamente.

*Reazioni avverse cutanee severe immuno-mediate*

Nei pazienti trattati con atezolizumab sono state segnalate reazioni avverse cutanee severe (*severe cutaneous adverse reactions*, SCAR) immuno-mediate, tra cui casi di sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e di necrolisi epidermica tossica (TEN). I pazienti devono essere monitorati per rilevare sospette reazioni cutanee severe ed escludere altre cause. In caso di SCAR sospette, i pazienti devono essere indirizzati a uno specialista per una diagnosi e una gestione più approfondite.

In funzione della severità della reazione avversa, atezolizumab deve essere sospeso in presenza di reazioni cutanee di grado 3 e deve essere avviato un trattamento con corticosteroidi sistemici alla dose di 1-2 mg/kg p.c./die di prednisone o equivalente. Il trattamento con atezolizumab può essere ripreso se l’evento registra un miglioramento a un grado ≤ 1 entro 12 settimane e la dose di corticosteroidi è stata ridotta a ≤ 10 mg/die di prednisone o equivalente. In presenza di reazioni cutanee di grado 4 il trattamento con atezolizumab deve essere interrotto definitivamente e deve essere somministrata una terapia a base di corticosteroidi.

Atezolizumab deve essere sospeso nei pazienti con sospetta SJS o TEN. In caso di SJS o TEN confermata, il trattamento con atezolizumab deve essere interrotto definitivamente.

Si raccomanda cautela quando si prende in considerazione l’uso di atezolizumab in un paziente con anamnesi positiva per reazione avversa cutanea grave o potenzialmente letale durante un precedente trattamento con altri agenti antitumorali immunostimolanti.

*Malattie del pericardio immuno-mediate*

Con atezolizumab sono state osservate malattie del pericardio, incluse pericardite, versamento pericardico e tamponamento cardiaco, alcune delle quali hanno portato a esiti fatali (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi clinici di malattie del pericardio.

Per sospetta pericardite di grado 1, il trattamento con atezolizumab deve essere sospeso e deve essere avviata una tempestiva consultazione cardiologica con iter diagnostico secondo le attuali linee guida cliniche. Per sospette patologie del pericardio di Grado ≥ 2, il trattamento con atezolizumab deve essere sospeso, deve essere avviato un tempestivo trattamento con corticosteroidi sistemici ad una dose da 1 a 2 mg/kg di peso corporeo/die di prednisone o equivalente e deve essere avviata una tempestiva consultazione cardiologica con iter diagnostico secondo le attuali linee guida cliniche. Una volta stabilita la diagnosi di un evento di patologie del pericardio, il trattamento con atezolizumab deve essere interrotto definitivamente per malattie del pericardio di Grado ≥ 2 (vedere paragrafo 4.2).

*Linfoistiocitosi emofagocitica*

La linfoistiocitosi emofagocitica (HLH), compresi i casi fatali, è stata riportata in pazienti trattati con atezolizumab (vedere paragrafo 4.8). La HLH deve essere presa in considerazione quando la presentazione della sindrome da rilascio di citochine è atipica o prolungata. I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi clinici di HLH. In caso di sospetta HLH, atezolizumab deve essere definitivamente interrotto e i pazienti devono essere inviati ad uno specialista per ulteriori diagnosi e gestione.

*Altre reazioni avverse immuno-mediate*

Dato il meccanismo d’azione di atezolizumab, possono verificarsi altre potenziali reazioni avverse immuno-mediate, tra cui la cistite non infettiva.

Valutare tutte le reazioni avverse immuno-mediate sospette per escludere altre cause. I pazienti devono essere monitorati per rilevare segni e sintomi di reazioni avverse immuno-correlate e, in base alla severità della reazione, devono essere gestiti con modifiche al trattamento e con somministrazione di corticosteroidi a seconda dell’indicazione clinica (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

Reazioni correlate all’infusione

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

Precauzioni specifiche della malattia

*Uso di atezolizumab in associazione con bevacizumab, paclitaxel e carboplatino nel NSCLC non squamoso metastatico*

Prima di iniziare il trattamento, i medici devono valutare attentamente i rischi combinati del regime a base dei quattro farmaci atezolizumab, bevacizumab, paclitaxel e carboplatino (vedere paragrafo 4.8).

*Uso di atezolizumab in associazione con nab-paclitaxel nel TNBC metastatico*

Neutropenia e neuropatie periferiche che si verificano durante il trattamento con atezolizumab e nab-paclitaxel possono essere reversibili con l’interruzione di nab-paclitaxel. I medici devono consultare il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) di nab-paclitaxel per le precauzioni e controindicazioni specifiche per questo medicinale.

*Uso di atezolizumab nel CU in pazienti non precedentemente trattati ritenuti non idonei a ricevere cisplatino*

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

*Uso di atezolizumab in associazione con bevacizumab, paclitaxel e carboplatino*

I pazienti affetti da NSCLC con chiara infiltrazione tumorale nei grossi vasi toracici o chiara cavitazione delle lesioni polmonari all’indagine di imaging sono stati esclusi dalla sperimentazione clinica registrativa IMpower150 dopo aver osservato diversi casi di emorragia polmonare fatale, che è un fattore di rischio noto del trattamento con bevacizumab.

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

*Uso di atezolizumab in associazione con bevacizumab, paclitaxel e carboplatino in pazienti con NSCLC EGFR+ che sono progrediti con erlotinib+bevacizumab*

Nello studio IMpower150, non ci sono dati di efficacia di atezolizumab in associazione con bevacizumab, paclitaxel e carboplatino in pazienti con NSCLC EGFR+ che sono progrediti ad un precedente trattamento con erlotinib+bevacizumab.

*Uso di atezolizumab in associazione con bevacizumab nell’HCC*

I dati nei pazienti con HCC affetti da epatopatia di classe Child-Pugh B trattati con atezolizumab in associazione con bevacizumab sono molto limitati e attualmente non sono disponibili dati nei pazienti con HCC affetti da epatopatia di classe Child-Pugh C.

I pazienti trattati con bevacizumab sono maggiormente esposti al rischio di emorragia e sono stati segnalati casi di emorragia gastrointestinale severa, compresi eventi fatali, nei pazienti con HCC trattati con atezolizumab in associazione con bevacizumab. Nei pazienti con HCC, prima di iniziare la terapia di associazione con atezolizumab e bevacizumab, è necessario effettuare lo screening ed il successivo trattamento delle varici esofagee in base alla pratica clinica. Nei pazienti che manifestano sanguinamento di grado 3 o 4 con il trattamento di associazione, la somministrazione di bevacizumab deve essere interrotta definitivamente. Vedere il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di bevacizumab.

Durante il trattamento con atezolizumab in associazione con bevacizumab può manifestarsi diabete mellito. I medici devono monitorare la glicemia prima del trattamento con atezolizumab in associazione con bevacizumab e periodicamente nel corso dello stesso, secondo quanto clinicamente indicato.

*Uso di atezolizumab in monoterapia nel trattamento di prima linea del NSCLC metastatico*

Prima di iniziare la monoterapia di prima linea in pazienti affetti da NSCLC, i medici devono valutare l’insorgenza tardiva dell’effetto di atezolizumab. Con l’uso di atezolizumab è stato osservato un numero più elevato di decessi entro 2,5 mesi dopo la randomizzazione seguito da un beneficio in termini di sopravvivenza a lungo termine rispetto alla chemioterapia. Non è stato possibile identificare fattori specifici associati ai decessi prematuri (vedere paragrafo 5.1).

Pazienti esclusi dalle sperimentazioni cliniche

Sono stati esclusi dalle sperimentazioni cliniche i pazienti che presentavano le seguenti patologie: anamnesi positiva per malattia autoimmune, anamnesi positiva per polmonite, metastasi cerebrali attive, performance status secondo ECOG ≥ 2 (ad eccezione dei pazienti con NSCLC in fase avanzata non idonei a ricevere terapia a base di platino), infezione da HIV, epatite B o epatite C (per i pazienti senza HCC), patologie cardiovascolari significative e pazienti con funzione d’organo ed ematologica inadeguata. I pazienti che avevano ricevuto una vaccinazione con vaccini vivi attenuati nei 28 giorni precedenti l’arruolamento; agenti immunostimolanti sistemici nelle 4 settimane precedenti o immunosoppressori sistemici nelle 2 settimane precedenti l’ingresso nello studio, oppure antibiotici terapeutici orali o endovenosi nelle 2 settimane precedenti l’inizio del trattamento in studio sono stati esclusi dalle sperimentazioni cliniche.

Eccipienti con effetti noti

Questo medicinale contiene polisorbato 20. Ogni flaconcino da 840 mg di Tecentriq concentrato per soluzione per infusione contiene 5,6 mg di polisorbato 20, equivalenti a 0,4 mg/mL. Ogni flaconcino da 1 200 mg di Tecentriq concentrato per soluzione per infusione contiene 8 mg di polisorbato 20, equivalenti a 0,4 mg/mL. Il polisorbato 20 può provocare reazioni allergiche.

Scheda per il paziente

Il prescrittore deve confrontarsi con il paziente in merito ai rischi associati alla terapia con Tecentriq. Il paziente riceverà una scheda per il paziente, da portare sempre con sé.

**4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

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

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

**4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

Donne in età fertile

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

Gravidanza

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

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

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

Allattamento

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

Fertilità

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

**4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull’uso di macchinari**

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

**4.8 Effetti indesiderati**

Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza di atezolizumab in monoterapia si basa su dati aggregati ricavati da 5 039 pazienti affetti da diversi tipi di tumore. Le reazioni avverse più comuni (> 10%) sono state: stanchezza (29,3%), appetito ridotto (20,1%), eruzione cutanea (19,7%), nausea (18,8%), tosse (18,2%), diarrea (18,1%), piressia (17,9%), dispnea (16,6%), artralgia (16,2%), prurito (13,3%), astenia (13%), dolore dorsale (12,2%), vomito (11,7%), infezione delle vie urinarie (11,0%) e cefalea (10,2%).

La sicurezza di atezolizumab somministrato in associazione con altri medicinali è stata valutata in 4.535 pazienti affetti da diversi tipi di tumore. Le reazioni avverse più comuni (≥ 20%) sono state: anemia (36,8%), neutropenia (36,6%), nausea (35,5%), stanchezza (33,1%), alopecia (28,1%), eruzione cutanea (27,8%), diarrea (27,6%), trombocitopenia (27,1%), stitichezza (25,8%), appetito ridotto (24,7%) e neuropatia periferica (24,4%).

*Uso di atezolizumab per il trattamento adiuvante del NSCLC*

Nella popolazione di pazienti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) dello studio IMpower010 il profilo di sicurezza relativo ad atezolizumab nel trattamento adiuvante è risultato in linea generale coerente con quello complessivo dimostrato dal farmaco in monoterapia nel setting avanzato. Tuttavia, l'incidenza delle reazioni avverse immuno-mediate di atezolizumab in IMpower010 è stata del 51,7% rispetto al 38,4% nella popolazione in monoterapia con malattia avanzata. Nessuna nuova reazione avversa immuno-mediata è stata identificata nel trattamento adiuvante.

*Utilizzo di atezolizumab in associazione con bevacizumab, paclitaxel e carboplatino*

Nello studio di prima linea nel NSCLC (IMpower150), è stata osservata una più alta frequenza generale di eventi avversi nel regime a quattro farmaci con atezolizumab, bevacizumab, paclitaxel e carboplatino rispetto ad atezolizumab, paclitaxel e carboplatino, compresi eventi di grado 3 e 4 (63,6% rispetto al 57,5%), di grado 5 (6,1% rispetto al 2,5%), eventi avversi di interesse speciale per atezolizumab (52,4% rispetto al 48,0%), così come eventi avversi che hanno portato alla sospensione di ogni trattamento in studio (33,8% rispetto al 13,3%). Sono stati riportati maggiormente (≥ 5% di differenza) casi di nausea, diarrea, stomatite, stanchezza, piressia, infiammazione delle mucose, appetito ridotto, peso diminuito, ipertensione e proteinuria in pazienti trattati con atezolizumab in associazione con bevacizumab, paclitaxel e carboplatino. Altri eventi avversi clinicamente rilevanti, osservati più frequentemente nel braccio con atezolizumab, bevacizumab, paclitaxel e carboplatino sono stati epistassi, emottisi, eventi cerebrovascolari, compresi eventi fatali.

Ulteriori dettagli sulle reazioni avverse gravi sono riportati nel paragrafo 4.4.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse (AR) associate ad atezolizumab in monoterapia o in terapia di associazione sono riportate nella tabella 3 in base alla classificazione per sistemi e organi (SOC) secondo MedDRA e alle relative categorie di frequenza. Le reazioni avverse note che si presentano con atezolizumab o le chemioterapie dati da soli possono verificarsi con questi farmaci in associazione, anche se queste reazioni non sono state riportate negli studi clinici con la terapia di associazione. Sono state usate le seguenti categorie di frequenza: molto comune (≥ 1/10), comune (≥ 1/100, < 1/10), non comune (≥ 1/1 000, < 1/100), raro (≥ 1/10 000, < 1/1 000), molto raro (< 1/10 000), non nota (non può essere stimata dai dati disponibili). All’interno di ogni raggruppamento di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente.

**Tabella 3: sintesi delle reazioni avverse manifestatesi in pazienti trattati con atezolizumab**

| **Atezolizumab in monoterapia** | | **Atezolizumab in terapia di associazione** |
| --- | --- | --- |
|  | |  |
| **Infezioni e infestazioni** | | |
| Molto comune | infezione delle vie urinariea | infezione ai polmonib |
| Comune |  | sepsiaj |
| **Patologie del sistema emolinfopoietico** | | |
| Molto comune |  | anemia, trombocitopeniad, neutropeniae, leucopeniaf |
| Comune | trombocitopeniad | linfopeniag |
| **Raro** | linfoistiocitosi emofagocitica | linfoistiocitosi emofagocitica |
| **Disturbi del sistema immunitario** | | |
| Comune | reazioni correlate all’infusioneh | reazioni correlate all’infusioneh |
| **Patologie endocrine** | | |
| Molto comune |  | ipotiroidismoi |
| Comune | ipotiroidismoi,  ipertiroidismoj | ipertiroidismoj |
| Non comune | diabete mellitok, insufficienza surrenalical ipofisitem | ipofisitem |
| **Disturbi del metabolismo e della nutrizione** | | |
| Molto comune | appetito ridotto | appetito ridotto |
| Comune | ipokaliemiaae, iponatremiaaf, iperglicemia | ipokaliemiaae, iponatremiaaf, ipomagnesemian |
| **Patologie del sistema nervoso** | | |
| Molto comune | cefalea | neuropatia perifericao, cefalea |
| Comune | neuropatia perifericao | sincope, capogiro |
| Non comune | sindrome di Guillain-Barrép, meningoencefaliteq |  |
| Raro | sindrome miastenicar, paresi facciale, mielite | Paresi facciale |
| **Patologie dell'occhio** | | |
| Raro | uveite |  |
| **Patologie cardiache** | | |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Comune | Malattie del pericardioao |  |
| Non comune |  | Malattie del pericardioao |
| Raro | miocardites |  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Patologie vascolari** | | |
| Molto comune |  | ipertensioneai |
| Comune | ipotensione |  |
| **Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche** | | |
| Molto comune | dispnea, tosse | dispnea, tosse, rinofaringiteam |
| Comune | polmonitet, ipossiaag, congestione nasale, rinofaringiteam | disfonia |
| **Patologie gastrointestinali** | | |
| Molto comune | nausea, vomito, diarreau | nausea, vomito, diarreau, stipsi |
| Comune | colitev, dolore addominale, disfagia, dolore orofaringeow, bocca secca | stomatite, disgeusia, colitev |
| Non comune | pancreatitex |  |
| Raro | malattia celiaca | malattia celiaca |
| **Patologie epatobiliari** | | |
| Comune | AST aumentata, ALT aumentata, epatitey | AST aumentata, ALT aumentata |
| **Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo** | | |
| Molto comune | eruzione cutaneaz, prurito | eruzione cutaneaz, prurito, alopeciaah |
| Comune | cute seccaap |  |
| Non comune | reazioni avverse cutanee severeak, psoriasian, Lichen aq | reazioni avverse cutanee severeak, psoriasian |
| Raro | pemfigoide | Pemfigoide, Lichen aq |
| **Patologie del tessuto muscoloscheletrico e del tessuto connettivo** | | |
| Molto comune | artralgia, dolore dorsale | artralgia, dolore muscoloscheletricoaa, dolore dorsale |
| Comune | dolore muscoloscheletricoaa |  |
| Non comune | miositeab |  |
| **Patologie renali ed urinarie** | | |
| Comune | creatinina ematica aumentatac | proteinuriaac, creatinina ematica aumentatac |
| Non comune | nefritead |  |
| Non nota | cistite non infettivaal |  |
| **Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione** | | |
| Molto comune | piressia, stanchezza, astenia | piressia, stanchezza, astenia, edema periferico |
| Comune | malattia simil-influenzale, brividi |  |
| **Esami diagnostici** | | |
| Comune |  | fosfatasi alcalina ematica aumentata |
| Non comune | creatininfosfochinasi ematica aumentata |  |

a Include casi segnalati di infezione delle vie urinarie, cistite, pielonefrite, infezione delle vie urinarie da Escherichia, infezione batterica delle vie urinarie, infezione renale, pielonefrite acuta, pielonefrite cronica, pielite, ascesso renale, infezione delle vie urinarie da Streptococco, uretrite, infezione micotica delle vie urinarie e infezione delle vie urinarie da Pseudomonas.

b Include casi segnalati di polmonite, bronchite, infezione delle basse vie aeree, versamento pleurico infettivo, tracheobronchite, polmonite atipica, ascesso polmonare, esacerbazione infettiva di una malattia cronica ostruttiva delle vie aeree, polmonite paracancerosa, piopneumotorace, infezione pleurica, polmonite nosocomiale post-procedurale.

c Include casi segnalati di creatinina ematica aumentata, ipercreatininemia.

d Include casi segnalati di trombocitopenia immunologica, trombocitopenia, conta delle piastrine diminuita.

e Include casi segnalati di neutropenia, conta dei neutrofili diminuita, neutropenia febbrile, sepsi neutropenica, granulocitopenia.

f Include casi segnalati di conta dei leucociti diminuita, leucopenia.

g Include casi segnalati di linfopenia, conta dei linfociti diminuita.

h Include casi segnalati di reazioni correlate all’infusione, sindrome da rilascio di citochine, ipersensibilità, anafilassi.

i Include casi segnalati di positività agli anticorpi antitiroidei, ipotiroidismo autoimmune, tiroidite autoimmune, ormone tireostimolante ematico diminuito, ormone tireostimolante ematico aumentato, sindrome del malato eutiroideo, gozzo, ipotiroidismo, ipotiroidismo immuno-mediato, tiroidite immuno-mediata, mixedema, ipotiroidismo primario, disturbo della tiroide, ormoni tiroidei diminuiti, test di funzionalità tiroidea anormale, tiroidite, tiroidite acuta, tiroxina diminuita, tiroxina libera diminuita, tiroxina libera aumentata, tiroxina aumentata, triiodotironina diminuita, triiodotironina aumentata, triiodotironina libera anormale, triiodotironina libera diminuita, triiodotironina libera aumentata, tiroidite silente.

j Include casi segnalati di ipertiroidismo, sindrome di Basedow, oftalmopatia endocrina, esoftalmo.

k Include casi segnalati di diabete mellito, diabete mellito di tipo 1, chetoacidosi diabetica, chetoacidosi.

l Include casi segnalati di insufficienza surrenalica, corticotropina ematica diminuita, deficit di glucocorticoidi, insufficienza surrenalica primitiva, insufficienza corticosurrenalica secondaria.

m Include casi segnalati di ipofisite, ipopituitarismo, insufficienza corticosurrenalica secondaria, disturbo della termoregolazione.

n Include casi segnalati di ipomagnesemia, magnesio ematico diminuito.

o Include casi segnalati di neuropatia periferica, neuropatia autoimmune, neuropatia sensitiva periferica, polineuropatia, herpes zoster, neuropatia motoria periferica, amiotrofia nevralgica, neuropatia sensitivo-motoria periferica, neuropatia tossica, neuropatia assonale, plessopatia lombosacrale, artropatia neuropatica, infezione del nervo periferico, neurite, neuropatia immuno-mediata.

p Include casi segnalati di sindrome di Guillain-Barré, paralisi flaccida ascendente, polineuropatia demielinizzante.

q Include casi segnalati di encefalite, encefalite autoimmune, meningite, meningite asettica, fotofobia.

r Include casi segnalati di miastenia gravis.

s Include casi segnalati di miocardite, miocardite autoimmune e miocardite immuno-mediata.

t Include casi segnalati di polmonite, infiltrazione polmonare, bronchiolite, malattia polmonare immuno-mediata, polmonite immuno-mediata, pneumopatia interstiziale, alveolite, opacità polmonare, fibrosi polmonare, tossicità polmonare, polmonite da radiazioni.

u Include casi segnalati di diarrea, urgenza di evacuazione, defecazioni frequenti, ipermotilità gastrointestinale.

v Include casi segnalati di colite, colite autoimmune, colite ischemica, colite microscopica, colite ulcerativa, colite da diversione, colite eosinofila, enterocolite immuno-mediata.

w Include casi segnalati di dolore orofaringeo, fastidio orofaringeo, irritazione della gola.

x Include casi segnalati di pancreatite autoimmune, pancreatite, pancreatite acuta, lipasi aumentata, amilasi aumentata.

y Include casi segnalati di ascite, epatite autoimmune, citolisi epatica, epatite, epatite acuta, epatite tossica, epatotossicità, epatite immuno-mediata, disturbi epatici, danno epatico da farmaci, insufficienza epatica, steatosi epatica, lesione epatica, danno epatico, emorragia di varici esofagee, varici esofagee, peritonite batterica spontanea.

z Include casi segnalati di acne, vescicolazione, dermatite, dermatite acneiforme, dermatite allergica, eruzione da farmaci, eczema, eczema infetto, eritema, eritema della palpebra, eruzione cutanea della palpebra, eruzione fissa, follicolite, foruncolo, dermatite alle mani, dermatite immuno-mediata, vescicolazione delle labbra, vescicole emorragiche del cavo orale, sindrome da eritrodisestesia palmo-plantare, pemfigoide, eruzione cutanea, eruzione cutanea eritematosa, eruzione cutanea maculare, eruzione cutanea maculo-papulare, eruzione cutanea morbilliforme, eruzione cutanea papulare, eruzione cutanea papulosquamosa, eruzione cutanea pruriginosa, eruzione cutanea pustolosa, eruzione cutanea vescicolare, dermatite scrotale, dermatite seborroica, esfoliazione cutanea, tossicità cutanea, ulcera cutanea, eruzione cutanea in sede di accesso vascolare.

aa Include casi segnalati di dolore muscoloscheletrico, mialgia, dolore osseo.

ab Include casi segnalati di miosite, rabdomiolisi, polimialgia reumatica, dermatomiosite, ascesso muscolare, mioglobina urinaria presente, miopatia, polimiosite.

ac Include casi segnalati di proteinuria, proteine urinarie presenti, emoglobinuria, alterazione dell’urina, sindrome nefrosica, albuminuria.

ad Include casi segnalati di nefrite, nefrite autoimmune, nefrite da porpora di Schonlein-Henoch, glomerulonefrite paraneoplastica, nefrite tubulointerstiziale.

ae Include casi segnalati di ipokaliemia, potassio ematico diminuito.

af Include casi segnalati di iponatremia, sodio ematico diminuito.

ag Include casi segnalati di ipossia, saturazione di ossigeno diminuita, pO2 diminuita.

ah Include casi segnalati di alopecia, madarosi, alopecia areata, alopecia totale, ipotricosi.

ai Include casi segnalati di ipertensione, pressione arteriosa aumentata, crisi ipertensiva, aumento della pressione sistolica del sangue, ipertensione diastolica, pressione arteriosa non adeguatamente controllata, retinopatia ipertensiva, neuropatia ipertensiva, ipertensione essenziale, ipertensione ortostatica.

aj Include casi segnalati di sepsi, shock settico, urosepsi, sepsi neutropenica, sepsi polmonare, sepsi batterica, sepsi da Klebsiella, sepsi addominale, sepsi da Candida, sepsi da Escherichia, sepsi da Pseudomonas, sepsi stafilococcica.

ak Include casi segnalati di dermatite bollosa, eruzione cutanea esfoliativa, eritema multiforme, dermatite esfoliativa, dermatite esfoliativa generalizzata, eruzione cutanea tossica, sindrome di Stevens-Johnson, reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici, necrolisi epidermica tossica, vasculite cutanea.

al Include casi di cistite non infettiva e cistite immunomediata.

am Include casi di rinofaringite, congestione nasale e rinorrea.

an Include casi di psoriasi, dermatite psoriasiforme.

ao Include segnalazioni di pericardite, versamento pericardico, tamponamento cardiaco e pericardite costrittiva.

ap Include segnalazioni di cute secca, xerosi.

Aq Include segnalazioni di cheratosi lichenoide, lichen sclerosus e lichen planus.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

I dati riportati di seguito rispecchiano le informazioni relative alle reazioni avverse significative associate ad atezolizumab in monoterapia osservate nelle sperimentazioni cliniche (vedere paragrafo 5.1). I dettagli relativi alle reazioni avverse significative associate ad atezolizumab somministrato in associazione sono presentati soltanto se sono state notate differenze clinicamente rilevanti rispetto ad atezolizumab in monoterapia. Le linee guida per la gestione di tali reazioni avverse sono illustrate nei paragrafi 4.2 e 4.4.

*Polmonite immuno-mediata*

Il 3,0% (151/5 039) dei pazienti trattati con atezolizumab in monoterapia ha manifestato polmonite. Tre di questi pazienti hanno sviluppato eventi fatali. Il tempo mediano all’insorgenza è stato di 3,7 mesi (range compreso tra 3 giorni e 29,8 mesi). La durata mediana è stata di 1,7 mesi (range compreso tra 0 giorni e 27,8+ mesi; il simbolo “+” denota un valore censorizzato). La polmonite ha determinato l’interruzione del trattamento con atezolizumab in 41 (0,8%) pazienti. Nell’1,8% (92/5 039) dei pazienti trattati con atezolizumab in monoterapia si è manifestata polmonite che ha richiesto l’uso di corticosteroidi.

*Epatite immuno-mediata*

L’1,7% (88/5 039) dei pazienti trattati con atezolizumab in monoterapia ha manifestato epatite. Tre degli 88 pazienti hanno avuto eventi fatali. Il tempo mediano all’insorgenza si è attestato a 1,4 mesi (range compreso tra 0 giorni e 26,3 mesi). La durata mediana è stata di 1 mese (range compreso tra 0 giorni e 52,1+ mesi; il simbolo “+” denota un valore censorizzato). L’epatite ha determinato l’interruzione del trattamento con atezolizumab in 46 (0,9%) pazienti. Nel 2,6% (130/5 039) dei pazienti trattati con atezolizumab in monoterapia si è manifestata epatite che ha richiesto l’uso di corticosteroidi.

*Colite immuno-mediata*

L’1,2% (62/5 039) dei pazienti trattati con atezolizumab in monoterapia ha manifestato colite. Il tempo mediano all’insorgenza si è attestato a 4,5 mesi (range compreso tra 15 giorni e 36,4 mesi). La durata mediana è stata di 1,4 mesi (range compreso tra 3 giorni e 50,2+ mesi; il simbolo “+” denota un valore censorizzato). La colite ha determinato l’interruzione del trattamento con atezolizumab in 24 (0,5%) pazienti. Nello 0,6% (30/5 039) dei pazienti trattati con atezolizumab in monoterapia si è manifestata colite che ha richiesto l’uso di corticosteroidi.

*Endocrinopatie immuno-mediate*

*Patologie della tiroide*

L’8,5% (427/5 039) dei pazienti trattati con atezolizumab in monoterapia ha manifestato ipotiroidismo. Il tempo mediano all’insorgenza si è attestato a 4,2 mesi (range compreso tra 0 giorni e 38,5 mesi). Il 17,4% (86/495) dei pazienti che ha ricevuto atezolizumab in monoterapia per il trattamento adiuvante del NSCLC ha manifestato ipotiroidismo. Il tempo mediano all’insorgenza si è attestato a 4,0 mesi (range compreso tra 22 giorni e 11,8 mesi).

Il 2,4% (121/5 039) dei pazienti trattati con atezolizumab in monoterapia ha manifestato ipertiroidismo. Il tempo mediano all’insorgenza si è attestato a 2,7 mesi (range compreso tra 0 giorni e 24,3 mesi). Il 6,5% (32/495) dei pazienti che hanno ricevuto atezolizumab in monoterapia per il trattamento adiuvante del NSCLC ha manifestato ipertiroidismo. Il tempo mediano all’insorgenza si è attestato a 2,8 mesi (range compreso tra 1 giorno e 9,9 mesi).

*Insufficienza surrenalica*

Lo 0,5% (25/5 039) dei pazienti trattati con atezolizumab in monoterapia ha manifestato insufficienza surrenalica. Il tempo mediano all’insorgenza si è attestato a 6,2 mesi (range compreso tra 3 giorni e 21,4 mesi). L’insufficienza surrenalica ha determinato l’interruzione del trattamento con atezolizumab in 5 (0,1%) pazienti. Nello 0,4% (20/5 039) dei pazienti trattati con atezolizumab in monoterapia si è manifestata insufficienza surrenalica che ha richiesto l’uso di corticosteroidi.

*Ipofisite*

L’ipofisite ha riguardato lo 0,2% (9/5 039) dei pazienti trattati con atezolizumab in monoterapia. Il tempo mediano all’insorgenza si è attestato a 5,3 mesi (range compreso tra 21 giorni e 13,7 mesi). Sei (0,1%) pazienti hanno richiesto l’uso di corticosteroidi e il trattamento con atezolizumab è stato interrotto in 1 (< 0,1%) paziente.

L’ipofisite ha riguardato l’1,4% (15/1 093) dei pazienti trattati con atezolizumab in combinazione con paclitaxel, seguito da atezolizumab, doxorubicina o epirubicina dose-dense e ciclofosfamide. Il tempo mediano all’insorgenza si è attestato a 3,8 mesi (range compreso tra 2,4 e 10,7 mesi). Undici pazienti (1,0%) hanno richiesto l’uso di corticosteroidi. Il trattamento con atezolizumab è stato interrotto in 7 (0,6%) pazienti.

L’ipofisite ha riguardato lo 0,8% (3/393) dei pazienti trattati con atezolizumab insieme a bevacizumab, paclitaxel e carboplatino. Il tempo mediano all’insorgenza si è attestato a 7,7 mesi (range compreso tra 5,0 e 8,8 mesi). Due pazienti hanno richiesto l’uso di corticosteroidi.

L’ipofisite ha riguardato lo 0,4% (2/473) dei pazienti trattati con atezolizumab in associazione con nab-paclitaxel e carboplatino. Il tempo mediano all’insorgenza è stato di 5,2 mesi (range compreso tra 5,1 e 5,3 mesi). Entrambi i pazienti hanno richiesto l’uso di corticosteroidi.

*Diabete mellito*

Lo 0,6% (30/5 039) dei pazienti trattati con atezolizumab in monoterapia ha manifestato diabete mellito. Il tempo mediano all’insorgenza si è attestato a 5,5 mesi (range compreso tra 3 giorni e 29,0 mesi). Il diabete mellito ha determinato l’interruzione del trattamento con atezolizumab in < 0,1% (3/5 039) dei pazienti. Quattro (< 0,1%) pazienti hanno richiesto l’uso di corticosteroidi.

Il 2,0% (10/493) dei pazienti con HCC trattati con atezolizumab in associazione con bevacizumab ha manifestato diabete mellito. Il tempo mediano all’insorgenza si è attestato a 4,4 mesi (range compreso tra 1,2 mesi e 8,3 mesi). Nessun evento di diabete mellito ha comportato l’interruzione del trattamento con atezolizumab.

*Meningoencefalite immuno-mediata*

Lo 0,4% (22/5 039) dei pazienti trattati con atezolizumab in monoterapia ha manifestato meningoencefalite. Il tempo mediano all’insorgenza si è attestato a 15 giorni (range compreso tra 0 giorni e 12,5 mesi). La durata mediana è stata di 24 giorni (range compreso tra 6 giorni e 14,5+ mesi; il simbolo “+” denota un valore censorizzato).

Nello 0,2% (12/5 039) dei pazienti trattati con atezolizumab si è manifestata meningoencefalite che ha richiesto l’uso di corticosteroidi. Otto (0,2%) pazienti hanno interrotto il trattamento con atezolizumab.

*Neuropatie immuno-mediate*

*Sindrome di Guillain-Barré e polineuropatia demielinizzante*

Lo 0,1% (6/5 039) dei pazienti trattati con atezolizumab in monoterapia ha manifestato sindrome di Guillain-Barré e polineuropatia demielinizzante. Il tempo mediano all’insorgenza si è attestato a 4,1 mesi (range compreso tra 18 giorni e 8,1 mesi). La durata mediana è stata di 8,0 mesi (range compreso tra 18 giorni e 24,5+ mesi; il simbolo “+” denota un valore censorizzato). La sindrome di Guillain-Barré ha determinato l’interruzione del trattamento con atezolizumab in 1 paziente (< 0,1%). In < 0,1% (3/5 039) dei pazienti trattati con atezolizumab in monoterapia si è manifestata sindrome di Guillain-Barré che ha richiesto l’uso di corticosteroidi.

*Paresi facciale immuno-mediata*

La paresi facciale si è verificata in < 0,1% (1/5 039) dei pazienti che hanno ricevuto atezolizumab in monoterapia. Il tempo di insorgenza è stato di 29 giorni. La durata è stata di 1,1 mesi. L’evento non ha richiesto l’uso di corticosteroidi e l’evento non ha portato all’interruzione di atezolizumab.

*Mielite immunomediata*

La mielite si è verificata in < 0,1% (1/5 039) dei pazienti che hanno ricevuto atezolizumab in monoterapia. Il tempo di insorgenza è stato di 3 giorni. L’evento ha richiesto l’uso di corticosteroidi ma non ha portato all’interruzione di atezolizumab.

*Sindrome miastenica*

La *miastenia gravis* ha riguardato < 0,1% (2/5 039) dei pazienti (incluso 1 caso con esito fatale) trattati con atezolizumab in monoterapia. Il tempo mediano all’insorgenza si è attestato a 2,6 mesi (range compreso tra 1,2 mesi e 4 mesi).

*Pancreatite immuno-mediata*

Lo 0,8% (40/5 039) dei pazienti trattati con atezolizumab in monoterapia ha manifestato pancreatite, tra cui aumento dei livelli di amilasi e lipasi. Il tempo mediano all’insorgenza si è attestato a 5 mesi (range compreso tra 0 giorni e 24,8 mesi). La durata mediana è stata di 24 giorni (range compreso tra 3 giorni e 40,4+ mesi; il simbolo “+” denota un valore censorizzato). La pancreatite ha determinato l’interruzione del trattamento con atezolizumab in 3 pazienti (< 0,1%). Nello 0,2% (8/5 039) dei pazienti trattati con atezolizumab in monoterapia si è manifestata pancreatite che ha richiesto l’uso di corticosteroidi.

*Miocardite immuno-mediata*

La miocardite ha riguardato < 0,1% (5/5 039) dei pazienti trattati con atezolizumab in monoterapia. Dei 5 pazienti, uno ha manifestato un evento fatale durante il trattamento del NSCLC nel contesto adiuvante. Il tempo mediano all’insorgenza si è attestato a 3,7 mesi (range compreso tra 1,5 e 4,9 mesi). La durata mediana è stata di 14 giorni (range compreso tra 12 giorni e 2,8 mesi). La miocardite ha determinato l’interruzione del trattamento con atezolizumab in 3 (< 0,1%) pazienti. Tre (< 0,1%) pazienti hanno richiesto l’uso di corticosteroidi.

*Nefrite immuno-mediata*

La nefrite ha riguardato lo 0,2% (11/5 039) dei pazienti trattati con atezolizumab. Il tempo mediano all’insorgenza è stato di 5,1 mesi (range compreso tra 3 giorni e 17,5 mesi). La nefrite ha determinato l’interruzione del trattamento con atezolizumab in 5 (< 0,1%) pazienti. Cinque (< 0,1%) pazienti hanno richiesto l’uso di corticosteroidi.

*Miosite immuno-mediata*

La miosite ha riguardato lo 0,6% (32/5 039) dei pazienti trattati con atezolizumab in monoterapia. Il tempo mediano all’insorgenza si è attestato a 3,5 mesi (range compreso tra 12 giorni e 11,5 mesi). La durata mediana è stata di 3,2 mesi (range compreso tra 9 giorni e 51,1+ mesi; il simbolo “+” denota un valore censorizzato). La miosite ha determinato l’interruzione del trattamento con atezolizumab in 6 (0,1%) pazienti. Dieci (0,2%) pazienti hanno richiesto l’uso di corticosteroidi.

*Reazioni avverse cutanee severe immuno-mediate*

Le reazioni avverse cutanee severe (*severe cutaneous adverse reactions*, SCAR) hanno riguardato lo 0,6% (30/5 039) dei pazienti trattati con atezolizumab in monoterapia. Dei 30 pazienti, uno ha avuto un evento fatale. Il tempo mediano all’insorgenza è stato di 4,8 mesi (range compreso tra 3 giorni e 15,5 mesi). La durata mediana è stata di 2,4 mesi  (range compreso tra 1 giorno e 37,5+ mesi; il simbolo “+” denota un valore censorizzato). Le SCAR hanno determinato l’interruzione del trattamento con atezolizumab in 3 (< 0,1%) pazienti. Nello 0,2% (9/5 039) dei pazienti trattati con atezolizumab in monoterapia si sono manifestate SCAR che hanno richiesto l’uso di corticosteroidi sistemici.

*Malattie del pericardio immuno-mediate*

Malattie del pericardio immuno-mediate si sono verificate nell’1% (49/5 039) dei pazienti che hanno ricevuto atezolizumab in monoterapia. Il tempo mediano di insorgenza è stato di 1,4 mesi (intervallo: da 6 giorni a 17,5 mesi). La durata mediana è stata di 2,5 mesi (intervallo: da 0 a 51,5+ mesi; + denota un valore censorizzato). Le malattie del pericardio hanno portato all’interruzione di Tecentriq in 3 (< 0,1%) pazienti. Malattie del pericardio che hanno richiesto l’uso di corticosteroidi si sono verificate nello 0,2% (7/5 039) dei pazienti.

*Effetti della classe di inibitori del checkpoint immunitario*

Durante il trattamento con altri inibitori del checkpoint immunitario sono stati segnalati casi delle seguenti reazioni avverse che potrebbero verificarsi anche durante il trattamento con atezolizumab:

insufficienza esocrina pancreatica

*Immunogenicità*

In diversi studi di fase II e III, il 13,1-54,1% dei pazienti ha sviluppato anticorpi anti-farmaco (*anti-drug antibodies*, ADA) emersi durante il trattamento. I pazienti che hanno sviluppato ADA in corso di trattamento tendevano ad avere caratteristiche di salute e malattia complessivamente peggiori al basale. Questi squilibri nelle caratteristiche di salute e malattia al basale possono confondere l'interpretazione delle analisi di farmacocinetica (PK), efficacia e sicurezza. Sono state condotte analisi esplorative aggiustate per gli squilibri nelle caratteristiche di salute e malattia al basale per valutare l'effetto degli ADA sull'efficacia. Queste analisi non hanno escluso una possibile attenuazione del beneficio in termini di efficacia nei pazienti che hanno sviluppato ADA rispetto ai pazienti che non hanno sviluppato ADA. Il tempo mediano all'insorgenza degli ADA variava da 3 a 5 settimane.

Nei set di dati aggregati per pazienti trattati con atezolizumab in monoterapia (N = 3 460) e in terapie di associazione (N = 2 285), sono stati osservati i seguenti tassi di eventi avversi (AE) per la popolazione positiva per ADA rispetto alla popolazione negativa per ADA, rispettivamente: AE di grado 3-4 46,2% vs. 39,4%, eventi avversi gravi (SAE) 39,6% vs. 33,3%, AE che hanno portato alla sospensione del trattamento 8,5% vs 7,8% (in monoterapia); AE di grado 3-4 63,9% vs. 60,9%, SAE 43,9% vs. 35,6%, AE che hanno portato alla sospensione del trattamento 22,8% vs 18,4% (per la terapia di associazione). Tuttavia, i dati disponibili non consentono di trarre conclusioni definitive su possibili pattern di reazioni avverse.

*Popolazione pediatrica*

La sicurezza di atezolizumab nei bambini e negli adolescenti non è stata stabilita. In una sperimentazione clinica con 69 pazienti pediatrici (di età < 18 anni) non sono stati osservati nuovi segnali di sicurezza e il profilo di sicurezza è risultato sovrapponibile a quello degli adulti.

*Anziani*

Nel complesso, tra i pazienti di età < 65 anni, compresa tra 65 e 74 anni, e compresa tra 75 e 84 anni trattati con atezolizumab in monoterapia non sono state osservate differenze in termini di sicurezza. I dati relativi ai pazienti di età ≥ 85 anni sono troppo limitati per trarre conclusioni significative su questa popolazione.

Nello studio IMpower150, l’età ≥ 65 anni nei pazienti trattati con atezolizumab in associazione con bevacizumab, carboplatino e paclitaxel è stata associata a un maggior rischio di sviluppare eventi avversi. Negli studi IMpower150, IMpower133 e IMpower110 i dati relativi ai pazienti di età ≥ 75 anni erano troppo limitati per trarre conclusioni su questa popolazione. Nel complesso, tra i sottogruppi dei pazienti per fasce d’età nell’ambito dello studio IPSOS, condotto su pazienti con NSCLC non idoneo a terapia a base di platino in prima linea, non sono state osservate differenze nel profilo di sicurezza relativo ad atezolizumab in monoterapia in prima linea.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l’autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell’[allegato V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx).

**4.9 Sovradosaggio**

Non ci sono informazioni sul sovradosaggio con atezolizumab.

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

**5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

**5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici, anticorpi monoclonali e farmaci anticorpo-coniugati, inibitori di PD-1/PDL-1 (proteina della morte cellulare programmata 1/ligando della proteina della morte cellulare programmata 1) Codice ATC: L01FF05.

Meccanismo d’azione

Il ligando 1 (PD-L1) del recettore di morte cellulare programmata può essere espresso sulle cellule tumorali e/o sulle cellule immunitarie infiltranti il tumore e può contribuire all'inibizione della risposta immunitaria antitumorale nel microambiente tumorale. Il legame di PD-L1 ai recettori PD-1 e B7.1 situati sui linfociti T e sulle cellule che presentano l’antigene, sopprime l’attività citotossica dei linfociti T, la loro proliferazione e la produzione di citochine.

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

Efficacia e sicurezza clinica

*Carcinoma uroteliale*

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

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

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

Atezolizumab è stato somministrato mediante infusione endovenosa a una dose fissa di 1 200 mg ogni 3 settimane. Non era consentita alcuna riduzione della dose di atezolizumab. I pazienti sono stati trattati fino a perdita del beneficio clinico, secondo il giudizio dello sperimentatore, o livelli inaccettabili di tossicità. La vinflunina è stata somministrata mediante infusione endovenosa alla dose di 320 mg/m2 il giorno 1 di ciascun ciclo di 3 settimane fino a progressione della malattia o livelli inaccettabili di tossicità. Il paclitaxel è stato somministrato alla dose di 175 mg/m2 mediante infusione endovenosa della durata di 3 ore il giorno 1 di ciascun ciclo di 3 settimane fino a progressione della malattia o livelli inaccettabili di tossicità. Il docetaxel è stato somministrato mediante infusione endovenosa alla dose di 75 mg/m2 il giorno 1 di ciascun ciclo di 3 settimane fino a progressione della malattia o livelli inaccettabili di tossicità. Per tutti i pazienti trattati, la durata mediana del trattamento è stata di 2,8 mesi per il braccio atezolizumab, 2,1 mesi per i bracci vinflunina e paclitaxel e 1,6 mesi per il braccio docetaxel.

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

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

Il follow-up mediano della sopravvivenza è stato di 17 mesi. L’analisi primaria dello studio IMvigor211 non ha raggiunto il suo endpoint primario di OS. Atezolizumab non ha dimostrato un beneficio statisticamente significativo in termini di sopravvivenza rispetto alla chemioterapia nei pazienti con CU pretrattato, localmente avanzato o metastatico. Secondo l’ordine gerarchico di analisi pre-specificato, la popolazione IC2/3 è stata analizzata per prima, con un *hazard ratio* (HR) relativo alla OS di 0,87 (intervallo di confidenza al 95%: 0,63; 1,21; OS mediana di 11,1 *versus* 10,6 mesi rispettivamente con atezolizumab e chemioterapia). Il valore di p stimato in base a un *log-rank test* stratificato è stato di 0,41 e pertanto i risultati non sono da ritenersi statisticamente significativi in questa popolazione. Di conseguenza, non è stato possibile effettuare alcun test formale della significatività statistica per la OS nella popolazione IC1/2/3 né nella popolazione *all comers*, e i risultati di queste analisi sarebbero ritenuti esplorativi. Nella tabella 4 sono sintetizzati i risultati principali relativi alla popolazione *all comers*. Nella figura 1 è illustrata la curva di Kaplan-Meier relativa alla OS nella popolazione *all comers*.

È stata condotta un’analisi esplorativa aggiornata della sopravvivenza, con una durata mediana del follow-up per la sopravvivenza di 34 mesi, nella popolazione ITT. La OS mediana è stata 8,6 mesi (intervallo di confidenza al 95%: 7,8; 9,6) nel braccio atezolizumab e 8,0 mesi (intervallo di confidenza al 95%: 7,2; 8,6) nel braccio chemioterapia, con un *hazard ratio* di 0,82 (intervallo di confidenza al 95%: 0,71; 0,94). In linea con la tendenza osservata all’analisi primaria relativamente ai tassi di OS a 12 mesi, nella popolazione ITT i pazienti del braccio atezolizumab hanno mostrato tassi di OS a 24 e 30 mesi numericamente superiori rispetto a quelli del braccio chemioterapia. La percentuale di pazienti in vita a 24 mesi (stima di Kaplan-Meier [KM]) era pari al 12,7% nel braccio chemioterapia e al 22,5% nel braccio atezolizumab, mentre a 30 mesi (stima di KM) era pari al 9,8% nel braccio chemioterapia e al 18,1% nel braccio atezolizumab.

**Tabella 4: sintesi dei dati di efficacia negli *all comers* emersi nello studio IMvigor211**

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

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

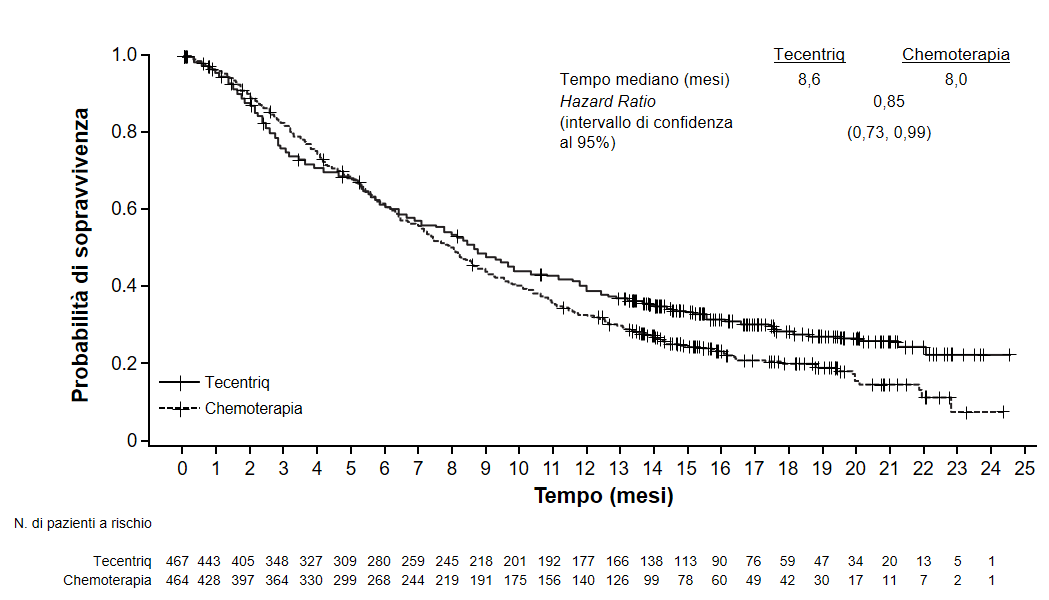
\* L’analisi della OS nella popolazione *all comers* è stata eseguita in base al *log-rank test* stratificato e il risultato è fornito a soli fini descrittivi (p=0,0378); in base all’analisi gerarchica pre-specificata, il valore di p per l’analisi della OS nella popolazione *all comers* non può essere ritenuto statisticamente significativo.

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

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

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

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



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

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

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

Nella coorte 1 119 pazienti sono stati trattati con atezolizumab 1 200 mg mediante infusione endovenosa ogni 3 settimane fino a progressione della malattia. L’età mediana era pari a 73 anni. La maggior parte dei pazienti era di sesso maschile (81%) e costituita da popolazione caucasica (91%).

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

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

L’analisi primaria è stata condotta dopo almeno 24 settimane di follow-up su tutti i pazienti. La durata mediana del trattamento è stata di 15,0 settimane, mentre la durata mediana del follow-up per la sopravvivenza si è attestata a 8,5 mesi nei pazienti all comers. Sono stati riportati gli ORR clinicamente rilevanti valutati dall’IRF secondo i criteri RECIST v1.1; tuttavia, nel confronto con un tasso di risposta storico di controllo predefinito pari al 10%, l’endpoint primario non ha raggiunto la significatività statistica. Gli ORR confermati valutati dall’IRF secondo i criteri RECIST v1.1 si sono attestati al 21,9% (intervallo di confidenza al 95%: 9,3; 40,0) nei pazienti con espressione di PD-L1 ≥ 5%, al 18,8% (intervallo di confidenza al 95%: 10,9; 29,0) nei pazienti con espressione di PD-L1 ≥ 1% e al 19,3% (intervallo di confidenza al 95%: 12,7; 27,6) nei pazienti all comers. La durata della risposta (DOR) mediana non è stata raggiunta in alcun sottogruppo di espressione di PD-L1 né nei pazienti all comers. La sopravvivenza globale (OS), con un rapporto evento/paziente di circa il 40%, non è risultata matura. La OS mediana di tutti i sottogruppi di pazienti (espressione di PD-L1 ≥ 5% e ≥ 1%) e dei pazienti all comers si è attestata a 10,6 mesi.

Nella tabella 5 si riporta in sintesi un’analisi aggiornata condotta sulla coorte 1 con una durata mediana del follow-up per la sopravvivenza pari a 17,2 mesi. La DOR mediana non è stata raggiunta in alcun sottogruppo di espressione di PD-L1 né nei pazienti *all comers*.

**Tabella 5: sintesi dei dati aggiornati di efficacia (coorte 1 dello studio IMvigor210)**

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

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

Al momento dell’analisi finale per la coorte 1, i pazienti avevano un tempo mediano di follow-up di sopravvivenza di 96,4 mesi. L’OS mediana è stata di 12,3 mesi (IC al 95%: 6,0; 49,8) nei pazienti con espressione di PD-L1 ≥ 5% (pazienti inclusi nell’indicazione terapeutica).

Nella coorte 2, gli endpoint coprimari di efficacia sono stati ORR confermato e valutato dall’IRF utilizzando i criteri RECIST v1.1 e ORR valutato dallo sperimentatore in base ai criteri RECIST modificati (mRECIST). I pazienti trattati con atezolizumab 1 200 mg mediante infusione endovenosa ogni 3 settimane fino a perdita del beneficio clinico sono stati 310. L’analisi primaria della coorte 2 è stata condotta dopo almeno 24 settimane di follow-up su tutti i pazienti.

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

È stata condotta anche un’analisi sulla coorte 2 con una durata mediana del follow-up per la sopravvivenza pari a 21,1 mesi. I valori dell’ORR confermati secondo i criteri RECIST v1.1 valutati dall’IRF sono stati del 28,0% (IC 95%: 19,5; 37,9) nei pazienti con espressione di PD-L1 ≥ 5%, del 19,3% (IC 95%: 14,2; 25,4) nei pazienti con espressione di PD-L1 ≥ 1%, del 15,8% (IC 95%: 11,9; 20,4) nella popolazione di all comers. I valori dell’ORR confermati secondo i criteri mRECIST valutati dallo sperimentatore sono stati del 29,0% (IC 95%: 20,4; 38,9) nei pazienti con espressione di PD-L1 ≥ 5%, del 23,7% (IC 95%: 18,1; 30,1) nei pazienti con espressione di PD-L1 ≥ 1% e del 19,7% (IC 95%: 15,4; 24,6) nella popolazione all comers. Il tasso di risposta completa secondo i criteri RECIST v1.1 valutato dall’IRF nella popolazione all comers è stato del 6,1% (IC 95%: 3,7; 9,4). Nella coorte 2, sebbene non sia stata raggiunta in alcun sottogruppo di espressione di PD-L1 né negli all comers, la DOR mediana è stata conseguita nei pazienti con espressione di PD-L1 < 1% (13,3 mesi; intervallo di confidenza al 95%: 4,2; NE). Nei pazienti all comers, il tasso di OS a 12 mesi si è attestato al 37%.

Al momento dell’analisi finale per la coorte 2, i pazienti avevano un tempo mediano di follow-up di sopravvivenza di 46,2 mesi. L'OS mediana è stata di 11,9 mesi (IC al 95%: 9,0, 22,8) nei pazienti con espressione di PD-L1 ≥ 5%, 9,0 mesi (IC al 95%: 7,1, 11,1) in pazienti con espressione di PD-L1 ≥ 1% e 7,9 mesi (95 % IC: 6,7, 9,3) nella popolazione all comers.

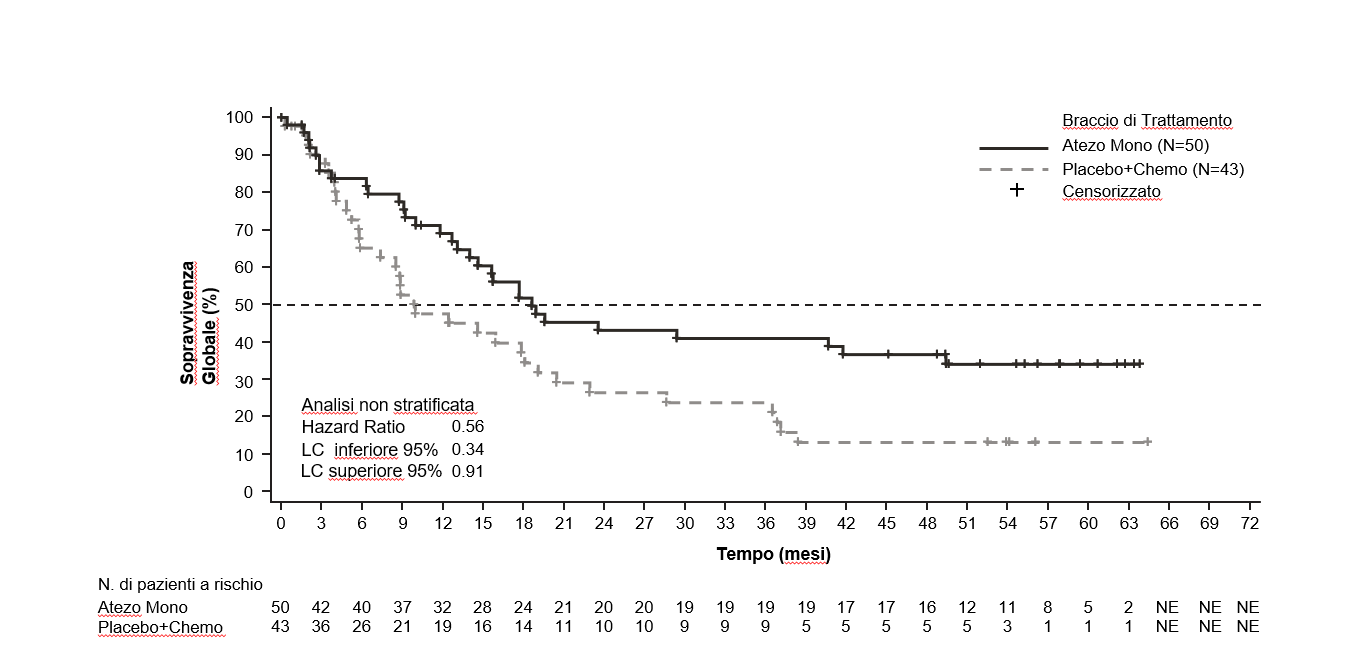
*IMvigor130 (WO30070): studio di fase III, con atezolizumab in monoterapia e in associazione con chemioterapia a base di platino in pazienti con carcinoma uroteliale localmente avanzato o metastatico non trattato.*

Uno studio di fase III, multicentrico, randomizzato, controllato con placebo, parzialmente in cieco (solo bracci A e C), IMvigor130, è stato condotto per valutare l'efficacia e la sicurezza di atezolizumab in combinazione con chemioterapia a base platino (cioè cisplatino o carboplatino con gemcitabina), braccio A, o atezolizumab in monoterapia (braccio B, braccio in aperto) rispetto all’associazione di placebo e chemioterapia a base di platino (braccio C) in pazienti con CU localmente avanzato o metastatico che non avevano ricevuto una precedente terapia sistemica nel setting metastatico. Gli obiettivi co-primari di efficacia erano la sopravvivenza libera da progressione (PFS) valutata dallo sperimentatore nel braccio A rispetto al braccio C e la sopravvivenza globale (OS) nel braccio A rispetto al braccio C e a seguire nel braccio B rispetto al braccio C, analizzati in modo gerarchico. La sopravvivenza globale non era statisticamente significativa per il confronto tra il braccio A e il braccio C, e di conseguenza non è stato possibile condurre ulteriori test formali secondo l’ordine gerarchico predefinito.

Sulla base della raccomandazione di un comitato indipendente per il monitoraggio dei dati (iDMC) a seguito di una revisione precoce dei dati di sopravvivenza, l’arruolamento dei pazienti nel braccio con atezolizumab in monoterapia il cui tumore aveva una bassa espressione di PD-L1 (meno del 5% di cellule immunitarie positive alla colorazione per PD-L1 tramite immunoistochimica usando il test VENTANA PD-L1 [SP142]) è stato interrotto dopo aver osservato una riduzione della sopravvivenza globale per questo sottogruppo ad un'analisi precoce non pianificata; tuttavia, ciò si è verificato dopo che la maggior parte dei pazienti era già stata arruolata.

Dei 719 pazienti arruolati nel braccio con atezolizumab in monoterapia (n=360) e nel braccio con solo chemioterapia (n=359), 50 e 43 pazienti, rispettivamente, erano non elegibili al cisplatino secondo i criteri di Galsky e presentavano tumori con elevata espressione di PD-L1 (≥ 5 % di cellule immunitarie con colorazione positiva per PD-L1 mediante immunoistochimica utilizzando il test VENTANA PD-L1 [SP142]). In un'analisi esplorativa in questo sottogruppo di pazienti, l'HR non stratificato per OS era 0,56 (IC 95%: 0,34, 0,91). La OS mediana è stata di 18,6 mesi (IC 95%: 14,0, 49,4) nel braccio con atezolizumab in monoterapia rispetto a 10,0 mesi (IC 95%: 7,4, 18,1) nel braccio della sola chemioterapia (vedere Figura 2).

**Figura 2 curva di Kaplan-Meier della sopravvivenza globale nei pazienti non elegibili al cisplatino i cui tumori sono PD-L1 elevati (braccio B vs. braccio C)**



LC= Livello di confidenza

*Carcinoma polmonare non a piccole cellule*

*Trattamento adiuvante del NSCLC in stadio iniziale*

*IMpower010 (GO29527): studio di fase III randomizzato su pazienti con NSCLC dopo resezione chirurgica completa del tumore e chemioterapia contenente cisplatino*

Lo studio GO29527 (IMpower010) di fase III, in aperto, randomizzato e multicentrico è stato condotto per valutare l’efficacia e la sicurezza di atezolizumab per il trattamento adiuvante di pazienti con NSCLC da stadio IB (tumori ≥ 4 cm) a IIIA (secondo il sistema di stadiazione UICC/AJCC, settima edizione).

I pazienti ad alto rischio di recidiva che rientrano nell’indicazione terapeutica e riflettono la popolazione di pazienti con malattia di stadio II-IIIA secondo il sistema di stadiazione UICC/AJCC, settima edizione, sono definiti in base ai seguenti criteri di selezione:

tumori con diametro ≥ 5 cm; oppure tumori di qualsiasi diametro con stato linfonodale N1 o N2; oppure tumori che hanno invaso le strutture toraciche (invasione diretta di pleura parietale, parete toracica, diaframma, nervo frenico, pleura mediastinica, pericardio parietale, mediastino, cuore, grandi vasi, trachea, nervo laringeo ricorrente, esofago, corpo vertebrale, carena); oppure tumori del bronco principale che si estendono a meno di 2 cm dalla carena ma senza interessarla; oppure tumori associati ad atelettasia o polmonite ostruttiva del polmone in toto; oppure tumori con uno o più noduli neoplastici separati nello stesso lobo del tumore primitivo o in un lobo ipsilaterale diverso rispetto al lobo del tumore primitivo.

Sono stati esclusi dallo studio i pazienti che presentavano stato linfonodale N2 e tumori con invasione di mediastino, cuore, grandi vasi, trachea, nervo laringeo ricorrente, esofago, corpo vertebrale, carena oppure associati a uno o più noduli neoplastici separati in un lobo ipsilaterale diverso rispetto al lobo del tumore primitivo.

I 1 280 pazienti complessivamente arruolati sono stati sottoposti a una resezione chirurgica completa del tumore e sono risultati idonei a ricevere fino a 4 cicli di uno dei regimi chemioterapici contenenti cisplatino illustrati nella tabella 6.

