|  |
| --- |
| Dan id-dokument fih l-informazzjoni dwar il-prodott approvata għall-Tecentriq, bil-bidliet li saru mill-aħħar proċedura li affettwat l-informazzjoni dwar il-prodott (EMA/VR/0000272433) qed jiġu immarkati.  Għal aktar informazzjoni, ara s-sit web tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini: [https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tecentriq](https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tecentriq%20) |

**ANNESS I**

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

**1.** **ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Tecentriq 840 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Tecentriq 1 200 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

**2.** **GĦAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA**

Tecentriq 840 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Kunjett wieħed ta’ 14 mL ta’ konċentrat fih 840 mg ta’ atezolizumab\*

Tecentriq 1 200 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Kunjett wieħed ta’ 20 mL ta’ konċentrat fih 1 200 mg atezolizumab\*

Wara d-dilwizzjoni (ara sezzjoni 6.6), il-konċentrazzjoni finali tas-soluzzjoni dilwita għandha tkun bejn 3.2 u 16.8 mg/mL.

\*Atezolizumab huwa antikorp monoklonali IgG1 umanizzat, kontra *death‑ligand* 1 ipprogrammat (PD‑L1 ‑ *programmed death‑ligand 1*), Fc‑engineered, magħmul f’ċelluli tal-ovarju tal-Ħamster Ċiniż permezz ta’ teknoloġija tat-tfassil tad-DNA.

Eċċipjent b’effett magħruf

Kull kunjett ta’ 840 mg ta’ Tecentriq fih 5.6 mg ta’ polysorbate 20.

Kull kunjett ta’ 1 200 mg ta’ Tecentriq fih 8 mg ta’ polysorbate 20.

Għal-lista sħiħa ta’ eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

**3.** **GĦAMLA FARMAĊEWTIKA**

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

Likwidu ċar, mingħajr kulur sa kemxejn safrani. Is-soluzzjoni għandha pH ta’ 5.5 ‑ 6.1 u ożmolalità ta’ 129 ‑ 229 mOsm/kg.

**4.** **TAGĦRIF KLINIKU**

**4.1** **Indikazzjonijiet terapewtiċi**

Karċinoma tal-epitelju tal-apparat urinarju (UC - *urothelial carcinoma*)

Tecentriq bħala monoterapija huwa indikat għat-trattament ta’ pazjenti adulti b’UC avvanzata lokalment jew metastatika:

• wara kimoterapija li fiha l-platinum minn qabel, jew

• li huma kkunsidrati mhux eliġibbli biex jirċievu cisplatin, u li t-tumuri tagħhom għandhom espressjoni ta’ PD-L1 ta’ ≥ 5% (ara sezzjoni 5.1).

Kanċer taċ-ċelluli mhux żgħar tal-pulmun (NSCLC - *non-small cell lung cancer*) fi stadju bikri

Tecentriq bħala monoterapija huwa indikat bħala trattament awżiljarju wara tneħħija kirurġika sħiħa u kimoterapija bbażata fuq il-platinum għall-pazjenti adulti b’NSCLC b’riskju għoli ta’ rikorrenza li t-tumuri tagħhom għandhom espressjoni ta’ PD-L1 f’≥ 50% taċ-ċelluli tat-tumur (TC - *tumour cells*) u li m’għandhomx NSCLC b’mutazzjoni ta’ EGFR jew pożittiv għal ALK (ara sezzjoni 5.1 għall-kriterji tal-għażla).

NSCLC avvanzat

Tecentriq, flimkien ma’ bevacizumab, paclitaxel u carboplatin, huwa indikat għat-trattament tal-ewwel għażla ta’ pazjenti adulti b’NSCLC metastatiku u mhux skwamuż. F’pazjenti b’NSCLC b’mutazzjoni ta’ EGFR jew pożittiv għal ALK, Tecentriq, flimkien ma’ bevacizumab, paclitaxel u carboplatin, huwa indikat biss wara falliment ta’ terapiji mmirati xierqa (ara sezzjoni 5.1).

Tecentriq, flimkien ma’ nab-paclitaxel u carboplatin, huwa indikat għat-trattament tal-ewwel għażla ta’ pazjenti adulti b’NSCLC metastatiku u mhux skwamuż li m’għandhomx NSCLC b’mutazzjoni ta’ EGFR jew pożittiv għal ALK (ara sezzjoni 5.1).

Tecentriq bħala monoterapija huwa indikat għat-trattament tal-ewwel għażla ta’ pazjenti adulti b’NSCLC metastatiku li t-tumuri tagħhom għandhom espressjoni ta’ PD-L1 f’≥ 50% TC jew f’≥ 10% taċ-ċelluli immuni (IC - *immune cells*) li jinfiltraw it-tumur u li m’għandhomx NSCLC b’mutazzjoni ta’ EGFR jew pożittiv għal ALK (ara sezzjoni 5.1).

Tecentriq bħala monoterapija huwa indikat għat-trattament tal-ewwel għażla ta’ pazjenti adulti b’NSCLC avvanzat li mhumiex eliġibbli għal terapija bbażata fuq il-platinum (ara sezzjoni 5.1 għall-kriterji tal-għażla).

Tecentriq bħala monoterapija huwa indikat għat-trattament ta’ pazjenti adulti b’NSCLC avvanzat lokalment jew metastatiku wara kimoterapija minn qabel. Pazjenti b’NSCLC b’mutazzjoni ta’ EGFR jew pożittiv għal ALK għandhom ikunu rċevew ukoll terapiji mmirati qabel ma jirċievu Tecentriq (ara sezzjoni 5.1).

Kanċer taċ-ċelluli żgħar tal-pulmun (SCLC - *small cell lung cancer*)

Tecentriq, flimkien ma’ carboplatin u etoposide, huwa indikat għat-trattament tal-ewwel għażla ta’ pazjenti adulti b’kanċer taċ-ċelluli żgħar tal-pulmun fi stadju estensiv (ES-SCLC – *extensive-stage small cell lung cancer*) (ara sezzjoni 5.1).

Kanċer tas-sider *triple-negative* (TNBC - *triple-negative breast cancer*)

Tecentriq flimkien ma’ nab-paclitaxel huwa indikat għat-trattament ta’ pazjenti adulti b’TNBC avvanzat lokalment jew metastatiku li ma jistax jitneħħa permezz ta’ kirurġija li t-tumuri tagħhom għandhom espressjoni ta’ PD-L1 ta’ ≥ 1% u li ma rċevewx kimoterapija qabel għal mard metastatiku.

Karċinoma epatoċellulari (HCC – *hepatocellular carcinoma*)

Tecentriq, flimkien ma’ bevacizumab, huwa indikat għat-trattament ta’ pazjenti adulti b’HCC avvanzata jew li ma tistax titneħħa permezz ta’ kirurġija li ma rċevewx terapija sistemika fil-passat (ara sezzjoni 5.1).

**4.2** **Pożoloġija u metodu ta’ kif għandu jingħata**

Tecentriq għandu jinbeda u jiġi ssorveljat minn tobba b’esperjenza fit-trattament tal-kanċer.

Ittestjar ta’ PD‑L1 għal pazjenti b’UC jew TNBC jew NSCLC

*Tecentriq bħala monoterapija*

Jekk speċifikat fl-indikazzjoni, l-għażla ta’ pazjenti għat-trattament b’Tecentriq abbażi tal-espressjoni ta’ PD‑L1 tat-tumur għandha tiġi kkonfermata permezz ta’ test ivvalidat (ara sezzjonijiet 4.1 u 5.1).

*Tecentriq f’terapija kombinata*

Pazjenti b’TNBC li ma kinux ittrattati fil-passat għandhom jintgħażlu għat-trattament abbażi tal-espressjoni ta’ PD‑L1 tat-tumur ikkonfermata permezz ta’ test ivvalidat (ara sezzjoni 5.1).

Pożoloġija

Id-doża rakkomandata ta’ Tecentriq hija ta’ 840 mg mogħtija fil-vini kull ġimagħtejn, jew 1 200 mg mogħtija fil-vini kull tliet ġimgħat, **jew** 1 680 mg mogħtija fil-vini kull erba’ ġimgħat, kif ippreżentat fit-Tabella 1.

Meta Tecentriq jingħata f’terapija kombinata jekk jogħġbok irreferi wkoll għall-informazzjoni sħiħa dwar il-preskrizzjoni għall-prodotti kombinati (ara wkoll sezzjoni 5.1).

**Tabella 1: Doża rakkomandata għal Tecentriq permezz ta’ għoti fil-vini**

| **Indikazzjoni** | **Doża u skeda rakkomandati** | **Tul tat-trattament** |
| --- | --- | --- |
| **Tecentriq bħala monoterapija** | |  |
| 1L UC | • 840 mg kull ġimagħtejn jew  • 1 200 mg kull 3 ġimgħat jew  • 1 680 mg kull 4 ġimgħat | Sal-progressjoni tal-marda jew sa tossiċità li ma tistax tiġi mmaniġġjata. |
| 1L NSCLC metastatiku |
| 1L NSCLC mhux eliġibbli għall-platinum |
| NSCLC fi stadju bikri | • 840 mg kull ġimagħtejn jew  • 1 200 mg kull 3 ġimgħat jew   * 1 680 mg kull 4 ġimgħat | Għal sena sakemm ma jkunx hemm rikorrenza tal-marda jew tossiċità mhux aċċettabbli. Tul tat-trattament ta’ aktar minn sena ma ġiex studjat. |
| 2L UC | • 840 mg kull ġimagħtejn jew  • 1 200 mg kull 3 ġimgħat jew  • 1 680 mg kull 4 ġimgħat | Sakemm iseħħ telf tal-benefiċċju kliniku jew sa tossiċità li ma tistax tiġi mmaniġġjata. |
| 2L NSCLC |
| **Tecentriq f’terapija kombinata** | | |
| 1L NSCLC mhux skwamuż  flimkien ma’ bevacizumab, paclitaxel, u carboplatin | Fażijiet ta’ induzzjoni u ta’ manteniment:  • 840 mg kull ġimagħtejn jew  • 1 200 mg kull 3 ġimgħat jew  • 1 680 mg kull 4 ġimgħat  Tecentriq għandu jingħata l-ewwel meta jingħata fl-istess jum.  Fażi ta’ induzzjoni għal sħab ta’ kombinazzjoni (erba’ jew sitt ċikli):  Bevacizumab, paclitaxel, u mbagħad carboplatin jingħataw kull tliet ġimgħat.  Fażi ta’ manteniment (mingħajr kimoterapija): Bevacizumab kull 3 ġimgħat. | Sal-progressjoni tal-marda jew sa tossiċità li ma tistax tiġi mmaniġġjata. Ġew osservati risponsi mhux tipiċi (jiġifieri, progressjoni inizjali tal-marda segwita minn tnaqqis fid-daqs tat-tumur) bi trattament b’Tecentriq li jitkompla wara l-progressjoni tal-marda. Trattament wara l-progressjoni tal-marda jista’ jiġi kkunsidrat skont id-diskrezzjoni tat-tabib. |
| 1L NSCLC mhux skwamuż  flimkien ma’ nab-paclitaxel u carboplatin | Fażijiet ta’ induzzjoni u ta’ manteniment:  • 840 mg kull ġimagħtejn jew  • 1 200 mg kull 3 ġimgħat jew  • 1 680 mg kull 4 ġimgħat  Tecentriq għandu jingħata l-ewwel meta jingħata fl-istess jum.  Fażi ta’ induzzjoni għal sħab ta’ kombinazzjoni (erba’ jew sitt ċikli): Nab-paclitaxel, u carboplatin jingħataw fil-jum 1; barra minn hekk, nab-paclitaxel jingħata fil-jiem 8 u 15 ta’ kull ċiklu ta’ 3 ġimgħat. | Sal-progressjoni tal-marda jew sa tossiċità li ma tistax tiġi mmaniġġjata. Ġew osservati risponsi mhux tipiċi (jiġifieri, progressjoni inizjali tal-marda segwita minn tnaqqis fid-daqs tat-tumur) bi trattament b’Tecentriq li jitkompla wara l-progressjoni tal-marda. Trattament wara l-progressjoni tal-marda jista’ jiġi kkunsidrat skont id-diskrezzjoni tat-tabib. |
| 1L ES-SCLC  flimkien ma’ carboplatin u etoposide | Fażijiet ta’ induzzjoni u ta’ manteniment:  • 840 mg kull ġimagħtejn jew  • 1 200 mg kull 3 ġimgħat jew  • 1 680 mg kull 4 ġimgħat  Tecentriq għandu jingħata l-ewwel meta jingħata fl-istess jum.  Fażi ta’ induzzjoni għal sħab ta’ kombinazzjoni (erba’ ċikli): Carboplatin, u mbagħad etoposide jingħataw fil-jum 1; etoposide jingħata wkoll fil-jiem 2 u 3 ta’ kull ċiklu ta’ 3 ġimgħat. | Sal-progressjoni tal-marda jew sa tossiċità li ma tistax tiġi mmaniġġjata. Ġew osservati risponsi mhux tipiċi (jiġifieri, progressjoni inizjali tal-marda segwita minn tnaqqis fid-daqs tat-tumur) bi trattament b’Tecentriq li jitkompla wara l-progressjoni tal-marda. Trattament wara l-progressjoni tal-marda jista’ jiġi kkunsidrat skont id-diskrezzjoni tat-tabib. |
| 1L TNBC avvanzat lokalment jew metastatiku li ma jistax jitneħħa permezz ta’ kirurġija flimkien ma’ nab-paclitaxel | • 840 mg kull ġimagħtejn jew  • 1 200 mg kull 3 ġimgħat jew  • 1 680 mg kull 4 ġimgħat  Tecentriq għandu jingħata qabel nab-paclitaxel meta jingħataw fl-istess jum. Nab-paclitaxel għandu jingħata b’doża ta’ 100 mg/m2 fil-jiem 1, 8, u 15 ta’ kull ċiklu ta’ 28 jum. | Sal-progressjoni tal-marda jew sa tossiċità li ma tistax tiġi mmaniġġjata. |
| HCC avvanzata jew li ma tistax titneħħa permezz ta’ kirurġija flimkien ma’ bevacizumab | • 840 mg kull ġimagħtejn jew  • 1 200 mg kull 3 ġimgħat jew  • 1 680 mg kull 4 ġimgħat  Tecentriq għandu jingħata qabel bevacizumab meta jingħataw fl-istess jum. Bevacizumab jingħata b’doża ta’ 15 mg/kg ta’ piż tal-ġisem (bw – *body weight*) kull 3 ġimgħat. | Sakemm iseħħ telf tal-benefiċċju kliniku jew sa tossiċità li ma tistax tiġi mmaniġġjata. |

*Dożi ttardjati jew maqbuża*

Jekk doża ppjanata ta’ Tecentriq tinqabeż, din għandha tingħata malajr kemm jista’ jkun. L-iskeda tal-għoti għandha tiġi aġġustata biex jinżamm l-intervall xieraq bejn id-dożi.

*Modifikazzjonijiet tad-doża waqt it-trattament*

Mhux rakkomandat tnaqqis fid-doża ta’ Tecentriq.

*Ittardjar jew twaqqif tad-doża (ara wkoll sezzjonijiet 4.4 u 4.8)*

**Tabella 2: Parir dwar modifikazzjoni tad-doża għal Tecentriq**

| **Reazzjoni avversa medjata mill-immunità** | **Severità** | **Modifikazzjoni tat-trattament** |
| --- | --- | --- |
| **Pulmonite** | Grad 2 | Waqqaf Tecentriq  It-trattament jista’ jinbeda mill-ġdid meta l-avveniment jitjieb għal Grad 0 jew Grad 1 fi żmien 12‑il ġimgħa, u l-kortikosterojdi jkunu tnaqqsu għal ≤ 10 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum |
|  | Grad 3 jew 4 | Waqqaf Tecentriq b’mod permanenti |
| **Epatite f’pazjenti mingħajr HCC** | Grad 2:  (ALT jew AST > 3 sa 5 x il-limitu ta’ fuq tan-normal [ULN ‑ *upper limit of normal*]  *jew*  bilirubina fid-demm > 1.5 sa 3 x ULN) | Waqqaf Tecentriq  It-trattament jista’ jinbeda mill-ġdid meta l-avveniment jitjieb għal Grad 0 jew Grad 1 fi żmien 12‑il ġimgħa, u l-kortikosterojdi jkunu tnaqqsu għal ≤ 10 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum |
|  | Grad 3 jew 4  (ALT jew AST > 5 x ULN  *jew*  bilirubina fid-demm > 3 x ULN) | Waqqaf Tecentriq b’mod permanenti |
| **Epatite f’pazjenti b’HCC** | Jekk AST/ALT ikunu fi ħdan il-limiti tan-normal fil-linja bażi u jiżdiedu għal > 3 x sa ≤ 10 x ULN  *jew*  Jekk AST/ALT ikunu ta’ > 1 sa ≤ 3 x ULN fil-linja bażi u jiżdiedu għal > 5 x sa ≤ 10 x ULN  *jew*  Jekk AST/ALT ikunu ta’ > 3 x sa ≤ 5 x ULN fil-linja bażi u jiżdiedu għal > 8 x sa ≤ 10 x ULN | Waqqaf Tecentriq  It-trattament jista’ jinbeda mill-ġdid meta l-avveniment jitjieb għal Grad 0 jew Grad 1 fi żmien 12‑il ġimgħa u l-kortikosterojdi jkunu tnaqqsu għal ≤ 10 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum |
| Jekk AST/ALT jiżdiedu għal > 10 x ULN  jew  bilirubina totali tiżdied għal > 3 x ULN | Waqqaf Tecentriq b’mod permanenti |
| **Kolite** | Dijarea ta’ Grad 2 jew 3 (żieda ta’ ≥ 4 purgar/jum aktar mil-linja bażi)  *jew*  Kolite Sintomatika | Waqqaf Tecentriq  It-trattament jista’ jinbeda mill-ġdid meta l-avveniment jitjieb għal Grad 0 jew Grad 1 fi żmien 12‑il ġimgħa, u l-kortikosterojdi jkunu tnaqqsu għal ≤ 10 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum |
| Dijarea jew Kolite ta’ Grad 4 (ta’ periklu għall-ħajja; intervent urġenti indikat) | Waqqaf Tecentriq b’mod permanenti |
| **Ipotirojdiżmu jew ipertirojdiżmu** | Sintomatiku | Waqqaf Tecentriq  *Ipotirojdiżmu:*  It-trattament jista’ jinbeda mill-ġdid meta s-sintomi jiġu kkontrollati permezz ta’ terapija ta’ sostituzzjoni tat-tirojde u l-livelli tat-TSH jkunu qed jonqsu  *Ipertirojdiżmu:*  It-trattament jista’ jinbeda mill-ġdid meta s-sintomi jiġu kkontrollati permezz ta’ prodott mediċinali kontra t-tirojde u l-funzjoni tat-tirojde tkun qed titjieb |
| **Insuffiċjenza adrenali** | Sintomatika | Waqqaf Tecentriq  It-trattament jista’ jinbeda mill-ġdid meta s-sintomi jitjiebu għal Grad 0 jew Grad 1 fi żmien 12‑il ġimgħa, u l-kortikosterojdi jkunu tnaqqsu għal ≤ 10 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum u l-pazjent ikun stabbli fuq terapija ta’ sostituzzjoni |
| **Ipofisite** | Grad 2 jew 3 | Waqqaf Tecentriq  It-trattament jista’ jinbeda mill-ġdid meta s-sintomi jitjiebu għal Grad 0 jew Grad 1 fi żmien 12‑il ġimgħa, u l-kortikosterojdi jkunu tnaqqsu għal ≤ 10 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum u l-pazjent ikun stabbli fuq terapija ta’ sostituzzjoni |
| Grad 4 | Waqqaf Tecentriq b’mod permanenti |
| **Dijabete mellitus tat-Tip 1** | Ipergliċemija ta’ Grad 3 jew 4 (livell ta’ glucose meta l-pazjent ikun sajjem > 250 mg/dL jew 13.9 mmol/L) | Waqqaf Tecentriq  It-trattament jista’ jinbeda mill-ġdid meta jinkiseb kontroll metaboliku b’terapija ta’ sostituzzjoni tal-insulina |
| **Raxx/Reazzjonijiet avversi severi tal-ġilda** | Grad 3  jew suspett ta’ sindrome ta’ Stevens-Johnson (SJS, *Stevens-Johnson syndrome*) jew nekrolisi epidermali tossika (TEN, *toxic epidermal necrolysis*)1 | Waqqaf Tecentriq  It-trattament jista’ jinbeda mill-ġdid meta s-sintomi jitjiebu għal Grad 0 jew Grad 1 fi żmien 12‑il ġimgħa u l-kortikosterojdi jkunu tnaqqsu għal ≤ 10 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum |
| Grad 4  jew konferma ta’ sindrome ta’ Stevens-Johnson (SJS, *Stevens-Johnson syndrome*) jew nekrolisi epidermali tossika (TEN, *toxic epidermal necrolysis*)1 | Waqqaf Tecentriq b’mod permanenti |
| **Sindrome majastenika/majastenja gravis, sindrome ta’ Guillain‑Barré, Meningoenċefalite u Pareżi tal-wiċċ** | Pareżi tal-wiċċ ta’ Grad 1 jew 2 | Waqqaf Tecentriq  It-trattament jista’ jinbeda mill-ġdid jekk l-avveniment jgħaddi għalkollox. Jekk l-avveniment ma jgħaddix għalkollox wara li jkun twaqqaf Tecentriq, waqqaf Tecentriq b’mod permanenti. |
| Sindrome majastenika/majastenja gravis, sindrome ta’ Guillain Barré u Meningoenċefalite ta’ kull Grad  jew Pareżi tal-wiċċ ta’ Grad 3 jew 4 | Waqqaf Tecentriq b’mod permanenti |
| **Majelite** | Grad 2, 3, jew 4 | Waqqaf Tecentriq b’mod permanenti |
| **Pankreatite** | Żieda tal-livelli ta’ amylase jew lipase fis-serum għal Grad 3 jew 4 (> 2 x ULN)  jew pankreatite ta’ Grad 2 jew 3 | Waqqaf Tecentriq  It-trattament jista’ jinbeda mill-ġdid meta l-livelli ta’ amylase u lipase fis-serum jitjiebu għal Grad 0 jew Grad 1 fi żmien 12‑il ġimgħa, jew is-sintomi ta’ pankreatite jgħaddu, u l-kortikosterojdi jkunu tnaqqsu għal ≤ 10 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum |
| Pankreatite rikorrenti ta’ Grad 4 jew ta’ kwalunkwe grad | Waqqaf Tecentriq b’mod permanenti |
| **Mijokardite** | Grad 2 jew aktar | Waqqaf Tecentriq b’mod permanenti |
| **Nefrite** | Grad 2:  (livell tal-kreatinina ta’ > 1.5 sa 3.0 x linja bażi jew ta’ > 1.5 sa 3.0 x ULN) | Waqqaf Tecentriq  It-trattament jista’ jinbeda mill-ġdid meta l-avveniment jitjieb għal Grad 0 jew Grad 1 fi żmien 12‑il ġimgħa u l-kortikosterojdi jkunu tnaqqsu għal ≤ 10 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum |
| Grad 3 jew 4:  (livell tal-kreatinina ta’ > 3.0 x linja bażi jew ta’ > 3.0 x ULN) | Waqqaf Tecentriq b’mod permanenti |
| **Mijosite** | Grad 2 jew 3 | Waqqaf Tecentriq |
| Mijosite rikorrenti ta’ Grad 4 jew Grad 3 | Waqqaf Tecentriq b’mod permanenti |
| **Disturbi perikardijaċi** | Perikardite ta’ Grad 1 | Waqqaf Tecentriq2 |
| Grad 2 jew aktar | Waqqaf Tecentriq b’mod permanenti |
| **Limfoistjoċitożi emofagoċitika** | Suspett ta’ limfoistjoċitożi emofagoċitika1 | Waqqaf Tecentriq b’mod permanenti |
| **Reazzjonjiet avversi oħra medjati mill-immunità** | Grad 2 jew Grad 3 | Waqqaf sakemm ir-reazzjonijiet avversi jitjiebu għal Grad 0 jew Grad 1 fi żmien 12‑il ġimgħa u l-kortikosterojdi jkunu tnaqqsu għal ≤ 10 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum |
| Grad 4 jew Grad 3 rikorrenti | Waqqaf Tecentriq b’mod permanenti (ħlief għal endokrinopatiji kkontrollati b’ormoni ta’ sostituzzjoni) |
| **Reazzjonijiet avversi oħra** | **Severità** | **Modifikazzjoni tat-trattament** |
| **Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni** | Grad 1 jew 2 | Naqqas ir-rata tal-infużjoni jew waqqaf l-infużjoni. It-trattament jista’ jinbeda mill-ġdid meta l-avveniment jgħaddi |
| Grad 3 jew 4 | Waqqaf Tecentriq b’mod permanenti |

ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; ULN = *upper limit of normal* (il-limitu ta’ fuq tan-normal).

Nota: It-tossiċità għandha tiġi kklassifikata skont il-verżjoni attwali tal-Kriterji ta’ Terminoloġija Komuni tal-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer għal Avvenimenti Avversi (NCI‑CTCAE ‑ *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*).

1 Irrispettivament mis-severità

2 Wettaq evalwazzjoni dettaljata tal-qalb biex tiddetermina l-etjoloġija u immaniġġja kif xieraq

Popolazzjonijiet speċjali

*Popolazzjoni pedjatrika*

Is-sigurtà u effikaċja ta’ Tecentriq fi tfal u adolexxenti ta’ età inqas minn 18‑il sena għadhom ma ġewx determinati s’issa. *Data* disponibbli bħalissa hija deskritta fis-sezzjonijiet 4.8, 5.1 u 5.2 iżda ma tista’ ssir l-ebda rakkomandazzjoni dwar pożoloġija.

*Anzjani*

Abbażi ta’ analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni, mhux meħtieġ aġġustament fid-doża ta’ Tecentriq f’pazjenti ta’ età ≥ 65 sena (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.1).

*Pazjenti Asjatiċi*

Minħabba żieda fit-tossiċitajiet ematoloġiċi osservata f’pazjenti Asjatiċi f’IMpower150, huwa rakkomandat li d-doża tal-bidu ta’ paclitaxel għandha tkun ta’ 175 mg/m2 kull tliet ġimgħat.

*Indeboliment tal-kliewi*

Abbażi ta’ analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni, mhux meħtieġ aġġustament fid-doża f’pazjenti b’indeboliment ħafif jew moderat tal-kliewi (ara sezzjoni 5.2). *Data* minn pazjenti b’indeboliment sever tal-kliewi hija wisq limitata biex wieħed jasal għall-konklużjonijiet dwar din il-popolazzjoni.

*Indeboliment tal-fwied*

Abbażi ta’ analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni, mhux meħtieġ aġġustament fid-doża għal pazjenti b’indeboliment ħafif jew moderat tal-fwied. Tecentriq ma ġiex studjat f’pazjenti b’indeboliment sever tal-fwied (ara sezzjoni 5.2).

*Stat ta’ eżekuzzjoni tal-Grupp Kooperattiv tal-Lvant għall-Onkoloġija (ECOG ‑ Eastern Cooperative Oncology Group) ta’ ≥ 2*

Pazjenti bi stat ta’ eżekuzzjoni ta’ ECOG ta’ ≥ 2 kienu esklużi mill-provi kliniċi f’TNBC, ES‑SCLC, UC tat-tieni linja u HCC (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

Metodu ta’ kif għandu jingħata

Huwa importanti li t-tikketti tal-prodott jiġu ċċekkjati biex jiġi żgurat li l-pazjent qed jingħata l-formulazzjoni t-tajba (fil-vini jew taħt il-ġilda), kif preskritt.