**Tabella 6: regimi chemioterapici adiuvanti (studio IMpower010)**

|  |  |
| --- | --- |
| **Chemioterapia adiuvante contenente cisplatino:**  cisplatino 75 mg/m2 per via endovenosa il Giorno 1 di ogni ciclo da 21 giorni con uno dei seguenti regimi terapeutici | Vinorelbina 30 mg/m2 per via endovenosa, i Giorni 1 e 8 |
| Docetaxel 75 mg/m2 per via endovenosa, il Giorno 1 |
| Gemcitabina 1250 mg/m2 per via endovenosa, i Giorni 1 e 8 |
| Pemetrexed 500 mg/m2 per via endovenosa, il Giorno 1 (istologia non squamosa) |

Dopo il completamento della chemioterapia contenente cisplatino (fino a quattro cicli) 1 005 pazienti in totale sono stati randomizzati in rapporto 1:1 a ricevere il trattamento con atezolizumab (Braccio A) o la migliore terapia di supporto (*Best Supportive Care*, BSC; Braccio B). Atezolizumab è stato somministrato alla dose fissa di 1 200 mg mediante infusione endovenosa ogni 3 settimane per 16 cicli, salvo recidiva della malattia o insorgenza di tossicità inaccettabile. La randomizzazione è stata stratificata in funzione di sesso, stadio della malattia, istologia ed espressione di PD‑L1.

I pazienti sono stati esclusi nei seguenti casi: positività anamnestica per malattia autoimmune; somministrazione di un vaccino vivo attenuato nei 28 giorni precedenti la randomizzazione; somministrazione di immunostimolanti o immunosoppressori per via sistemica rispettivamente nelle 4 settimane o nelle 2 settimane precedenti la randomizzazione. Le valutazioni tumorali sono state condotte alla visita basale della fase di randomizzazione, ogni 4 mesi per il primo anno dopo il Giorno 1 del Ciclo 1, successivamente ogni 6 mesi fino al quinto anno e poi a cadenza annuale.

Le caratteristiche demografiche e della malattia al basale relative alla popolazione ITT erano equamente bilanciate tra i bracci di trattamento. L’età mediana era pari a 62 anni (range compreso tra 26 e 84 anni) e il 67% dei pazienti era di sesso maschile. La maggior parte dei pazienti era costituita da popolazione caucasica (73%) e il 24% da popolazione asiatica. I pazienti erano perlopiù fumatori o ex fumatori (78%) e presentavano al basale un performance status secondo ECOG pari a 0 (55%) o 1 (44%). Nel complesso, il 12% dei pazienti era affetto da malattia di stadio IB, il 47% da malattia di stadio II e il 41% da malattia di stadio IIIA. In base alle valutazioni eseguite con il saggio VENTANA PD-L1 (SP263), il 55% e il 26% dei pazienti presentava tumori con un’espressione di PD-L1 sulle cellule tumorali (TC) rispettivamente ≥ 1% e ≥ 50%.

L’outcome primario di efficacia era la sopravvivenza libera da malattia (*Disease-Free Survival*, DFS) valutata dallo sperimentatore. La DFS era intesa come il tempo intercorso tra la data della randomizzazione e la data della prima recidiva documentata della malattia oppure del riscontro di un nuovo NSCLC primitivo oppure del decesso per qualsiasi causa, a seconda di quale evento si fosse verificato per primo. L’obiettivo primario di efficacia era valutare la DFS nella popolazione di pazienti affetti da tumori di stadio II-IIIA con espressione di PD-L1 ≥ 1% sulle TC. I principali obiettivi secondari di efficacia erano valutare la DFS nella popolazione di pazienti affetti da tumori di stadio II-IIIA con espressione di PD-L1 ≥ 50% sulle TC e valutare la sopravvivenza globale (*Overall Survival*, OS) nella popolazione ITT.

Alla data dell’analisi *ad interim* relativa alla DFS lo studio ha soddisfatto il suo endpoint primario. Nell’ambito dell’analisi riguardante i pazienti affetti da tumori di stadio II-IIIA con espressione di PD-L1 ≥ 50% sulle TC e senza mutazioni di EGFR o riarrangiamenti di ALK (n = 209) è stato osservato un miglioramento in termini di DFS nel braccio trattato con atezolizumab rispetto al braccio trattato con BSC. I risultati erano coerenti al momento dell’analisi DFS finale, con un tempo di follow-up mediano di 65 mesi.

I principali risultati di efficacia in termini di DFS ed OS per la popolazione di pazienti affetti da tumori di stadio II-IIIA con espressione di PD-L1 ≥ 50% sulle TC e senza mutazioni di EGFR o riarrangiamenti di ALK sono riassunti nella tabella 7, mentre nella figura 3 viene presentata la curva di Kaplan-Meier relativa alla DFS.

**Tabella 7: riassunto dei dati di efficacia nella popolazione di pazienti affetti da tumori di stadio II-IIIA con espressione di PD-L1 ≥ 50% sulle TC e senza mutazioni di EGFR o riarrangiamenti di ALK (studio IMpower010)**

| **Endpoint di efficacia** | **Braccio A**  (Atezolizumab) | **Braccio B**  (BSC) | |
| --- | --- | --- | --- |
| ***DFS valutata dallo sperimentatore*** | n = 106 | n = 103 | |
| N. di eventi (%) | 34 (32,1%) | 55 (53,4%) | |
| Durata mediana della DFS (mesi) | NV | 42,9 | |
| IC al 95% | (NV) | (32,0, NV) | |
| *Hazard ratio* stratificatoǂ (IC al 95%) | 0,52 (0,33, 0,80) | | |
| ***OS\**** | n = 106 | | n = 103 |
| Numero di eventi (%) | 22 (20,8%) | | 41 (39,8%) |
| Mediana OS (mesi) | NV | | 87,1 |
| 95 % IC | NV | | (72,0, NV) |
| Hazard ratio stratificatoǂ (IC al 95%) | 0,47 (0,28, 0,80) | | |

BSC = migliore terapia di supporto; DFS = sopravvivenza libera da malattia; IC = intervallo di confidenza; NV = non valutabile.

\*Analisi DFS e OS aggiornate al cut-off clinico del 26 gennaio 2024

ǂ Stratificato per stadio, sesso e istologia.

**Figura 3: Curva di Kaplan-Meier relativa alla sopravvivenza libera da malattia nella popolazione di pazienti affetti da tumori di stadio II-IIIA con espressione di PD-L1 ≥** **50% sulle TC e senza mutazioni di EGRF o riarrangiamenti di ALK (studio IMpower010)**

Immagine che contiene testo, diagramma, linea, Diagramma

Descrizione generata automaticamente

Il miglioramento in termini di DFS osservato nel braccio trattato con atezolizumab rispetto al braccio trattato con BSC è stato mostrato costantemente nella maggioranza dei sottogruppi predefiniti nella popolazione di pazienti affetti da tumori di stadio II-IIIA con espressione di PD-L1 ≥ 50% sulle TC e senza mutazioni di EGFR o riarrangiamenti di ALK, compresi i pazienti con NSCLC non squamoso (HR non stratificato di 0,40, IC al 95%: 0,23, 0,70; DFS mediana: NV *versus* 36,8 mesi) e quelli con NSCLC squamoso (HR non stratificato di 0,67, IC al 95%: 0,34, 1,32; DFS mediana non può essere stimata).

*Trattamento di prima linea del NSCLC in fase avanzata*

*IMpower150 (GO29436): studio di fase III randomizzato su pazienti naïve alla chemioterapia affetti da NSCLC non squamoso metastatico in associazione con paclitaxel e carboplatino con o senza bevacizumab*

È stato condotto uno studio di fase III, in aperto, multicentrico, internazionale e randomizzato, IMpower150, per valutare l’efficacia e la sicurezza di atezolizumab in associazione con paclitaxel e carboplatino, con o senza bevacizumab, in pazienti naïve alla chemioterapia affetti da NSCLC non squamoso metastatico.

I pazienti sono stati esclusi se presentavano un’anamnesi positiva per malattia autoimmune, somministrazione di un vaccino vivo attenuato nei 28 giorni precedenti la randomizzazione, somministrazione di immunomodulatori sistemici nelle 4 settimane precedenti la randomizzazione o di immunosoppressori sistemici nelle 2 settimane precedenti la randomizzazione, metastasi dell’SNC attive o non trattate, chiara infiltrazione tumorale nei grossi vasi toracici o chiara cavitazione delle lesioni polmonari all’indagine di imaging. Le valutazioni tumorali sono state condotte ogni 6 settimane per le prime 48 settimane dopo il Giorno 1 del Ciclo 1 e successivamente ogni 9 settimane. I campioni tumorali sono stati valutati per l’espressione di PD-L1 sulle cellule tumorali (TC) e sulle cellule immunitarie infiltranti il tumore (IC). I risultati ottenuti sono stati usati per definire i sottogruppi di espressione di PD-L1 ai fini delle analisi riportate di seguito.

Nel complesso, 1 202 pazienti sono stati arruolati e randomizzati (1:1:1) a ricevere uno dei regimi terapeutici illustrati nella tabella 8. La randomizzazione è stata stratificata in funzione di sesso, presenza di metastasi epatiche ed espressione tumorale di PD-L1 sulle TC e sulle IC.

**Tabella 8: regimi terapeutici endovenosi (IMpower150)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Regime terapeutico** | **Induzione**  **(quattro o sei cicli di 21 giorni)** | **Mantenimento**  **(cicli di 21 giorni)** |
| A | Atezolizumaba (1 200 mg) + paclitaxel (200 mg/m2)b,c + carboplatinoc (AUC 6) | Atezolizumaba (1 200 mg) |
| B | Atezolizumaba (1 200 mg) + bevacizumabd (15 mg/kg p.c.) + paclitaxel (200 mg/m2)b,c + carboplatinoc (AUC 6) | Atezolizumaba (1 200 mg) + bevacizumabd (15 mg/kg p.c.) |
| C | Bevacizumabd (15 mg/kg p.c.) + paclitaxel (200 mg/m2)b,c + carboplatinoc (AUC 6) | Bevacizumabd (15 mg/kg p.c.) |

a Atezolizumab è stato somministrato fino alla perdita di beneficio clinico valutata dallo sperimentatore.

b La dose iniziale di paclitaxel nei pazienti di popolazione/etnia asiatica corrispondeva a 175 mg/m2 a causa del livello globale di tossicità ematologiche più elevato riscontrato nei pazienti provenienti dai paesi dell’Asia rispetto ai pazienti provenienti da altri paesi.

c Paclitaxel e carboplatino vengono somministrati fino al completamento di 4 o 6 cicli oppure fino a progressione della malattia o insorgenza di tossicità inaccettabile, a seconda di quale evento si verifichi per primo.

d. Bevacizumab viene somministrato fino a progressione della malattia o insorgenza di tossicità inaccettabile.

Le caratteristiche demografiche e della malattia al basale relative alla popolazione di studio erano equamente bilanciate tra i bracci di trattamento. L’età mediana era pari a 63 anni (range compreso tra 31 e 90 anni) e il 60% dei pazienti era di sesso maschile. La maggior parte dei pazienti era costituita da popolazione caucasica (82%). Circa il 10% dei pazienti presentava mutazioni note di EGFR, il 4% mostrava riarrangiamenti noti di ALK e il 14% manifestava metastasi epatiche al basale. Inoltre, i pazienti erano perlopiù fumatori o ex fumatori (80%). Il performance status basale secondo l’ECOG era pari a 0 (43%) o 1 (57%). Il 51% dei tumori dei pazienti presentava espressione di PD-L1 su ≥ 1% delle TC o ≥ 1% delle IC, mentre il 49% dei tumori dei pazienti presentava espressione di PD-L1 su < 1% delle TC e < 1% delle IC.

Al momento dell’analisi finale della PFS, i pazienti presentavano un tempo mediano di follow-up di 15,3 mesi. La popolazione ITT, compresi pazienti con mutazioni di EGFR o riarrangiamenti di ALK che dovevano essere stati precedentemente trattati con inibitori della tirosin-chinasi, ha dimostrato un miglioramento della PFS clinicamente rilevante nel Braccio B rispetto al Braccio C (HR pari a 0,61, IC al 95%: 0,52, 0,72; PFS mediana di 8,3 mesi contro 6,8 mesi).

Al momento dell’analisi *ad interim* della OS, i pazienti presentavano un tempo mediano di follow-up di 19,7 mesi. I principali risultati di quest’analisi e dell’analisi della PFS aggiornata nella popolazione ITT sono sintetizzati nelle tabelle 9 e 10. Nella figura 4 viene presentata la curva di Kaplan-Meier relativa alla OS nella popolazione ITT. La figura 5 riporta sinteticamente i risultati della OS nei sottogruppi ITT e PD-L1. Nelle figure 6 e 7 sono inoltre presentati i risultati della PFS aggiornata.

**Tabella 9: sintesi dell’efficacia aggiornata nella popolazione ITT (IMpower150)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Endpoint di efficacia** | **Braccio A**  **(atezolizumab + paclitaxel + carboplatino)** | **Braccio B**  **(atezolizumab + bevacizumab + paclitaxel + carboplatino)** | | | **Braccio C**  **(bevacizumab + paclitaxel + carboplatino)** |
| **Endpoint secondari#** |  |  | | |  |
| ***PFS valutata dallo sperimentatore (RECIST v1.1)\**** | n = 402 | n = 400 | | | n = 400 |
| N. di eventi (%) | 330 (82,1%) | 291 (72,8%) | | | 355 (88,8%) |
| Durata mediana della PFS (mesi) | 6,7 | 8,4 | | | 6,8 |
| IC al 95% | (5,7; 6,9) | (8,0; 9,9) | | | (6,0; 7,0) |
| *Hazard ratio* stratificato‡^ (IC al 95%)  Valore di p1,2 | 0,91 (0,78; 1,06)  0,2194 | | 0,59 (0,50; 0,69)  < 0,0001 | --- | |
| PFS a 12 mesi (%) | 24 | 38 | | | 20 |
| ***Analisi ad interim della OS\**** | n = 402 | n = 400 | | | n = 400 |
| N. di decessi (%)  Tempo mediano agli eventi (mesi)  IC al 95% | 206 (51,2%)  19,5  (16,3; 21,3) | 192 (48,0%)  19,8  (17,4; 24,2) | | | 230 (57,5%)  14,9  (13,4; 17,1) |
| *Hazard ratio* stratificato‡^ (IC al 95%)  Valore di p1,2 | 0,85 (0,71; 1,03)  0,0983 | 0,76 (0,63; 0,93)  0,006 | | | --- |
| OS a 6 mesi (%) | 84 | 85 | | | 81 |
| OS a 12 mesi (%) | 66 | 68 | | | 61 |
| ***Migliore risposta globale valutata dallo sperimentatore3\* (RECIST v.1.1)*** | n = 401 | n = 397 | | | n = 393 |
| N. di soggetti responsivi (%) | 163 (40,6%) | 224 (56,4%) | | | 158 (40,2%) |
| IC al 95% | (35,8; 45,6) | (51,4; 61,4) | | | (35,3; 45,2) |
| N. di risposte complete (%) | 8 (2,0%) | 11 (2,8%) | | | 3 (0,8%) |
| N. di risposte parziali (%) | 155 (38,7%) | 213 (53,7%) | | | 155 (39,4%) |
| ***DOR valutata dallo sperimentatore\* (RECIST v1.1)*** | n = 163 | n = 224 | | | n = 158 |
| Mediana in mesi | 8,3 | 11,5 | | | 6,0 |
| IC al 95% | (7,1; 11,8) | (8,9; 15,7) | | | (5,5; 6,9) |

**#**Gli endpoint primari di efficacia erano PFS e OS e sono stati analizzati nella popolazione ITT wild-type (WT), ossia escludendo i pazienti con mutazioni EGFR o riarrangiamenti ALK.

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

2A fini informativi; nella popolazione ITT, i confronti tra il Braccio B e il Braccio C e tra il Braccio A e il Braccio C non sono stati ancora formalmente testati secondo la gerarchia di analisi predefinita.

3 Migliore risposta globale per la risposta completa e parziale.

‡ Stratificato in funzione di sesso, presenza di metastasi epatiche ed espressione tumorale di PD-L1 sulle TC e sulle IC.

^Il Braccio C rappresenta il gruppo di confronto per tutti gli *hazard ratio*.

\*Analisi della PFS aggiornata e analisi *ad interim* della OS al *cut-off* clinico del 22 gennaio 2018.

PFS = sopravvivenza libera da progressione; RECIST = criteri di valutazione della risposta nei tumori solidi v1.1; IC = intervallo di confidenza; DOR = durata della risposta; OS = sopravvivenza globale.

**Tabella 10: sintesi dell’efficacia aggiornata relativamente a Braccio A *versus* Braccio B nella popolazione ITT (IMpower150)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Endpoint di efficacia** | **Braccio A**  **(atezolizumab + paclitaxel + carboplatino)** | **Braccio B**  **(atezolizumab + bevacizumab + paclitaxel + carboplatino)** |
| ***PFS valutata dallo sperimentatore (RECIST v1.1)\**** | n = 402 | n = 400 |
| N. di eventi (%) | 330 (82,1%) | 291 (72,8%) |
| Durata mediana della PFS (mesi) | 6,7 | 8,4 |
| IC al 95% | (5,7; 6,9) | (8,0; 9,9) |
| *Hazard ratio* stratificato‡^ (IC al 95%)  Valore di p1,2 | 0,67 (0,57, 0,79)  < 0,0001 | |
| ***Analisi ad interim della OS\**** | n = 402 | n = 400 |
| N. di decessi (%)  Tempo mediano agli eventi (mesi)  IC al 95% | 206 (51,2%)  19,5  (16,3; 21,3) | 192 (48,0%)  19,8  (17,4; 24,2) |
| *Hazard ratio* stratificato‡^ (IC al 95%)  Valore di p1,2 | 0,90 (0,74; 1,10)  0,3000 | |

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

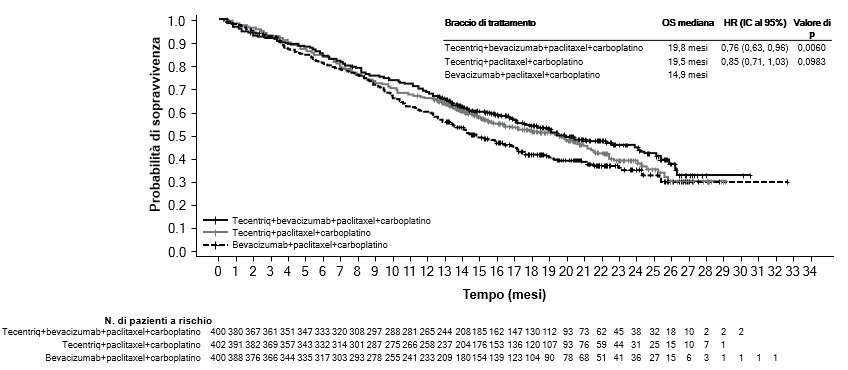
2 A fini informativi; nella popolazione ITT, i confronti tra il Braccio A e il Braccio B non sono stati inclusi nella gerarchia di analisi predefinita.

‡ Stratificato in funzione di sesso, presenza di metastasi epatiche ed espressione di PD-L1 sulle TC e sulle IC.

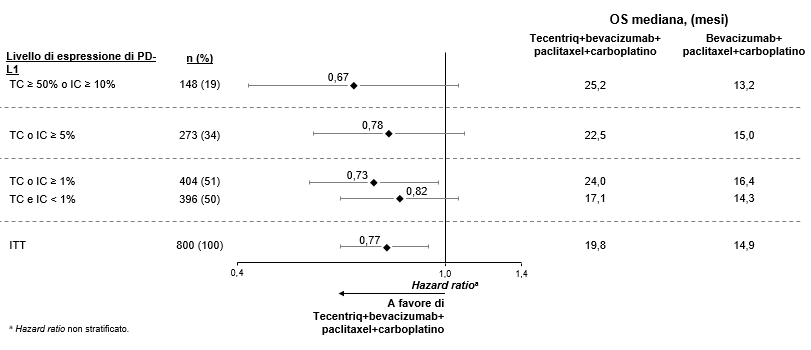
\* Analisi della PFS aggiornata e analisi *ad interim* della OS al *cut-off* clinico del 22 gennaio 2018.

^ Il Braccio A rappresenta il gruppo di confronto per tutti gli *hazard ratio*.

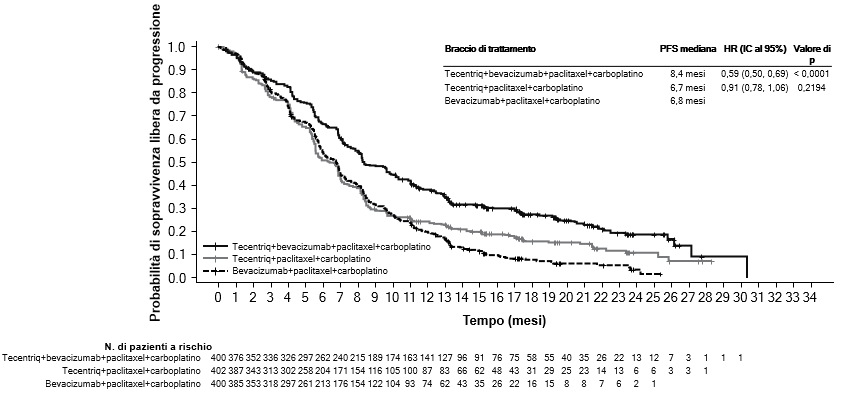
**Figura 4: curva di Kaplan-Meier della sopravvivenza globale nella popolazione ITT (IMpower150)**



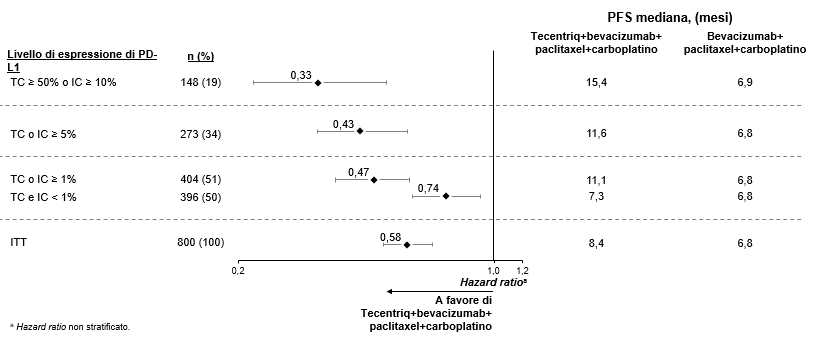
**Figura 5: *forest plot* della sopravvivenza globale in funzione dell’espressione di PD-L1 nella popolazione ITT, Braccio B *versus* C (IMpower150)**



**Figura 6: curva di Kaplan-Meier della PFS nella popolazione ITT (IMpower150)**



**Figura 7: *forest plot* della sopravvivenza libera da progressione in funzione dell’espressione di PD-L1 nella popolazione ITT, Braccio B *versus* C (IMpower150)**



Nel Braccio B rispetto al Braccio C, le analisi di sottogruppo predefinite tratte dall’analisi *ad interim* della OS hanno evidenziato un miglioramento della OS nei pazienti con mutazioni di EGFR o riarrangiamenti di ALK (hazard ratio [HR] di 0,54, 95% IC: 0,29; 1.03; OS mediana non raggiunta vs. 17,5 mesi), e metastasi epatiche (HR di 0,52, 95% IC: 0,33; 0,82; OS mediana 13,3 vs. 9.4 mesi). Sono stati dimostrati miglioramenti della PFS anche nei pazienti con mutazioni di EGFR o riarrangiamenti di ALK (HR di 0,55; 95% IC: 0,35; 0,87; PFS mediana 10,0 vs. 6,1 mesi) e metastasi epatiche (HR di 0,41, 95% IC: 0,26; 0,62; PFS mediana 8,2 vs. 5,4 mesi). I risultati di OS sono stati simili rispettivamente nei sottogruppi di pazienti di età < 65 e ≥ 65 anni. I dati relativi ai pazienti di età ≥ 75 anni sono troppo limitati per trarre conclusioni su questa popolazione. Non è stata pianificata alcuna analisi statistica formale per le varie analisi di sottogruppo.

*IMpower130 (GO29537): studio di fase III randomizzato in pazienti naïve alla chemioterapia affetti da NSCLC non squamoso metastatico, in associazione con nab*-*paclitaxel e carboplatino*

È stato condotto uno studio di fase III, in aperto e randomizzato, GO29537 (IMpower130), per valutare l’efficacia e la sicurezza di atezolizumab in associazione con nab-paclitaxel e carboplatino in pazienti naïve alla chemioterapia affetti da NSCLC non squamoso metastatico. I pazienti con mutazioni di EGFR o riarrangiamenti di ALK dovevano essere stati precedentemente trattati con inibitori della tirosin-chinasi.

I pazienti sono stati stadiati in base al manuale dell’American Joint Committee on Cancer (AJCC), 7° edizione. I pazienti sono stati esclusi se presentavano un’anamnesi positiva per malattia autoimmune, somministrazione di un vaccino vivo attenuato nei 28 giorni precedenti la randomizzazione, somministrazione di immunostimolanti nelle 4 settimane precedenti la randomizzazione o immunosoppressori sistemici nelle 2 settimane precedenti la randomizzazione, e metastasi del SNC attive o non trattate. I pazienti sottoposti a precedente trattamento con agonisti di CD137 o terapie che bloccano i *checkpoint* immunitari (anticorpi terapeutici anti-PD-1 e anti-PD-L1) non sono stati ritenuti idonei. È stato tuttavia ammesso l’arruolamento di pazienti sottoposti a precedente trattamento con anticorpi anti-CTLA-4, purché l’ultima dose fosse stata somministrata almeno 6 settimane prima della randomizzazione e in assenza di anamnesi positiva per eventi avversi immuno-mediati severi derivanti da anticorpi anti-CTLA-4 (gradi NCI-CTCAE 3 e 4). Le valutazioni tumorali sono state condotte ogni 6 settimane per le prime 48 settimane dopo il Ciclo 1 e successivamente ogni 9 settimane. I campioni tumorali sono stati valutati per l’espressione di PD-L1 sulle cellule tumorali (TC) e sulle cellule immunitarie infiltranti il tumore (IC). I risultati ottenuti sono stati usati per definire i sottogruppi di espressione di PD-L1 ai fini delle analisi descritte di seguito.

I pazienti, compresi quelli con mutazioni di EGFR o riarrangiamenti di ALK, sono stati arruolati e randomizzati in rapporto 2:1 a ricevere uno dei regimi terapeutici illustrati nella tabella 11. La randomizzazione è stata stratificata in funzione di sesso, presenza di metastasi epatiche ed espressione di PD-L1 sulle TC e sulle IC. I pazienti sottoposti al regime di trattamento B sono potuti passare al trattamento con atezolizumab in monoterapia, dopo la progressione della malattia.

**Tabella 11: regimi terapeutici endovenosi (IMpower130)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Regime  terapeutico** | | **Induzione  (quattro o sei cicli di 21 giorni)** | **Mantenimento  (cicli di 21 giorni)** |
| A | Atezolizumab (1 200 mg)a + nab-paclitaxel (100 mg/m2)b,c + carboplatino (AUC 6)c | | Atezolizumab (1 200 mg)a |
| B | Nab-paclitaxel (100 mg/m2)b,c + carboplatino (AUC 6)c | | Migliore terapia di supporto o pemetrexed |

a Atezolizumab è somministrato fino alla perdita di beneficio clinico in base alla valutazione dello sperimentatore.

b Nab-paclitaxel è somministrato i giorni 1, 8 e 15 di ogni ciclo.

c Nab-paclitaxel e carboplatino sono somministrati fino al completamento di 4-6 cicli oppure fino a progressione della malattia o insorgenza di tossicità inaccettabile, a seconda di quale evento si verifichi per primo.

Le caratteristiche demografiche e basali della malattia relative alla popolazione di studio definita come popolazione ITT-WT (n = 679) erano equamente bilanciate tra i bracci di trattamento. L’età mediana era pari a 64 anni (range compreso tra 18 e 86 anni). La maggior parte dei pazienti era di sesso maschile (59%) e costituita da popolazione caucasica (90%). Il 14,7% dei pazienti presentava metastasi epatiche al basale e i pazienti erano perlopiù fumatori o ex fumatori (90%). La maggior parte dei pazienti presentava un performance status basale secondo l’ECOG pari a 1 (59%) ed espressione di PD-L1 < 1% (52% circa). Dei 107 pazienti del braccio B che hanno ottenuto come risposta stabilizzazione di malattia, risposta parziale o risposta completa dopo la terapia di induzione, 40 hanno ricevuto pemetrexed come terapia di mantenimento.

L’analisi primaria è stata condotta su tutti i pazienti, esclusi quelli con mutazioni di EGFR o riarrangiamenti di ALK, definiti come popolazione ITT-WT (n = 679). I pazienti presentavano un tempo mediano di follow-up per la sopravvivenza di 18,6 mesi e hanno evidenziato un miglioramento della OS e della PFS con atezolizumab, nab-paclitaxel e carboplatino rispetto al braccio di controllo. I principali risultati sono sintetizzati nella tabella 12 e le curve di Kaplan-Meier relative alla OS e alla PFS sono presentate rispettivamente nelle figure 8 e 10. I risultati esplorativi di OS e PFS in funzione dell’espressione di PD-L1 sono riassunti nelle figure 9 e 11 rispettivamente. I pazienti con metastasi epatiche non hanno evidenziato un miglioramento della PSF o della OS con atezolizumab, nab-paclitaxel e carboplatino rispetto a nab-paclitaxel e carboplatino (HR di 0,93, intervallo di confidenza al 95%: 0,59; 1,47 per la PSF e HR di 1,04, intervallo di confidenza al 95%: 0,63; 1,72 per la OS, rispettivamente).

Il 59% dei pazienti nel braccio nab-paclitaxel e carboplatino è stato sottoposto a immunoterapia oncologica dopo progressione della malattia, compreso atezolizumab come trattamento *crossover* (41% di tutti i pazienti), contro il 7,3% dei pazienti nel braccio atezolizumab, nab-paclitaxel e carboplatino.

In un’analisi esplorativa con follow-up a più lungo termine (mediana: 24,1 mesi), la OS mediana per entrambi i bracci di trattamento restava invariata rispetto all’analisi primaria, con HR=0,82 (intervallo di confidenza al 95%: 0,67; 1,01).

**Tabella 12: sintesi dei risultati di efficacia emersi dallo studio IMpower130 nella popolazione dell’analisi primaria (popolazione ITT-WT)**

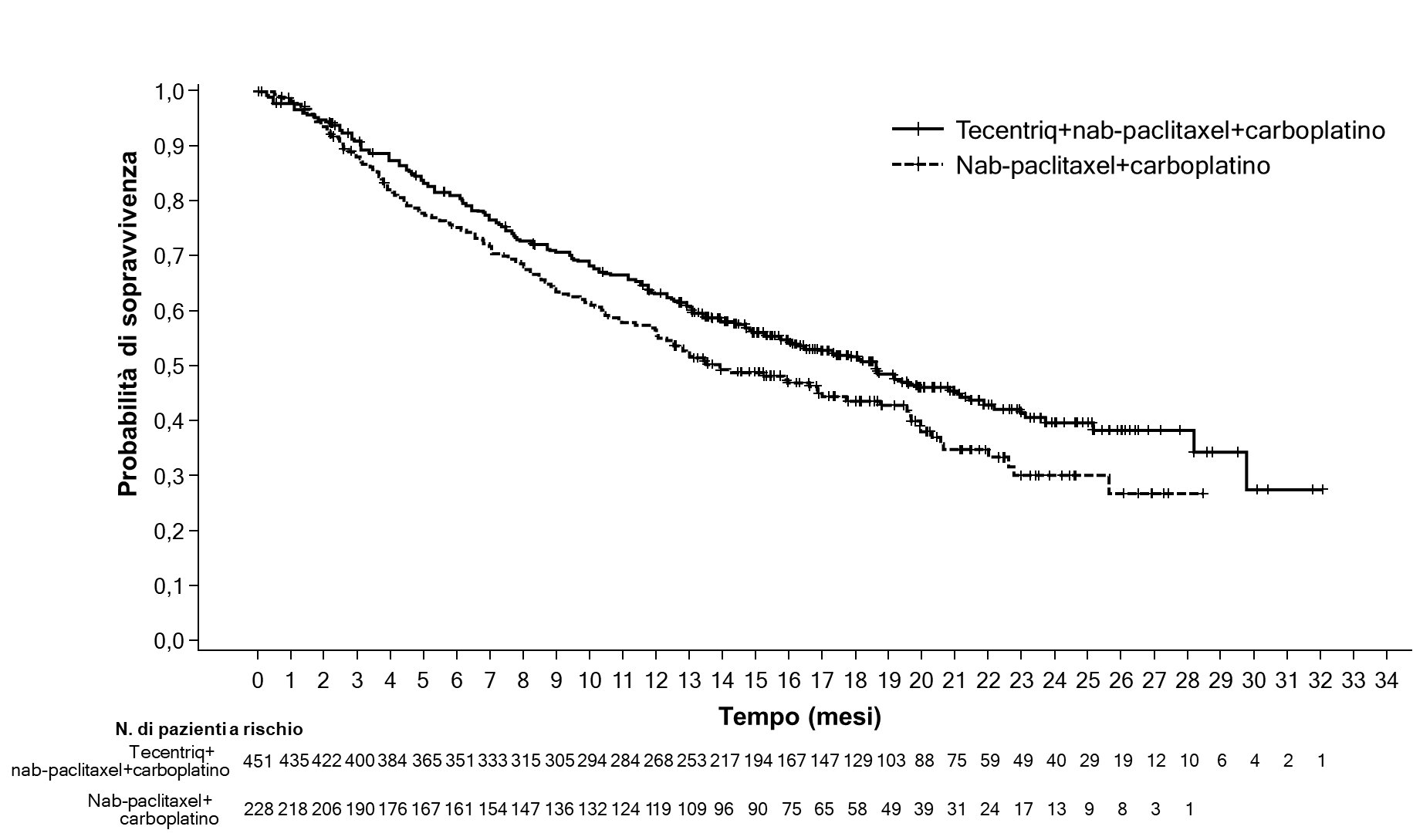
|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Endpoint di efficacia** | **Braccio A**  **Atezolizumab + nab**-**paclitaxel + carboplatino** | **Braccio B**  **Nab**-**paclitaxel + carboplatino** |
| **Endpoint coprimari** |  |  |
| ***OS*** | n = 451 | n = 228 |
| N. di decessi (%) | 226 (50,1%) | 131 (57,5%) |
| Tempo mediano agli eventi (mesi) | 18,6 | 13,9 |
| Intervallo di confidenza al 95% | (16,0; 21,2) | (12,0; 18,7) |
| *Hazard ratio* stratificato‡ (intervallo di confidenza al 95%) | 0,79 (0,64; 0,98) | |
| Valore di p | 0,033 | |
| OS a 12 mesi (%) | 63 | 56 |
| ***PFS valutata dallo sperimentatore (RECIST v1.1)*** | n = 451 | n = 228 |
| N. di eventi (%) | 347 (76,9%) | 198 (86,8%) |
| Durata mediana della PFS (mesi) | 7,0 | 5,5 |
| Intervallo di confidenza al 95% | (6,2; 7,3) | (4,4; 5,9) |
| *Hazard ratio* stratificato‡ (intervallo di confidenza al 95%) | 0,64 (0,54; 0,77) | |
| Valore di p | < 0,0001 | |
| PFS a 12 mesi (%) | 29% | 14% |
| **Altri endpoint** |  |  |
| ***ORR valutato dallo sperimentatore (RECIST v1.1)^*** | n = 447 | n = 226 |
| N. di soggetti responsivi confermati (%) | 220 (49,2%) | 72 (31,9%) |
| Intervallo di confidenza al 95% | (44,5; 54,0) | (25,8; 38,4) |
| N. di risposte complete (%) | 11 (2,5%) | 3 (1,3%) |
| N. di risposte parziali (%) | 209 (46,8%) | 69 (30,5%) |
| ***DOR confermata valutata dallo sperimentatore (RECIST v1.1)^*** | n = 220 | n = 72 |
| Mediana in mesi | 8,4 | 6,1 |
| Intervallo di confidenza al 95% | (6,9; 11,8) | (5,5; 7,9) |

‡ Stratificato in funzione di sesso ed espressione di PD-L1 sulle TC e sulle IC.

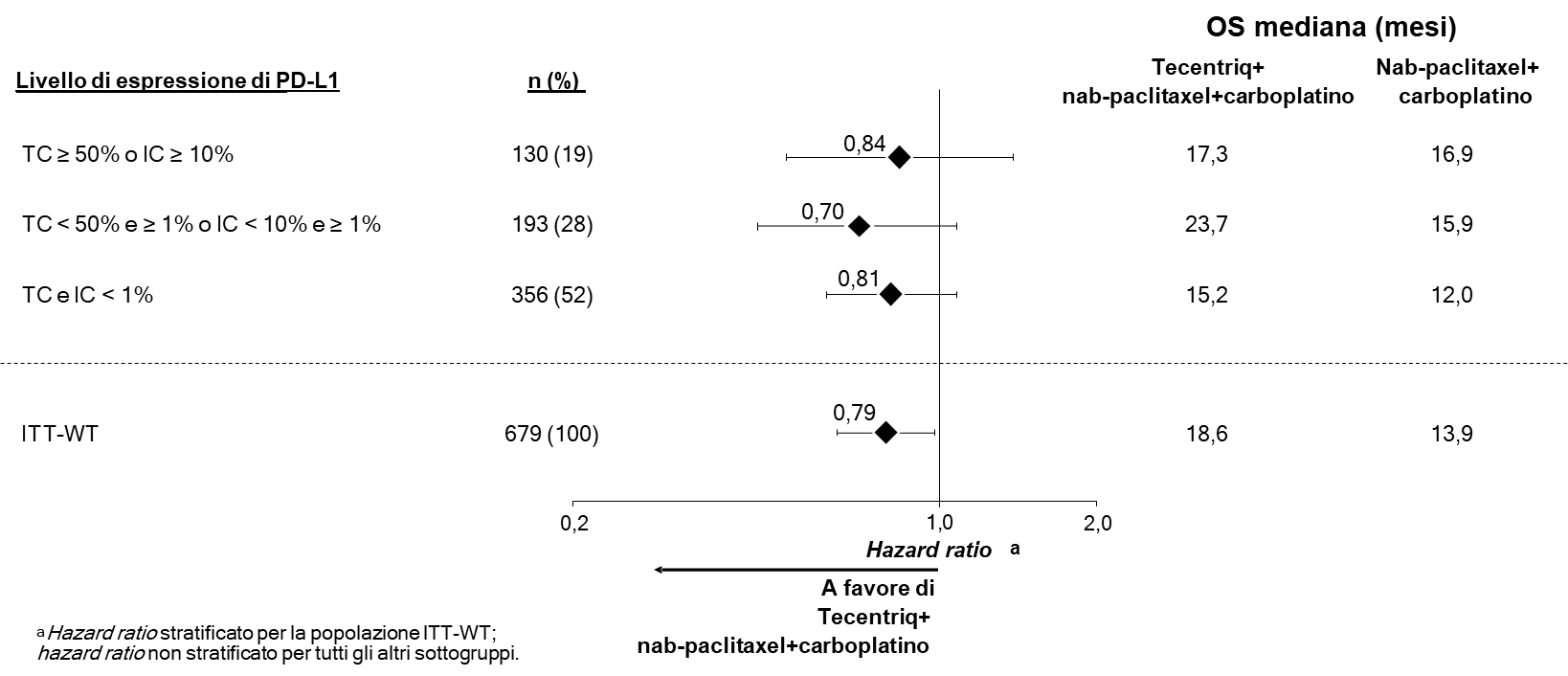
^ORR e DOR confermate sono endpoint esplorativi.

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

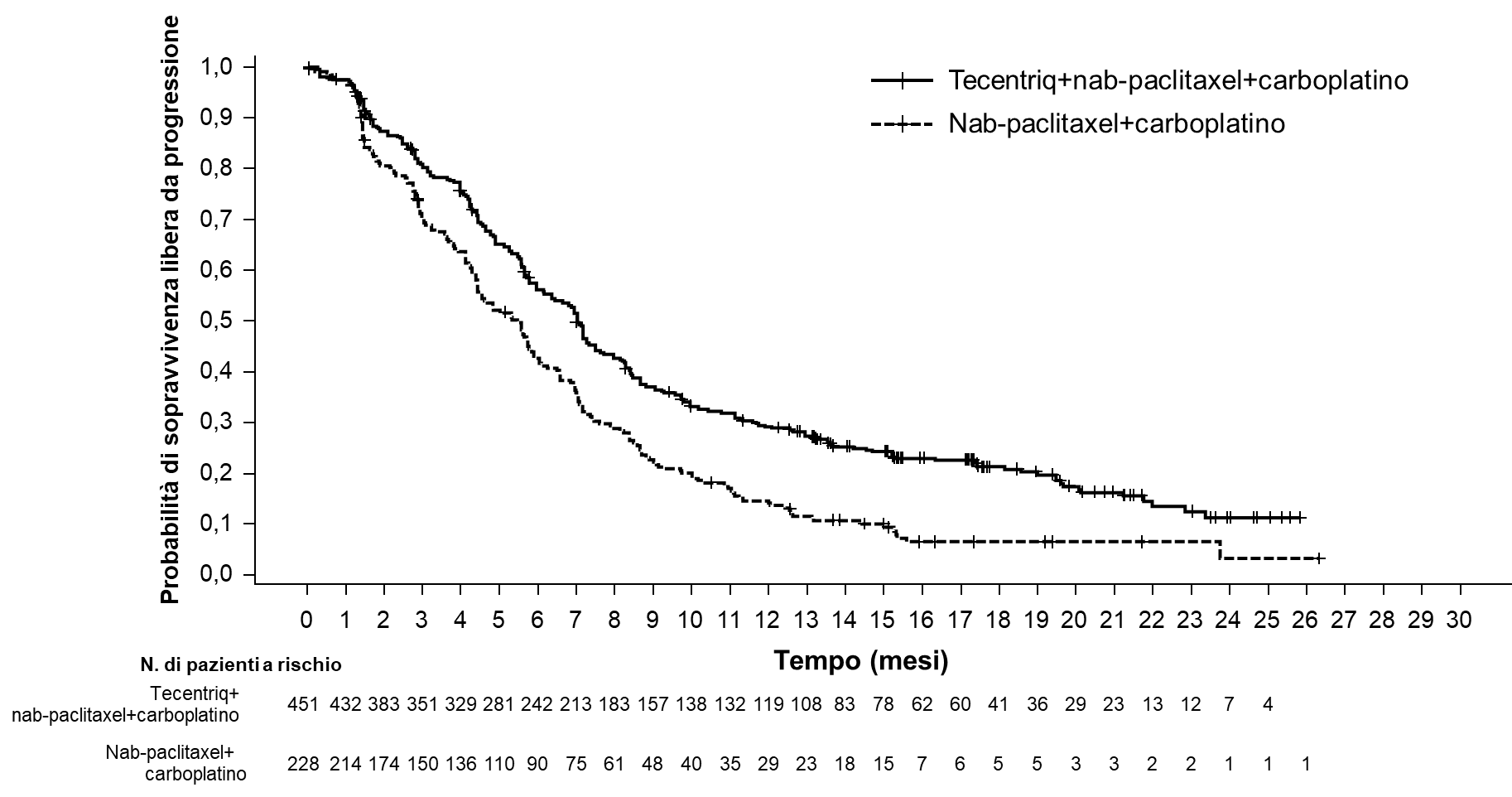
**Figura 8: curve di Kaplan-Meier relative alla sopravvivenza globale (IMpower130)**



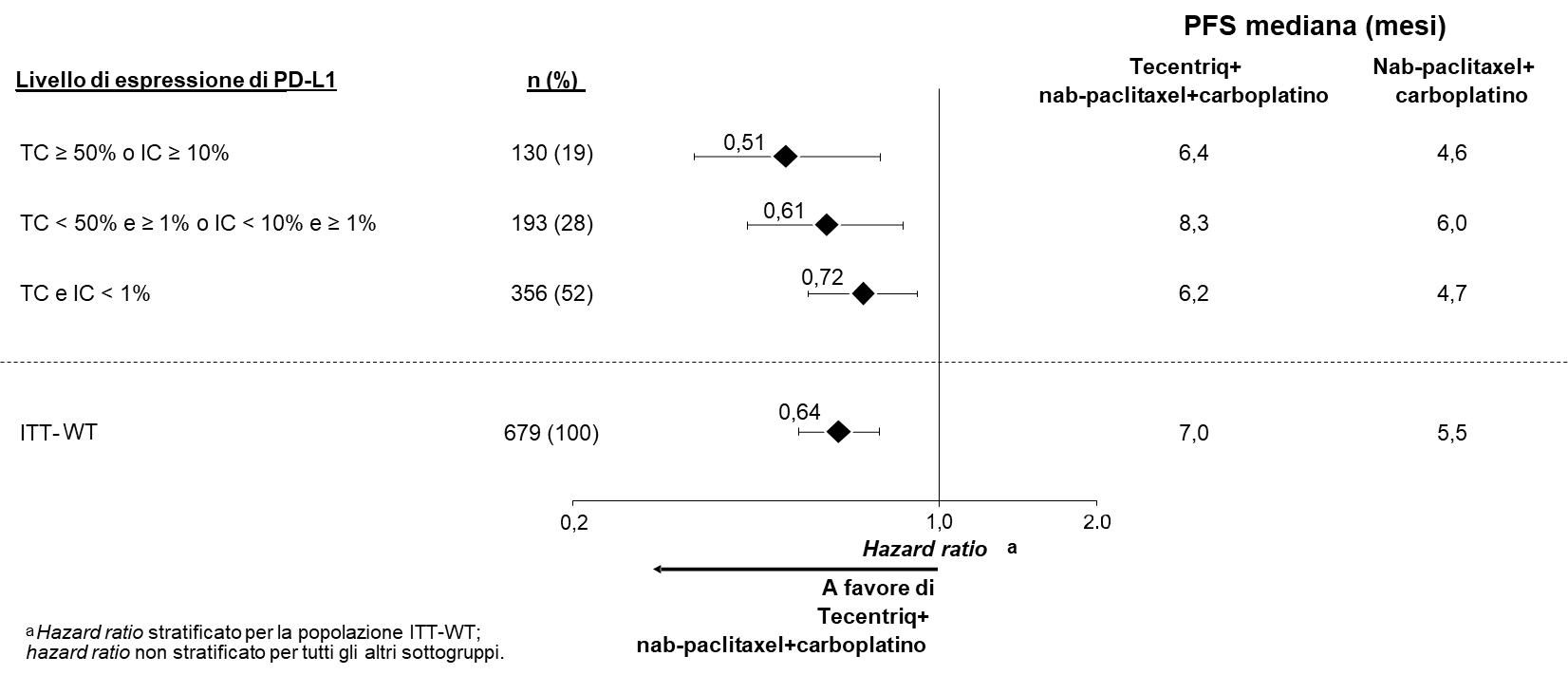
**Figura 9: *forest plot* relativo alla sopravvivenza globale in funzione dell’espressione di PD**-**L1 (IMpower130)**



**Figura 10: curve di Kaplan-Meier relative alla sopravvivenza libera da progressione (IMpower130)**



**Figura 11: *forest plot* relativo alla sopravvivenza libera da progressione in funzione dell’espressione di PD**-**L1 (IMpower130)**



*IMpower110 (GO29431): studio clinico randomizzato di fase III in pazienti affetti da NSCLC metastatico non precedentemente trattati con chemioterapia*

È stato condotto uno studio di fase III, in aperto, multicentrico e randomizzato, denominato IMpower110, volto a valutare l’efficacia e la sicurezza di atezolizumab in pazienti affetti da NSCLC metastatico non precedentemente trattati con chemioterapia. In base alle valutazioni eseguite con il saggio VENTANA PD-L1 (SP142), i pazienti presentavano un’espressione di PD-L1 ≥ 1% sulle TC (≥ 1% delle cellule tumorali positive alla colorazione per PD-L1) oppure ≥ 1% sulle IC (cellule immunitarie infiltranti il tumore positive alla colorazione per PD-L1 ≥ 1% dell’area tumorale).

Nel complesso, 572 pazienti sono stati randomizzati (1:1) al trattamento con atezolizumab (Braccio A) o alla chemioterapia (Braccio B). Atezolizumab è stato somministrato a una dose fissa di 1 200 mg mediante infusione endovenosa ogni 3 settimane fino alla perdita di beneficio clinico in base alla valutazione dello sperimentatore o all’insorgenza di tossicità inaccettabile. I regimi chemioterapici sono illustrati nella tabella 13. La randomizzazione è stata stratificata in funzione del sesso, del performance status secondo l’ECOG, dell’istologia e dell’espressione tumorale di PD-L1 sulle TC e sulle IC.

**Tabella 13: regimi chemioterapici per via endovenosa (IMpower110)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Regime terapeutico** | **Induzione**  **(quattro o sei cicli da 21 giorni)** | **Mantenimento**  **(cicli da 21 giorni)** |
| B (non squamoso) | Cisplatinoa (75 mg/m²) + pemetrexeda (500 mg/m²) oppure carboplatinoa (AUC 6) + pemetrexeda (500 mg/m²) | Pemetrexedb,d (500 mg/m²) |
| B (squamoso) | Cisplatinoa (75 mg/m²) + gemcitabinaa,c (1 250 mg/m2) oppure carboplatinoa (AUC 5) + gemcitabinaa,c (1 000 mg/m2) | Migliore terapia di supporto (BSC)d |

a Somministrazione di cisplatino, carboplatino, pemetrexed e gemcitabina fino al completamento di 4 o 6 cicli, alla progressione della malattia o all’insorgenza di tossicità inaccettabile.

b Somministrazione di pemetrexed come regime di mantenimento ogni 21 giorni fino alla progressione della malattia o all’insorgenza di tossicità inaccettabile.

c Somministrazione di gemcitabina i giorni 1 e 8 di ogni ciclo.

d Il crossover dal braccio di controllo (chemioterapia a base di platino) al braccio trattato con atezolizumab (Braccio A) non era consentito.

Sono stati esclusi dallo studio i pazienti che presentavano anamnesi positiva per malattia autoimmune, vaccinazione con un vaccino vivo attenuato nei 28 giorni precedenti la randomizzazione, somministrazione di immunostimolatori nelle 4 settimane precedenti la randomizzazione o immunosoppressori sistemici rispettivamente nelle 2 settimane precedenti la randomizzazione, metastasi attive o non trattate a carico del SNC. Le valutazioni tumorali sono state condotte ogni 6 settimane per le prime 48 settimane dopo il Giorno 1 del Ciclo 1 e, successivamente, ogni 9 settimane.

Le caratteristiche demografiche e basali della malattia nei pazienti con espressione di PD-L1 ≥ 1% sulle TC o ≥ 1% sulle IC che non presentavano mutazioni di EGFR o riarrangiamenti di ALK (n=554) erano equamente bilanciate tra i bracci di trattamento. L’età mediana era di 64,5 anni (range: 30-87) e il 70% dei pazienti era di sesso maschile. La maggior parte dei pazienti era costituita da popolazione caucasica (84%) e asiatica (14%). I pazienti erano perlopiù fumatori o ex fumatori (87%) e il performance status basale secondo ECOG era pari a 0 (36%) o 1 (64%). Nel complesso, il 69% e il 31% dei pazienti presentava un’istologia rispettivamente non squamosa e squamosa. Le caratteristiche demografiche e basali della malattia nei pazienti con espressione elevata di PD-L1 (≥ 50% sulle TC o ≥ 10% sulle IC) che non presentavano mutazioni di EGFR o riarrangiamenti di ALK (n=205) erano generalmente rappresentative della popolazione dello studio più ampia ed equamente bilanciate tra i bracci di trattamento.

L’endpoint primario era la OS. Al momento dell’analisi *ad interim* della OS, i pazienti con espressione elevata di PD-L1 senza mutazioni di EGFR o riarrangiamenti di ALK (n=205) randomizzati al trattamento con atezolizumab (Braccio A) mostravano un miglioramento statisticamente significativo della OS rispetto ai pazienti randomizzati alla chemioterapia (Braccio B) (HR pari a 0,59; intervallo di confidenza al 95%: 0,40; 0,89; OS mediana di 20,2 mesi *versus* 13,1 mesi), con valore bilaterale di p uguale a 0,0106. I pazienti con espressione elevata di PD-L1 presentavano un tempo mediano di follow-up per la sopravvivenza di 15,7 mesi.

In un’analisi esplorativa della OS con un follow-up più lungo (mediana: 31,3 mesi) per questi pazienti, la OS mediana per il braccio trattato con atezolizumab è risultata invariata rispetto all’analisi primaria *ad interim* della OS (20,2 mesi) e si è attestata a 14,7 mesi per il braccio trattato con chemioterapia (HR pari a 0,76; intervallo di confidenza al 95%: 0,54; 1,09). Nella tabella 14 sono esposti in sintesi i principali risultati emersi dall’analisi esplorativa. Nelle figure 12 e 13 sono presentate le curve di Kaplan-Meier relative alla OS e alla PFS nei pazienti con espressione elevata di PD-L1. La percentuale di pazienti andati incontro a decesso entro i primi 2,5 mesi è risultata maggiore nel braccio trattato con atezolizumab (16/107; 15,0%) rispetto al braccio trattato con chemioterapia (10/98; 10,2%). Non è stato possibile identificare fattori specifici associati ai decessi prematuri.

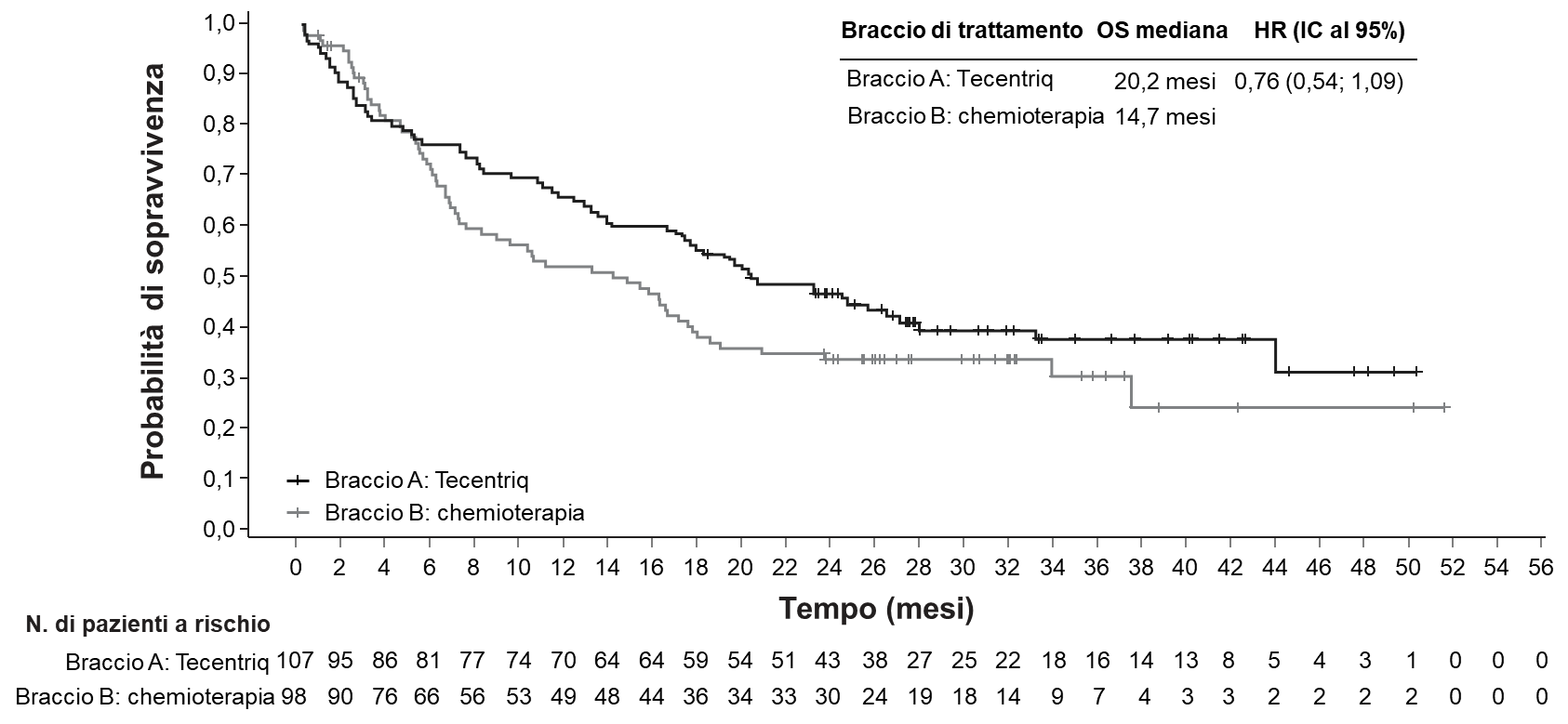
**Tabella 14: sintesi dell’efficacia nei pazienti con espressione elevata di PD-L1, ≥ 50% sulle TC o ≥ 10% sulle IC (IMpower110)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Endpoint di efficacia** | **Braccio A**  (Atezolizumab) | | **Braccio B**  (Chemioterapia) |
| ***Endpoint primario*** |  | |  |
| ***OS*** | n = 107 | | n = 98 |
| N. di decessi (%) | 64 (59,8%) | | 64 (65,3%) |
| Tempo mediano agli eventi (mesi) | 20,2 | | 14,7 |
| IC al 95% | (17,2; 27,9) | | (7,4; 17,7) |
| *Hazard ratio* stratificato‡ (IC al 95%) | 0,76 (0,54; 1,09) | | |
| OS a 12 mesi (%) | 66,1 | | 52,3 |
| ***Endpoint secondari*** |  | |  |
| ***PFS valutata dallo sperimentatore (RECIST v1.1****)* | n = 107 | | n = 98 |
| N. di eventi (%) | 82 (76,6%) | | 87 (88,8%) |
| Durata mediana della PFS (mesi) | 8,2 | | 5,0 |
| IC al 95% | (6,8; 11,4) | | (4,2; 5,7) |
| *Hazard ratio* stratificato‡ (IC al 95%) | 0,59 (0,43; 0,81) | | |
| PFS a 12 mesi (%) | 39,2 | 19,2 | |
| ***ORR valutato dallo sperimentatore (RECIST v1.1)*** | n = 107 | | n = 98 |
| N. di pazienti responsivi (%) | 43 (40,2%) | | 28 (28,6%) |
| IC al 95% | (30,8; 50,1) | | (19,9; 38,6) |
| N. di pazienti con risposta completa (%) | 1 (0,9%) | | 2 (2,0%) |
| N. di pazienti con risposta parziale (%) | 42 (39,3%) | | 26 (26,5%) |
| ***DOR valutata dallo sperimentatore (RECIST v1.1)*** | n = 43 | | n = 28 |
| Mediana in mesi | 38,9 | | 8,3 |
| IC al 95% | (16,1; NV) | | (5,6; 11,0) |

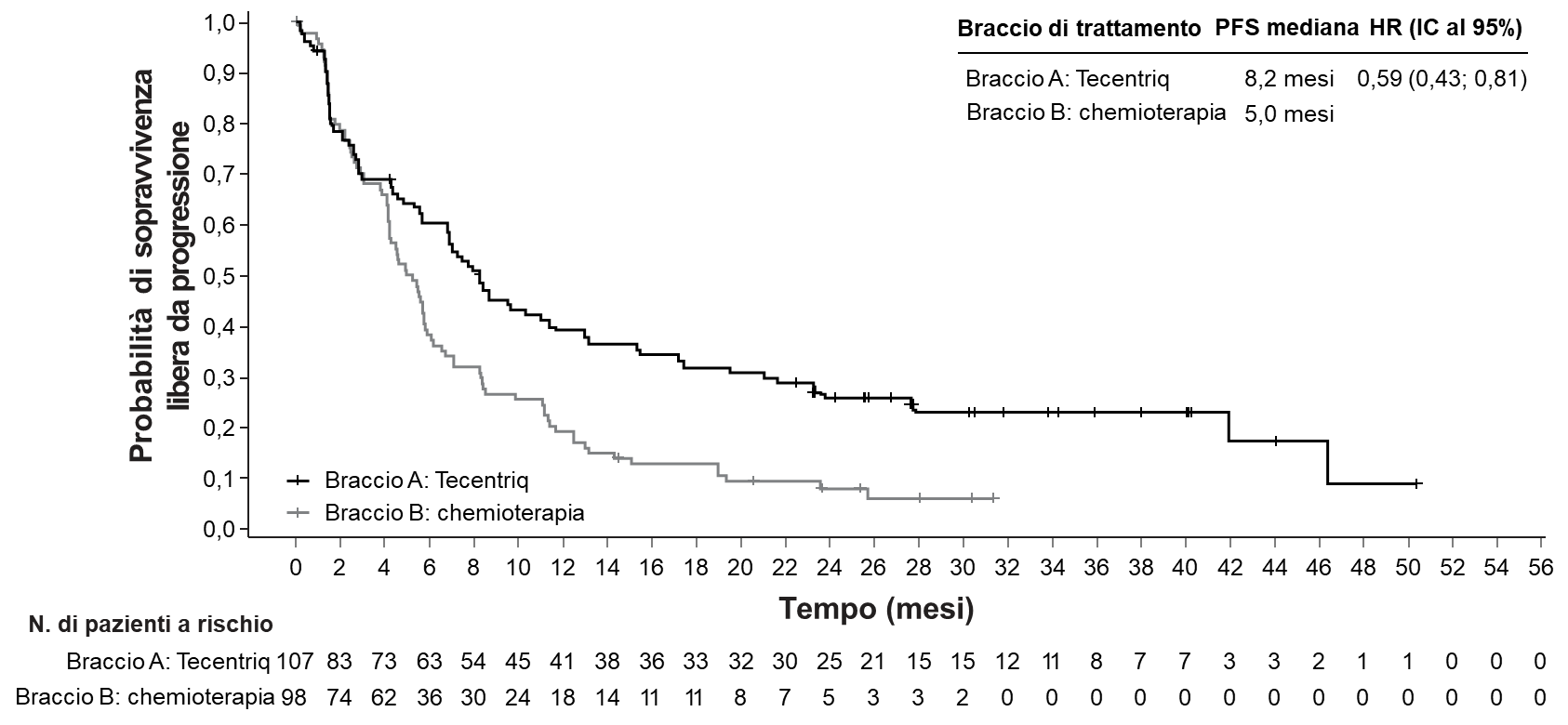
‡ Stratificato in funzione di sesso e performance status secondo l’ECOG (0 *versus* 1).

PFS = sopravvivenza libera da progressione; RECIST = criteri di valutazione della risposta nei tumori solidi, versione 1.1; IC = intervallo di confidenza; ORR = tasso di risposta obiettiva; DOR = durata della risposta; OS = sopravvivenza globale; NV = non valutabile.

**Figura 12: curva di Kaplan-Meier della sopravvivenza globale nei pazienti con espressione elevata di PD-L1, ≥** **50% sulle TC o ≥** **10% sulle IC (IMpower110)**

****

**Figura 13: curva di Kaplan-Meier della sopravvivenza libera da progressione nei pazienti con espressione elevata di PD-L1, ovvero ≥** **50% sulle TC o ≥** **10% sulle IC (IMpower110)**

****

Il miglioramento della OS osservato nel braccio trattato con atezolizumab rispetto al braccio trattato con chemioterapia è stato mostrato costantemente nei vari sottogruppi di pazienti con espressione elevata di PD-L1, compresi quelli affetti da NSCLC non squamoso (*hazard ratio* [HR] pari a 0,62; intervallo di confidenza al 95%: 0,40; 0,96; OS mediana di 20,2 mesi *versus* 10,5 mesi) e quelli affetti da NSCLC squamoso (HR pari a 0,56; intervallo di confidenza al 95%: 0,23; 1,37; OS mediana non raggiunta *versus* 15,3 mesi). I dati relativi ai pazienti di età ≥ 75 anni e ai pazienti senza storia di tabagismo sono troppo limitati per trarre conclusioni su questi sottogruppi.

*IPSOS (MO29872): studio clinico randomizzato di fase III in pazienti affetti da NSCLC localmente avanzato inoperabile o metastatico che non hanno ricevuto un trattamento per la patologia e sono ritenuti non idonei alla chemioterapia a base di platino*

È stato condotto uno studio di fase III, in aperto, randomizzato e controllato, denominato MO29872 (IPSOS), volto a valutare l’efficacia e la sicurezza di atezolizumab rispetto a un regime monochemioterapico (vinorelbina o gemcitabina a scelta dello sperimentatore) in pazienti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) avanzato o recidivante (stadio IIIB [secondo il sistema di stadiazione AJCC, settima edizione] non assoggettabile a trattamento multimodale) o metastatico (stadio IV), che non avevano ricevuto un trattamento per la patologia ed erano ritenuti non idonei alla chemioterapia a base di platino.

I pazienti non idonei a ricevere chemioterapia a base di platino che rientrano nell’indicazione terapeutica sono definiti in base ai seguenti criteri di selezione: età > 80 anni, oppure con performance status secondo ECOG pari a 3 o con un performance status secondo ECOG pari a 2 in presenza di comorbilità significative, oppure di età avanzata (≥70 anni) in associazione con comorbilità significative. Le comorbilità significative si correlano a patologie cardiache, patologie del sistema nervoso, disturbi psichiatrici, patologie vascolari, patologie renali, disturbi del metabolismo e della nutrizione o patologie polmonari che costituiscano una controindicazione al trattamento con una terapia a base di platino secondo la valutazione del medico curante.

Sono stati esclusi dallo studio i pazienti di età inferiore a 70 anni che presentavano un performance status secondo ECOG pari a 0 o 1, i pazienti con metastasi al sistema nervoso centrale attive o non trattate, i pazienti sottoposti alla somministrazione di un vaccino vivo attenuato e/o di immunostimolanti sistemici o immunosoppressori sistemici nelle 4 settimane precedenti la randomizzazione. Sono stati esclusi dallo studio anche i pazienti che presentavano mutazioni di EGFR o riarrangiamenti di ALK. L’eleggibilità dei pazienti allo studio era indipendente dall’espressione tumorale di PD-L1.

I pazienti sono stati randomizzati in un rapporto 2:1 a ricevere atezolizumab (Braccio A) o chemioterapia (Braccio B). Atezolizumab è stato somministrato a una dose fissa di 1 200 mg mediante infusione endovenosa ogni 3 settimane. I regimi chemioterapici sono illustrati nella tabella 15. Il trattamento è stato somministrato fino a progressione della malattia in base ai criteri RECIST v1.1 o fino a insorgenza di tossicità inaccettabile. I fattori di stratificazione alla randomizzazione erano istologia del tumore (squamoso/non squamoso), espressione di PD-L1 (stato di espressione di PD-L1 misurato mediante immunoistochimica utilizzando il saggio VENTANA PD-L1 [SP142]: TC3 o IC3 *versus* TC0/1/2 e IC0/1/2 *versus* non noto) e presenza di metastasi cerebrali (sì/no).

**Tabella 15: regimi terapeutici (IPSOS)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Regime terapeutico** | |  |
| A | Atezolizumab 1 200 mg mediante infusione endovenosa il Giorno 1 di ogni ciclo da 21 giorni. | |
| B | Vinorelbina: infusione endovenosa alla dose di 25-30 mg/m2 oppure per via orale alla dose di 60-80 mg/m2 i Giorni 1 e 8 di ogni ciclo da 21 giorni oppure i Giorni 1, 8 e 15 di ogni ciclo da 28 giorni oppure somministrazione settimanale, oppure  Gemcitabina: infusione endovenosa alla dose di 1 000-1 250 mg/m2 i Giorni 1 e 8 di ogni ciclo da 21 giorni oppure i Giorni 1, 8 e 15 di ogni ciclo da 28 giorni. | |

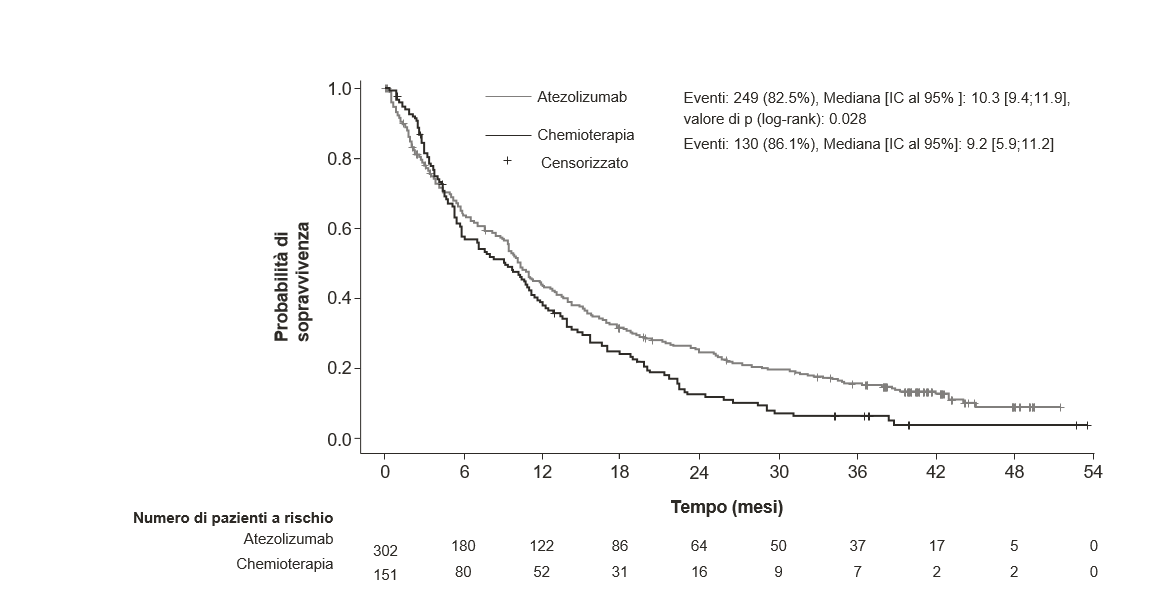
Nello studio sono stati arruolati complessivamente 453 pazienti (popolazione *Intention-To-Treat*, ITT). La popolazione era composta prevalentemente da pazienti di etnia caucasica (65,8%) e sesso maschile (72,4%). L’età mediana dei pazienti era di 75 anni e il 72,87% dei pazienti aveva un’età pari o superiore a 70 anni. L’1,5%, il 15,0%, il 75,9% e il 7,5% dei pazienti presentava un performance status secondo ECOG rispettivamente pari a 0, 1, 2 e 3. Nel complesso, il 13,7% dei pazienti era affetto da una malattia di stadio IIIB non assoggettabile a trattamento multimodale e l’86,3% da una malattia di stadio IV. In base alle valutazioni eseguite con il saggio VENTANA PD-L1 (SP263), il 46,8%, il 28,7% e il 16,6% dei pazienti presentava tumori con un’espressione di PD-L1 sulle cellule tumorali (TC) rispettivamente < 1%, compresa tra l’1% e il 49%, e ≥ 50%, mentre per il 7,9% dei pazienti lo stato di espressione di PD-L1 è risultato non noto.

L’endpoint primario dello studio era la sopravvivenza globale (OS). Al momento dell’analisi finale della OS il follow-up mediano si attestava a 41,0 mesi. I risultati di efficacia sono presentati nella tabella 16 e nella figura 14.

**Tabella 16: sintesi dei risultati di efficacia nei pazienti con NSCLC non idonei a ricevere chemioterapia a base di platino (IPSOS)**

| **Endpoint di efficacia** | **Atezolizumab**  **(n = 302)** | **Chemioterapia**  **(n = 51)** | |
| --- | --- | --- | --- |
| ***Endpoint primario*** | | | |
| ***OS*** | | | |
| N. di eventi (%) | 249 (82,5%) | 130 (86,1%) | |
| Tempo mediano agli eventi (mesi) (IC al 95%) | 10,3 (9,4; 11,9) | 9,2 (5,9; 11,2) | |
| *Hazard ratio* stratificato (IC al 95%) ǂ | 0,78 (0,63; 0,97) | | |
| *Valore di p (Log-rank stratificato)* | p= 0,028 | | |
| ***Endpoint secondari*** | | | |
| ***PFS valutata dallo sperimentatore (RECIST v1.1)*** | | | |
| N. di eventi (%) | 276 (91,4%) | | 138 (91,4%) |
| Durata mediana della PFS (mesi) (IC al 95%) | 4,2 (3,7; 5,5) | | 4,0 (2,9; 5,4) |
| *Hazard ratio* stratificato (IC al 95%) ǂ | 0,87 (0,70; 1,07) | | |
| ***ORR (RECIST v1.1)*** |  | |  |
| N. di soggetti responsivi confermati (%) | 51 (16,9%) | | 12 (7,9%) |
| ***DOR (RECIST v1.1)*** |  | |  |
| Mediana in mesi (IC al 95%) | 14,0 (8,1; 20,3) | | 7,8 (4,8; 9,7) |
| DOR = durata della risposta; IC = intervallo di confidenza; ORR = tasso di risposta obiettiva; OS = sopravvivenza globale; PFS = sopravvivenza libera da progressione; RECIST = criteri di valutazione della risposta nei tumori solidi v1.1.  ǂ Stima dell’*hazard ratio* e IC al 95% ricavati da un modello di Cox avente come covariata il gruppo di trattamento. Per l'analisi stratificata, il sottotipo istologico, lo stato IHC PD-L1 e le metastasi cerebrali (sì/no) sono stati aggiunti come fattori di stratificazione. | | | |

**Figura 14: curve di Kaplan-Meier relative alla sopravvivenza globale nei pazienti con NSCLC non idonei a ricevere chemioterapia a base di platino (IPSOS)**

****

*Trattamento di seconda linea del NSCLC*

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

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

Nel complesso sono stati arruolati 1 225 pazienti e, in base al piano di analisi, i primi 850 pazienti randomizzati sono stati inclusi nell’analisi primaria di efficacia. La randomizzazione è stata stratificata in funzione dello stato di espressione di PD-L1 sulle IC, del numero di precedenti regimi chemioterapici e dell’istologia. I pazienti sono stati randomizzati (1:1) al trattamento con atezolizumab o docetaxel.

Atezolizumab è stato somministrato a una dose fissa di 1 200 mg mediante infusione endovenosa ogni 3 settimane. Non è stata ammessa alcuna riduzione della dose. I pazienti sono stati trattati fino alla perdita di beneficio clinico in base alla valutazione dello sperimentatore. Docetaxel è stato somministrato a una dose di 75 mg/m2 mediante infusione endovenosa il giorno 1 di ogni ciclo di 3 settimane, fino alla progressione della malattia. Per tutti i pazienti trattati, la durata mediana del trattamento si è attestata a 2,1 mesi nel braccio docetaxel e a 3,4 mesi nel braccio atezolizumab.

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

L’endpoint primario di efficacia era la OS. Nella tabella 17 sono esposti in sintesi i principali risultati di questo studio, con un follow-up mediano per la sopravvivenza di 21 mesi. Nella figura 15 vengono presentate le curve di Kaplan-Meier relative alla OS nella popolazione *intention-to-treat* (ITT). La figura 16 riporta sinteticamente i risultati della OS nei sottogruppi ITT e PD-L1 ed evidenzia il beneficio in termini di OS apportato da atezolizumab in tutti i sottogruppi, compresi quelli con espressione di PD-L1 < 1% sulle TC e sulle IC.

**Tabella 17: sintesi dell’efficacia nella popolazione (*all comers*)\* dell’analisi primaria (OAK)**

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

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

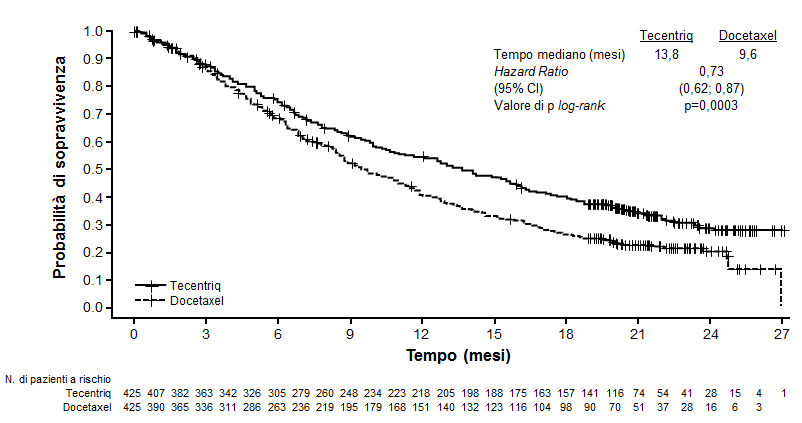
\* L’espressione “*all comers*” si riferisce alla popolazione dell’analisi primaria costituita dai primi 850 soggetti randomizzati.

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

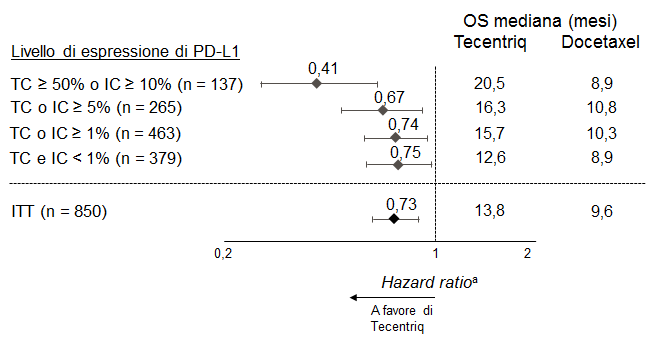
\*\* In base al *log-rank test* stratificato.

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

**Figura 15: curva di Kaplan-Meier relativa alla sopravvivenza globale nella popolazione dell’analisi primaria (*all comers*) (OAK)**

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

**Figura 16: *forest plot* della sopravvivenza globale in funzione dell’espressione di PD-L1 nella popolazione dell’analisi primaria (OAK)**



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

Con atezolizumab è stato osservato un miglioramento della OS rispetto a docetaxel sia nei pazienti affetti da NSCLC non squamoso (*hazard ratio* [HR] pari a 0,73, intervallo di confidenza al 95%: 0,60; 0,89; OS mediana di 15,6 *versus* 11,2 mesi rispettivamente con atezolizumab e docetaxel) sia in quelli affetti da NSCLC squamoso (HR pari a 0,73, intervallo di confidenza al 95%: 0,54; 0,98; OS mediana di 8,9 *versus* 7,7 mesi rispettivamente con atezolizumab e docetaxel). Il miglioramento della OS osservato è stato dimostrato costantemente nei vari sottogruppi di pazienti, compresi quelli con metastasi cerebrali al basale (HR pari a 0,54, intervallo di confidenza al 95%: 0,31; 0,94; OS mediana di 20,1 *versus* 11,9 mesi rispettivamente con atezolizumab e docetaxel) e senza nessuna storia di tabagismo (HR pari a 0,71, intervallo di confidenza al 95%: 0,47; 1,08; OS mediana di 16,3 *versus* 12,6 mesi rispettivamente con atezolizumab e docetaxel). I pazienti con mutazioni di EGFR non hanno tuttavia evidenziato alcun miglioramento della OS con atezolizumab rispetto a docetaxel (HR pari a 1,24, intervallo di confidenza al 95%: 0,71; 2,18; OS mediana di 10,5 *versus* 16,2 mesi rispettivamente con atezolizumab e docetaxel).

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

Questi risultati devono essere interpretati con cautela per via del disegno in aperto dello studio.

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

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

*Carcinoma polmonare a piccole cellule*

*IMpower133 (GO30081): sperimentazione randomizzata di fase I/III su atezolizumab in associazione con carboplatino ed etoposide in pazienti con SCLC in stadio esteso naïve alla chemioterapia*

È stato condotto uno studio di fase I/III, randomizzato, multicentrico, in doppio cieco e controllato con placebo, denominato IMpower133, per valutare l’efficacia e la sicurezza di atezolizumab in associazione con carboplatino ed etoposide in pazienti con ES-SCLC naïve alla chemioterapia

I pazienti sono stati esclusi se presentavano metastasi dell’SNC attive o non trattate, un’anamnesi positiva per malattia autoimmune, somministrazione di un vaccino vivo attenuato nelle 4 settimane precedenti la randomizzazione o somministrazione di immunosoppressori sistemici nella settimana precedente la randomizzazione. Le valutazioni tumorali sono state condotte ogni 6 settimane per le prime 48 settimane dopo il Giorno 1 del Ciclo 1 e successivamente ogni 9 settimane. I pazienti che rispettavano i criteri definiti e che hanno acconsentito a essere trattati dopo la progressione della malattia sono stati sottoposti a valutazioni tumorali ogni 6 settimane fino all’interruzione del trattamento.

Nel complesso, 403 pazienti sono stati arruolati e randomizzati (1:1) a ricevere uno dei regimi terapeutici illustrati nella tabella 18. La randomizzazione è stata stratificata in funzione di sesso, performance status secondo l’ECOG e presenza di metastasi cerebrali.

**Tabella 18: regimi terapeutici endovenosi (IMpower133)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Regime terapeutico** | | **Induzione  (quattro cicli di 21 giorni)** | **Mantenimento  (cicli di 21 giorni)** |
| A | atezolizumab (1 200 mg)a + carboplatino (AUC 5)b + etoposide (100 mg/m2)b,c | | atezolizumab (1 200 mg)a |
| B | placebo + carboplatino (AUC 5)b + etoposide (100 mg/m2)b,c | | placebo |

a Atezolizumab è stato somministrato fino alla perdita di beneficio clinico in base alla valutazione dello sperimentatore.

b Carboplatino ed etoposide sono stati somministrati fino al completamento di 4 cicli oppure fino a progressione della malattia o insorgenza di tossicità inaccettabile, a seconda dell’evento verificatosi per primo.

c Etoposide è stata somministrata i giorni 1, 2 e 3 di ogni ciclo.

Le caratteristiche demografiche e quelle basali della malattia, relative alla popolazione in studio, erano equamente bilanciate tra i bracci di trattamento. L’età mediana era pari a 64 anni (range: 26-90 anni), con il 10% dei pazienti di età ≥ 75 anni. La maggior parte dei pazienti era di sesso maschile (65%), era costituito da popolazione caucasica (80%) e il 9% presentava metastasi cerebrali. I pazienti erano perlopiù fumatori o ex fumatori (97%). Il performance status basale secondo l’ECOG era pari a 0 (35%) o 1 (65%).

Al momento dell’analisi primaria, i pazienti presentavano un tempo mediano di follow-up per la sopravvivenza di 13,9 mesi. Con atezolizumab in associazione con carboplatino ed etoposide è stato osservato un miglioramento statisticamente significativo della OS rispetto al braccio di controllo (HR pari a 0,70, IC al 95%: 0,54; 0,91; OS mediana di 12,3 mesi *versus* 10,3 mesi). Nell’analisi finale esplorativa della OS con un follow-up prolungato (mediana: 22,9 mesi), la OS mediana di entrambi i bracci è risultata invariata rispetto all’analisi primaria *ad interim* della OS. I risultati relativi a PFS, ORR e DOR tratti dall’analisi primaria e i risultati tratti dall’analisi finale esplorativa della OS sono sintetizzati nella tabella 19. Nelle figure 17 e 18 vengono presentate le curve di Kaplan-Meier relative alla OS e alla PFS. I dati nei pazienti con metastasi cerebrali sono troppo limitati per trarre conclusioni su questa popolazione.

**Tabella 19: sintesi dell’efficacia (IMpower133)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Principali endpoint di efficacia** | **Braccio A**  (atezolizumab + carboplatino + etoposide) | | **Braccio B**  (placebo + carboplatino + etoposide) |
| ***Endpoint coprimari*** |  | |  |
| ***Analisi della OS\**** | n = 201 | | n = 202 |
| N. di decessi (%) | 142 (70,6%) | | 160 (79,2%) |
| Tempo mediano agli eventi (mesi) | 12,3 | | 10,3 |
| Intervallo di confidenza al 95% | (10,8; 15,8) | | (9,3; 11,3) |
| *Hazard ratio* stratificato‡ (intervallo di confidenza al 95%) | 0,76 (0,60; 0,95) | | |
| Valore di p | 0,0154\*\*\* | | |
| OS a 12 mesi (%) | 51,9 | | 39,0 |
| ***PFS valutata dallo sperimentatore (RECIST v1.1)\*\**** | n = 201 | | n = 202 |
| N. di eventi (%) | 171 (85,1%) | | 189 (93,6%) |
| Durata mediana della PFS (mesi) | 5,2 | | 4,3 |
| Intervallo di confidenza al 95% | (4,4; 5,6) | | (4,2; 4,5) |
| *Hazard ratio* stratificato‡ (intervallo di confidenza al 95%) | 0,77 (0,62; 0,96) | | |
| Valore di p | 0,0170 | | |
| PFS a 6 mesi (%)  PFS a 12 mesi (%) | 30,9  12,6 | 22,4  5,4 | |
| ***Altri endpoint*** |  | |  |
| ***ORR valutato dallo sperimentatore (RECIST v1.1)\*\* ^*** | n = 201 | | n = 202 |
| N. di soggetti responsivi (%) | 121 (60,2%) | | 130 (64,4%) |
| Intervallo di confidenza al 95% | (53,1; 67,0) | | (57,3; 71,0) |
| N. di risposte complete (%) | 5 (2,5%) | | 2 (1,0%) |
| N. di risposte parziali (%) | 116 (57,7%) | | 128 (63,4%) |
| ***DOR valutata dallo sperimentatore (RECIST v1.1)\*\* ^*** | n = 121 | | n = 130 |
| Mediana in mesi | 4,2 | | 3,9 |
| Intervallo di confidenza al 95% | (4,1; 4,5) | | (3,1; 4,2) |

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

‡ Stratificato in funzione di sesso e performance status secondo l’ECOG.

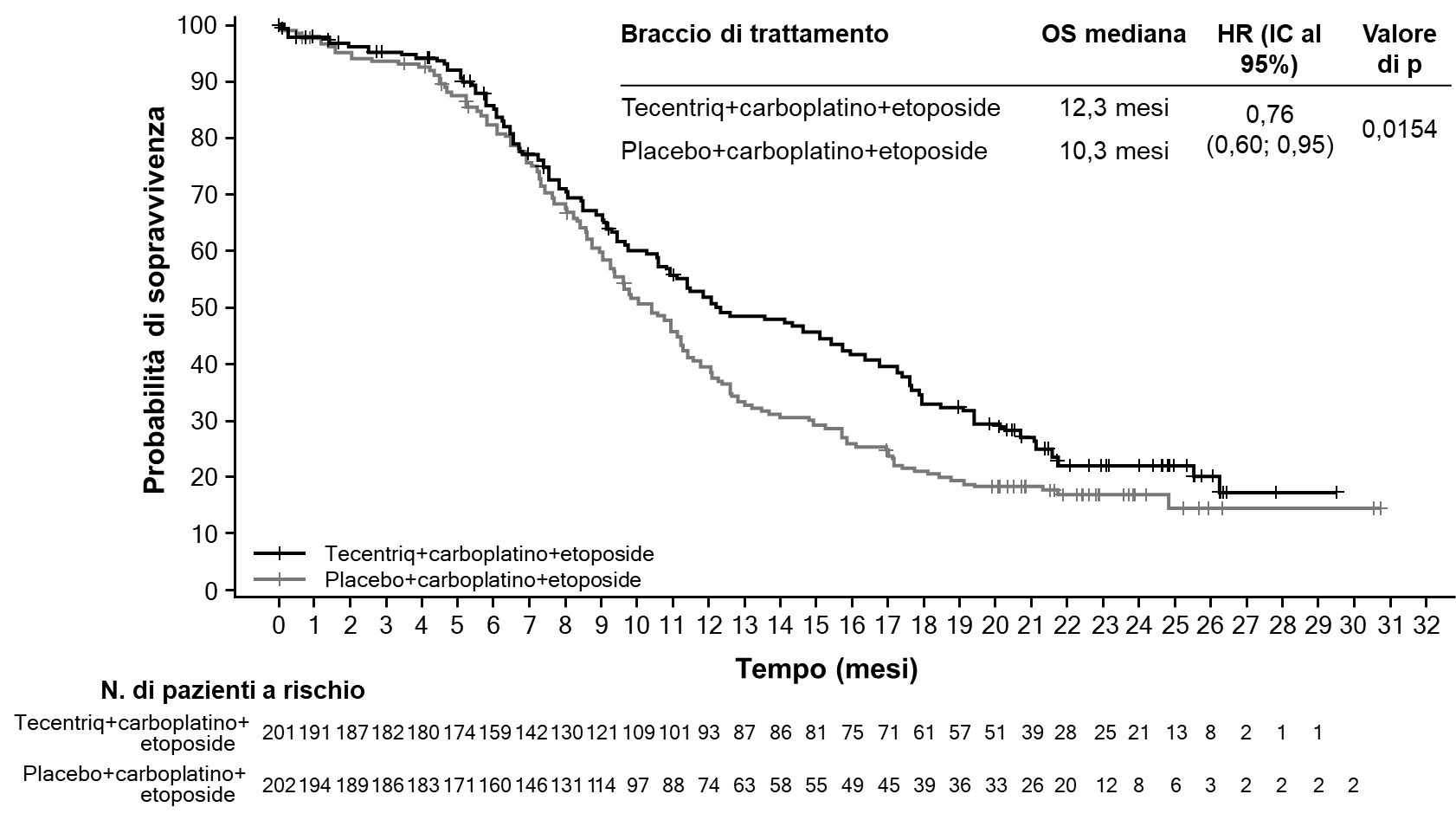
\* Analisi finale esplorativa della OS al *cut-off* clinico del 24 gennaio 2019.

\*\* Analisi di PFS, ORR e DOR al *cut-off* clinico del 24 aprile 2018.

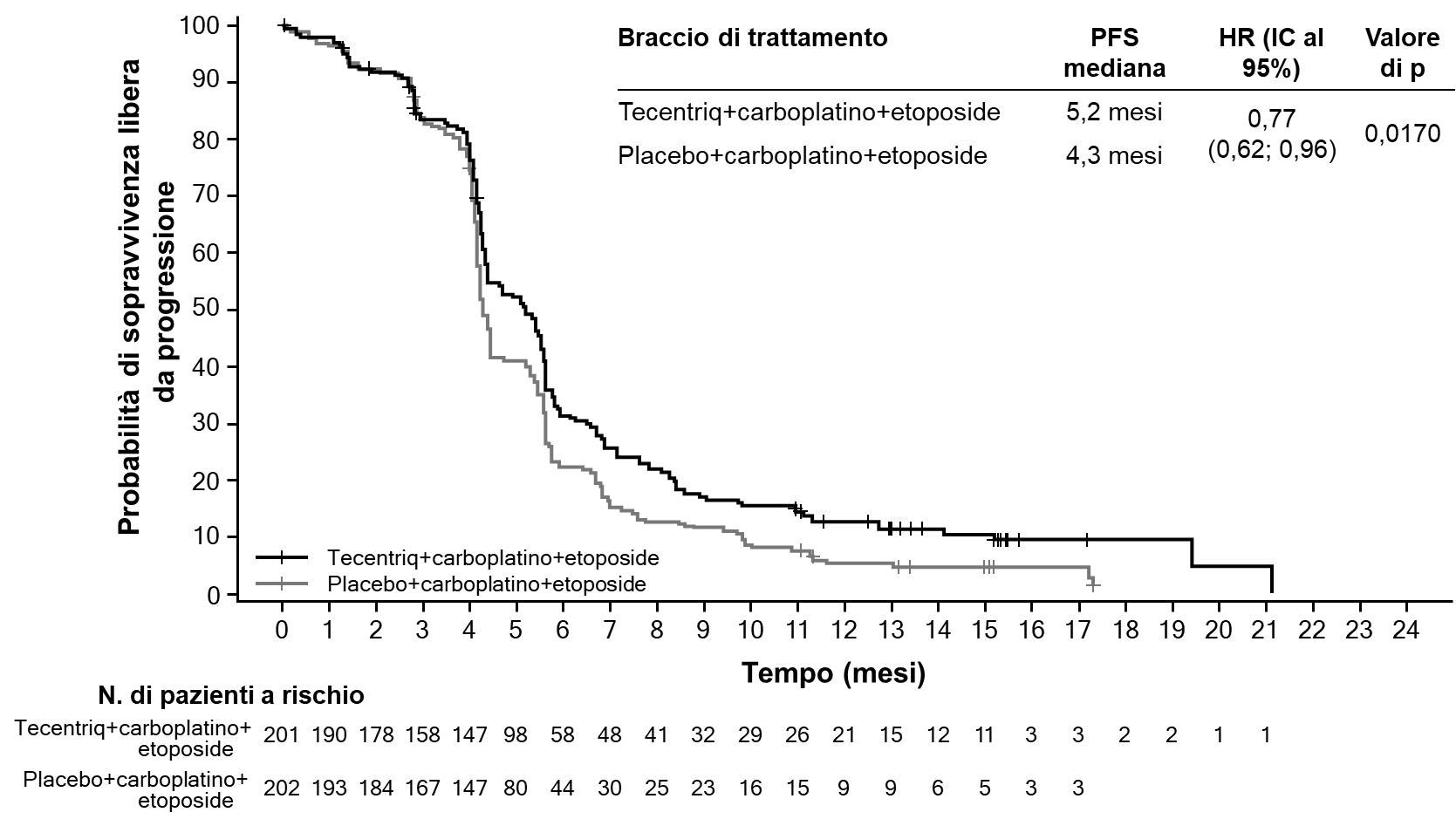
\*\*\* A soli fini descrittivi.

^ORR e DOR confermati sono endpoint esplorativi.

**Figura 17: curva di Kaplan-Meier relativa alla sopravvivenza globale (IMpower133)**



**Figura 18: curva di Kaplan-Meier relativa alla sopravvivenza libera da progressione (IMpower133)**

****

*Carcinoma mammario triplo negativo*

*IMpassion130 (WO29522): studio clinico randomizzato di fase III in pazienti con TNBC localmente avanzato o metastatico non precedentemente trattati per la malattia metastatica*

È stato condotto uno studio di fase III, in doppio cieco, a due bracci, multicentrico, internazionale, randomizzato e controllato con placebo, denominato IMpassion130, per valutare l’efficacia e la sicurezza di atezolizumab in associazione con nab-paclitaxel in pazienti con TNBC non resecabile localmente avanzato o metastatico non sottoposti a precedente chemioterapia per malattia metastatica. I pazienti dovevano essere idonei al trattamento con un taxano in monoterapia (ossia assenza di progressione clinica rapida, metastasi viscerali potenzialmente letali o necessità di rapido controllo dei sintomi e/o della malattia) e sono stati esclusi nei seguenti casi: precedente chemioterapia nel contesto neoadiuvante o adiuvante negli ultimi 12 mesi; anamnesi positiva per malattia autoimmune; somministrazione di un vaccino vivo attenuato nelle 4 settimane precedenti la randomizzazione; somministrazione di immunostimolanti sistemici nelle 4 settimane o immunosoppressori sistemici nelle 2 settimane precedenti la randomizzazione; presenza di metastasi cerebrali non trattate, sintomatiche o corticosteroidi-dipendenti. Le valutazioni tumorali sono state condotte ogni 8 settimane (± 1 settimana) per i primi 12 mesi dopo il giorno 1 del Ciclo 1 e successivamente ogni 12 settimane (± 1 settimana).

Nel complesso sono stati arruolati 902 pazienti, stratificati in funzione della presenza di metastasi epatiche, del precedente trattamento con un taxano e dello stato di espressione di PD-L1 sulle cellule immunitarie infiltranti il tumore (*tumor-infiltrating immune cells*, IC) (cellule immunitarie infiltranti il tumore [IC] colorate per PD-L1 < 1% dell’area tumorale *versus* ≥ 1% dell’area tumorale) valutato con il saggio VENTANA PD-L1 (SP142).

I pazienti sono stati randomizzati al trattamento con atezolizumab 840 mg o placebo somministrato mediante infusione endovenosa nei giorni 1 e 15 di ogni ciclo di 28 giorni + nab-paclitaxel (100 mg/m2) somministrato mediante infusione endovenosa nei giorni 1, 8 e 15 di ogni ciclo di 28 giorni. La terapia è stata somministrata fino alla progressione radiografica della malattia secondo i criteri di valutazione della risposta nei tumori solidi (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST) v1.1 o all’insorgenza di tossicità inaccettabile. Il trattamento con atezolizumab poteva essere continuato quando nab-paclitaxel era interrotto a causa dell’insorgenza di tossicità inaccettabile. Il numero mediano di cicli di trattamento è stato 7 per atezolizumab e 6 per nab-paclitaxel in ciascun braccio di trattamento.

Le caratteristiche demografiche e basali della malattia relative alla popolazione di studio erano equamente bilanciate tra i bracci di trattamento. I pazienti erano perlopiù di sesso femminile (99,6%), per il 67,5% caucasici e per il 17,8% asiatici. L’età mediana si è attestata a 55 anni (range: 20-86). Il performance status basale secondo l’ECOG era pari a 0 (58,4%) o 1 (41,3%). Nel complesso, il 41% dei pazienti arruolati presentava un’espressione di PD-L1 ≥ 1%, mentre il 27% manifestava metastasi epatiche e il 7% metastasi cerebrali asintomatiche al basale. Circa la metà dei pazienti aveva ricevuto un taxano (51%) o un’antraciclina (54%) nel contesto (neo)adiuvante. Le caratteristiche demografiche e basali della malattia tumorale nei pazienti con espressione di PD-L1 ≥ 1% erano generalmente rappresentative della popolazione dello studio più ampia.

Gli endpoint coprimari di efficacia includevano la sopravvivenza libera da progressione (*progression free survival*, PFS) valutata dallo sperimentatore nella popolazione *intent-to-treat* (ITT) e nei pazienti con espressione di PD-L1 ≥ 1% secondo i criteri RECIST v1.1, nonché la sopravvivenza globale (*overall survival*, OS) nella popolazione ITT e nei pazienti con espressione di PD-L1 ≥ 1%. Gli endpoint secondari di efficacia includevano il tasso di risposta obiettiva (*objective response rate*, ORR) e la durata della risposta (*duration of response*, DOR) secondo i criteri RECIST v1.1.

I risultati dello studio IMpassion130 relativi a PFS, ORR e DOR nei pazienti con espressione di PD-L1 ≥ 1% al tempo dell’analisi finale di PFS, sottoposti a un follow-up mediano per la sopravvivenza di 13 mesi sono sintetizzati nella tabella 20, mentre nella figura 19 sono riportate le curve di Kaplan-Meier della PFS. I pazienti con espressione di PD-L1 < 1% non hanno evidenziato miglioramenti della PFS con l’aggiunta di atezolizumab a nab-paclitaxel (*hazard ratio* [HR] pari a 0,94, intervallo di confidenza al 95%: 0,78; 1,13).

L’analisi finale di OS è stata condotta in pazienti con espressione di PD-L1 ≥1% con un follow-up mediano di 19,12 mesi. I risultati di OS sono presentati nella tabella 20, mentre le curve di Kaplan-Meier sono riportate nella figura 20. I pazienti con espressione di PD-L1 < 1% non hanno evidenziato miglioramenti di OS con l’aggiunta di atezolizumab a nab-paclitaxel (HR pari a 1,02, intervallo di confidenza al 95%: 0,84; 1,24).

Una analisi di sottogruppo esplorativa è stata condotta nei pazienti con espressione di PD-L1 ≥ 1%, esplorando il trattamento (neo)adiuvante precedente, mutazioni BRCA1/2 e metastasi cerebrali asintomatiche al basale.

Nei pazienti che avevano ricevuto un precedente trattamento (neo)adiuvante (n=242), l’HR era 0,79 per l’analisi primaria (finale) di PFS e 0,77 per l’analisi finale di OS mentre nei pazienti che non avevano ricevuto un precedente trattamento (neo)adiuvante (n=127), l’HR era 0,44 per l’analisi primaria (finale) di PFS e 0,54 per l’analisi finale di OS.

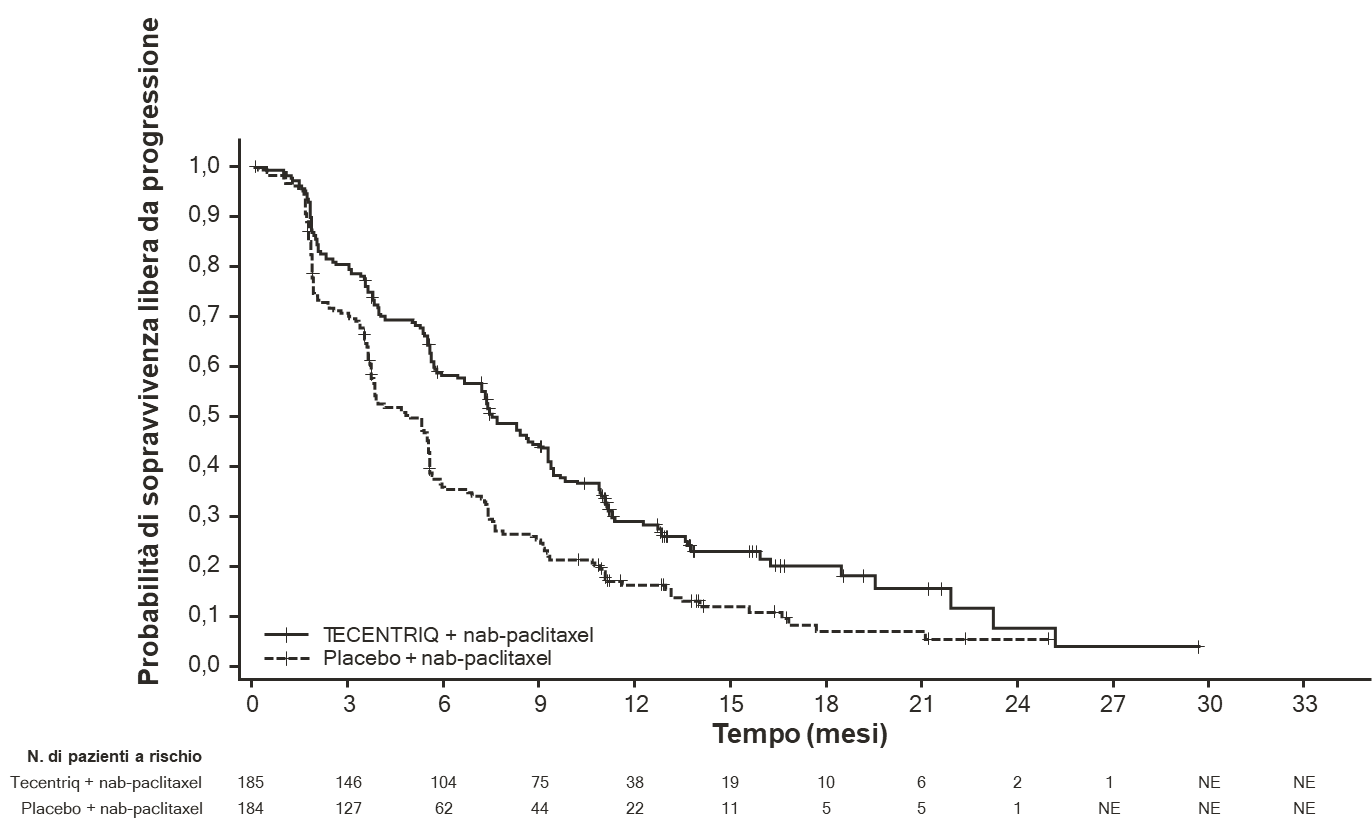
Nello studio IMpassion130, dei 614 pazienti valutati, 89 (15%) erano portatori di mutazioni patogene di BRCA1/2. Dal sottogruppo PD-L1+/ BRCA1/2 mutati, 19 pazienti hanno ricevuto atezolizumab più nab-paclitaxel e 26 placebo più nab-paclitaxel. Sulla base delle analisi esplorative e riconoscendo la ridotta dimensione del campione, la presenza di mutazioni BRCA1/2 non sembra avere un impatto sul beneficio clinico in termini di PFS di atezolizumab e nab-paclitaxel.

Non c’era evidenza di efficacia in pazienti con metastasi cerebrali asintomatiche al basale, sebbene il numero di pazienti trattati fosse piccolo; la PFS mediana era di 2,2 mesi nel braccio atezolizumab più nab-paclitaxel (n=15) rispetto a 5,6 mesi nel braccio placebo più nab-paclitaxel (n=11) (HR 1,40; intervallo di confidenza al 95%: 0,57; 3,44).

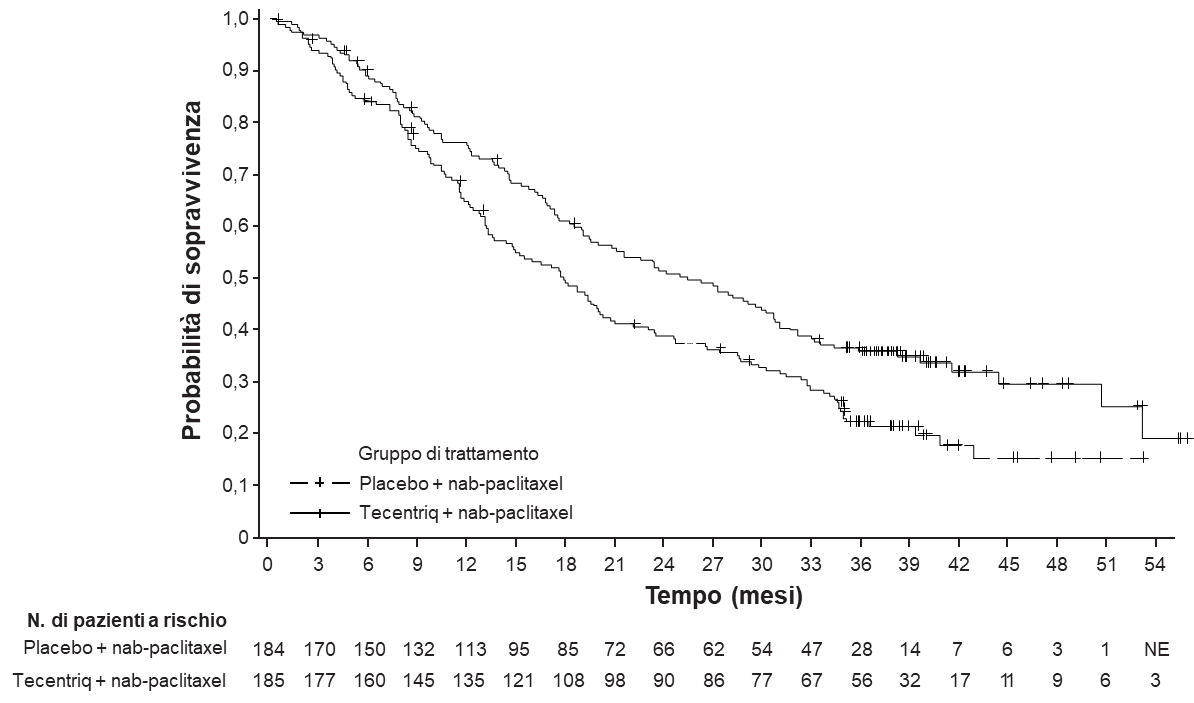
**Tabella 20: sintesi dei dati di efficacia nei pazienti con espressione di PD-L1 ≥** **1% (IMpassion130)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Principali endpoint di efficacia** | **Atezolizumab + nab-paclitaxel** | **Placebo + nab-paclitaxel** | |
| ***Endpoint primari di efficacia*** | n = 185 | n = 184 | |
| **PFS valutata dallo sperimentatore (RECIST v1.1) – Analisi primaria3** | | | |
| N. di eventi (%) | 138 (74,6%) | 157 (85,3%) | |
| Durata mediana della PFS (mesi) | 7,5 | 5,0 | |
| Intervallo di confidenza al 95% | (6,7; 9,2) | (3,8; 5,6) | |
| *Hazard ratio* stratificato‡ (intervallo di confidenza al 95%) | 0,62 (0,49; 0,78) | | |
| Valore di p1 | < 0,0001 | | |
| PFS a 12 mesi (%) | 29,1 | | 16,4 |
| **PFS valutata dallo sperimentatore (RECIST v1.1) – Analisi esplorativa aggiornata4** | | |  |
| N. di eventi (%) | 149 (80,5%) | | 163 (88,6%) |
| Durata mediana della PFS (mesi) | 7,5 | | 5,3 |
| Intervallo di confidenza al 95% | (6,7; 9,2) | | (3,8; 5,6) |
| *Hazard ratio* stratificato‡ (intervallo di confidenza al 95%) | 0,63 (0,50-0,80) | | |
| Valore di p1 | < 0,0001 | | |
| PFS a 12 mesi (%) | 30,3 | 17,3 | |
| **OS1,2,5** |  |  | |
| N. di decessi (%) | 120 (64,9%) | 139 (75,5%) | |
| Tempo mediano agli eventi (mesi) | 25,4 | 17,9 | |
| Intervallo di confidenza al 95% | (19,6; 30,7) | (13,6; 20,3) | |
| *Hazard ratio* stratificato‡ (intervallo di confidenza al 95%) | 0,67 (0,53; 0,86) | | |
| ***Endpoint secondari ed esplorativi*** | | | |
| **ORR valutato dallo sperimentatore (RECIST v1.1)3** | n = 185 | n = 183 | |
| N. di soggetti responsivi (%) | 109 (58,9%) | 78 (42,6%) | |
| Intervallo di confidenza al 95% | (51,5; 66,1) | (35,4; 50,1) | |
| N. di risposte complete (%) | 19 (10,3%) | 2 (1,1%) | |
| N. di risposte parziali (%) | 90 (48,6%) | 76 (41,5%) | |
| N. di pazienti con malattia stabile | 38 (20,5%) | 49 (26,8%) | |
| **DOR valutata dallo sperimentatore3** | n = 109 | n = 78 | |
| Mediana in mesi | 8,5 | 5,5 | |
| Intervallo di confidenza al 95% | (7,3; 9,7) | (3,7; 7,1) | |
| 1. In base al *log-rank test* stratificato. 2. Secondo la gerarchia di analisi predefinita, i confronti della OS tra i bracci di trattamento nei pazienti con espressione di PD-L1 ≥ 1% non sono stati formalmente testati. 3. Per l’analisi finale di PFS, ORR, DOR e la prima analisi *ad interim* della OS al *cut-off* clinico del 17 aprile 2018. 4. Per l’analisi esplorativa della PFS al *cut-off* clinico del 2 gennaio 2019. 5. Per l’analisi finale della OS al *cut-off* clinico del 14 aprile 2020.   ‡ Stratificato in funzione della presenza di metastasi epatiche e del precedente trattamento con un taxano.  PFS = sopravvivenza libera da progressione; RECIST = criteri di valutazione della risposta nei tumori solidi v1.1; ORR = tasso di risposta obiettiva; DOR = durata della risposta; OS = sopravvivenza globale, NE = non stimabile. | | | |

**Figura 19: curva di Kaplan-Meier della sopravvivenza libera da progressione nei pazienti con espressione di PD-L1 ≥ 1% (IMpassion130)**



**Figura 20: curva di Kaplan-Meier della sopravvivenza globale nei pazienti con espressione di PD-L1 ≥ 1% (IMpassion130)**



Il tempo al deterioramento (declino sostenuto ≥ 10 punti rispetto al punteggio basale) delle condizioni generali di salute/della qualità di vita correlata alla salute riportate dal paziente, valutate in base al questionario QLQ-C30 della European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC), era simile in ciascun gruppo di trattamento; questo dato suggerisce che tutti i pazienti hanno mantenuto la qualità di vita correlata alla salute del basale per un periodo di tempo paragonabile.

*Carcinoma epatocellulare*

*IMbrave150 (YO40245): sperimentazione randomizzata di fase III in pazienti con HCC non resecabile non sottoposti a precedente terapia sistemica, in associazione con bevacizumab*

È stato condotto uno studio di fase III, randomizzato, multicentrico, internazionale e in aperto, denominato IMbrave150, per valutare l’efficacia e la sicurezza di atezolizumab in associazione con bevacizumab in pazienti con HCC localmente avanzato o metastatico e/o non resecabile non sottoposti a precedente trattamento sistemico. Nel complesso, 501 pazienti sono stati randomizzati (2:1) a ricevere atezolizumab (1 200 mg) e 15 mg/kg p.c. di bevacizumab ogni 3 settimane mediante infusione endovenosa o sorafenib 400 mg per via orale due volte al giorno. La randomizzazione è stata stratificata in funzione di regione geografica, invasione macrovascolare e/o diffusione extraepatica, livelli basali di α-fetoproteina (AFP) e performance status secondo l’ECOG. I pazienti in entrambi i bracci sono stati trattati fino alla perdita di beneficio clinico o all’insorgenza di tossicità inaccettabile. I pazienti hanno potuto interrompere il trattamento con atezolizumab o bevacizumab (per es. a causa di eventi avversi) e proseguire la terapia con un solo agente fino alla perdita di beneficio clinico o all’insorgenza di tossicità inaccettabile associata al singolo agente.

Lo studio ha arruolato soggetti adulti con malattia non candidabile a o andata incontro a progressione dopo terapie chirurgiche e/o locoregionali, di classe Child-Pugh A, con performance status secondo l’ECOG pari a 0/1 e non sottoposti a precedente trattamento sistemico. Il sanguinamento (compresi eventi fatali) è una reazione avversa nota associata a bevacizumab e il sanguinamento del tratto gastrointestinale superiore è una complicanza comune e potenzialmente letale nei pazienti con HCC. Pertanto, i pazienti si sono dovuti sottoporre a una valutazione tesa a identificare l’eventuale presenza di varici nei 6 mesi precedenti il trattamento e sono stati esclusi in caso di sanguinamento delle varici nei 6 mesi precedenti il trattamento, varici non trattate o trattate in modo incompleto con sanguinamento o alto rischio di sanguinamento. I pazienti con epatite B attiva dovevano presentare un HBV DNA < 500 UI/mL nei 28 giorni precedenti l’inizio del trattamento in studio ed essere sottoposti a trattamento anti-HBV standard per almeno 14 giorni prima dell’ingresso nello studio e per l’intera durata della sperimentazione.

I pazienti sono stati esclusi anche in caso di ascite moderata o severa, anamnesi positiva per encefalopatia epatica, HCC fibrolamellare noto, HCC sarcomatoide, carcinoma misto epato-colangiocellulare, coinfezione attiva da HBV e HCV, anamnesi positiva per malattia autoimmune, somministrazione di un vaccino vivo attenuato nelle 4 settimane precedenti la randomizzazione, somministrazione di immunostimolanti sistemici nelle 4 settimane o immunosoppressori sistemici nelle 2 settimane precedenti la randomizzazione, metastasi cerebrali non trattate o corticosteroidi-dipendenti. Le valutazioni tumorali sono state condotte ogni 6 settimane per le prime 54 settimane dopo il Giorno 1 del Ciclo 1 e successivamente ogni 9 settimane.

Le caratteristiche demografiche e basali della malattia relative alla popolazione di studio erano equamente bilanciate tra i bracci di trattamento. L’età mediana era pari a 65 anni (range compreso tra 26 e 88 anni) e l’83% dei pazienti era di sesso maschile. La maggior parte dei pazienti era costituita da popolazione asiatica (57%) e caucasica (35%). Il 40% proveniva dall’Asia (escluso il Giappone), mentre il 60% dal resto del mondo. Il 75% circa dei pazienti presentava invasione macrovascolare e/o diffusione extraepatica e il 37% presentava livelli basali di AFP ≥ 400 ng/mL. Il performance status basale secondo ECOG era pari a 0 (62%) o 1 (38%). I principali fattori di rischio per lo sviluppo di HCC erano infezione da virus dell’epatite B nel 48% dei pazienti, infezione da virus dell’epatite C nel 22% dei pazienti e malattia non virale nel 31% dei pazienti. L’HCC era classificato secondo il sistema di stadiazione Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) come in stadio C nell’82% dei pazienti, in stadio B nel 16% dei pazienti e in stadio A nel 3% dei pazienti.

Gli endpoint coprimari di efficacia erano la OS e la PFS valutata da una struttura di revisione indipendente (IRF) secondo i criteri RECIST v1.1. Al momento dell’analisi primaria, i pazienti presentavano un tempo mediano di follow-up per la sopravvivenza di 8,6 mesi. I dati hanno dimostrato un miglioramento statisticamente significativo della OS e della PFS valutata dall’IRF secondo i criteri RECIST v1.1 con atezolizumab + bevacizumab rispetto a sorafenib. È stato osservato un miglioramento statisticamente significativo anche del tasso di risposta obiettiva (ORR) confermata valutato dall’IRF secondo i criteri RECIST v1.1 e i criteri RECIST modificati per l’HCC (mRECIST). I principali risultati di efficacia emersi dall’analisi primaria sono sintetizzati nella tabella 21.

È stata condotta un’analisi descrittiva aggiornata dell’efficacia con un tempo mediano di follow-up per la sopravvivenza di 15,6 mesi. La OS mediana è stata 19,2 mesi (IC 95%: 17,0; 23,7) nel braccio atezolizumab + bevacizumab vs. 13,4 mesi (IC 95%: 11,4; 16,9) nel braccio con sorafenib con HR di 0,66 (IC 95%: 0,52; 0,85). La PFS mediana valutata dall’IRF secondo i criteri RECIST v1.1 è stata 6,9 mesi (IC 95%: 5,8; 8,6) nel braccio atezolizumab + bevacizumab vs. 4,3 mesi (IC 95%: 4,0; 5,6) nel braccio con sorafenib con HR di 0,65 (IC 95%: 0,53; 0,81).

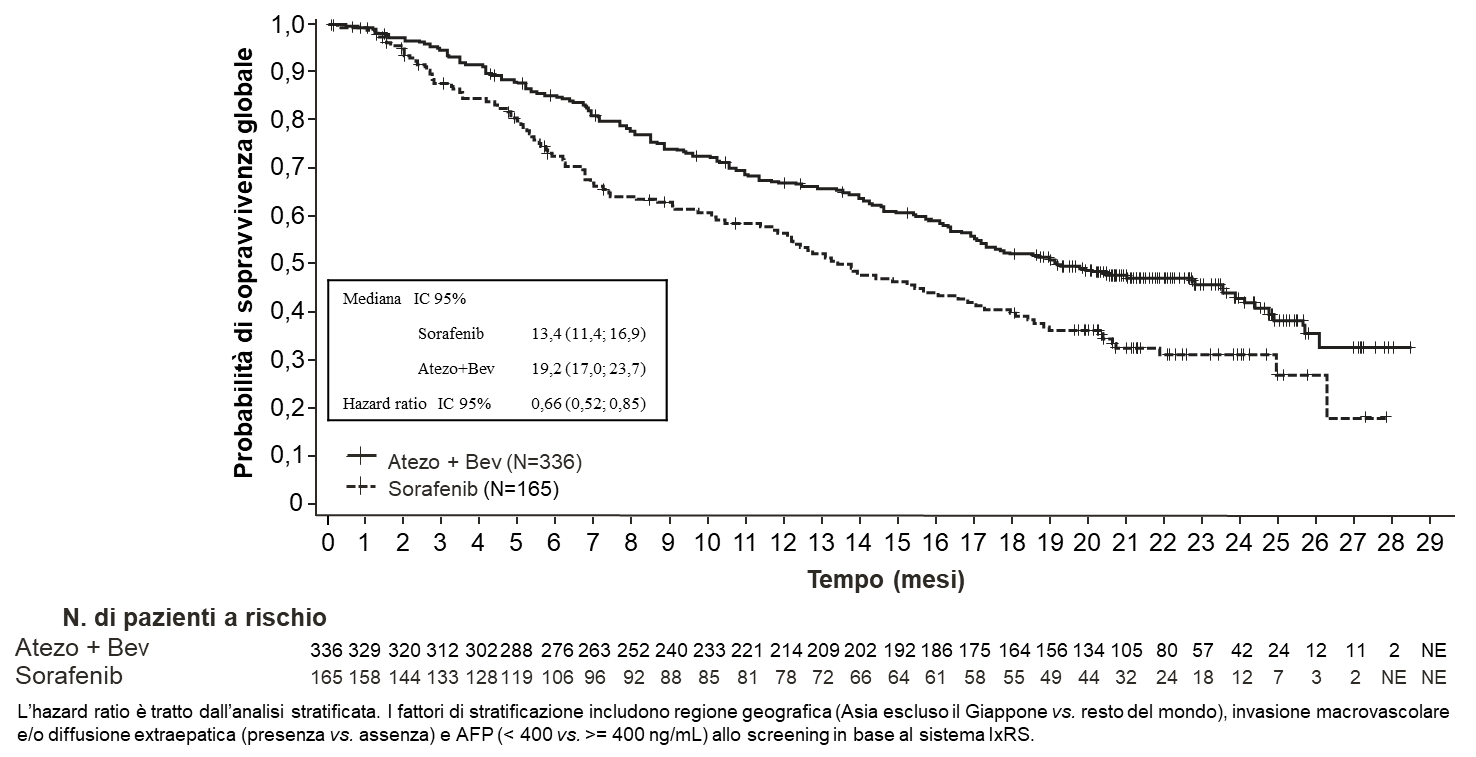
L’ORR valutato dall’IRF secondo i criteri RECIST v1.1 è stato 29,8% (IC 95%: 24,8; 35,0) nel braccio atezolizumab + bevacizumab vs. 11,3% (IC 95%: 6,9; 17,3) nel braccio con sorafenib. La durata della risposta (DOR) mediana valutata dall’IRF secondo i criteri RECIST v1.1 nei pazienti con risposta confermata è stata di 18,1 mesi (IC 95%: 14,6; NE) nel braccio atezolizumab + bevacizumab vs. 14,9 mesi (IC 95%: 4,9; 17,0) nel braccio con sorafenib.

Nelle figure 21 e 22 vengono presentate le curve di Kaplan-Meier relative, rispettivamente, alla OS (analisi aggiornata) e alla PFS (analisi primaria).