Il-formulazzjoni għall-għoti fil-vini ta’ Tecentriq mhix maħsuba biex tingħata taħt il-ġilda u għandha tingħata permezz ta’ infużjoni fil-vini biss. L-infużjonijiet m’għandhomx jingħataw bħala *push* jew *bolus* fil-vini.

Il‑pazjenti li bħalissa qed jirċievu Tecentriq fil‑vini jistgħu jaqilbu għal atezolizumab soluzzjoni għall‑injezzjoni jew viċe versa.

Id-doża inizjali ta’ Tecentriq fil-vini għandha tingħata fuq medda ta’ 60 minuta. Jekk l-ewwel infużjoni tkun ittollerata tajjeb, l-infużjonijiet sussegwenti kollha jistgħu jingħataw fuq medda ta’ 30 minuta.

Għal istruzzjonijiet fuq dilwizzjoni u mmaniġġjar tal-prodott mediċinali qabel jingħata, ara sezzjoni 6.6.

**4.3** **Kontraindikazzjonijiet**

Sensittività eċċessiva għal atezolizumab jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

**4.4** **Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

Traċċabilità

Sabiex tittejjeb it-traċċabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati b’mod ċar.

Reazzjonijiet avversi medjati mill-immunità

Ħafna mir-reazzjonijiet avversi medjati mill-immunità li jseħħu matul it-trattament b’atezolizumab kienu riversibbli b’interruzzjonijiet ta’ atezolizumab u bidu ta’ kortikosterojdi u/jew kura ta’ appoġġ. Ġew osservati reazzjonijiet avversi medjati mill-immunità li jaffettwaw aktar minn sistema waħda tal-ġisem. Jistgħu jseħħu reazzjonijiet avversi medjati mill-immunità b’atezolizumab wara l-aħħar doża ta’ atezolizumab.

Għal reazzjonijiet avversi suspettati medjati mill-immunità, għandha titwettaq evalwazzjoni bir-reqqa biex tiġi kkonfermata l-etjoloġija u jiġu esklużi kawżi oħra. Abbażi tas-severità tar-reazzjoni avversa, atezolizumab għandu jitwaqqaf u għandhom jingħataw kortikosterojdi. Wara titjib għal Grad ≤ 1, il-kortikosterojdi għandhom jitnaqqsu bil-mod fuq medda ta’ ≥ xahar. Abbażi ta’ *data* limitata minn provi kliniċi f’pazjenti li r-reazzjonijiet avversi tagħhom medjati mill-immunità ma setgħux jiġu kkontrollati bl-użu ta’ kortikosterojdi sistemiċi, jista’ jitqies l-għoti ta’ immunosoppressanti sistemiċi oħra.

Atezolizumab għandu jitwaqqaf b’mod permanenti għal kwalunkwe reazzjoni avversa medjata mill-immunità ta’ Grad 3 li terġa’ sseħħ u għal kwalunkwe reazzjoni avversa medjata mill-immunità ta’ Grad 4, minbarra għal endokrinopatiji li huma kkontrollati b’ormoni ta’ sostituzzjoni (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8).

F’pazjenti b’marda awtoimmuni (AID - *autoimmune disease*) eżistenti minn qabel, *data* minn studji ta’ osservazzjoni tissuġġerixxi li r-riskju ta’ reazzjonijiet avversi medjati mill-immunità wara terapija b’inibitur ta’ *checkpoint* immuni jista’ jiżdied meta mqabbel mar-riskju f’pazjenti mingħajr AID eżistenti minn qabel. Barra minn hekk, aggravar tal-AID sottostanti kien frekwenti, iżda fil-maġġoranza tal-każijiet kien ħafif u seta’ jiġi mmaniġġjat.

*Pulmonite medjata mill-immunità*

Każijiet ta’ pulmonite, inklużi każijiet fatali, kienu osservati fi provi kliniċi b’atezolizumab (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta’ pulmonite u kawżi minbarra pulmonite medjata mill-immunità għandhom jiġu esklużi.

It-trattament b’atezolizumab għandu jitwaqqaf għal pulmonite ta’ Grad 2, u għandu jinbeda 1 sa 2 mg/kg ta’ piż tal-ġisem (bw – *body weight*)/jum prednisone jew ekwivalenti. Jekk is-sintomi jitjiebu għal ≤ Grad 1, il-kortikosterojdi għandhom jitnaqqsu bil-mod fuq medda ta’ ≥ xahar. It-trattament b’atezolizumab jista’ jinbeda mill-ġdid jekk l-avveniment jitjieb għal ≤ Grad 1 fi żmien 12‑il ġimgħa u l-kortikosterojdi jkunu tnaqqsu għal ≤ 10 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum. It-trattament b’atezolizumab għandu jitwaqqaf b’mod permanenti għal pulmonite ta’ Grad 3 jew 4.

*Epatite medjata mill-immunità*

Każijiet ta’ epatite, uħud li wasslu għal riżultat fatali kienu osservati fi provi kliniċi b’atezolizumab (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta’ epatite.

Aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT) u bilirubina għandhom jiġu mmonitorjati qabel jinbeda t-trattament, kull tant żmien waqt it-trattament b’atezolizumab u kif indikat abbażi tal-evalwazzjoni klinika.

Għall-pazjenti mingħajr HCC, it-trattament b’atezolizumab għandu jitwaqqaf jekk avveniment ta’ Grad 2 (ALT jew AST > 3 sa 5 x ULN jew bilirubina fid-demm > 1.5 sa 3 x ULN) jippersisti għal aktar minn 5 sa 7 ijiem, u għandu jinbeda 1 sa 2 mg/kg bw/jum ta’ prednisone jew ekwivalenti. Jekk l-avveniment jitjieb għal ≤ Grad 1, il-kortikosterojdi għandhom jitnaqqsu bil-mod fuq medda ta’ ≥ xahar.

It-trattament b’atezolizumab jista’ jinbeda mill-ġdid jekk l-avveniment jitjieb għal ≤ Grad 1 fi żmien 12‑il ġimgħa u l-kortikosterojdi jkunu tnaqqsu għal ≤ 10 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum. It-trattament b’atezolizumab għandu jitwaqqaf b’mod permanenti għal avvenimenti ta’ Grad 3 jew Grad 4 (ALT jew AST > 5.0 x ULN jew bilirubina fid-demm > 3 x ULN).

Għall-pazjenti b’HCC, it-trattament b’atezolizumab għandu jitwaqqaf jekk ALT jew AST jiżdiedu għal > 3 sa ≤ 10 x ULN mil-limiti tan-normal fil-linja bażi, jew għal > 5 sa ≤ 10 x ULN minn > 1 ULN sa ≤ 3 x ULN fil-linja bażi, jew għal > 8 sa ≤ 10 x ULN minn > 3 ULN sa ≤ 5 x ULN fil-linja bażi, u jippersistu għal aktar minn 5 sa 7 ijiem, u għandha tinbeda doża ta’ 1 sa 2 mg/kg bw/jum ta’ prednisone jew ekwivalenti. Jekk l-avveniment jitjieb għal ≤ Grad 1, il-kortikosterojdi għandhom jitnaqqsu bil-mod għax-xejn fuq medda ta’ ≥ xahar.

It-trattament b’atezolizumab jista’ jinbeda mill-ġdid jekk l-avveniment jitjieb għal ≤ Grad 1 fi żmien 12‑il ġimgħa u l-kortikosterojdi jkunu tnaqqsu għal ≤ 10 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum. It-trattament b’atezolizumab għandu jitwaqqaf b’mod permanenti jekk ALT jew AST jiżdiedu għal > 10 x ULN jew il-bilirubina totali tiżdied għal > 3 x ULN).

*Kolite medjata mill-immunità*

Każijiet ta’ dijarea jew kolite kienu osservati fi provi kliniċi b’atezolizumab (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta’ kolite.

It-trattament b’atezolizumab għandu jitwaqqaf għal dijarea ta’ Grad 2 jew 3 (żieda ta’ ≥ 4 purgar/jum aktar mil-linja bażi) jew kolite (sintomatika) ta’ Grad 2 jew 3. Għal dijarea jew kolite ta’ Grad 2, jekk is-sintomi jippersistu għal > 5 ijiem jew jerġgħu jseħħu, għandu jinbeda trattament b’1 sa 2 mg/kg bw/jum ta’ prednisone jew ekwivalenti. Għal dijarea jew kolite ta’ Grad 3, għandu jinbeda trattament b’kortikosterojdi fil-vini (1 sa 2 mg/kg bw/jum methylprednisolone jew ekwivalenti). Ladarba s-sintomi jitjiebu, għandu jinbeda trattament b’1 sa 2 mg/kg bw/jum ta’ prednisone jew ekwivalenti. Jekk is-sintomi jitjiebu għal ≤ Grad 1, il-kortikosterojdi għandhom jitnaqqsu bil-mod fuq medda ta’ ≥ xahar. It-trattament b’atezolizumab jista’ jinbeda mill-ġdid jekk l-avveniment jitjieb għal ≤ Grad 1 fi żmien 12‑il ġimgħa u l-kortikosterojdi jkunu tnaqqsu għal ≤ 10 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum. It-trattament b’atezolizumab għandu jitwaqqaf b’mod permanenti għal dijarea jew kolite ta’ Grad 4 (ta’ periklu għall-ħajja; intervent urġenti indikat). Għandha tiġi kkunsidrata l-komplikazzjoni potenzjali ta’ perforazzjoni gastrointestinali assoċjata ma’ kolite.

*Endokrinopatiji medjati mill-immunità*

Ipotirojdiżmu, ipertirojdiżmu, insuffiċjenza adrenali, ipofisite u dijabete mellitus tat-tip 1, inkluż ketoaċidożi dijabetika kienu osservati fi provi kliniċi b’atezolizumab (ara sezzjoni 4.8).

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi kliniċi ta’ endokrinopatiji. Il-funzjoni tat-tirojde għandha tiġi mmonitorjata qabel it-trattament u kull tant żmien waqt it-trattament b’atezolizumab. Għandu jiġi kkunsidrat immaniġġjar xieraq ta’ pazjenti b’testijiet tal-funzjoni tat-tirojde mhux normali fil-linja bażi.

Pazjenti mingħajr sintomi b’testijiet tal-funzjoni tat-tirojde mhux normali jistgħu jirċievu atezolizumab. Għal ipotirojdiżmu sintomatiku, atezolizumab għandu jitwaqqaf u għandha tinbeda sostituzzjoni tal-ormoni tat-tirojde kif meħtieġ. Ipotirojdiżmu iżolat jista’ jiġi mmaniġġjat b’terapija ta’ sostituzzjoni u mingħajr kortikosterojdi. Għal ipertirojdiżmu sintomatiku, atezolizumab għandu jitwaqqaf u għandu jinbeda prodott mediċinali kontra t-tirojde kif meħtieġ. It-trattament b’atezolizumab jista’ jitkompla meta s-sintomi jiġu kkontrollati u l-funzjoni tat-tirojde tkun qed titjieb.

Għal insuffiċjenza adrenali sintomatika, atezolizumab għandu jitwaqqaf u għandu jinbeda trattament b’kortikosterojdi fil-vini (1 sa 2 mg/kg bw/jum ta’ methylprednisolone jew ekwivalenti). Ladarba s-sintomi jitjiebu, għandu jiġi segwit trattament b’1 sa 2 mg/kg bw/jum ta’ prednisone jew ekwivalenti. Jekk is-sintomi jitjiebu għal ≤ Grad 1, il-kortikosterojdi għandhom jitnaqqsu bil-mod fuq medda ta’ ≥ xahar. It-trattament jista’ jinbeda mill-ġdid jekk l-avveniment jitjieb għal ≤ Grad 1 fi żmien 12‑il ġimgħa u l-kortikosterojdi jkunu tnaqqsu għal ≤ 10 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum u l-pazjent ikun stabbli fuq terapija ta’ sostituzzjoni (jekk meħtieġa).

Għal ipofisite ta’ Grad 2 jew Grad 3, atezolizumab għandu jitwaqqaf u għandu jinbeda trattament b’kortikosterojdi fil-vini (1 sa 2 mg/kg bw/jum methylprednisolone jew ekwivalenti), u għandha tinbeda sostituzzjoni tal-ormoni kif meħtieġ. Ladarba s-sintomi jitjiebu, dan għandu jiġi segwit minn trattament b’1 sa 2 mg/kg bw/jum ta’ prednisone jew ekwivalenti. Jekk is-sintomi jitjiebu għal ≤ Grad 1, il-kortikosterojdi għandhom jitnaqqsu bil-mod fuq medda ta’ ≥ xahar. It-trattament jista’ jinbeda mill-ġdid jekk l-avveniment jitjieb għal ≤ Grad 1 fi żmien 12‑il ġimgħa u l-kortikosterojdi jkunu tnaqqsu għal ≤ 10 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum u l-pazjent ikun stabbli fuq terapija ta’ sostituzzjoni (jekk meħtieġa). It-trattament b’atezolizumab għandu jitwaqqaf b’mod permanenti għal ipofisite ta’ Grad 4.

Trattament bl-insulina għandu jinbeda għal dijabete mellitus tat-tip 1. Għal ipergliċemija ta’ ≥ Grad 3 (livell ta’ glucose meta l-pazjent ikun sajjem ta’ > 250 mg/dL jew 13.9 mmol/L), atezolizumab għandu jitwaqqaf. It-trattament b’atezolizumab jista’ jinbeda mill-ġdid jekk jinkiseb kontroll metaboliku b’terapija ta’ sostituzzjoni tal-insulina.

*Meningoenċefalite medjata mill-immunità*

Meningoenċefalite kienet osservata fi provi kliniċi b’atezolizumab (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi kliniċi ta’ meninġite jew enċefalite.

It-trattament b’atezolizumab għandu jitwaqqaf b’mod permanenti għal kwalunkwe grad ta’ meninġite jew enċefalite. Għandu jinbeda trattament b’kortikosterojdi fil-vini (1 sa 2 mg/kg bw/jum ta’ methylprednisolone jew ekwivalenti). Ladarba s-sintomi jitjiebu, dan għandu jiġi segwit minn trattament b’1 sa 2 mg/kg bw/jum ta’ prednisone jew ekwivalenti.

*Newropatiji medjati mill-immunità*

Sindrome majastenika/majastenja gravis jew is-sindrome ta’ Guillain‑Barré, li jistgħu jkunu ta’ periklu għall-ħajja, u pareżi tal-wiċċ kienu osservati f’pazjenti li kienu qed jirċievu atezolizumab. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sintomi ta’ newropatija motorja u tas-sensi.

Majelite kienet osservata fi provi kliniċi b’atezolizumab (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal sinjali u sintomi li jindikaw majelite.

It-trattament b’atezolizumab għandu jitwaqqaf b’mod permanenti għal kwalunkwe grad ta’ sindrome majastenika/majastenja gravis jew sindrome ta’ Guillain‑Barré. Għandu jiġi kkunsidrat bidu ta’ kortikosterojdi sistemiċi (b’doża ta’ 1 sa 2 mg/kg bw/jum ta’ prednisone jew ekwivalenti).

It-trattament b’atezolizumab għandu jitwaqqaf għal pareżi tal-wiċċ ta’ Grad 1 jew 2, u għandu jiġi kkunsidrat trattament b’kortikosterojdi sistemiċi (1 sa 2 mg/kg bw/jum ta’ prednisone jew ekwivalenti). It-trattament jista’ jinbeda mill-ġdid biss jekk l-avveniment jgħaddi għalkollox. It-trattament b’atezolizumab għandu jitwaqqaf b’mod permanenti għal pareżi tal-wiċċ ta’ Grad 3 jew Grad 4, jew kwalunkwe newropatija oħra li ma tgħaddix għalkollox wara li jkun twaqqaf atezolizumab.

It-trattament b’atezolizumab irid jitwaqqaf b’mod permanenti għal majelite ta’ Grad 2, 3 jew 4.

*Pankreatite medjata mill-immunità*

Pankreatite, inklużi żidiet fil-livelli ta’ amylase u lipase fis-serum, kienet osservata fi provi kliniċi b’atezolizumab (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal sinjali u sintomi li jindikaw pankreatite akuta.

It-trattament b’atezolizumab għandu jitwaqqaf għal żieda tal-livelli ta’ amylase jew lipase fis-serum għal ≥ Grad 3 (> 2 x ULN), jew pankreatite ta’ Grad 2 jew 3, u għandu jinbeda trattament b’kortikosterojdi fil-vini (1 sa 2 mg/kg bw/jum ta’ methylprednisolone jew ekwivalenti). Ladarba s-sintomi jitjiebu, dan għandu jiġi segwit b’1 sa 2 mg/kg bw/jum ta’ prednisone jew ekwivalenti. It-trattament b’atezolizumab jista’ jinbeda mill-ġdid meta l-livelli ta’ amylase u lipase fis-serum jitjiebu għal ≤ Grad 1 fi żmien 12‑il ġimgħa, jew is-sintomi ta’ pankreatite jgħaddu, u l-kortikosterojdi jkunu tnaqqsu għal ≤ 10 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum. It-trattament b’atezolizumab għandu jitwaqqaf b’mod permanenti għal Grad 4, jew kwalunkwe grad ta’ pankreatite rikorrenti.

*Mijokardite medjata mill-immunità*

Każijiet ta’ mijokardite, inklużi każijiet fatali, ġew osservati b’atezolizumab (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta’ mijokardite. Mijokardite tista’ tkun ukoll manifestazzjoni klinika ta’ mijosite u għandha tiġi mmaniġġjata kif xieraq.

Il-pazjenti b’sintomi kardijaċi jew kardjopulmonari għandhom jiġu evalwati għal mijokardite potenzjali, biex jiġi żgurat li jinbdew miżuri xierqa fi stadju bikri. Jekk tiġi ssuspettata mijokardite, it-trattament b’atezolizumab għandu jitwaqqaf, għandhom jinbdew fil-pront kortikosterojdi sistemiċi b’doża ta’ 1 sa 2 mg/kg bw/jum ta’ prednisone jew ekwivalenti, u għandha tinbeda fil-pront konsultazzjoni kardjoloġika flimkien ma’ eżami dijanjostiku skont il-linji gwida kliniċi attwali. Ladarba tiġi stabbilita dijanjosi ta’ mijokardite, it-trattament b’atezolizumab għandu jitwaqqaf b’mod permanenti għal mijokardite ta’ Grad ≥ 2 (ara sezzjoni 4.2).

*Nefrite medjata mill-immunità*

Nefrite kienet osservata fi provi kliniċi b’atezolizumab (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal bidliet fil-funzjoni tal-kliewi.

It-trattament b’atezolizumab għandu jitwaqqaf għal nefrite ta’ Grad 2, u għandu jinbeda trattament b’kortikosterojdi sistemiċi b’doża ta’ 1 sa 2 mg/kg bw/jum ta’ prednisone jew ekwivalenti. Trattament b’atezolizumab jista’ jinbeda mill-ġdid jekk l-avveniment jitjieb għal ≤ Grad 1 fi żmien 12‑il ġimgħa, u l-kortikosterojdi jkunu tnaqqsu għal ≤ 10 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum. It-trattament b’atezolizumab għandu jitwaqqaf b’mod permanenti għal nefrite ta’ Grad 3 jew 4.

*Mijosite medjata mill-immunità*

Każijiet ta’ mijosite, inklużi każijiet fatali, ġew osservati b’atezolizumab (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta’ mijosite. Il-pazjenti b’possibbiltà ta’ mijosite għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali ta’ mijokardite.

Jekk pazjent jiżviluppa sinjali u sintomi ta’ mijosite, għandu jiġi implimentat monitoraġġ mill-qrib, u l-pazjent għandu jiġi riferut għand speċjalista għal valutazzjoni u trattament mingħajr dewmien. It-trattament b’atezolizumab għandu jitwaqqaf għal mijosite ta’ Grad 2 jew 3 u għandha tinbeda terapija b’kortikosterojdi (1-2 mg/kg bw/jum ta’ prednisone jew ekwivalenti). Jekk is-sintomi jitjiebu għal ≤ Grad 1, naqqas il-kortikosterojdi għax-xejn kif klinikament indikat. Trattament b’atezolizumab jista’ jerġa’ jinbeda jekk l-avveniment jitjieb għal ≤ Grad 1 fi żmien 12‑il ġimgħa, u l-kortikosterojdi jkunu tnaqqsu għal ≤ 10 mg ta’ prednisone mill-ħalq jew ekwivalenti kuljum. It-trattament b’atezolizumab għandu jitwaqqaf b’mod permanenti għal mijosite rikorrenti ta’ Grad 4 jew Grad 3, jew meta d-doża ta’ kortikosterojdi ma tkunx tista’ titnaqqas għad-doża ekwivalenti ta’ ≤ 10 mg ta’ prednisone kuljum fi żmien 12‑il ġimgħa wara l-bidu.

*Reazzjonijiet avversi severi tal-ġilda medjati mill-immunità*

Ġew irrappurtati reazzjonijiet avversi severi tal-ġilda (SCARs, *severe cutaneous adverse reactions*) medjati mill-immunità, inklużi każijiet ta’ sindrome ta’ Stevens-Johnson (SJS, *Stevens-Johnson syndrome*) u nekrolisi epidermali tossika (TEN, *toxic epidermal necrolysis*), f’pazjenti li kienu qed jirċievu atezolizumab. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal reazzjonijiet severi tal-ġilda ssuspettati u għandhom jiġu esklużi kawżi oħra. Għal SCARs issuspettati, il-pazjenti għandhom jiġu riferuti għand speċjalista għal aktar dijanjosi u mmaniġġjar.

Abbażi tas-severità tar-reazzjoni avversa, atezolizumab għandu jitwaqqaf għal reazzjonijiet tal-ġilda ta’ Grad 3 u għandu jinbeda trattament b’kortikosterojdi sistemiċi b’doża ta’ 1-2 mg/kg bw/jum ta’ prednisone jew ekwivalenti. It-trattament b’atezolizumab jista’ jerġa’ jinbeda jekk l-avveniment jitjieb għal ≤ Grad 1 fi żmien 12‑il ġimgħa, u l-kortikosterojdi jkunu tnaqqsu għal ≤ 10 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum. It-trattament b’atezolizumab għandu jitwaqqaf b’mod permanenti għal reazzjonijiet tal-ġilda ta’ Grad 4, u għandhom jingħataw kortikosterojdi.

Atezolizumab għandu jitwaqqaf għall-pazjenti b’SJS jew TEN issuspettati. Għal SJS jew TEN ikkonfermati, atezolizumab għandu jitwaqqaf b’mod permanenti.

Għandha tintuża kawtela meta jiġi kkunsidrat l-użu ta’ atezolizumab f’pazjent li fil-passat kellu reazzjoni avversa tal-ġilda li kienet severa jew ta’ periklu għall-ħajja waqt trattament preċedenti b’sustanzi immunostimulatorji oħra kontra l-kanċer.

*Disturbi perikardijaċi medjati mill-immunità*

Disturbi perikardijaċi, inklużi perikardite, effużjoni perikardijaka u għafis tal-qalb ikkaġunat minn akkumulazzjoni ta’ fluwidu fil-borża perikardijaka, li xi wħud wasslu għal riżultati fatali, kienu osservati b’atezolizumab (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi kliniċi ta’ disturbi perikardijaċi.

Jekk tiġi ssuspettata perikardite ta’ Grad 1, it-trattament b’atezolizumab għandu jitwaqqaf u għandha tinbeda fil-pront konsultazzjoni kardjoloġika flimkien ma’ eżami dijanjostiku skont il-linji gwida kliniċi attwali. Jekk jiġu ssuspettati disturbi perikardijaċi ta’ Grad ≥ 2, it-trattament b’atezolizumab għandu jitwaqqaf, għandu jinbeda fil-pront trattament b’kortikosterojdi sistemiċi b’doża ta’ 1 sa 2 mg/kg bw/jum ta’ prednisone jew ekwivalenti u għandha tinbeda fil-pront konsultazzjoni kardjoloġika flimkien ma’ eżami dijanjostiku skont il-linji gwida kliniċi attwali. Ladarba tiġi stabbilita dijanjosi ta’ disturb perikardijaku, it-trattament b’atezolizumab irid jitwaqqaf b’mod permanenti għal disturbi perikardijaċi ta’ Grad ≥ 2 (ara sezzjoni 4.2).

*Limfoistjoċitożi emofagoċitika*

Ġiet irrappurtata limfoistjoċitożi emofagoċitika (HLH - *haemophagocytic lymphohistiocytosis*), inkluż każijiet fatali, f’pazjenti li kienu qed jirċievu atezolizumab (ara sezzjoni 4.8). HLH għandha tiġi kkunsidrata meta jidher sindrome ta’ rilaxx taċ-ċitokina li ma jkunx tipiku jew li jkun fit-tul. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi kliniċi ta’ HLH. Għal HLH issuspettata, atezolizumab għandu jitwaqqaf b’mod permanenti u l-pazjenti għandhom jiġu riferuti għand speċjalista għal aktar dijanjosi u mmaniġġjar.

*Reazzjonijiet avversi oħra medjati mill-immunità*

Minħabba l-mekkaniżmu ta’ azzjoni ta’ atezolizumab, jistgħu jseħħu reazzjonijiet avversi potenzjali oħra medjati mill-immunità, inkluża ċistite mhux infettiva.

Evalwa r-reazzjonijiet avversi ssuspettati kollha medjati mill-immunità biex teskludi kawżi oħra. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta’ reazzjonijiet avversi medjati mill-immunità u, abbażi tas-severità tar-reazzjoni, għandhom jiġu mmaniġġjati permezz ta’ modifikazzjonijiet tat-trattament u kortikosterojdi kif klinikament indikat (ara sezzjoni 4.2 u sezzjoni 4.8).

Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni

Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni ġew osservati b’atezolizumab, inkluża anafilassi (ara sezzjoni 4.8). Ir-rata tal-infużjoni għandha titnaqqas, jew it-trattament għandu jiġi interrot, f’pazjenti b’reazzjonijiet relatati mal-infużjoni ta’ Grad 1 jew 2. Atezolizumab għandu jitwaqqaf b’mod permanenti f’pazjenti b’reazzjonijiet relatati mal-infużjoni ta’ Grad 3 jew 4. Pazjenti b’reazzjonijiet relatati mal-infużjoni ta’ Grad 1 jew 2 jistgħu jibqgħu jirċievu atezolizumab b’monitoraġġ mill-qrib; tista’ tiġi kkunsidrata medikazzjoni minn qabel b’sustanza kontra d-deni u antistamini.

Prekawzjonijiet speċifiċi għall-marda

*L-użu ta’ atezolizumab flimkien ma’ bevacizumab, paclitaxel u carboplatin f’NSCLC metastatiku u mhux skwamuż*

It-tobba għandhom jikkunsidraw bir-reqqa r-riskji kkombinati tal-kors ta’ erba’ mediċini ta’ atezolizumab, bevacizumab, paclitaxel, u carboplatin qabel ma jibdew it-trattament (ara sezzjoni 4.8).

*L-użu ta’ atezolizumab flimkien ma’ nab-paclitaxel f’TNBC metastatiku*

Newtropenija u newropatiji periferali li jseħħu matul it-trattament b’atezolizumab u nab‑paclitaxel jistgħu jkunu riversibbli b’interruzzjonijiet ta’ nab‑paclitaxel. It-tobba għandhom jikkonsultaw is-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott (SmPC - *summary of product characteristics*) ta’ nab‑paclitaxel għal prekawzjonijiet u kontraindikazzjonijiet speċifiċi ta’ din il-mediċina.

*L-użu ta’ atezolizumab f’UC għal pazjenti li ma kinux ittrattati fil-passat li huma kkunsidrati mhux eliġibbli biex jirċievu cisplatin.*

Il-karatteristiċi tal-marda fil-linja bażi u pronjostiċi tal-popolazzjoni tal-istudju IMvigor210 Koorti 1 kienu globalment komparabbli għall-pazjenti fil-klinika li jiġu kkunsidrati mhux eliġibbli biex jirċievu cisplatin iżda li jkunu eliġibbli għal kimoterapija ta’ kombinazzjoni bbażata fuq carboplatin. M’hemmx *data* suffiċjenti għas-sottogrupp ta’ pazjenti li ma jkunu tajbin għal ebda kimoterapija; għalhekk, atezolizumab għandu jintuża b’kawtela f’dawn il-pazjenti, wara kunsiderazzjoni bir-reqqa tal-bilanċ potenzjali bejn ir-riskji u l-benefiċċji fuq bażi individwali.

*L-użu ta’ atezolizumab flimkien ma’ bevacizumab, paclitaxel u carboplatin*

Pazjenti b’NSCLC li kellhom infiltrazzjoni ċara tat-tumur fil-kanali l-kbar tad-demm toraċiċi jew kavitazzjoni ċara tal-leżjonijiet pulmonari, kif jidhru fuq immaġini, kienu esklużi mill-prova klinika pivitali IMpower150 wara li ġew osservati diversi każijiet ta’ emorraġija pulmonari fatali, li hija fattur ta’ riskju magħruf ta’ trattament b’bevacizumab.

Fin-nuqqas ta’ *data*, atezolizumab għandu jintuża b’kawtela f’dawn il-popolazzjonijiet wara evalwazzjoni bir-reqqa tal-bilanċ bejn il-benefiċċji u r-riskji għall-pazjent.

*L-użu ta’ atezolizumab flimkien ma’ bevacizumab, paclitaxel u carboplatin f’pazjenti EGFR+ b’NSCLC li għamlu progress fuq erlotinib+bevacizumab*

Fl-istudju IMpower150, m’hemmx *data* dwar l-effikaċja ta’ atezolizumab flimkien ma’ bevacizumab, paclitaxel u carboplatin f’pazjenti EGFR+ li fil-passat għamlu progress fuq erlotinib+bevacizumab.

*L-użu ta’ atezolizumab flimkien ma’ bevacizumab f’HCC*

Id-*data* f’pazjenti b’HCC b’marda tal-fwied Child-Pugh B ittrattati b’atezolizumab flimkien ma’ bevacizumab hija limitata ħafna u bħalissa m’hemm l-ebda *data* disponibbli f’pazjenti b’HCC b’marda tal-fwied Child-Pugh Ċ.

Il-pazjenti ttrattati b’bevacizumab għandhom żieda fir-riskju ta’ emorraġija, u ġew irrappurtati każijiet ta’ emorraġija gastrointestinali severa, inklużi avvenimenti fatali, f’pazjenti b’HCC ittrattati b’atezolizumab flimkien ma’ bevacizumab. Fil-pazjenti b’HCC, l-ittestjar għal variċi fl-esofagu u t-trattament sussegwenti tagħhom għandhom isiru skont il-prattika klinika qabel ma jibda t-trattament bil-kombinazzjoni ta’ atezolizumab u bevacizumab. Bevacizumab għandu jitwaqqaf b’mod permanenti f’pazjenti li jesperjenzaw fsada ta’ Grad 3 jew 4 bit-trattament ikkombinat. Jekk jogħġbok irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta’ bevacizumab.

Dijabete mellitus tista’ sseħħ matul it-trattament b’atezolizumab flimkien ma’ bevacizumab. It-tobba għandhom jimmonitorjaw il-livelli ta’ glucose fid-demm qabel u perjodikament matul it-trattament b’atezolizumab flimkien ma’ bevacizumab kif klinikament indikat.

*L-użu ta’ atezolizumab bħala monoterapija għat-trattament tal-ewwel għażla f’NSCLC metastatiku*

It-tobba għandhom jikkunsidraw il-bidu ttardjat tal-effett ta’ atezolizumab qabel ma jibdew trattament tal-ewwel għażla bħala monoterapija f’pazjenti b’NSCLC. Ġie osservat numru ogħla ta’ mwiet fi żmien 2.5 xhur wara r-randomisation segwiti minn benefiċċju ta’ sopravivenza fit-tul b’atezolizumab meta mqabbel ma’ kimoterapija. Ma seta’ jiġi identifikat l-ebda fattur speċifiku assoċjat ma’ mwiet bikrija (ara sezzjoni 5.1).

Pazjenti esklużi minn provi kliniċi

Il-pazjenti bil-kondizzjonijiet li ġejjin kienu esklużi mill-provi kliniċi: storja ta’ mard awtoimmuni, storja ta’ pulmonite, metastasi attiva fil-moħħ, PS ta’ ECOG ta’ ≥ 2 (ħlief għall-pazjenti b’NSCLC avvanzat li mhumiex eliġibbli għal terapija bbażata fuq il-platinum), infezzjoni bl-HIV, bl-epatite B jew bl-epatite Ċ (għall-pazjenti mingħajr HCC), mard kardjovaskulari sinifikanti u pazjenti b’funzjoni ematoloġika u tal-organu fil-mira inadegwata. Il-pazjenti li ngħataw vaċċin ħaj u attenwat fi żmien 28 jum qabel ir-reġistrazzjoni; sustanzi immunostimulatorji sistemiċi fi żmien 4 ġimgħat jew prodotti mediċinali immunosoppressivi sistemiċi fi żmien ġimagħtejn qabel id-dħul fl-istudju; antibijotiċi terapewtiċi mill-ħalq jew fil-vini fi żmien ġimagħtejn qabel il-bidu tat-trattament tal-istudju kienu esklużi mill-provi kliniċi.

Eċċipjenti b’effett magħruf

Dan il-prodott mediċinali fih polysorbate 20. Kull kunjett ta’ Tecentriq 840 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni fih 5.6 mg ta’ polysorbate 20, li huwa ekwivalenti għal 0.4 mg/mL. Kull kunjett ta’ Tecentriq 1 200 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni fih 8 mg ta’ polysorbate 20, li huwa ekwivalenti għal 0.4 mg/mL. Polysorbate 20 jista’ jikkawża reazzjonijiet allerġiċi.

Kartuna għall-pazjent

Min jippreskrivi għandu jiddiskuti r-riskji ta’ terapija b’Tecentriq mal-pazjent. Il-pazjent se jiġi pprovdut b’kartuna għall-pazjent u għandu jingħata istruzzjonijiet biex iżomm il-kartuna miegħu l-ħin kollu.

**4.5** **Interazzjoni ma’ prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta’ interazzjoni**

Ma twettaq l-ebda studju farmakokinetiku formali ta’ interazzjoni b’atezolizumab. Peress li atezolizumab jitneħħa miċ-ċirkolazzjoni permezz ta’ kataboliżmu, mhux mistennija interazzjonijiet metaboliċi bejn mediċina u oħra.

L-użu ta’ kortikosterojdi jew immunosoppressanti sistemiċi qabel ma jinbeda atezolizumab għandu jiġi evitat minħabba l-potenzjal tagħhom li jfixklu l-attività farmakodinamika u l-effikaċja ta’ atezolizumab. Madankollu, kortikosterojdi sistemiċi jew immunosoppressanti oħra jistgħu jintużaw biex jittrattaw reazzjonijiet avversi medjati mill-immunità wara li jinbeda atezolizumab (ara sezzjoni 4.4).

**4.6** **Fertilità, tqala u treddigħ**

Nisa li jistgħu joħorġu tqal

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv waqt u sa 5 xhur wara t-trattament b’atezolizumab.

Tqala

M’hemmx data dwar l-użu ta’ atezolizumab f’nisa tqal. Ma twettqux studji dwar l-iżvilupp u r-riproduzzjoni b’atezolizumab. Studji fuq l-annimali wrew li inibizzjoni tar-rotta PD‑L1/PD‑1 f’mudelli ta’ ġrieden tqal tista’ twassal għal rifjut medjat mill-immunità tal-fetu li jkun qed jiżviluppa b’riżultat ta’ mewt tal-fetu (ara sezzjoni 5.3). Dawn ir-riżultati jindikaw riskju potenzjali, abbażi tal-mekkaniżmu ta’ azzjoni tiegħu, li l-għoti ta’ atezolizumab waqt it-tqala jista’ jikkawża ħsara lill-fetu, inkluż rati miżjuda ta’ korriment jew twelid ta’ tarbija mejta.

Immunoglobulini G1 (IgG1 ‑ *immunoglobulins G1*) umani huma magħrufa li jgħaddu mill-barriera tal-plaċenta u atezolizumab huwa IgG1; għalhekk, atezolizumab għandu l-potenzjal li jgħaddi mill-omm għall-fetu li jkun qed jiżviluppa.

Atezolizumab m’għandux jintuża waqt it-tqala sakemm il-kondizzjoni klinika tal-mara ma tkunx teħtieġ trattament b’atezolizumab.

Treddigħ

Mhux magħruf jekk atezolizumab jiġix eliminat fil-ћalib tas-sider tal-bniedem. Atezolizumab huwa antikorp monoklonali u huwa mistenni li jkun preżenti fl-ewwel ħalib u f’livelli baxxi wara dan. Riskju għat-trabi tat-twelid/trabi ma jistax jiġi eskluż. Għandha tittieħed deċiżjoni jekk jitwaqqafx it-treddigħ jew titwaqqafx it-terapija b’Tecentriq, wara li jigi kkunsidrat il-benefiċċju ta’ treddigћ gћat-tarbija u l-benefiċċju tat-terapija gћall-mara.

Fertilità

M’hemmx *data* klinika disponibbli dwar l-effetti possibbli ta’ atezolizumab fuq il-fertilità. Ma twettqux studji dwar l-effett tossiku fuq ir-riproduzzjoni u l-iżvilupp b’atezolizumab; madankollu, abbażi ta’ studju ta’ 26 ġimgħa dwar l-effett tossiku minn dożi ripetuti, atezolizumab ma kellu l-ebda effett fuq iċ-ċikli menstruwali f’AUC stmata madwar 6 darbiet l-AUC f’pazjenti li jkunu qed jirċievu d-doża rakkomandata u kien riversibbli (ara sezzjoni 5.3). Ma kienx hemm effetti fuq l-organi riproduttivi maskili.

**4.7** **Effetti fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni**

Tecentriq għandu effett żgħir fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni. Pazjenti li jkollhom għeja kbira għandhom jingħataw parir biex ma jsuqux u ma jħaddmux magni sakemm is-sintomi jbattu (ara sezzjoni 4.8).

**4.8** **Effetti mhux mixtieqa**

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Is-sigurtà ta’ atezolizumab bħala monoterapija hija bbażata fuq *data* miġbura minn 5 039 pazjent b’tipi multipli ta’ tumuri. L-aktar reazzjonijiet avversi komuni (> 10%) kienu għeja kbira (29.3%), tnaqqis fl-aptit (20.1%), raxx (19.7%), dardir (18.8%), sogħla (18.2%), dijarea (18.1%), deni (17.9%), qtugħ ta’ nifs (16.6%), artralġja (16.2%), ħakk (13.3%), astenja (13%), uġigħ fid-dahar (12.2%), rimettar (11.7%), infezzjoni fl-apparat tal-awrina (11%) u wġigħ ta’ ras (10.2%).

Is-sigurtà ta’ atezolizumab mogħti flimkien ma’ prodotti mediċinali oħra, ġiet evalwata f’4 535 pazjent b’tipi multipli ta’ tumuri. L-aktar reazzjonijiet avversi komuni (≥ 20%) kienu anemija (36.8%), newtropenija (36.6%), dardir (35.5%), għeja kbira (33.1%), alopeċja (28.1%), raxx (27.8%), dijarea (27.6%), tromboċitopenija (27.1%), stitikezza (25.8%), tnaqqis fl-aptit (24.7%) u newropatija periferali (24.4%).

*L-użu ta’ atezolizumab fl-ambjent awżiljarju ta’ NSCLC*

Il-profil tas-sigurtà ta’ atezolizumab fl-ambjent awżiljarju fil-popolazzjoni ta’ pazjenti b’kanċer taċ-ċelluli mhux żgħar tal-pulmun (NSCLC - *non-small cell lung cancer*) (IMpower010) kien ġeneralment konsistenti mal-profil tas-sigurtà ta’ monoterapija miġbur f’daqqa globali fl-ambjent avvanzat. Madankollu, l-inċidenza ta’ reazzjonijiet avversi medjati mill-immunità ta’ atezolizumab f’IMpower010 kienet ta’ 51.7% meta mqabbla ma’ 38.4% fil-popolazzjoni ta’ monoterapija miġbura f’daqqa b’marda avvanzata. Ma ġiet identifikata l-ebda reazzjoni avversa ġdida medjata mill-immunità fl-ambjent awżiljarju.

*L-użu ta’ atezolizumab flimkien ma’ bevacizumab, paclitaxel u carboplatin*

Fl-istudju dwar trattament tal-ewwel għażla għal NSCLC (IMpower150), ġiet osservata frekwenza ogħla b’mod globali ta’ avvenimenti avversi fil-kors ta’ erba’ mediċini ta’ atezolizumab, bevacizumab, paclitaxel, u carboplatin meta mqabbla ma’ atezolizumab, paclitaxel u carboplatin, inklużi avvenimenti ta’ Grad 3 u 4 (63.6% meta mqabbla ma’ 57.5%), avvenimenti ta’ Grad 5 (6.1% meta mqabbla ma’ 2.5%), avvenimenti avversi ta’ interess speċjali għal atezolizumab (52.4% meta mqabbla ma’ 48.0%), kif ukoll avvenimenti avversi li wasslu għal irtirar ta’ kwalunkwe trattament ta’ studju (33.8% meta imqabbel ma’ 13.3%). Dardir, dijarea, stomatite, għeja kbira, deni, infjammazzjoni tal-mukuża, tnaqqis fl-aptit, tnaqqis fil-piż, pressjoni għolja u proteina fl-awrina kienu rrappurtati bi frekwenza ogħla (differenza ta’ ≥5%) f’pazjenti li kienu qed jirċievu atezolizumab flimkien ma’ bevacizumab, paclitaxel u carboplatin. Avvenimenti avversi klinikament sinifikanti oħra li ġew osservati b’mod aktar frekwenti fil-grupp ta’ atezolizumab, bevacizumab, paclitaxel, u carboplatin kienu epistassi, emoptisi, inċident ċerebrovaskulari, inklużi avvenimenti fatali.

Aktar dettalji dwar ir-reazzjonijiet avversi serji huma pprovduti fis-sezzjoni 4.4.

Lista ta’ reazzjonijiet avversi f’tabella

Ir-reazzjonijiet avversi (ARs ‑ *adverse reactions*) huma elenkati skont il-klassi tas-sistemi u tal-organi (SOC ‑ *system organ class*) MedDRA u l-kategoriji ta’ frekwenza fit-Tabella 3 għal atezolizumab mogħti bħala monoterapija jew bħala terapija kombinata. Reazzjonijiet avversi magħrufa li jseħħu b’atezolizumab jew kimoterapiji mogħtija waħedhom jistgħu jseħħu waqt it-trattament b’dawn il-prodotti mediċinali flimkien, anke jekk dawn ir-reazzjonijiet ma ġewx irrappurtati fi provi kliniċi b’terapija kombinata. Intużaw il-kategoriji ta’ frekwenza li ġejjin: komuni ħafna (≥ 1/10), komuni (≥ 1/100 sa < 1/10), mhux komuni (≥ 1/1 000 sa < 1/100), rari (≥ 1/10 000 sa < 1/1 000), rari ħafna (< 1/10 000), mhux magħrufa (ma tistax tittieħed stima mid-*data* disponibbli). F’kull sezzjoni ta’ frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma mniżżla skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji l-ewwel.

**Tabella 3: Sommarju tar-reazzjonijiet avversi li seħħew f’pazjenti ttrattati b’atezolizumab**

| **Atezolizumab bħala monoterapija** | | **Atezolizumab f’terapija kombinata** |
| --- | --- | --- |
| **Infezzjonijiet u infestazzjonijiet** | | |
| Komuni ħafna | infezzjoni fl-apparat tal-awrinaa | infezzjoni fil-pulmunb |
| Komuni |  | sepsisaj |
| **Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika** | | |
| Komuni ħafna |  | anemija, tromboċitopenijad, newtropenijae, lewkopenijaf |
| Komuni | tromboċitopenijad | limfopenijag |
| Rari | limfoistjoċitożi emofagoċitika | limfoistjoċitożi emofagoċitika |
| **Disturbi fis-sistema immuni** | | |
| Komuni | reazzjoni relatata mal-infużjonih | reazzjoni relatata mal-infużjonih |
| **Disturbi fis-sistema endokrinarja** | | |
| Komuni ħafna |  | ipotirojdiżmui |
| Komuni | ipotirojdiżmui, ipertirojdiżmuj | ipertirojdiżmuj |
| Mhux komuni | dijabete mellitusk, insuffiċjenza adrenalil, ipofisitem | ipofisitem |
| **Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni** | | |
| Komuni ħafna | tnaqqis fl-aptit | tnaqqis fl-aptit |
| Komuni | ipokalimjaae, iponatrimijaaf, ipergliċemija | ipokalimjaae, iponatrimijaaf, ipomanjesimjan |
| **Disturbi fis-sistema nervuża** | | |
| Komuni ħafna | uġigħ ta’ ras | newropatija periferalio, uġigħ ta’ ras |
| Komuni | newropatija periferalio | sinkope, sturdament |
| Mhux komuni | sindrome ta’ Guillain‑Barrép, meningoenċefaliteq |  |
| Rari | sindrome majastenikar, pareżi tal-wiċċ, majelite | pareżi tal-wiċċ |
| **Disturbi fl-għajnejn** | | |
| Rari | Uveite |  |
| **Disturbi fil-qalb** | | |
| Komuni | disturbi perikardijaċiao |  |
| Mhux komuni |  | disturbi perikardijaċiao |
| Rari | mijokardites |  |
| **Disturbi vaskulari** | | |
| Komuni ħafna |  | pressjoni għoljaai |
| Komuni | pressjoni baxxa |  |
| **Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali** | | |
| Komuni ħafna | qtugħ ta’ nifs, sogħla | qtugħ ta’ nifs, sogħla, nażofarinġiteam |
| Komuni | pulmonitet, nuqqas ta’ ossiġenu fit-tessutiag, nażofarinġiteam | disfonja |
| **Disturbi gastro-intestinali** | | |
| Komuni ħafna | dardir, rimettar, dijareau | dardir, rimettar, dijareau, stitikezza |
| Komuni | kolitev, uġigħ addominali, diffikultà biex tibla’, uġigħ orofarinġaliw, ħalq xott | stomatite, disgewżja, kolitev |
| Mhux komuni | pankreatitex |  |
| Rari | marda tas-coeliac | marda tas-coeliac |
| **Disturbi fil-fwied u fil-marrara** | | |
| Komuni | żieda ta’ AST, żieda ta’ ALT, epatitey | żieda ta’ AST, żieda ta’ ALT |
| **Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta’ taħt il-ġilda** | | |
| Komuni ħafna | raxxz, ħakk | raxxz, ħakk, alopeċjaah |
| Komuni | ġilda xottaap |  |
| Mhux komuni | reazzjonijiet avversi severi tal-ġildaak, psorijasian, disturbi tal-ġilda li jixbhu l-likeniaq | reazzjonijiet avversi severi tal-ġildaak, psorijasian |
| Rari | pemfigojde | pemfigojde, disturbi tal-ġilda li jixbhu l-likeniaq |
| **Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi** | | |
| Komuni ħafna | artralġja, uġigħ fid-dahar | artralġja, uġigħ muskoluskeletrikuaa, uġigħ fid-dahar |
| Komuni | uġigħ muskoluskeletrikuaa |  |
| Mhux komuni | mijositeab |  |
| **Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja** | | |
| Komuni | żieda ta’ kreatinina fid-demmc | proteinurjaac, żieda ta’ kreatinina fid-demmc |
| Mhux komuni | nefritead |  |
| Mhux magħrufa | ċistite mhux infettivaal |  |
| **Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta’ mnejn jingħata** | | |
| Komuni ħafna | deni, għeja kbira, astenja | deni, għeja kbira, astenja, edima periferali |
| Komuni | marda tixbah lill-influwenza, sirdat |  |
| **Investigazzjonijiet** | | |
| Komuni |  | żieda ta’ alkaline phosphatase fid-demm |
| Mhux komuni | żieda ta’ creatine phosphokinase fid-demm |  |

a Jinkludu rapporti ta’ infezzjoni fl-apparat tal-awrina, ċistite, pajelonefrite, infezzjoni b’escherichia fl-apparat tal-awrina, infezzjoni kkawżata minn batterja fl-apparat tal-awrina, infezzjoni fil-kliewi, pajelonefrite akuta, pajelonefrite kronika, pajelite, axxess fil-kliewi, infezzjoni kkawżata minn *streptococcus* fl-apparat tal-awrina, uretrite, infezzjoni kkawżata minn fungi fl-apparat tal-awrina, infezzjoni kkawżata minn psewdomonas fl-apparat tal-awrina.

b Tinkludi rapporti ta’ pulmonite, bronkite, infezzjoni fl-apparat respiratorju t’isfel, effużjoni infettiva fil-plewra, trakeobronkite, pulmonite atipika, axxess fil-pulmun, aggravar infettiv ta’ marda kronika ostruttiva tal-passaġġi tan-nifs, pulmonite parakanċeruża, pyopneumothorax, infezzjoni fil-plewra, pulmonite ta’ wara l-proċedura.

c Tinkludi rapporti ta’ żieda ta’ kreatinina fid-demm, iperkreatininemija.

d Tinkludi rapporti ta’ tromboċitopenija immunitarja, tromboċitopenija, tnaqqis fl-għadd ta’ plejtlits.

e Tinkludi rapporti ta’ newtropenija, tnaqqis fl-għadd ta’ newtrofili, newtropenija bid-deni, sepsis newtropenika, granuloċitopenija.

f Tinkludi rapporti ta’ tnaqqis fl-għadd ta’ ċelluli bojod tad-demm, lewkopenija.

g Tinkludi rapporti ta’ limfopenija, tnaqqis fl-għadd ta’ limfoċiti.

h Tinkludi rapporti ta’ reazzjoni relatata mal-infużjoni, sindrome ta’ rilaxx taċ-ċitokina, sensittività eċċessiva, anafilassi.

i Jinkludi rapporti ta’ test pożittiv għal antikorpi kontra t-tirojde, ipotirojdiżmu awtoimmuni, tirojdite awtoimmuni, tnaqqis tal-ormon li jistimula t-tirojde fid-demm, żieda tal-ormon li jistimula t-tirojde fid-demm, sindrome ta’ utirojde marida, għanqra, ipotirojdiżmu, ipotirojdiżmu medjat mill-immunità, tirojdite medjata mill-immunità, miksoedima, ipotirojdiżmu primarju, disturb fit-tirojde, tnaqqis fl-ormoni tat-tirojde, test tal-funzjoni tat-tirojde mhux normali, tirojdite, tirojdite akuta, tnaqqis ta’ thyroxine, tnaqqis ta’ thyroxine ħieles, żieda ta’ thyroxine ħieles, żieda ta’ thyroxine, tnaqqis ta’ tri-iodothyronine, żieda ta’ tri-iodothyronine, tri-iodothyronine ħieles mhux normali, tnaqqis ta’ tri-iodothyronine ħieles, żieda ta’ tri-iodothyronine ħieles, tirojdite mingħajr uġigħ.

j Jinkludi rapporti ta’ ipertirojdiżmu, marda ta’ Basedow, oftalmopatija endokrinali, exoftalmos.

k Tinkludi rapporti ta’ dijabete mellitus, dijabete mellitus tip 1, ketoaċidożi dijabetika, ketoaċidożi.

l Tinkludi rapporti ta’ insuffiċjenza adrenali, tnaqqis ta’ kortikotropina fid-demm, nuqqas ta’ glukokortikojdi, insuffiċjenza adrenali primarja, insuffiċjenza adrenokortikali sekondarja.

m Tinkludi rapporti ta’ ipofisite, ipopitwitariżmu, insuffiċjenza adrenokortikali sekondarja, disturb fir-regolazzjoni tat-temperatura.

n Tinkludi rapporti ta’ ipomanjesimja, tnaqqis fil-magnesium fid-demm.

o Tinkludi rapporti ta’ newropatija periferali, newropatija awtoimmuni, newropatija sensorja periferali, polinewropatija, herpes zoster, newropatija motorja periferali, amjotrofija newralġika, newropatija sensorjamotorja periferali, newropatija tossika, newropatija assonali, plessopatija lumbosakrali, artropatija newropatika, infezzjoni fin-nerv periferali, newrite, newropatija medjata mill-immunità.

p Tinkludi rapporti tas-sindrome ta’ Guillain‑Barré, paraliżi flaċida li titla’ ’l fuq, polinewropatija bi ħsara fil-majlin.

q Tinkludi rapporti ta’ enċefalite, enċefalite awtoimmuni, meninġite, meninġite asettika, fotofobija.

r Jinkludi rapporti ta’ majastenja gravis.

s Tinkludi rapporti ta’ mijokardite, mijokardite awtoimmuni, u mijokardite medjata mill-immunità.

t Tinkludi rapporti ta’ pulmonite, infiltrazzjoni fil-pulmun, bronkjolite, marda tal-pulmun medjata mill-immunità, pulmonite medjata mill-immunità, marda tal-interstizju tal-pulmun, alveolite, opaċità tal-pulmun, fibrożi pulmonari, tossiċità pulmonari, pulmonite tar-radjazzjoni.

u Tinkludi rapporti ta’ dijarea, ippurgar urġenti, ippurgar frekwenti, ipermotilità gastrointestinali.

v Tinkludi rapporti ta’ kolite, kolite awtoimmuni, kolite iskemika, kolite mikroskopika, kolite ulċerattiva, kolite ta’ devjazzjoni, kolite eosinofilika, enterokolite medjata mill-immunità.

w Jinkludi rapporti ta’ wġigħ orofarinġali, skumdità orofarinġali, irritazzjoni fil-gerżuma.

x Tinkludi rapporti ta’ pankreatite awtoimmuni, pankreatite, pankreatite akuta, żieda fil-lipase, żieda fl-amylase.

y Tinkludi rapporti ta’ axxite, epatite awtoimmuni, ċitoliżi epatika, epatite, epatite akuta, epatite tossika, epatotossiċità, epatite medjata mill-immunità, disturb fil-fwied, ħsara fil-fwied ikkawżata mill-mediċina, insuffiċjenza epatika, steatożi epatika, leżjoni epatika, ħsara fil-fwied, emorraġija tal-variċi tal-esofagu, variċi fl-esofagu, peritonite batterika spontanja.

z Jinkludi rapporti ta’ akne, nuffata, dermatite, dermatite sura ta’ akne, dermatite allerġika, reazzjoni allerġika fil-ġilda kkawżata mill-mediċina, ekżema, ekżema infettata, eritema, eritema tal-kappell tal-għajn, raxx fil-kappell tal-għajn, reazzjoni allerġika f’sit fiss fil-ġilda kkawżata mill-mediċina, follikulite, furunklu, dermatite fl-idejn, dermatite medjata mill-immunità, nuffuta fix-xufftejn, nuffata bid-demm fil-ħalq, sindrome ta’ eritrodisasteżija palmari‑plantari, pemfigojde, raxx, raxx b’eritema, raxx makulari, raxx makulo‑papulari, raxx morbilliformi, raxx papulari, raxx papuloskwamuż, raxx bil-ħakk, raxx bil-ponot, raxx bl-infafet, dermatite fl-iskrotu, dermatite tas-saborrea, esfoljazzjoni tal-ġilda, tossiċità tal-ġilda, ulċera fil-ġilda, raxx fis-sit ta’ aċċess vaskulari.

aa Jinkludi rapporti ta’ wġigħ muskoluskeletriku, mijalġja, uġigħ fl-għadam.

ab Tinkludi rapporti ta’ mijosite, rabdomijoliżi, polimijalġja rewmatika, dermatomijosite, axxess fil-muskoli, mijoglobina preżenti fl-awrina, mijopatija, polimijosite.

ac Tinkludi rapporti ta’ proteinurja, preżenza ta’ proteina fl-awrina, emoglobinurja, anormalità fl-awrina, sindrome nefrotiku, albuminurja.

ad Tinkludi rapporti ta’ nefrite, nefrite awtoimmuni, nefrite *Henoch-Schonlein purpura*, glomerulonefrite paraneoplastika, nefrite fit-tubuli u l-interstizju.

ae Tinkludi rapporti ta’ ipokalimja, tnaqqis ta’ potassium fid-demm.

af Tinkludi rapporti ta’ iponatrimija, tnaqqis ta’ sodium fid-demm.

ag Jinkludi rapporti ta’ nuqqas ta’ ossiġenu fit-tessuti, tnaqqis fis-saturazzjoni tal-ossiġenu, tnaqqis ta’ pO2.

ah Tinkludi rapporti ta’ alopeċja, madarosi, alopeċja areata, alopeċja totali, ipotrikosi.

ai Tinkludi rapporti ta’ pressjoni għolja, żieda fil-pressjoni tad-demm, kriżi ipertensiva, żieda fil-pressjoni sistolika tad-demm, pressjoni dijastolika għolja, pressjoni tad-demm ikkontrollata b’mod mhux adegwat, retinopatija ipertensiva, nefropatija ipertensiva, pressjoni essenzjali għolja, pressjoni ortostatika għolja.

aj Jinkludi rapporti ta’ sepsis, xokk settiku, urosepsis, sepsis newtropeniku, sepsis pulmonari, sepsis ikkawżat minn batterja, sepsis ikkawżat minn klebsiella, sepsis addominali, sepsis ikkawżat minn candida, sepsis ikkawżat minn escherichia, sepsis ikkawżat minn pseudomonas, sepsis ikkawżat minn staphylococcus.

ak Jinkludu rapporti ta’ dermatite bl-infafet, raxx esfoljattiv, eritema multiforme, dermatite esfoljattiva, dermatite esfoljattiva ġeneralizzata, eruzzjoni tossika tal-ġilda, sindrome ta’ Stevens-Johnson, reazzjoni għall-mediċina b’eosinofilja u sintomi sistemiċi, nekrolisi epidermali tossika, vaskulite fil-ġilda.

al Tinkludi rapporti ta’ ċistite mhux infettiva u ċistite medjata mill-immunità.

am Tinkludi rapporti ta’ nażofarinġite, konġestjoni fl-imnieħer u rinorea.

an Tinkludi rapporti ta’ psorijasi, dermatite li tixbah psorijasi.

ao Jinkludu rapporti ta’ perikardite, effużjoni perikardijaka, għafis tal-qalb ikkaġunat minn akkumulazzjoni ta’ fluwidu fil-borża perikardijaka u perikardite kostrittiva.

ap Tinkludi rapporti ta’ ġilda xotta, xerożi.

aq Jinkludu rapporti ta’ keratożi likenojde, lichen sclerosus u lichen planus.