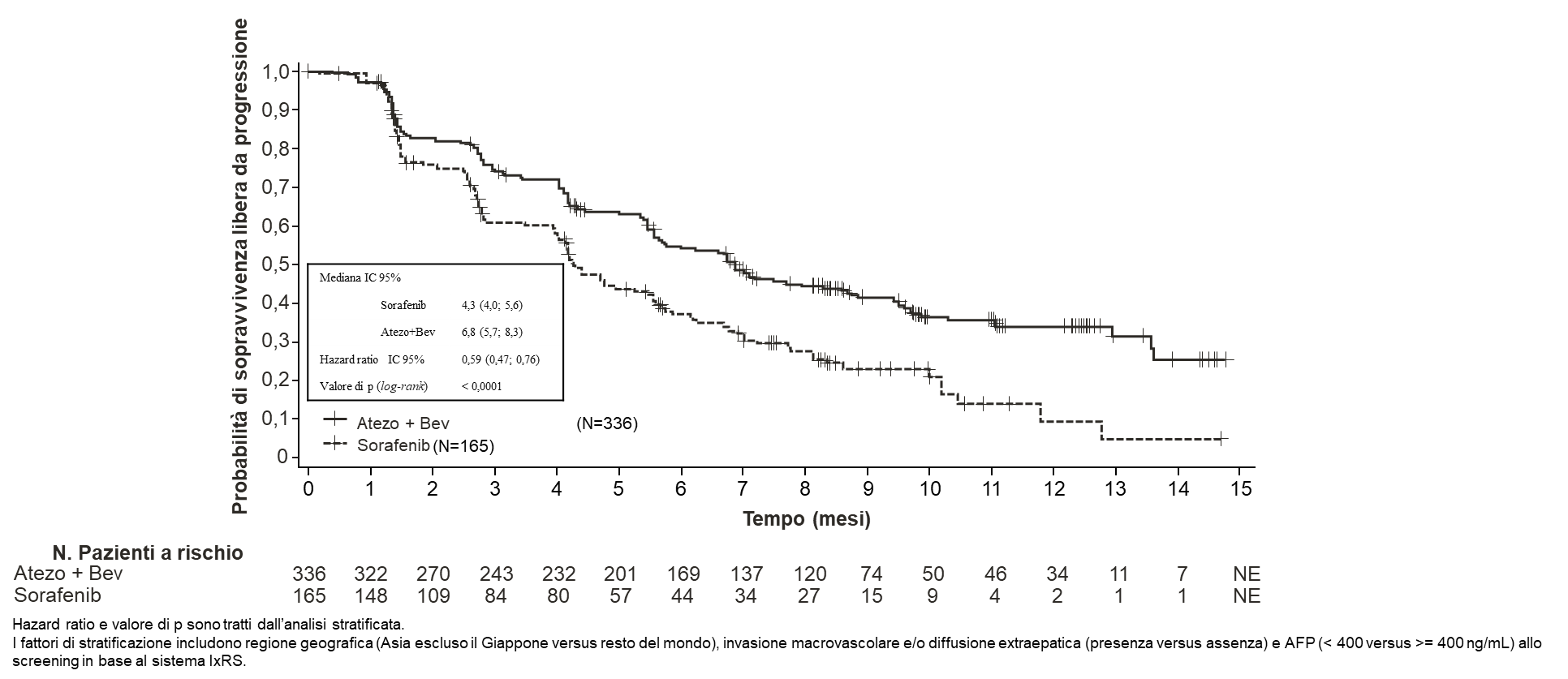
**Tabella 21: sintesi dell’efficacia (analisi primaria, IMbrave150)**

| **Principali endpoint di efficacia** | **Atezolizumab + Bevacizumab** | **Sorafenib** |
| --- | --- | --- |
| **OS** | n = 336 | n = 165 |
| N. di decessi (%) | 96 (28,6%) | 65 (39,4%) |
| Tempo mediano all’evento (mesi) | NE | 13,2 |
| IC 95% | (NE; NE) | (10,4; NE) |
| *Hazard ratio* stratificato‡ (IC 95%) | 0,58 (0,42; 0,79) | |
| Valore di p1 | 0,0006 | |
| OS a 6 mesi (%) | 84,8% | 72,3% |
| **PFS valutata dall’IRF, RECIST 1.1** | n = 336 | n = 165 |
| N. di eventi (%) | 197 (58,6%) | 109 (66,1%) |
| Durata mediana della PFS (mesi) | 6,8 | 4,3 |
| IC 95% | (5,8; 8,3) | (4,0; 5,6) |
| *Hazard ratio* stratificato‡ (IC 95%) | 0,59 (0,47; 0,76) | |
| Valore di p1 | < 0,0001 | |
| PFS a 6 mesi | 54,5% | 37,2% |
| **ORR valutato dall’IRF, RECIST 1.1** | n = 326 | n = 159 |
| N. di soggetti responsivi confermati (%) | 89 (27,3%) | 19 (11,9%) |
| IC 95% | (22,5; 32,5) | (7,4; 18,0) |
| Valore di p2 | < 0,0001 | |
| N. di risposte complete (%) | 18 (5,5%) | 0 |
| N. di risposte parziali (%) | 71 (21,8%) | 19 (11,9%) |
| N. di pazienti con malattia stabile (%) | 151 (46,3%) | 69 (43,4%) |
| **DOR valutata dall’IRF, RECIST 1.1** | n = 89 | n = 19 |
| Mediana in mesi | NE | 6,3 |
| IC 95% | (NE; NE) | (4,7; NE) |
| Range (mesi) | (1,3+; 13,4+) | (1,4+; 9,1+) |
| **ORR valutato dall’IRF, mRECIST HCC** | n = 325 | n = 158 |
| N. di soggetti responsivi confermati (%) | 108 (33,2%) | 21 (13,3%) |
| IC 95% | (28,1; 38,6) | (8,4; 19,6) |
| Valore di p2 | < 0,0001 | |
| N. di risposte complete (%) | 33 (10,2%) | 3 (1,9%) |
| N. di risposte parziali (%) | 75 (23,1%) | 18 (11,4%) |
| N. di pazienti con malattia stabile (%) | 127 (39,1%) | 66 (41,8%) |
| **DOR valutata dall’IRF, mRECIST HCC** | n = 108 | n = 21 |
| Mediana in mesi | NE | 6,3 |
| IC 95% | (NE; NE) | (4,9; NE) |
| Range (mesi) | (1,3+; 13,4+) | (1,4+; 9,1+) |
| ‡ Stratificato in funzione di regione geografica (Asia escluso il Giappone *versus* resto del mondo), invasione macrovascolare e/o diffusione extraepatica (presenza *versus* assenza) e livelli basali di AFP (< 400 *versus* ≥ 400 ng/mL).  1. In base al *log-rank test* stratificato a due code.  2. Valori di p nominali in base al test di Cochran-Mantel-Haenszel a due code.  + Denota un valore censorizzato.  PFS = sopravvivenza libera da progressione; RECIST = criteri di valutazione della risposta nei tumori solidi v1.1; mRECIST HCC = criteri RECIST modificati per la valutazione del carcinoma epatocellulare; IC = intervallo di confidenza; ORR = tasso di risposta obiettiva; DOR = durata della risposta; OS = sopravvivenza globale; NE = non stimabile | | |

**Figura 21: curva di Kaplan-Meier relativa alla OS nella popolazione ITT (analisi aggiornata, IMbrave150)**



**Figura 22: curva di Kaplan-Meier relativa alla IRF-PFS in base ai criteri RECIST v1.1 nella popolazione ITT (analisi primaria, IMbrave150)**



Efficacia negli anziani

Nel complesso, tra i pazienti di età ≥ 65 anni e quelli più giovani trattati con atezolizumab in monoterapia non sono state osservate differenze in termini di efficacia. Nello studio IMpower150, l’età ≥ 65 anni nei pazienti trattati con atezolizumab in associazione con carboplatino e paclitaxel è stata associata a un effetto ridotto di atezolizumab.

Negli studi IMpower150, IMpower133 e IMpower110 i dati relativi ai pazienti di età ≥ 75 anni sono troppo limitati per trarre conclusioni su questa popolazione.

Popolazione pediatrica

È stato condotto uno studio di fase iniziale, multicentrico, in aperto su pazienti pediatrici (di età < 18 anni, n = 69) e giovani adulti (di età compresa tra 18 e 30 anni, n = 18) con tumori solidi recidivanti o in progressione e con linfoma di Hodgkin o non Hodgkin al fine di valutare la sicurezza e la farmacocinetica di atezolizumab. I pazienti sono stati trattati con 15 mg/kg p.c. di atezolizumab per via endovenosa ogni 3 settimane (vedere paragrafo 5.2).

**5.2 Proprietà farmacocinetiche**

L’esposizione ad atezolizumab è aumentata in maniera proporzionale alla dose nel range posologico da 1 mg/kg p.c. a 20 mg/kg p.c., compresa la dose fissa da 1 200 mg somministrata ogni 3 settimane. Un’analisi di popolazione che ha incluso 472 pazienti ha descritto la farmacocinetica di atezolizumab per il range posologico da 1 mg/kg p.c. a 20 mg/kg p.c. attraverso un modello lineare bicompartimentale con eliminazione di I ordine. Le proprietà farmacocinetiche di atezolizumab somministrato per via endovenosa alla dose di 840 mg ogni due settimane, 1 200 mg ogni tre settimane e 1.680 mg ogni quattro settimane ci si attende siano le stesse e le esposizioni totali raggiunte con questi tre regimi posologici risultano sovrapponibili. Un’analisi farmacocinetica di popolazione suggerisce che lo stato stazionario è raggiunto dopo 6-9 settimane di somministrazioni multiple. L’accumulo sistemico nell’area sottesa alla curva, la concentrazione massima e la concentrazione di valle si sono attestate rispettivamente a 1,91, 1,46 e 2,75 volte.

Assorbimento

Atezolizumab è somministrato mediante infusione endovenosa.

Distribuzione

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

Biotrasformazione

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

Eliminazione

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

Popolazioni particolari

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

*Anziani*

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

*Popolazione pediatrica*

I risultati farmacocinetici di uno studio di fase iniziale, multicentrico, in aperto condotto su pazienti pediatrici (di età < 18 anni, n = 69) e giovani adulti (di età compresa tra 18 e 30 anni, n = 18) evidenziano che la clearance e il volume di distribuzione di atezolizumab, normalizzati rispetto al peso corporeo, sono sovrapponibili tra i pazienti pediatrici trattati con 15 mg/kg p.c. e i pazienti giovani adulti trattati con 1 200 mg di atezolizumab ogni 3 settimane, con tendenza a un’esposizione inferiore nei pazienti pediatrici parallelamente al minore peso corporeo. Queste differenze non si sono associate a una riduzione delle concentrazioni di atezolizumab al di sotto dell’esposizione terapeutica target. I dati nei bambini di età < 2 anni sono limitati, pertanto non è possibile trarre conclusioni definitive.

*Compromissione renale*

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

*Insufficienza epatica*

Non sono stati condotti studi dedicati su atezolizumab nei pazienti con compromissione epatica. L’analisi farmacocinetica di popolazione non ha evidenziato differenze clinicamente importanti nella clearance di atezolizumab osservata nei pazienti con lieve compromissione epatica (bilirubina ≤ ULN e AST > ULN o bilirubina > 1,0-1,5 volte l’ULN e qualsiasi valore di AST) o compromissione epatica moderata (bilirubina > 1,5-3 volte l’ULN e qualsiasi valore di AST) rispetto ai pazienti con funzionalità epatica nella norma (bilirubina ≤ ULN e AST ≤ ULN). Non ci sono dati disponibili sui pazienti con compromissione epatica severa (bilirubina > 3 volte l’ULN e qualsiasi valore di AST). La compromissione epatica è stata definita in base ai criteri del National Cancer Institute-Organ Dysfunction Working Group (NCI-ODWG) sulla disfunzione epatica (vedere paragrafo 4.2). L’effetto della compromissione epatica severa (bilirubina >3 volte l’ULN e qualsiasi valore di AST) sulla farmacocinetica di atezolizumab non è noto.

**5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Cancerogenicità

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

Mutagenicità

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

Fertilità

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

Teratogenicità

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

**6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

**6.1 Elenco degli eccipienti**

L-istidina

Acido acetico glaciale

Saccarosio

Polisorbato 20 (E 432)

Acqua per preparazioni iniettabili.

**6.2 Incompatibilità**

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

**6.3 Periodo di validità**

Flaconcino integro

3 anni.

Soluzione diluita

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

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

**6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

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

Non congelare.

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

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

**6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flaconcino di vetro di tipo I con tappo in gomma butilica e un sigillo di alluminio con capsula a strappo rimovibile in plastica grigia o verde acqua contenente 14 mL o 20 mL di concentrato per soluzione per infusione.

Confezione da 1 flaconcino.

**6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Tecentriq non contiene conservanti antimicrobici né agenti batteriostatici e deve essere preparato da un operatore sanitario con tecnica asettica per garantire la sterilità delle soluzioni preparate. Utilizzare un ago e una siringa sterili per preparare Tecentriq.

Preparazione, manipolazione e conservazione in condizioni asettiche

Durante la preparazione dell’infusione occorre garantire la manipolazione in condizioni asettiche. La preparazione deve:

• essere effettuata in condizioni asettiche da personale qualificato in conformità alle norme di buona pratica, soprattutto per quanto concerne la preparazione asettica dei prodotti parenterali.

• essere svolta sotto cappa a flusso laminare o di sicurezza biologica adottando le precauzioni standard per la manipolazione sicura degli agenti endovenosi.

• essere seguita da un’adeguata conservazione della soluzione per infusione endovenosa preparata, in modo da garantire il mantenimento delle condizioni asettiche.

Non agitare.

Istruzioni per la diluizione

Per la dose raccomandata di 840 mg: prelevare 14 mL di Tecentriq concentrato dal flaconcino e diluirli nella sacca di infusione in polivinilcloruro (PVC), poliolefine (PO), polietilene (PE) o polipropilene (PP) contenente cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) soluzione iniettabile.

Per la dose raccomandata di 1 200 mg: prelevare 20 mL di Tecentriq concentrato dal flaconcino e diluirli nella sacca di infusione in polivinilcloruro (PVC), poliolefine (PO), polietilene (PE) o polipropilene (PP) contenente cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) soluzione iniettabile.

Per la dose raccomandata di 1 680 mg: prelevare 28 mL di Tecentriq concentrato da due flaconcini da 840 mg e diluirli nella sacca di infusione in polivinilcloruro (PVC), poliolefine (PO), polietilene (PE) o polipropilene (PP) contenente cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) soluzione iniettabile.

Dopo diluizione, la concentrazione finale della soluzione diluita deve essere tra 3,2 e 16,8 mg/mL.

La sacca deve essere capovolta con cautela per miscelare la soluzione al fine di evitare la formazione di schiuma. Una volta preparata, l’infusione deve essere somministrata immediatamente (vedere paragrafo 6.3).

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

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

Non somministrare altri medicinali in concomitanza attraverso la stessa linea di infusione.

Smaltimento

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

**7. TITOLARE DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Germania

**8. NUMERO DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/17/1220/001

EU/1/17/1220/002

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL’AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 21 settembre 2017

Data dell’ultimo rinnovo: 25 aprile 2022

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

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

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Tecentriq 1 875 mg soluzione iniettabile

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Un flaconcino di soluzione iniettabile da 15 mL contiene 1 875 mg di atezolizumab.

Ogni mL di soluzione contiene125 mg di atezolizumab.

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

Eccipiente con effetti noti

Ogni flaconcino di Tecentriq da 1 875 mg contiene 9 mg di polisorbato 20.

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

**3. FORMA FARMACEUTICA**

Soluzione iniettabile.

Soluzione limpida, da incolore a leggermente giallastra. La soluzione ha un pH di 5,5 – 6,1 ed una osmolalità di 359 – 459 mOsm/Kg.

**4. INFORMAZIONI CLINICHE**

**4.1 Indicazioni terapeutiche**

Carcinoma uroteliale (CU)

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

• dopo una precedente chemioterapia contenente platino o

• che sono considerati non eleggibili al cisplatino ed il cui tumore presenta un’espressione di PD-L1 ≥ 5% (vedere paragrafo 5.1).

Carcinoma polmonare non a piccole cellule (*non small cell lung cancer*, NSCLC) in stadio iniziale

Tecentriq in monoterapia è indicato come trattamento adiuvante dopo resezione chirurgica completa del tumore e chemioterapia contenente platino in pazienti adulti con NSCLC ad alto rischio di recidiva, i cui tumori presentano un’espressione di PD-L1 ≥ 50% sulle cellule tumorali (TC) e sono negativi per mutazioni di EGFR o riarrangiamenti di ALK (vedere paragrafo 5.1 per i criteri di selezione).

NSCLC in fase avanzata

Tecentriq, in associazione con bevacizumab, paclitaxel e carboplatino, è indicato per il trattamento di prima linea di pazienti adulti affetti da NSCLC non squamoso metastatico. Nei pazienti affetti da NSCLC con mutazioni del recettore del fattore di crescita dell’epidermide (*epidermal growth factor receptor*, EGFR) o positivo per la chinasi del linfoma anaplastico (*anaplastic lymphoma kinase*, ALK), Tecentriq, in associazione con bevacizumab, paclitaxel e carboplatino, è indicato solo dopo il fallimento di adeguate terapie a bersaglio molecolare (vedere paragrafo 5.1).

Tecentriq, in associazione con nab-paclitaxel e carboplatino, è indicato per il trattamento di prima linea di pazienti adulti affetti da NSCLC non squamoso metastatico che non presentano mutazioni di EGFR o riarrangiamenti di ALK (vedere paragrafo 5.1).

Tecentriq in monoterapia è indicato per il trattamento di prima linea di pazienti adulti con NSCLC metastatico, i cui tumori presentano un’espressione di PD-L1 ≥ 50% sulle TC o ≥ 10% sulle cellule immunitarie infiltranti il tumore (IC) e sono negativi per mutazioni di EGFR o riarrangiamenti di ALK (vedere paragrafo 5.1).

Tecentriq in monoterapia è indicato per il trattamento di prima linea di pazienti adulti affetti da NSCLC in fase avanzata che non sono idonei a ricevere una terapia a base di platino (vedere il paragrafo 5.1 per i criteri di selezione).

Tecentriq in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da NSCLC localmente avanzato o metastatico precedentemente sottoposti a chemioterapia. Prima di essere trattati con Tecentriq, i pazienti affetti da NSCLC con mutazioni di EGFR o ALK-positivo devono essere stati sottoposti anche a terapie a bersaglio molecolare (vedere paragrafo 5.1).

Carcinoma polmonare a piccole cellule (*small cell lung cancer*, SCLC)

Tecentriq, in associazione con carboplatino ed etoposide, è indicato per il trattamento di prima linea di pazienti adulti con carcinoma polmonare a piccole cellule in stadio esteso (ES-SCLC) (vedere paragrafo 5.1).

Carcinoma mammario triplo negativo (*triple-negative breast cancer*, TNBC)

Tecentriq in associazione con nab-paclitaxel è indicato per il trattamento di pazienti adulti con TNBC non resecabile localmente avanzato o metastatico, i cui tumori presentano un’espressione di PD-L1 ≥ 1% e che non sono stati sottoposti a precedente chemioterapia per malattia metastatica.

Carcinoma epatocellulare (*hepatocellular carcinoma*, HCC)

Tecentriq, in associazione con bevacizumab, è indicato per il trattamento di pazienti adulti con HCC avanzato o non resecabile non sottoposti a precedente terapia sistemica (vedere paragrafo 5.1).

**4.2 Posologia e modo di somministrazione**

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

I pazienti attualmente in terapia con atezolizumab per via endovenosa possono passare a Tecentriq soluzione iniettabile e viceversa.

Test per PD-L1 per pazienti affetti da CU, TNBC o NSCLC

*Tecentriq in monoterapia*

Se specificato nell’indicazione, la selezione dei pazienti per il trattamento con Tecentriq sulla base dell’espressione tumorale di PD-L1 deve essere confermata da un test validato (vedere paragrafi 4.1 e 5.1).

*Tecentriq in terapia di associazione*

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

Posologia

La dose raccomandata di Tecentriq soluzione iniettabile corrisponde a 1 875 mg somministrati ogni tre settimane, come riportato nella tabella 1.

Quando Tecentriq è somministrato in terapia di associazione, consultare anche le informazioni prescrittive integrali dei prodotti di associazione (vedere anche paragrafo 5.1).

**Tabella 1: dose raccomandata per Tecentriq in somministrazione sottocutanea**

| **Indicazione** | **Dose e regime raccomandati** | **Durata del trattamento** |
| --- | --- | --- |
| **Tecentriq in monoterapia** | |  |
| 1L CU | 1 875 mg ogni 3 settimane | Fino alla progressione della malattia o all’insorgenza di tossicità ingestibile. |
| 1L NSCLC metastatico |
| 1L NSCLC non idoneo alla terapia a base di platino |
| NSCLC in stadio iniziale | 1 875 mg ogni 3 settimane | Per un anno, salvo recidiva della malattia o insorgenza di tossicità inaccettabile. La durata del trattamento oltre un anno non è stata studiata. |
| 2L CU | 1 875 mg ogni 3 settimane | Fino alla perdita di beneficio clinico o all’insorgenza di tossicità ingestibile. |
| 2L NSCLC |
| **Tecentriq in terapia di associazione** | | |
| 1L NSCLC non squamoso con bevacizumab, paclitaxel e carboplatino | Fasi di induzione e mantenimento: 1 875 mg ogni 3 settimane.  Se somministrati lo stesso giorno, Tecentriq deve essere somministrato per primo.  Fase di induzione per terapie in associazione (quattro o sei cicli):  Bevacizumab, paclitaxel e quindi carboplatino sono somministrati ogni tre settimane.  Fase di mantenimento (senza chemioterapia): bevacizumab ogni 3 settimane. | Fino alla progressione della malattia o all’insorgenza di tossicità ingestibile.  In associazione al trattamento continuativo con Tecentriq dopo progressione della malattia sono state osservate risposte atipiche (ossia iniziale progressione della malattia seguita da riduzione della massa tumorale). Il trattamento dopo la progressione della malattia può essere preso in considerazione a discrezione del medico. |
| 1L NSCLC non squamoso con nab-paclitaxel e carboplatino | Fasi di induzione e mantenimento: 1 875 mg ogni 3 settimane.  Se somministrati lo stesso giorno, Tecentriq deve essere somministrato per primo.  Fase di induzione per terapie in associazione (quattro o sei cicli):  Nab-paclitaxel e carboplatino sono somministrati il giorno 1; nab-paclitaxel è inoltre somministrato nei giorni 8 e 15 di ogni ciclo. | Fino alla progressione della malattia o all’insorgenza di tossicità ingestibile. In associazione al trattamento continuativo con Tecentriq dopo progressione della malattia sono state osservate risposte atipiche (ossia iniziale progressione della malattia seguita da riduzione della massa tumorale). Il trattamento dopo la progressione della malattia può essere preso in considerazione a discrezione del medico. |
| 1L ES-SCLC con carboplatino ed etoposide | Fasi di induzione e mantenimento: 1 875 mg ogni 3 settimane.  Se somministrati lo stesso giorno, Tecentriq deve essere somministrato per primo.  Fase di induzione per terapie in associazione (quattro cicli):  Carboplatino seguito da etoposide sono somministrati il giorno 1; etoposide è inoltre somministrata i giorni 2 e 3 di ogni ciclo. | Fino alla progressione della malattia o all’insorgenza di tossicità ingestibile. In associazione al trattamento continuativo con Tecentriq dopo progressione della malattia sono state osservate risposte atipiche (ossia iniziale progressione della malattia seguita da riduzione della massa tumorale). Il trattamento dopo la progressione della malattia può essere preso in considerazione a discrezione del medico. |
| 1L TNBC non resecabile localmente avanzato o metastatico con nab-paclitaxel | 1 875 mg ogni 3 settimane  Se somministrati lo stesso giorno, Tecentriq deve essere somministrato per primo. Nab-paclitaxel deve essere somministrato alla dose di 100 mg/m2 i giorni 1, 8 e 15 di ogni ciclo da 28 giorni. | Fino alla progressione della malattia o all’insorgenza di tossicità ingestibile. |
| HCC avanzato o non resecabile con bevacizumab | 1 875 mg ogni 3 settimane  Se somministrati lo stesso giorno, Tecentriq deve essere somministrato per primo. Bevacizumab è somministrato alla dose di 15 mg/kg di peso corporeo (p.c.) ogni 3 settimane. | Fino alla perdita di beneficio clinico o all’insorgenza di tossicità ingestibile. |

*Dosi ritardate o saltate*

Se si salta una dose programmata di Tecentriq, questa deve essere somministrata con la massima tempestività. Il regime posologico deve essere corretto in modo da mantenere un appropriato intervallo di tempo tra le dosi.

*Modifiche della posologia durante il trattamento*

Non sono raccomandate riduzioni della dose di Tecentriq.

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

**Tabella 2: indicazioni sulla modifica della dose per Tecentriq**

| **Reazione avversa immuno-mediata** | **Severità** | **Modifica del trattamento** |
| --- | --- | --- |
| **Polmonite** | Grado 2 | Sospendere il trattamento con Tecentriq  Il trattamento può essere ripreso quando l’evento registra un miglioramento al grado 0 o 1 entro 12 settimane e la dose di corticosteroidi è stata ridotta a ≤ 10 mg/die di prednisone o equivalente. |
|  | Grado 3 o 4 | Interrompere definitivamente il trattamento con Tecentriq |
| **Epatite nei pazienti senza HCC** | Grado 2:  (ALT o AST > 3 fino a 5 volte il limite superiore della norma [ULN])  *o*  bilirubina ematica > 1,5 fino a 3 volte l’ULN) | Sospendere il trattamento con Tecentriq  Il trattamento può essere ripreso quando l’evento registra un miglioramento al grado 0 o 1 entro 12 settimane e la dose di corticosteroidi è stata ridotta a ≤ 10 mg/die di prednisone o equivalente. |
|  | Grado 3 o 4:  (ALT o AST > 5 volte l’ULN  *o*  bilirubina ematica > 3 volte l’ULN) | Interrompere definitivamente il trattamento con Tecentriq |
| **Epatite nei pazienti con HCC** | Se i livelli di AST/ALT rientrano nella norma al basale e aumentano fino a valori compresi tra > 3 e ≤ 10 volte l’ULN  *o*  se i livelli di AST/ALT sono compresi tra > 1 e ≤ 3 volte l’ULN al basale e aumentano fino a valori compresi tra > 5 e ≤ 10 volte l’ULN  *o*  se i livelli di AST/ALT sono compresi tra > 3 e ≤ 5 volte l’ULN al basale e aumentano fino a valori compresi tra > 8 e ≤ 10 volte l’ULN | Sospendere il trattamento con Tecentriq  Il trattamento può essere ripreso quando l’evento registra un miglioramento al grado 0 o 1 entro 12 settimane e la dose di corticosteroidi è stata ridotta a ≤ 10 mg/die di prednisone o equivalente. |
| Se i livelli di AST/ALT aumentano fino a > 10 volte l’ULN  *o*  i livelli di bilirubina totale aumentano fino a > 3 volte l’ULN | Interrompere definitivamente il trattamento con Tecentriq |
| **Colite** | Diarrea di grado 2 o 3 (aumento ≥ 4 evacuazioni/die rispetto al basale)  *o*  Colite sintomatica | Sospendere il trattamento con Tecentriq  Il trattamento può essere ripreso quando l’evento registra un miglioramento al grado 0 o 1 entro 12 settimane e la dose di corticosteroidi è stata ridotta a ≤ 10 mg/die di prednisone o equivalente. |
|  | Diarrea o colite di grado 4 (potenzialmente letale; è indicato un intervento urgente) | Interrompere definitivamente il trattamento con Tecentriq |
| **Ipotiroidismo o ipertiroidismo** | Sintomatico | Sospendere il trattamento con Tecentriq  *Ipotiroidismo:*  Il trattamento può essere ripreso quando si ottiene il controllo dei sintomi mediante una terapia sostitutiva con ormoni tiroidei e i livelli di ormone tireostimolante (TSH) sono in diminuzione.  *Ipertiroidismo:*  Il trattamento può essere ripreso quando si ottiene il controllo dei sintomi mediante medicinali anti-tiroidei e la funzionalità tiroidea è in miglioramento. |
| **Insufficienza surrenalica** | Sintomatica | Sospendere il trattamento con Tecentriq  Il trattamento può essere ripreso quando i sintomi registrano un miglioramento al grado 0 o 1 entro 12 settimane, la dose di corticosteroidi è stata ridotta a una dose ≤ 10 mg/die di prednisone o equivalente e il paziente è in condizioni stabili in terapia sostitutiva. |
| **Ipofisite** | Grado 2 o 3 | Sospendere il trattamento con Tecentriq  Il trattamento può essere ripreso quando i sintomi registrano un miglioramento a un grado 0 o a un grado 1 entro 12 settimane, la dose di corticosteroidi è stata ridotta a una dose ≤ 10 mg/die di prednisone o equivalente e il paziente è in condizioni stabili in terapia sostitutiva. |
| Grado 4 | Interrompere definitivamente il trattamento con Tecentriq |
| **Diabete mellito di tipo 1** | Iperglicemia di grado 3 o 4 (glucosio a digiuno > 250 mg/dl o 13,9 mmol/l) | Sospendere il trattamento con Tecentriq  Il trattamento può essere ripreso quando si ottiene il controllo metabolico mediante terapia insulinica sostitutiva. |
| **Eruzione cutanea/Reazioni avverse cutanee severe** | Grado 3  oppure in caso di sospetta sindrome di Stevens-Johnson (SJS) o necrolisi epidermica tossica (TEN)1 | Sospendere il trattamento con Tecentriq  Il trattamento può essere ripreso quando i sintomi registrano un miglioramento a un grado 0 o a un grado 1 entro 12 settimane e la dose di corticosteroidi è stata ridotta a ≤ 10 mg/die di prednisone o equivalente. |
|  | Grado 4  oppure in caso di confermata sindrome di Stevens-Johnson (SJS) o necrolisi epidermica tossica (TEN)1 | Interrompere definitivamente il trattamento con Tecentriq |
| **Sindrome miastenica/miastenia grave, sindrome di Guillain-Barré, meningoencefalite e Paresi Facciale** | Paresi facciale di Grado 1 o 2 | Sospendere il trattamento con Tecentriq  Se l'evento si risolve completamente il trattamento può essere ripreso. Se l'evento non si risolve completamente durante la sospensione di Tecentriq, interrompere definitivamente Tecentriq. |
| Tutti i gradi della Sindrome miastenica/miastenia grave, sindrome di Guillain-Barré, meningoencefalite e Paresi Facciale di Grado 3 o 4 | Interrompere definitivamente il trattamento con Tecentriq |
| **Mielite** | Grado 2, 3 o 4 | Interrompere definitivamente il trattamento con Tecentriq |
| **Pancreatite** | Aumento dei livelli sierici di amilasi o lipasi di grado 3 o 4 (> 2 volte l’ULN)  o pancreatite di grado 2 o 3 | Sospendere il trattamento con Tecentriq  Il trattamento può essere ripreso nel momento in cui i livelli sierici di amilasi o lipasi migliorano fino al grado 0 o 1 entro 12 settimane, o alla risoluzione dei sintomi di pancreatite e la dose di corticosteroidi è stata ridotta a ≤ 10 mg/die di prednisone o equivalente. |
| Grado 4 o pancreatite recidivante di qualsiasi grado | Interrompere definitivamente il trattamento con Tecentriq |
| **Miocardite** | Grado 2 od oltre | Interrompere definitivamente il trattamento con Tecentriq |
| **Nefrite** | Grado 2:  (livello di creatinina > 1,5 – 3,0 volte il valore basale o > 1,5 – 3,0 volte l’ULN) | Sospendere il trattamento con Tecentriq  Il trattamento può essere ripreso quando l’evento migliora al grado 0 o 1 entro 12 settimane e i corticosteroidi sono stati ridotti a ≤ 10 mg/die di prednisone o equivalente. |
| Grado 3 o 4:  (livello di creatinina > 3,0 volte il valore basale o > 3,0 volte l’ULN) | Interrompere definitivamente il trattamento con Tecentriq |
| **Miosite** | Grado 2 o 3 | Sospendere il trattamento con Tecentriq |
| Grado 4 o miosite recidivante di grado 3 | Interrompere definitivamente il trattamento con Tecentriq |
| **Malattie del pericardio** | Grado 1 pericardite | Sospendere Tecentriq2 |
| Grado 2 od oltre | Interrompere definitivamente il trattamento con Tecentriq |
| **Linfoistiocitosi emofagocitica** | Sospetta linfoistiocitosi emofagocitica1 | Interrompere definitivamente il trattamento con Tecentriq |
| **Altre reazioni avverse immuno-mediate** | Grado 2 o grado 3 | Sospendere il trattamento finché le reazioni avverse si ristabiliscono al grado 0 o 1 entro 12 settimane e i corticosteroidi sono stati ridotti a ≤ 10 mg/die di prednisone o equivalente. |
| Grado 4 o grado 3 ricorrente | Interrompere definitivamente il trattamento con Tecentriq (ad eccezione delle endocrinopatie controllate con terapia ormonale). |
| **Altre reazioni avverse** | **Severità** | **Modifica del trattamento** |
| **Reazioni correlate all’infusione** | Grado 1 o 2 | Ridurre la velocità di iniezione o interrompere la somministrazione. Il trattamento può essere ripreso alla risoluzione dell’evento. |
|  | Grado 3 o 4 | Interrompere definitivamente il trattamento con Tecentriq |

ALT = alanina aminotransferasi; AST = aspartato aminotransferasi; ULT = limite superiore della norma

Nota bene: la tossicità deve essere graduata secondo i criteri comuni di terminologia per gli eventi avversi della versione corrente del National Cancer Institute (NCI-CTCAE).

1 Indipendentemente dalla severità.

2 Condurre una valutazione cardiaca dettagliata per determinare l'eziologia e gestirla in modo appropriato.

Popolazioni particolari

*Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l’efficacia di Tecentriq nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni non sono state stabilite. I dati al momento disponibili per atezolizumab somministrato per via endovenosa sono riportati nei paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

*Anziani*

In base a un’analisi farmacocinetica di popolazione, nei pazienti di età ≥ 65 anni non è necessario effettuare alcuna correzione della dose di Tecentriq (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).

*Pazienti asiatici*

A causa dell’aumento di tossicità ematologiche osservato nei pazienti asiatici partecipanti allo studio IMpower150, la dose iniziale raccomandata di paclitaxel deve essere pari a 175 mg/m2 ogni tre settimane.

*Compromissione renale*

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

*Compromissione epatica*

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

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

I pazienti con performance status ECOG ≥ 2 sono stati esclusi dalle sperimentazioni cliniche su TNBC, ES-SCLC, CU di 2a linea e HCC (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Modo di somministrazione

È importante controllare l’etichettatura del medicinale per accertarsi di somministrare al paziente la formulazione corretta (endovenosa o sottocutanea), secondo quanto prescritto.

Tecentriq soluzione iniettabile non è destinato alla somministrazione endovenosa e deve essere somministrato unicamente mediante iniezione sottocutanea.

Prima della somministrazione, estrarre Tecentriq soluzione iniettabile dal frigorifero e lasciare che la soluzione raggiunga la temperatura ambiente. Per le istruzioni sull’uso e sulla manipolazione di Tecentriq soluzione iniettabile prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

Somministrare 15 mL di Tecentriq soluzione iniettabile mediante iniezione sottocutanea nella coscia in circa 7 minuti. Si raccomanda l’uso di un set per infusione sottocutanea (ad es. sistema a farfalla). NON somministrare al paziente il volume morto residuo presente nel tubo.

Il sito di iniezione deve essere alternato soltanto tra la coscia destra e quella sinistra. Le nuove iniezioni devono essere somministrate ad almeno 2,5 cm di distanza dal precedente sito di iniezione e mai in zone in cui la cute si presenta arrossata, livida, sensibile o indurita. Durante il trattamento con Tecentriq soluzione iniettabile, la somministrazione per via sottocutanea di altri farmaci deve avvenire preferibilmente mediante iniezione in altri siti.

**4.3 Controindicazioni**

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

**4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Reazioni avverse immuno-mediate

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

In caso di sospette reazioni avverse immuno-mediate, deve essere effettuata una valutazione completa per confermarne l’eziologia o escludere altre cause. In funzione della severità della reazione avversa, atezolizumab deve essere sospeso e devono essere somministrati corticosteroidi. Quando si osserva un miglioramento a un grado ≤ 1, la dose di corticosteroidi deve essere ridotta progressivamente nell’arco di ≥ 1 mese. In base a dati limitati emersi nelle sperimentazioni cliniche condotte in pazienti in cui non è stato possibile controllare le reazioni avverse immuno-mediate ricorrendo a corticosteroidi sistemici, si può valutare la somministrazione di altri immunosoppressori sistemici.

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

Nei pazienti con malattia autoimmune preesistente (AID), i dati provenienti da studi osservazionali suggeriscono che il rischio di reazioni avverse immunomediate in seguito alla terapia con inibitori del checkpoint immunitario può essere aumentato rispetto al rischio nei pazienti senza AID preesistente. Inoltre, le riacutizzazioni dell'AID sottostante erano frequenti, ma la maggior parte erano di lieve entità e gestibili.

*Polmonite immuno-mediate*

Nelle sperimentazioni cliniche con atezolizumab sono stati osservati casi di polmonite, anche mortali (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per rilevare eventuali segni e sintomi di polmonite e devono essere escluse cause diverse dalla polmonite immuno-mediata.

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

*Epatite immuno-mediata*

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

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

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

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

Per i pazienti con HCC, il trattamento con atezolizumab deve essere sospeso, iniziando a somministrare 1-2 mg/kg p.c./die di prednisone o equivalente, se i livelli di ALT o AST aumentano da valori nella norma al basale fino a valori compresi tra > 3 e ≤ 10 volte l’ULN, se aumentano da valori compresi tra > 1 e ≤ 3 volte l’ULN al basale fino a valori compresi tra > 5 e ≤ 10 volte l’ULN o da valori compresi tra > 3 e ≤ 5 volte l’ULN al basale fino a valori compresi tra > 8 e ≤ 10 volte l’ULN e persistono per oltre 5-7 giorni. Se l’evento registra un miglioramento a un grado ≤ 1, la dose di corticosteroidi deve essere ridotta gradualmente nell’arco di ≥ 1 mese.

Il trattamento con atezolizumab può essere ripreso se l’evento registra un miglioramento a un grado ≤ 1 entro 12 settimane e la dose di corticosteroidi viene ridotta a ≤ 10 mg/die di prednisone o equivalente. Il trattamento con atezolizumab deve essere interrotto definitivamente se i livelli di ALT o AST aumentano fino a > 10 volte l’ULN o i livelli di bilirubina totale aumentano fino a > 3 volte l’ULN.

*Colite immuno-mediata*

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

In caso di diarrea di grado 2 o 3 (aumento ≥ 4 evacuazioni/die rispetto al basale) o colite (sintomatica), il trattamento con atezolizumab deve essere sospeso. In presenza di diarrea di grado 2 o colite, se i sintomi persistono > 5 giorni o sono ricorrenti, occorre iniziare a somministrare 1-2 mg/kg p.c./die di prednisone o equivalente. In presenza di diarrea di grado 3 o colite, è necessario istituire una terapia con corticosteroidi per via endovenosa (1-2 mg/kg p.c./die di metilprednisolone o equivalente). Al miglioramento dei sintomi occorre iniziare a somministrare 1-2 mg/kg p.c./die di prednisone o equivalente. Se i sintomi registrano un miglioramento a un grado ≤ 1, la dose di corticosteroidi deve essere ridotta gradualmente nell’arco di ≥ 1 mese. Il trattamento con atezolizumab può essere ripreso se l’evento registra un miglioramento a un grado ≤ 1 entro 12 settimane e la dose di corticosteroidi è stata ridotta a ≤ 10 mg/die di prednisone o equivalente. In caso di diarrea o colite di grado 4 (potenzialmente letale; indicato un intervento urgente), il trattamento con atezolizumab deve essere interrotto definitivamente. La potenziale complicanza di una perforazione gastrointestinale associata alla colite deve essere presa in considerazione.

*Endocrinopatie immuno-mediate*

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

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

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

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

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

In caso di diabete mellito di tipo 1, è necessario istituire una terapia insulinica. In presenza di iperglicemia di grado ≥ 3 (glucosio a digiuno > 250 mg/dl o 13,9 mmol/l), il trattamento con atezolizumab deve essere sospeso. Il trattamento con atezolizumab può essere ripreso nel momento in cui si ottiene il controllo metabolico mediante terapia insulinica sostitutiva.

*Meningoencefalite immuno-mediata*

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

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

*Neuropatie immuno-mediate*

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

Negli studi clinici con atezolizumab è stata osservata mielite (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere attentamente monitorati per segni e sintomi indicativi di mielite.

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

Il trattamento con atezolizumab deve essere sospeso in caso di paresi facciale di grado 1 o 2 e deve essere preso in considerazione il trattamento con corticosteroidi sistemici (da 1 a 2 mg/kg di peso corporeo/giorno di prednisone o equivalente). Il trattamento può essere ripreso solo se l'evento si risolve completamente. Il trattamento con atezolizumab deve essere interrotto definitivamente in caso di paresi facciale di Grado 3 o Grado 4 o qualsiasi altra neuropatia che non si risolva completamente durante la sospensione di atezolizumab.

Il trattamento con atezolizumab deve essere interrotto definitivamente in caso di mielite di grado 2, 3 o 4.

*Pancreatite immuno-mediata*

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

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

*Miocardite immuno-mediata*

Con atezolizumab sono stati osservati casi di miocardite, inclusi casi fatali (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere attentamente monitorati per rilevare l’insorgenza di segni e sintomi di miocardite. La miocardite potrebbe anche essere una manifestazione clinica di miosite e dovrebbe essere trattata di conseguenza.

Pazienti con sintomi cardiaci o cardiopolmonari dovrebbero essere valutati per una potenziale miocardite, per assicurare l’avvio di misure appropriate in fase precoce. Se si sospetta miocardite, il trattamento con atezolizumab deve essere sospeso e devono essere prontamente iniziati il trattamento con corticosteroidi sistemici ad una dose di 1-2 mg/kg p.c./die di prednisone o equivalente e, un’immediata valutazione cardiologica con check-up diagnostico in accordo alle linee guida correnti. Se la diagnosi di miocardite è confermata, il trattamento con atezolizumab deve essere interrotto definitivamente in caso di miocardite di grado ≥ 2 (vedere paragrafo 4.2).

*Nefrite immuno-mediata*

Nelle sperimentazioni cliniche con atezolizumab è stata osservata nefrite (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per rilevare modifiche nella funzionalità renale.

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

*Miosite immuno-mediata*

Nelle sperimentazioni cliniche con atezolizumab sono stati osservati casi di miosite, anche mortali (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per rilevare l’insorgenza di segni e sintomi di miosite. I pazienti con sospetta miosite dovrebbero essere monitorati per segni di miocardite.

Se un paziente manifesta segni e sintomi di miosite, deve essere eseguito un attento monitoraggio, e il paziente deve essere indirizzato ad uno specialista per la valutazione e il trattamento senza ritardo. In caso di miosite di grado 2 o 3, il trattamento con atezolizumab deve essere sospeso, istituendo una terapia con corticosteroidi (da 1 a 2 mg/kg p.c./die di prednisone o equivalente). Se i sintomi registrano un miglioramento a un grado ≤ 1, la dose di corticosteroidi deve essere ridotta gradualmente secondo quanto clinicamente indicato. Il trattamento con atezolizumab può essere ripreso se l’evento registra un miglioramento a un grado ≤ 1 entro 12 settimane e la dose di corticosteroidi è stata ridotta a una dose ≤ 10 mg/die di prednisone orale o equivalente. In caso di miosite di grado 4 o recidivante di grado 3 oppure laddove non sia possibile ridurre la dose di corticosteroidi a una dose equivalente a ≤ 10 mg/die di prednisone entro 12 settimane dall’insorgenza, il trattamento con atezolizumab deve essere interrotto definitivamente.

*Reazioni avverse cutanee severe immuno-mediate*

Nei pazienti trattati con atezolizumab sono state segnalate reazioni avverse cutanee severe (*severe cutaneous adverse reactions*, SCAR) immuno-mediate, tra cui casi di sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e di necrolisi epidermica tossica (TEN). I pazienti devono essere monitorati per rilevare sospette reazioni cutanee severe ed escludere altre cause. In caso di SCAR sospette, i pazienti devono essere indirizzati a uno specialista per una diagnosi e una gestione più approfondite.

In funzione della severità della reazione avversa, atezolizumab deve essere sospeso in presenza di reazioni cutanee di grado 3 e deve essere avviato un trattamento con corticosteroidi sistemici a una dose da 1 a 2 mg/kg p.c./die di prednisone o equivalente. Il trattamento con atezolizumab può essere ripreso se l’evento registra un miglioramento a un grado ≤ 1 entro 12 settimane e la dose di corticosteroidi è stata ridotta a ≤ 10 mg/die di prednisone o equivalente. In presenza di reazioni cutanee di grado 4 il trattamento con atezolizumab deve essere interrotto definitivamente e deve essere somministrata una terapia a base di corticosteroidi.

Atezolizumab deve essere sospeso nei pazienti con sospetta SJS o TEN. In caso di SJS o TEN confermata, il trattamento con atezolizumab deve essere interrotto definitivamente.

Si raccomanda cautela quando si prende in considerazione l’uso di atezolizumab in un paziente con anamnesi positiva per reazione avversa cutanea grave o potenzialmente letale durante un precedente trattamento con altri agenti antitumorali immunostimolanti.

*Malattie del pericardio immuno-mediate*

Con atezolizumab sono state osservate malattie del pericardio, incluse pericardite, versamento pericardico e tamponamento cardiaco, alcune delle quali hanno portato a esiti fatali (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi clinici di malattie del pericardio.

Per sospetta pericardite di grado 1, il trattamento con atezolizumab deve essere sospeso e deve essere avviata una tempestiva consultazione cardiologica con iter diagnostico secondo le attuali linee guida cliniche. Per sospette patologie del pericardio di Grado ≥ 2, il trattamento con atezolizumab deve essere sospeso, deve essere avviato un tempestivo trattamento con corticosteroidi sistemici ad una dose da 1 a 2 mg/kg di peso corporeo/die di prednisone o equivalente e deve essere avviata una tempestiva consultazione cardiologica con iter diagnostico secondo le attuali linee guida cliniche. Una volta stabilita la diagnosi di un evento di patologie del pericardio, il trattamento con atezolizumab deve essere interrotto definitivamente per malattie del pericardio di Grado ≥ 2 (vedere paragrafo 4.2).

*Linfoistiocitosi emofagocitica*

La linfoistiocitosi emofagocitica (HLH), compresi i casi fatali, è stata riportata in pazienti trattati con atezolizumab (vedere paragrafo 4.8). La HLH deve essere presa in considerazione quando la presentazione della sindrome da rilascio di citochine è atipica o prolungata. I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi clinici di HLH. In caso di sospetta HLH, atezolizumab deve essere definitivamente interrotto e i pazienti devono essere inviati ad uno specialista per ulteriori diagnosi e gestione.

*Altre reazioni avverse immuno-mediate*

Dato il meccanismo d’azione di atezolizumab, possono verificarsi altre potenziali reazioni avverse immuno-mediate, tra cui la cistite non infettiva.

Valutare tutte le reazioni avverse immuno-mediate sospette per escludere altre cause. I pazienti devono essere monitorati per rilevare segni e sintomi di reazioni avverse immuno-correlate e, in base alla severità della reazione, devono essere gestiti con modifiche al trattamento e con somministrazione di corticosteroidi a seconda dell’indicazione clinica (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

Reazioni correlate all’infusione

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

Precauzioni specifiche della malattia

*Uso di atezolizumab in associazione con bevacizumab, paclitaxel e carboplatino nel NSCLC non squamoso metastatico*

Prima di iniziare il trattamento, i medici devono valutare attentamente i rischi combinati del regime a base dei quattro farmaci atezolizumab, bevacizumab, paclitaxel e carboplatino (vedere paragrafo 4.8).

*Uso di atezolizumab in associazione con nab-paclitaxel nel TNBC metastatico*

Neutropenia e neuropatie periferiche che si verificano durante il trattamento con atezolizumab e nab-paclitaxel possono essere reversibili con l’interruzione di nab-paclitaxel. I medici devono consultare il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) di nab-paclitaxel per le precauzioni e controindicazioni specifiche per questo medicinale.

*Uso di atezolizumab nel CU in pazienti non precedentemente trattati ritenuti non idonei a ricevere cisplatino*

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

*Uso di atezolizumab in associazione con bevacizumab, paclitaxel e carboplatino*

I pazienti affetti da NSCLC con chiara infiltrazione tumorale nei grossi vasi toracici o chiara cavitazione delle lesioni polmonari all’indagine di imaging sono stati esclusi dalla sperimentazione clinica registrativa IMpower150 dopo aver osservato diversi casi di emorragia polmonare fatale, che è un fattore di rischio noto del trattamento con bevacizumab.

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

*Uso di atezolizumab in associazione con bevacizumab, paclitaxel e carboplatino in pazienti con NSCLC EGFR+ che sono progrediti con erlotinib+bevacizumab*

Nello studio IMpower150, non ci sono dati di efficacia di atezolizumab in associazione con bevacizumab, paclitaxel e carboplatino in pazienti con NSCLC EGFR+ che sono progrediti ad un precedente trattamento con erlotinib+bevacizumab.

*Uso di atezolizumab in associazione con bevacizumab nell’HCC*

I dati nei pazienti con HCC affetti da epatopatia di classe Child-Pugh B trattati con atezolizumab in associazione con bevacizumab sono molto limitati e attualmente non sono disponibili dati nei pazienti con HCC affetti da epatopatia di classe Child-Pugh C.

I pazienti trattati con bevacizumab sono maggiormente esposti al rischio di emorragia e sono stati segnalati casi di emorragia gastrointestinale severa, compresi eventi fatali, nei pazienti con HCC trattati con atezolizumab in associazione con bevacizumab. Nei pazienti con HCC, prima di iniziare la terapia di associazione con atezolizumab e bevacizumab, è necessario effettuare lo screening ed il successivo trattamento delle varici esofagee in base alla pratica clinica. Nei pazienti che manifestano sanguinamento di grado 3 o 4 con il trattamento di associazione, la somministrazione di bevacizumab deve essere interrotta definitivamente. Vedere il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di bevacizumab.

Durante il trattamento con atezolizumab in associazione con bevacizumab può manifestarsi diabete mellito. I medici devono monitorare la glicemia prima del trattamento con atezolizumab in associazione con bevacizumab e periodicamente nel corso dello stesso, secondo quanto clinicamente indicato.

*Uso di atezolizumab in monoterapia nel trattamento di prima linea del NSCLC metastatico*

Prima di iniziare la monoterapia di prima linea in pazienti affetti da NSCLC, i medici devono valutare l’insorgenza tardiva dell’effetto di atezolizumab. Con l’uso di atezolizumab è stato osservato un numero più elevato di decessi entro 2,5 mesi dopo la randomizzazione seguito da un beneficio in termini di sopravvivenza a lungo termine rispetto alla chemioterapia. Non è stato possibile identificare fattori specifici associati ai decessi prematuri (vedere paragrafo 5.1).

Pazienti esclusi dalle sperimentazioni cliniche

Sono stati esclusi dalle sperimentazioni cliniche i pazienti che presentavano le seguenti patologie: anamnesi positiva per malattia autoimmune, anamnesi positiva per polmonite, metastasi cerebrali attive, performance status secondo ECOG ≥ 2 (ad eccezione dei pazienti con NSCLC in fase avanzata non idonei a ricevere terapia a base di platino), infezione da HIV, epatite B o epatite C (per i pazienti senza HCC), patologie cardiovascolari significative e pazienti con funzione d’organo ed ematologica inadeguata. I pazienti che avevano ricevuto una vaccinazione con vaccini vivi attenuati nei 28 giorni precedenti l’arruolamento; agenti immunostimolanti sistemici nelle 4 settimane precedenti o immunosoppressori sistemici nelle 2 settimane precedenti l’ingresso nello studio, oppure antibiotici terapeutici orali o endovenosi nelle 2 settimane precedenti l’inizio del trattamento in studio sono stati esclusi dalle sperimentazioni cliniche.

Eccipienti con effetti noti

Questo medicinale contiene polisorbato 20. Ogni flaconcino da 1 875 mg di Tecentriq soluzione iniettabile contiene 9 mg di polisorbato 20, equivalenti a 0,6 mg/mL. Il polisorbato 20 può provocare reazioni allergiche.

Scheda per il paziente

Il prescrittore deve confrontarsi con il paziente in merito ai rischi associati alla terapia con Tecentriq. Il paziente riceverà una scheda per il paziente, da portare sempre con sé.

**4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

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

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

**4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

Donne in età fertile

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

Gravidanza

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

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

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

Allattamento

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

Fertilità

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

**4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull’uso di macchinari**

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

**4.8 Effetti indesiderati**

Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza di atezolizumab in monoterapia si basa su dati aggregati ricavati da 5 039 pazienti con vari tipi di tumore e trattati con atezolizumab per via endovenosa, e da 247 pazienti affetti da NSCLC e trattati con atezolizumab per via sottocutanea. Le reazioni avverse più comuni (> 10%) sono state: stanchezza (29,3%), appetito ridotto (20,1%), eruzione cutanea (19,7%), nausea (18,8%), tosse (18,2%), diarrea (18,1%), piressia (17,9%), dispnea (16,6%), artralgia (16,2%), prurito (13,3%), astenia (13%), dolore dorsale (12,2%), vomito (11,7%), infezione delle vie urinarie (11%) e cefalea (10,2%).

La sicurezza di atezolizumab somministrato per via endovenosa in associazione con altri medicinali è stata valutata in 4 535 pazienti affetti da diversi tipi di tumore. Le reazioni avverse più comuni (≥ 20%) sono state: anemia (36,8%), neutropenia (36,6%), nausea (35,5%), stanchezza (33,1%), alopecia (28,1%), eruzione cutanea (27,8%), diarrea (27,6%), trombocitopenia (27,1%), stitichezza (25,8%), appetito ridotto (24,7%) e neuropatia periferica (24,4%).

Nel complesso, il profilo di sicurezza di Tecentriq soluzione iniettabile è risultato simile a quello noto della formulazione endovenosa, con l’aggiunta delle reazioni avverse in sede di iniezione (4,5% nel braccio Tecentriq per via sottocutanea rispetto allo 0% nel braccio atezolizumabper via endovenosa).

*Uso di atezolizumab per il trattamento adiuvante del NSCLC*

Nella popolazione di pazienti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) dello studio IMpower010 il profilo di sicurezza relativo ad atezolizumab nel trattamento adiuvante è risultato in linea generale coerente con quello complessivo dimostrato dal farmaco in monoterapia nel setting avanzato. Tuttavia, l'incidenza delle reazioni avverse immuno-mediate di atezolizumab in IMpower010 è stata del 51,7% rispetto al 38,4% nella popolazione in monoterapia con malattia avanzata. Nessuna nuova reazione avversa immuno-mediata è stata identificata nel trattamento adiuvante.

*Utilizzo di atezolizumab in associazione con bevacizumab, paclitaxel e carboplatino*

Nello studio di prima linea nel NSCLC (IMpower150), è stata osservata una più alta frequenza generale di eventi avversi nel regime a quattro farmaci con atezolizumab, bevacizumab, paclitaxel e carboplatino rispetto ad atezolizumab, paclitaxel e carboplatino, compresi eventi di grado 3 e 4 (63,6% rispetto al 57,5%), di grado 5 (6,1% rispetto al 2,5%), eventi avversi di interesse speciale per atezolizumab (52,4% rispetto al 48,0%), così come eventi avversi che hanno portato alla sospensione di ogni trattamento in studio (33,8% rispetto al 13,3%). Sono stati riportati maggiormente (≥ 5% di differenza) casi di nausea, diarrea, stomatite, stanchezza, piressia, infiammazione delle mucose, appetito ridotto, peso diminuito, ipertensione e proteinuria in pazienti trattati con atezolizumab in associazione con bevacizumab, paclitaxel e carboplatino. Altri eventi avversi clinicamente rilevanti, osservati più frequentemente nel braccio con atezolizumab, bevacizumab, paclitaxel e carboplatino sono stati epistassi, emottisi, eventi cerebrovascolari, compresi eventi fatali.

Ulteriori dettagli sulle reazioni avverse gravi sono riportati nel paragrafo 4.4.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse (AR) associate ad atezolizumab (per via endovenosa o sottocutanea) in monoterapia o in terapia di associazione sono riportate nella tabella 3 in base alla classificazione per sistemi e organi (SOC) secondo MedDRA e alle relative categorie di frequenza. Le reazioni avverse note che si presentano con atezolizumab o le chemioterapie dati da soli possono verificarsi con questi farmaci in associazione, anche se queste reazioni non sono state riportate negli studi clinici con la terapia di associazione. Sono state usate le seguenti categorie di frequenza: molto comune (≥ 1/10), comune (≥ 1/100, < 1/10), non comune (≥ 1/1 000, < 1/100), raro (≥ 1/10 000, < 1/1 000), molto raro (< 1/10 000), non nota (non può essere stimata dai dati disponibili). All’interno di ogni raggruppamento di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente.

**Tabella 3: sintesi delle reazioni avverse manifestatesi in pazienti trattati con atezolizumab**

| **Atezolizumab in monoterapia** | | **Atezolizumab in terapia di associazione** |
| --- | --- | --- |
|  | |  |
| **Infezioni e infestazioni** | | |
| Molto comune | infezione delle vie urinariea | infezione ai polmonib |
| Comune |  | sepsiaj |
| **Patologie del sistema emolinfopoietico** | | |
| Molto comune |  | anemia, trombocitopeniad, neutropeniae, leucopeniaf |
| Comune | trombocitopeniad | linfopeniag |
| **Raro** | linfoistiocitosi emofagocitica | linfoistiocitosi emofagocitica |
| **Disturbi del sistema immunitario** | | |
| Comune | reazioni correlate all’infusioneh | reazioni correlate all’infusioneh |
| **Patologie endocrine** | | |
| Molto comune |  | ipotiroidismoi |
| Comune | ipotiroidismoi,  ipertiroidismoj | ipertiroidismoj |
| Non comune | diabete mellitok, insufficienza surrenalical ipofisitem | ipofisitem |
| **Disturbi del metabolismo e della nutrizione** | | |
| Molto comune | appetito ridotto | appetito ridotto |
| Comune | ipokaliemiaae, iponatremiaaf, iperglicemia | ipokaliemiaae, iponatremiaaf, ipomagnesemian |
| **Patologie del sistema nervoso** | | |
| Molto comune | cefalea | neuropatia perifericao, cefalea |
| Comune | neuropatia perifericao | sincope, capogiro |
| Non comune | sindrome di Guillain-Barrép, meningoencefaliteq |  |
| Raro | sindrome miastenicar, paresi facciale, mielite | Paresi facciale |
| **Patologie dell'occhio** | | |
| Raro | uveite |  |
| **Patologie cardiache** | | |
| Comune | Malattie del pericardioao |  |
| Non comune |  | Malattie del pericardioao |
| Raro | miocardites |  |
| **Patologie vascolari** | | |
| Molto comune |  | ipertensioneai |
| Comune | ipotensione |  |
| **Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche** | | |
| Molto comune | dispnea, tosse | dispnea, tosse, rinofaringiteam |
| Comune | polmonitet, ipossiaag, congestione nasale, rinofaringiteam | disfonia |
| **Patologie gastrointestinali** | | |
| Molto comune | nausea, vomito, diarreau | nausea, vomito, diarreau, stipsi |
| Comune | colitev, dolore addominale, disfagia, dolore orofaringeow, bocca secca | stomatite, disgeusia, colitev |
| Non comune | pancreatitex |  |
| Raro | malattia celiaca | malattia celiaca |
| **Patologie epatobiliari** | | |
| Comune | AST aumentata, ALT aumentata, epatitey | AST aumentata, ALT aumentata |
| **Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo** | | |
| Molto comune | eruzione cutaneaz, prurito | eruzione cutaneaz, prurito, alopeciaah |
| Comune | cute seccaaq |  |
| Non comune | reazioni avverse cutanee severeak, psoriasian, Lichen ar | reazioni avverse cutanee severeak, psoriasian |
| Raro | pemfigoide | Pemfigoide, Lichen ar |
| **Patologie del tessuto muscoloscheletrico e del tessuto connettivo** | | |
| Molto comune | artralgia, dolore dorsale | artralgia, dolore muscoloscheletricoaa, dolore dorsale |
| Comune | dolore muscoloscheletricoaa |  |
| Non comune | miositeab |  |
| **Patologie renali ed urinarie** | | |
| Comune | creatinina ematica aumentatac | proteinuriaac, creatinina ematica aumentatac |
| Non comune | nefritead |  |
| Non nota | cistite non infettivaal |  |
| **Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione** | | |
| Molto comune | piressia, stanchezza, astenia | piressia, stanchezza, astenia, edema periferico |
| Comune | malattia simil-influenzale, brividi, reazioni in sede di iniezioneap |  |
| **Esami diagnostici** | | |
| Comune |  | fosfatasi alcalina ematica aumentata |
| Non comune | creatininfosfochinasi ematica aumentata |  |

a Include casi segnalati di infezione delle vie urinarie, cistite, pielonefrite, infezione delle vie urinarie da Escherichia, infezione batterica delle vie urinarie, infezione renale, pielonefrite acuta, pielonefrite cronica, pielite, ascesso renale, infezione delle vie urinarie da Streptococco, uretrite, infezione micotica delle vie urinarie e infezione delle vie urinarie da Pseudomonas.

b Include casi segnalati di polmonite, bronchite, infezione delle basse vie aeree, versamento pleurico infettivo, tracheobronchite, polmonite atipica, ascesso polmonare, esacerbazione infettiva di una malattia cronica ostruttiva delle vie aeree, polmonite paracancerosa, piopneumotorace, infezione pleurica, polmonite nosocomiale post-procedurale.

c Include casi segnalati di creatinina ematica aumentata, ipercreatininemia.

d Include casi segnalati di trombocitopenia immunologica, trombocitopenia, conta delle piastrine diminuita.

e Include casi segnalati di neutropenia, conta dei neutrofili diminuita, neutropenia febbrile, sepsi neutropenica, granulocitopenia.

f Include casi segnalati di conta dei leucociti diminuita, leucopenia.

g Include casi segnalati di linfopenia, conta dei linfociti diminuita.

h Include casi segnalati di reazioni correlate all’infusione, sindrome da rilascio di citochine, ipersensibilità, anafilassi.

i Include casi segnalati di positività agli anticorpi antitiroidei, ipotiroidismo autoimmune, tiroidite autoimmune, ormone tireostimolante ematico diminuito, ormone tireostimolante ematico aumentato, sindrome del malato eutiroideo, gozzo, ipotiroidismo, ipotiroidismo immuno-mediato, tiroidite immuno-mediata, mixedema, ipotiroidismo primario, disturbo della tiroide, ormoni tiroidei diminuiti, test di funzionalità tiroidea anormale, tiroidite, tiroidite acuta, tiroxina diminuita, tiroxina libera diminuita, tiroxina libera aumentata, tiroxina aumentata, triiodotironina diminuita, triiodotironina aumentata, triiodotironina libera anormale, triiodotironina libera diminuita, triiodotironina libera aumentata, tiroidite silente.

j Include casi segnalati di ipertiroidismo, sindrome di Basedow, oftalmopatia endocrina, esoftalmo.

k Include casi segnalati di diabete mellito, diabete mellito di tipo 1, chetoacidosi diabetica, chetoacidosi.

l Include casi segnalati di insufficienza surrenalica, corticotropina ematica diminuita, deficit di glucocorticoidi, insufficienza surrenalica primitiva, insufficienza corticosurrenalica secondaria.

m Include casi segnalati di ipofisite, ipopituitarismo, insufficienza corticosurrenalica secondaria e disturbo della termoregolazione.

n Include casi segnalati di ipomagnesemia, magnesio ematico diminuito.

o Include casi segnalati di neuropatia periferica, neuropatia autoimmune, neuropatia sensitiva periferica, polineuropatia, herpes zoster, neuropatia motoria periferica, amiotrofia nevralgica, neuropatia sensitivo-motoria periferica, neuropatia tossica, neuropatia assonale, plessopatia lombosacrale, artropatia neuropatica, infezione del nervo periferico, neurite, neuropatia immuno-mediata.

p Include casi segnalati di sindrome di Guillain-Barré, paralisi flaccida ascendente, polineuropatia demielinizzante.

q Include casi segnalati di encefalite, encefalite autoimmune, meningite, meningite asettica, fotofobia.

r Include casi segnalati di miastenia gravis.

s Include casi segnalati di miocardite, miocardite autoimmune e miocardite immuno-mediata.

t Include casi segnalati di polmonite, infiltrazione polmonare, bronchiolite, malattia polmonare immuno-mediata, polmonite immuno-mediata, pneumopatia interstiziale, alveolite, opacità polmonare, fibrosi polmonare, tossicità polmonare, polmonite da radiazioni.

u Include casi segnalati di diarrea, urgenza di evacuazione, defecazioni frequenti, ipermotilità gastrointestinale.

v Include casi segnalati di colite, colite autoimmune, colite ischemica, colite microscopica, colite ulcerativa, colite da diversione, colite eosinofila, enterocolite immuno-mediata.

w Include casi segnalati di dolore orofaringeo, fastidio orofaringeo, irritazione della gola.

x Include casi segnalati di pancreatite autoimmune, pancreatite, pancreatite acuta, lipasi aumentata, amilasi aumentata.

y Include casi segnalati di ascite, epatite autoimmune, citolisi epatica, epatite, epatite acuta, epatite tossica, epatotossicità, epatite immuno-mediata, disturbi epatici, danno epatico da farmaci, insufficienza epatica, steatosi epatica, lesione epatica, danno epatico, emorragia di varici esofagee, varici esofagee, peritonite batterica spontanea.

z Include casi segnalati di acne, vescicolazione, dermatite, dermatite acneiforme, dermatite allergica, eruzione da farmaci, eczema, eczema infetto, eritema, eritema della palpebra, eruzione cutanea della palpebra, eruzione fissa, follicolite, foruncolo, dermatite alle mani, dermatite immuno-mediata, vescicolazione delle labbra, vescicole emorragiche del cavo orale, sindrome da eritrodisestesia palmo-plantare, pemfigoide, eruzione cutanea, eruzione cutanea eritematosa, eruzione cutanea maculare, eruzione cutanea maculo-papulare, eruzione cutanea morbilliforme, eruzione cutanea papulare, eruzione cutanea papulosquamosa, eruzione cutanea pruriginosa, eruzione cutanea pustolosa, eruzione cutanea vescicolare, dermatite scrotale, dermatite seborroica, esfoliazione cutanea, tossicità cutanea, ulcera cutanea, eruzione cutanea in sede di accesso vascolare.

aa Include casi segnalati di dolore muscoloscheletrico, mialgia, dolore osseo.

ab Include casi segnalati di miosite, rabdomiolisi, polimialgia reumatica, dermatomiosite, ascesso muscolare, mioglobina urinaria presente, miopatia, polimiosite.

ac Include casi segnalati di proteinuria, proteine urinarie presenti, emoglobinuria, alterazione dell’urina, sindrome nefrosica, albuminuria.

ad Include casi segnalati di nefrite, nefrite autoimmune, nefrite da porpora di Schonlein-Henoch, glomerulonefrite paraneoplastica, nefrite tubulointerstiziale.

ae Include casi segnalati di ipokaliemia, potassio ematico diminuito.

af Include casi segnalati di iponatremia, sodio ematico diminuito.

ag Include casi segnalati di ipossia, saturazione di ossigeno diminuita, pO2 diminuita.

ah Include casi segnalati di alopecia, madarosi, alopecia areata, alopecia totale, ipotricosi.

ai Include casi segnalati di ipertensione, pressione arteriosa aumentata, crisi ipertensiva, aumento della pressione sistolica del sangue, ipertensione diastolica, pressione arteriosa non adeguatamente controllata, retinopatia ipertensiva, neuropatia ipertensiva, ipertensione essenziale, ipertensione ortostatica.

aj Include casi segnalati di sepsi, shock settico, urosepsi, sepsi neutropenica, sepsi polmonare, sepsi batterica, sepsi da Klebsiella, sepsi addominale, sepsi da Candida, sepsi da Escherichia, sepsi da Pseudomonas, sepsi stafilococcica.

ak Include casi segnalati di dermatite bollosa, eruzione cutanea esfoliativa, eritema multiforme, dermatite esfoliativa, dermatite esfoliativa generalizzata, eruzione cutanea tossica, sindrome di Stevens-Johnson, reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici, necrolisi epidermica tossica, vasculite cutanea.

al Include casi di cistite non infettiva e cistite immunomediata.

am Include casi di rinofaringite, congestione nasale e rinorrea.

an Include casi di psoriasi, dermatite psoriasiforme.

ao Include segnalazioni di pericardite, versamento pericardico, tamponamento cardiaco e pericardite costrittiva.

ap Segnalate in uno studio non compreso nel set di dati aggregati (in relazione alla somministrazione sottocutanea). La frequenza si basa sull’esposizione a Tecentriq soluzione iniettabile nello studio IMscin001 e IMscin002 e include casi segnalati di reazione in sede di iniezione, dolore in sede di iniezione, eritema in sede di iniezione ed eruzione cutanea in sede di iniezione.

aq Include segnalazioni di cute secca, xerosi.

ar Include segnalazioni di cheratosi lichenoide, lichen sclerosus e lichen planus.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

I dati riportati di seguito rispecchiano le informazioni relative alle reazioni avverse significative associate ad atezolizumab in monoterapia osservate nelle sperimentazioni cliniche (vedere paragrafo 5.1). I dettagli relativi alle reazioni avverse significative associate ad atezolizumab somministrato in associazione sono presentati soltanto se sono state notate differenze clinicamente rilevanti rispetto ad atezolizumab in monoterapia. Le linee guida per la gestione di tali reazioni avverse sono illustrate nei paragrafi 4.2 e 4.4.