Deskrizzjoni ta’ reazzjonijiet avversi magħżula

Id-*data* ta’ hawn taħt tirrifletti l-informazzjoni għal reazzjonijiet avversi sinifikanti għal atezolizumab bħala monoterapija fi provi kliniċi (ara sezzjoni 5.1). Id-dettalji għar-reazzjonijiet avversi sinifikanti għal atezolizumab meta jingħata f’kombinazzjoni huma ppreżentati jekk ġew innotati differenzi klinikament rilevanti meta mqabbla ma’ atezolizumab bħala monoterapija. Il-linji gwida ta’ mmaniġġjar għal dawn ir-reazzjonijiet avversi huma deskritti fis-sezzjonijiet 4.2 u 4.4.

*Pulmonite medjata mill-immunità*

Pulmonite seħħet fi 3.0% (151/5 039) tal-pazjenti li rċevew atezolizumab bħala monoterapija. Minn dawn il-pazjenti, tlieta kellhom avvenimenti fatali. Iż-żmien medjan sal-bidu kien ta’ 3.7 xhur (medda: 3 ijiem sa 29.8 xhur). It-tul ta’ żmien medjan kien ta’ 1.7 xhur (medda: 0 jiem sa 27.8+ xhur; + jindika valur iċċensurat). Pulmonite wasslet għal twaqqif ta’ atezolizumab f’41 (0.8%) pazjent. Pulmonite li teħtieġ l-użu ta’ kortikosterojdi seħħet f’1.8% (92/5 039) tal-pazjenti li kienu qed jirċievu atezolizumab bħala monoterapija.

*Epatite medjata mill-immunità*

Epatite seħħet f’1.7% (88/5 039) tal-pazjenti li rċevew atezolizumab bħala monoterapija. Mit-88 pazjent, tlieta kellhom avvenimenti fatali. Iż-żmien medjan sal-bidu kien ta’ 1.4 xhur (medda: 0 jiem sa 26.3 xhur). It-tul ta’ żmien medjan kien ta’ xahar (medda: 0 jiem sa 52.1 + xahar; + jindika valur iċċensurat). Epatite wasslet għal twaqqif ta’ atezolizumab f’46 (0.9%) pazjent. Epatite li teħtieġ l-użu ta’ kortikosterojdi seħħet fi 2.6% (130/5 039) tal-pazjenti li kienu qed jirċievu atezolizumab bħala monoterapija.

*Kolite medjata mill-immunità*

Kolite seħħet f’1.2% (62/5 039) tal-pazjenti li rċevew atezolizumab bħala monoterapija. Iż-żmien medjan sal-bidu kien ta’ 4.5 xhur (medda: 15‑il jum sa 36.4 xhur). It-tul ta’ żmien medjan kien ta’ 1.4 xhur (medda: 3 ijiem sa 50.2+ xhur; + jindika valur iċċensurat). Kolite wasslet għal twaqqif ta’ atezolizumab f’24 (0.5%) pazjent. Kolite li teħtieġ l-użu ta’ kortikosterojdi seħħet f’0.6% (30/5 039) tal-pazjenti li kienu qed jirċievu atezolizumab bħala monoterapija.

*Endokrinopatiji medjati mill-immunità*

*Disturbi fit-tirojde*

Ipotirojdiżmu seħħ fi 8.5% (427/5 039) tal-pazjenti li rċevew atezolizumab bħala monoterapija. Iż-żmien medjan sal-bidu kien ta’ 4.2 xhur (medda: 0 jiem sa 38.5 xhur). Ipotirojdiżmu seħħ fi 17.4% (86/495) tal-pazjenti li rċevew atezolizumab bħala monoterapija fl-ambjent awżiljarju ta’ NSCLC. Iż-żmien medjan sal-bidu kien ta’ 4.0 xhur (medda: 22 jum sa 11.8 xhur).

Ipertirojdiżmu seħħ fi 2.4% (121/5 039) tal-pazjenti li rċevew atezolizumab bħala monoterapija. Iż-żmien medjan sal-bidu kien ta’ 2.7 xhur (medda: 0 jiem sa 24.3 xhur). Ipertirojdiżmu seħħ f’6.5% (32/495) tal-pazjenti li rċevew atezolizumab bħala monoterapija fl-ambjent awżiljarju ta’ NSCLC. Iż-żmien medjan sal-bidu kien ta’ 2.8 xhur (medda: jum wieħed sa 9.9 xhur).

*Insuffiċjenza adrenali*

Insuffiċjenza adrenali seħħet f’0.5% (25/5 039) tal-pazjenti li rċevew atezolizumab bħala monoterapija. Iż-żmien medjan sal-bidu kien ta’ 6.2 xhur (medda: 3 ijiem sa 21.4 xhur). Insuffiċjenza adrenali wasslet għat-twaqqif ta’ atezolizumab f’5 (0.1%) pazjenti. Insuffiċjenza adrenali li kienet teħtieġ l-użu ta’ kortikosterojdi seħħet f’0.4% (20/5 039) tal-pazjenti li kienu qed jirċievu atezolizumab bħala monoterapija.

*Ipofisite*

Ipofisite seħħet f’0.2% (9/5 039) tal-pazjenti li rċevew atezolizumab bħala monoterapija. Iż-żmien medjan sal-bidu kien ta’ 5.3 xhur (medda: 21 jum sa 13.7 xhur). Sitt (0.1%) pazjenti kienu jeħtieġu l-użu ta’ kortikosterojdi u t-trattament b’atezolizumab twaqqaf f’pazjent wieħed (< 0.1%).

Ipofisite seħħet f’1.4% (15/1 093) tal-pazjenti li rċevew atezolizumab flimkien ma’ paclitaxel segwiti minn atezolizumab, doxorubicin jew epirubicin f’intervalli iqsar, u cyclophosphamide. Iż-żmien medjan sal-bidu kien ta’ 3.8 xhur (medda: 2.4 sa 10.7 xhur). Ħdax‑il pazjent (1.0%) kienu jeħtieġu l-użu ta’ kortikosterojdi. It-trattament b’atezolizumab twaqqaf f’7 (0.6%) pazjenti.

Ipofisite seħħet f’0.8% (3/393) tal-pazjenti li rċevew atezolizumab ma’ bevacizumab, paclitaxel, u carboplatin. Iż-żmien medjan sal-bidu kien ta’ 7.7 xhur (medda: 5.0 sa 8.8 xhur). Żewġ pazjenti kienu jeħtieġu l-użu ta’ kortikosterojdi.

Ipofisite seħħet f’0.4% (2/473) tal-pazjenti li rċevew atezolizumab flimkien ma’ nab-paclitaxel u carboplatin. Iż-żmien medjan sal-bidu kien ta’ 5.2 xhur (medda: 5.1 sa 5.3 xhur). Iż-żewġ pazjenti kienu jeħtieġu l-użu ta’ kortikosterojdi.

*Dijabete mellitus*

Dijabete mellitus seħħet f’0.6% (30/5 039) tal-pazjenti li rċevew atezolizumab bħala monoterapija. Iż-żmien medjan sal-bidu kien ta’ 5.5 xhur (medda: 3 ijiem sa 29.0 xahar). Dijabete mellitus wasslet għall-waqfien ta’ atezolizumab f’< 0.1% (3/5 039) tal-pazjenti. Erba’ (< 0.1%) pazjenti kienu jeħtieġu l-użu ta’ kortikosterojdi.

Dijabete mellitus seħħet fi 2.0% (10/493) tal-pazjenti b’HCC li rċevew atezolizumab flimkien ma’ bevacizumab. Iż-żmien medjan sal-bidu kien ta’ 4.4 xhur (medda: 1.2 xhur – 8.3 xhur). L-ebda avveniment ta’ dijabete mellitus ma wassal għat-twaqqif ta’ atezolizumab.

*Meningoenċefalite medjata mill-immunità*

Meningoenċefalite seħħet f’0.4% (22/5 039) tal-pazjenti li rċevew atezolizumab bħala monoterapija. Iż-żmien medjan sal-bidu kien ta’ 15‑il jum (medda: 0 jiem sa 12.5 xhur). It-tul ta’ żmien medjan kien ta’ 24 jum (medda: 6 ijiem sa’ 14.5+ xhur; + jindika valur iċċensurat).

Meningoenċefalite li teħtieġ l-użu ta’ kortikosterojdi seħħet f’0.2% (12/5 039) tal-pazjenti li kienu qed jirċievu atezolizumab u tmien pazjenti (0.2%) waqqfu atezolizumab.

*Newropatiji medjati mill-immunità*

*Sindrome ta’ Guillain‑Barré u polinewropatija bi ħsara fil-majlin*

Is-sindrome ta’ Guillain‑Barré u polinewropatija bi ħsara fil-majlin seħħew f’0.1% (6/5 039) tal-pazjenti li rċevew atezolizumab bħala monoterapija. Iż-żmien medjan sal-bidu kien ta’ 4.1 xhur (medda: 18‑il jum sa 8.1 xhur). It-tul ta’ żmien medjan kien ta’ 8.0 months (medda: 18‑il jum sa 24.5+ xhur; + jindika valur iċċensurat). Is-sindrome ta’ Guillain‑Barré wasslet għal twaqqif ta’ atezolizumab f’pazjent wieħed (< 0.1%). Sindrome ta’ Guillain‑Barré li teħtieġ l-użu ta’ kortikosterojdi seħħet f’< 0.1% (3/5 039) tal-pazjenti li kienu qed jirċievu atezolizumab bħala monoterapija.

*Pareżi tal-wiċċ medjata mill-immunità*

Pareżi tal-wiċċ seħħet f’< 0.1% (1/5 039) tal-pazjenti li rċevew atezolizumab bħala monoterapija. Iż-żmien sal-bidu kien ta’ 29 jum. It-tul ta’ żmien kien ta’ 1.1 xhur. L-avveniment ma kienx jeħtieġ l-użu ta’ kortikosterojdi u l-avveniment ma wassalx għall-waqfien ta’ atezolizumab.

*Majelite medjata mill-immunità*

Majelite seħħet f’< 0.1% (1/5 039) tal-pazjenti li rċevew atezolizumab bħala monoterapija. Iż-żmien sal-bidu kien ta’ 3 ijiem. L-avveniment kien jeħtieġ l-użu ta’ kortikosterojdi iżda ma wassalx għall-waqfien ta’ atezolizumab.

*Sindrome majastenika*

Majastenja gravis seħħet f’< 0.1% (2/5 039) tal-pazjenti (inkluż każ fatali wieħed) li kienu qed jirċievu atezolizumab bħala monoterapija. Iż-żmien medjan sal-bidu kien ta’ 2.6 xhur (medda: 1.2 xhur sa 4 xhur).

*Pankreatite medjata mill-immunità*

Pankreatite, inkluż żieda ta’ amylase u żieda ta’ lipase, seħħet f’0.8% (40/5 039) tal-pazjenti li rċevew atezolizumab bħala monoterapija. Iż-żmien medjan sal-bidu kien ta’ 5 xhur (medda: 0 jiem sa 24.8 xhur). It-tul ta’ żmien medjan kien ta’ 24 jum (medda: 3 ijiem sa 40.4+ xhur; + jindika valur iċċensurat). Pankreatite wasslet għat-twaqqif ta’ atezolizumab fi 3 (< 0.1%) pazjenti. Pankreatite li teħtieġ l-użu ta’ kortikosterojdi seħħet f’ 0.2% (8/5 039) tal-pazjenti li kienu qed jirċievu atezolizumab bħala monoterapija.

*Mijokardite medjata mill-immunità*

Mijokardite seħħet f’< 0.1% (5/5 039) tal-pazjenti li rċevew atezolizumab bħala monoterapija. Mill-5 pazjenti, pazjent wieħed kellu avveniment fatali fl-ambjent awżiljarju ta’ NSCLC. Iż-żmien medjan sal-bidu kien ta’ 3.7 xhur (medda: 1.5 sa 4.9 xhur). It-tul ta’ żmien medjan kien ta’ 14‑il jum (medda: 12‑il jum sa 2.8 xhur). Mijokardite wasslet għat-twaqqif ta’ atezolizumab fi 3 (< 0.1%) pazjenti. Tliet (< 0.1%) pazjenti kienu jeħtieġu l-użu ta’ kortikosterojdi.

*Nefrite medjata mill-immunità*

Nefrite seħħet f’0.2% (11/5 039) tal-pazjenti li rċevew atezolizumab. Iż-żmien medjan sal-bidu kien ta’ 5.1 xhur (medda: 3 ijiem sa 17.5 xhur). Nefrite wasslet għat-twaqqif ta’ atezolizumab f’5 (≤ 0.1%) pazjenti. Ħames (0.1%) pazjenti kienu jeħtieġu l-użu ta’ kortikosterojdi.

*Mijosite medjata mill-immunità*

Mijosite seħħet f’0.6% (32/5 039) tal-pazjenti li rċevew atezolizumab bħala monoterapija. Iż-żmien medjan sal-bidu kien ta’ 3.5 xhur (medda: 12‑il jum sa 11.5 xhur). It-tul ta’ żmien medjan kien ta’ 3.2 xhur (medda: 9 ijiem sa 51.1+ xhur; + jindika valur iċċensurat). Mijosite wasslet għat-twaqqif ta’ atezolizumab f’6 (0.1%) pazjenti. Għaxar (0.2%) pazjenti kienu jeħtieġu l-użu ta’ kortikosterojdi.

*Reazzjonijiet avversi severi tal-ġilda medjati mill-immunità*

Reazzjonijiet avversi severi tal-ġilda (SCARs, *severe cutaneous adverse reactions*) seħħew f’0.6% (30/5 039) tal-pazjenti li rċevew atezolizumab bħala monoterapija. Mit-30 pazjent, pazjent wieħed kellu avveniment fatali. Iż-żmien medjan sal-bidu kien ta’ 4.8 xhur (medda: 3 ijiem sa 15.5 xhur). It-tul ta’ żmien medjan kien ta’ 2.4 xhur (medda: jum wieħed sa 37.5+ xhur; + jindika valur iċċensurat). SCARs wasslu għat-twaqqif ta’ atezolizumab fi 3 (< 0.1%) pazjenti. SCARs li kienu jeħtieġu l-użu ta’ kortikosterojdi sistemiċi seħħew f’0.2% (9/5 039) tal-pazjenti li kienu qed jirċievu atezolizumab bħala monoterapija.

*Disturbi perikardijaċi medjati mill-immunità*

Disturbi perikardijaċi seħħew f’1% (49/5 039) tal-pazjenti li rċevew atezolizumab bħala monoterapija. Iż-żmien medjan sal-bidu kien ta’ 1.4 xhur (medda: 6 ijiem sa 17.5 xhur). It-tul ta’ żmien medjan kien ta’ 2.5 xhur (medda: 0 jiem sa 51.5+ xhur; + jindika valur iċċensurat). Disturbi perikardijaċi wasslu għat-twaqqif ta’ Tecentriq fi 3 (< 0.1%) pazjenti. Disturbi perikardijaċi li kienu jeħtieġu l-użu ta’ kortikosterojdi seħħew f’0.2% (7/5 039) tal-pazjenti.

*Effetti tal-klassi tal-inibitur ta’ punt ta’ kontroll immuni*

Kien hemm każijiet tar-reazzjoni(jiet) avversa/avversi li ġejjin irrapportati matul it-trattament b’inibituri oħra ta’ punt ta’ kontroll immuni li jistgħu jseħħu wkoll matul it-trattament b’atezolizumab:

insuffiċjenza pankreatika eżokrinali.

*Immunoġeniċità*

Matul studji multipli ta’ fażi II u III, 13.1% sa 54.1% tal-pazjenti żviluppaw antikorpi kontra l-mediċina (ADAs - *anti-drug antibodies*) li żviluppaw mat-trattament. Il-pazjenti li żviluppaw ADAs li żviluppaw mat-trattament kellhom tendenza li jkollhom karatteristiċi tas-saħħa u tal-marda iktar dgħajfin b’mod globali fil-linja bażi. Dawn l-iżbilanċi fil-karatteristiċi tas-saħħa u tal-marda fil-linja bażi jistgħu jfixklu l-interpretazzjoni tal-analiżijiet tal-farmakokinetika (PK - *pharmacokinetic*), tal-effikaċja u tas-sigurtà. Analiżijiet esploratorji li jaġġustaw għall-iżbilanċi fil-karatteristiċi tas-saħħa u tal-marda fil-linja bażi twettqu biex jevalwaw l-effett ta’ ADA fuq l-effikaċja. Dawn l-analiżijiet ma eskludewx tnaqqis possibbli tal-benefiċċju tal-effikaċja fil-pazjenti li żviluppaw ADA meta mqabbla mal-pazjenti li ma żviluppawx ADA. Iż-żmien medjan sal-bidu ta’ ADA varja minn 3 ġimgħat sa 5 ġimgħat.

Matul settijiet ta’ *data* miġbura għal pazjenti ttrattati b’atezolizumab bħala monoterapija (N=3,460) u b’terapiji kkombinati (N=2 285), ġew osservati r-rati ta’ avvenimenti avversi (AEs - *adverse events*) li ġejjin għall-popolazzjoni pożittiva għal ADAs meta mqabbla mal-popolazzjoni negattiva għal ADAs, rispettivament: AEs ta’ Grad 3-4 46.2% vs. 39.4%, Avvenimenti Avversi Serji (SAEs - *Serious Adverse Events*) 39.6% vs. 33.3%, AEs li wasslu għall-irtirar mit-trattament 8.5% vs 7.8% (għall-monoterapija); AEs ta’ Grad 3-4 63.9% vs. 60.9%, SAEs 43.9% vs. 35.6%, AEs li wasslu għall-irtirar mit-trattament 22.8% vs. 18.4% (għal terapija kkombinata). Madankollu, id-*data* disponibbli ma tippermettix li jinsiltu konklużjonijiet ċari dwar ix-xejriet possibbli ta’ reazzjonijiet avversi.

*Popolazzjoni pedjatrika*

Is-sigurtà ta’ atezolizumab fit-tfal u fl-adolexxenti ma ġietx determinata. Ma ġie osservat l-ebda sinjal ġdid ta’ sigurtà fi prova klinika b’69 pazjent pedjatriku (<18‑il sena) u l-profil tas-sigurtà kien komparabbli ma’ dak tal-adulti.

*Anzjani*

Ma ġiet osservata l-ebda differenza globali fis-sigurtà bejn pazjenti b’età ta’ < 65, 65-74, u 75-84 sena li kienu qed jirċievu atezolizumab bħala monoterapija. Id-*data* għall-pazjenti b’età ta’ ≥ 85 sena hija wisq limitata biex jinsiltu konklużjonijiet sinifikanti dwar din il-popolazzjoni.

Fl-istudju IMpower150, età ta’ ≥ 65 kienet assoċjata ma’ żieda fir-riskju li jiġu żviluppati avvenimenti avversi f’pazjenti li jirċievu atezolizumab flimkien ma’ bevacizumab, carboplatin u paclitaxel. Fl-istudji IMpower150, IMpower133 u IMpower110, id-*data* għall-pazjenti b’età ta’ ≥ 75 sena kienet wisq limitata biex jinsiltu konklużjonijiet. Fl-istudju IPSOS f’pazjenti b’NSCLC 1L li ma kinux eliġibbli għall-platinum, ma kien hemm l-ebda differenza globali fil-profil tas-sigurtà għal atezolizumab 1L bħala monoterapija bejn is-sottogruppi tal-età tal-pazjenti.

Rappurtar ta’ reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta’ rappurtar nazzjonali imniżżla f’[Appendiċi V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx).

**4.9** **Doża eċċessiva**

M’hemm l-ebda informazzjoni dwar doża eċċessiva b’atezolizumab.

F’każ ta’ doża eċċessiva, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal sinjali jew sintomi ta’ reazzjonijiet avversi, u għandu jinbeda trattament sintomatiku xieraq.

**5.** **PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

**5.1** **Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi antineoplastiċi, antikorpi monoklonali u konjugati tal-antikorp u l-mediċina, inibituri ta’ PD‑1/PDL‑1 (*Programmed cell death protein 1/death-ligand 1*, proteina tal-mewt taċ-ċelluli 1/death‑ligand 1 ipprogrammati). Kodiċi ATC: L01FF05.

Mekkaniżmu ta’ azzjoni

*Death‑ligand* 1 ipprogrammat (PD‑L1 ‑ *programmed death‑ligand 1*) jista’ jiġi espress fuq ċelluli tat-tumur u/jew ċelluli immuni li jinfiltraw it-tumur, u jistgħu jikkontribwixxu għall-inibizzjoni tar-rispons immuni kontra t-tumur fil-mikroambjent tat-tumur. L-irbit ta’ PD‑L1 mar-riċetturi PD‑1 u B7.1 li jinstabu fuq iċ-ċelluli T u ċelluli li għandhom l-antiġen irażżan l-attività ċitotossika taċ-ċelluli T, l-proliferazzjoni taċ-ċelluli T u l-produzzjoni taċ-ċitokini.

Atezolizumab huwa antikorp monoklonali immunoglobulina G1 (IgG1 ‑ *immunoglobulin G1*) umanizzat, Fc‑engineered, li jeħel direttament ma’ PD‑L1 u jipprovdi imblokk doppju tar-riċetturi PD‑1 u B7.1, billi jerħi inibizzjoni medjata minn PD-L1/PD‑1 tar-rispons immuni, inkluż attivazzjoni mill-ġdid tar-rispons immune kontra t-tumur mingħajr ma jinduċi ċitotossiċità ċellulari dipendenti mill-antikorpi. Atezolizumab ma jħallix l-interazzjoni PD‑L2/PD‑1 u jippermetti li sinjali inibitorji medjati minn PD‑L2/PD‑1 jippersistu.

Effikaċja klinika u sigurtà

*Karċinoma tal-epitelju tal-apparat urinarju*

*IMvigor211 (GO29294): Prova randomised f’pazjenti b’UC lokalment avvanzata jew metastatika li kienu ttrattati fil-passat b’kimoterapija*

Studju ta’ fażi III, open‑label, b’aktar minn ċentru wieħed, internazzjonali u randomised, (IMvigor211), twettaq biex jiġu evalwati l-effikaċja u s-sigurtà ta’ atezolizumab imqabbla ma’ kimoterapija (għażla tal-investigatur ta’ vinflunine, docetaxel, jew paclitaxel) f’pazjenti b’UC lokalment avvanzata jew metastatika li kellhom progressjoni waqt jew wara kors li kien fih il-platinum. Dan l-istudju eskluda pazjenti li kellhom storja ta’ mard awtoimmuni; metastasi tal-moħħ attiv jew dipendenti fuq il-kortikosterojdi; għoti ta’ vaċċin ħaj u attenwat fi żmien 28 jum qabel ir-reġistrazzjoni; u għoti ta’ sustanzi immunostimulatorji sistemiċi fi żmien 4 ġimgħat jew prodott mediċinali immunosoppressiv sistemiku fi żmien ġimagħtejn qabel ir-reġistrazzjoni. Valutazzjonijiet tat-tumur twettqu kull 9 ġimgħat għall-ewwel 54 ġimgħa, u kull 12‑il ġimgħa wara dan. Kampjuni tat-tumur ġew evalwati b’mod prospettiv għall-espressjoni ta’ PD‑L1 fuq ċelluli immuni li jinfiltraw it-tumur (IC ‑ *tumour‑infiltrating immune cells*) u r-riżultati kienu użati biex jiddefinixxu s-sottogruppi b’espressjoni ta’ PD‑L1 għall-analiżi deskritta hawn taħt.

Kienu rreġistrati total ta’ 931 pazjent. Il-pazjenti kienu randomised (1:1) biex jirċievu atezolizumab jew kimoterapija. Randomisation ġiet stratifikata skont il-kimoterapija (vinflunine vs. taxane), l-istat ta’ espressjoni ta’ PD‑L1 f’IC (< 5% vs. ≥ 5%), in-numru ta’ fatturi ta’ riskju pronjostiċi (0 vs. 1‑3), u metastasi fil-fwied (iva vs. le). Il-fatturi ta’ riskju pronjostiċi kienu jinkludu żmien minn kimoterapija minn qabel ta’ < 3 xhur, stat ta’ eżekuzzjoni ta’ ECOG ta’ > 0 u emoglobina ta’ < 10 g/dL.

Atezolizumab ingħata bħala doża fissa ta’ 1 200 mg permezz ta’ infużjoni fil-vini kull 3 ġimgħat. Ma kien permess l-ebda tnaqqis fid-doża ta’ atezolizumab. Il-pazjenti kienu ttrattati sat-telf tal-benefiċċju kliniku kif stmat mill-investigatur jew sa tossiċità mhux aċċettabbli. Vinflunine ngħata bħala 320 mg/m2 permezz ta’ infużjoni fil-vini f’Jum 1 ta’ kull ċiklu ta’ 21 jum sal-progressjoni tal-marda jew sa tossiċità mhux aċċettabbli. Paclitaxel ingħata bħala 175 mg/m2 permezz ta’ infużjoni fil-vini fuq 3 sigħat f’Jum 1 ta’ kull ċiklu ta’ 21 jum sal-progressjoni tal-marda jew sa tossiċità mhux aċċettabbli. Docetaxel ingħata bħala 75 mg/m2 permezz ta’ infużjoni fil-vini f’Jum 1 ta’ kull ċiklu ta’ 21 jum sal-progressjoni tal-marda jew sa tossiċità mhux aċċettabbli. Għall-pazjenti ttrattati kollha, it-tul medjan tat-trattament kien ta’ 2.8 xhur għall-grupp ta’ atezolizumab, 2.1 xhur għall-gruppi ta’ vinflunine u paclitaxel u 1.6 xhur għall-grupp ta’ docetaxel.