*Polmonite immuno-mediata*

Il 3,0% (151/5 039) dei pazienti trattati con atezolizumab in monoterapia ha manifestato polmonite. Tre di questi pazienti hanno sviluppato eventi fatali. Il tempo mediano all’insorgenza è stato di 3,7 mesi (range compreso tra 3 giorni e 29,8 mesi). La durata mediana è stata di 1,7 mesi (range compreso tra 0 giorni e 27,8+ mesi; il simbolo “+” denota un valore censorizzato). La polmonite ha determinato l’interruzione del trattamento con atezolizumab in 41 (0,8%) pazienti. Nell’1,8% (92/5 039) dei pazienti trattati con atezolizumab in monoterapia si è manifestata polmonite che ha richiesto l’uso di corticosteroidi.

*Epatite immuno-mediata*

L’1,7% (88/5 039) dei pazienti trattati con atezolizumab in monoterapia ha manifestato epatite. Tre degli 88 pazienti hanno avuto eventi fatali. Il tempo mediano all’insorgenza si è attestato a 1,4 mesi (range compreso tra 0 giorni e 26,3 mesi). La durata mediana è stata di 1 mese (range compreso tra 0 giorni e 52,1+ mesi; il simbolo “+” denota un valore censorizzato). L’epatite ha determinato l’interruzione del trattamento con atezolizumab in 46 (0,9%) pazienti. Nel 2,6% (130/5 039) dei pazienti trattati con atezolizumab in monoterapia si è manifestata epatite che ha richiesto l’uso di corticosteroidi.

*Colite immuno-mediata*

L’1,2% (62/5 039) dei pazienti trattati con atezolizumab in monoterapia ha manifestato colite. Il tempo mediano all’insorgenza si è attestato a 4,5 mesi (range compreso tra 15 giorni e 36,4 mesi). La durata mediana è stata di 1,4 mesi (range compreso tra 3 giorni e 50,2+ mesi; il simbolo “+” denota un valore censorizzato). La colite ha determinato l’interruzione del trattamento con atezolizumab in 24 (0,5%) pazienti. Nello 0,6% (30/5 039) dei pazienti trattati con atezolizumab in monoterapia si è manifestata colite che ha richiesto l’uso di corticosteroidi.

*Endocrinopatie immuno-mediate*

*Patologie della tiroide*

L’8,5% (427/5 039) dei pazienti trattati con atezolizumab in monoterapia ha manifestato ipotiroidismo. Il tempo mediano all’insorgenza si è attestato a 4,2 mesi (range compreso tra 0 giorni e 38,5 mesi). Il 17,4% (86/495) dei pazienti che ha ricevuto atezolizumab in monoterapia per il trattamento adiuvante del NSCLC ha manifestato ipotiroidismo. Il tempo mediano all’insorgenza si è attestato a 4,0 mesi (range compreso tra 22 giorni e 11,8 mesi).

Il 2,4% (121/5 039) dei pazienti trattati con atezolizumab in monoterapia ha manifestato ipertiroidismo. Il tempo mediano all’insorgenza si è attestato a 2,7 mesi (range compreso tra 0 giorni e 24,3 mesi). Il 6,5% (32/495) dei pazienti che hanno ricevuto atezolizumab in monoterapia per il trattamento adiuvante del NSCLC ha manifestato ipertiroidismo. Il tempo mediano all’insorgenza si è attestato a 2,8 mesi (range compreso tra 1 giorno e 9,9 mesi).

*Insufficienza surrenalica*

Lo 0,5% (25/5 039) dei pazienti trattati con atezolizumab in monoterapia ha manifestato insufficienza surrenalica. Il tempo mediano all’insorgenza si è attestato a 6,2 mesi (range compreso tra 3 giorni e 21,4 mesi). L’insufficienza surrenalica ha determinato l’interruzione del trattamento con atezolizumab in 5 (0,1%) pazienti. Nello 0,4% (20/5 039) dei pazienti trattati con atezolizumab in monoterapia si è manifestata insufficienza surrenalica che ha richiesto l’uso di corticosteroidi.

*Ipofisite*

L’ipofisite ha riguardato lo 0,2% (9/5 039) dei pazienti trattati con atezolizumab in monoterapia. Il tempo mediano all’insorgenza si è attestato a 5,3 mesi (range compreso tra 21 giorni e 13,7 mesi). Sei (0,1%) pazienti hanno richiesto l’uso di corticosteroidi e il trattamento con atezolizumab è stato interrotto in 1 (< 0,1%) paziente.

L’ipofisite ha riguardato l’1,4% (15/1 093) dei pazienti trattati con atezolizumab in combinazione con paclitaxel, seguito da atezolizumab, doxorubicina o epirubicina dose-dense e ciclofosfamide. Il tempo mediano all’insorgenza si è attestato a 3,8 mesi (range compreso tra 2,4 e 10,7 mesi). Undici pazienti (1,0%) hanno richiesto l’uso di corticosteroidi. Il trattamento con atezolizumab è stato interrotto in 7 (0,6%) pazienti.

L’ipofisite ha riguardato lo 0,8% (3/393) dei pazienti trattati con atezolizumab insieme a bevacizumab, paclitaxel e carboplatino. Il tempo mediano all’insorgenza si è attestato a 7,7 mesi (range compreso tra 5,0 e 8,8 mesi). Due pazienti hanno richiesto l’uso di corticosteroidi.

L’ipofisite ha riguardato lo 0,4% (2/473) dei pazienti trattati con atezolizumab in associazione con nab-paclitaxel e carboplatino. Il tempo mediano all’insorgenza è stato di 5,2 mesi (range compreso tra 5,1 e 5,3 mesi). Entrambi i pazienti hanno richiesto l’uso di corticosteroidi.

*Diabete mellito*

Lo 0,6% (30/5 039) dei pazienti trattati con atezolizumab in monoterapia ha manifestato diabete mellito. Il tempo mediano all’insorgenza si è attestato a 5,5 mesi (range compreso tra 3 giorni e 29,0 mesi). Il diabete mellito ha determinato l’interruzione del trattamento con atezolizumab in < 0,1% (3/5 039) dei pazienti. Quattro (< 0,1%) pazienti hanno richiesto l’uso di corticosteroidi.

Il 2,0% (10/493) dei pazienti con HCC trattati con atezolizumab in associazione con bevacizumab ha manifestato diabete mellito. Il tempo mediano all’insorgenza si è attestato a 4,4 mesi (range compreso tra 1,2 mesi e 8,3 mesi). Nessun evento di diabete mellito ha comportato l’interruzione del trattamento con atezolizumab.

*Meningoencefalite immuno-mediata*

Lo 0,4% (22/5 039) dei pazienti trattati con atezolizumab in monoterapia ha manifestato meningoencefalite. Il tempo mediano all’insorgenza si è attestato a 15 giorni (range compreso tra 0 giorni e 12,5 mesi). La durata mediana è stata di 24 giorni (range compreso tra 6 giorni e 14,5+ mesi; il simbolo “+” denota un valore censorizzato).

Nello 0,2% (12/5 039) dei pazienti trattati con atezolizumab si è manifestata meningoencefalite che ha richiesto l’uso di corticosteroidi. Otto (0,2%) pazienti hanno interrotto il trattamento con atezolizumab.

*Neuropatie immuno-mediate*

*Sindrome di Guillain-Barré e polineuropatia demielinizzante*

Lo 0,1% (6/5 039) dei pazienti trattati con atezolizumab in monoterapia ha manifestato sindrome di Guillain-Barré e polineuropatia demielinizzante. Il tempo mediano all’insorgenza si è attestato a 4,1 mesi (range compreso tra 18 giorni e 8,1 mesi). La durata mediana è stata di 8,0 mesi (range compreso tra 18 giorni e 24,5+ mesi; il simbolo “+” denota un valore censorizzato). La sindrome di Guillain-Barré ha determinato l’interruzione del trattamento con atezolizumab in 1 paziente (< 0,1%). In < 0,1% (3/5 039) dei pazienti trattati con atezolizumab in monoterapia si è manifestata sindrome di Guillain-Barré che ha richiesto l’uso di corticosteroidi.

*Paresi facciale immuno-mediata*

La paresi facciale si è verificata in < 0,1% (1/5 039) dei pazienti che hanno ricevuto atezolizumab in monoterapia. Il tempo di insorgenza è stato di 29 giorni. La durata è stata di 1,1 mesi. L’evento non ha richiesto l’uso di corticosteroidi e l’evento non ha portato all’interruzione di atezolizumab.

*Mielite immunomediata*

La mielite si è verificata in < 0,1% (1/5 039) dei pazienti che hanno ricevuto atezolizumab in monoterapia. Il tempo di insorgenza è stato di 3 giorni. L’evento ha richiesto l’uso di corticosteroidi ma non ha portato all’interruzione di atezolizumab.

*Sindrome miastenica*

La *miastenia gravis* ha riguardato < 0,1% (2/5 039) dei pazienti (incluso 1 caso con esito fatale) trattati con atezolizumab in monoterapia. Il tempo mediano all’insorgenza si è attestato a 2,6 mesi (range compreso tra 1,2 mesi e 4 mesi).

*Pancreatite immuno-mediata*

Lo 0,8% (40/5 039) dei pazienti trattati con atezolizumab in monoterapia ha manifestato pancreatite, tra cui aumento dei livelli di amilasi e lipasi. Il tempo mediano all’insorgenza si è attestato a 5 mesi (range compreso tra 0 giorni e 24,8 mesi). La durata mediana è stata di 24 giorni (range compreso tra 3 giorni e 40,4+ mesi; il simbolo “+” denota un valore censorizzato). La pancreatite ha determinato l’interruzione del trattamento con atezolizumab in 3 (< 0,1%) pazienti. Nello 0,2% (8/5 039) dei pazienti trattati con atezolizumab in monoterapia si è manifestata pancreatite che ha richiesto l’uso di corticosteroidi.

*Miocardite immuno-mediata*

La miocardite ha riguardato < 0,1% (5/5 039) dei pazienti trattati con atezolizumab in monoterapia. Dei 5 pazienti, uno ha manifestato un evento fatale durante il trattamento del NSCLC nel contesto adiuvante. Il tempo mediano all’insorgenza si è attestato a 3,7 mesi (range compreso tra 1,5 e 4,9 mesi). La durata mediana è stata di 14 giorni (range compreso tra 12 giorni e 2,8 mesi). La miocardite ha determinato l’interruzione del trattamento con atezolizumab in 3 (< 0,1%) pazienti. Tre (< 0,1%) pazienti hanno richiesto l’uso di corticosteroidi.

*Nefrite immuno-mediata*

La nefrite ha riguardato lo 0,2% (11/5 039) dei pazienti trattati con atezolizumab. Il tempo mediano all’insorgenza è stato di 5,1 mesi (range compreso tra 3 giorni e 17,5 mesi). La nefrite ha determinato l’interruzione del trattamento con atezolizumab in 5 (≤ 0,1%) pazienti. Cinque (0,1%) pazienti hanno richiesto l’uso di corticosteroidi.

*Miosite immuno-mediata*

La miosite ha riguardato lo 0,6% (32/5 039) dei pazienti trattati con atezolizumab in monoterapia. Il tempo mediano all’insorgenza si è attestato a 3,5 mesi (range compreso tra 12 giorni e 11,5 mesi). La durata mediana è stata di 3,2 mesi (range compreso tra 9 giorni e 51,1+ mesi; il simbolo “+” denota un valore censorizzato). La miosite ha determinato l’interruzione del trattamento con atezolizumab in 6 (0,1%) pazienti. Dieci (0,2%) pazienti hanno richiesto l’uso di corticosteroidi.

*Reazioni avverse cutanee severe immuno-mediate*

Le reazioni avverse cutanee severe (*severe cutaneous adverse reactions*, SCAR) hanno riguardato lo 0,6% (30/5 039) dei pazienti trattati con atezolizumab in monoterapia. Dei 30 pazienti, uno ha avuto un evento fatale. Il tempo mediano all’insorgenza è stato di 4,8 mesi (range compreso tra 3 giorni e 15,5 mesi). La durata mediana è stata di 2,4 mesi (range compreso tra 1 giorno e 37,5+ mesi; il simbolo “+” denota un valore censorizzato). Le SCAR hanno determinato l’interruzione del trattamento con atezolizumab in 3 (< 0,1%) pazienti. Nello 0,2% (9/5 039) dei pazienti trattati con atezolizumab in monoterapia si sono manifestate SCAR che hanno richiesto l’uso di corticosteroidi sistemici.

*Malattie del pericardio immuno-mediate*

Malattie del pericardio immuno-mediate si sono verificate nell’1% (49/5 039) dei pazienti che hanno ricevuto atezolizumab in monoterapia. Il tempo mediano di insorgenza è stato di 1,4 mesi (intervallo: da 6 giorni a 17,5 mesi). La durata mediana è stata di 2,5 mesi (intervallo: da 0 a 51,5+ mesi; + denota un valore censorizzato). Le malattie del pericardio hanno portato all’interruzione di Tecentriq in 3 (< 0,1%) pazienti. Malattie del pericardio che hanno richiesto l’uso di corticosteroidi si sono verificate nello 0,2% (7/5 039) dei pazienti.

*Effetti della classe di inibitori del checkpoint immunitario*

Durante il trattamento con altri inibitori del checkpoint immunitario sono stati segnalati casi delle seguenti reazioni avverse che potrebbero verificarsi anche durante il trattamento con atezolizumab: insufficienza esocrina pancreatica.

*Immunogenicità*

Formulazione sottocutanea

Nello studio IMscin001 l’incidenza di anticorpi anti-atezolizumab emersi durante il trattamento di pazienti trattati con Tecentriq per via sottocutanea è risultata paragonabile a quella osservata nei pazienti trattati con Tecentriq per via endovenosa (rispettivamente 19,5% [43/221] e 13,9% [15/108]), dopo un trattamento mediano di 2,8 mesi. L’incidenza degli anticorpi anti-rHuPH20 emersi durante il trattamento di pazienti trattati con Tecentriq formulazione sottocutanea è risultata pari a 5,4% (12/224). La rilevanza clinica dello sviluppo di anticorpi anti-rHuPH20 dopo il trattamento con Tecentriq soluzione iniettabile non è nota.

Formulazione endovenosa

In diversi studi di fase II e III, il 13,1-54,1% dei pazienti ha sviluppato anticorpi anti-farmaco (*anti-drug antibodies*, ADA) emersi durante il trattamento. I pazienti che hanno sviluppato ADA in corso di trattamento tendevano ad avere caratteristiche di salute e malattia complessivamente peggiori al basale. Questi squilibri nelle caratteristiche di salute e malattia al basale possono confondere l'interpretazione delle analisi di farmacocinetica (PK), efficacia e sicurezza. Sono state condotte analisi esplorative aggiustate per gli squilibri nelle caratteristiche di salute e malattia al basale per valutare l'effetto degli ADA sull'efficacia. Queste analisi non hanno escluso una possibile attenuazione del beneficio in termini di efficacia nei pazienti che hanno sviluppato ADA rispetto ai pazienti che non hanno sviluppato ADA. Il tempo mediano all'insorgenza degli ADA variava da 3 a 5 settimane.

Nei set di dati aggregati per pazienti trattati con atezolizumab in monoterapia (N = 3 460) e in terapie di associazione (N = 2 285), sono stati osservati i seguenti tassi di eventi avversi (AE) per la popolazione positiva per ADA rispetto alla popolazione negativa per ADA, rispettivamente: AE di grado 3-4 46,2% vs. 39,4%, eventi avversi gravi (SAE) 39,6% vs. 33,3%, AE che hanno portato alla sospensione del trattamento 8,5% vs 7,8% (in monoterapia); AE di grado 3-4 63,9% vs. 60,9%, SAE 43,9% vs. 35,6%, AE che hanno portato alla sospensione del trattamento 22,8% vs 18,4% (per la terapia di associazione). Tuttavia, i dati disponibili non consentono di trarre conclusioni definitive su possibili pattern di reazioni avverse.

*Popolazione pediatrica*

La sicurezza di atezolizumab nei bambini e negli adolescenti non è stata stabilita. In una sperimentazione clinica con 69 pazienti pediatrici (di età < 18 anni) non sono stati osservati nuovi segnali di sicurezza e il profilo di sicurezza è risultato sovrapponibile a quello degli adulti.

*Anziani*

Nel complesso, tra i pazienti di età < 65 anni, compresa tra 65 e 74 anni, e compresa tra 75 e 84 anni trattati con atezolizumab in monoterapia non sono state osservate differenze in termini di sicurezza. I dati relativi ai pazienti di età ≥ 85 anni sono troppo limitati per trarre conclusioni significative su questa popolazione.

Nello studio IMpower150, l’età ≥ 65 anni nei pazienti trattati con atezolizumab in associazione con bevacizumab, carboplatino e paclitaxel è stata associata a un maggior rischio di sviluppare eventi avversi. Negli studi IMpower150, IMpower133, IMpower110 e IMscin001 i dati relativi ai pazienti di età ≥ 75 anni erano troppo limitati per trarre conclusioni su questa popolazione. Nel complesso, tra i sottogruppi dei pazienti per fasce d’età nell’ambito dello studio IPSOS, condotto su pazienti con NSCLC non idoneo a terapia a base di platino in prima linea, non sono state osservate differenze nel profilo di sicurezza relativo ad atezolizumab in monoterapia in prima linea.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l’autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell’[allegato V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx).

**4.9 Sovradosaggio**

Non ci sono informazioni sul sovradosaggio con atezolizumab.

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

**5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

**5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici, anticorpi monoclonali e farmaci anticorpo-coniugati, inibitori di PD-1/PDL-1 (proteina della morte cellulare programmata 1/ligando della proteina della morte cellulare programmata 1) Codice ATC: L01FF05.

Tecentriq soluzione iniettabile contiene il principio attivo atezolizumab, che fornisce l’effetto terapeutico di questo medicinale, e ialuronidasi umana ricombinante (rHuPH20), un enzima utilizzato per aumentare la dispersione e l’assorbimento delle sostanze co-formulate quando vengono somministrate per via sottocutanea.

Meccanismo d’azione

Il ligando 1 (PD-L1) del recettore di morte cellulare programmata può essere espresso sulle cellule tumorali e/o sulle cellule immunitarie infiltranti il tumore e può contribuire all'inibizione della risposta immunitaria antitumorale nel microambiente tumorale. Il legame di PD-L1 ai recettori PD-1 e B7.1 situati sui linfociti T e sulle cellule che presentano l’antigene, sopprime l’attività citotossica dei linfociti T, la loro proliferazione e la produzione di citochine.

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

Efficacia e sicurezza clinica

*Carcinoma uroteliale*

*Formulazione endovenosa*

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

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

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

Atezolizumab è stato somministrato mediante infusione endovenosa a una dose fissa di 1 200 mg ogni 3 settimane. Non era consentita alcuna riduzione della dose di atezolizumab. I pazienti sono stati trattati fino a perdita del beneficio clinico, secondo il giudizio dello sperimentatore, o livelli inaccettabili di tossicità. La vinflunina è stata somministrata mediante infusione endovenosa alla dose di 320 mg/m2 il giorno 1 di ciascun ciclo di 3 settimane fino a progressione della malattia o livelli inaccettabili di tossicità. Il paclitaxel è stato somministrato alla dose di 175 mg/m2 mediante infusione endovenosa della durata di 3 ore il giorno 1 di ciascun ciclo di 3 settimane fino a progressione della malattia o livelli inaccettabili di tossicità. Il docetaxel è stato somministrato mediante infusione endovenosa alla dose di 75 mg/m2 il giorno 1 di ciascun ciclo di 3 settimane fino a progressione della malattia o livelli inaccettabili di tossicità. Per tutti i pazienti trattati, la durata mediana del trattamento è stata di 2,8 mesi per il braccio atezolizumab, 2,1 mesi per i bracci vinflunina e paclitaxel e 1,6 mesi per il braccio docetaxel.

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

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

Il follow-up mediano della sopravvivenza è stato di 17 mesi. L’analisi primaria dello studio IMvigor211 non ha raggiunto il suo endpoint primario di OS. Atezolizumab non ha dimostrato un beneficio statisticamente significativo in termini di sopravvivenza rispetto alla chemioterapia nei pazienti con CU pretrattato, localmente avanzato o metastatico. Secondo l’ordine gerarchico di analisi pre-specificato, la popolazione IC2/3 è stata analizzata per prima, con un *hazard ratio* (HR) relativo alla OS di 0,87 (intervallo di confidenza al 95%: 0,63; 1,21; OS mediana di 11,1 *versus* 10,6 mesi rispettivamente con atezolizumab e chemioterapia). Il valore di p stimato in base a un *log-rank test* stratificato è stato di 0,41 e pertanto i risultati non sono da ritenersi statisticamente significativi in questa popolazione. Di conseguenza, non è stato possibile effettuare alcun test formale della significatività statistica per la OS nella popolazione IC1/2/3 né nella popolazione *all comers*, e i risultati di queste analisi sarebbero ritenuti esplorativi. Nella tabella 4 sono sintetizzati i risultati principali relativi alla popolazione *all comers*. Nella figura 1 è illustrata la curva di Kaplan-Meier relativa alla OS nella popolazione *all comers*.

È stata condotta un’analisi esplorativa aggiornata della sopravvivenza, con una durata mediana del follow-up per la sopravvivenza di 34 mesi, nella popolazione ITT. La OS mediana è stata 8,6 mesi (intervallo di confidenza al 95%: 7,8; 9,6) nel braccio atezolizumab e 8,0 mesi (intervallo di confidenza al 95%: 7,2; 8,6) nel braccio chemioterapia, con un *hazard ratio* di 0,82 (intervallo di confidenza al 95%: 0,71; 0,94). In linea con la tendenza osservata all’analisi primaria relativamente ai tassi di OS a 12 mesi, nella popolazione ITT i pazienti del braccio atezolizumab hanno mostrato tassi di OS a 24 e 30 mesi numericamente superiori rispetto a quelli del braccio chemioterapia. La percentuale di pazienti in vita a 24 mesi (stima di Kaplan-Meier [KM]) era pari al 12,7% nel braccio chemioterapia e al 22,5% nel braccio atezolizumab, mentre a 30 mesi (stima di KM) era pari al 9,8% nel braccio chemioterapia e al 18,1% nel braccio atezolizumab.

**Tabella 4: sintesi dei dati di efficacia negli *all comers* emersi nello studio IMvigor211**

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

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

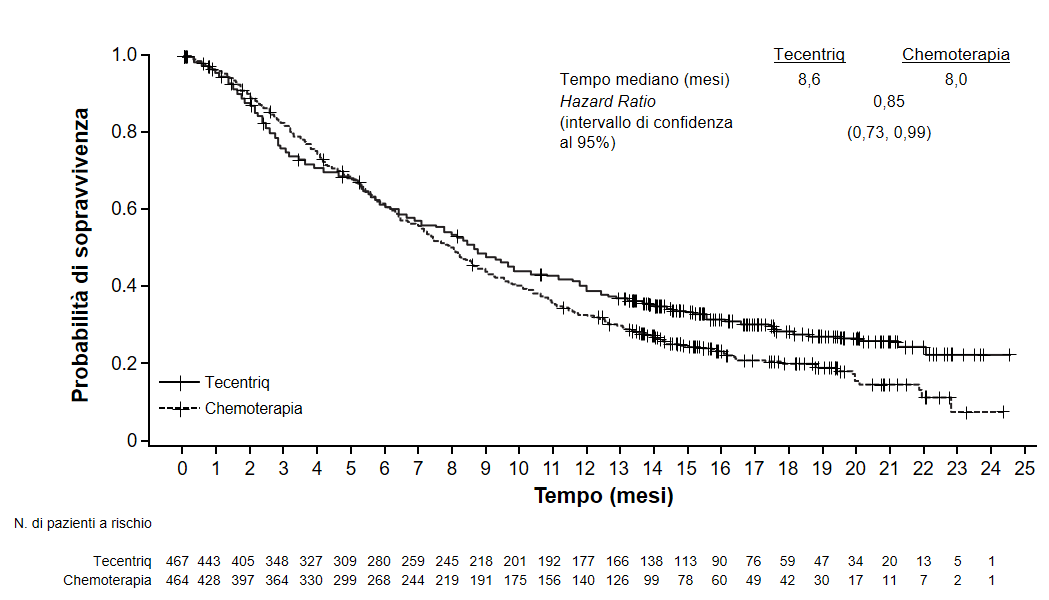
\* L’analisi della OS nella popolazione *all comers* è stata eseguita in base al *log-rank test* stratificato e il risultato è fornito a soli fini descrittivi (p=0,0378); in base all’analisi gerarchica pre-specificata, il valore di p per l’analisi della OS nella popolazione *all comers* non può essere ritenuto statisticamente significativo.

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

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

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

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



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

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

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

Nella coorte 1, 119 pazienti sono stati trattati con atezolizumab 1 200 mg mediante infusione endovenosa ogni 3 settimane fino a progressione della malattia. L’età mediana era pari a 73 anni. La maggior parte dei pazienti era di sesso maschile (81%) e costituita da popolazione caucasica (91%).

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

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

L’analisi primaria è stata condotta dopo almeno 24 settimane di follow-up su tutti i pazienti. La durata mediana del trattamento è stata di 15,0 settimane, mentre la durata mediana del follow-up per la sopravvivenza si è attestata a 8,5 mesi nei pazienti *all comers*. Sono stati riportati gli ORR clinicamente rilevanti valutati dall’IRF secondo i criteri RECIST v1.1; tuttavia, nel confronto con un tasso di risposta storico di controllo predefinito pari al 10%, l’endpoint primario non ha raggiunto la significatività statistica. Gli ORR confermati valutati dall’IRF secondo i criteri RECIST v1.1 si sono attestati al 21,9% (intervallo di confidenza al 95%: 9,3; 40,0) nei pazienti con espressione di PD-L1 ≥ 5%, al 18,8% (intervallo di confidenza al 95%: 10,9; 29,0) nei pazienti con espressione di PD-L1 ≥ 1% e al 19,3% (intervallo di confidenza al 95%: 12,7; 27,6) nei pazienti *all comers*. La durata della risposta (DOR) mediana non è stata raggiunta in alcun sottogruppo di espressione di PD-L1 né nei pazienti *all comer*s. La sopravvivenza globale (OS), con un rapporto evento/paziente di circa il 40%, non è risultata matura. La OS mediana di tutti i sottogruppi di pazienti (espressione di PD-L1 ≥ 5% e ≥ 1%) e dei pazienti *all comers* si è attestata a 10,6 mesi.

Nella tabella 5 si riporta in sintesi un’analisi aggiornata condotta sulla coorte 1 con una durata mediana del follow-up per la sopravvivenza pari a 17,2 mesi. La DOR mediana non è stata raggiunta in alcun sottogruppo di espressione di PD-L1 né nei pazienti *all comers*.

**Tabella 5: sintesi dei dati aggiornati di efficacia (coorte 1 dello studio IMvigor210)**

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

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

Al momento dell’analisi finale per la coorte 1, i pazienti avevano un tempo mediano di follow-up di sopravvivenza di 96,4 mesi. L’OS mediana è stata di 12,3 mesi (IC al 95%: 6,0; 49,8) nei pazienti con espressione di PD-L1 ≥ 5% (pazienti inclusi nell’indicazione terapeutica).

Nella coorte 2, gli endpoint coprimari di efficacia sono stati ORR confermato e valutato dall’IRF utilizzando i criteri RECIST v1.1 e ORR valutato dallo sperimentatore in base ai criteri RECIST modificati (mRECIST). I pazienti trattati con atezolizumab 1 200 mg mediante infusione endovenosa ogni 3 settimane fino a perdita del beneficio clinico sono stati 310. L’analisi primaria della coorte 2 è stata condotta dopo almeno 24 settimane di follow-up su tutti i pazienti.

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

È stata condotta anche un’analisi sulla coorte 2 con una durata mediana del follow-up per la sopravvivenza pari a 21,1 mesi. I valori dell’ORR confermati secondo i criteri RECIST v1.1 valutati dall’IRF sono stati del 28,0% (IC 95%: 19,5; 37,9) nei pazienti con espressione di PD-L1 ≥ 5%, del 19,3% (IC 95%: 14,2; 25,4) nei pazienti con espressione di PD-L1 ≥ 1%, del 15,8% (IC 95%: 11,9; 20,4) nella popolazione di all comers. I valori dell’ORR confermati secondo i criteri mRECIST valutati dallo sperimentatore sono stati del 29,0% (IC 95%: 20,4; 38,9) nei pazienti con espressione di PD-L1 ≥ 5%, del 23,7% (IC 95%: 18,1; 30,1) nei pazienti con espressione di PD-L1 ≥ 1% e del 19,7% (IC 95%: 15,4; 24,6) nella popolazione all comers. Il tasso di risposta completa secondo i criteri RECIST v1.1 valutato dall’IRF nella popolazione all comers è stato del 6,1% (IC 95%: 3,7; 9,4). Nella coorte 2, sebbene non sia stata raggiunta in alcun sottogruppo di espressione di PD-L1 né negli all comers, la DOR mediana è stata conseguita nei pazienti con espressione di PD-L1 < 1% (13,3 mesi; intervallo di confidenza al 95%: 4,2; NE). Nei pazienti all comers, il tasso di OS a 12 mesi si è attestato al 37%.

Al momento dell’analisi finale per la coorte 2, i pazienti avevano un tempo mediano di follow-up di sopravvivenza di 46,2 mesi. L'OS mediana è stata di 11,9 mesi (IC al 95%: 9,0, 22,8) nei pazienti con espressione di PD-L1 ≥ 5%, 9,0 mesi (IC al 95%: 7,1, 11,1) in pazienti con espressione di PD L1 ≥ 1% e 7,9 mesi (95 % IC: 6,7, 9,3) nella popolazione all comers.

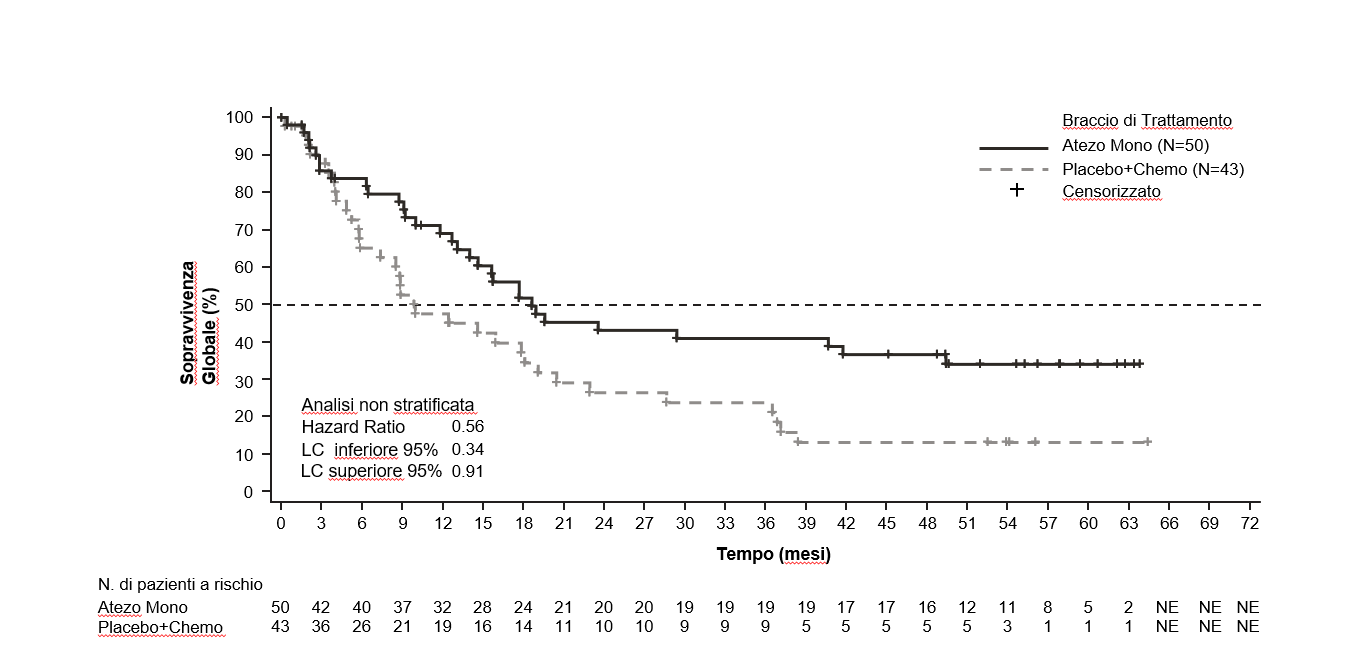
*IMvigor130 (WO30070): studio di fase III con atezolizumab in monoterapia e in associazione con chemioterapia a base di platino in pazienti con carcinoma uroteliale localmente avanzato o metastatico non trattato.*

Uno studio di fase III, multicentrico, randomizzato, controllato con placebo, parzialmente in cieco (solo bracci A e C), IMvigor130, è stato condotto per valutare l'efficacia e la sicurezza di atezolizumab in combinazione con chemioterapia a base platino (cioè cisplatino o carboplatino con gemcitabina), braccio A, o atezolizumab in monoterapia (braccio B, braccio in aperto) rispetto all’associazione di placebo e chemioterapia a base di platino (braccio C) in pazienti con CU localmente avanzato o metastatico che non avevano ricevuto una precedente terapia sistemica nel setting metastatico. Gli obiettivi co-primari di efficacia erano la sopravvivenza libera da progressione (PFS) valutata dallo sperimentatore nel braccio A rispetto al braccio C e la sopravvivenza globale (OS) nel braccio A rispetto al braccio C e a seguire nel braccio B rispetto al braccio C, analizzati in modo gerarchico. La sopravvivenza globale non era statisticamente significativa per il confronto tra il braccio A e il braccio C, e di conseguenza non è stato possibile condurre ulteriori test formali secondo l’ordine gerarchico predefinito.

Sulla base della raccomandazione di un comitato indipendente per il monitoraggio dei dati (iDMC) a seguito di una revisione precoce dei dati di sopravvivenza, l’arruolamento dei pazienti nel braccio con atezolizumab in monoterapia il cui tumore aveva una bassa espressione di PD-L1 (meno del 5% di cellule immunitarie positive alla colorazione per PD-L1 tramite immunoistochimica usando il test VENTANA PD-L1 [SP142]) è stato interrotto dopo aver osservato una riduzione della sopravvivenza globale per questo sottogruppo ad un'analisi precoce non pianificata; tuttavia, ciò si è verificato dopo che la maggior parte dei pazienti era già stata arruolata.

Dei 719 pazienti arruolati nel braccio con atezolizumab in monoterapia (n=360) e nel braccio con solo chemioterapia (n=359), 50 e 43 pazienti, rispettivamente, erano non elegibili al cisplatino secondo i criteri di Galsky e presentavano tumori con elevata espressione di PD-L1 (≥ 5 % di cellule immunitarie con colorazione positiva per PD-L1 mediante immunoistochimica utilizzando il test VENTANA PD-L1 [SP142]). In un'analisi esplorativa in questo sottogruppo di pazienti, l'HR non stratificato per OS era 0,56 (IC 95%: 0,34, 0,91). La OS mediana è stata di 18,6 mesi (IC 95%: 14,0, 49,4) nel braccio con atezolizumab in monoterapia rispetto a 10,0 mesi (IC 95%: 7,4, 18,1) nel braccio della sola chemioterapia (vedere Figura 2).

**Figura 2 curva di Kaplan-Meier della sopravvivenza globale nei pazienti non elegibili al cisplatino i cui tumori sono PD-L1 elevati (braccio B vs. braccio C)**



LC= Livello di confidenza

*Carcinoma polmonare non a piccole cellule*

*Trattamento adiuvante del NSCLC in stadio iniziale*

*Formulazione endovenosa*

*IMpower010 (GO29527): studio di fase III randomizzato su pazienti con NSCLC dopo resezione chirurgica completa del tumore e chemioterapia contenente cisplatino*

Lo studio GO29527 (IMpower010) di fase III, in aperto, randomizzato e multicentrico è stato condotto per valutare l’efficacia e la sicurezza di atezolizumab per il trattamento adiuvante di pazienti con NSCLC da stadio IB (tumori ≥ 4 cm) a IIIA (secondo il sistema di stadiazione UICC/AJCC, settima edizione).

I pazienti ad alto rischio di recidiva che rientrano nell’indicazione terapeutica e riflettono la popolazione di pazienti con malattia di stadio II-IIIA secondo il sistema di stadiazione UICC/AJCC, settima edizione, sono definiti in base ai seguenti criteri di selezione:

tumori con diametro ≥ 5 cm; oppure tumori di qualsiasi diametro con stato linfonodale N1 o N2; oppure tumori che hanno invaso le strutture toraciche (invasione diretta di pleura parietale, parete toracica, diaframma, nervo frenico, pleura mediastinica, pericardio parietale, mediastino, cuore, grandi vasi, trachea, nervo laringeo ricorrente, esofago, corpo vertebrale, carena); oppure tumori del bronco principale che si estendono a meno di 2 cm dalla carena ma senza interessarla; oppure tumori associati ad atelettasia o polmonite ostruttiva del polmone in toto; oppure tumori con uno o più noduli neoplastici separati nello stesso lobo del tumore primitivo o in un lobo ipsilaterale diverso rispetto al lobo del tumore primitivo.

Sono stati esclusi dallo studio i pazienti che presentavano stato linfonodale N2 e tumori con invasione di mediastino, cuore, grandi vasi, trachea, nervo laringeo ricorrente, esofago, corpo vertebrale, carena oppure associati a uno o più noduli neoplastici separati in un lobo ipsilaterale diverso rispetto al lobo del tumore primitivo.

I 1 280 pazienti complessivamente arruolati sono stati sottoposti a una resezione chirurgica completa del tumore e sono risultati idonei a ricevere fino a 4 cicli di uno dei regimi chemioterapici contenenti cisplatino illustrati nella tabella 6.

**Tabella 6: regimi chemioterapici adiuvanti (studio IMpower010)**

|  |  |
| --- | --- |
| **Chemioterapia adiuvante contenente cisplatino:**  cisplatino 75 mg/m2 per via endovenosa il Giorno 1 di ogni ciclo da 21 giorni con uno dei seguenti regimi terapeutici | Vinorelbina 30 mg/m2 per via endovenosa, i Giorni 1 e 8 |
| Docetaxel 75 mg/m2 per via endovenosa, il Giorno 1 |
| Gemcitabina 1 250 mg/m2 per via endovenosa, i Giorni 1 e 8 |
| Pemetrexed 500 mg/m2 per via endovenosa, il Giorno 1 (istologia non squamosa) |

Dopo il completamento della chemioterapia contenente cisplatino (fino a quattro cicli) 1 005 pazienti in totale sono stati randomizzati in rapporto 1:1 a ricevere il trattamento con atezolizumab (Braccio A) o la migliore terapia di supporto (*Best Supportive Care*, BSC; Braccio B). Atezolizumab è stato somministrato alla dose fissa di 1 200 mg mediante infusione endovenosa ogni 3 settimane per 16 cicli, salvo recidiva della malattia o insorgenza di tossicità inaccettabile. La randomizzazione è stata stratificata in funzione di sesso, stadio della malattia, istologia ed espressione di PD‑L1.

I pazienti sono stati esclusi nei seguenti casi: positività anamnestica per malattia autoimmune; somministrazione di un vaccino vivo attenuato nei 28 giorni precedenti la randomizzazione; somministrazione di immunostimolanti o immunosoppressori per via sistemica rispettivamente nelle 4 settimane o nelle 2 settimane precedenti la randomizzazione. Le valutazioni tumorali sono state condotte alla visita basale della fase di randomizzazione, ogni 4 mesi per il primo anno dopo il Giorno 1 del Ciclo 1, successivamente ogni 6 mesi fino al quinto anno e poi a cadenza annuale.

Le caratteristiche demografiche e della malattia al basale relative alla popolazione ITT erano equamente bilanciate tra i bracci di trattamento. L’età mediana era pari a 62 anni (range compreso tra 26 e 84 anni) e il 67% dei pazienti era di sesso maschile. La maggior parte dei pazienti era costituita da popolazione caucasica (73%) e il 24% da popolazione asiatica. I pazienti erano perlopiù fumatori o ex fumatori (78%) e presentavano al basale un performance status secondo ECOG pari a 0 (55%) o 1 (44%). Nel complesso, il 12% dei pazienti era affetto da malattia di stadio IB, il 47% da malattia di stadio II e il 41% da malattia di stadio IIIA. In base alle valutazioni eseguite con il saggio VENTANA PD-L1 (SP263), il 55% e il 26% dei pazienti presentava tumori con un’espressione di PD-L1 sulle cellule tumorali (TC) rispettivamente ≥ 1% e ≥ 50%.

L’outcome primario di efficacia era la sopravvivenza libera da malattia (*Disease-Free Survival*, DFS) valutata dallo sperimentatore. La DFS era intesa come il tempo intercorso tra la data della randomizzazione e la data della prima recidiva documentata della malattia oppure del riscontro di un nuovo NSCLC primitivo oppure del decesso per qualsiasi causa, a seconda di quale evento si fosse verificato per primo. L’obiettivo primario di efficacia era valutare la DFS nella popolazione di pazienti affetti da tumori di stadio II-IIIA con espressione di PD-L1 ≥ 1% sulle TC. I principali obiettivi secondari di efficacia erano valutare la DFS nella popolazione di pazienti affetti da tumori di stadio II-IIIA con espressione di PD-L1 ≥ 50% sulle TC e valutare la sopravvivenza globale (*Overall Survival*, OS) nella popolazione ITT.

Alla data dell’analisi *ad interim* relativa alla DFS lo studio ha soddisfatto il suo endpoint primario. Nell’ambito dell’analisi riguardante i pazienti affetti da tumori di stadio II-IIIA con espressione di PD-L1 ≥ 50% sulle TC e senza mutazioni di EGFR o riarrangiamenti di ALK (n = 209) è stato osservato un miglioramento in termini di DFS nel braccio trattato con atezolizumab rispetto al braccio trattato con BSC. I risultati erano coerenti al momento dell'analisi DFS finale, con un tempo di follow-up mediano di 65 mesi.

I principali risultati di efficacia in termini di DFS ed OS per la popolazione di pazienti affetti da tumori di stadio II-IIIA con espressione di PD-L1 ≥ 50% sulle TC e senza mutazioni di EGFR o riarrangiamenti di ALK sono riassunti nella tabella 7, mentre nella figura 3 viene presentata la curva di Kaplan-Meier relativa alla DFS.

**Tabella 7: riassunto dei dati di efficacia nella popolazione di pazienti affetti da tumori di stadio II-IIIA con espressione di PD-L1 ≥ 50% sulle TC e senza mutazioni di EGFR o riarrangiamenti di ALK (studio IMpower010)**

| **Endpoint di efficacia** | **Braccio A**  (Atezolizumab) | **Braccio B**  (BSC) |
| --- | --- | --- |
| ***DFS valutata dallo sperimentatore*** | n = 106 | n = 103 |
| N. di eventi (%) | 34 (32.1%) | 55 (53.4%) |
| Durata mediana della DFS (mesi) | NV | 42.9 |
| IC al 95% | (NV) | (32.0, NV) |
| Hazard ratio stratificatoǂ (IC al 95%) | 0,52 (0,33, 0,80) | |
| ***OS\**** | n = 106 | n = 103 |
| Numero di eventi (%) | 22 (20,8%) | 41 (39,8%) |
| Mediana OS (mesi) | NV | 87,1 |
| IC al 95% | (NV) | 72,0, NV) |
| Hazard ratio stratificatoǂ (IC al 95%) | 0,47 (0,28, 0,80) | |

BSC = migliore terapia di supporto; DFS = sopravvivenza libera da malattia; IC = intervallo di confidenza; NV = non valutabile.

\* Analisi DFS e OS aggiornate al cut-off clinico del 26 gennaio 2024

ǂ Stratificato per stadio, sesso e istologia.

**Figura 3: Curva di Kaplan-Meier relativa alla sopravvivenza libera da malattia nella popolazione di pazienti affetti da tumori di stadio II-IIIA con espressione di PD-L1 ≥ 50% sulle TC e senza mutazioni di EGRF o riarrangiamenti di ALK (studio IMpower010)**

Immagine che contiene testo, diagramma, linea, Diagramma

Descrizione generata automaticamente

Il miglioramento in termini di DFS osservato nel braccio trattato con atezolizumab rispetto al braccio trattato con BSC è stato mostrato costantemente nella maggioranza dei sottogruppi predefiniti nella popolazione di pazienti affetti da tumori di stadio II-IIIA con espressione di PD-L1 ≥ 50% sulle TC e senza mutazioni di EGFR o riarrangiamenti di ALK, compresi i pazienti con NSCLC non squamoso (HR non stratificato di 0,40, IC al 95%: 0,23, 0,70; DFS mediana: NV *versus* 36,8 mesi) e quelli con NSCLC squamoso (HR non stratificato di 0,67, IC al 95%: 0,34, 1,32; DFS mediana non può essere stimata).

*Trattamento di prima linea del NSCLC in fase avanzata*

*Formulazione endovenosa*

*IMpower150 (GO29436): studio di fase III randomizzato su pazienti naïve alla chemioterapia affetti da NSCLC non squamoso metastatico in associazione con paclitaxel e carboplatino con o senza bevacizumab*

È stato condotto uno studio di fase III, in aperto, multicentrico, internazionale e randomizzato, IMpower150, per valutare l’efficacia e la sicurezza di atezolizumab in associazione con paclitaxel e carboplatino, con o senza bevacizumab, in pazienti naïve alla chemioterapia affetti da NSCLC non squamoso metastatico.

I pazienti sono stati esclusi se presentavano un’anamnesi positiva per malattia autoimmune, somministrazione di un vaccino vivo attenuato nei 28 giorni precedenti la randomizzazione, somministrazione di immunomodulatori sistemici nelle 4 settimane precedenti la randomizzazione o di immunosoppressori sistemici nelle 2 settimane precedenti la randomizzazione, metastasi dell’SNC attive o non trattate, chiara infiltrazione tumorale nei grossi vasi toracici o chiara cavitazione delle lesioni polmonari all’indagine di imaging. Le valutazioni tumorali sono state condotte ogni 6 settimane per le prime 48 settimane dopo il Giorno 1 del Ciclo 1 e successivamente ogni 9 settimane. I campioni tumorali sono stati valutati per l’espressione di PD-L1 sulle cellule tumorali (TC) e sulle cellule immunitarie infiltranti il tumore (IC). I risultati ottenuti sono stati usati per definire i sottogruppi di espressione di PD-L1 ai fini delle analisi riportate di seguito.

Nel complesso, 1 202 pazienti sono stati arruolati e randomizzati (1:1:1) a ricevere uno dei regimi terapeutici illustrati nella tabella 8. La randomizzazione è stata stratificata in funzione di sesso, presenza di metastasi epatiche ed espressione tumorale di PD-L1 sulle TC e sulle IC.

**Tabella 8: regimi terapeutici endovenosi (IMpower150)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Regime terapeutico** | **Induzione**  **(quattro o sei cicli di 21 giorni)** | **Mantenimento**  **(cicli di 21 giorni)** |
| A | Atezolizumaba (1 200 mg) + paclitaxel (200 mg/m2)b,c + carboplatinoc (AUC 6) | Atezolizumaba (1 200 mg) |
| B | Atezolizumaba (1 200 mg) + bevacizumabd (15 mg/kg p.c.) + paclitaxel (200 mg/m2)b,c + carboplatinoc (AUC 6) | Atezolizumaba (1 200 mg) + bevacizumabd (15 mg/kg p.c.) |
| C | Bevacizumabd (15 mg/kg p.c.) + paclitaxel (200 mg/m2)b,c + carboplatinoc (AUC 6) | Bevacizumabd (15 mg/kg p.c.) |

a Atezolizumab è stato somministrato fino alla perdita di beneficio clinico valutata dallo sperimentatore.

b La dose iniziale di paclitaxel nei pazienti di popolazione/etnia asiatica corrispondeva a 175 mg/m2 a causa del livello globale di tossicità ematologiche più elevato riscontrato nei pazienti provenienti dai paesi dell’Asia rispetto ai pazienti provenienti da altri paesi.

c Paclitaxel e carboplatino vengono somministrati fino al completamento di 4 o 6 cicli oppure fino a progressione della malattia o insorgenza di tossicità inaccettabile, a seconda di quale evento si verifichi per primo.

d. Bevacizumab viene somministrato fino a progressione della malattia o insorgenza di tossicità inaccettabile.

Le caratteristiche demografiche e della malattia al basale relative alla popolazione di studio erano equamente bilanciate tra i bracci di trattamento. L’età mediana era pari a 63 anni (range compreso tra 31 e 90 anni) e il 60% dei pazienti era di sesso maschile. La maggior parte dei pazienti era costituita da popolazione caucasica (82%). Circa il 10% dei pazienti presentava mutazioni note di EGFR, il 4% mostrava riarrangiamenti noti di ALK e il 14% manifestava metastasi epatiche al basale. Inoltre, i pazienti erano perlopiù fumatori o ex fumatori (80%). Il performance status basale secondo l’ECOG era pari a 0 (43%) o 1 (57%). Il 51% dei tumori dei pazienti presentava espressione di PD-L1 su ≥ 1% delle TC o ≥ 1% delle IC, mentre il 49% dei tumori dei pazienti presentava espressione di PD-L1 su < 1% delle TC e < 1% delle IC.

Al momento dell’analisi finale della PFS, i pazienti presentavano un tempo mediano di follow-up di 15,3 mesi. La popolazione ITT, compresi pazienti con mutazioni di EGFR o riarrangiamenti di ALK che dovevano essere stati precedentemente trattati con inibitori della tirosin-chinasi, ha dimostrato un miglioramento della PFS clinicamente rilevante nel Braccio B rispetto al Braccio C (HR pari a 0,61, IC al 95%: 0,52, 0,72; PFS mediana di 8,3 mesi contro 6,8 mesi).

Al momento dell’analisi *ad interim* della OS, i pazienti presentavano un tempo mediano di follow-up di 19,7 mesi. I principali risultati di quest’analisi e dell’analisi della PFS aggiornata nella popolazione ITT sono sintetizzati nelle tabelle 9 e 10. Nella figura 4 viene presentata la curva di Kaplan-Meier relativa alla OS nella popolazione ITT. La figura 5 riporta sinteticamente i risultati della OS nei sottogruppi ITT e PD-L1. Nelle figure 6 e 7 sono inoltre presentati i risultati della PFS aggiornata.

**Tabella 9: sintesi dell’efficacia aggiornata nella popolazione ITT (IMpower150)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Endpoint di efficacia** | **Braccio A**  **(atezolizumab + paclitaxel + carboplatino)** | **Braccio B**  **(atezolizumab + bevacizumab + paclitaxel + carboplatino)** | | | **Braccio C**  **(bevacizumab + paclitaxel + carboplatino)** |
| **Endpoint secondari#** |  |  | | |  |
| ***PFS valutata dallo sperimentatore (RECIST v1.1)\**** | n = 402 | n = 400 | | | n = 400 |
| N. di eventi (%) | 330 (82,1%) | 291 (72,8%) | | | 355 (88,8%) |
| Durata mediana della PFS (mesi) | 6,7 | 8,4 | | | 6,8 |
| IC al 95% | (5,7; 6,9) | (8,0; 9,9) | | | (6,0; 7,0) |
| *Hazard ratio* stratificato‡^ (IC al 95%)  Valore di p1,2 | 0,91 (0,78; 1,06)  0,2194 | | 0,59 (0,50; 0,69)  < 0,0001 | --- | |
| PFS a 12 mesi (%) | 24 | 38 | | | 20 |
| ***Analisi ad interim della OS\**** | n = 402 | n = 400 | | | n = 400 |
| N. di decessi (%)  Tempo mediano agli eventi (mesi)  IC al 95% | 206 (51,2%)  19,5  (16,3; 21,3) | 192 (48,0%)  19,8  (17,4; 24,2) | | | 230 (57,5%)  14,9  (13,4; 17,1) |
| *Hazard ratio* stratificato‡^ (IC al 95%)  Valore di p1,2 | 0,85 (0,71; 1,03)  0,0983 | 0,76 (0,63; 0,93)  0,006 | | | --- |
| OS a 6 mesi (%) | 84 | 85 | | | 81 |
| OS a 12 mesi (%) | 66 | 68 | | | 61 |
| ***Migliore risposta globale valutata dallo sperimentatore3\* (RECIST v.1.1)*** | n = 401 | n = 397 | | | n = 393 |
| N. di soggetti responsivi (%) | 163 (40,6%) | 224 (56,4%) | | | 158 (40,2%) |
| IC al 95% | (35,8; 45,6) | (51,4; 61,4) | | | (35,3; 45,2) |
| N. di risposte complete (%) | 8 (2,0%) | 11 (2,8%) | | | 3 (0,8%) |
| N. di risposte parziali (%) | 155 (38,7%) | 213 (53,7%) | | | 155 (39,4%) |
| ***DOR valutata dallo sperimentatore\* (RECIST v1.1)*** | n = 163 | n = 224 | | | n = 158 |
| Mediana in mesi | 8,3 | 11,5 | | | 6,0 |
| IC al 95% | (7,1; 11,8) | (8,9; 15,7) | | | (5,5; 6,9) |

**#**Gli endpoint primari di efficacia erano PFS e OS e sono stati analizzati nella popolazione ITT wild-type (WT), ossia escludendo i pazienti con mutazioni EGFR o riarrangiamenti ALK.

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

2A fini informativi; nella popolazione ITT, i confronti tra il Braccio B e il Braccio C e tra il Braccio A e il Braccio C non sono stati ancora formalmente testati secondo la gerarchia di analisi predefinita.

3 Migliore risposta globale per la risposta completa e parziale.

‡ Stratificato in funzione di sesso, presenza di metastasi epatiche ed espressione tumorale di PD-L1 sulle TC e sulle IC.

^Il Braccio C rappresenta il gruppo di confronto per tutti gli *hazard ratio*.

\*Analisi della PFS aggiornata e analisi *ad interim* della OS al *cut-off* clinico del 22 gennaio 2018.

PFS = sopravvivenza libera da progressione; RECIST = criteri di valutazione della risposta nei tumori solidi v1.1; IC = intervallo di confidenza; DOR = durata della risposta; OS = sopravvivenza globale.

**Tabella 10: sintesi dell’efficacia aggiornata relativamente a Braccio A *versus* Braccio B nella popolazione ITT (IMpower150)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Endpoint di efficacia** | **Braccio A**  **(atezolizumab + paclitaxel + carboplatino)** | **Braccio B**  **(atezolizumab + bevacizumab + paclitaxel + carboplatino)** |
| ***PFS valutata dallo sperimentatore (RECIST v1.1)\**** | n = 402 | n = 400 |
| N. di eventi (%) | 330 (82,1%) | 291 (72,8%) |
| Durata mediana della PFS (mesi) | 6,7 | 8,4 |
| IC al 95% | (5,7; 6,9) | (8,0; 9,9) |
| *Hazard ratio* stratificato‡^ (IC al 95%)  Valore di p1,2 | 0,67 (0,57, 0,79)  < 0,0001 | |
| ***Analisi ad interim della OS\**** | n = 402 | n = 400 |
| N. di decessi (%)  Tempo mediano agli eventi (mesi)  IC al 95% | 206 (51,2%)  19,5  (16,3; 21,3) | 192 (48,0%)  19,8  (17,4; 24,2) |
| *Hazard ratio* stratificato‡^ (IC al 95%)  Valore di p1,2 | 0,90 (0,74; 1,10)  0,3000 | |

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

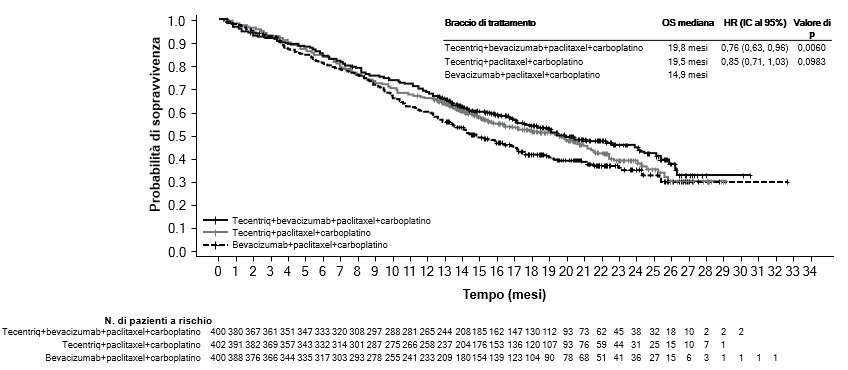
2 A fini informativi; nella popolazione ITT, i confronti tra il Braccio A e il Braccio B non sono stati inclusi nella gerarchia di analisi predefinita.

‡ Stratificato in funzione di sesso, presenza di metastasi epatiche ed espressione di PD-L1 sulle TC e sulle IC.

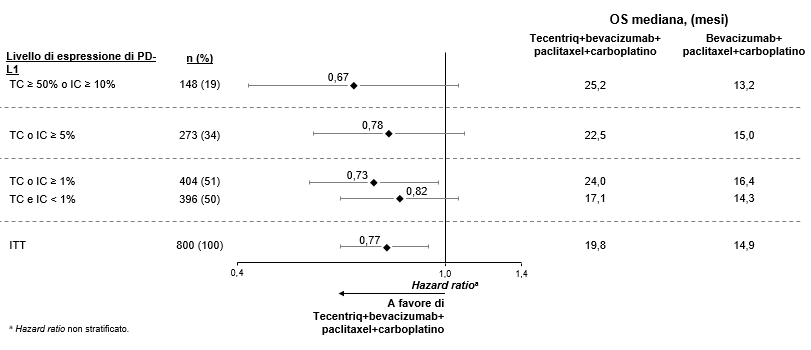
\* Analisi della PFS aggiornata e analisi *ad interim* della OS al *cut-off* clinico del 22 gennaio 2018.

^ Il Braccio A rappresenta il gruppo di confronto per tutti gli *hazard ratio*.

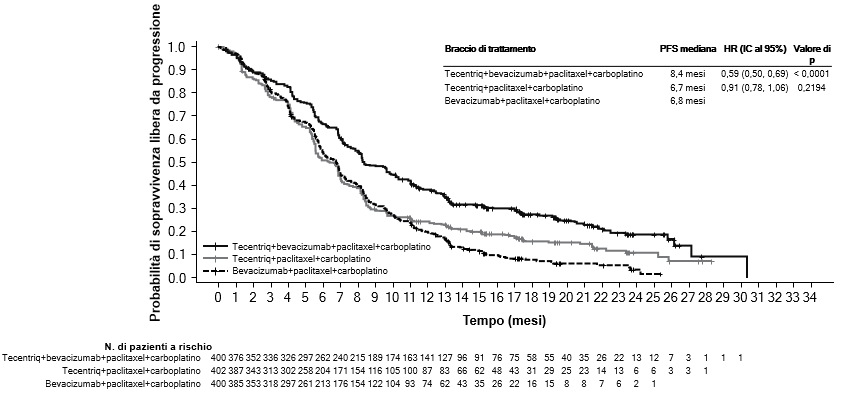
**Figura 4: curva di Kaplan-Meier della sopravvivenza globale nella popolazione ITT (IMpower150)**



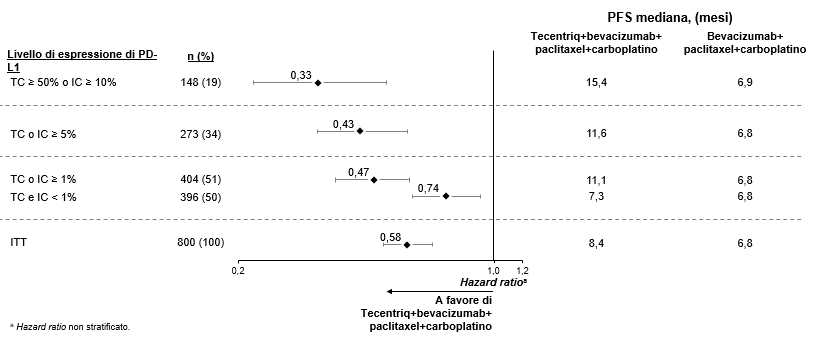
**Figura 5: *forest plot* della sopravvivenza globale in funzione dell’espressione di PD-L1 nella popolazione ITT, Braccio B *versus* C (IMpower150)**



**Figura 6: curva di Kaplan-Meier della PFS nella popolazione ITT (IMpower150)**



**Figura 7: *forest plot* della sopravvivenza libera da progressione in funzione dell’espressione di PD-L1 nella popolazione ITT, Braccio B *versus* C (IMpower150)**



Nel Braccio B rispetto al Braccio C, le analisi di sottogruppo predefinite tratte dall’analisi *ad interim* della OS hanno evidenziato un miglioramento della OS nei pazienti con mutazioni di EGFR o riarrangiamenti di ALK (hazard ratio [HR] di 0,54, 95% IC: 0,29; 1.03; OS mediana non raggiunta vs. 17,5 mesi), e metastasi epatiche (HR di 0,52, 95% IC: 0,33; 0,82; OS mediana 13,3 vs. 9.4 mesi). Sono stati dimostrati miglioramenti della PFS anche nei pazienti con mutazioni di EGFR o riarrangiamenti di ALK (HR di 0,55; 95% IC: 0,35; 0,87; PFS mediana 10,0 vs. 6,1 mesi) e metastasi epatiche (HR di 0,41, 95% IC: 0,26; 0,62; PFS mediana 8,2 vs. 5,4 mesi). I risultati di OS sono stati simili rispettivamente nei sottogruppi di pazienti di età < 65 e ≥ 65 anni. I dati relativi ai pazienti di età ≥ 75 anni sono troppo limitati per trarre conclusioni su questa popolazione. Non è stata pianificata alcuna analisi statistica formale per le varie analisi di sottogruppo.

*IMpower130 (GO29537): studio di fase III randomizzato in pazienti naïve alla chemioterapia affetti da NSCLC non squamoso metastatico, in associazione con nab*-*paclitaxel e carboplatino*

È stato condotto uno studio di fase III, in aperto e randomizzato, GO29537 (IMpower130), per valutare l’efficacia e la sicurezza di atezolizumab in associazione con nab-paclitaxel e carboplatino in pazienti naïve alla chemioterapia affetti da NSCLC non squamoso metastatico. I pazienti con mutazioni di EGFR o riarrangiamenti di ALK dovevano essere stati precedentemente trattati con inibitori della tirosin-chinasi.

I pazienti sono stati stadiati in base al manuale dell’American Joint Committee on Cancer (AJCC), 7° edizione. I pazienti sono stati esclusi se presentavano un’anamnesi positiva per malattia autoimmune, somministrazione di un vaccino vivo attenuato nei 28 giorni precedenti la randomizzazione, somministrazione di immunostimolanti nelle 4 settimane precedenti la randomizzazione o immunosoppressori sistemici nelle 2 settimane precedenti la randomizzazione, e metastasi del SNC attive o non trattate. I pazienti sottoposti a precedente trattamento con agonisti di CD137 o terapie che bloccano i *checkpoint* immunitari (anticorpi terapeutici anti-PD-1 e anti-PD-L1) non sono stati ritenuti idonei. È stato tuttavia ammesso l’arruolamento di pazienti sottoposti a precedente trattamento con anticorpi anti-CTLA-4, purché l’ultima dose fosse stata somministrata almeno 6 settimane prima della randomizzazione e in assenza di anamnesi positiva per eventi avversi immuno-mediati severi derivanti da anticorpi anti-CTLA-4 (gradi NCI-CTCAE 3 e 4). Le valutazioni tumorali sono state condotte ogni 6 settimane per le prime 48 settimane dopo il Ciclo 1 e successivamente ogni 9 settimane. I campioni tumorali sono stati valutati per l’espressione di PD-L1 sulle cellule tumorali (TC) e sulle cellule immunitarie infiltranti il tumore (IC). I risultati ottenuti sono stati usati per definire i sottogruppi di espressione di PD-L1 ai fini delle analisi descritte di seguito.

I pazienti, compresi quelli con mutazioni di EGFR o riarrangiamenti di ALK, sono stati arruolati e randomizzati in rapporto 2:1 a ricevere uno dei regimi terapeutici illustrati nella tabella 11. La randomizzazione è stata stratificata in funzione di sesso, presenza di metastasi epatiche ed espressione di PD-L1 sulle TC e sulle IC. I pazienti sottoposti al regime di trattamento B sono potuti passare al trattamento con atezolizumab in monoterapia, dopo la progressione della malattia.

**Tabella 11: regimi terapeutici endovenosi (IMpower130)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Regime  terapeutico** | | **Induzione  (quattro o sei cicli di 21 giorni)** | **Mantenimento  (cicli di 21 giorni)** |
| A | Atezolizumab (1 200 mg)a + nab-paclitaxel (100 mg/m2)b,c + carboplatino (AUC 6)c | | Atezolizumab (1 200 mg)a |
| B | Nab-paclitaxel (100 mg/m2)b,c + carboplatino (AUC 6)c | | Migliore terapia di supporto o pemetrexed |

a Atezolizumab è somministrato fino alla perdita di beneficio clinico in base alla valutazione dello sperimentatore.

b Nab-paclitaxel è somministrato i giorni 1, 8 e 15 di ogni ciclo.

c Nab-paclitaxel e carboplatino sono somministrati fino al completamento di 4-6 cicli oppure fino a progressione della malattia o insorgenza di tossicità inaccettabile, a seconda di quale evento si verifichi per primo.

Le caratteristiche demografiche e basali della malattia relative alla popolazione di studio definita come popolazione ITT-WT (n = 679) erano equamente bilanciate tra i bracci di trattamento. L’età mediana era pari a 64 anni (range compreso tra 18 e 86 anni). La maggior parte dei pazienti era di sesso maschile (59%) e costituita da popolazione caucasica (90%). Il 14,7% dei pazienti presentava metastasi epatiche al basale e i pazienti erano perlopiù fumatori o ex fumatori (90%). La maggior parte dei pazienti presentava un performance status basale secondo l’ECOG pari a 1 (59%) ed espressione di PD-L1 < 1% (52% circa). Dei 107 pazienti del braccio B che hanno ottenuto come risposta stabilizzazione di malattia, risposta parziale o risposta completa dopo la terapia di induzione, 40 hanno ricevuto pemetrexed come terapia di mantenimento.

L’analisi primaria è stata condotta su tutti i pazienti, esclusi quelli con mutazioni di EGFR o riarrangiamenti di ALK, definiti come popolazione ITT-WT (n = 679). I pazienti presentavano un tempo mediano di follow-up per la sopravvivenza di 18,6 mesi e hanno evidenziato un miglioramento della OS e della PFS con atezolizumab, nab-paclitaxel e carboplatino rispetto al braccio di controllo. I principali risultati sono sintetizzati nella tabella 12 e le curve di Kaplan-Meier relative alla OS e alla PFS sono presentate rispettivamente nelle figure 8 e 10. I risultati esplorativi di OS e PFS in funzione dell’espressione di PD-L1 sono riassunti nelle figure 9 e 11 rispettivamente. I pazienti con metastasi epatiche non hanno evidenziato un miglioramento della PSF o della OS con atezolizumab, nab-paclitaxel e carboplatino rispetto a nab-paclitaxel e carboplatino (HR di 0,93, intervallo di confidenza al 95%: 0,59; 1,47 per la PSF e HR di 1,04, intervallo di confidenza al 95%: 0,63; 1,72 per la OS, rispettivamente).

Il 59% dei pazienti nel braccio nab-paclitaxel e carboplatino è stato sottoposto a immunoterapia oncologica dopo progressione della malattia, compreso atezolizumab come trattamento *crossover* (41% di tutti i pazienti), contro il 7,3% dei pazienti nel braccio atezolizumab, nab-paclitaxel e carboplatino.

In un’analisi esplorativa con follow-up a più lungo termine (mediana: 24,1 mesi), la OS mediana per entrambi i bracci di trattamento restava invariata rispetto all’analisi primaria, con HR=0,82 (intervallo di confidenza al 95%: 0,67; 1,01).

**Tabella 12: sintesi dei risultati di efficacia emersi dallo studio IMpower130 nella popolazione dell’analisi primaria (popolazione ITT-WT)**

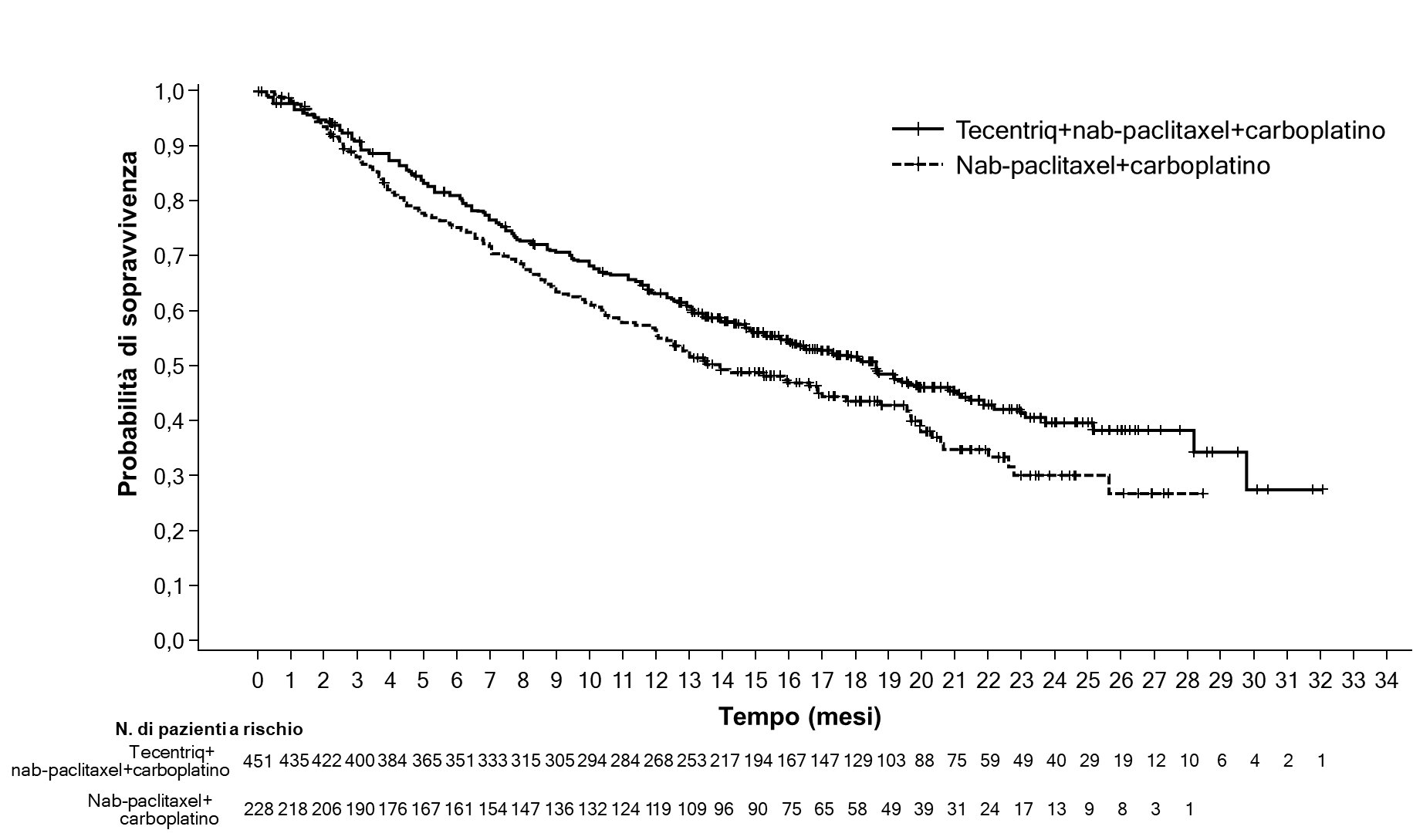
|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Endpoint di efficacia** | **Braccio A**  **Atezolizumab + nab**-**paclitaxel + carboplatino** | **Braccio B**  **Nab**-**paclitaxel + carboplatino** |
| **Endpoint coprimari** |  |  |
| ***OS*** | n = 451 | n = 228 |
| N. di decessi (%) | 226 (50,1%) | 131 (57,5%) |
| Tempo mediano agli eventi (mesi) | 18,6 | 13,9 |
| Intervallo di confidenza al 95% | (16,0; 21,2) | (12,0; 18,7) |
| *Hazard ratio* stratificato‡ (intervallo di confidenza al 95%) | 0,79 (0,64; 0,98) | |
| Valore di p | 0,033 | |
| OS a 12 mesi (%) | 63 | 56 |
| ***PFS valutata dallo sperimentatore (RECIST v1.1)*** | n = 451 | n = 228 |
| N. di eventi (%) | 347 (76,9%) | 198 (86,8%) |
| Durata mediana della PFS (mesi) | 7,0 | 5,5 |
| Intervallo di confidenza al 95% | (6,2; 7,3) | (4,4; 5,9) |
| *Hazard ratio* stratificato‡ (intervallo di confidenza al 95%) | 0,64 (0,54; 0,77) | |
| Valore di p | < 0,0001 | |
| PFS a 12 mesi (%) | 29% | 14% |
| **Altri endpoint** |  |  |
| ***ORR valutato dallo sperimentatore (RECIST v1.1)^*** | n = 447 | n = 226 |
| N. di soggetti responsivi confermati (%) | 220 (49,2%) | 72 (31,9%) |
| Intervallo di confidenza al 95% | (44,5; 54,0) | (25,8; 38,4) |
| N. di risposte complete (%) | 11 (2,5%) | 3 (1,3%) |
| N. di risposte parziali (%) | 209 (46,8%) | 69 (30,5%) |
| ***DOR confermata valutata dallo sperimentatore (RECIST v1.1)^*** | n = 220 | n = 72 |
| Mediana in mesi | 8,4 | 6,1 |
| Intervallo di confidenza al 95% | (6,9; 11,8) | (5,5; 7,9) |

‡ Stratificato in funzione di sesso ed espressione di PD-L1 sulle TC e sulle IC.

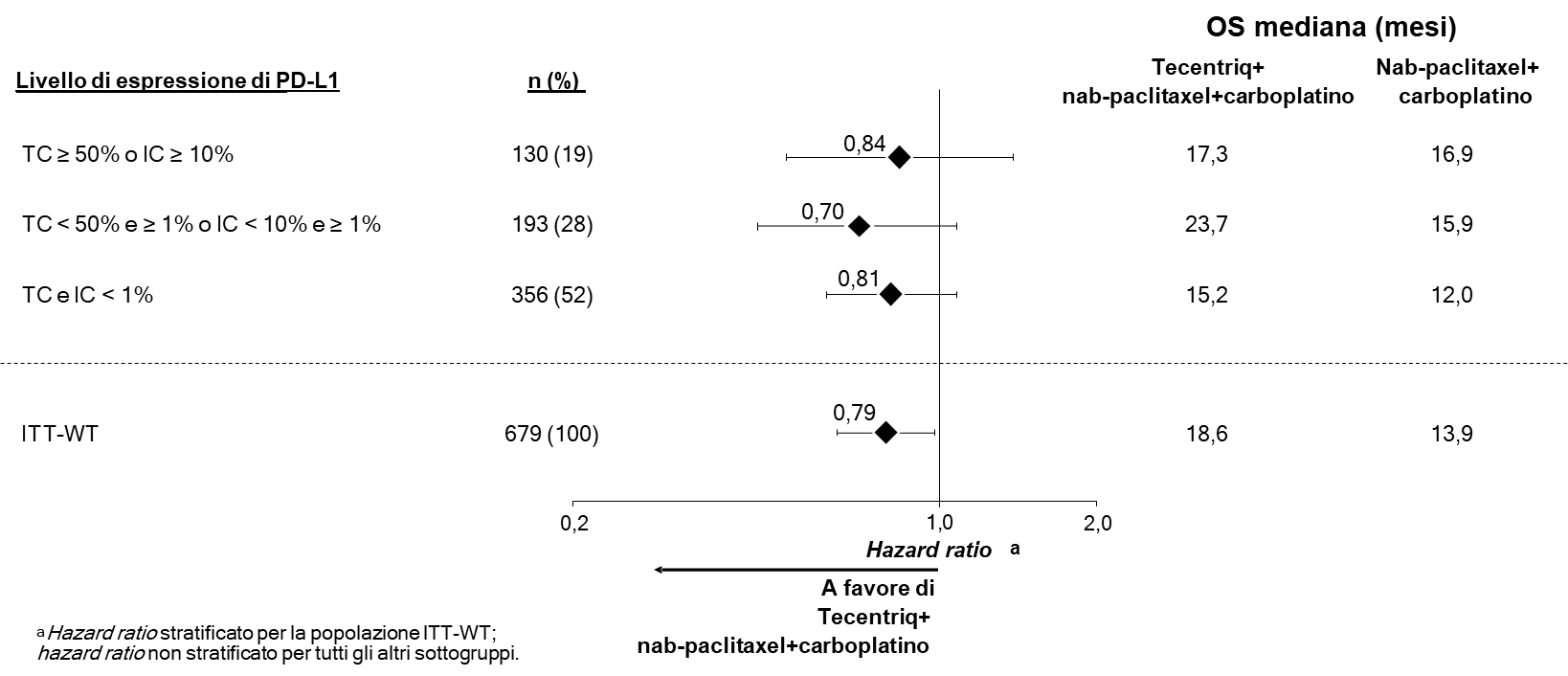
^ORR e DOR confermate sono endpoint esplorativi.

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

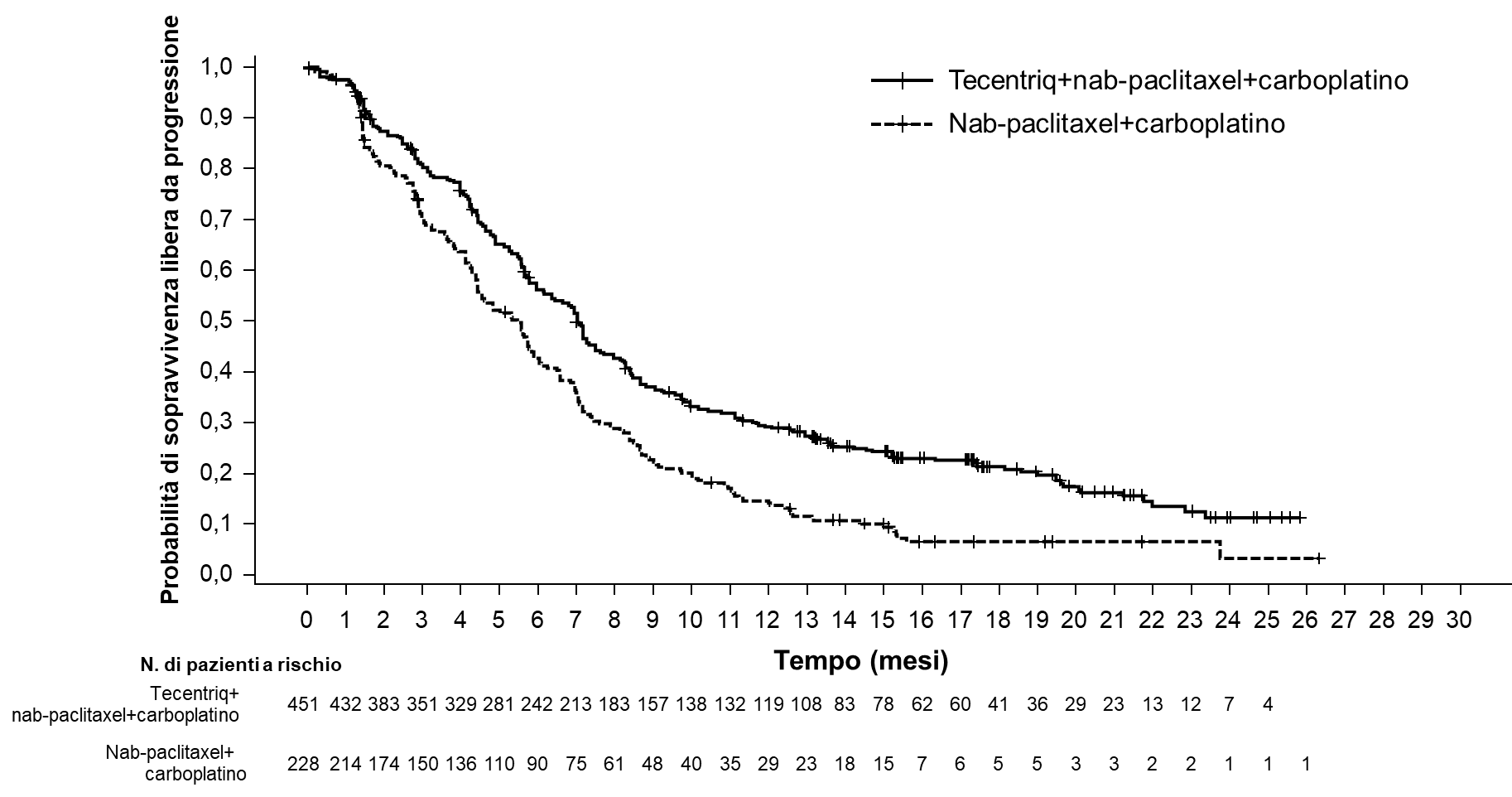
**Figura 8: curve di Kaplan-Meier relative alla sopravvivenza globale (IMpower130)**



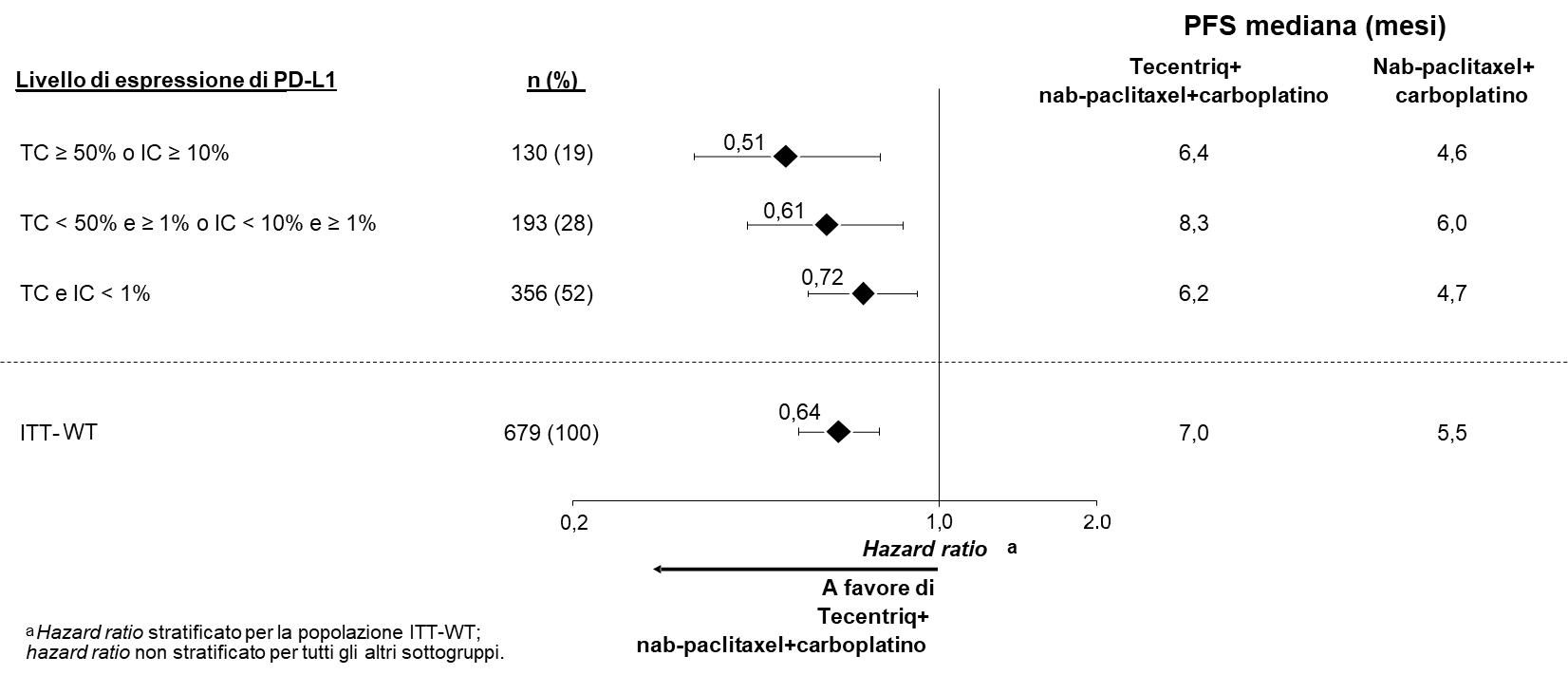
**Figura 9: *forest plot* relativo alla sopravvivenza globale in funzione dell’espressione di PD**-**L1 (IMpower130)**



**Figura 10: curve di Kaplan-Meier relative alla sopravvivenza libera da progressione (IMpower130)**



**Figura 11: *forest plot* relativo alla sopravvivenza libera da progressione in funzione dell’espressione di PD**-**L1 (IMpower130)**



*IMpower110 (GO29431): studio clinico randomizzato di fase III in pazienti affetti da NSCLC metastatico non precedentemente trattati con chemioterapia*

È stato condotto uno studio di fase III, in aperto, multicentrico e randomizzato, denominato IMpower110, volto a valutare l’efficacia e la sicurezza di atezolizumab in pazienti affetti da NSCLC metastatico non precedentemente trattati con chemioterapia. In base alle valutazioni eseguite con il saggio VENTANA PD-L1 (SP142), i pazienti presentavano un’espressione di PD-L1 ≥ 1% sulle TC (≥ 1% delle cellule tumorali positive alla colorazione per PD-L1) oppure ≥ 1% sulle IC (cellule immunitarie infiltranti il tumore positive alla colorazione per PD-L1 ≥ 1% dell’area tumorale).

Nel complesso, 572 pazienti sono stati randomizzati (1:1) al trattamento con atezolizumab (Braccio A) o alla chemioterapia (Braccio B). Atezolizumab è stato somministrato a una dose fissa di 1 200 mg mediante infusione endovenosa ogni 3 settimane fino alla perdita di beneficio clinico in base alla valutazione dello sperimentatore o all’insorgenza di tossicità inaccettabile. I regimi chemioterapici sono illustrati nella tabella 13. La randomizzazione è stata stratificata in funzione del sesso, del performance status secondo l’ECOG, dell’istologia e dell’espressione tumorale di PD-L1 sulle TC e sulle IC.

**Tabella 13: regimi chemioterapici per via endovenosa (IMpower110)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Regime terapeutico** | **Induzione**  **(quattro o sei cicli da 21 giorni)** | **Mantenimento**  **(cicli da 21 giorni)** |
| B (non squamoso) | Cisplatinoa (75 mg/m²) + pemetrexeda (500 mg/m²) oppure carboplatinoa (AUC 6) + pemetrexeda (500 mg/m²) | Pemetrexedb,d (500 mg/m²) |
| B (squamoso) | Cisplatinoa (75 mg/m²) + gemcitabinaa,c (1 250 mg/m2) oppure carboplatinoa (AUC 5) + gemcitabinaa,c (1 000 mg/m2) | Migliore terapia di supporto (BSC)d |

a Somministrazione di cisplatino, carboplatino, pemetrexed e gemcitabina fino al completamento di 4 o 6 cicli, alla progressione della malattia o all’insorgenza di tossicità inaccettabile.

b Somministrazione di pemetrexed come regime di mantenimento ogni 21 giorni fino alla progressione della malattia o all’insorgenza di tossicità inaccettabile.

c Somministrazione di gemcitabina i giorni 1 e 8 di ogni ciclo.

d Il crossover dal braccio di controllo (chemioterapia a base di platino) al braccio trattato con atezolizumab (Braccio A) non era consentito.

Sono stati esclusi dallo studio i pazienti che presentavano anamnesi positiva per malattia autoimmune, vaccinazione con un vaccino vivo attenuato nei 28 giorni precedenti la randomizzazione, somministrazione di immunostimolatori nelle 4 settimane precedenti la randomizzazione o immunosoppressori sistemici rispettivamente nelle 2 settimane precedenti la randomizzazione, metastasi attive o non trattate a carico del SNC. Le valutazioni tumorali sono state condotte ogni 6 settimane per le prime 48 settimane dopo il Giorno 1 del Ciclo 1 e, successivamente, ogni 9 settimane.

Le caratteristiche demografiche e basali della malattia nei pazienti con espressione di PD-L1 ≥ 1% sulle TC o ≥ 1% sulle IC che non presentavano mutazioni di EGFR o riarrangiamenti di ALK (n=554) erano equamente bilanciate tra i bracci di trattamento. L’età mediana era di 64,5 anni (range: 30-87) e il 70% dei pazienti era di sesso maschile. La maggior parte dei pazienti era costituita da popolazione caucasica (84%) e asiatica (14%). I pazienti erano perlopiù fumatori o ex fumatori (87%) e il performance status basale secondo ECOG era pari a 0 (36%) o 1 (64%). Nel complesso, il 69% e il 31% dei pazienti presentava un’istologia rispettivamente non squamosa e squamosa. Le caratteristiche demografiche e basali della malattia nei pazienti con espressione elevata di PD-L1 (≥ 50% sulle TC o ≥ 10% sulle IC) che non presentavano mutazioni di EGFR o riarrangiamenti di ALK (n=205) erano generalmente rappresentative della popolazione dello studio più ampia ed equamente bilanciate tra i bracci di trattamento.

L’endpoint primario era la OS. Al momento dell’analisi *ad interim* della OS, i pazienti con espressione elevata di PD-L1 senza mutazioni di EGFR o riarrangiamenti di ALK (n=205) randomizzati al trattamento con atezolizumab (Braccio A) mostravano un miglioramento statisticamente significativo della OS rispetto ai pazienti randomizzati alla chemioterapia (Braccio B) (HR pari a 0,59; intervallo di confidenza al 95%: 0,40; 0,89; OS mediana di 20,2 mesi *versus* 13,1 mesi), con valore bilaterale di p uguale a 0,0106. I pazienti con espressione elevata di PD-L1 presentavano un tempo mediano di follow-up per la sopravvivenza di 15,7 mesi.

In un’analisi esplorativa della OS con un follow-up più lungo (mediana: 31,3 mesi) per questi pazienti, la OS mediana per il braccio trattato con atezolizumab è risultata invariata rispetto all’analisi primaria *ad interim* della OS (20,2 mesi) e si è attestata a 14,7 mesi per il braccio trattato con chemioterapia (HR pari a 0,76; intervallo di confidenza al 95%: 0,54; 1,09). Nella tabella 14 sono esposti in sintesi i principali risultati emersi dall’analisi esplorativa. Nelle figure 12 e 13 sono presentate le curve di Kaplan-Meier relative alla OS e alla PFS nei pazienti con espressione elevata di PD-L1. La percentuale di pazienti andati incontro a decesso entro i primi 2,5 mesi è risultata maggiore nel braccio trattato con atezolizumab (16/107; 15,0%) rispetto al braccio trattato con chemioterapia (10/98; 10,2%). Non è stato possibile identificare fattori specifici associati ai decessi prematuri.

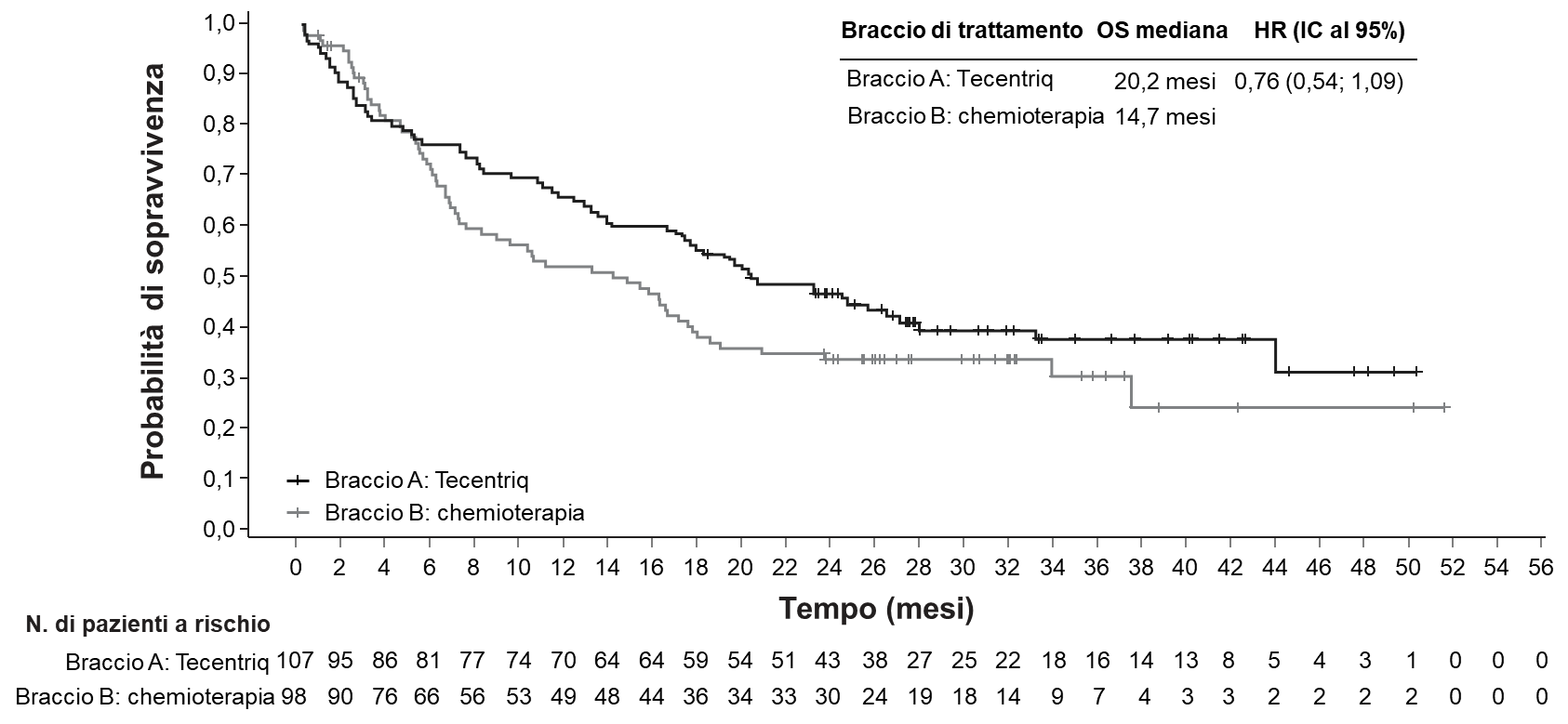
**Tabella 14: sintesi dell’efficacia nei pazienti con espressione elevata di PD-L1, ≥ 50% sulle TC o ≥ 10% sulle IC (IMpower110)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Endpoint di efficacia** | **Braccio A**  (Atezolizumab) | | **Braccio B**  (Chemioterapia) |
| ***Endpoint primario*** |  | |  |
| ***OS*** | n = 107 | | n = 98 |
| N. di decessi (%) | 64 (59,8%) | | 64 (65,3%) |
| Tempo mediano agli eventi (mesi) | 20,2 | | 14,7 |
| IC al 95% | (17,2; 27,9) | | (7,4; 17,7) |
| *Hazard ratio* stratificato‡ (IC al 95%) | 0,76 (0,54; 1,09) | | |
| OS a 12 mesi (%) | 66,1 | | 52,3 |
| ***Endpoint secondari*** |  | |  |
| ***PFS valutata dallo sperimentatore (RECIST v1.1****)* | n = 107 | | n = 98 |
| N. di eventi (%) | 82 (76,6%) | | 87 (88,8%) |
| Durata mediana della PFS (mesi) | 8,2 | | 5,0 |
| IC al 95% | (6,8; 11,4) | | (4,2; 5,7) |
| *Hazard ratio* stratificato‡ (IC al 95%) | 0,59 (0,43; 0,81) | | |
| PFS a 12 mesi (%) | 39,2 | 19,2 | |
| ***ORR valutato dallo sperimentatore (RECIST v1.1)*** | n = 107 | | n = 98 |
| N. di pazienti responsivi (%) | 43 (40,2%) | | 28 (28,6%) |
| IC al 95% | (30,8; 50,1) | | (19,9; 38,6) |
| N. di pazienti con risposta completa (%) | 1 (0,9%) | | 2 (2,0%) |
| N. di pazienti con risposta parziale (%) | 42 (39,3%) | | 26 (26,5%) |
| ***DOR valutata dallo sperimentatore (RECIST v1.1)*** | n = 43 | | n = 28 |
| Mediana in mesi | 38,9 | | 8,3 |
| IC al 95% | (16,1; NV) | | (5,6; 11,0) |

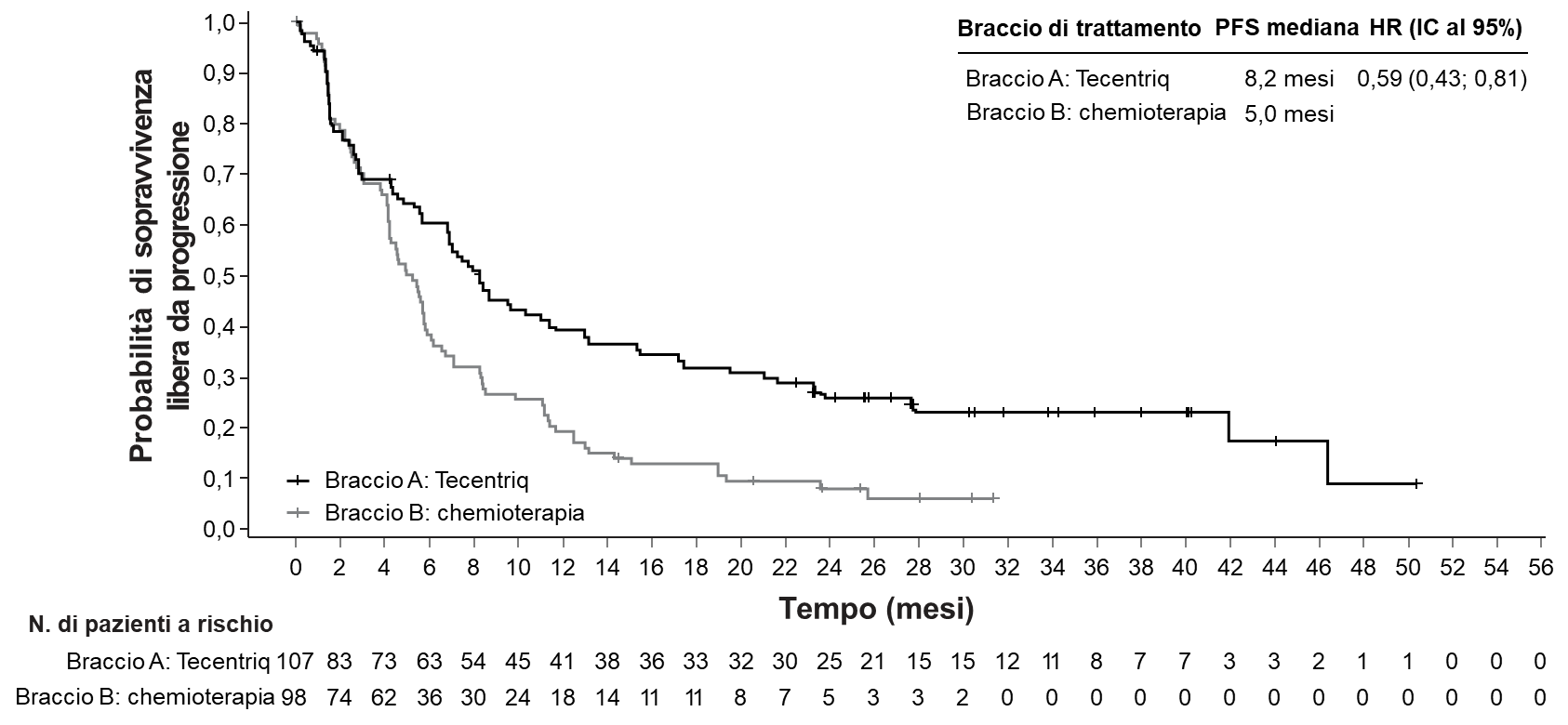
‡ Stratificato in funzione di sesso e performance status secondo l’ECOG (0 *versus* 1).

PFS = sopravvivenza libera da progressione; RECIST = criteri di valutazione della risposta nei tumori solidi, versione 1.1; IC = intervallo di confidenza; ORR = tasso di risposta obiettiva; DOR = durata della risposta; OS = sopravvivenza globale; NV = non valutabile.

**Figura 12: curva di Kaplan-Meier della sopravvivenza globale nei pazienti con espressione elevata di PD-L1, ≥** **50% sulle TC o ≥** **10% sulle IC (IMpower110)**

****

**Figura 13: curva di Kaplan-Meier della sopravvivenza libera da progressione nei pazienti con espressione elevata di PD-L1, ovvero ≥** **50% sulle TC o ≥** **10% sulle IC (IMpower110)**

****

Il miglioramento della OS osservato nel braccio trattato con atezolizumab rispetto al braccio trattato con chemioterapia è stato mostrato costantemente nei vari sottogruppi di pazienti con espressione elevata di PD-L1, compresi quelli affetti da NSCLC non squamoso (*hazard ratio* [HR] pari a 0,62; intervallo di confidenza al 95%: 0,40; 0,96; OS mediana di 20,2 mesi *versus* 10,5 mesi) e quelli affetti da NSCLC squamoso (HR pari a 0,56; intervallo di confidenza al 95%: 0,23; 1,37; OS mediana non raggiunta *versus* 15,3 mesi). I dati relativi ai pazienti di età ≥ 75 anni e ai pazienti senza storia di tabagismo sono troppo limitati per trarre conclusioni su questi sottogruppi.

*IPSOS (MO29872): studio clinico randomizzato di fase III in pazienti affetti da NSCLC localmente avanzato inoperabile o metastatico che non hanno ricevuto un trattamento per la patologia e sono ritenuti non idonei alla chemioterapia a base di platino*

È stato condotto uno studio di fase III, in aperto, randomizzato e controllato, denominato MO29872 (IPSOS), volto a valutare l’efficacia e la sicurezza di atezolizumab rispetto a un regime monochemioterapico (vinorelbina o gemcitabina a scelta dello sperimentatore) in pazienti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) avanzato o recidivante (stadio IIIB [secondo il sistema di stadiazione AJCC, settima edizione] non assoggettabile a trattamento multimodale) o metastatico (stadio IV), che non avevano ricevuto un trattamento per la patologia ed erano ritenuti non idonei alla chemioterapia a base di platino.

I pazienti non idonei a ricevere chemioterapia a base di platino che rientrano nell’indicazione terapeutica sono definiti in base ai seguenti criteri di selezione: età > 80 anni, oppure con performance status secondo ECOG pari a 3 o con un performance status secondo ECOG pari a 2 in presenza di comorbilità significative, oppure di età avanzata (≥70 anni) in associazione con comorbilità significative. Le comorbilità significative si correlano a patologie cardiache, patologie del sistema nervoso, disturbi psichiatrici, patologie vascolari, patologie renali, disturbi del metabolismo e della nutrizione o patologie polmonari che costituiscano una controindicazione al trattamento con una terapia a base di platino secondo la valutazione del medico curante.

Sono stati esclusi dallo studio i pazienti di età inferiore a 70 anni che presentavano un performance status secondo ECOG pari a 0 o 1, i pazienti con metastasi al sistema nervoso centrale attive o non trattate, i pazienti sottoposti alla somministrazione di un vaccino vivo attenuato e/o di immunostimolanti sistemici o immunosoppressori sistemici nelle 4 settimane precedenti la randomizzazione. Sono stati esclusi dallo studio anche i pazienti che presentavano mutazioni di EGFR o riarrangiamenti di ALK. L’eleggibilità dei pazienti allo studio era indipendente dall’espressione tumorale di PD-L1.

I pazienti sono stati randomizzati in un rapporto 2:1 a ricevere atezolizumab (Braccio A) o chemioterapia (Braccio B). Atezolizumab è stato somministrato a una dose fissa di 1 200 mg mediante infusione endovenosa ogni 3 settimane. I regimi chemioterapici sono illustrati nella tabella 15. Il trattamento è stato somministrato fino a progressione della malattia in base ai criteri RECIST v1.1 o fino a insorgenza di tossicità inaccettabile. I fattori di stratificazione alla randomizzazione erano istologia del tumore (squamoso/non squamoso), espressione di PD-L1 (stato di espressione di PD-L1 misurato mediante immunoistochimica utilizzando il saggio VENTANA PD-L1 [SP142]: TC3 o IC3 *versus* TC0/1/2 e IC0/1/2 *versus* non noto) e presenza di metastasi cerebrali (sì/no).

**Tabella 15: regimi terapeutici (IPSOS)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Regime terapeutico** | |  |
| A | Atezolizumab 1 200 mg mediante infusione endovenosa il Giorno 1 di ogni ciclo da 21 giorni. | |
| B | Vinorelbina: infusione endovenosa alla dose di 25-30 mg/m2 oppure per via orale alla dose di 60-80 mg/m2 i Giorni 1 e 8 di ogni ciclo da 21 giorni oppure i Giorni 1, 8 e 15 di ogni ciclo da 28 giorni oppure somministrazione settimanale, oppure  Gemcitabina: infusione endovenosa alla dose di 1 000-1 250 mg/m2 i Giorni 1 e 8 di ogni ciclo da 21 giorni oppure i Giorni 1, 8 e 15 di ogni ciclo da 28 giorni. | |

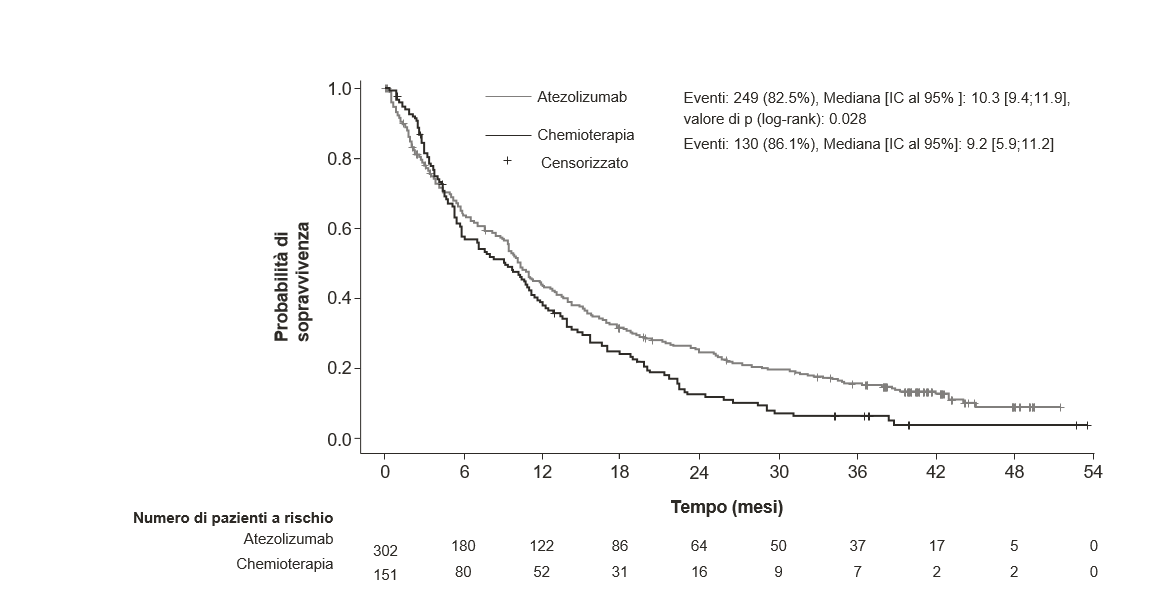
Nello studio sono stati arruolati complessivamente 453 pazienti (popolazione *Intention-To-Treat*, ITT). La popolazione era composta prevalentemente da pazienti di etnia caucasica (65,8%) e sesso maschile (72,4%). L’età mediana dei pazienti era di 75 anni e il 72,8% dei pazienti aveva un’età pari o superiore a 70 anni. L’1,5%, il 15,0%, il 75,9% e il 7,5% dei pazienti presentava un performance status secondo ECOG rispettivamente pari a 0, 1, 2 e 3. Nel complesso, il 13,7% dei pazienti era affetto da una malattia di stadio IIIB non assoggettabile a trattamento multimodale e l’86,3% da una malattia di stadio IV. In base alle valutazioni eseguite con il saggio VENTANA PD-L1 (SP263), il 46,8%, il 28,7% e il 16,6% dei pazienti presentava tumori con un’espressione di PD-L1 sulle cellule tumorali (TC) rispettivamente < 1%, compresa tra l’1% e il 49%, e ≥ 50%, mentre per il 7,9% dei pazienti lo stato di espressione di PD-L1 è risultato non noto.

L’endpoint primario dello studio era la sopravvivenza globale (OS). Al momento dell’analisi finale della OS il follow-up mediano si attestava a 41,0 mesi. I risultati di efficacia sono presentati nella tabella 16 e nella figura 14.

**Tabella 16: sintesi dei risultati di efficacia nei pazienti con NSCLC non idonei a ricevere chemioterapia a base di platino (IPSOS)**

| **Endpoint di efficacia** | **Atezolizumab**  **(n = 302)** | **Chemioterapia**  **(n = 151)** | |
| --- | --- | --- | --- |
| ***Endpoint primario*** | | | |
| ***OS*** | | | |
| N. di eventi (%) | 249 (82,5%) | 130 (86,1%) | |
| Tempo mediano agli eventi (mesi) (IC al 95%) | 10,3 (9,4; 11,9) | 9,2 (5,9; 11,2) | |
| *Hazard ratio* stratificato (IC al 95%) ǂ | 0,78 (0,63; 0,97) | | |
| *Valore di p (Log-rank stratificato)* | p= 0,028 | | |
| ***Endpoint secondari*** | | | |
| ***PFS valutata dallo sperimentatore (RECIST v1.1)*** | | | |
| N. di eventi (%) | 276 (91,4% | | 138 (91,4%) |
| Durata mediana della PFS (mesi) (IC al 95%) | 4,2 (3,7; 5,5) | | 4,0 (2,9; 5,4) |
| *Hazard ratio* stratificato (IC al 95%) ǂ | 0,87 (0,70; 1,07) | | |
| ***ORR (RECIST v1.1)*** |  | |  |
| N. di soggetti responsivi confermati (%) | 51 (16,9%) | | 12 (7,9%) |
| ***DOR (RECIST v1.1)*** |  | |  |
| Mediana in mesi (IC al 95%) | 14,0 (8,1; 20,3) | | 7,8 (4,8; 9,7) |
| DOR = durata della risposta; IC = intervallo di confidenza; ORR = tasso di risposta obiettiva; OS = sopravvivenza globale; PFS = sopravvivenza libera da progressione; RECIST = criteri di valutazione della risposta nei tumori solidi v1.1.  ǂ Stima dell’*hazard ratio* e IC al 95% ricavati da un modello di Cox avente come covariata il gruppo di trattamento. Per l'analisi stratificata, il sottotipo istologico, lo stato IHC PD-L1 e le metastasi cerebrali (sì/no) sono stati aggiunti come fattori di stratificazione. | | | |

**Figura 14: curve di Kaplan-Meier relative alla sopravvivenza globale nei pazienti con NSCLC non idonei a ricevere chemioterapia a base di platino (IPSOS)**

****

*Trattamento di seconda linea del NSCLC*

*Formulazione sottocutanea*

*IMscin001 (BP40657): studio clinico randomizzato di fase Ib/III in pazienti affetti da NSCLC localmente avanzato o metastatico pretrattati con chemioterapia a base di platino*

È stato condotto uno studio di fase Ib/III, in aperto, multicentrico, internazionale e randomizzato, denominato BP40657 (IMscin001), volto a valutare la farmacocinetica, l’efficacia e la sicurezza di Tecentriq per via sottocutanea rispetto ad atezolizumab per via endovenosa in pazienti affetti da NSCLC localmente avanzato o metastatico, che non sono stati sottoposti a immunoterapia oncologica e che hanno registrato un fallimento alla precedente terapia a base di platino. Il disegno dello studio IMscin001 era finalizzato a dimostrare la non inferiorità della concentrazione minima (Ctrough) di atezolizumab nel siero al ciclo 1 (ossia ciclo 2 pre-dose) e dell’AUC da 0 a 21 giorni di atezolizumab per via sottocutanea al ciclo 1 prevista dal modello rispetto a quelle di ad atezolizumab per via endovenosa (endpoint coprimario). Gli endpoint secondari comprendevano efficacia [PFS, ORR, OS, DOR], e sicurezza.

Complessivamente, nella Parte 2 dello studio (fase III) 371 pazienti sono stati arruolati e randomizzati 2:1 a ricevere 1 875 mg di Tecentriq per via sottocutanea ogni 3 settimane oppure 1 200 mg di atezolizumab per via endovenosa ogni 3 settimane. Non era consentita alcuna riduzione della dose.

Sono stati esclusi dallo studio i pazienti che presentavano anamnesi positiva per malattia autoimmune, metastasi cerebrali attive o corticosteroidi-dipendenti, che erano stati sottoposti a vaccinazione con un vaccino vivo attenuato nelle 4 settimane precedenti la randomizzazione, che erano stati sottoposti a somministrazione di immunostimolatori o immunosoppressori sistemici rispettivamente nelle 4 settimane e nelle 2 settimane precedenti la randomizzazione.

L’età mediana era di 64 anni (range compreso tra 27 e 85 anni) e il 69% dei pazienti era di sesso maschile. La maggior parte dei pazienti era costituita da popolazione caucasica (67%). Circa due terzi (65%) dei pazienti presentavano una malattia a istologia non squamosa, il 5% presentava mutazione nota di EGFR (recettore del fattore di crescita dell’epidermide), il 2% presentava riarrangiamenti noti del gene ALK (chinasi del linfoma anaplastico), il 40% presentava positività per PD-L1 (≥1% sulle TC e/o ≥1% sulle IC), il 16% presentava metastasi non attive a carico del sistema nervoso centrale al basale, il 26% e il 74% presentavano un performance status secondo ECOG rispettivamente pari a 0 e 1. I pazienti erano per lo più fumatori o ex fumatori (70%). L’80% dei pazienti era stato sottoposto a un solo precedente regime terapeutico.

Al momento dell’analisi primaria il follow-up mediano per la sopravvivenza si attestava a 4,7 mesi e i risultati riguardanti l’OS erano immaturi. Nel braccio Tecentriq per via sottocutanea e nel braccio atezolizumab per via endovenosa sono stati registrati rispettivamente 86 (35%) e 37 (30%) decessi. Un’analisi post hoc aggiornata è stata condotta 9 mesi dopo l’analisi primaria, con una durata mediana del follow-up per la sopravvivenza pari a 9,5 mesi. Nella tabella 17 di seguito riportata sono esposti in sintesi i risultati di efficacia emersi dalle analisi aggiornate.

**Tabella 17: sintesi delle analisi di efficacia aggiornate (IMscin001)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Endpoint di efficacia** | **Tecentriq per via sottocutanea.** | **Tecentriq per via endovenosa** |
| ***ORR valutato dallo sperimentatore (RECIST v1.1)\**** | n = 245 | n = 124 |
| N. di soggetti responsivi confermati (%) | 27 (11,0%) | 13 (10,5%) |
| Intervallo di confidenza al 95% | (7,39; 15,63) | (5,70; 17,26) |
| ***PFS valutata dallo sperimentatore (RECIST v1.1)\**** | n = 247 | n = 124 |
| N. di eventi (%) | 219 (88,7%) | 107 (86,3%) |
| Mediana (mesi) (intervallo di confidenza al 95%) | 2,8 (2,7; 4,1) | 2,9 (1,8; 4,2) |
| **OS\*** | n = 247 | n = 124 |
| N. di eventi (%) | 144 (58,3%) | 79 (63,7%) |
| Mediana (mesi) (intervallo di confidenza al 95%) | 10,7 (8,5; 13,8) | 10,1 (7,5; 12,1) |

ORR = tasso di risposta obiettiva; PFS = sopravvivenza libera da progressione; OS = sopravvivenza globale; RECIST = criteri di valutazione della risposta nei tumori solidi, versione 1.1

\* Analisi descrittive

*Formulazione endovenosa*

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

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

Nel complesso sono stati arruolati 1 225 pazienti e, in base al piano di analisi, i primi 850 pazienti randomizzati sono stati inclusi nell’analisi primaria di efficacia. La randomizzazione è stata stratificata in funzione dello stato di espressione di PD-L1 sulle IC, del numero di precedenti regimi chemioterapici e dell’istologia. I pazienti sono stati randomizzati (1:1) al trattamento con atezolizumab o docetaxel.

Atezolizumab è stato somministrato a una dose fissa di 1 200 mg mediante infusione endovenosa ogni 3 settimane. Non è stata ammessa alcuna riduzione della dose. I pazienti sono stati trattati fino alla perdita di beneficio clinico in base alla valutazione dello sperimentatore. Docetaxel è stato somministrato a una dose di 75 mg/m2 mediante infusione endovenosa il giorno 1 di ogni ciclo di 3 settimane, fino alla progressione della malattia. Per tutti i pazienti trattati, la durata mediana del trattamento si è attestata a 2,1 mesi nel braccio docetaxel e a 3,4 mesi nel braccio atezolizumab.

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

L’endpoint primario di efficacia era la OS. Nella tabella 18 sono esposti in sintesi i principali risultati di questo studio, con un follow-up mediano per la sopravvivenza di 21 mesi. Nella figura 15 vengono presentate le curve di Kaplan-Meier relative alla OS nella popolazione *intention-to-treat* (ITT). La figura 16 riporta sinteticamente i risultati della OS nei sottogruppi ITT e PD-L1 ed evidenzia il beneficio in termini di OS apportato da atezolizumab in tutti i sottogruppi, compresi quelli con espressione di PD-L1 < 1% sulle TC e sulle IC.