Il-karatteristiċi demografiċi u tal-marda fil-linja bażi tal-popolazzjoni tal-analiżi primarja kienu bbilanċjati tajjeb bejn il-gruppi ta’ trattament. L-età medjana kienet ta’ 67 sena (medda: 31 sa 88), u 77.1% tal-pazjenti kienu rġiel. Il-maġġoranza tal-pazjenti kienu bojod (72.1%), 53.9% tal-pazjenti fi ħdan il-grupp ta’ kimoterapija rċevew vinflunine, 71.4% tal-pazjenti kellhom mill-inqas fattur ta’ riskju pronjostiku wieħed dgħajjef u 28.8% kellhom metastasi fil-fwied fil-linja bażi. L-istat ta’ eżekuzzjoni ta’ ECOG fil-linja bażi kien ta’ 0 (45.6%) jew 1 (54.4%). Il-bużżieqa tal-awrina kienet s-sit primarju tat-tumur għal 71.1% tal-pazjenti u 25.4% tal-pazjenti kellhom UC fil-kanal ta’ fuq. Kien hemm 24.2% tal-pazjenti li rċevew biss terapija awżiljarja jew neoawżiljarja li kien fiha platinum u kellhom progressjoni fi żmien 12‑il xahar.

Il-punt finali primarju tal-effikaċja għal IMvigor211 kien sopravivenza globali (OS ‑ *overall survival*). Il-punti finali sekondarji evalwati skont Kriterji ta’ Evalwazzjoni tar-Rispons f’Tumuri Solidi (RECIST ‑ *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*) v1.1 stmati mill-investigatur huma rata ta’ rispons oġġettiv (ORR ‑ *objective response rate*), sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS ‑ *progression‑free survival*), u tul tar-rispons (DOR ‑ *duration of response*). It-tqabbil fir-rigward tal-OS bejn grupp ta’ trattament u grupp ta’ kontroll fi ħdan il-popolazzjonijiet ta’ IC2/3, IC1/2/3, u ITT (Intention‑to‑treat, jiġifieri l-pazjenti kollha rreġistrati) kien ittestjat bl-użu ta’ proċedura ta’ sekwenza fissa ġerarkika abbażi ta’ test log‑rank stratifikat f’livell b’żewġ naħat ta’ 5% kif ġej: il-pass 1) popolazzjoni ta’ IC2/3; il-pass 2) popolazzjoni ta’ IC1/2/3; il-pass 3) popolazzjoni tal-pazjenti kollha rreġistrati. Ir-riżultati tal-OS għal kull wieħed mill-passi 2 u 3 jistgħu jiġi ttestjati formalment għal sinifikanza statistika kemm‑il darba r-riżultat fil-pass preċedenti kien statistikament sinifikanti.

It-tul medjan ta’ segwitu tas-sopravivenza kien ta’ 17‑il xahar. L-analiżi primarja tal-istudju IMvigor211 ma laħqitx il-punt finali primarju ta’ OS. Atezolizumab ma weriex benefiċċju ta’ sopravivenza statistikament sinifikanti meta mqabbel ma’ kimoterapija f’pazjenti b’UC avvanzata lokalment jew metastatika li kienet ittrattata fil-passat. Skont l-ordni ta’ ttestjar ġerarkika speċifikata minn qabel, il-popolazzjoni ta’ IC2/3 ġiet ittestjata l-ewwel, b’OS HR ta’ 0.87 (CI ta’ 95%: 0.63, 1.21; OS medjana ta’ 11.1 vs. 10.6 xhur għal atezolizumab u kimoterapija rispettivament). Il-valur p log‑rank stratifikat kien ta’ 0.41 u għalhekk ir-riżultati huma kkunsidrati li mhumiex statistikament sinifikanti f’din il-popolazzjoni. Konsegwentement, ma jista’ jitwettaq l-ebda test formali ta’ sinifikanza statistika għal OS fil-popolazzjonijiet ta’ IC1/2/3 jew tal-pazjenti kollha rreġistrati, u r-riżultati ta’ dawk l-analiżi jitqiesu bħala esploratorji. Ir-riżultati ewlenin fil-popolazzjoni tal-pazjenti kollha rreġistrati huma miġbura fil-qosor fit-Tabella 4. Il-kurva Kaplan‑Meier għal OS fil-popolazzjoni tal-pazjenti kollha rreġistrati hija ppreżentata fil-Figura 1.

Twettqet analiżi esploratorja aġġornata tas-sopravivenza b’tul medjan ta’ segwitu tas-sopravivenza ta’ 34 xahar fil-popolazzjoni ITT. L-OS medjana kienet ta’ 8.6 xhur (CI ta’ 95%: 7.8, 9.6) fil-grupp ta’ atezolizumab u ta’ 8.0 xhur (CI ta’ 95%: 7.2, 8.6) fil-grupp tal-kimoterapija bi proporzjon ta’ periklu ta’ 0.82 (CI ta’ 95%: 0.71, 0.94). Konsistenti mat-tendenza osservata fl-analiżi primarja għar-rati ta’ OS ta’ 12‑il xahar, ġew osservati rati ta’ OS ta’ 24 xahar u 30 xahar numerikament ogħla għall-pazjenti fil-grupp ta’ atezolizumab meta mqabbla mal-grupp tal-kimoterapija fil-popolazzjoni ITT. Il-perċentwali ta’ pazjenti ħajjin wara 24 xahar (stima KM) kien ta’ 12.7% fil-grupp tal-kimoterapija u ta’ 22.5% fil-grupp ta’ atezolizumab; u wara 30 xahar (stima KM) kien ta’ 9.8% fil-grupp tal-kimoterapija u ta’ 18.1% fil-grupp ta’ atezolizumab.

**Tabella 4: Sommarju tal-effikaċja fil-pazjenti kollha rreġistrati (IMvigor211)**

| **Punt finali tal-effikaċja** | **Atezolizumab**  **(n = 467)** | | **Kimoterapija**  **(n = 464)** |
| --- | --- | --- | --- |
| ***Punt finali primarju tal-effikaċja*** |  | |  |
| ***OS\**** |  | |  |
| Nru ta’ mwiet (%) | 324 (69.4%) | | 350 (75.4%) |
| Żmien medjan għall-avvenimenti (xhur) | 8.6 | | 8.0 |
| CI ta’ 95% | 7.8, 9.6 | | 7.2, 8.6 |
| Proporzjon ta’ periklu stratifikatǂ (CI ta’ 95%) | 0.85 (0.73, 0.99) | | |
| OS ta’ 12‑il xahar (%)\*\* | 39.2% | | 32.4% |
| ***Punti finali sekondarji u esploratorji*** | | | |
| ***PFS stmata mill-investigatur (RECIST v1.1)*** | | | |
| Nru ta’ każijiet (%) | 407 (87.2%) | | 410 (88.4%) |
| Tul medjan ta’ PFS (xhur) | 2.1 | | 4.0 |
| CI ta’ 95% | 2.1, 2.2 | | 3.4, 4.2 |
| Proporzjon ta’ periklu stratifikat (CI ta’ 95%) | 1.10 (0.95, 1.26) | | |
| ***ORR stmata mill-investigatur (RECIST v1.1)*** | n = 462 | n = 461 | |
| Nru ta’ persuni kkonfermati li rrispondew (%) | 62 (13.4%) | | 62 (13.4%) |
| CI ta’ 95% | 10.45, 16.87 | | 10.47, 16.91 |
| Nru ta’ rispons komplet (%) | 16 (3.5%) | | 16 (3.5%) |
| Nru ta’ rispons parzjali (%) | 46 (10.0%) | | 46 (10.0%) |
| Nru ta’ marda stabbli (%) | 92 (19.9%) | | 162 (35.1%) |
| ***DOR stmata mill-investigatur (RECIST v1.1)*** | n = 62 | | n = 62 |
| Medjan f’xhur \*\*\* | 21.7 | | 7.4 |
| CI ta’ 95% | 13.0, 21.7 | | 6.1, 10.3 |

CI = intervall ta’ kunfidenza; DOR = tul tar-rispons; ORR = rata ta’ rispons oġġettiv; OS = sopravivenza globali; PFS = sopravivenza mingħajr progressjoni; RECIST = Kriterji ta’ Evalwazzjoni tar-Rispons f’Tumuri Solidi v1.1.

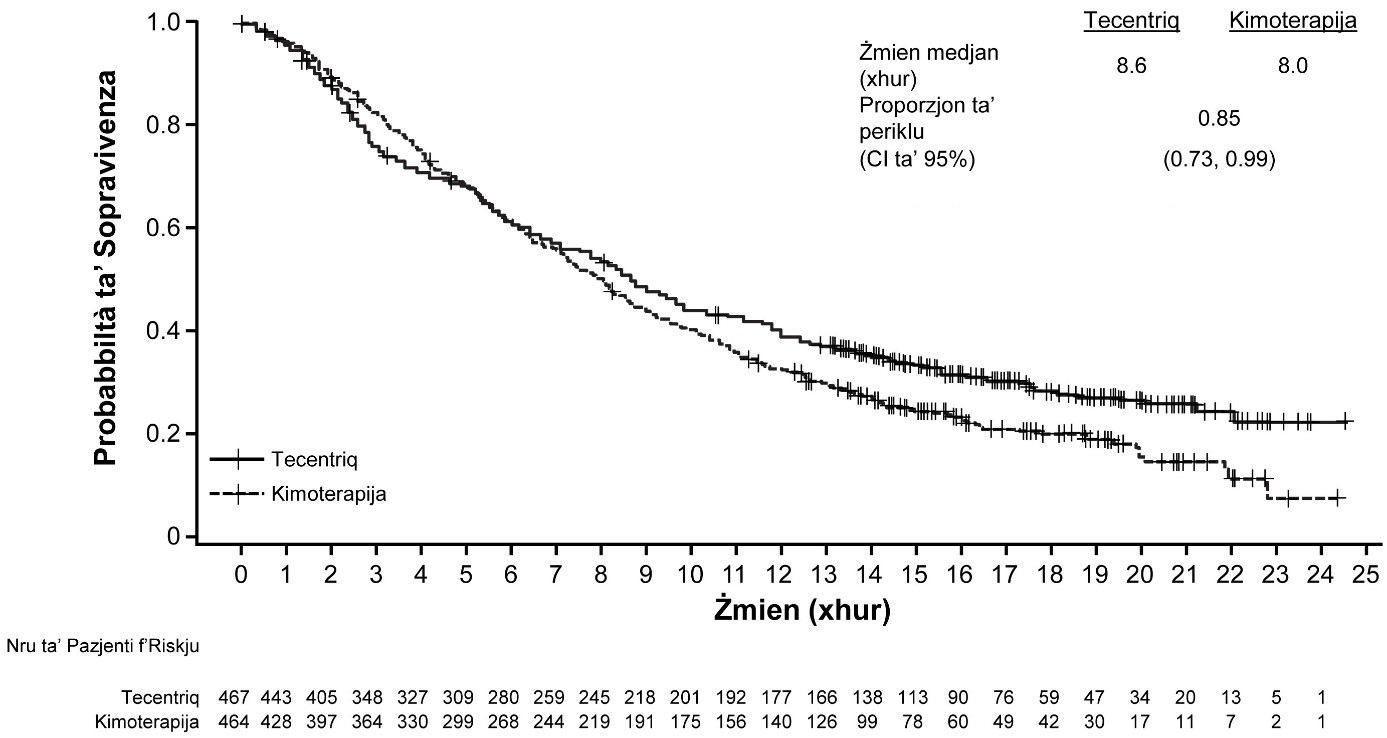
\* Analiżi tal-OS fil-popolazzjoni tal-pazjenti kollha rreġistrati twettqet abbażi tat-test log‑rank stratifikat u r-riżultat huwa pprovdut għal skopijiet deskrittivi biss (p = 0.0378); skont il-ġerarkija tal-analiżi speċifikata minn qabel, il-valur p għall-analiżi tal-OS fil-popolazzjoni tal-pazjenti kollha rreġistrati ma jistax jitqies bħala statistikament sinifikanti.

ǂ Stratifikat skont il-kimoterapija (vinflunine vs. taxane), l-istat f’IC (< 5% vs. ≥ 5%), in-numru ta’ fatturi ta’ riskju pronjostiċi (0 vs. 1‑3), u metastasi fil-fwied (iva vs. le).

\*\* Abbażi ta’ stima Kaplan‑Meier

\*\*\* Ir-risponsi kienu għaddejjin fi 63 % tal-persuni li rrispondew fil-grupp ta’ atezolizumab u f’21% tal-persuni li rrispondew fil-grupp ta’ kimoterapija.

**Figura 1: Kurva Kaplan‑Meier għas-sopravivenza globali (IMvigor211)**



*IMvigor210 (GO29293): Prova bi grupp wieħed f’pazjenti b’karċinoma tal-epitelju tal-apparat urinarju li ma kinux ittrattati fil-passat li mhumiex eliġibbli għal terapija b’cisplatin u f’pazjenti b’karċinoma tal-epitelju tal-apparat urinarju li fil-passat kienu ttrattati b’kimoterapija*

Prova klinika ta’ fażi II, b’aktar minn ċentru wieħed, internazzjonali, b’żewġ koorti u bi grupp wieħed, IMvigor210, twettqet f’pazjenti b’UC avvanzata lokalment jew metastatika (magħrufa ukoll bħala kanċer tal-epitelju tal-apparat urinarju u tal-bużżieqa tal-awrina).

L-istudju rreġistra total ta’ 438 pazjent u kellu żewġ koorti ta’ pazjenti. Koorti 1 kien jinkludi pazjenti li ma kinux ittrattati qabel b’UC avvanzata lokalment jew metastatika li ma kinux eliġibbli jew li ma kinux tajbin għall-kimoterapija bbażata fuq cisplatin jew li kellhom progressjoni tal-marda mill-inqas 12‑il xahar wara t-trattament b’kors ta’ kimoterapija neoawżiljarja jew awżiljarja li fiha l-platinum. Koorti 2 kien jinkludi pazjenti li rċevew mill-inqas kors wieħed ta’ kimoterapija bbażata fuq platinum għall-UC avvanzata lokalment jew metastatika jew li kellhom progressjoni tal-marda fi żmien 12‑il xahar ta’ trattament b’kors ta’ kimoterapija neoawżiljarja jew awżiljarja li fiha l-platinum.

F’Koorti 1, 119‑il pazjent kienu ttrattati b’atezolizumab 1 200 mg permezz ta’ infużjoni fil-vini kull 3 ġimgħat sal-progressjoni tal-marda. L-età medjana kienet ta’ 73 sena. Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti kienu rġiel (81%), u l-maġġoranza tal-pazjenti kienu Bojod (91%).

Koorti 1 inkluda 45 pazjent (38%) bi stat ta’ eżekuzzjoni ta’ ECOG ta’ 0, 50 pazjent (42%) bi stat ta’ eżekuzzjoni ta’ ECOG ta’ 1 u 24 pazjent (20%) bi stat ta’ eżekuzzjoni ta’ ECOG ta’ 2, 35 pazjent (29%) bl-ebda fattur ta’ riskju Bajorin (stat ta’ eżekuzzjoni ta’ ECOG ta’ ≥ 2 u metastasi fil-vixxri), 66 pazjent (56%) b’fattur ta’ riskju Bajorin wieħed u 18‑il pazjent (15 %) b’żewġ fatturi ta’ riskju Bajorin, 84 pazjent (71%) b’funzjoni renali indebolita (rata ta’ filtrazzjoni mill-glomeruli [GFR ‑ *glomerular filtration rate*] < 60 mL/min), u 25 pazjent (21%) b’metastasi fil-fwied.

Il-punt finali primarju tal-effikaċja għal Koorti 1 kien ir-rata ta’ rispons oġġettiv (ORR ‑ *objective response rate*) ikkonfermata kif stmata minn faċilità ta’ analiżi indipendenti (IRF ‑ *independent review facility*) bl-użu ta’ RECIST v1.1.

L-analiżi primarja twettqet meta l-pazjenti kollha kellhom mill-inqas 24 ġimgħa ta’ segwitu. It-tul medjan tat-trattament kien ta’ 15.0‑il ġimgħa u t-tul medjan ta’ segwitu tas-sopravivenza kien ta’ 8.5 xhur fil-pazjenti kollha rreġistrati. Intwerew ORRs klinikament rilevanti stmati minn IRF skont RECIST v1.1; madankollu, meta mqabbla ma’ rata ta’ rispons ta’ 10% b’kontroll storiku speċifikat minn qabel, is-sinifikat statistiku għall-punt finali primarju ma ntlaħaqx. L-ORRs ikkonfermati skont IRF‑RECIST v1.1 kienu ta’ 21.9% (CI ta’ 95%: 9.3, 40.0) f’pazjenti b’espressjoni ta’ PD‑L1 ta’ ≥ 5%, 18.8% (CI ta’ 95%: 10.9, 29.0) f’pazjenti b’espressjoni ta’ PD‑L1 ta’ ≥ 1%, u 19.3% (CI ta’ 95%: 12.7, 27.6) għall-pazjenti kollha rreġistrati. It-tul medjan tar-rispons (DOR ‑ *duration of response*) ma ntlaħaq fl-ebda sottogrupp b’espressjoni ta’ PD‑L1 u lanqas fil-pazjenti kollha rreġistrati. OS ma kinitx matura bi proporzjon ta’ avveniment għall-pazjent ta’ madwar 40%. OS medjana għas-sottogruppi kollha tal-pazjent (espressjoni ta’ PD‑L1 ta’ ≥ 5 % u ≥ 1 %) u fil-pazjenti kollha rreġistrati kienet ta’ 10.6 xhur.

Twettqet analiżi aġġornata b’tul medjan ta’ segwitu ta’ sopravivenza ta’ 17.2 xhur għal Koorti 1 u hija miġbura fil-qosor fit-Tabella 5. DOR medjan ma ntlaħaq fl-ebda sottogrupp b’espressjoni ta’ PD‑L1 u lanqas għall-pazjenti kollha rreġistrati.

**Tabella 5: Sommarju tal-effikaċja aġġornata (IMvigor210 Koorti 1)**

| **Punt finali tal-effikaċja** | **Espressjoni ta’ PD‑L1 ta’ ≥ 5% f’IC** | **Espressjoni ta’ PD‑L1 ta’ ≥ 1% f’IC** | **Il-Pazjenti Kollha Rreġistrati** |
| --- | --- | --- | --- |
| ***ORR (stmata minn IRF; RECIST v1.1)*** | n = 32 | n = 80 | n = 119 |
| Nru ta’ Persuni li Rrispondew (%) | 9 (28.1%) | 19 (23.8%) | 27 (22.7%) |
| CI ta’ 95% | 13.8, 46.8 | 15.0, 34.6 | 15.5, 31.3 |
| Nru ta’ rispons komplet (%)  CI ta’ 95% | 4 (12.5%)  (3.5, 29.0) | 8 (10.0%)  (4.4, 18.8) | 11 (9.2%)  (4.7, 15.9) |
| Nru ta’ rispons parzjali (%)  CI ta’ 95% | 5 (15.6%)  (5.3, 32.8) | 11 (13.8%)  (7.1, 23.3) | 16 (13.4%)  (7.9, 20.9) |
| ***DOR (stmat minn IRF; RECIST v1.1)*** | n = 9 | n = 19 | n = 27 |
| Pazjenti b’avveniment (%) | 3 (33.3%) | 5 (26.3%) | 8 (29.6%) |
| Medjan (xhur) (CI ta’ 95%) | NE (11.1, NE) | NE (NE) | NE (14.1, NE) |
| ***PFS (stmata minn IRF; RECIST v1.1)*** | n = 32 | n = 80 | n = 119 |
| Pazjenti b’avveniment (%) | 24 (75.0%) | 59 (73.8%) | 88 (73.9%) |
| Medjan (xhur) (CI ta’ 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 |
| Pazjenti b’avveniment (%) | 18 (56.3%) | 42 (52.5%) | 59 (49.6%) |
| Medjan (xhur) (CI ta’ 95%) | 12.3 (6.0, NE) | 14.1 (9.2, NE) | 15.9 (10.4, NE) |
| Rata OS ta’ sena (%) | 52.4% | 54.8% | 57.2% |

CI = intervall ta’ kunfidenza; DOR = tul tar-rispons; IC = ċelluli immuni li jinfiltraw it-tumur; IRF = faċilità ta’ analiżi indipendenti; NE = ma jistax jiġi stmat; ORR = rata ta’ rispons oġġettiv; OS = sopravivenza globali; PFS = sopravivenza mingħajr progressjoni; RECIST = Kriterji ta’ Evalwazzjoni tar-Rispons f’Tumuri Solidi v1.1.

Fiż-żmien tal-analiżi finali għal Koorti 1, il-pazjenti kellhom żmien medjan ta’ segwitu tas-sopravivenza ta’ 96.4 xhur. L-OS medjana kienet ta’ 12.3 xhur (CI ta’ 95%: 6.0, 49.8) f’pazjenti b’espressjoni ta’ PD‑L1 ta’ ≥ 5% (pazjenti li huma inklużi fl-indikazzjoni terapewtika).

F’Koorti 2, il-punti finali koprimarji tal-effikaċja kienu ORR ikkonfermata kif stmata minn IRF permezz ta’ RECIST v1.1 u ORR stmata mill-investigatur skont kriterji RECIST Modifikati (mRECIST ‑ *Modified RECIST*). Kien hemm 310 pazjenti ttrattati b’atezolizumab, 1 200 mg permezz ta’ infużjoni fil-vini kull 3 ġimgħat sat-telf tal-benefiċċju kliniku. L-analiżi primarja ta’ Koorti 2 twettqet meta l-pazjenti kollha kellhom mill-inqas 24 ġimgħa ta’ segwitu. L-istudju laħaq il-punti finali koprimarji tiegħu f’Koorti 2, u wera ORRs statistikament sinifikanti skont RECIST v1.1 stmati minn IRF u mRECIST stmati mill-investigatur meta mqabbla ma’ rata ta’ rispons ta’ 10% b’kontroll storiku speċifikat minn qabel.

Twettqet ukoll analiżi b’tul medjan ta’ segwitu ta’ sopravivenza ta’ 21.1 xhur għal Koorti 2. L-ORRs ikkonfermati skont l-IRF‑RECIST v1.1 kienu ta’ 28.0 % (CI ta’ 95%: 19.5, 37.9) f’pazjenti b’espressjoni ta’ PD‑L1 ta’ ≥ 5%, 19.3% (CI ta’ 95%: 14.2, 25.4) f’pazjenti b’espressjoni ta’ PD‑L1 ta’ ≥ 1%, u 15.8% (CI ta’ 95%: 11.9, 20.4) fil-pazjenti kollha rreġistrati. L-ORR ikkonfermata skont mRECIST stmati mill-investigatur kienet ta’ 29.0% (CI ta’ 95%: 20.4, 38.9) f’pazjenti b’espressjoni ta’ PD‑L1 ta’ ≥ 5%, 23.7% (CI ta’ 95%: 18.1, 30.1) f’pazjenti b’espressjoni ta’ PD‑L1 ta’ ≥ 1%, u 19.7% (CI ta’ 95%: 15.4, 24.6) fil-pazjenti kollha rreġistrati. Ir-rata ta’ rispons komplet skont IRF‑RECIST v1.1 fil-popolazzjonijiet tal-pazjenti kollha rreġistrati kienet ta’ 6.1% (CI ta’ 95%: 3.7, 9.4). Għal Koorti 2, DOR medjan ma ntlaħaq fl-ebda sottogrupp b’espressjoni ta’ PD‑L1 jew fil-pazjenti kollha rreġistrati, madankollu ntlaħaq f’pazjenti b’espressjoni ta’ PD‑L1 ta’ < 1% (13.3 xhur; CI ta’ 95% 4.2, NE). Ir-rata ta’ OS wara 12‑il xahar kienet ta’ 37% fil-pazjenti kollha rreġistrati.

Fiż-żmien tal-analiżi finali għal Koorti 2, il-pazjenti kellhom żmien medjan ta’ segwitu tas-sopravivenza ta’ 46.2 xhur. L-OS medjana kienet ta’ 11.9 xhur (CI ta’ 95%: 9.0, 22.8) f’pazjenti b’espressjoni ta’ PD‑L1 ta’ ≥ 5%, 9.0 xhur (CI ta’ 95%: 7.1, 11.1) f’pazjenti b’espressjoni ta’ PD‑L1 ta’ ≥ 1%, u 7.9 xhur (CI ta’ 95%: 6.7, 9.3) fil-pazjenti kollha rreġistrati.

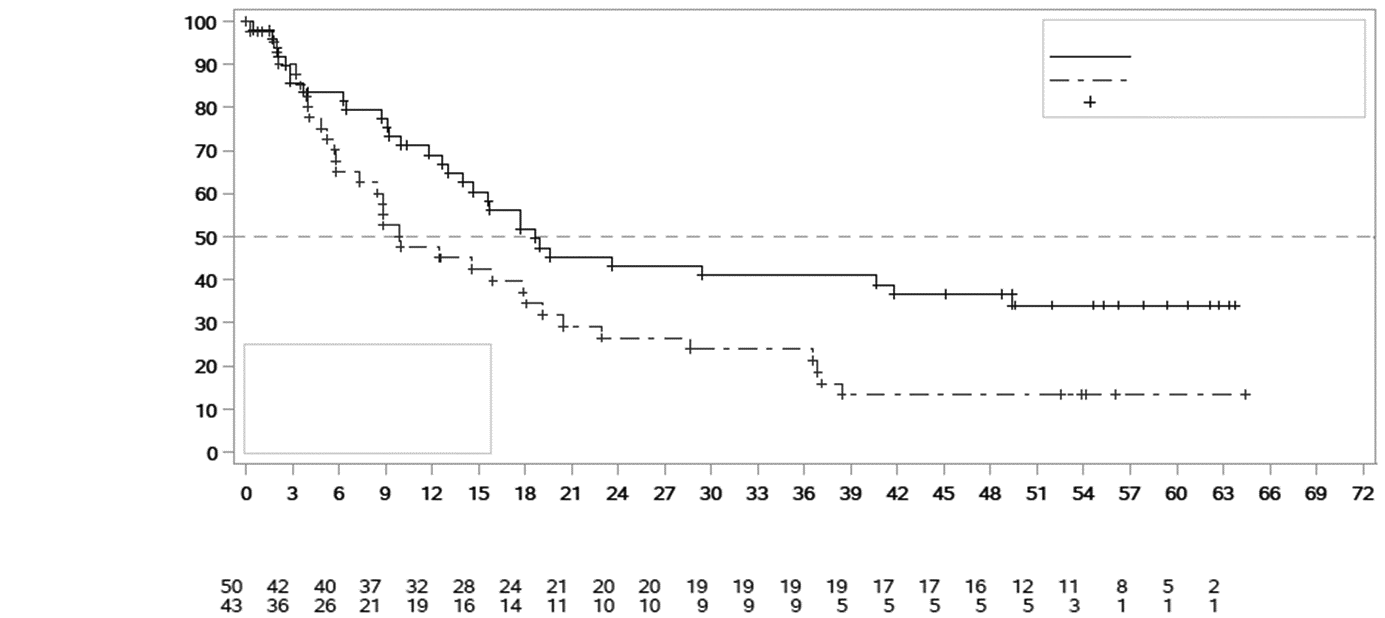
*IMvigor130 (WO30070): Studju ta’ fażi III ta’ atezolizumab bħala monoterapija u flimkien ma’ kimoterapija bbażata fuq il-platinum f’pazjenti b’karċinoma avvanzata lokalment jew metastatika tal-epitelju tal-apparat urinarju mhux ittrattata*

Twettaq studju ta’ fażi III, b’aktar minn ċentru wieħed, randomised, ikkontrollat bil-plaċebo u parzjalment blinded (Gruppi A u C biss), IMvigor130, biex jiġu evalwati l-effikaċja u s-sigurtà ta’ atezolizumab + kimoterapija ta’ kombinazzjoni bbażata fuq il-platinum (jiġifieri cisplatin jew carboplatin flimkien ma’ gemcitabine), il-Grupp A, jew atezolizumab bħala monoterapija (il-Grupp B, grupp open‑label) kontra plaċebo + kimoterapija ta’ kombinazzjoni bbażata fuq il-platinum (il-Grupp C) f’pazjenti b’UC avvanzata lokalment jew metastatika li ma kinux irċevew terapija sistemika fil-passat fl-ambjent metastatiku. Ir-riżultati koprimarji tal-effikaċja kienu sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS - *progression-free survival*) stmata mill-investigatur fil-Grupp A kontra l-Grupp C u sopravivenza globali (OS - *overall survival*) fil-Grupp A kontra l-Grupp C u mbagħad fil-Grupp B kontra l-Grupp C, analizzati b’mod ġerarkiku. Is-sopravivenza globali ma kinitx statistikament sinifikanti għall-paragun tal-Grupp A kontra l-Grupp C, u għalhekk ma seta’ jitwettaq l-ebda ttestjar formali ieħor skont l-ordni tal-ittestjar ġerarkika ddefinita minn qabel.