**Tabella 18: sintesi dell’efficacia nella popolazione (*all comers*)\* dell’analisi primaria (OAK)**

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

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

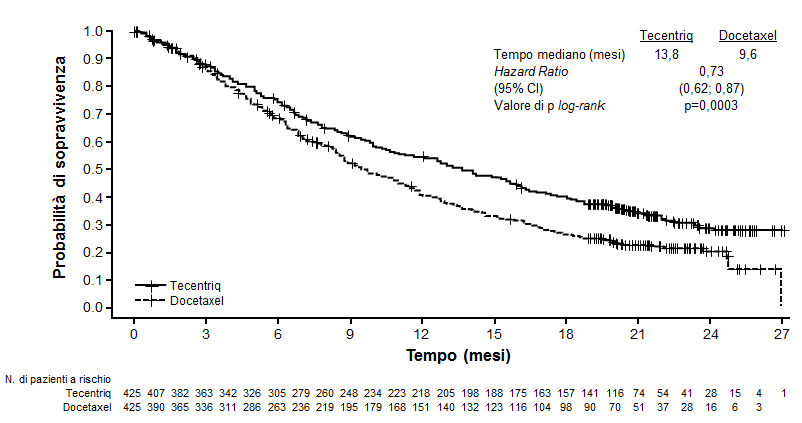
\* L’espressione “*all comers*” si riferisce alla popolazione dell’analisi primaria costituita dai primi 850 soggetti randomizzati.

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

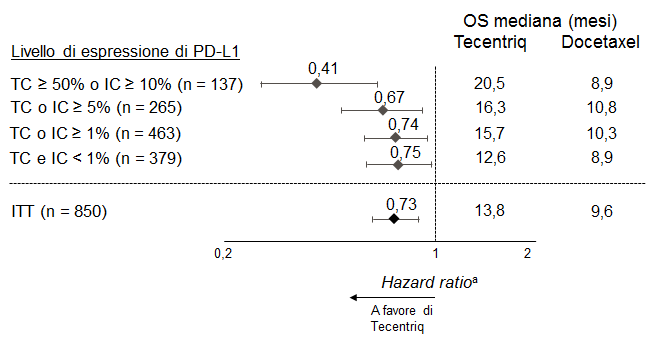
\*\* In base al *log-rank test* stratificato.

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

**Figura 15: curva di Kaplan-Meier relativa alla sopravvivenza globale nella popolazione dell’analisi primaria (*all comers*) (OAK)**

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

**Figura 16: *forest plot* della sopravvivenza globale in funzione dell’espressione di PD-L1 nella popolazione dell’analisi primaria (OAK)**



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

Con atezolizumab è stato osservato un miglioramento della OS rispetto a docetaxel sia nei pazienti affetti da NSCLC non squamoso (*hazard ratio* [HR] pari a 0,73, intervallo di confidenza al 95%: 0,60; 0,89; OS mediana di 15,6 *versus* 11,2 mesi rispettivamente con atezolizumab e docetaxel) sia in quelli affetti da NSCLC squamoso (HR pari a 0,73, intervallo di confidenza al 95%: 0,54; 0,98; OS mediana di 8,9 *versus* 7,7 mesi rispettivamente con atezolizumab e docetaxel). Il miglioramento della OS osservato è stato dimostrato costantemente nei vari sottogruppi di pazienti, compresi quelli con metastasi cerebrali al basale (HR pari a 0,54, intervallo di confidenza al 95%: 0,31; 0,94; OS mediana di 20,1 *versus* 11,9 mesi rispettivamente con atezolizumab e docetaxel) e senza nessuna storia di tabagismo (HR pari a 0,71, intervallo di confidenza al 95%: 0,47; 1,08; OS mediana di 16,3 *versus* 12,6 mesi rispettivamente con atezolizumab e docetaxel). I pazienti con mutazioni di EGFR non hanno tuttavia evidenziato alcun miglioramento della OS con atezolizumab rispetto a docetaxel (HR pari a 1,24, intervallo di confidenza al 95%: 0,71; 2,18; OS mediana di 10,5 *versus* 16,2 mesi rispettivamente con atezolizumab e docetaxel).

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

Questi risultati devono essere interpretati con cautela per via del disegno in aperto dello studio.

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

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

*Carcinoma polmonare a piccole cellule*

*Formulazione endovenosa*

*IMpower133 (GO30081): sperimentazione randomizzata di fase I/III su atezolizumab in associazione con carboplatino ed etoposide in pazienti con SCLC in stadio esteso naïve alla chemioterapia*

È stato condotto uno studio di fase I/III, randomizzato, multicentrico, in doppio cieco e controllato con placebo, denominato IMpower133, per valutare l’efficacia e la sicurezza di atezolizumab in associazione con carboplatino ed etoposide in pazienti con ES-SCLC naïve alla chemioterapia

I pazienti sono stati esclusi se presentavano metastasi dell’SNC attive o non trattate, un’anamnesi positiva per malattia autoimmune, somministrazione di un vaccino vivo attenuato nelle 4 settimane precedenti la randomizzazione o somministrazione di immunosoppressori sistemici nella settimana precedente la randomizzazione. Le valutazioni tumorali sono state condotte ogni 6 settimane per le prime 48 settimane dopo il Giorno 1 del Ciclo 1 e successivamente ogni 9 settimane. I pazienti che rispettavano i criteri definiti e che hanno acconsentito a essere trattati dopo la progressione della malattia sono stati sottoposti a valutazioni tumorali ogni 6 settimane fino all’interruzione del trattamento.

Nel complesso, 403 pazienti sono stati arruolati e randomizzati (1:1) a ricevere uno dei regimi terapeutici illustrati nella tabella 19. La randomizzazione è stata stratificata in funzione di sesso, performance status secondo l’ECOG e presenza di metastasi cerebrali.

**Tabella 19: regimi terapeutici endovenosi (IMpower133)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Regime terapeutico** | | **Induzione  (quattro cicli di 21 giorni)** | **Mantenimento  (cicli di 21 giorni)** |
| A | atezolizumab (1 200 mg)a + carboplatino (AUC 5)b + etoposide (100 mg/m2)b,c | | atezolizumab (1 200 mg)a |
| B | placebo + carboplatino (AUC 5)b + etoposide (100 mg/m2)b,c | | placebo |

a Atezolizumab è stato somministrato fino alla perdita di beneficio clinico in base alla valutazione dello sperimentatore.

b Carboplatino ed etoposide sono stati somministrati fino al completamento di 4 cicli oppure fino a progressione della malattia o insorgenza di tossicità inaccettabile, a seconda dell’evento verificatosi per primo.

c Etoposide è stata somministrata i giorni 1, 2 e 3 di ogni ciclo.

Le caratteristiche demografiche e quelle basali della malattia, relative alla popolazione in studio, erano equamente bilanciate tra i bracci di trattamento. L’età mediana era pari a 64 anni (range: 26-90 anni), con il 10% dei pazienti di età ≥ 75 anni. La maggior parte dei pazienti era di sesso maschile (65%), era costituita da popolazione caucasica (80%) e il 9% presentava metastasi cerebrali. I pazienti erano perlopiù fumatori o ex fumatori (97%). Il performance status basale secondo l’ECOG era pari a 0 (35%) o 1 (65%).

Al momento dell’analisi primaria, i pazienti presentavano un tempo mediano di follow-up per la sopravvivenza di 13,9 mesi. Con atezolizumab in associazione con carboplatino ed etoposide è stato osservato un miglioramento statisticamente significativo della OS rispetto al braccio di controllo (HR pari a 0,70, IC al 95%: 0,54; 0,91; OS mediana di 12,3 mesi *versus* 10,3 mesi). Nell’analisi finale esplorativa della OS con un follow-up prolungato (mediana: 22,9 mesi), la OS mediana di entrambi i bracci è risultata invariata rispetto all’analisi primaria *ad interim* della OS. I risultati relativi a PFS, ORR e DOR tratti dall’analisi primaria e i risultati tratti dall’analisi finale esplorativa della OS sono sintetizzati nella tabella 20. Nelle figure 17 e 18 vengono presentate le curve di Kaplan-Meier relative alla OS e alla PFS. I dati nei pazienti con metastasi cerebrali sono troppo limitati per trarre conclusioni su questa popolazione.

**Tabella 20: sintesi dell’efficacia (IMpower133)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Principali endpoint di efficacia** | **Braccio A**  (atezolizumab + carboplatino + etoposide) | | **Braccio B**  (placebo + carboplatino + etoposide) |
| ***Endpoint coprimari*** |  | |  |
| ***Analisi della OS\**** | n = 201 | | n = 202 |
| N. di decessi (%) | 142 (70,6%) | | 160 (79,2%) |
| Tempo mediano agli eventi (mesi) | 12,3 | | 10,3 |
| Intervallo di confidenza al 95% | (10,8; 15,8) | | (9,3; 11,3) |
| *Hazard ratio* stratificato‡ (intervallo di confidenza al 95%) | 0,76 (0,60; 0,95) | | |
| Valore di p | 0,0154\*\*\* | | |
| OS a 12 mesi (%) | 51,9 | | 39,0 |
| ***PFS valutata dallo sperimentatore (RECIST v1.1)\*\**** | n = 201 | | n = 202 |
| N. di eventi (%) | 171 (85,1%) | | 189 (93,6%) |
| Durata mediana della PFS (mesi) | 5,2 | | 4,3 |
| Intervallo di confidenza al 95% | (4,4; 5,6) | | (4,2; 4,5) |
| *Hazard ratio* stratificato‡ (intervallo di confidenza al 95%) | 0,77 (0,62; 0,96) | | |
| Valore di p | 0,0170 | | |
| PFS a 6 mesi (%)  PFS a 12 mesi (%) | 30,9  12,6 | 22,4  5,4 | |
| ***Altri endpoint*** |  | |  |
| ***ORR valutato dallo sperimentatore (RECIST v1.1)\*\* ^*** | n = 201 | | n = 202 |
| N. di soggetti responsivi (%) | 121 (60,2%) | | 130 (64,4%) |
| Intervallo di confidenza al 95% | (53,1; 67,0) | | (57,3; 71,0) |
| N. di risposte complete (%) | 5 (2,5%) | | 2 (1,0%) |
| N. di risposte parziali (%) | 116 (57,7%) | | 128 (63,4%) |
| ***DOR valutata dallo sperimentatore (RECIST v1.1)\*\* ^*** | n = 121 | | n = 130 |
| Mediana in mesi | 4,2 | | 3,9 |
| Intervallo di confidenza al 95% | (4,1; 4,5) | | (3,1; 4,2) |

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

‡ Stratificato in funzione di sesso e performance status secondo l’ECOG.

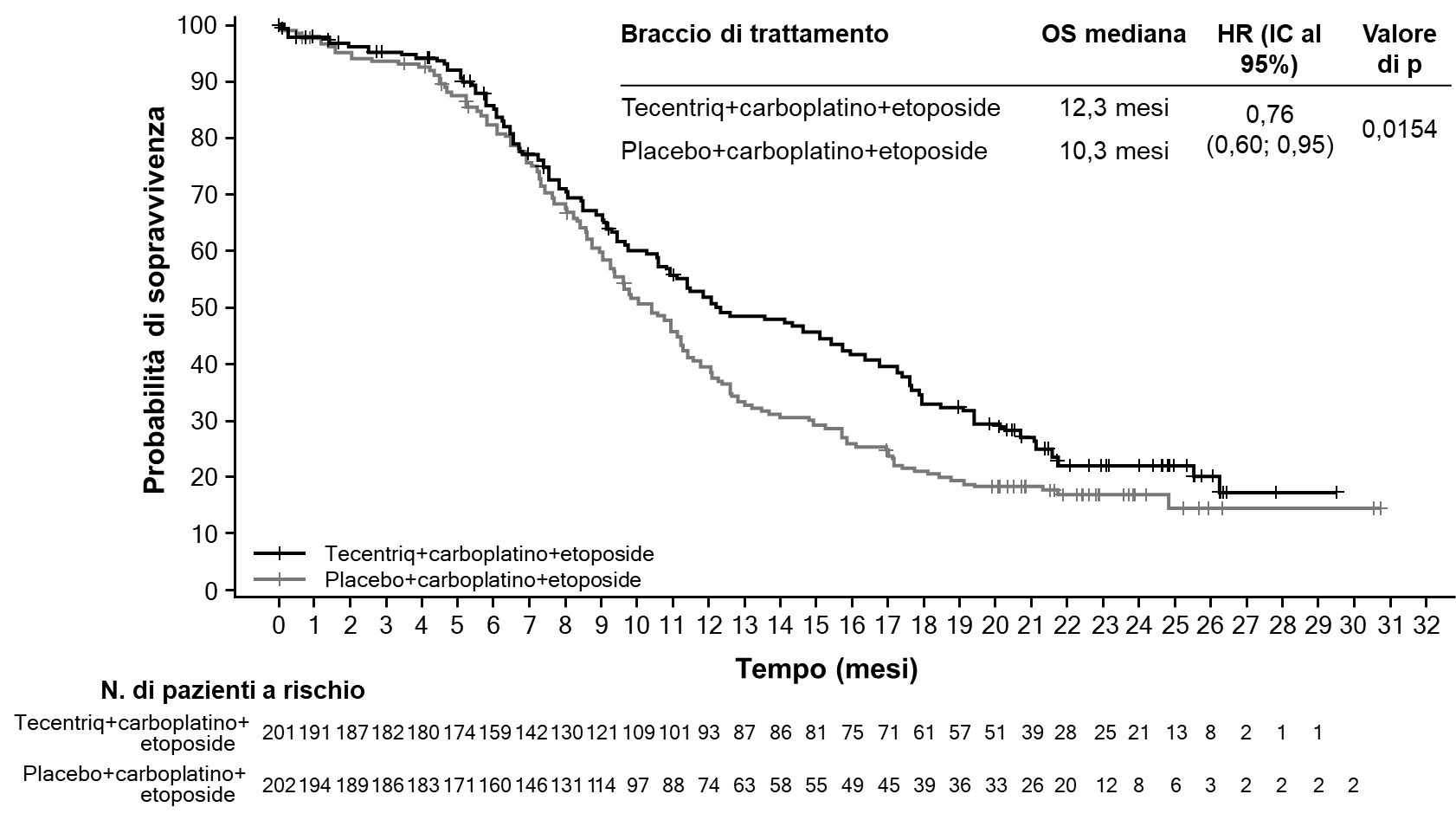
\* Analisi finale esplorativa della OS al *cut-off* clinico del 24 gennaio 2019.

\*\* Analisi di PFS, ORR e DOR al *cut-off* clinico del 24 aprile 2018.

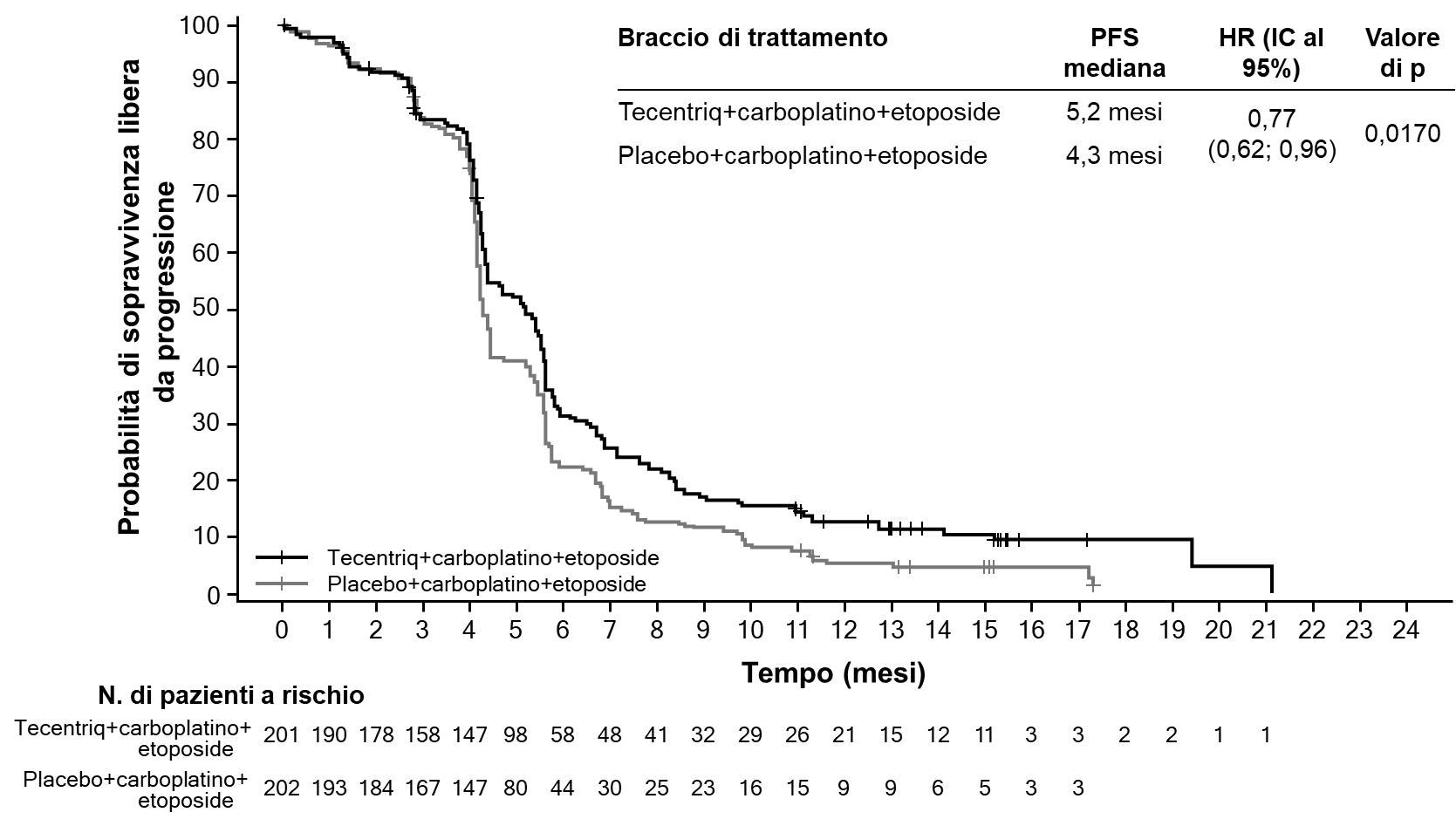
\*\*\* A soli fini descrittivi.

^ORR e DOR confermati sono endpoint esplorativi.

**Figura 17: curva di Kaplan-Meier relativa alla sopravvivenza globale (IMpower133)**



**Figura 18: curva di Kaplan-Meier relativa alla sopravvivenza libera da progressione (IMpower133)**

****

*Carcinoma mammario triplo negativo*

*Formulazione endovenosa*

*IMpassion130 (WO29522): studio clinico randomizzato di fase III in pazienti con TNBC localmente avanzato o metastatico non precedentemente trattati per la malattia metastatica*

È stato condotto uno studio di fase III, in doppio cieco, a due bracci, multicentrico, internazionale, randomizzato e controllato con placebo, denominato IMpassion130, per valutare l’efficacia e la sicurezza di atezolizumab in associazione con nab-paclitaxel in pazienti con TNBC non resecabile localmente avanzato o metastatico non sottoposti a precedente chemioterapia per malattia metastatica. I pazienti dovevano essere idonei al trattamento con un taxano in monoterapia (ossia assenza di progressione clinica rapida, metastasi viscerali potenzialmente letali o necessità di rapido controllo dei sintomi e/o della malattia) e sono stati esclusi nei seguenti casi: precedente chemioterapia nel contesto neoadiuvante o adiuvante negli ultimi 12 mesi; anamnesi positiva per malattia autoimmune; somministrazione di un vaccino vivo attenuato nelle 4 settimane precedenti la randomizzazione; somministrazione di immunostimolanti sistemici nelle 4 settimane o immunosoppressori sistemici nelle 2 settimane precedenti la randomizzazione; presenza di metastasi cerebrali non trattate, sintomatiche o corticosteroidi-dipendenti. Le valutazioni tumorali sono state condotte ogni 8 settimane (± 1 settimana) per i primi 12 mesi dopo il giorno 1 del Ciclo 1 e successivamente ogni 12 settimane (± 1 settimana).

Nel complesso sono stati arruolati 902 pazienti, stratificati in funzione della presenza di metastasi epatiche, del precedente trattamento con un taxano e dello stato di espressione di PD-L1 sulle cellule immunitarie infiltranti il tumore (*tumor-infiltrating immune cells*, IC) (cellule immunitarie infiltranti il tumore [IC] colorate per PD-L1 < 1% dell’area tumorale *versus* ≥ 1% dell’area tumorale) valutato con il saggio VENTANA PD-L1 (SP142).

I pazienti sono stati randomizzati al trattamento con atezolizumab 840 mg o placebo somministrato mediante infusione endovenosa nei giorni 1 e 15 di ogni ciclo di 28 giorni + nab-paclitaxel (100 mg/m2) somministrato mediante infusione endovenosa nei giorni 1, 8 e 15 di ogni ciclo di 28 giorni. La terapia è stata somministrata fino alla progressione radiografica della malattia secondo i criteri di valutazione della risposta nei tumori solidi (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST) v1.1 o all’insorgenza di tossicità inaccettabile. Il trattamento con atezolizumab poteva essere continuato quando nab-paclitaxel era interrotto a causa dell’insorgenza di tossicità inaccettabile. Il numero mediano di cicli di trattamento è stato 7 per atezolizumab e 6 per nab-paclitaxel in ciascun braccio di trattamento.

Le caratteristiche demografiche e basali della malattia relative alla popolazione di studio erano equamente bilanciate tra i bracci di trattamento. I pazienti erano perlopiù di sesso femminile (99,6%), per il 67,5% caucasici e per il 17,8% asiatici. L’età mediana si è attestata a 55 anni (range: 20-86). Il performance status basale secondo l’ECOG era pari a 0 (58,4%) o 1 (41,3%). Nel complesso, il 41% dei pazienti arruolati presentava un’espressione di PD-L1 ≥ 1%, mentre il 27% manifestava metastasi epatiche e il 7% metastasi cerebrali asintomatiche al basale. Circa la metà dei pazienti aveva ricevuto un taxano (51%) o un’antraciclina (54%) nel contesto (neo)adiuvante. Le caratteristiche demografiche e basali della malattia tumorale nei pazienti con espressione di PD-L1 ≥ 1% erano generalmente rappresentative della popolazione dello studio più ampia.

Gli endpoint coprimari di efficacia includevano la sopravvivenza libera da progressione (progression free survival, PFS) valutata dallo sperimentatore nella popolazione intent-to-treat (ITT) e nei pazienti con espressione di PD-L1 ≥ 1% secondo i criteri RECIST v1.1, nonché la sopravvivenza globale (overall survival, OS) nella popolazione ITT e nei pazienti con espressione di PD-L1 ≥ 1%. Gli endpoint secondari di efficacia includevano il tasso di risposta obiettiva (objective response rate, ORR) e la durata della risposta (duration of response, DOR) secondo i criteri RECIST v1.1.

I risultati dello studio IMpassion130 relativi a PFS, ORR e DOR nei pazienti con espressione di PD-L1 ≥ 1% al tempo dell’analisi finale di PFS, sottoposti a un follow-up mediano per la sopravvivenza di 13 mesi sono sintetizzati nella tabella 21, mentre nella figura 19 sono riportate le curve di Kaplan-Meier della PFS. I pazienti con espressione di PD-L1 < 1% non hanno evidenziato miglioramenti della PFS con l’aggiunta di atezolizumab a nab-paclitaxel (hazard ratio [HR] pari a 0,94, intervallo di confidenza al 95%: 0,78; 1,13).

L’analisi finale di OS è stata condotta in pazienti con espressione di PD-L1 ≥1% con un follow-up mediano di 19,12 mesi. I risultati di OS sono presentati nella tabella 21, mentre le curve di Kaplan-Meier sono riportate nella figura 20. I pazienti con espressione di PD-L1 < 1% non hanno evidenziato miglioramenti di OS con l’aggiunta di atezolizumab a nab-paclitaxel (HR pari a 1,02, intervallo di confidenza al 95%: 0,84; 1,24).

Una analisi di sottogruppo esplorativa è stata condotta nei pazienti con espressione di PD-L1 ≥ 1%, esplorando il trattamento (neo)adiuvante precedente, mutazioni BRCA1/2 e metastasi cerebrali asintomatiche al basale.

Nei pazienti che avevano ricevuto un precedente trattamento (neo)adiuvante (n=242), l’HR era 0,79 per l’analisi primaria (finale) di PFS e 0,77 per l’analisi finale di OS mentre nei pazienti che non avevano ricevuto un precedente trattamento (neo)adiuvante (n=127), l’HR era 0,44 per l’analisi primaria (finale) di PFS e 0,54 per l’analisi finale di OS.

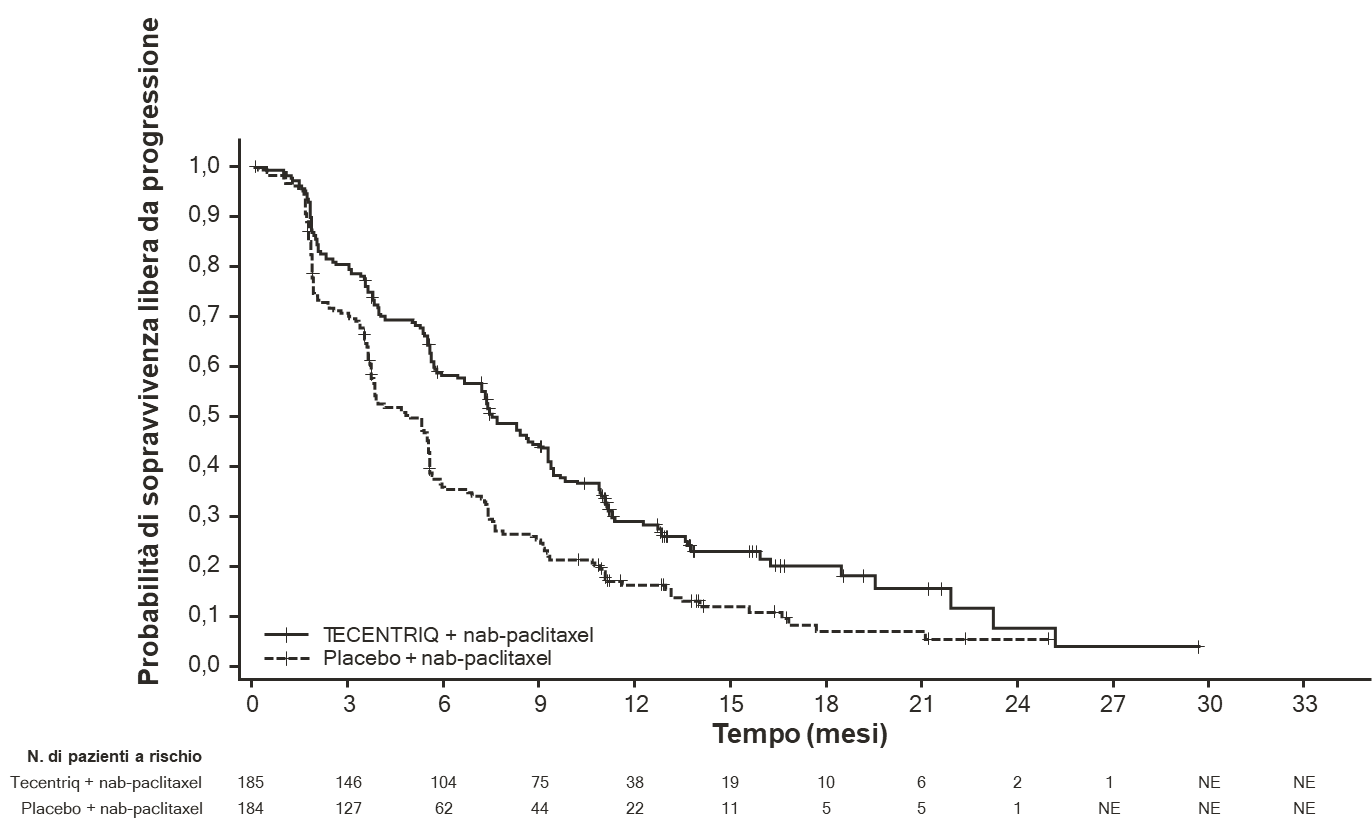
Nello studio IMpassion130, dei 614 pazienti valutati, 89 (15%) erano portatori di mutazioni patogene di BRCA1/2. Dal sottogruppo PD-L1+/ BRCA1/2 mutati, 19 pazienti hanno ricevuto atezolizumab più nab-paclitaxel e 26 placebo più nab-paclitaxel. Sulla base delle analisi esplorative e riconoscendo la ridotta dimensione del campione, la presenza di mutazioni BRCA1/2 non sembra avere un impatto sul beneficio clinico in termini di PFS di atezolizumab e nab-paclitaxel.

Non c’era evidenza di efficacia in pazienti con metastasi cerebrali asintomatiche al basale, sebbene il numero di pazienti trattati fosse piccolo; la PFS mediana era di 2,2 mesi nel braccio atezolizumab più nab-paclitaxel (n=15) rispetto a 5,6 mesi nel braccio placebo più nab-paclitaxel (n=11) (HR 1,40; intervallo di confidenza al 95%: 0,57; 3,44).

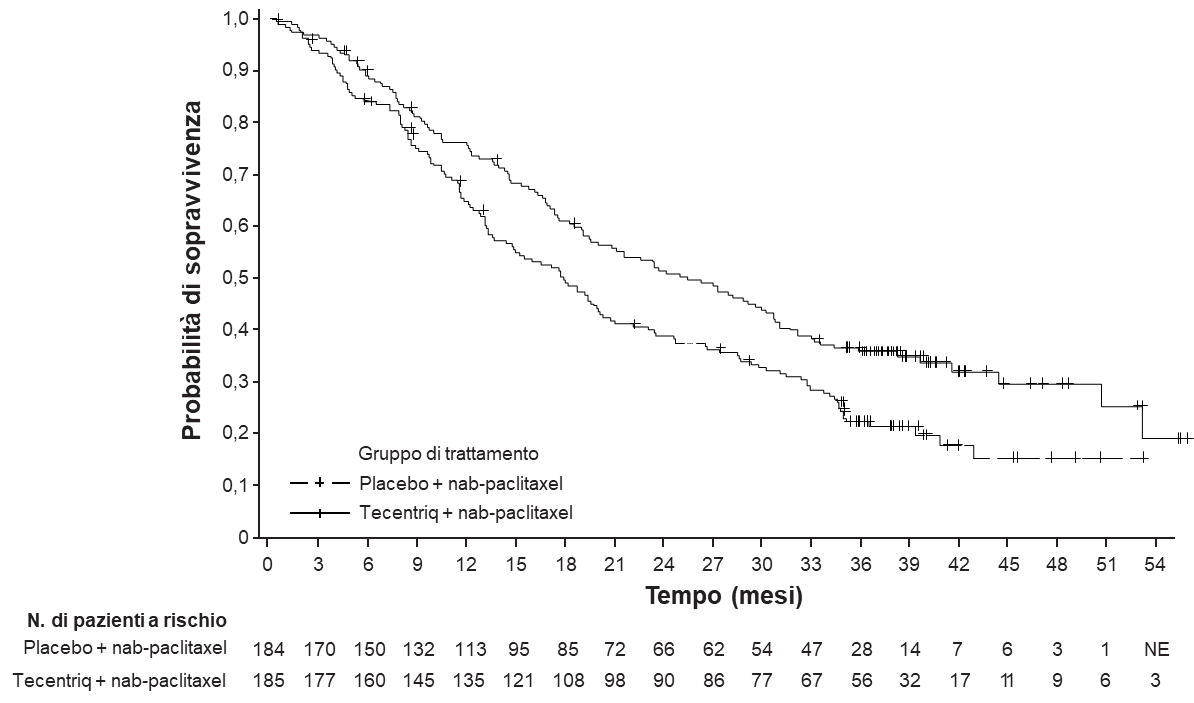
**Tabella 21: sintesi dei dati di efficacia nei pazienti con espressione di PD-L1 ≥** **1% (IMpassion130)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Principali endpoint di efficacia** | **Atezolizumab + nab-paclitaxel** | **Placebo + nab-paclitaxel** | |
| ***Endpoint primari di efficacia*** | n = 185 | n = 184 | |
| ***PFS valutata dallo sperimentatore (RECIST v1.1) – Analisi primaria3*** | | | |
| N. di eventi (%) | 138 (74,6%) | 157 (85,3%) | |
| Durata mediana della PFS (mesi) | 7,5 | 5,0 | |
| Intervallo di confidenza al 95% | (6,7; 9,2) | (3,8; 5,6) | |
| *Hazard ratio* stratificato‡ (intervallo di confidenza al 95%) | 0,62 (0,49; 0,78) | | |
| Valore di p1 | < 0,0001 | | |
| PFS a 12 mesi (%) | 29,1 | | 16,4 |
| ***PFS valutata dallo sperimentatore (RECIST v1.1) – Analisi esplorativa aggiornata4*** | | |  |
| N. di eventi (%) | 149 (80,5%) | | 163 (88,6%) |
| Durata mediana della PFS (mesi) | 7,5 | | 5,3 |
| Intervallo di confidenza al 95% | (6,7; 9,2) | | (3,8; 5,6) |
| *Hazard ratio* stratificato‡ (intervallo di confidenza al 95%) | 0,63 (0,50-0,80) | | |
| Valore di p1 | < 0,0001 | | |
| PFS a 12 mesi (%) | 30,3 | 17,3 | |
| ***OS1,2,5*** |  |  | |
| N. di decessi (%) | 120 (64,9%) | 139 (75,5%) | |
| Tempo mediano agli eventi (mesi) | 25,4 | 17,9 | |
| Intervallo di confidenza al 95% | (19,6; 30,7) | (13,6; 20,3) | |
| *Hazard ratio* stratificato‡ (intervallo di confidenza al 95%) | 0,67 (0,53; 0,86) | | |
| ***Endpoint secondari ed esplorativi*** | | | |
| ***ORR valutato dallo sperimentatore (RECIST v1.1)3*** | n = 185 | n = 183 | |
| N. di soggetti responsivi (%) | 109 (58,9%) | 78 (42,6%) | |
| Intervallo di confidenza al 95% | (51,5; 66,1) | (35,4; 50,1) | |
| N. di risposte complete (%) | 19 (10,3%) | 2 (1,1%) | |
| N. di risposte parziali (%) | 90 (48,6%) | 76 (41,5%) | |
| N. di pazienti con malattia stabile | 38 (20,5%) | 49 (26,8%) | |
| ***DOR valutata dallo sperimentatore3*** | n = 109 | n = 78 | |
| Mediana in mesi | 8,5 | 5,5 | |
| Intervallo di confidenza al 95% | (7,3; 9,7) | (3,7; 7,1) | |
| 1. In base al log-rank test stratificato. 2. Secondo la gerarchia di analisi predefinita, i confronti della OS tra i bracci di trattamento nei pazienti con espressione di PD-L1 ≥ 1% non sono stati formalmente testati. 3. Per l’analisi finale di PFS, ORR, DOR e la prima analisi ad interim della OS al cut-off clinico del 17 aprile 2018. 4. Per l’analisi esplorativa della PFS al cut-off clinico del 2 gennaio 2019. 5. Per l’analisi finale della OS al cut-off clinico del 14 aprile 2020.   ‡ Stratificato in funzione della presenza di metastasi epatiche e del precedente trattamento con un taxano.  PFS = sopravvivenza libera da progressione; RECIST = criteri di valutazione della risposta nei tumori solidi v1.1; ORR = tasso di risposta obiettiva; DOR = durata della risposta; OS = sopravvivenza globale, NE = non stimabile. | | | |

**Figura 19: curva di Kaplan-Meier della sopravvivenza libera da progressione nei pazienti con espressione di PD-L1 ≥ 1% (IMpassion130)**



**Figura 20: curva di Kaplan-Meier della sopravvivenza globale nei pazienti con espressione di PD-L1 ≥ 1% (IMpassion130)**



Il tempo al deterioramento (declino sostenuto ≥ 10 punti rispetto al punteggio basale) delle condizioni generali di salute/della qualità di vita correlata alla salute riportate dal paziente, valutate in base al questionario QLQ-C30 della European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC), era simile in ciascun gruppo di trattamento; questo dato suggerisce che tutti i pazienti hanno mantenuto la qualità di vita correlata alla salute del basale per un periodo di tempo paragonabile.

*Carcinoma epatocellulare*

*Formulazione endovenosa*

*IMbrave150 (YO40245): sperimentazione randomizzata di fase III in pazienti con HCC non resecabile non sottoposti a precedente terapia sistemica, in associazione con bevacizumab*

È stato condotto uno studio di fase III, randomizzato, multicentrico, internazionale e in aperto, denominato IMbrave150, per valutare l’efficacia e la sicurezza di atezolizumab in associazione con bevacizumab in pazienti con HCC localmente avanzato o metastatico e/o non resecabile non sottoposti a precedente trattamento sistemico. Nel complesso, 501 pazienti sono stati randomizzati (2:1) a ricevere atezolizumab (1 200 mg) e 15 mg/kg p.c. di bevacizumab ogni 3 settimane mediante infusione endovenosa o sorafenib 400 mg per via orale due volte al giorno. La randomizzazione è stata stratificata in funzione di regione geografica, invasione macrovascolare e/o diffusione extraepatica, livelli basali di α-fetoproteina (AFP) e performance status secondo l’ECOG. I pazienti in entrambi i bracci sono stati trattati fino alla perdita di beneficio clinico o all’insorgenza di tossicità inaccettabile. I pazienti hanno potuto interrompere il trattamento con atezolizumab o bevacizumab (per es. a causa di eventi avversi) e proseguire la terapia con un solo agente fino alla perdita di beneficio clinico o all’insorgenza di tossicità inaccettabile associata al singolo agente.

Lo studio ha arruolato soggetti adulti con malattia non candidabile a o andata incontro a progressione dopo terapie chirurgiche e/o locoregionali, di classe Child-Pugh A, con performance status secondo l’ECOG pari a 0/1 e non sottoposti a precedente trattamento sistemico. Il sanguinamento (compresi eventi fatali) è una reazione avversa nota associata a bevacizumab e il sanguinamento del tratto gastrointestinale superiore è una complicanza comune e potenzialmente letale nei pazienti con HCC. Pertanto, i pazienti si sono dovuti sottoporre a una valutazione tesa a identificare l’eventuale presenza di varici nei 6 mesi precedenti il trattamento e sono stati esclusi in caso di sanguinamento delle varici nei 6 mesi precedenti il trattamento, varici non trattate o trattate in modo incompleto con sanguinamento o alto rischio di sanguinamento. I pazienti con epatite B attiva dovevano presentare un HBV DNA < 500 UI/mL nei 28 giorni precedenti l’inizio del trattamento in studio ed essere sottoposti a trattamento anti-HBV standard per almeno 14 giorni prima dell’ingresso nello studio e per l’intera durata della sperimentazione.

I pazienti sono stati esclusi anche in caso di ascite moderata o severa, anamnesi positiva per encefalopatia epatica, HCC fibrolamellare noto, HCC sarcomatoide, carcinoma misto epato-colangiocellulare, coinfezione attiva da HBV e HCV, anamnesi positiva per malattia autoimmune, somministrazione di un vaccino vivo attenuato nelle 4 settimane precedenti la randomizzazione, somministrazione di immunostimolanti sistemici nelle 4 settimane o immunosoppressori sistemici nelle 2 settimane precedenti la randomizzazione, metastasi cerebrali non trattate o corticosteroidi-dipendenti. Le valutazioni tumorali sono state condotte ogni 6 settimane per le prime 54 settimane dopo il Giorno 1 del Ciclo 1 e successivamente ogni 9 settimane.

Le caratteristiche demografiche e basali della malattia relative alla popolazione di studio erano equamente bilanciate tra i bracci di trattamento. L’età mediana era pari a 65 anni (range compreso tra 26 e 88 anni) e l’83% dei pazienti era di sesso maschile. La maggior parte dei pazienti era costituita da popolazione asiatica (57%) e caucasica (35%). Il 40% proveniva dall’Asia (escluso il Giappone), mentre il 60% dal resto del mondo. Il 75% circa dei pazienti presentava invasione macrovascolare e/o diffusione extraepatica e il 37% presentava livelli basali di AFP ≥ 400 ng/mL. Il performance status basale secondo ECOG era pari a 0 (62%) o 1 (38%). I principali fattori di rischio per lo sviluppo di HCC erano infezione da virus dell’epatite B nel 48% dei pazienti, infezione da virus dell’epatite C nel 22% dei pazienti e malattia non virale nel 31% dei pazienti. L’HCC era classificato secondo il sistema di stadiazione Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) come in stadio C nell’82% dei pazienti, in stadio B nel 16% dei pazienti e in stadio A nel 3% dei pazienti.

Gli endpoint coprimari di efficacia erano la OS e la PFS valutata da una struttura di revisione indipendente (IRF) secondo i criteri RECIST v1.1. Al momento dell’analisi primaria, i pazienti presentavano un tempo mediano di follow-up per la sopravvivenza di 8,6 mesi. I dati hanno dimostrato un miglioramento statisticamente significativo della OS e della PFS valutata dall’IRF secondo i criteri RECIST v1.1 con atezolizumab + bevacizumab rispetto a sorafenib. È stato osservato un miglioramento statisticamente significativo anche del tasso di risposta obiettiva (ORR) confermata valutato dall’IRF secondo i criteri RECIST v1.1 e i criteri RECIST modificati per l’HCC (mRECIST). I principali risultati di efficacia emersi dall’analisi primaria sono sintetizzati nella tabella 22.

È stata condotta un’analisi descrittiva aggiornata dell’efficacia con un tempo mediano di follow-up per la sopravvivenza di 15,6 mesi. La OS mediana è stata 19,2 mesi (IC 95%: 17,0; 23,7) nel braccio atezolizumab + bevacizumab vs. 13,4 mesi (IC 95%: 11,4; 16,9) nel braccio con sorafenib con HR di 0,66 (IC 95%: 0,52; 0,85). La PFS mediana valutata dall’IRF secondo i criteri RECIST v1.1 è stata 6,9 mesi (IC 95%: 5,8; 8,6) nel braccio atezolizumab + bevacizumab vs. 4,3 mesi (IC 95%: 4,0; 5,6) nel braccio con sorafenib con HR di 0,65 (IC 95%: 0,53; 0,81).

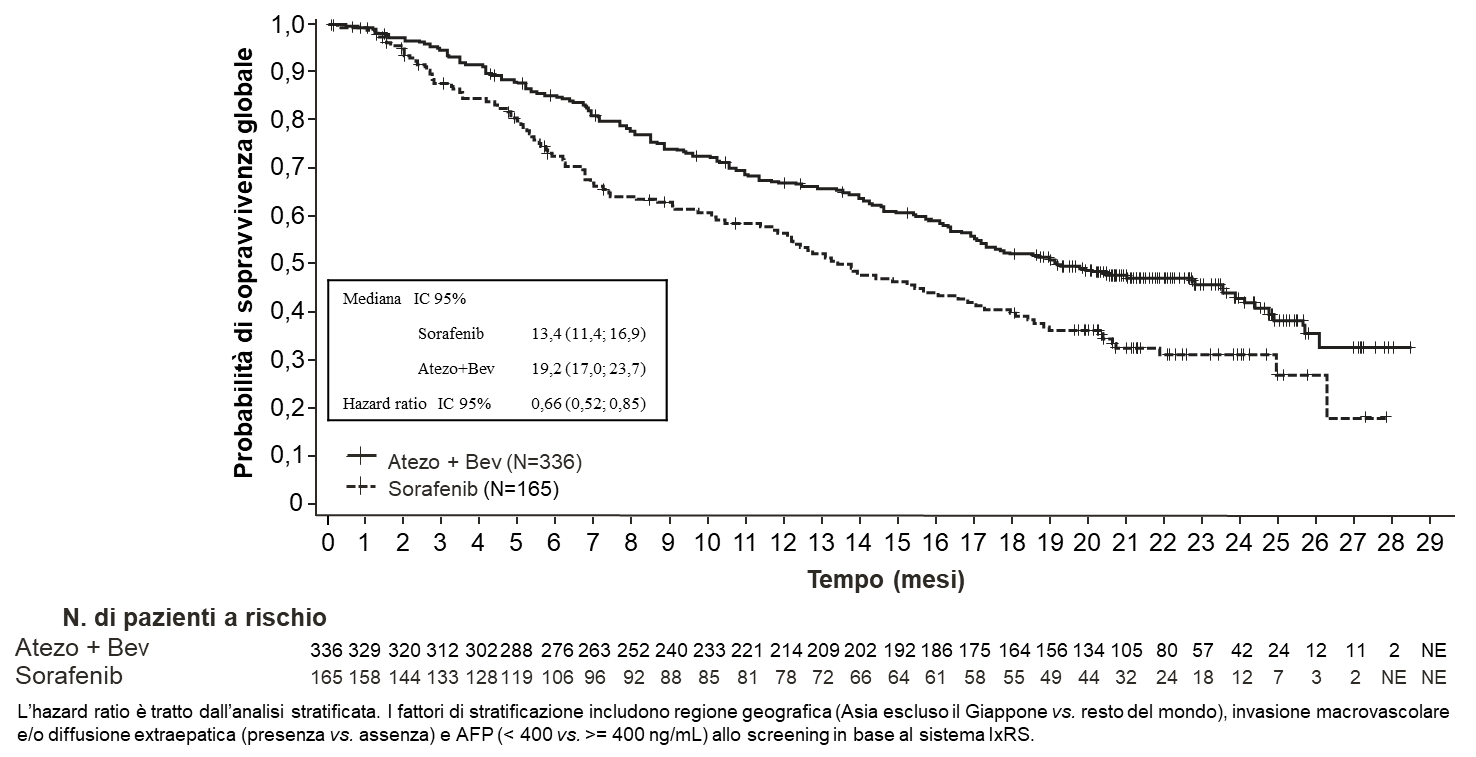
L’ORR valutato dall’IRF secondo i criteri RECIST v1.1 è stato 29,8% (IC 95%: 24,8; 35,0) nel braccio atezolizumab + bevacizumab vs. 11,3% (IC 95%: 6,9; 17,3) nel braccio con sorafenib. La durata della risposta (DOR) mediana valutata dall’IRF secondo i criteri RECIST v1.1 nei pazienti con risposta confermata è stata di 18,1 mesi (IC 95%: 14,6; NE) nel braccio atezolizumab + bevacizumab vs. 14,9 mesi (IC 95%: 4,9; 17,0) nel braccio con sorafenib.

Nelle figure 21 e 22 vengono presentate le curve di Kaplan-Meier relative, rispettivamente, alla OS (analisi aggiornata) e alla PFS (analisi primaria).

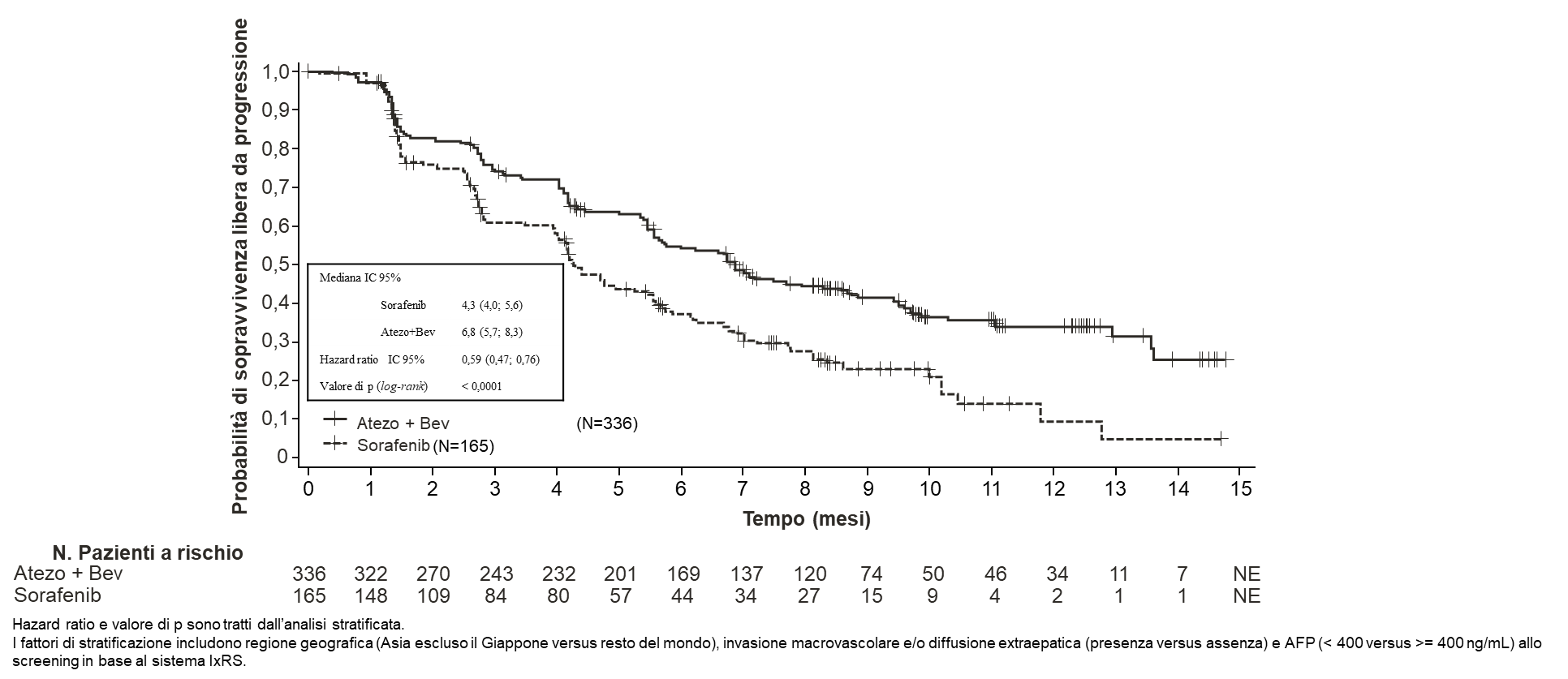
**Tabella 22: sintesi dell’efficacia (analisi primaria, IMbrave150)**

| **Principali endpoint di efficacia** | **Atezolizumab + Bevacizumab** | **Sorafenib** |
| --- | --- | --- |
| ***OS*** | n = 336 | n = 165 |
| N. di decessi (%) | 96 (28,6%) | 65 (39,4%) |
| Tempo mediano all’evento (mesi) | NE | 13,2 |
| IC 95% | (NE; NE) | (10,4; NE) |
| *Hazard ratio* stratificato‡ (IC 95%) | 0,58 (0,42; 0,79) | |
| Valore di p1 | 0,0006 | |
| OS a 6 mesi (%) | 84,8% | 72,3% |
| ***PFS valutata dall’IRF, RECIST 1.1*** | n = 336 | n = 165 |
| N. di eventi (%) | 197 (58,6%) | 109 (66,1%) |
| Durata mediana della PFS (mesi) | 6,8 | 4,3 |
| IC 95% | (5,8; 8,3) | (4,0; 5,6) |
| *Hazard ratio* stratificato‡ (IC 95%) | 0,59 (0,47; 0,76) | |
| Valore di p1 | < 0,0001 | |
| PFS a 6 mesi | 54,5% | 37,2% |
| ***ORR valutato dall’IRF, RECIST 1.1*** | n = 326 | n = 159 |
| N. di soggetti responsivi confermati (%) | 89 (27,3%) | 19 (11,9%) |
| IC 95% | (22,5; 32,5) | (7,4; 18,0) |
| Valore di p2 | < 0,0001 | |
| N. di risposte complete (%) | 18 (5,5%) | 0 |
| N. di risposte parziali (%) | 71 (21,8%) | 19 (11,9%) |
| N. di pazienti con malattia stabile (%) | 151 (46,3%) | 69 (43,4%) |
| ***DOR valutata dall’IRF, RECIST 1.1*** | n = 89 | n = 19 |
| Mediana in mesi | NE | 6,3 |
| IC 95% | (NE; NE) | (4,7; NE) |
| Range (mesi) | (1,3+; 13,4+) | (1,4+; 9,1+) |
| ***ORR valutato dall’IRF, mRECIST HCC*** | n = 325 | n = 158 |
| N. di soggetti responsivi confermati (%) | 108 (33,2%) | 21 (13,3%) |
| IC 95% | (28,1; 38,6) | (8,4; 19,6) |
| Valore di p2 | < 0,0001 | |
| N. di risposte complete (%) | 33 (10,2%) | 3 (1,9%) |
| N. di risposte parziali (%) | 75 (23,1%) | 18 (11,4%) |
| N. di pazienti con malattia stabile (%) | 127 (39,1%) | 66 (41,8%) |
| ***DOR valutata dall’IRF, mRECIST HCC*** | n = 108 | n = 21 |
| Mediana in mesi | NE | 6,3 |
| IC 95% | (NE; NE) | (4,9; NE) |
| Range (mesi) | (1,3+; 13,4+) | (1,4+; 9,1+) |
| ‡ Stratificato in funzione di regione geografica (Asia escluso il Giappone *versus* resto del mondo), invasione macrovascolare e/o diffusione extraepatica (presenza *versus* assenza) e livelli basali di AFP (< 400 *versus* ≥ 400 ng/mL).  1. In base al *log-rank test* stratificato a due code.  2. Valori di p nominali in base al test di Cochran-Mantel-Haenszel a due code.  + Denota un valore censorizzato.  PFS = sopravvivenza libera da progressione; RECIST = criteri di valutazione della risposta nei tumori solidi v1.1; mRECIST HCC = criteri RECIST modificati per la valutazione del carcinoma epatocellulare; IC = intervallo di confidenza; ORR = tasso di risposta obiettiva; DOR = durata della risposta; OS = sopravvivenza globale; NE = non stimabile | | |

**Figura 21: curva di Kaplan-Meier relativa alla OS nella popolazione ITT (analisi aggiornata, IMbrave150)**



**Figura 22: curva di Kaplan-Meier relativa alla IRF-PFS in base ai criteri RECIST v1.1 nella popolazione ITT (analisi primaria, IMbrave150)**



Efficacia negli anziani

Nel complesso, tra i pazienti di età ≥ 65 anni e quelli più giovani trattati con atezolizumab in monoterapia non sono state osservate differenze in termini di efficacia. Nello studio IMpower150, l’età ≥ 65 anni nei pazienti trattati con atezolizumab in associazione con carboplatino e paclitaxel è stata associata a un effetto ridotto di atezolizumab.

Negli studi IMpower150, IMpower133, IMpower110 e IMscin001 i dati relativi ai pazienti di età ≥ 75 anni sono troppo limitati per trarre conclusioni su questa popolazione.

Popolazione pediatrica

*Formulazione endovenosa*

È stato condotto uno studio di fase iniziale, multicentrico, in aperto su pazienti pediatrici (di età < 18 anni, n = 69) e giovani adulti (di età compresa tra 18 e 30 anni, n = 18) con tumori solidi recidivanti o in progressione e con linfoma di Hodgkin o non Hodgkin al fine di valutare la sicurezza e la farmacocinetica di atezolizumab. I pazienti sono stati trattati con 15 mg/kg p.c. di atezolizumab per via endovenosa ogni 3 settimane (vedere paragrafo 5.2).

*Formulazione sottocutanea*

Non stati condotti studi specifici su Tecentriq soluzione iniettabile nei pazienti pediatrici.

**5.2 Proprietà farmacocinetiche**

I parametri di esposizione ad atezolizumab previsti dal modello dopo somministrazione di Tecentriq per via sottocutanea alla dose di 1 875 mg ogni 3 settimane e di atezolizumab per via endovenosa alla dose di 1 200 mg ogni 3 settimane nell’ambito dello studio IMscin001 sono illustrati nella tabella 21.

La concentrazione minima (Ctrough) di atezolizumab al ciclo 1 (ossia ciclo 2 pre-dose) ha dimostrato la non inferiorità di atezolizumab in Tecentriq soluzione iniettabile per via sottocutanea rispetto ad atezolizumabper via endovenosa, con un rapporto della media geometrica (GMR) di 1,05 (IC al 90%: 0,88–1,24).

Il GMR relativo all’area sottesa alla curva da 0 a 21 giorni (AUC0-21d) prevista dal modello al ciclo 1 era pari a 0,87 (IC al 90%: 0,83–0,92).

Il rapporto di accumulo sistemico massimo dopo somministrazione di Tecentriq soluzione iniettabile per via sottocutanea alla dose di 1 875 mg ogni 3 settimane è pari a 2,2.

I parametri di Ctrough e AUC allo stato stazionario previsti dal modello sono risultati sovrapponibili per Tecentriq per via sottocutanea e atezolizumab per via endovenosa (tabella 23). Un’analisi farmacocinetica suggerisce il raggiungimento dello stato stazionario dopo somministrazione di dosi multiple per 6-9 settimane.

**Tabella 23:** **esposizione ad atezolizumab prevista dal modello (media geometrica con percentili dal 5o al 95o) dopo somministrazione del farmaco per via sottocutanea o endovenosa**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Parametro** | **Tecentriq per via sottocutanea** | **Atezolizumab per via endovenosa** |
| Ctrough allo stato stazionarioa  (mcg/mL) | 205  (70,3 – 427) | 179  (98,4 – 313) |
| AUC allo stato stazionarioa  (mcg/mL•die) | 6 163  (2 561 – 11 340) | 6 107  (3 890 – 9 334) |

a Esposizione prevista dal modello sulla base dell’analisi farmacocinetica di popolazione.

Assorbimento

Tecentriq soluzione iniettabile è somministrato mediante iniezione sottocutanea.

In base all’analisi farmacocinetica di popolazione dei dati del Ciclo 1 della parte randomizzata dello studio IMscin001, la biodisponibilità assoluta è stata del 61% e il tasso di assorbimento di primo ordine (Ka) è 0,37 (1/die).

La concentrazione massima (Cmax) sierica, espressa in termini di media geometrica, e il tempo mediano al raggiungimento della concentrazione massima sierica (Tmax) di atezolizumab sono risultati rispettivamente pari a 189 mcg/mL e 4,5 giorni.

Distribuzione

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

Biotrasformazione

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

Eliminazione

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

Popolazioni particolari

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

*Anziani*

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

Non sono state osservate differenze clinicamente rilevanti nella farmacocinetica di atezolizumab somministrato per via sottocutanea tra i pazienti di età < 65 anni (n = 138), quelli di età compresa tra 65 e 75 anni (n = 89) e quelli di età > 75 anni (n = 19).

*Popolazione pediatrica*

I risultati farmacocinetici di uno studio di fase iniziale, multicentrico, in aperto condotto su pazienti pediatrici (di età < 18 anni, n = 69) e giovani adulti (di età compresa tra 18 e 30 anni, n = 18) evidenziano che la clearance e il volume di distribuzione di atezolizumab somministrato per via endovenosa, normalizzati rispetto al peso corporeo, sono sovrapponibili tra i pazienti pediatrici trattati con 15 mg/kg p.c. e i pazienti giovani adulti trattati con 1 200 mg di atezolizumab per via endovenosa ogni 3 settimane, con tendenza a un’esposizione inferiore nei pazienti pediatrici parallelamente al minore peso corporeo. Queste differenze non si sono associate a una riduzione delle concentrazioni di atezolizumab al di sotto dell’esposizione terapeutica target. I dati nei bambini di età < 2 anni sono limitati, pertanto non è possibile trarre conclusioni definitive.

Non stati condotti studi specifici su Tecentriq soluzione iniettabile nei pazienti pediatrici.

*Compromissione renale*

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

Non sono state riscontrate differenze clinicamente rilevanti nella clearance di atezolizumab somministrato per via sottocutanea tra i pazienti con compromissione renale lieve (eGFR 60-89 mL/min/1,73 m2; n = 111) o moderata (eGFR 30-59 mL/min/1,73 m2; n = 32) rispetto ai pazienti con funzionalità renale nella norma (eGFR superiore o uguale a 90 mL/min/1,73 m2; n = 103).

*Insufficienza epatica*

Non sono stati condotti studi dedicati su atezolizumab nei pazienti con compromissione epatica. L’analisi farmacocinetica di popolazione non ha evidenziato differenze clinicamente importanti nella clearance di atezolizumab somministrato per via endovenosa o sottocutanea osservata nei pazienti con lieve compromissione epatica (bilirubina ≤ ULN e AST > ULN o bilirubina > 1,0-1,5 volte l’ULN e qualsiasi valore di AST) o compromissione epatica moderata (bilirubina > 1,5-3 volte l’ULN e qualsiasi valore di AST) rispetto ai pazienti con funzionalità epatica nella norma (bilirubina ≤ ULN e AST ≤ ULN). Non ci sono dati disponibili sui pazienti con compromissione epatica severa (bilirubina > 3 volte l’ULN e qualsiasi valore di AST). La compromissione epatica è stata definita in base ai criteri del National Cancer Institute-Organ Dysfunction Working Group (NCI-ODWG) sulla disfunzione epatica (vedere paragrafo 4.2). L’effetto della compromissione epatica severa (bilirubina >3 volte l’ULN e qualsiasi valore di AST) sulla farmacocinetica di atezolizumab non è noto.

**5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Cancerogenicità

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

Mutagenicità

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

Fertilità

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

Teratogenicità

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

Formulazione sottocutanea

La ialuronidasi si trova nella maggior parte dei tessuti del corpo umano. I dati non clinici relativi alla ialuronidasi umana ricombinante non rivelano rischi particolari per l’uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute, che hanno incluso endpoint di sicurezza farmacologica. Gli studi sulla tossicità riproduttiva condotti con ialuronidasi umana ricombinante (rHuPH20) hanno rivelato tossicità embrio-fetale nel topo ad elevate esposizioni sistemiche, ma non hanno dimostrato un potenziale teratogeno.

**6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

**6.1 Elenco degli eccipienti**

Ialuronidasi umana ricombinante (rHuPH20)

L-istidina

Acido acetico

L-metionina

Polisorbato 20 (E 432)

Saccarosio

Acqua per preparazioni iniettabili.

**6.2 Incompatibilità**

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

**6.3 Periodo di validità**

Flaconcino integro

3 anni.

Siringa preparata

Una volta trasferita dal flaconcino alla siringa, Tecentriq soluzione iniettabile è fisicamente e chimicamente stabile per un periodo massimo di 30 giorni a una temperatura compresa tra 2°C e 8°C e di 8 ore a una temperatura inferiore o uguale a 30°C alla luce del giorno diffusa e dal momento della preparazione.