Abbażi ta’ rakkomandazzjoni minn Kumitat għall-Monitoraġġ tad-*Data* indipendenti (iDMC - *independent Data Monitoring Committee*) wara analiżi bikrija tad-*data* tas-sopravivenza, iż-żieda ta’ pazjenti fil-grupp ta’ trattament b’monoterapija ta’ atezolizumab li t-tumuri tagħhom kellhom espressjoni baxxa ta’ PD-L1 (inqas minn 5% taċ-ċelluli immuni li jieħdu kulur li juri li huma pożittivi għal PD-L1 permezz ta’ immunoistokimika bl-użu tal-analiżi VENTANA PD‑L1 [SP142]) twaqqfet wara li ġie osservat tnaqqis fis-sopravivenza globali għal dan is-sottogrupp f’analiżi bikrija mhux ippjanata, madankollu, dan seħħ wara li l-maġġoranza l-kbira tal-pazjenti kienu diġà ġew irreġistrati.

Minn 719‑il pazjent irreġistrati fil-gruppi ta’ atezolizumab bħala monoterapija (n=360) u ta’ kimoterapija waħedha (n=359), 50 u 43 pazjent, rispettivament, ma kinux eliġibbli għal cisplatin skont il-kriterji ta’ Galsky u kellhom tumuri b’espressjoni għolja ta’ PD‑L1 (≥ 5% taċ-ċelluli immuni li jieħdu kulur li juri li huma pożittivi għal PD‑L1 permezz ta’ immunoistokimika bl-użu tal-analiżi VENTANA PD‑L1 [SP142]). F’analiżi esploratorja f’dan is-sottogrupp ta’ pazjenti, l-HR mhux stratifikat għal OS kien ta’ 0.56 (CI ta’ 95%: 0.34, 0.91). L-OS medjana kienet ta’ 18.6 xhur (CI ta’ 95%: 14.0, 49.4) fil-grupp ta’ atezolizumab bħala monoterapija vs. 10.0 xhur (CI ta’ 95%: 7.4, 18.1) fil-grupp ta’ kimoterapija waħedha (ara Figura 2).

**Figura 2 Kurva Kaplan-Meier tas-Sopravivenza Globali f’pazjenti mhux eliġibbli għal Cisplatin li t-tumuri tagħhom għandhom PD‑L1 għoli (Grupp B vs. Grupp C)**



Pazjenti li baqgħu f’riskju

Analiżi Mhux Stratifikata

Proporzjon ta’ Periklu 0.56

CL t’Isfel ta’ 95% 0.34

CL ta’ Fuq ta’ 95% 0.91

Atezo Mono

Plaċebo+Kimo

NE NE NE

NE NE NE

Sopravivenza Globali (%)

Żmien (Xhur)

Grupp ta’ Trattament

Atezo Mono (N=50)

Plaċebo+Kimo (N=43)

Iċċensurati

*Kanċer taċ-ċelluli mhux żgħar tal-pulmun*

*Trattament awżiljarju ta’ NSCLC fi stadju bikri*

*IMpower010 (GO29527): Prova randomised ta’ fażi III f’pazjenti b’NSCLC imneħħi b’kirurġija wara kimoterapija bbażata fuq cisplatin*

Studju ta’ fażi III, open‑label, b’aktar minn ċentru wieħed u randomised, GO29527 (IMpower010), twettaq biex jiġu evalwati l-effikaċja u s-sigurtà ta’ atezolizumab għat-trattament awżiljarju ta’ pazjenti b’NSCLC ta’ stadju IB (tumuri ≥ 4 ċm) – IIIA (skont is-sistema ta’ klassifikazzjoni tal-istadji tal-Union for International Cancer Control/American Joint Committee on Cancer, is-7 edizzjoni).

Il-kriterji tal-għażla li ġejjin jiddefinixxu l-pazjenti b’riskju għoli ta’ rikorrenza li huma inklużi fl-indikazzjoni terapewtika u li jirriflettu l-popolazzjoni ta’ pazjenti bi stadju II – IIIA skont is-7 edizzjoni tas-sistema ta’ klassifikazzjoni tal-istadji:

Daqs tat-tumur ta’ ≥ 5 ċm; jew tumuri ta’ kwalunkwe daqs li huma akkumpanjati minn status N1 jew N2; jew tumuri li jinvadu strutturi toraċiċi (jinvadu direttament il-plewra parjetali, il-ħajt tas-sider, id-dijaframma, in-nerv freniku, il-plewra medjastinali, il-perikardju parjetali, il-medjastinu, il-qalb, il-kanali l-kbar tad-demm, it-trakea, in-nerv rikorrenti tal-larinġi, l-esofagu, il-korp vertebrali, il-karina); jew tumuri li jinvolvu l-bronku prinċipali < 2 ċm ’il bogħod mill-karina iżda mingħajr involviment tal-karina; jew tumuri li huma assoċjati ma’ ateleklażi jew pulmonite ostruttiva tal-pulmun kollu; jew tumuri bi glandola/i separata/i fl-istess lobu jew lobu ipsilaterali differenti bħala t-tumur primarju.

L-istudju ma kienx jinkludi pazjenti li kellhom status N2 b’tumuri li jinvadu l-medjastinu, il-qalb, il-kanali l-kbar tad-demm, it-trakea, in-nerv rikorrenti tal-larinġi, l-esofagu, il-korp vertebrali, il-karina jew bi glandola/i separata/i tat-tumur f’lobu ipsilaterali differenti.

Total ta’ 1 280 pazjent irreġistrati kellhom tneħħija b’kirurġija tat-tumur kollu u kienu eliġibbli biex jirċievu sa 4 ċikli ta’ kimoterapija bbażata fuq cisplatin. Il-korsijiet ta’ kimoterapija bbażata fuq cisplatin huma deskritti fit-Tabella 6.

**Tabella 6: Korsijiet ta’ kimoterapija awżiljarja (IMpower010)**

|  |  |
| --- | --- |
| **Kimoterapija awżiljarja bbażata fuq cisplatin:**  Cisplatin 75 mg/m2 ġol-vini f’Jum 1 ta’ kull ċiklu ta’ 21 jum b’wieħed mill-korsijiet ta’ trattament li ġejjin | Vinorelbine 30 mg/m2 ġol-vini, Jiem 1 u 8 |
| Docetaxel 75 mg/m2 ġol-vini, Jum 1 |
| Gemcitabine 1 250 mg/m2 ġol-vini, Jiem 1 u 8 |
| Pemetrexed 500 mg/m2 ġol-vini, Jum 1 (mhux skwamuż) |

Wara t-tlestija tal-kimoterapija bbażata fuq cisplatin (sa erba’ ċikli), total ta’ 1 005 pazjenti kienu randomised fi proporzjon ta’ 1:1 biex jirċievu atezolizumab (Grupp A) jew l-aqwa kura ta’ appoġġ (BSC - *best supportive care*) (Grupp B). Atezolizumab ingħata bħala doża fissa ta’ 1 200 mg permezz ta’ infużjoni IV kull 3 ġimgħat għal 16‑il ċiklu sakemm ma kienx hemm rikorrenza tal-marda jew tossiċità mhux aċċettabbli. Ir-randomisation kienet stratifikata skont is-sess, l-istadju tal-marda, l-istoloġija, u l-espressjoni ta’ PD‑L1.

Il-pazjenti kienu esklużi jekk kellhom storja ta’ mard awtoimmuni; għoti ta’ vaċċin ħaj u attenwat fi żmien 28 jum qabel ir-randomisation; għoti ta’ sustanzi immunostimulatorji sistemiċi fi żmien 4 ġimgħat jew medikazzjonijiet immunosoppressivi sistemiċi fi żmien ġimagħtejn qabel ir-randomisation. Valutazzjonijiet tat-tumur twettqu fil-linja bażi tal-fażi ta’ randomisation u kull 4 xhur għall-ewwel sena wara Ċiklu 1, Jum 1 u mbagħad kull 6 xhur sas-sena ħamsa, imbagħad kull sena wara dan.

Il-karatteristiċi demografiċi u tal-marda fil-linja bażi fil-popolazzjoni ITT kienu bbilanċjati tajjeb bejn il-gruppi ta’ trattament. L-età medjana kienet ta’ 62 sena (medda: 26 sa 84), u 67% tal-pazjenti kienu rġiel. Il-maġġoranza tal-pazjenti kienu Bojod (73%), u 24% kienu Asjatiċi. Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti kienu jpejpu attwalment jew qabel (78%) u l-istat ta’ eżekuzzjoni ta’ ECOG fil-linja bażi fil-pazjenti kien ta’ 0 (55%) jew 1 (44%). B’mod globali, 12% tal-pazjenti kellhom marda ta’ stadju IB, 47% ta’ stadju II u 41% ta’ stadju IIIA. Il-perċentwali ta’ pazjenti li kellhom tumuri b’espressjoni ta’ PD‑L1 f’≥ 1% u f’≥ 50% fuq TC kif imkejla permezz tal-Analiżi VENTANA PD-L1 (SP263) kien ta’ 55% u 26%, rispettivament.

Il-kejl tar-riżultat primarju tal-effikaċja kien is-sopravivenza mingħajr marda (DFS - *disease-free survival*) kif evalwata mill-investigatur. DFS kienet iddefinita bħala ż-żmien mid-data tar-randomisation sad-data ta’ meta seħħet kwalunkwe waħda minn dawn li ġejjin: l-ewwel rikorrenza ddokumentata tal-marda, NSCLC primarju ġdid, jew mewt minħabba kwalunkwe kawża, skont liema seħħet l-ewwel. L-għan primarju tal-effikaċja kien li tiġi evalwata DFS fil-popolazzjoni ta’ pazjenti bi stadju II – IIIA b’PD-L1 f’≥ 1% TC. L-għanijiet sekondarji ewlenin tal-effikaċja kienu li tiġi evalwata DFS fil-popolazzjoni ta’ pazjenti bi stadju II – IIIA b’PD-L1 f’≥ 50% TC u sopravivenza globali (OS - *overall survival*) fil-popolazzjoni ITT.

Fiż-żmien tal-analiżi *interim* ta’ DFS, l-istudju laħaq il-punt finali primarju tiegħu. Fl-analiżi ta’ pazjenti bi stadju II – IIIA b’PD-L1 f’≥ 50% TC, mingħajr mutazzjonijiet ta’ EGFR jew arranġamenti mill-ġdid ta’ ALK (n = 209), ġie osservat titjib fid-DFS fil-grupp ta’ atezolizumab meta mqabbel mal-grupp ta’ BSC. Ir-riżultati kienu konsistenti fiż-żmien tal-analiżi finali ta’ DFS, bi żmien medjan ta’ segwitu ta’ 65 xahar.

Ir-riżultati ewlenin tal-effikaċja għal DFS u OS fil-popolazzjoni ta’ pazjenti bi stadju II – IIIA b’PD‑L1 f’≥ 50% TC, mingħajr mutazzjonijiet ta’ EGFR jew arranġamenti mill-ġdid ta’ ALK, huma miġbura fil-qosor fit-Tabella 7. Il-kurva Kaplan-Meier għal DFS hija ppreżentata fil-Figura 3.

**Tabella 7: Sommarju tal-effikaċja fil-popolazzjoni ta’ pazjenti bi stadju II – IIIA b’espressjoni ta’ PD-L1 f’≥ 50% TC mingħajr mutazzjonijiet ta’ EGFR jew arranġamenti mill-ġdid ta’ ALK (IMpower010)**

| **Punt finali tal-effikaċja** | **Grupp A**  (Atezolizumab) | **Grupp B**  (L-aqwa kura ta’ appoġġ) |
| --- | --- | --- |
| ***DFS stmata mill-investigatur\**** | n = 106 | n = 103 |
| Nru ta’ avvenimenti (%) | 34 (32.1%) | 55 (53.4%) |
| Tul medjan ta’ DFS (xhur) | NE | 42.9 |
| CI ta’ 95% | (NE) | (32.0, NE) |
| Proporzjon ta’ periklu stratifikatǂ (CI ta’ 95%) | 0.52 (0.33, 0.80) | |
| ***OS\**** | n=106 | n=103 |
| Nru ta’ avvenimenti (%) | 22 (20.8%) | 41 (39.8%) |
| OS medjana (xhur) | NE | 87.1 |
| CI ta’ 95% | (NE) | (72.0, NE) |
| Proporzjon ta’ periklu stratifikatǂ (CI ta’ 95%) | 0.47 (0.28, 0.80) | |

DFS = *Disease-free survival* (sopravivenza mingħajr marda); CI = *confidence interval* (intervall ta’ kunfidenza); NE = *not estimable* (ma jistax jiġi stmat)

\* Analiżi aġġornata ta’ DFS u OS fiż-żmien tal-waqfien kliniku fis-26 ta’ Jannar 2024

ǂ Stratifikat skont l-istadju, is-sess, u l-istoloġija.

**Figura 3: Kurva Kaplan-Meier għal sopravivenza mingħajr marda fil-popolazzjoni ta’ pazjenti bi stadju II – IIIA b’espressjoni ta’ PD-L1 f’≥ 50% TC mingħajr mutazzjonijiet ta’ EGFR jew arranġamenti mill-ġdid ta’ ALK (IMpower010)**

**Probabbiltà ta’ Sopravivenza Mingħajr Marda (%)**

**HR (CI ta’ 95%)**

**DFS medjana**

**Żmien (xhur)**

0.52 (0.33, 0.80)

NE

NE

42.9 xhur

Grupp A: Tecentriq

Grupp B: L-Aqwa Kura ta’ Appoġġ

**Pazjenti li baqgħu f’riskju**

L-Aqwa Kura ta’ Appoġġ

Tecentriq

**Grupp ta’ trattament**

L-Aqwa Kura ta’ Appoġġ

Tecentriq

A graph of a number of objects

Description automatically generated with medium confidence

It-titjib osservat fid-DFS fil-grupp ta’ atezolizumab meta mqabbel mal-grupp ta’ BSC intwera b’mod konsistenti fil-maġġoranza tas-sottogruppi speċifikati minn qabel fil-popolazzjoni ta’ pazjenti bi stadju II – IIIA b’PD-L1 f’≥ 50% TC, mingħajr mutazzjonijiet ta’ EGFR jew arranġamenti mill-ġdid ta’ ALK, inkluż kemm f’pazjenti b’NSCLC mhux skwamuż (HR mhux stratifikat ta’ 0.40, CI ta’ 95%: 0.23, 0.70; DFS medjana NE vs. 36.8 xhur) kif ukoll f’pazjenti b’NSCLC skwamuż (HR mhux stratifikat ta’ 0.67, CI ta’ 95%: 0.34, 1.32; DFS medjana ma setgħetx tiġi stmata).

*Trattament tal-ewwel għażla ta’ NSCLC avvanzat*

*IMpower150 (GO29436): Prova randomised ta’ fażi III f’pazjenti li ma ngħatawx kimoterapija fil-passat b’NSCLC metastatiku u mhux skwamuż, flimkien ma’ paclitaxel u carboplatin b’bevacizumab jew mingħajru*

Studju ta’ fażi III, *open-label*, b’aktar minn ċentru wieħed, internazzjonali u *randomised*, IMpower150, twettaq biex jiġu evalwati l-effikaċja u s-sigurtà ta’ atezolizumab flimkien ma’ paclitaxel u carboplatin, b’bevacizumab jew mingħajru, f’pazjenti li ma ngħatawx kimoterapija fil-passat b’NSCLC metastatiku u mhux skwamuż.

Il-pazjenti kienu esklużi jekk kellhom storja ta’ mard awtoimmuni, għoti ta’ vaċċin ħaj u attenwat fi żmien 28 jum qabel ir-*randomisation*, għoti ta’ sustanzi immunostimulatorji sistemiċi fi żmien 4 ġimgħat jew prodott mediċinali immunosoppressiv sistemiku fi żmien ġimagħtejn qabel ir-randomisation, metastasi fis-CNS attiva jew mhux ittrattata, infiltrazzjoni ċara tat-tumur fil-kanali l-kbar tad-demm toraċiċi jew kavitazzjoni ċara tal-leżjonijiet pulmonari, kif jidhru fuq immaġini. Valutazzjonijiet tat-tumur twettqu kull 6 ġimgħat għall-ewwel 48 ġimgħa wara Ċiklu 1, Jum 1 u kull 9 ġimgħat wara dan. Kampjuni tat-tumur kienu evalwati għall-espressjoni ta’ PD-L1 fuq ċelluli tat-tumur (TC - *tumour cells*) u ċelluli immuni (IC - *immune cells*) li jinfiltraw it-tumur u r-riżultati kienu wżati biex jiddefinixxu s-sottogruppi b’espressjoni ta’ PD-L1 għall-analiżi deskritti hawn taħt.

Ġew irreġistrati total ta’ 1 202 pazjent u kienu randomised (1:1:1) biex jirċievu wieħed mill-korsijiet ta’ trattament deskritti fit-Tabella 8. *Randomisation* ġiet stratifikata skont is-sess, il-preżenza ta’ metastasi fil-fwied u l-espressjoni ta’ PD-L1 tat-tumur fuq TC u IC.

**Tabella 8: Korsijiet ta’ trattament fil-vini (IMpower150)**

| **Kors ta’ trattament** | **Induzzjoni**  **(Erba’ jew Sitt ċikli ta’ 21 jum)** | **Manteniment**  **(ċikli ta’ 21 jum)** |
| --- | --- | --- |
| A | Atezolizumaba (1 200 mg) + paclitaxel (200 mg/m2)b,c + carboplatinc (AUC 6) | Atezolizumaba (1 200 mg) |
| B | Atezolizumaba (1 200 mg) + bevacizumabd (15 mg/kg bw) + paclitaxel (200 mg/m2)b,c + carboplatinc (AUC 6) | Atezolizumaba (1 200 mg) + bevacizumabd (15 mg/kg bw) |
| C | Bevacizumabd (15 mg/kg bw) + paclitaxel (200 mg/m2)b,c + carboplatinc (AUC 6) | Bevacizumabd (15 mg/kg bw) |

a Atezolizumab jingħata sat-telf tal-benefiċċju kliniku kif stmat mill-investigatur

b Id-doża tal-bidu ta’ paclitaxel għal pazjenti ta’ razza/etniċità Asjatika kienet ta’ 175 mg/m2 minħabba livell globali ogħla ta’ tossiċitajiet ematoloġiċi f’pazjenti minn pajjiżi Asjatiċi meta mqabbla ma’ dawk minn pajjiżi mhux Asjatiċi

c Paclitaxel u carboplatin jingħataw sat-tlestija ta’ 4 jew 6 ċikli, jew marda progressiva, jew tossiċità mhux aċċettabbli skont liema sseħħ l-ewwel

d. Bevacizumab jingħata sa marda progressiva jew tossiċità mhux aċċettabbli

Il-karatteristiċi demografiċi u tal-marda fil-linja bażi tal-popolazzjoni tal-istudju kienu bbilanċjati tajjeb bejn il-gruppi ta’ trattament. L-età medjana kienet ta’ 63 sena (medda: 31 sa 90), u 60% tal-pazjenti kienu rġiel. Il-maġġoranza tal-pazjenti kienu bojod (82%). Madwar 10% tal-pazjenti kellhom mutazzjoni magħrufa ta’ EGFR, 4% kellhom arranġamenti mill-ġdid magħrufa ta’ ALK, 14% kellhom metastasi fil-fwied fil-linja bażi, u l-biċċa l-kbira tal-pazjenti kienu jpejpu attwalment jew qabel (80%). L-istat ta’ eżekuzzjoni ta’ ECOG fil-linja bażi kien ta’ 0 (43%) jew 1 (57%). 51% tat-tumuri tal-pazjenti kellhom espressjoni ta’ PD‑L1 ta’ ≥ 1% TC jew ≥ 1% IC u 49% tat-tumuri tal-pazjenti kellhom espressjoni ta’ PD-L1 ta’ < 1% TC u < 1% IC.

Fiż-żmien tal-analiżi finali għal PFS, il-pazjenti kellhom żmien medjan ta’ segwitu ta’ 15.3 xhur. Il-popolazzjoni ITT, inklużi pazjenti b’mutazzjonijiet ta’ EGFR jew arranġamenti mill-ġdid ta’ ALK li kellhom jiġu ttrattati fil-passat b’inibituri ta’ tyrosine kinase, uriet titjib klinikament sinifikanti fil-PFS fi Grupp B meta mqabbel ma’ Grupp C (HR ta’ 0.61, CI ta’ 95%: 0.52, 0.72; PFS medjana ta’ 8.3 vs. 6.8 xhur).

Fiż-żmien tal-analiżi interim ta’ OS, il-pazjenti kellhom segwitu medjan ta’ 19.7 xhur. Ir-riżultati ewlenin minn din l-analiżi kif ukoll mill-analiżi aġġornata ta’ PFS fil-popolazzjoni ITT huma miġbura fil-qosor fit-Tabelli 9 u 10. Il-kurva Kaplan-Meier għal OS fil-popolazzjoni ITT hija ppreżentata fil-Figura 4. Il-Figura 5 tiġbor fil-qosor ir-riżultati ta’ OS fis-sottogruppi ITT u PD-L1. Riżultati aġġornati tal-PFS huma ppreżentati wkoll fil-Figuri 6 u 7.

**Tabella 9: Sommarju ta’ effikaċja aġġornata fil-popolazzjoni ITT (IMpower150)**

| **Punt finali tal-effikaċja** | **Grupp A**  **(Atezolizumab + Paclitaxel + Carboplatin)** | **Grupp B**  **(Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin)** | | | **Grupp C**  **(Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin)** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Punti Finali Sekondarji#** |  |  | | |  |
| ***PFS stmata mill-investigatur (RECIST v1.1)\**** | n = 402 | n = 400 | | | n = 400 |
| Nru ta’ avvenimenti (%) | 330 (82.1%) | 291 (72.8%) | | | 355 (88.8%) |
| Tul medjan ta’ PFS (xhur) | 6.7 | 8.4 | | | 6.8 |
| CI ta’ 95% | (5.7, 6.9) | (8.0, 9.9) | | | (6.0, 7.0) |
| Proporzjon ta’ periklu stratifikat‡^ (CI ta’ 95%)  valur p1,2 | 0.91 (0.78, 1.06)  0.2194 | | 0.59 (0.50, 0.69)  < 0.0001 | --- | |
| PFS ta’ 12-il xahar (%) | 24 | 38 | | | 20 |
| ***Analiżi interim ta’ OS\**** | n = 402 | n = 400 | | | n = 400 |
| Nru ta’ mwiet (%)  Żmien medjan għall-avveniment (xhur)  CI ta’ 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) |
| Proporzjon ta’ periklu stratifikat‡^ (CI ta’ 95%)  valur p1,2 | 0.85 (0.71, 1.03)  0.0983 | 0.76 (0.63, 0.93)  0.006 | | | --- |
| OS ta’ 6 xhur (%) | 84 | 85 | | | 81 |
| OS ta’ 12-il xahar (%) | 66 | 68 | | | 61 |
| ***L-Aqwa Rispons Globali stmat mill-investigatur3\* (RECIST 1.1)*** | n = 401 | n = 397 | | | n = 393 |
| Nru ta’ persuni li rrispondew (%) | 163 (40.6%) | 224 (56.4%) | | | 158 (40.2%) |
| CI ta’ 95% | (35.8, 45.6) | (51.4, 61.4) | | | (35.3, 45.2) |
| Nru ta’ rispons komplet (%) | 8 (2.0%) | 11 (2.8%) | | | 3 (0.8%) |
| Nru ta’ rispons parzjali (%) | 155 (38.7%) | 213 (53.7%) | | | 155 (39.4%) |
| ***DOR stmat mill-investigatur\* (RECIST v1.1)*** | n = 163 | n = 224 | | | n = 158 |
| Medjan f’xhur | 8.3 | 11.5 | | | 6.0 |
| CI ta’ 95% | (7.1, 11.8) | (8.9, 15.7) | | | (5.5, 6.9) |

# Il-punti finali primarji tal-effikaċja kienu PFS u OS u dawn ġew analizzati fil-popolazzjoni ITT tat-tip selvaġġ (WT – *wild type*), jiġifieri bl-esklużjoni tal-pazjenti b’mutazzjonijiet ta’ EGFR jew arranġamenti mill-ġdid ta’ ALK.

1 Ibbażat fuq test log-rank stratifikat

2Għal skopijiet ta’ informazzjoni; fil-popolazzjoni ITT, tqabbil bejn il-Grupp B u l-Grupp C kif ukoll bejn il-Grupp A u l-Grupp C għadu ma ġiex ittestjat formalment skont il-ġerarkija tal-analiżi speċifikata minn qabel

3 L-aqwa rispons globali għal rispons sħiħ u rispons parzjali

‡ Stratifikat skont is-sess, il-preżenza ta’ metastasi fil-fwied u l-espressjoni ta’ PD-L1 tat-tumur fuq TC u IC

^ Il-Grupp C huwa l-grupp ta’ paragun għall-proporzjonijiet ta’ periklu kollha

\*Analiżi aġġornata ta’ PFS u analiżi *interim* ta’ OS fiż-żmien tal-waqfien kliniku fit-22 ta’ Jannar 2018

PFS = sopravivenza mingħajr progressjoni; RECIST = Kriterji ta’ Evalwazzjoni tar-Rispons f’Tumuri Solidi v1.1.

CI = intervall ta’ kunfidenza; DOR = tul tar-rispons; OS = sopravivenza globali.

**Tabella 10: Sommarju ta’ effikaċja aġġornata għal Grupp A vs**. **Grupp B fil-popolazzjoni ITT (IMpower150)**

| **Punt finali tal-effikaċja** | **Grupp A**  **(Atezolizumab + Paclitaxel + Carboplatin)** | **Grupp B**  **(Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin)** |
| --- | --- | --- |
| ***PFS stmata mill-investigatur (RECIST v1.1)\**** | n = 402 | n = 400 |
| Nru ta’ avvenimenti (%) | 330 (82.1%) | 291 (72.8%) |
| Tul medjan ta’ PFS (xhur) | 6.7 | 8.4 |
| CI ta’ 95% | (5.7, 6.9) | (8.0, 9.9) |
| Proporzjon ta’ periklu stratifikat‡^(CI ta’ 95%)  valur p1,2 | 0.67 (0.57, 0.79)  < 0.0001 | |
| ***Analiżi* interim *ta’ OS\**** | n = 402 | n = 400 |
| Nru ta’ mwiet (%)  Żmien medjan għall-avvenimenti (xhur)  CI ta’ 95% | 206 (51.2%)  19.5  (16.3, 21.3) | 192 (48.0%)  19.8  (17.4, 24.2) |
| Proporzjon ta’ periklu stratifikat ‡^ (CI ta’ 95%)  valur p1,2 | 0.90 (0.74, 1.10)  0.3000 | |

1 Ibbażat fuq test log-rank stratifikat

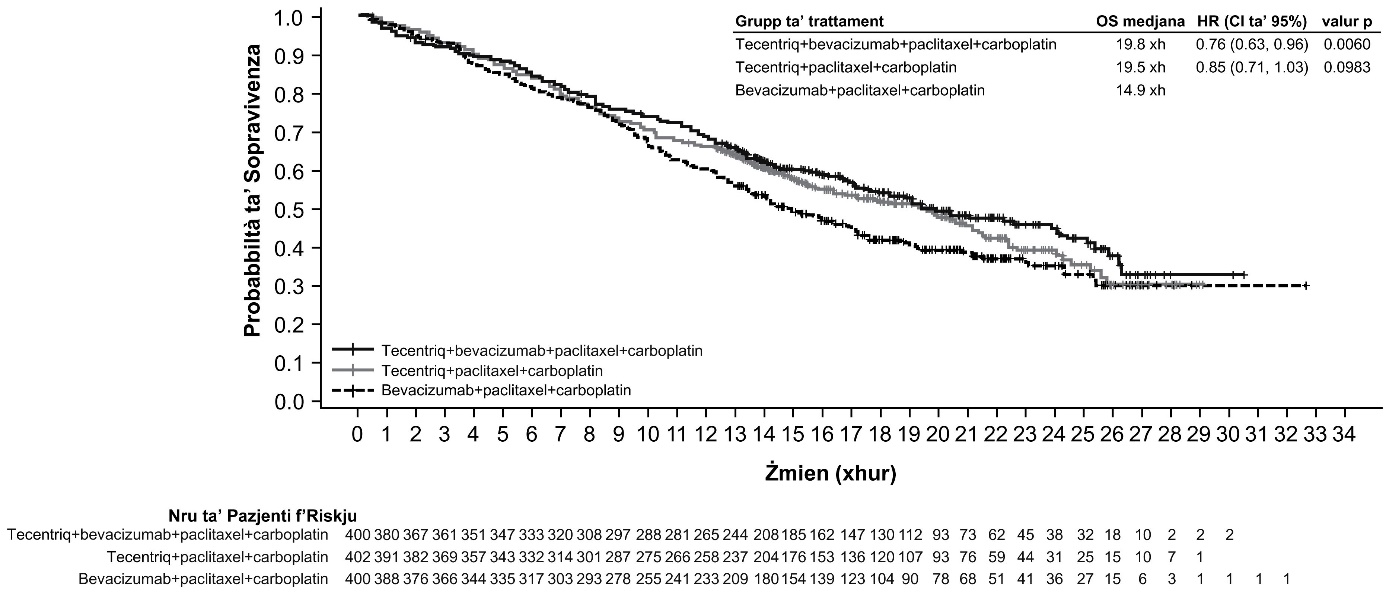
2 Għal skopijiet ta’ informazzjoni; fil-popolazzjoni ITT, tqabbil bejn il-Grupp A u l-Grupp B ma kienx inkluż fil-ġerarkija tal-analiżi speċifikata minn qabel

‡ Stratifikat skont is-sess, il-preżenza ta’ metastasi fil-fwied u l-espressjoni ta’ PD-L1 fuq TC u IC

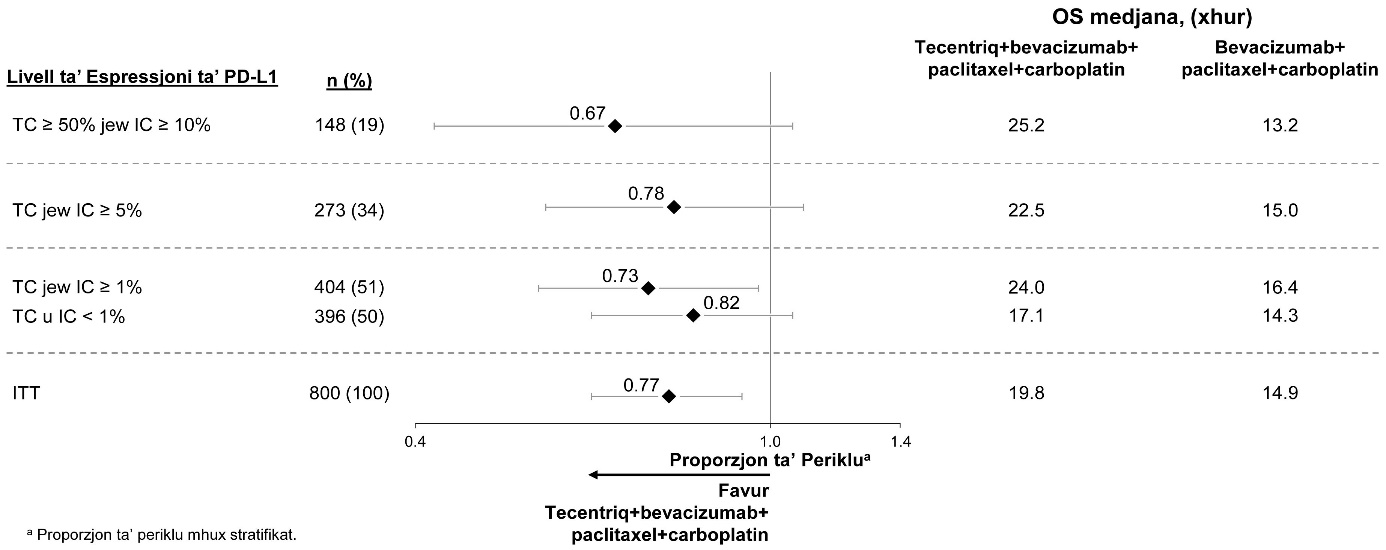
\* Analiżi aġġornata ta’ PFS u analiżi *interim* ta’ OS fiż-żmien tal-waqfien kliniku fit-22 ta’ Jannar 2018

^ Il-Grupp A huwa l-grupp ta’ paragun għall-proporzjonijiet ta’ periklu kollha

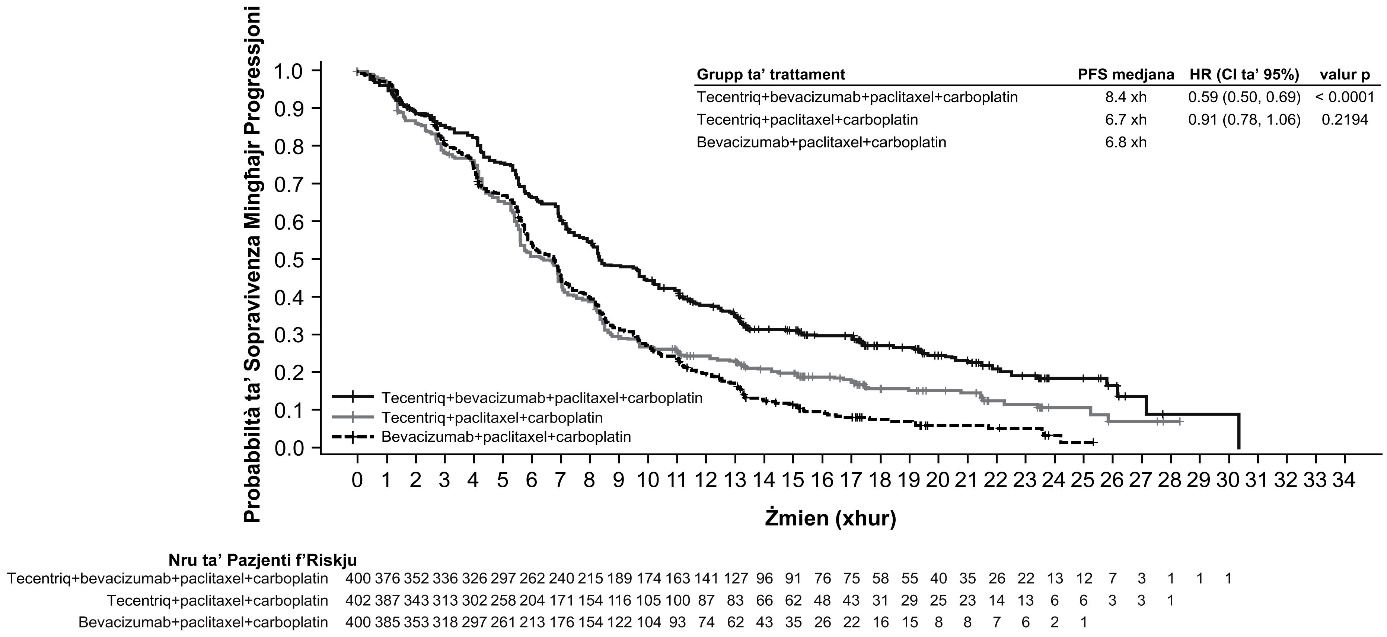
**Figura 4: Kurva Kaplan-Meier għal sopravivenza globali fil-popolazzjoni ITT (IMpower150)**

****

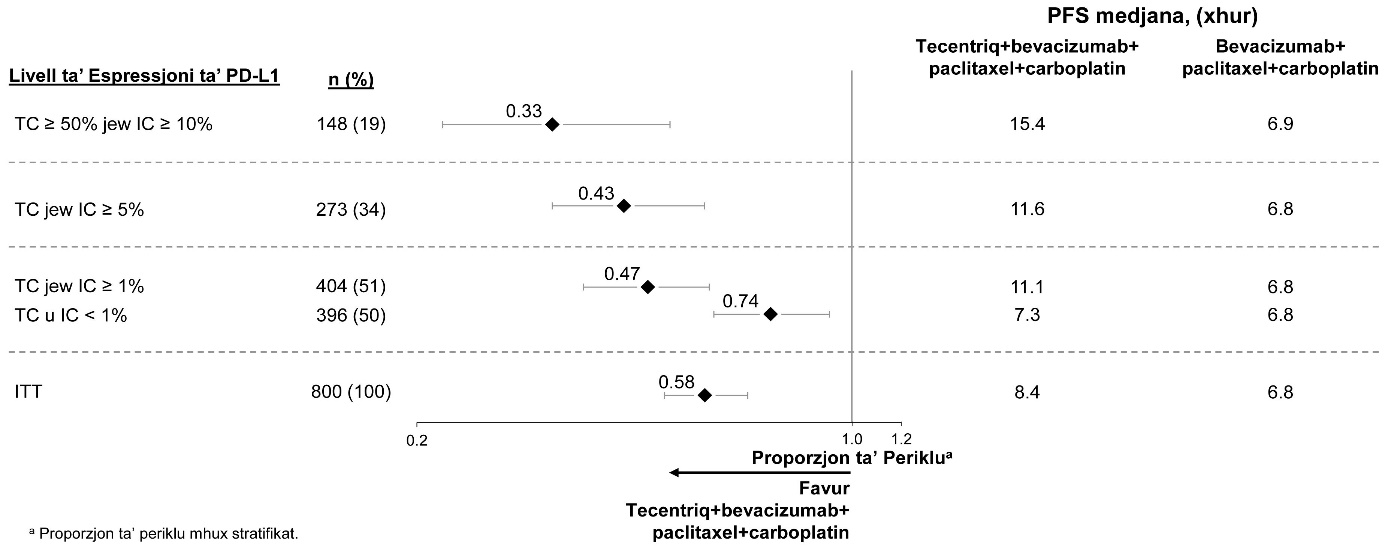
**Figura 5: *Forest plot* tas-sopravivenza globali skont l-espressjoni ta’ PD‑L1 fil-popolazzjoni ITT, Grupp B vs**. **C (IMpower150)**



**Figura 6: Kurva Kaplan-Meier għal PFS fil-popolazzjoni ITT (IMpower150)**

****

**Figura 7: *Forest plot* ta’ sopravivenza mingħajr progressjoni skont l-espressjoni ta’ PD‑L1 fil-popolazzjoni ITT, Grupp B vs**. **C (IMpower150)**



Fil-Grupp B meta mqabbel mal-Grupp C, l-analiżi ta’ sottogrupp speċifikat minn qabel mill-analiżi *interim* ta’ OS uriet titjib fl-OS għal pazjenti b’mutazzjonijiet ta’ EGFR jew arranġamenti mill-ġdid ta’ ALK (proporzjon ta’ periklu [HR - *hazard ratio*] ta’ 0.54, CI ta’ 95%: 0.29, 1.03; OS medjana mhux milħuqa vs. 17.5 xhur), u metastasi fil-fwied (HR ta’ 0.52, CI ta’ 95%: 0.33, 0.82; OS medjana ta’ 13.3 vs. 9.4 xhur). Titjib fil-PFS intwera wkoll f’pazjenti b’mutazzjonijiet ta’ EGFR jew arranġamenti mill-ġdid ta’ ALK (HR ta’ 0.55, CI ta’ 95%: 0.35, 0.87; PFS medjana ta’ 10.0 vs. 6.1 xhur) u metastasi fil-fwied (HR ta’ 0.41, CI ta’ 95%: 0.26, 0.62; PFS medjana ta’ 8.2 vs. 5.4 xhur). Ir-riżultati tal-OS kienu simili għal sottogruppi ta’ pazjenti b’età ta’ < 65 u ≥ 65, rispettivament. Id-*data* għall-pazjenti b’età ta’ ≥ 75 sena hija wisq limitata biex jinsiltu konklużjonijiet dwar din il-popolazzjoni. Għall-analiżi tas-sottogruppi kollha, ma kienx ippjanat ittestjar statistiku formali.

*IMpower130 (GO29537): Prova randomised ta’ fażi III f’pazjenti b’NSCLC metastatiku u mhux skwamuż li qatt ma rċevew kimoterapija fil-passat, flimkien ma’ nab‑paclitaxel u carboplatin*

Studju ta’ fażi III, *open‑label* u *randomised*, GO29537 (IMpower130), twettaq biex jiġu evalwati l-effikaċja u s-sigurtà ta’ atezolizumab flimkien ma’ nab‑paclitaxel u carboplatin, f’pazjenti b’NSCLC metastatiku u mhux skwamuż li qatt ma rċevew kimoterapija fil-passat. Pazjenti b’mutazzjonijiet ta’ EGFR jew arranġamenti mill-ġdid ta’ ALK kellhom ikunu ġew ittrattati fil-passat b’inibituri ta’ tyrosine kinase.

Il-pazjenti ġew allokati stadju skont is-7 edizzjoni tal-Kumitat Amerikan Konġunt għall-Kanċer (AJCC - *American Joint Committee on Cancer*). Il-pazjenti kienu esklużi jekk kellhom passat ta’ mard awtoimmuni, għoti ta’ vaċċin ħaj u attenwat fi żmien 28 jum qabel ir-*randomisation*, għoti ta’ sustanzi immunostimulatorji fi żmien 4 ġimgħat jew prodotti mediċinali immunosoppressivi sistemiċi fi żmien ġimagħtejn qabel ir-*randomisation*, u metastasi fis-CNS attiva jew mhux ittrattata. Pazjenti li ngħataw trattament minn qabel b’agonisti ta’ CD137 jew terapiji ta’ imblokk ta’ *checkpoint* immuni (antikorpi terapewtiċi kontra PD-1, u kontra PD-L1) ma kinux eliġibbli. Madankollu, pazjenti li ngħataw trattament minn qabel kontra CTLA-4 setgħu jiġu rreġistrati, sakemm l-aħħar doża tkun ingħatat mill-inqas 6 ġimgħat qabel ir-*randomisation*, u ma kienx hemm passat ta’ avvenimenti avversi severi medjati mill-immunità minn mediċini kontra CTLA-4 (NCI CTCAE Gradi 3 u 4). Valutazzjonijiet tat-tumur twettqu kull 6 ġimgħat għall-ewwel 48 ġimgħa wara ċ-Ċiklu 1, u mbagħad kull 9 ġimgħat wara dan. Kampuni tat-tumur ġew evalwati għall-espressjoni ta’ PD‑L1 fuq ċelluli tat-tumur (TC - *tumour cells*) u ċelluli immuni (IC - *immune cells*) li jinfiltraw it-tumur u r-riżultati ntużaw biex jiġu ddefiniti s-sottogruppi b’espressjoni ta’ PD‑L1 għall-analiżi deskritta hawn taħt.

Il-pazjenti, inklużi dawk b’mutazzjonijiet ta’ EGFR jew arranġamenti mill-ġdid ta’ ALK, ġew irreġistrati u ġew *randomised* fi proporzjon ta’ 2:1 biex jirċievu wieħed mill-korsijiet ta’ trattament deskritti fit-Tabella 11. *Randomisation* ġiet stratifikata skont is-sess, il-preżenza ta’ metastasi fil-fwied u l-espressjoni ta’ PD‑L1 fuq TC u IC. Il-pazjenti li kienu qed jirċievu l-kors ta’ trattament B setgħu jaqilbu u jirċievu atezolizumab bħala monoterapija wara progressjoni tal-marda.

**Tabella 11: Korsijiet ta’ trattament fil-vini (IMpower130)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Kors ta’  Trattament** | | **Induzzjoni  (Erba’ jew sitt ċikli ta’ 21 jum)** | **Manteniment  (ċikli ta’ 21 jum)** |
| A | Atezolizumab (1 200 mg)a + nab‑paclitaxel (100 mg/m2)b,c + carboplatin (AUC 6)c | | Atezolizumab (1 200 mg)a |
| B | Nab‑paclitaxel (100 mg/m2)b,c + carboplatin (AUC 6)c | | L-aqwa kura ta’ appoġġ jew pemetrexed |

a Atezolizumab jingħata sat-telf tal-benefiċċju kliniku kif evalwat mill-investigatur

b Nab‑paclitaxel jingħata fil-jiem 1, 8, u 15 ta’ kull ċiklu

c Nab‑paclitaxel u carboplatin jingħataw sat-tlestija ta’ 4-6 ċikli, jew sa marda progressiva jew tossiċità mhux aċċettabbli skont liema sseħħ l-ewwel

Il-karatteristiċi demografiċi u tal-marda fil-linja bażi tal-popolazzjoni tal-istudju ddefinita bħala ITT-WT (n=679) kienu bbilanċjati tajjeb bejn il-gruppi ta’ trattament. L-età medjana kienet ta’ 64 sena (medda: 18 sa 86 sena). Il-maġġoranza tal-pazjenti kienu rġiel (59%) u bojod (90%). Erbatax punt sebgħa fil-mija tal-pazjenti kellhom metastasi fil-fwied fil-linja bażi, u l-biċċa l-kbira tal-pazjenti kienu jpejpu attwalment jew qabel (90%). Il-maġġoranza tal-pazjenti kellhom stat ta’ eżekuzzjoni ta’ ECOG fil-linja bażi ta’ 1 (59%) u espressjoni ta’ PD-L1 ta’ < 1% (madwar 52%). Fost 107 pazjenti tal-Grupp B li kellhom stat ta’ rispons ta’ marda stabbli, rispons parzjali, jew rispons komplet wara terapija ta’ induzzjoni, 40 irċevew terapija ta’ manteniment ta’ qlib għal pemetrexed.

L-analiżi primarja twettqet fil-pazjenti kollha, minbarra dawk b’mutazzjonijiet ta’ EGFR jew arranġamenti mill-ġdid ta’ ALK, iddefiniti bħala l-popolazzjoni ITT-WT (n=679). Il-pazjenti kellhom żmien medjan ta’ segwitu tas-sopravivenza ta’ 18.6 xhur u wrew OS u PFS imtejba b’atezolizumab, nab‑paclitaxel u carboplatin meta mqabbla mal-kontroll. Ir-riżultati ewlenin huma mogħtija fil-qosor fit-Tabella 12 u l-kurvi Kaplan-Meier għal OS u PFS huma ppreżentati fil-Figuri 8 u 10, rispettivament. Ir-riżultati esploratorji ta’ OS u PFS skont l-espressjoni ta’ PD‑L1 huma miġbura fil-qosor fil-Figuri 9 u 11, rispettivament. Il-pazjenti b’metastasi fil-fwied ma wrewx PFS jew OS imtejba b’atezolizumab, nab‑paclitaxel u carboplatin, meta mqabbla ma’ nab‑paclitaxel u carboplatin (HR ta’ 0.93, CI ta’ 95%: 0.59, 1.47 għal PFS u HR ta’ 1.04, CI ta’ 95%: 0.63, 1.72 għal OS, rispettivament).

Disgħa u ħamsin fil-mija tal-pazjenti fil-grupp ta’ nab‑paclitaxel u carboplatin irċevew kwalunkwe immunoterapija kontra l-kanċer wara progressjoni tal-marda, li tinkludi atezolizumab bħala trattament ta’ qlib (41% tal-pazjenti kollha), meta mqabbla ma’ 7.3% tal-pazjenti fil-grupp ta’ atezolizumab, nab‑paclitaxel u carboplatin.

F’analiżi esploratorja b’segwitu itwal (medjan: 24.1 xhur), l-OS medjana għaż-żewġ gruppi ma nbidlitx meta mqabbla mal-analiżi primarja, b’HR = 0.82 (CI ta’ 95%: 0.67, 1.01).

**Tabella 12: Sommarju tal-effikaċja minn IMpower130 fl-analiżi primarja (popolazzjoni ITT‑WT)**

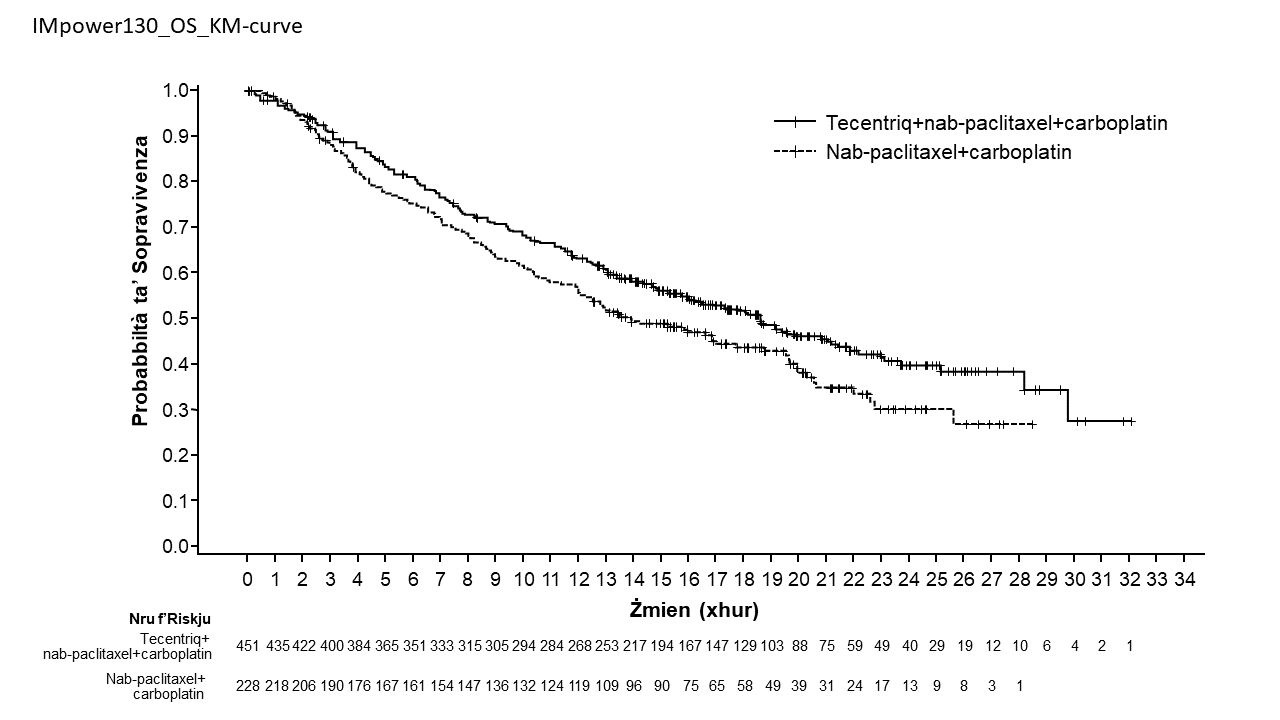
| **Punti finali tal-effikaċja** | **Grupp A**  **Atezolizumab + nab‑paclitaxel + carboplatin** | **Grupp B**  **Nab‑paclitaxel + carboplatin** |
| --- | --- | --- |
| **Punti finali koprimarji** |  |  |
| ***OS*** | n=451 | n=228 |
| Nru ta’ mwiet (%) | 226 (50.1%) | 131 (57.5%) |
| Żmien medjan għall-avvenimenti (xhur) | 18.6 | 13.9 |
| CI ta’ 95% | (16.0, 21.2) | (12.0, 18.7) |
| Proporzjon ta’ periklu stratifikat‡ (CI ta’ 95%) | 0.79 (0.64, 0.98) | |
| valur p | 0.033 | |
| OS ta’ 12‑il xahar (%) | 63 | 56 |
| ***PFS stmata mill-investigatur (RECIST v1.1***) | n=451 | n=228 |
| Nru ta’ avvenimenti (%) | 347 (76.9%) | 198 (86.8%) |
| Tul medjan ta’ PFS (xhur) | 7.0 | 5.5 |
| CI ta’ 95% | (6.2, 7.3) | (4.4, 5.9) |
| Proporzjon ta’ periklu stratifikat‡ (CI ta’ 95%) | 0.64 (0.54, 0.77) | |
| valur p | < 0.0001 | |
| PFS ta’ 12‑il xahar (%) | 29% | 14% |
| **Punti finali oħra** |  |  |
| ***ORR stmata mill-investigatur (RECIST v1.1)^*** | n=447 | n=226 |
| Nru ta’ persuni kkonfermati li rrispondew (%) | 220 (49.2%) | 72 (31.9%) |
| CI ta’ 95% | (44.5, 54.0) | (25.8, 38.4) |
| Nru. ta’ rispons komplet (%) | 11 (2.5%) | 3 (1.3%) |
| Nru. ta’ rispons parzjali (%) | 209 (46.8%) | 69 (30.5%) |
| ***DOR ikkonfermat stmat mill-investigatur (RECIST 1.1)^*** | n=220 | n=72 |
| Medjan f’xhur | 8.4 | 6.1 |
| CI ta’ 95% | (6.9, 11.8) | (5.5, 7.9) |