Da un punto di vista microbiologico, la soluzione deve essere utilizzata immediatamente una volta trasferita dal flaconcino alla siringa, poiché il medicinale non contiene conservanti antimicrobici né agenti batteriostatici. In caso contrario, i tempi e le condizioni di conservazione in uso prima dell’impiego sono di responsabilità dell’utilizzatore e non dovrebbero di norma superare le 24 ore a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C, a meno che la preparazione non sia avvenuta in condizioni asettiche controllate e validate.

**6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

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

Non congelare.

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

Per le condizioni di conservazione dopo la preparazione della siringa, vedere paragrafo 6.3.

**6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flaconcino di vetro di tipo I con tappo in gomma butilica e un sigillo di alluminio con capsula a strappo rimovibile in plastica viola contenente 15 mL di soluzione iniettabile.

Confezione da 1 flaconcino.

**6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Preparazione della siringa

Tecentriq soluzione iniettabile deve essere ispezionato visivamente prima di essere somministrato per assicurarsi che non siano presenti particelle o alterazione della colorazione.

Tecentriq soluzione iniettabile è una soluzione pronta per l’uso che NON deve essere diluita né miscelata con altri medicinali. Non agitare.

Tecentriq soluzione iniettabile è solo monouso e deve essere preparata da un operatore sanitario.

Non sono state osservate incompatibilità tra Tecentriq soluzione iniettabile e polipropilene (PP), policarbonato (PC), acciaio inossidabile (SS), polivinilcloruro (PVC) e poliuretano (PU).

Tecentriq soluzione iniettabile non contiene conservanti antimicrobici né agenti batteriostatici.

• Estrarre il flaconcino dal frigorifero e lasciare che la soluzione raggiunga la temperatura ambiente.

• Prelevare dal flaconcino l’intero contenuto di Tecentriq soluzione iniettabile utilizzando una siringa sterile e un ago da trasferimento (preferibilmente con calibro da 18 G).

• Rimuovere l’ago da trasferimento e collegare un set per infusione sottocutanea (ad es. sistema a farfalla) contenente un ago da iniezione in acciaio inossidabile con calibro da 23-25 G. Per la somministrazione utilizzare un set per infusione sottocutanea con volume morto residuo NON superiore a 0,5 mL.

• Effettuare il preriempimento della linea di infusione sottocutanea con la soluzione medicinale per espellere l’aria al suo interno e fermarsi prima che il liquido raggiunga l’ago.

• Assicurarsi che la siringa contenga esattamente 15 mL di soluzione dopo il preriempimento e l’espulsione dell’eventuale volume in eccesso dalla siringa.

• Somministrare immediatamente per evitare ostruzioni dell’ago. NON conservare la siringa preparata che è stata collegata al set di infusione sottocutanea già preriempito.

Se la dose non viene somministrata immediatamente, consultare il paragrafo “Conservazione della siringa” che segue.

Conservazione della siringa

• Se la dose non deve essere somministrata immediatamente, aspirare con tecnica asettica l’intero contenuto di Tecentriq soluzione iniettabile dal flaconcino nella siringa per tenere conto del volume della dose (15 mL) e del volume di preriempimento per il set di infusione sottocutanea. Sostituire l’ago da trasferimento con un tappo di chiusura per siringa. Per la conservazione NON collegare un set per infusione sottocutanea.

• Se la siringa è stata conservata in frigorifero, lasciare che raggiunga la temperatura ambiente prima della somministrazione.

Smaltimento

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

**7. TITOLARE DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Germania

**8. NUMERO DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/17/1220/003

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL’AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 21 settembre 2017

Data dell’ultimo rinnovo: 25 aprile 2022

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

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

**ALLEGATO II**

**A. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

**B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

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

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

A. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo dei produttori del principio attivo biologico

F. Hoffmann-La Roche AG  
Grenzacherstrasse 124  
4058 Basel  
SVIZZERA

e

Roche Diagnostics GmbH

Nonnenwald 2

82377 Penzberg

GERMANIA

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

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

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

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell’elenco delle date di riferimento per l’Unione europea (elenco EURD) di cui all’articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicati sul sito web dell’Agenzia europea per i medicinali.

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

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell’autorizzazione all’immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

• su richiesta dell’Agenzia europea per i medicinali;

• ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

• **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

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

Il programma educazionale ha l’intento di aumentare la consapevolezza e di fornire informazioni relativamente ai segni e sintomi di alcuni importanti rischi identificati di atezolizumab, compresi alcune reazioni avverse immuno-mediate e reazioni correlate all’infusione, e su come gestirli.

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

• Scheda per il paziente

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

• Breve introduzione su atezolizumab (indicazione e scopo di questo strumento).

• Informazione che atezolizumab può causare gravi eventi avversi durante il trattamento o dopo il trattamento, che necessitano di essere trattati subito.

• Descrizione dei principali segni e sintomi dei seguenti problemi di sicurezza e promemoria dell’importanza di segnalarli ai medici immediatamente se i sintomi si manifestano, persistono o peggiorano.

- Epatite immuno-mediata

- Polmonite immuno-mediata

- Colite immuno-mediata

- Pancreatite immuno-mediata

- Endocrinopatie immuno-mediate (diabete mellito di tipo 1, ipotiroidismo, ipertiroidismo, insufficienza surrenalica ed ipofisite)

- Neuropatie immuno-mediate (Sindrome di Guillain-Barré, Sindrome miastenica/miastenia grave, Paresi facciale)

- Mielite immuno-mediata

- Meningoencefalite immuno-mediata

- Miocardite immuno-mediata

- Nefrite immuno-mediata

- Miosite immuno-mediata

- Malattie del pericardio immuno-mediate

- Linfoistiocitosi emofagocitica

- Reazioni correlate all’infusione

• Messaggio di allerta per i pazienti sull’importanza di consultare i medici immediatamente in caso sviluppino qualsiasi dei segni e sintomi riportati e sull’importanza di non tentare di trattarli da soli.

• Promemoria di portare la Scheda per il paziente ogni volta e di mostrarla a tutti gli operatori sanitari che potrebbero trattarli.

• Nella Scheda deve inoltre essere suggerito di inserire i recapiti del medico e di includere un messaggio di avvertenza per gli operatori sanitari che trattano il paziente in qualsiasi momento, anche in condizioni di emergenza, riguardo al fatto che il paziente sta utilizzando Tecentriq.

**ALLEGATO III**

**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

A. ETICHETTATURA

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**CONFEZIONAMENTO ESTERNO**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Tecentriq 840 mg concentrato per soluzione per infusione

atezolizumab

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO**

Ogni flaconcino da 14 mL di concentrato contiene 840 mg di atezolizumab.

Dopo diluizione, la concentrazione finale della soluzione diluita deve essere tra 3,2 e 16,8 mg/mL.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

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

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Concentrato per soluzione per infusione

840 mg/14 mL

1 flaconcino

**5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell’uso

Per uso endovenoso dopo diluizione

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

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

Non agitare il flaconcino

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

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

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

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

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Germania

**12. NUMERODELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/17/1220/002

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L’USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC

SN

NN

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

**FLACONCINO**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE**

Tecentriq 840 mg concentrato per soluzione per infusione

atezolizumab

Uso endovenoso

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

Per uso endovenoso dopo diluizione.

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

840 mg/14 mL

**6. ALTRO**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**CONFEZIONAMENTO ESTERNO**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Tecentriq 1 200 mg concentrato per soluzione per infusione

atezolizumab

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO**

Ogni flaconcino da 20 mL di concentrato contiene 1 200 mg di atezolizumab.

Dopo diluizione, la concentrazione finale della soluzione diluita deve essere tra 3,2 e 16,8 mg/mL.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Eccipienti: L-istidina,

acido acetico glaciale,

saccarosio,

polisorbato 20,

acqua per preparazioni iniettabili

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Concentrato per soluzione per infusione

1 200 mg/20 mL

1 flaconcino

**5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell’uso

Per uso endovenoso dopo diluizione

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

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

Non agitare il flaconcino

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

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

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

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

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Germania

**12. NUMERO DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/17/1220/001

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L’USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC

SN

NN

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

**FLACONCINO**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIADI SOMMINISTRAZIONE**

Tecentriq 1 200 mg concentrato per soluzione per infusione

atezolizumab

Uso endovenoso

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

Per uso endovenoso dopo diluizione.

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

1 200 mg/20 mL

**6. ALTRO**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**CONFEZIONAMENTO ESTERNO**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Tecentriq 1 875 mg soluzione iniettabile

atezolizumab

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO**

Ogni flaconcino contiene 1 875 mg di atezolizumab in 15 mL di soluzione.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Eccipienti: ialuronidasi umana ricombinante (rHuPH20), L-istidina, acido acetico, L-metionina, polisorbato 20, saccarosio, acqua per preparazioni iniettabili.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Soluzione iniettabile

1 875 mg/15 mL

1 flaconcino

**5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell’uso

Solo per uso sottocutaneo

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

Non agitare il flaconcino

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

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

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

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

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Germania

**12. NUMERO DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/17/1220/003

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L’USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC

SN

NN

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

**FLACONCINO**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE**

Tecentriq 1 875 mg soluzione iniettabile

atezolizumab

Solo per uso sottocutaneo

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

Solo per uso sottocutaneo

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

1 875 mg/15 mL

**6. ALTRO**

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

**Foglio illustrativo: informazioni per il paziente**

**Tecentriq 840 mg concentrato per soluzione per infusione**

**Tecentriq 1 200 mg concentrato per soluzione per infusione**

atezolizumab

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

• Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.

• È importante che lei tenga con sè la scheda per il paziente durante il trattamento.

• Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o all’infermiere.

• Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all’infermiere. Vedere paragrafo 4.

**Contenuto di questo foglio:**

1. Cos’è Tecentriq e a cosa serve

2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Tecentriq

3. Come viene somministrato Tecentriq

4. Possibili effetti indesiderati

5. Come conservare Tecentriq

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

**1. Cos’è Tecentriq e a cosa serve**

**Cos’è Tecentriq**

Tecentriq è un medicinale antitumorale che contiene il principio attivo atezolizumab.

• Appartiene a un gruppo di medicinali chiamati anticorpi monoclonali.

• Un anticorpo monoclonale è un tipo di proteina concepito per riconoscere e legarsi a uno specifico bersaglio nell’organismo.

• Questo anticorpo può aiutare il sistema immunitario a combattere il tumore.

**A cosa serve Tecentriq**

Tecentriq è usato negli adulti per trattare:

• un tipo di tumore della vescica, chiamato carcinoma uroteliale;

• un tipo di tumore del polmone, chiamato carcinoma polmonare non a piccole cellule;

• un tipo di tumore del polmone, chiamato carcinoma polmonare a piccole cellule;

• un tipo di tumore della mammella, chiamato carcinoma mammario triplo negativo;

• un tipo di tumore del fegato, chiamato carcinoma epatocellulare.

I pazienti possono ricevere Tecentriq quando il tumore si è diffuso ad altre parti del corpo o è ricomparso dopo un precedente trattamento.

I pazienti possono ricevere Tecentriq quando il tumore del polmone non si è diffuso ad altre parti del corpo e la somministrazione del trattamento avviene dopo l’intervento chirurgico e la chemioterapia. Il trattamento somministrato dopo l’intervento chirurgico viene chiamato “terapia adiuvante”.

Tecentriq può essere somministrato in associazione con altri farmaci antitumorali. È importante che lei legga anche i fogli illustrativi degli altri farmaci antitumorali con cui potrebbe essere in trattamento. In caso di domande su questi medicinali, si rivolga al medico.

**Come funziona Tecentriq**

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

**2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Tecentriq**

**Non le deve essere somministrato Tecentriq:**

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

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

**Avvertenze e precauzioni**

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

• se soffre di una malattia autoimmune (una condizione in cui l’organismo attacca le cellule che lo compongono)

• se le è stato riferito che il tumore si è diffuso al cervello

• se ha avuto in passato un’infiammazione dei polmoni (polmonite)

• se ha attualmente o ha avuto in passato un’infezione virale cronica, compresa epatite B o epatite C

• se ha un’infezione da virus dell’immunodeficienza umana (HIV) o la sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS)

• se ha una malattia cardiovascolare (a carico del cuore), un disturbo ematico o un danno d’organo significativi a causa di uno scarso flusso sanguigno

• se ha manifestato effetti indesiderati gravi a causa di altre terapie con anticorpi che aiutano il sistema immunitario dell’organismo a combattere il cancro

• se le sono stati somministrati medicinali per stimolare il sistema immunitario

• se le sono stati somministrati medicinali per sopprimere il sistema immunitario

• se le è stato somministrato un vaccino vivo attenuato

• se le sono stati somministrati medicinali per trattare le infezioni (antibiotici) nelle ultime due settimane.

Tecentriq agisce sul suo sistema immunitario. Potrebbe causare infiammazioni in alcune parti del corpo. Il rischio di questi effetti indesiderati potrebbe essere maggiore se soffre già di una malattia autoimmune (una condizione in cui il corpo attacca le proprie cellule). Potrebbe anche manifestare frequenti riacutizzazioni della sua malattia autoimmune, che nella maggior parte dei casi saranno di lieve entità.

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

Tecentriq può causare alcuni effetti indesiderati che devono essere immediatamente comunicati al medico e che possono svilupparsi settimane o mesi dopo la somministrazione dell’ultima dose. Informi immediatamente il medico se nota la comparsa di uno qualsiasi dei sintomi elencati di seguito:

• infiammazione dei polmoni (polmonite), i cui sintomi possono includere comparsa o peggioramento di tosse, respiro corto e dolore al torace;

• infiammazione del fegato (epatite), i cui sintomi possono includere ingiallimento della pelle o degli occhi, nausea, vomito, sanguinamento o formazione di lividi, urine di colore scuro e mal di stomaco;

• infiammazione dell’intestino (colite), i cui sintomi possono includere diarrea (feci liquide, molli), presenza di sangue nelle feci e mal di stomaco;

• infiammazione della tiroide, delle ghiandole surrenaliche e dell’ipofisi (ipotiroidismo, ipertiroidismo, insufficienza surrenalica o ipofisite): i sintomi possono includere stanchezza, perdita di peso, aumento di peso, alterazioni dell’umore, perdita di capelli, stipsi, capogiri, mal di testa, aumento della sete, aumento della minzione e alterazioni della vista;

• diabete di tipo 1, tra cui serio problema, a volte pericoloso per la vita, dovuto alla presenza di acido prodotto dal diabete nel sangue (chetoacidosi diabetica), i cui sintomi possono includere aumento dell’appetito o della sete rispetto alla norma, necessità di urinare con maggiore frequenza, perdita di peso e senso di stanchezza o difficoltà a pensare lucidamente, alito con odore dolce o fruttato, un sapore dolce o metallico in bocca, o un odore diverso nelle urine o nel sudore, nausea o vomito, dolore allo stomaco e respiro profondo e affannato;

• infiammazione del cervello (encefalite) o infiammazione delle membrane che rivestono il cervello e il midollo spinale (meningite), i cui sintomi possono includere rigidità del collo, mal di testa, febbre, brividi, vomito, sensibilità degli occhi alla luce, confusione e sonnolenza;

• infiammazione o problemi ai nervi (neuropatia), i cui sintomi possono includere debolezza dei muscoli delle braccia e delle gambe o dei muscoli del viso, visione doppia, difficoltà nel parlare e nella masticazione, intorpidimento e formicolio alle mani e ai piedi;

• infiammazione del midollo spinale (mielite): i sintomi possono includere dolore, sensazioni anomale come intorpidimento, vellichio, sensazione di freddo o bruciore, debolezza alle braccia o alle gambe e problemi alla vescica e all'intestino;

• infiammazione del pancreas (pancreatite), i cui sintomi possono includere dolore addominale, nausea e vomito;

• infiammazione del muscolo cardiaco (miocardite), i cui sintomi possono includere respiro corto, diminuita resistenza agli sforzi, sensazione di stanchezza, dolore al petto, gonfiore alle caviglie e alle gambe, battito cardiaco irregolare e svenimento;

• infiammazione dei reni (nefrite), i cui sintomi possono includere cambiamenti nella produzione e nel colore dell’urina, dolore della pelvi e gonfiore del corpo che possono portare ad insufficienza renale;

• infiammazione dei muscoli (miosite), i cui sintomi possono includere debolezza muscolare, stanchezza dopo aver camminato o essere rimasti in piedi, inciampo o caduta e difficoltà a deglutire o a respirare;

• reazioni gravi associate all’infusione, incluse reazioni allergiche gravi (eventi che si verificano durante l’infusione o entro un giorno dall’infusione): possono includere febbre, brividi, respiro corto e rossore;

• reazioni cutanee gravi (*severe skin reactions*, SCAR), che possono includere eruzione cutanea, prurito, formazione di vescicole sulla pelle, desquamazione o ulcerazione della pelle e/o ulcere sulle mucose (tessuti di rivestimento) di bocca, naso, gola o genitali;

• infiammazione della sacca cardiaca con accumulo di liquido nella sacca (in alcuni casi) (malattie del pericardio): i sintomi sono simili a quelli della miocardite e possono includere dolore toracico (solitamente nella parte anteriore del torace, acuto e aggravato da respirazione profonda e che migliora quando ci si siede e ci si piega in avanti in caso di infiammazione della sacca cardiaca), tosse, battito cardiaco irregolare, gonfiore delle caviglie, delle gambe o dell'addome, respiro affannoso, stanchezza e mancamento;

• una condizione in cui il sistema immunitario produce tante cellule che combattono le infezioni chiamate istiociti e linfociti che possono causare vari sintomi (linfoistiocitosi emofagocitica): i sintomi possono includere ingrossamento del fegato e/o della milza, eruzione cutanea, ingrossamento dei linfonodi, problemi respiratori, lividi, anomalie renali e problemi cardiaci.

Se nota la comparsa di uno qualsiasi dei sintomi elencati sopra, informi immediatamente il medico.

Non cerchi di trattarsi con altri medicinali. Il medico potrebbe:

• Somministrarle altri medicinali per prevenire l’insorgenza di complicanze e alleviare i sintomi.

• Ritardare la somministrazione della dose successiva di Tecentriq.

• Interrompere il trattamento con Tecentriq.

**Esami e controlli**

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

**Bambini e adolescenti**

Questo medicinale non deve essere somministrato a bambini o adolescenti di età inferiore ai 18 anni. La sicurezza e l’efficacia di Tecentriq in questa fascia d’età non sono state infatti stabilite.

**Altri medicinali e Tecentriq**

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

**Gravidanza e contraccezione**

• Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno, chieda consiglio al medico prima di prendere questo medicinale.

• In caso di gravidanza, non le sarà somministrato Tecentriq a meno che il medico non lo ritenga necessario. Gli effetti di Tecentriq sulle donne in gravidanza non sono noti ed è possibile che il medicinale sia pericoloso per il nascituro.

• Se lei è in età fertile, deve adottare misure contraccettive efficaci:

- durante il trattamento con Tecentriq e

- per 5 mesi dopo aver assunto l’ultima dose.

• Informi il medico se inizia una gravidanza durante il trattamento con Tecentriq.

**Allattamento**

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

**Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

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

**Tecentriq contiene polisorbato (E 432)**

Tecentriq 840 mg contiene 5,6 mg di polisorbato 20 in ogni dose da 14 ml, equivalenti a 0,4 mg/mL. Tecentriq 1 200 mg contiene 8,0 mg di polisorbato 20 in ogni dose da 20 ml, equivalenti a 0,4 mg/mL. I polisorbati possono causare reazioni allergiche. Informi il medico se ha una qualsiasi allergia nota.

**Scheda per il paziente**

Informazioni importanti di questo foglio illustrativo possono essere trovate nella Scheda per il paziente che le è stata data dal suo medico. È importante che lei conservi questa Scheda per il paziente e la mostri al suo partner o a chi si prende cura di lei.

**3. Come viene somministrato Tecentriq**

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

Esistono due diversi tipi (formulazioni) di Tecentriq:

• uno viene somministrato tramite infusione in una vena (infusione endovenosa)

• l'altro viene somministrato tramite iniezione sotto la pelle (iniezione sottocutanea).

Il medico può prendere in considerazione la possibilità di passare dal trattamento con Tecentriq per via endovenosa al trattamento con Tecentriq per via sottocutanea (e viceversa) se lo ritiene appropriato per lei.

**Quanto Tecentriq per via endovenosa viene somministrato**

La dose raccomandata è:

• 840 milligrammi (mg) ogni due settimane oppure

• 1 200 milligrammi (mg) ogni tre settimane oppure

• 1 680 milligrammi (mg) ogni quattro settimane.

**Come viene somministrato Tecentriq per via endovenosa**

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

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

• Il medico la monitorerà attentamente durante la prima infusione.

• Se nel corso della prima infusione lei non manifesta alcuna reazione all’infusione, le infusioni successive verranno somministrate nell’arco di 30 minuti.

**Quanto dura il trattamento**

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

**Se salta una dose di Tecentriq**

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

**Se interrompe il trattamento con Tecentriq**

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

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

**4. Possibili effetti indesiderati**

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

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

**Tecentriq usato da solo**

I seguenti effetti indesiderati sono stati segnalati nell’ambito delle sperimentazioni cliniche condotte con Tecentriq usato da solo.

**Molto comuni:** possono interessare più di 1 persona su 10

• febbre

• nausea

• vomito

• senso di estrema stanchezza e mancanza di energie (stanchezza)

• mancanza di energie

• prurito della pelle

• diarrea

• dolore alle articolazioni

• eruzione cutanea

• perdita di appetito

• respiro corto

• infezione alle vie urinarie

• dolore alla schiena

• tosse

• mal di testa

**Comuni:** possono interessare fino a 1 persona su 10

• infiammazione dei polmoni (polmonite)

• bassi livelli di ossigeno che possono causare respiro corto, causati da un’infiammazione dei polmoni (ipossia)

• mal di stomaco

• dolore ai muscoli e alle ossa

• infiammazione del fegato

• aumento dei livelli degli enzimi del fegato (come evidenziato dagli esami) – che può essere un segno di infiammazione del fegato

• difficoltà a deglutire

• esami del sangue che evidenziano bassi livelli di potassio (ipokaliemia) o sodio (iponatriemia)

• pressione del sangue bassa (ipotensione)

• ipoattività della tiroide (ipotiroidismo)

• reazioni correlate all’infusione del medicinale (reazione correlata all’infusione, ipersensibilità, sindrome da rilascio di citochine o anafilassi)

• malattia simil-influenzale

• brividi

• infiammazione dell’intestino

• basso numero di piastrine che potrebbe comportare maggiore propensione alla formazione di lividi o al sanguinamento (trombocitopenia)

• livelli elevati di zuccheri nel sangue

• raffreddore (rinofaringite)

• dolore a livello della bocca e della gola, o bocca secca

• secchezza della pelle

• anomalie negli esami ai reni (possibile danno ai reni)

• iperattività della tiroide (ipertiroidismo)

• infiammazione del sacco cardiaco con accumulo di liquido nel sacco (in alcuni casi) (malattie del pericardio)

• danno ai nervi comportante possibile intorpidimento, dolore e/o perdita della funzione motoria (neuropatia periferica)

**Non comuni:** possono interessare fino a 1 persona su 100

• infiammazione del pancreas

• intorpidimento o paralisi – che possono essere segni della sindrome di Guillain-Barré

• infiammazione delle membrane che rivestono il cervello e il midollo spinale

• bassi livelli di ormoni surrenalici

• diabete di tipo 1 (inclusa chetoacidosi diabetica)

• infiammazione dei muscoli (miosite)

• chiazze rosse, secche e squamose di pelle ispessita (psoriasi)

• infiammazione dei reni

• prurito, formazione di vescicole sulla pelle, desquamazione o ulcerazione della pelle e/o ulcere sulle mucose (tessuti di rivestimento) di bocca, naso, gola o genitali, che possono essere gravi (reazioni cutanee gravi)

• infiammazione dell’ipofisi, una ghiandola situata alla base del cervello

• elevati livelli di creatina fosfochinasi nel sangue (mostrata dal test), possono essere un segno di infiammazione muscolare o cardiaca

• cambiamenti in qualsiasi area della pelle e/o dell'area genitale associati a secchezza, assottigliamento, prurito e dolore (Lichen)

**Rari:** possono interessare fino a 1 persona su 1 000

• infiammazione del muscolo cardiaco

• miastenia grave, una malattia che può causare debolezza muscolare

• infiammazione degli occhi (uveite)

• linfoistiocitosi emofagocitica, una condizione in cui il sistema immunitario produce tante cellule che combattono le infezioni chiamate istiociti e linfociti che possono causare vari sintomi

• infiammazione del midollo spinale (mielite)

• debolezza dei nervi e dei muscoli facciali (paresi facciale)

• malattia celiaca (caratterizzata da sintomi quali mal di stomaco, diarrea e gonfiore dell’addome dopo aver consumato alimenti contenenti glutine)

**Altri effetti indesiderati segnalati con frequenza** non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

• Infiammazione della vescica. I segni e i sintomi possono includere minzione frequente e/o dolorosa (disuria), urgenza di urinare (pollachiuria), presenza di sangue nelle urine (ematuria), dolore o pressione nel basso addome.

• Mancanza o riduzione degli enzimi digestivi prodotti dal pancreas (insufficienza esocrina pancreatica)

**Tecentriq usato in associazione con altri farmaci antitumorali**

I seguenti effetti indesiderati sono stati riportati negli studi clinici con Tecentriq somministrato in associazione ad altri farmaci antitumorali:

**Molto comuni:** possono interessare più di 1 persona su 10

• basso numero di globuli rossi, che può causare stanchezza e respiro corto

• bassa conta di globuli bianchi con e senza febbre, che può incrementare il rischio di infezione (neutropenia, leucopenia)

• bassa conta di piastrine, che può comportare maggiore propensione alla formazione di lividi o al sanguinamento (trombocitopenia)

• costipazione

• danno ai nervi comportante possibile intorpidimento, dolore e/o perdita della funzione motoria (neuropatia periferica)

• ipoattività della tiroide (ipotiroidismo)

• perdita di appetito

• respiro corto

• diarrea

• nausea

• prurito alla pelle

• eruzione cutanea

• dolore alle articolazioni

• sensazione di essere molto stanchi (stanchezza)

• febbre

• mal di testa

• tosse

• dolore ai muscoli e alle ossa

• vomito

• dolore alla schiena

• mancanza di energia

• infezione dei polmoni

• comune raffreddore (rinofaringite)

• perdita di capelli

• pressione del sangue elevata (ipertensione)

• gonfiore alle braccia o alle gambe

**Comuni:** possono interessare fino a 1 persona su 10

• test di laboratorio che mostrano bassi livelli di potassio (ipokaliemia) o di sodio (iponatremia)

• infiammazione della bocca o delle labbra

• raucedine (disfonia)

• bassi livelli di magnesio (ipomagnesemia), che possono causare debolezza e crampi muscolari, intorpidimento e dolore alle braccia e alle gambe

• presenza di proteine nelle urine (proteinuria)

• infiammazione dell’intestino

• svenimento

• innalzamento dei livelli degli enzimi epatici (evidenziato dagli esami) che può essere un segno di infiammazione del fegato

• alterazione del senso del gusto (disgeusia)

• riduzione del numero di linfociti (un tipo di globuli bianchi) che è associata a un aumento del rischio di infezioni

• anomalia negli esami della funzionalità dei reni (possibile danno renale)

• tiroide iperattiva (ipertiroidismo)

• capogiri

• reazioni correlate all’infusione del medicinale (reazione correlata all’infusione, ipersensibilità, sindrome da rilascio di citochine o anafilassi)

• grave infezione nel sangue (sepsi)

**Non comuni**: possono interessare fino a 1 persona su 100

• chiazze rosse, secche e squamose di pelle ispessita (psoriasi)

• prurito, formazione di vescicole sulla pelle, desquamazione o ulcerazione della pelle e/o ulcere sulle mucose (tessuti di rivestimento) di bocca, naso, gola o genitali, che possono essere gravi (reazioni cutanee gravi)

* infiammazione del sacco cardiaco con accumulo di liquido nel sacco (in alcuni casi) (malattie del pericardio)

• infiammazione dell’ipofisi, una ghiandola situata alla base del cervello

**Rari**: possono interessare fino a 1 persona su 1 000

* linfoistiocitosi emofagocitica, una condizione in cui il sistema immunitario produce tante cellule che combattono le infezioni chiamate istiociti e linfociti che possono causare vari sintomi
* debolezza dei nervi e dei muscoli facciali (paresi facciale)
* malattia celiaca (caratterizzata da sintomi quali mal di stomaco, diarrea e gonfiore dell’addome dopo aver consumato alimenti contenenti glutine)
* cambiamenti in qualsiasi area della pelle e/o dell'area genitale associati a secchezza, assottigliamento, prurito e dolore (Lichen)

Altri effetti indesiderati segnalati con frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

* Mancanza o riduzione degli enzimi digestivi prodotti dal pancreas (insufficienza esocrina pancreatica)

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

**Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell’[allegato V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

**5. Come conservare Tecentriq**

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

• Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull’etichetta del flaconcino dopo “Scad./EXP”. La data di scadenza si riferisce all’ultimo giorno di quel mese.

• Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C). Non congelare.

• Tenere il flaconcino nell’imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

• La soluzione diluita deve essere conservata per un massimo di 24 ore da 2 °C a 8 °C o 8 ore a temperatura ambiente (≤ 25°C), a meno che la diluizione non sia avvenuta in condizioni asettiche controllate e validate.

• Non utilizzi il medicinale se è torbido, presenta un cambiamento del colore o contiene particelle.

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

**6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

**Cosa contiene Tecentriq**

• Il principio attivo è atezolizumab. Ogni mL contiene 60 mg di atezolizumab.   
Ciascun flaconcino da 14 mL contiene 840 mg di atezolizumab.

Ciascun flaconcino da 20 mL contiene 1 200 mg di atezolizumab.

• Dopo diluizione, la concentrazione finale della soluzione diluita deve essere tra 3,2 e 16,8 mg/mL.

• Gli altri componenti sono L-istidina, acido acetico glaciale, saccarosio, polisorbato 20 (E 432) (vedere paragrafo 2 “Tecentriq contiene polisorbato”) e acqua per preparazioni iniettabili.

**Descrizione dell’aspetto di Tecentriq e contenuto della confezione**

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

Tecentriq è disponibile in confezioni contenenti 1 flaconcino in vetro.

**Titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Germania

**Produttore**

Roche Pharma AG

Emil-Barell-Strasse 1

79639

Grenzach-Wyhlen

Germania

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

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  **Luxembourg/Luxemburg**  N.V. Roche S.A.  België/Belgique/Belgien  Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11 | **Lietuva**  UAB “Roche Lietuva”  Tel: +370 5 2546799 |
| **България**  Рош България ЕООД  Тел: +359 2 818 44 44 | **Magyarország**  Roche (Magyarország) Kft.  Tel: +36 - 1 279 4500 |
| **Česká republika**  Roche s. r. O.  Tel: +420 - 2 20382111 | **Nederland**  Roche Nederland B.V.  Tel: +31 (0) 348 438050 |
| **Danmark**  Roche Pharmaceuticals A/S  Tlf: +45 - 36 39 99 99 | **Norge**  Roche Norge AS  Tlf: +47 - 22 78 90 00 |
| **Deutschland**  Roche Pharma AG  Tel: +49 (0) 7624 140 | **Österreich**  Roche Austria GmbH  Tel: +43 (0) 1 27739 |
| **Eesti**  Roche Eesti OÜ  Tel: + 372 - 6 177 380 | **Polska**  Roche Polska Sp.z o.o.  Tel: +48 - 22 345 18 88 |
| **Ελλάδα, Κύπρος**  Roche (Hellas) A.E.  **Ελλάδα**  Τηλ: +30 210 61 66 100 | **Portugal**  Roche Farmacêutica Química, Lda  Tel: +351 - 21 425 70 00 |
| **España**  Roche Farma S.A.  Tel: +34 - 91 324 81 00 | **România**  Roche România S.R.L.  Tel: +40 21 206 47 01 |
| **France**  Roche  Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00 | **Slovenija**  Roche farmacevtska družba d.o.o.  Tel: +386 ‑ 1 360 26 00 |
| **Hrvatska**  Roche d.o.o.  Tel: +385 1 4722 333 | **Slovenská republika**  Roche Slovensko, s.r.o.  Tel: +421 - 2 52638201 |
| **Ireland, Malta**  Roche Products (Ireland) Ltd.  Ireland/L-Irlanda  Tel: +353 (0) 1 469 0700 | **Suomi/Finland**  Roche Oy  Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500 |
| **Ísland**  Roche Pharmaceuticals A/S a/s  c/o Icepharma hf  Sími: +354 540 8000 | **Sverige**  Roche AB  Tel: +46 (0) 8 726 1200 |
| **Italia**  Roche S.p.A.  Tel: +39 - 039 2471 |  |
|  |  |
| **Latvija**  Roche Latvija SIA  Tel: +371 - 6 7039831 |  |
|  |  |

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato a**

**Altre fonti d’informazioni**

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

---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

**Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:**

Istruzioni per la diluizione

Per la dose raccomandata di 840 mg: prelevare 14 mL di Tecentriq concentrato dal flaconcino e diluirli nella sacca di infusione in polivinilcloruro (PVC), poliolefine (PO), polietilene (PE) o polipropilene (PP) contenente cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) soluzione iniettabile.

Per la dose raccomandata di 1 200 mg: prelevare 20 mL di Tecentriq concentrato dal flaconcino e diluirli nella sacca di infusione in polivinilcloruro (PVC), poliolefine (PO), polietilene (PE) o polipropilene (PP) contenente cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) soluzione iniettabile.

Per la dose raccomandata di 1 680 mg: prelevare 28 mL di Tecentriq concentrato da due flaconcini da 840 mg e diluirli nella sacca di infusione in polivinilcloruro (PVC), poliolefine (PO), polietilene (PE) o polipropilene (PP) contenente cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) soluzione iniettabile.

Dopo diluizione, la concentrazione finale della soluzione diluita deve essere tra 3,2 e 16,8 mg/mL. La sacca deve essere capovolta con cautela per miscelare la soluzione al fine di evitare la formazione di schiuma. Una volta preparata, l’infusione deve essere somministrata immediatamente.

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

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

Soluzione diluita

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

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

Modo di somministrazione

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

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

Non somministrare altri medicinali in concomitanza attraverso la stessa linea di infusione.

Smaltimento

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

**Foglio illustrativo: informazioni per il paziente**

**Tecentriq 1 875 mg soluzione iniettabile**

atezolizumab

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

• Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.

• È importante che lei tenga con sé la scheda per il paziente durante il trattamento.

• Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o all’infermiere.

• Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all’infermiere. Vedere paragrafo 4.

**Contenuto di questo foglio:**

1. Cos’è Tecentriq e a cosa serve

2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Tecentriq

3. Come viene somministrato Tecentriq

4. Possibili effetti indesiderati

5. Come conservare Tecentriq

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

**1. Cos’è Tecentriq e a cosa serve**

**Cos’è Tecentriq**

Tecentriq è un medicinale antitumorale che contiene il principio attivo atezolizumab.

• Appartiene a un gruppo di medicinali chiamati anticorpi monoclonali.

• Un anticorpo monoclonale è un tipo di proteina concepito per riconoscere e legarsi a uno specifico bersaglio nell’organismo.

• Questo anticorpo può aiutare il sistema immunitario a combattere il tumore.

**A cosa serve Tecentriq**

Tecentriq è usato negli adulti per trattare:

• un tipo di tumore della vescica, chiamato carcinoma uroteliale;

• un tipo di tumore del polmone, chiamato carcinoma polmonare non a piccole cellule;

• un tipo di tumore del polmone, chiamato carcinoma polmonare a piccole cellule;

• un tipo di tumore della mammella, chiamato carcinoma mammario triplo negativo;

• un tipo di tumore del fegato, chiamato carcinoma epatocellulare.

I pazienti possono ricevere Tecentriq quando il tumore si è diffuso ad altre parti del corpo o è ricomparso dopo un precedente trattamento.

I pazienti possono ricevere Tecentriq quando il tumore del polmone non si è diffuso ad altre parti del corpo e la somministrazione del trattamento avviene dopo l’intervento chirurgico e la chemioterapia. Il trattamento somministrato dopo l’intervento chirurgico viene chiamato “terapia adiuvante”.

Tecentriq può essere somministrato in associazione con altri farmaci antitumorali. È importante che lei legga anche i fogli illustrativi degli altri farmaci antitumorali con cui potrebbe essere in trattamento. In caso di domande su questi medicinali, si rivolga al medico.

**Come funziona Tecentriq**

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

**2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Tecentriq**

**Non le deve essere somministrato Tecentriq:**

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

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

**Avvertenze e precauzioni**

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

• se soffre di una malattia autoimmune (una condizione in cui l’organismo attacca le cellule che lo compongono)

• se le è stato riferito che il tumore si è diffuso al cervello

• se ha avuto in passato un’infiammazione dei polmoni (polmonite)

• se ha attualmente o ha avuto in passato un’infezione virale cronica, compresa epatite B o epatite C

• se ha un’infezione da virus dell’immunodeficienza umana (HIV) o la sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS)

• se ha una malattia cardiovascolare (a carico del cuore), un disturbo ematico o un danno d’organo significativi a causa di uno scarso flusso sanguigno

• se ha manifestato effetti indesiderati gravi a causa di altre terapie con anticorpi che aiutano il sistema immunitario dell’organismo a combattere il cancro

• se le sono stati somministrati medicinali per stimolare il sistema immunitario

• se le sono stati somministrati medicinali per sopprimere il sistema immunitario

• se le è stato somministrato un vaccino vivo attenuato

• se le sono stati somministrati medicinali per trattare le infezioni (antibiotici) nelle ultime due settimane.

Tecentriq agisce sul suo sistema immunitario. Potrebbe causare infiammazioni in alcune parti del corpo. Il rischio di questi effetti indesiderati potrebbe essere maggiore se soffre già di una malattia autoimmune (una condizione in cui il corpo attacca le proprie cellule). Potrebbe anche manifestare frequenti riacutizzazioni della sua malattia autoimmune, che nella maggior parte dei casi saranno di lieve entità.

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

Tecentriq può causare alcuni effetti indesiderati che devono essere immediatamente comunicati al medico e che possono svilupparsi settimane o mesi dopo la somministrazione dell’ultima dose. Informi immediatamente il medico se nota la comparsa di uno qualsiasi dei sintomi elencati di seguito:

• infiammazione dei polmoni (polmonite), i cui sintomi possono includere comparsa o peggioramento di tosse, respiro corto e dolore al torace;

• infiammazione del fegato (epatite), i cui sintomi possono includere ingiallimento della pelle o degli occhi, nausea, vomito, sanguinamento o formazione di lividi, urine di colore scuro e mal di stomaco;

• infiammazione dell’intestino (colite), i cui sintomi possono includere diarrea (feci liquide, molli), presenza di sangue nelle feci e mal di stomaco;

• infiammazione della tiroide, delle ghiandole surrenaliche e dell’ipofisi (ipotiroidismo, ipertiroidismo, insufficienza surrenalica o ipofisite): i sintomi possono includere stanchezza, perdita di peso, aumento di peso, alterazioni dell’umore, perdita di capelli, stipsi, capogiri, mal di testa, aumento della sete, aumento della minzione e alterazioni della vista;

• diabete di tipo 1, tra cui serio problema, a volte pericoloso per la vita, dovuto alla presenza di acido prodotto dal diabete nel sangue (chetoacidosi diabetica), i cui sintomi possono includere aumento dell’appetito o della sete rispetto alla norma, necessità di urinare con maggiore frequenza, perdita di peso e senso di stanchezza o difficoltà a pensare lucidamente, alito con odore dolce o fruttato, un sapore dolce o metallico in bocca, o un odore diverso nelle urine o nel sudore, nausea o vomito, dolore allo stomaco e respiro profondo e affannato;

• infiammazione del cervello (encefalite) o infiammazione delle membrane che rivestono il cervello e il midollo spinale (meningite), i cui sintomi possono includere rigidità del collo, mal di testa, febbre, brividi, vomito, sensibilità degli occhi alla luce, confusione e sonnolenza;

• infiammazione o problemi ai nervi (neuropatia), i cui sintomi possono includere debolezza dei muscoli delle braccia e delle gambe o dei muscoli del viso, visione doppia, difficoltà nel parlare e nella masticazione, intorpidimento e formicolio alle mani e ai piedi;

• infiammazione del midollo spinale (mielite): i sintomi possono includere dolore, sensazioni anomale come intorpidimento, vellichio, sensazione di freddo o bruciore, debolezza alle braccia o alle gambe e problemi alla vescica e all'intestino;

• infiammazione del pancreas (pancreatite), i cui sintomi possono includere dolore addominale, nausea e vomito;

• infiammazione del muscolo cardiaco (miocardite), i cui sintomi possono includere respiro corto, diminuita resistenza agli sforzi, sensazione di stanchezza, dolore al petto, gonfiore alle caviglie e alle gambe, battito cardiaco irregolare e svenimento;

• infiammazione dei reni (nefrite), i cui sintomi possono includere cambiamenti nella produzione e nel colore dell’urina, dolore della pelvi e gonfiore del corpo che possono portare ad insufficienza renale;

• infiammazione dei muscoli (miosite), i cui sintomi possono includere debolezza muscolare, stanchezza dopo aver camminato o essere rimasti in piedi, inciampo o caduta e difficoltà a deglutire o a respirare;

• reazioni gravi associate all’infusione, incluse reazioni allergiche gravi (eventi che si verificano durante l’iniezione o entro un giorno dall’iniezione): possono includere febbre, brividi, respiro corto e rossore;

• reazioni cutanee gravi (*severe skin reactions*, SCAR), che possono includere eruzione cutanea, prurito, formazione di vescicole sulla pelle, desquamazione o ulcerazione della pelle e/o ulcere sulle mucose (tessuti di rivestimento) di bocca, naso, gola o genitali;

• infiammazione della sacca cardiaca con accumulo di liquido nella sacca (in alcuni casi) (malattie del pericardio): i sintomi sono simili a quelli della miocardite e possono includere dolore toracico (solitamente nella parte anteriore del torace, acuto e aggravato da respirazione profonda e che migliora quando ci si siede e ci si piega in avanti in caso di infiammazione della sacca cardiaca), tosse, battito cardiaco irregolare, gonfiore delle caviglie, delle gambe o dell'addome, respiro affannoso, stanchezza e mancamento;

• una condizione in cui il sistema immunitario produce tante cellule che combattono le infezioni chiamate istiociti e linfociti che possono causare vari sintomi (linfoistiocitosi emofagocitica): i sintomi possono includere ingrossamento del fegato e/o della milza, eruzione cutanea, ingrossamento dei linfonodi, problemi respiratori, lividi, anomalie renali e problemi cardiaci.

Se nota la comparsa di uno qualsiasi dei sintomi elencati sopra, informi immediatamente il medico.

Non cerchi di trattarsi con altri medicinali. Il medico potrebbe:

• Somministrarle altri medicinali per prevenire l’insorgenza di complicanze e alleviare i sintomi.

• Ritardare la somministrazione della dose successiva di Tecentriq.

• Interrompere il trattamento con Tecentriq.

**Esami e controlli**

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

**Bambini e adolescenti**

Questo medicinale non deve essere somministrato a bambini o adolescenti di età inferiore ai 18 anni. La sicurezza e l’efficacia di Tecentriq in questa fascia d’età non sono state infatti stabilite.

**Altri medicinali e Tecentriq**

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

**Gravidanza e contraccezione**

• Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno, chieda consiglio al medico prima di prendere questo medicinale.

• In caso di gravidanza, non le sarà somministrato Tecentriq a meno che il medico non lo ritenga necessario. Gli effetti di Tecentriq sulle donne in gravidanza non sono noti ed è possibile che il medicinale sia pericoloso per il nascituro.

• Se lei è in età fertile, deve adottare misure contraccettive efficaci:

- durante il trattamento con Tecentriq e

- per 5 mesi dopo aver assunto l’ultima dose.

• Informi il medico se inizia una gravidanza durante il trattamento con Tecentriq.

**Allattamento**

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

**Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

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

**Tecentriq contiene polisorbato (E 432)**

Tecentriq 1 875mg contiene 9 mg di polisorbato 20 in ogni dose da 15 ml, equivalenti a 0,6 mg/mL. I polisorbati possono causare reazioni allergiche. Informi il medico se ha una qualsiasi allergia nota.

**Scheda per il paziente**

Informazioni importanti di questo foglio illustrativo possono essere trovate nella Scheda per il paziente che le è stata data dal suo medico. È importante che lei conservi questa Scheda per il paziente e la mostri al suo partner o a chi si prende cura di lei.

**3. Come viene somministrato Tecentriq**

Tecentriq le sarà somministrato da un medico esperto nel trattamento del tumore.

Esistono due diversi tipi (formulazioni) di Tecentriq:

• uno viene somministrato tramite infusione in una vena (infusione endovenosa)

• l'altro viene somministrato tramite iniezione sotto la pelle (iniezione sottocutanea).

Il medico può prendere in considerazione la possibilità di passare dal trattamento con Tecentriq per via endovenosa al trattamento con Tecentriq per via sottocutanea (e viceversa) se lo ritiene appropriato per lei.

**Quanto Tecentriq per via sottocutanea viene somministrato**

La dose raccomandata di Tecentriq soluzione iniettabile è 1 875 mg ogni tre settimane.

**Come viene somministrato Tecentriq per via sottocutanea**

Tecentriq viene somministrato mediante un’iniezione sotto la pelle (iniezione sottocutanea).

• Le iniezioni verranno praticate nella coscia in circa 7 minuti.

• Il sito di iniezione sarà alternato tra la coscia destra e quella sinistra.

• Il medico o l’infermiere si accerterà che ogni iniezione venga praticata in un nuovo sito (ad almeno 2,5 cm di distanza dal precedente sito di iniezione) e in aree dove la pelle non è arrossata, livida, sensibile o indurita.

• Per la somministrazione di altri medicinali devono essere utilizzati siti di iniezione diversi.

**Quanto dura il trattamento**

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

**Se salta una dose di Tecentriq**

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

**Se interrompe il trattamento con Tecentriq**

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

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

**4. Possibili effetti indesiderati**

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

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

**Tecentriq usato da solo**

I seguenti effetti indesiderati sono stati segnalati nell’ambito delle sperimentazioni cliniche condotte con Tecentriq usato da solo.

**Molto comuni** (possono interessare più di 1 persona su 10):

• febbre

• nausea

• vomito

• senso di estrema stanchezza e mancanza di energie (stanchezza)

• mancanza di energie

• prurito della pelle

• diarrea

• dolore alle articolazioni

• eruzione cutanea

• perdita di appetito

• respiro corto

• infezione alle vie urinarie

• dolore alla schiena

• tosse

• mal di testa

**Comuni** (possono interessare fino a 1 persona su 10):

• infiammazione dei polmoni (polmonite)

• bassi livelli di ossigeno che possono causare respiro corto, causati da un’infiammazione dei polmoni (ipossia)

• mal di stomaco

• dolore ai muscoli e alle ossa

• infiammazione del fegato

• aumento dei livelli degli enzimi del fegato (come evidenziato dagli esami) – che può essere un segno di infiammazione del fegato

• difficoltà a deglutire

• esami del sangue che evidenziano bassi livelli di potassio (ipokaliemia) o sodio (iponatriemia)

• pressione del sangue bassa (ipotensione)

• ipoattività della tiroide (ipotiroidismo)

• reazioni correlate all’infusione del medicinale (reazione correlata all’infusione, ipersensibilità, sindrome da rilascio di citochine o anafilassi)

• malattia simil-influenzale

• brividi

• infiammazione dell’intestino

• basso numero di piastrine che potrebbe comportare maggiore propensione alla formazione di lividi o al sanguinamento (trombocitopenia)

• livelli elevati di zuccheri nel sangue

• raffreddore (rinofaringite)

• dolore a livello della bocca e della gola, o bocca secca

• secchezza della pelle

• anomalie negli esami ai reni (possibile danno ai reni)

• iperattività della tiroide (ipertiroidismo)

• infiammazione del sacco cardiaco con accumulo di liquido nel sacco (in alcuni casi) (malattie del pericardio)

• reazione locale al sito di iniezione

• danno ai nervi comportante possibile intorpidimento, dolore e/o perdita della funzione motoria (neuropatia periferica)

**Non comuni** (possono interessare fino a 1 persona su 100):

• infiammazione del pancreas

• intorpidimento o paralisi – che possono essere segni della sindrome di Guillain-Barré

• infiammazione delle membrane che rivestono il cervello e il midollo spinale

• bassi livelli di ormoni surrenalici

• diabete di tipo 1 (inclusa chetoacidosi diabetica)

• infiammazione dei muscoli (miosite)

• chiazze rosse, secche e squamose di pelle ispessita (psoriasi)

• infiammazione dei reni

• prurito, formazione di vescicole sulla pelle, desquamazione o ulcerazione della pelle e/o ulcere sulle mucose (tessuti di rivestimento) di bocca, naso, gola o genitali, che possono essere gravi (reazioni cutanee gravi)

• infiammazione dell’ipofisi, una ghiandola situata alla base del cervello

• elevati livelli di creatina fosfochinasi nel sangue (mostrati dal test), possono essere un segno di infiammazione muscolare o cardiaca

• cambiamenti in qualsiasi area della pelle e/o dell'area genitale associati a secchezza, assottigliamento, prurito e dolore (Lichen)

**Rari** (possono interessare fino a 1 persona su 1 000):

• infiammazione del muscolo cardiaco

• miastenia grave, una malattia che può causare debolezza muscolare

• infiammazione degli occhi (uveite)

• linfoistiocitosi emofagocitica, una condizione in cui il sistema immunitario produce tante cellule che combattono le infezioni chiamate istiociti e linfociti che possono causare vari sintomi

• infiammazione del midollo spinale (mielite)

• debolezza dei nervi e dei muscoli facciali (paresi facciale)

• malattia celiaca (caratterizzata da sintomi quali mal di stomaco, diarrea e gonfiore dell’addome dopo aver consumato alimenti contenenti glutine)

**Altri effetti indesiderati segnalati** **con frequenza non nota** (non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

• Infiammazione della vescica. I segni e i sintomi possono includere minzione frequente e/o dolorosa (disuria), urgenza di urinare (pollachiuria), presenza di sangue nelle urine (ematuria), dolore o pressione nel basso addome.

• Mancanza o riduzione degli enzimi digestivi prodotti dal pancreas (insufficienza esocrina pancreatica).

**Tecentriq usato in associazione con altri farmaci antitumorali**

I seguenti effetti indesiderati sono stati riportati negli studi clinici con Tecentriq somministrato in associazione ad altri farmaci antitumorali:

**Molto comuni** (possono interessare più di 1 persona su 10):

• basso numero di globuli rossi, che può causare stanchezza e respiro corto

• bassa conta di globuli bianchi con e senza febbre, che può incrementare il rischio di infezione (neutropenia, leucopenia)

• bassa conta di piastrine, che può comportare maggiore propensione alla formazione di lividi o al sanguinamento (trombocitopenia)

• costipazione

• danno ai nervi comportante possibile intorpidimento, dolore e/o perdita della funzione motoria (neuropatia periferica)

• ipoattività della tiroide (ipotiroidismo)

• perdita di appetito

• respiro corto

• diarrea

• nausea

• prurito alla pelle

• eruzione cutanea

• dolore alle articolazioni

• sensazione di essere molto stanchi (stanchezza)

• febbre

• mal di testa

• tosse

• dolore ai muscoli e alle ossa

• vomito

• dolore alla schiena

• mancanza di energia

• infezione dei polmoni

• comune raffreddore (rinofaringite)

• perdita di capelli

• pressione del sangue elevata (ipertensione)

• gonfiore alle braccia o alle gambe

**Comuni** (possono interessare fino a 1 persona su 10):

• test di laboratorio che mostrano bassi livelli di potassio (ipokaliemia) o di sodio (iponatremia)

• infiammazione della bocca o delle labbra

• raucedine (disfonia)

• bassi livelli di magnesio (ipomagnesemia), che possono causare debolezza e crampi muscolari, intorpidimento e dolore alle braccia e alle gambe

• presenza di proteine nelle urine (proteinuria)

• infiammazione dell’intestino

• svenimento

• innalzamento dei livelli degli enzimi epatici (evidenziato dagli esami) che può essere un segno di infiammazione del fegato

• alterazione del senso del gusto (disgeusia)

• riduzione del numero di linfociti (un tipo di globuli bianchi) che è associata a un aumento del rischio di infezioni

• anomalia negli esami della funzionalità dei reni (possibile danno renale)

• tiroide iperattiva (ipertiroidismo)

• capogiri

• reazioni correlate all’infusione del medicinale (reazione correlata all’infusione, ipersensibilità, sindrome da rilascio di citochine o anafilassi)

• grave infezione nel sangue (sepsi)

**Non comuni** (possono interessare fino a 1 persona su 100):

• chiazze rosse, secche e squamose di pelle ispessita (psoriasi)

• prurito, formazione di vescicole sulla pelle, desquamazione o ulcerazione della pelle e/o ulcere sulle mucose (tessuti di rivestimento) di bocca, naso, gola o genitali, che possono essere gravi (reazioni cutanee gravi)

• infiammazione del sacco cardiaco con accumulo di liquido nel sacco (in alcuni casi) (malattie del pericardio)

• infiammazione dell’ipofisi, una ghiandola situata alla base del cervello

**Rari** (possono interessare fino a 1 persona su 1 000):

• linfoistiocitosi emofagocitica, una condizione in cui il sistema immunitario produce tante cellule che combattono le infezioni chiamate istiociti e linfociti che possono causare vari sintomi

• debolezza dei nervi e dei muscoli facciali (paresi facciale)

• malattia celiaca (caratterizzata da sintomi quali mal di stomaco, diarrea e gonfiore dell’addome dopo aver consumato alimenti contenenti glutine)

• cambiamenti in qualsiasi area della pelle e/o dell'area genitale associati a secchezza, assottigliamento, prurito e dolore (Lichen)

Altri effetti indesiderati segnalati con frequenza non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

• Mancanza o riduzione degli enzimi digestivi prodotti dal pancreas (insufficienza esocrina pancreatica)

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

**Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell’[allegato V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

**5. Come conservare Tecentriq**

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

• Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull’etichetta del flaconcino dopo “Scad./EXP”. La data di scadenza si riferisce all’ultimo giorno di quel mese.

• Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C). Non congelare.

• Tenere il flaconcino nell’imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

• Non utilizzi il medicinale se è torbido, presenta un cambiamento del colore o contiene particelle.

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

**6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

**Cosa contiene Tecentriq**

• Il principio attivo è atezolizumab. Ogni mL contiene 125 mg di atezolizumab.   
Un flaconcino di soluzione da 15 mL contiene 1 875 mg di atezolizumab.

• Gli altri componenti sono L-istidina, L-metionina, acido acetico, saccarosio, polisorbato 20 (E 432) (vedere paragrafo 2 “Tecentriq contiene polisorbato”), ialuronidasi umana ricombinante (rHuPH20) e acqua per preparazioni iniettabili.

**Descrizione dell’aspetto di Tecentriq e contenuto della confezione**

Tecentriq è una soluzione iniettabile limpida, da incolore a leggermente giallastro.

Tecentriq è disponibile in confezioni contenenti 1 flaconcino in vetro.

**Titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Germania

**Produttore**

Roche Pharma AG

Emil-Barell-Strasse 1

79639

Grenzach-Wyhlen

Germania

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

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  **Luxembourg/Luxemburg**  N.V. Roche S.A.  België/Belgique/Belgien  Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11 | **Lietuva**  UAB “Roche Lietuva”  Tel: +370 5 2546799 |
| **България**  Рош България ЕООД  Тел: +359 2 818 44 44 | **Magyarország**  Roche (Magyarország) Kft.  Tel: +36 - 1 279 4500 |
| **Česká republika**  Roche s. r. O.  Tel: +420 - 2 20382111 | **Nederland**  Roche Nederland B.V.  Tel: +31 (0) 348 438050 |
| **Danmark**  Roche Pharmaceuticals A/S  Tlf: +45 - 36 39 99 99 | **Norge**  Roche Norge AS  Tlf: +47 - 22 78 90 00 |
| **Deutschland**  Roche Pharma AG  Tel: +49 (0) 7624 140 | **Österreich**  Roche Austria GmbH  Tel: +43 (0) 1 27739 |
| **Eesti**  Roche Eesti OÜ  Tel: + 372 - 6 177 380 | **Polska**  Roche Polska Sp.z o.o.  Tel: +48 - 22 345 18 88 |
| **Ελλάδα, Κύπρος**  Roche (Hellas) A.E.  Ελλάδα  Τηλ: +30 210 61 66 100 | **Portugal**  Roche Farmacêutica Química, Lda  Tel: +351 - 21 425 70 00 |
| **España**  Roche Farma S.A.  Tel: +34 - 91 324 81 00 | **România**  Roche România S.R.L.  Tel: +40 21 206 47 01 |
| **France**  Roche  Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00 | **Slovenija**  Roche farmacevtska družba d.o.o.  Tel: +386 ‑ 1 360 26 00 |
| **Hrvatska**  Roche d.o.o.  Tel: +385 1 4722 333 | **Slovenská republika**  Roche Slovensko, s.r.o.  Tel: +421 - 2 52638201 |
| **Ireland, Malta**  Roche Products (Ireland) Ltd.  Ireland/L-Irlanda  Tel: +353 (0) 1 469 0700 | **Suomi/Finland**  Roche Oy  Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500 |
| **Ísland**  Roche Pharmaceuticals A/S a/s  c/o Icepharma hf  Sími: +354 540 8000 | **Sverige**  Roche AB  Tel: +46 (0) 8 726 1200 |
| **Italia**  Roche S.p.A.  Tel: +39 - 039 2471 |  |
|  |  |
| **Latvija**  Roche Latvija SIA  Tel: +371 - 6 7039831 |  |
|  |  |

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato a**

**Altre fonti d’informazioni**

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

---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

**Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:**

Al fine di evitare errori terapeutici è importante controllare l’etichettatura del flaconcino per accertarsi di somministrare al paziente la formulazione appropriata (endovenosa o sottocutanea), secondo quanto prescritto.

Tecentriq soluzione iniettabile deve essere ispezionato visivamente prima di essere somministrato per assicurarsi che non siano presenti particelle o alterazione della colorazione.

Tecentriq soluzione iniettabile è una soluzione pronta per l’uso che NON deve essere diluita né miscelata con altri medicinali.

Tecentriq soluzione iniettabile è solo monouso e deve essere preparata da un operatore sanitario.

Non sono state osservate incompatibilità tra Tecentriq soluzione iniettabile e polipropilene (PP), policarbonato (PC), acciaio inossidabile (SS), polivinilcloruro (PVC) e poliuretano (PU).

Preparazione della siringa

Da un punto di vista microbiologico, Tecentriq soluzione iniettabile deve essere utilizzato immediatamente una volta trasferito dal flaconcino alla siringa, poiché il medicinale non contiene conservanti antimicrobici né agenti batteriostatici.

• Estrarre il flaconcino dal frigorifero e lasciare che la soluzione raggiunga la temperatura ambiente.

• Prelevare dal flaconcino l’intero contenuto di Tecentriq soluzione iniettabile utilizzando una siringa sterile e un ago da trasferimento (preferibilmente con calibro da 18 G).

• Rimuovere l’ago da trasferimento e collegare un set per infusione sottocutanea (ad es. sistema a farfalla) contenente un ago da iniezione in acciaio inossidabile con calibro da 23-25 G. Per la somministrazione utilizzare un set per infusione sottocutanea con volume morto residuo NON superiore a 0,5 mL.

• Effettuare il preriempimento della linea di infusione sottocutanea con la soluzione medicinale per espellere l’aria al suo interno e fermarsi prima che il liquido raggiunga l’ago.

• Assicurarsi che la siringa contenga esattamente 15 mL di soluzione dopo il preriempimento e l’espulsione dell’eventuale volume in eccesso dalla siringa.

• Somministrare immediatamente per evitare ostruzioni dell’ago. NON conservare la siringa preparata che è stata collegata al set di infusione sottocutanea già preriempito.

In caso contrario, consultare il paragrafo “Conservazione della siringa” che segue.

Conservazione della siringa

• Se la siringa preparata non viene utilizzata immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione in uso prima dell’impiego sono di responsabilità dell’utilizzatore e non dovrebbero di norma superare le 24 ore a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C, a meno che la preparazione non sia avvenuta in condizioni asettiche controllate e validate.

• Se la dose non deve essere somministrata immediatamente, aspirare con tecnica asettica l’intero contenuto di Tecentriq soluzione iniettabile dal flaconcino nella siringa per tenere conto del volume della dose (15 mL) e del volume di preriempimento per il set di infusione sottocutanea. Sostituire l’ago da trasferimento con un tappo di chiusura per siringa. Per la conservazione NON collegare un set per infusione sottocutanea.

• La siringa preparata può essere conservata per un periodo massimo di 30 giorni a una temperatura compresa tra 2°C e 8°C e di 8 ore a una temperatura inferiore o uguale a 30°C alla luce del giorno diffusa e dal momento della preparazione.

• Se la siringa viene conservata in frigorifero, lasciare che raggiunga la temperatura ambiente prima della somministrazione.

Modo di somministrazione

Tecentriq soluzione iniettabile non è destinato alla somministrazione endovenosa e deve essere somministrato unicamente mediante iniezione sottocutanea.

Prima della somministrazione, estrarre Tecentriq soluzione iniettabile dal frigorifero e lasciare che la soluzione raggiunga la temperatura ambiente. Per le istruzioni sull’uso e sulla manipolazione di Tecentriq soluzione iniettabile prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6 del Riassunto delle Caratteristiche del prodotto (RCP).

Somministrare 15 mL di Tecentriq soluzione iniettabile mediante iniezione sottocutanea nella coscia in circa 7 minuti. Si raccomanda l’uso di un set per infusione sottocutanea (ad es. sistema a farfalla). NON somministrare al paziente il volume morto residuo presente nel tubo.

Il sito di iniezione deve essere alternato soltanto tra la coscia destra e quella sinistra. Le nuove iniezioni devono essere somministrate ad almeno 2,5 cm di distanza dal precedente punto di iniezione e mai in zone in cui la cute si presenta arrossata, livida, sensibile o indurita. Durante il trattamento con Tecentriq formulazione sottocutanea la somministrazione per via sottocutanea di altri farmaci deve avvenire preferibilmente mediante iniezione in siti differenti.

Smaltimento

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