‡ Stratifikat skont is-sess u l-espressjoni ta’ PD‑L1 fuq TC u IC

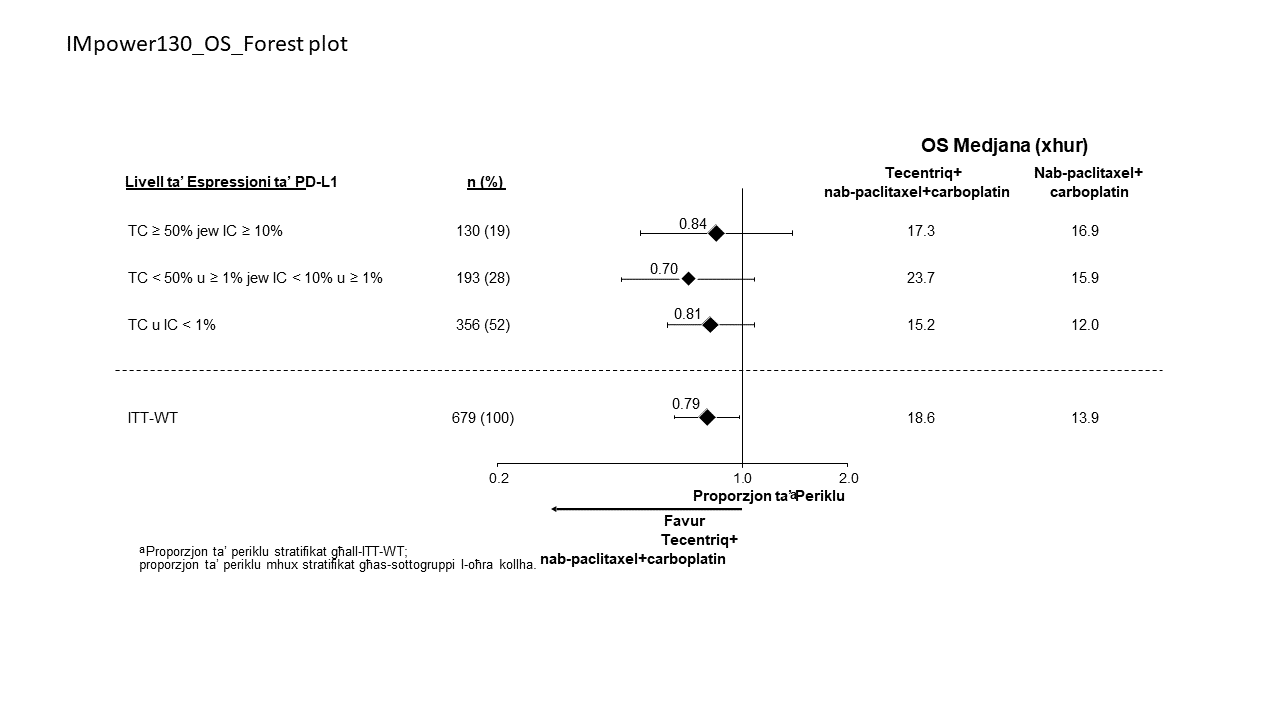
^ ORR u DOR ikkonfermati huma punti finali esploratorji

PFS=*progression-free survival* (sopravivenza mingħajr progressjoni); RECIST=*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* (Kriterji ta’ Evalwazzjoni tar-Rispons f’Tumuri Solidi) v1.1.; CI=*confidence interval* (intervall ta’ kunfidenza); ORR=*objective response rate* (rata ta’ rispons oġġettiv); DOR=*duration of response* (tul tar-rispons); OS=*overall survival* (sopravivenza globali)

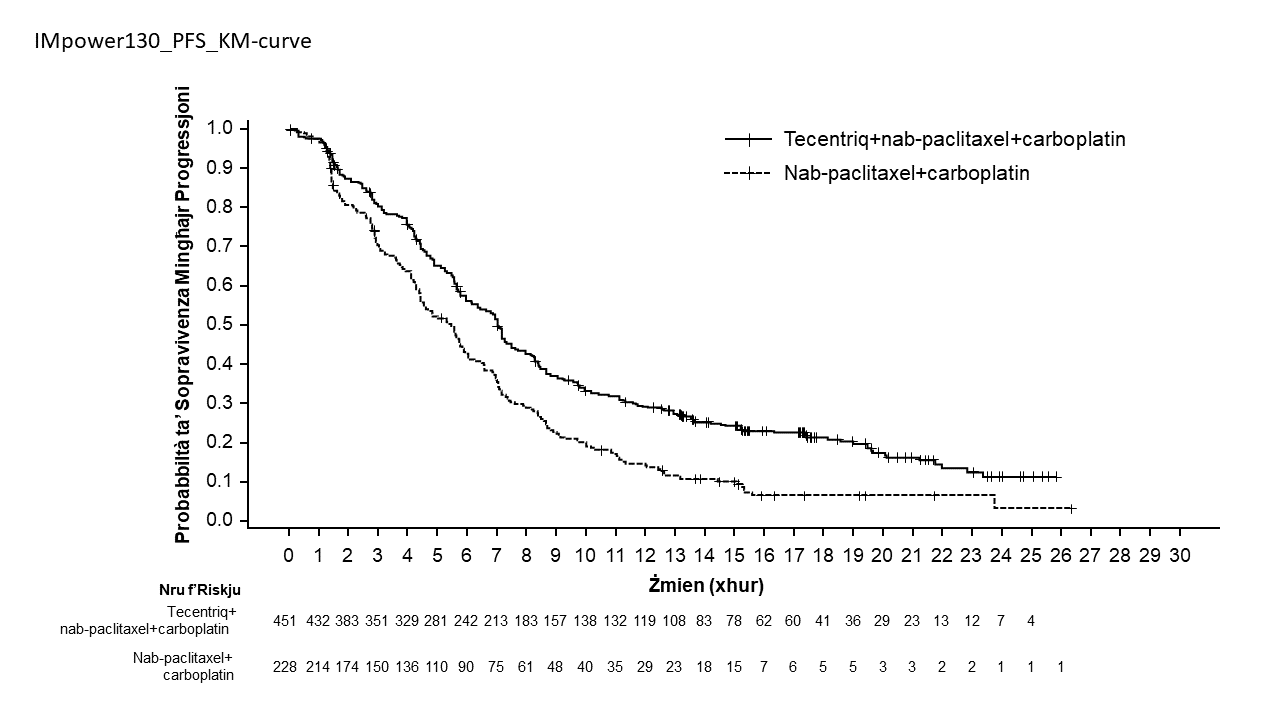
**Figura 8: Kurvi Kaplan-Meier għas-sopravivenza globali (IMpower130)**



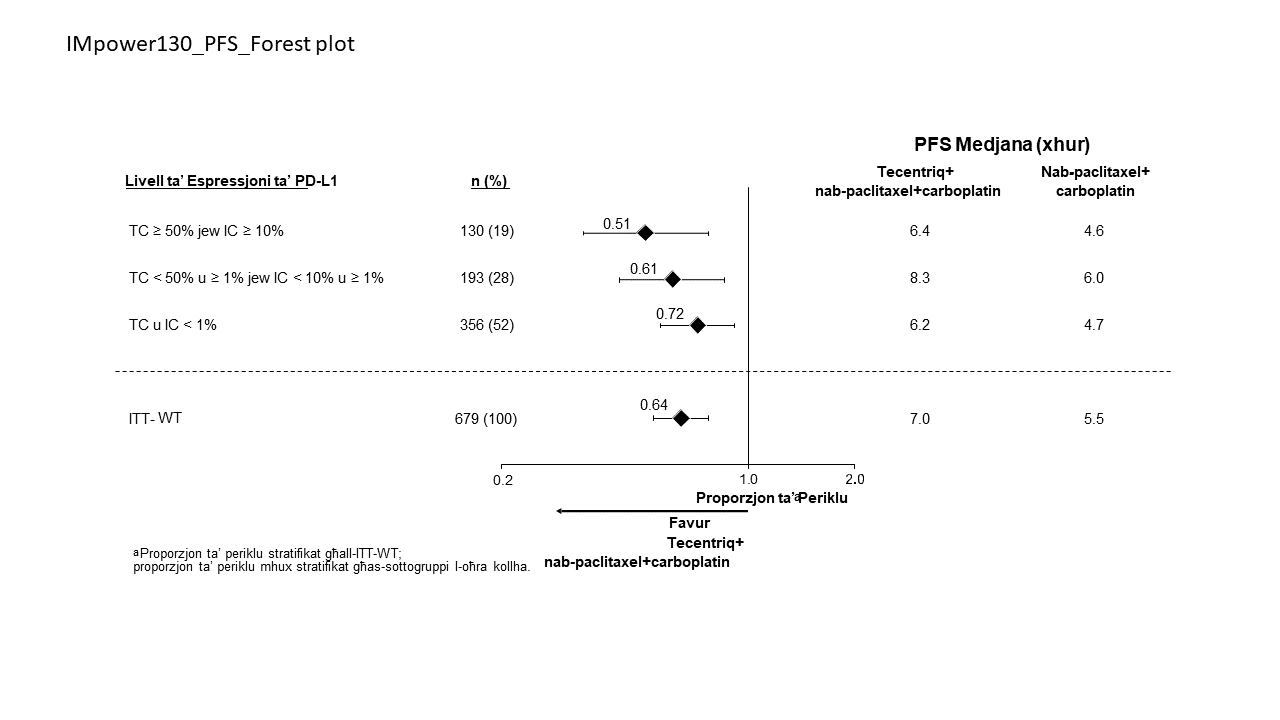
**Figura 9: *Forest plot* ta’ sopravivenza globali skont l-espressjoni ta’ PD‑L1 (IMpower130)**



**Figura 10: Kurvi Kaplan-Meier għas-sopravivenza mingħajr progressjoni (IMpower130)**



**Figura 11: *Forest plot* ta’ sopravivenza mingħajr progressjoni skont l-espressjoni ta’ PD‑L1 (IMpower130)**



*IMpower110 (GO29431): Prova randomised ta’ fażi III f’pazjenti b’NSCLC metastatiku li ma ngħatawx kimoterapija fil-passat*

Studju ta’ fażi III, open‑label, b’aktar minn ċentru wieħed u randomised, IMpower110, twettaq biex jiġu evalwati l-effikaċja u s-sigurtà ta’ atezolizumab f’pazjenti b’NSCLC metastatiku li ma ngħatawx kimoterapija fil-passat. Il-pazjenti kellhom espressjoni ta’ PD-L1 f’≥ 1% TC (≥ 1% taċ-ċelluli tat-tumur imtebbgħa b’PD-L1) jew f’≥ 1% IC (ċelluli immuni li jinfiltraw it-tumur imtebbgħa b’PD-L1 li jkopru ≥ 1% tal-erja tat-tumur) abbażi tal-Analiżi VENTANA PD-L1 (SP142).

Total ta’ 572 pazjent kienu randomised fi proporzjon ta’ 1:1 biex jirċievu atezolizumab (Grupp A) jew kimoterapija (Grupp B). Atezolizumab ingħata bħala doża fissa ta’ 1 200 mg permezz ta’ infużjoni fil-vini kull 3 ġimgħat sa telf tal-benefiċċju kliniku kif evalwat mill-investigatur jew sa tossiċità mhux aċċettabbli. Il-korsijiet ta’ kimoterapija huma deskritti fit-Tabella 13. Ir-randomisation kienet stratifikata skont is-sess, l-istat ta’ eżekuzzjoni ta’ ECOG, l-istoloġija, u l-espressjoni ta’ PD‑L1 tat-tumur fuq TC u IC.

**Tabella 13: Korsijiet ta’ trattament b’kimoterapija ġol-vini (IMpower110)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Kors ta’ trattament** | **Induzzjoni**  **(Erba’ jew Sitt ċikli ta’ 21 jum)** | **Manteniment**  **(ċikli ta’ 21 jum)** |
| B (Mhux skwamuż) | Cisplatina (75 mg/m²) + pemetrexeda (500 mg/m²) JEW carboplatina(AUC 6) + pemetrexeda (500 mg/m²) | Pemetrexedb,d (500 mg/m²) |
| B (Skwamuż) | Cisplatina (75 mg/m²) + gemcitabinea,c (1 250 mg/m2) JEW carboplatina (AUC 5) + gemcitabinea,c (1 000 mg/m2) | L-aqwa kura ta’ appoġġd |

a Cisplatin, carboplatin, pemetrexed u gemcitabine jingħataw sat-tlestija ta’ 4 jew 6 ċikli, jew sa marda progressiva, jew sa tossiċità mhux aċċettabbli

b Pemetrexed jingħata bħala kors ta’ manteniment kull 21 jum sa marda progressiva jew sa tossiċità mhux aċċettabbli

c Gemcitabine jingħata fil-jiem 1 u 8 ta’ kull ċiklu

d Ma kienx permess qlib mill-grupp ta’ kontroll (kimoterapija bbażata fuq il-platinu) għall-grupp ta’ atezolizumab (Grupp A)

Il-pazjenti kienu esklużi jekk kellhom storja ta’ mard awtoimmuni; għoti ta’ vaċċin ħaj u attenwat fi żmien 28 jum qabel ir-randomisation, għoti ta’ sustanzi immunostimulatorji sistemiċi fi żmien 4 ġimgħat jew prodotti mediċinali immunosoppressivi sistemiċi fi żmien ġimagħtejn qabel ir-randomisation, metastasi fis-CNS attiva jew mhux ittrattata. Twettqu valutazzjonijiet tat-tumur kull 6 ġimgħat għall-ewwel 48 ġimgħa wara ċ-Ċiklu 1, il-Jum 1 u mbagħad kull 9 ġimgħat wara dan.

Il-karatteristiċi demografiċi u tal-marda fil-linja bażi fil-pazjenti b’espressjoni ta’ PD-L1 f’≥ 1% TC jew ≥ 1% IC li ma kellhomx mutazzjonijiet ta’ EGFR jew arranġamenti mill-ġdid ta’ ALK (n=554) kienu bbilanċjati tajjeb bejn il-gruppi ta’ trattament. L-età medjana kienet ta’ 64.5 snin (medda: 30 sa 87), u 70% tal-pazjenti kienu rġiel. Il-maġġoranza tal-pazjenti kienu bojod (84%) u Asjatiċi (14%). Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti kienu jpejpu attwalment jew qabel (87%) u l-istat ta’ eżekuzzjoni ta’ ECOG fil-linja bażi fil-pazjenti kien ta’ 0 (36%) jew 1 (64%). B’kollox, 69% tal-pazjenti kellhom marda mhux skwamuża u 31% tal-pazjenti kellhom marda skwamuża. Il-karatteristiċi demografiċi u tal-marda fil-linja bażi fil-pazjenti b’espressjoni għolja ta’ PD-L1 (PD-L1 f’≥ 50% TC jew f’≥ 10% IC) li ma kellhomx mutazzjonijiet ta’ EGFR jew arranġamenti mill-ġdid ta’ ALK (n=205) ġeneralment kienu rappreżentattivi tal-popolazzjoni usa’ tal-istudju u kienu bbilanċjati bejn il-gruppi ta’ trattament.

Il-punt finali primarju kien sopravivenza globali (OS - *overall survival*). Fiż-żmien tal-analiżi *interim* ta’ OS, il-pazjenti b’espressjoni għolja ta’ PD-L1 minbarra dawk b’mutazzjonijiet ta’ EGFR jew arranġamenti mill-ġdid ta’ ALK (n=205) urew titjib statistikament sinifikanti fl-OS għall-pazjenti randomised għal atezolizumab (Grupp A) meta mqabbel mal-kimoterapija (Grupp B) (HR ta’ 0.59, CI ta’ 95%: 0.40, 0.89; OS medjana ta’ 20.2 xhur vs 13.1 xhur) b’valur p fuq żewġ naħat ta’ 0.0106. Iż-żmien medjan ta’ segwitu tas-sopravivenza fil-pazjenti b’espressjoni għolja ta’ PD-L1 kien ta’ 15.7 xhur.

F’analiżi esploratorja ta’ OS b’segwitu itwal (medjan: 31.3 xhur) għal dawn il-pazjenti, l-OS medjana għall-grupp ta’ atezolizumab ma nbidlitx meta mqabbla mal-analiżi *interim* primarja ta’ OS (20.2 xhur) u kienet ta’ 14.7 xhur għall-grupp ta’ kimoterapija (HR ta’ 0.76, CI ta’ 95%: 0.54, 1.09). Ir-riżultati ewlenin tal-analiżi esploratorja huma miġbura fil-qosor fit-Tabella 14. Il-kurvi Kaplan‑Meier għal OS u PFS fil-pazjenti b’espressjoni għolja ta’ PD-L1 huma ppreżentati fil-Figuri 12 u 13. Proporzjon ogħla ta’ pazjenti esperjenzaw mewt fl-ewwel 2.5 xhur fil-grupp ta’ atezolizumab (16/107, 15.0%) meta mqabbel mal-grupp ta’ kimoterapija (10/98, 10.2%). Ma seta’ jiġi identifikat l-ebda fattur speċifiku assoċjat ma’ mwiet bikrija.

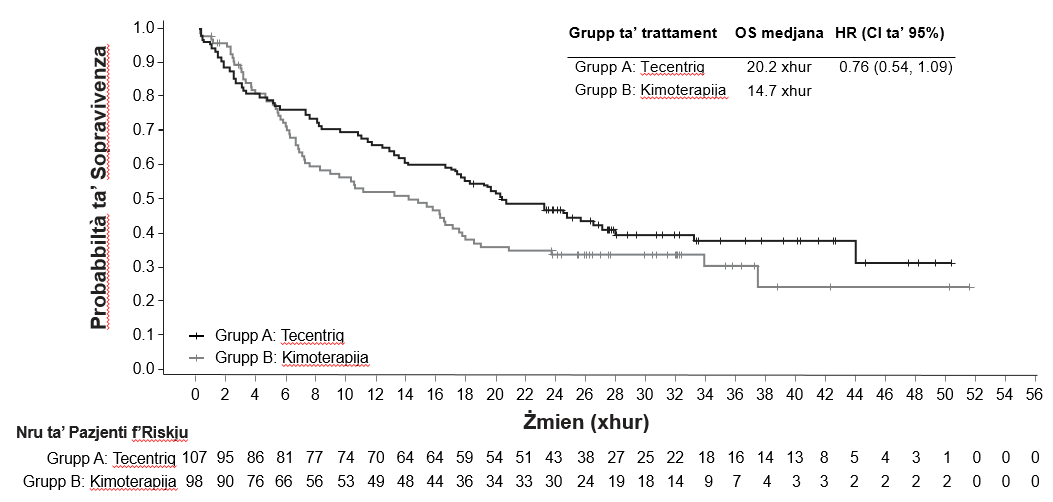
**Tabella 14: Sommarju tal-effikaċja f’pazjenti b’espressjoni għolja ta’ PD-L1 ta’ ≥ 50% TC jew ≥ 10% IC (IMpower110)**

| **Punti finali tal-effikaċja** | **Grupp A**  (Atezolizumab) | | **Grupp B**  (Kimoterapija) |
| --- | --- | --- | --- |
| ***Punt finali primarju*** |  | |  |
| ***Sopravivenza globali*** | n = 107 | | n = 98 |
| Nru ta’ mwiet (%) | 64 (59.8%) | | 64 (65.3%) |
| Żmien medjan sal-avvenimenti (xhur) | 20.2 | | 14.7 |
| CI ta’ 95% | (17.2, 27.9) | | (7.4, 17.7) |
| Proporzjon ta’ periklu stratifikat‡ (CI ta’ 95%) | 0.76 (0.54, 1.09) | | |
| OS ta’ 12‑il xahar (%) | 66.1 | | 52.3 |
| ***Punti finali sekondarji*** |  | |  |
| ***PFS stmata mill-investigatur (RECIST v1.1****)* | n = 107 | | n = 98 |
| Nru ta’ avvenimenti (%) | 82 (76.6%) | | 87 (88.8%) |
| Tul medjan ta’ PFS (xhur) | 8.2 | | 5.0 |
| CI ta’ 95% | (6.8, 11.4) | | (4.2, 5.7) |
| Proporzjon ta’ periklu stratifikat‡ (CI ta’ 95%) | 0.59 (0.43, 0.81) | | |
| PFS ta’ 12‑il xahar (%) | 39.2 | 19.2 | |
| ***ORR stmata mill-investigatur (RECIST 1.1)*** | n = 107 | | n = 98 |
| Nru ta’ persuni li rrispondew (%) | 43 (40.2%) | | 28 (28.6%) |
| CI ta’ 95% | (30.8, 50.1) | | (19.9, 38.6) |
| Nru ta’ rispons komplet (%) | 1 (0.9%) | | 2 (2.0%) |
| Nru ta’ rispons parzjali (%) | 42 (39.3%) | | 26 (26.5%) |
| ***DOR stmat mill-investigatur (RECIST 1.1)*** | n = 43 | | n = 28 |
| Medjan f’xhur | 38.9 | | 8.3 |
| CI ta’ 95% | (16.1, NE) | | (5.6, 11.0) |

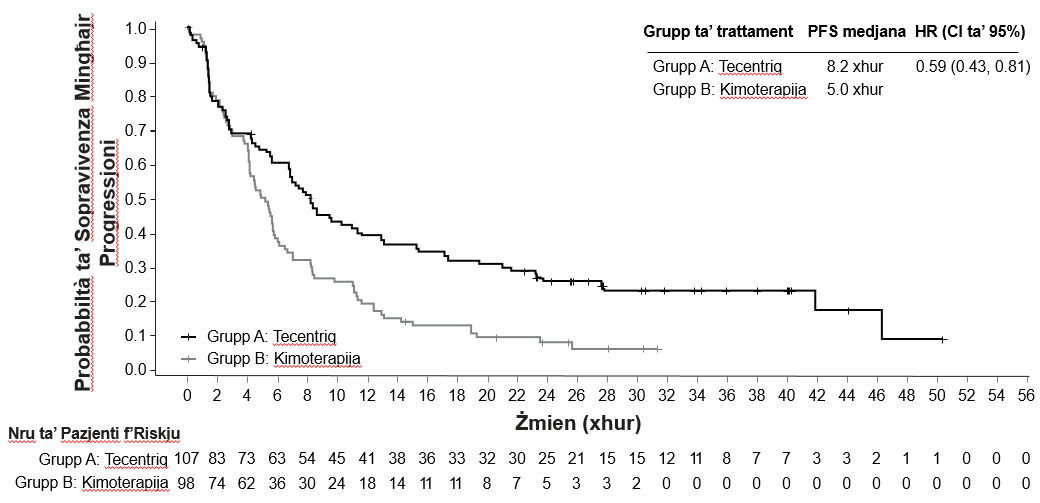
‡ Stratifikat skont is-sess u l-istat ta’ eżekuzzjoni ta’ ECOG (0 vs. 1)

PFS = *progression-free survival* (sopravivenza mingħajr progressjoni); RECIST = *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* (Kriterji ta’ Evalwazzjoni tar-Rispons f’Tumuri Solidi) v1.1; CI = *confidence intervall* (intervall ta’ kunfidenza); ORR = *objective response rate* (rata ta’ rispons oġġettiv); DOR = *duration of response* (tul tar-rispons); OS = *overall survival* (sopravivenza globali); NE = *not estimable* (ma jistax jiġi stmat).

**Figura 12: Kurva Kaplan-Meier għas-sopravivenza globali f’pazjenti b’espressjoni għolja ta’ PD‑L1 ta’ ≥ 50% TC jew ≥ 10% IC (IMpower110)**



**Figura 13: Kurva Kaplan-Meier għas-sopravivenza mingħajr progressjoni f’pazjenti b’espressjoni għolja ta’ PD-L1 ta’ ≥ 50% TC jew ≥ 10% IC (IMpower110)**



It-titjib osservat fl-OS fil-grupp ta’ atezolizumab meta mqabbel mal-grupp ta’ kimoterapija ntwera b’mod konsistenti fis-sottogruppi kollha fil-pazjenti b’espressjoni għolja ta’ PD-L1 inklużi kemm pazjenti b’NSCLC mhux skwamuż (proporzjon ta’ periklu [HR - *hazard ratio*] ta’ 0.62, CI ta’ 95%: 0.40, 0.96; OS medjana ta’ 20.2 vs. 10.5 xhur) u pazjenti b’NSCLC skwamuż (HR ta’ 0.56, CI ta’ 95%: 0.23, 1.37; l-OS medjana ma ntlaħqitx vs. 15.3 xhur). Id-*data* għall-pazjenti b’età ta’ ≥ 75 sena u l-pazjenti li qatt ma kienu jpejpu hija limitata wisq biex jinsiltu konklużjonijiet f’dawn is-sottogruppi.

*Studju IPSOS (MO29872): Prova randomised ta’ fażi III f’pazjenti b’NSCLC avvanzat lokalment li ma jistax jitneħħa permezz ta’ kirurġija jew metastatiku li qatt ma kienu rċevew trattament qabel u li mhumiex eliġibbli għal kimoterapija bbażata fuq il-platinum*

Studju kkontrollat ta’ fażi III, open‑label u randomised, MO29872 (IPSOS), twettaq biex jiġu evalwati l-effikaċja u s-sigurtà ta’ atezolizumab meta mqabbel ma’ kors ta’ kimoterapija b’sustanza waħda (vinorelbine jew gemcitabine skont l-għażla tal-investigatur) f’pazjenti li qatt ma kienu rċevew trattament qabel li għandhom NSCLC avvanzat jew rikorrenti (Stadju IIIB [skont is-7 edizzjoni tal-AJCC] li ma rrispondiex għal trattament multimodali) jew metastatiku (Stadju IV) li ma kinux meqjusa eliġibbli għal kimoterapija bbażata fuq il-platinum.

Il-kriterji tal-għażla li ġejjin jiddefinixxu l-pazjenti mhux eliġibbli għal kimoterapija bbażata fuq il-platinum li huma inklużi fl-indikazzjoni terapewtika: Pazjenti b’età ta’ > 80 sena, jew bi stat ta’ eżekuzzjoni (PS, *performance status*) ta’ ECOG ta’ 3, jew pazjenti b’PS ta’ ECOG ta’ 2 flimkien ma’ komorbiditajiet rilevanti, jew akbar fl-età (≥ 70 sena) flimkien ma’ komorbiditajiet rilevanti. Il-komorbiditajiet rilevanti huma relatati ma’ disturbi fil-qalb, disturbi fis-sistema nervuża, disturbi psikjatriċi, disturbi vaskulari, disturbi fil-kliewi, disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni, jew disturbi pulmonari li jikkontraindikaw trattament b’terapija bbażata fuq il-platinum, kif ivvalutat mit-tabib li qed jittratta.

L-istudju eskluda pazjenti b’età ta’ inqas minn 70 years li kellhom PS ta’ ECOG ta’ 0 jew 1; pazjenti b’metastasi attiva jew mhux ittrattata fis-CNS; għoti ta’ vaċċin ħaj u attenwat fi żmien 4 ġimgħat qabel ir-randomisation; għoti ta’ prodotti mediċinali immunostimulatorji sistemiċi jew immunosoppressivi sistemiċi fi żmien 4 ġimgħat qabel ir-randomisation. Pazjenti b’mutazzjonijiet ta’ EGFR jew arranġamenti mill-ġdid ta’ ALK ukoll kienu esklużi mill-istudji. Il-pazjenti kienu eliġibbli irrispettivament mill-istat ta’ PD‑L1 tat-tumur tagħhom.

Il-pazjenti kienu randomised fi proporzjon ta’ 2:1 biex jirċievu atezolizumab (Grupp A) jew kimoterapija (Grupp B). Atezolizumab ingħata bħala doża fissa ta’ 1 200 mg permezz ta’ infużjoni fil-vini kull 3 ġimgħat. Il-korsijiet ta’ kimoterapija huma deskritti fit-Tabella 15. It-trattament ingħata sal-progressjoni tal-marda skont RECIST v1.1 jew sa tossiċità mhux aċċettabbli. Ir-randomisation kienet stratifikata skont l-istoloġija (skwamuż/mhux skwamuż), l-espressjoni ta’ PD‑L1 (stat ta’ PD‑L1 IHC kif imkejjel permezz tal-analiżi VENTANA PD‑L1 (SP142): TC3 jew IC3 vs TC0/1/2 u IC0/1/2 vs mhux magħruf) u metastasi fil-moħħ (iva/le).

**Tabella 15: Korsijiet ta’ trattament (IPSOS)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Kors ta’ trattament** | |  |
| A | Atezolizumab 1 200 mg permezz ta’ infużjoni IV fil-Jum 1 ta’ kull ċiklu ta’ 21 jum. | |
| B | Vinorelbine: infużjoni IV ta’ 25-30 mg/m2 jew għoti orali ta’ 60-80 mg/m2 fil-Jiem 1 u 8 ta’ kull ċiklu ta’ 21 jum jew fil-Jiem 1, 8 u 15 ta’ kull ċiklu ta’ 28 jum jew għoti darba fil-ġimgħa jew  Gemcitabine: infużjoni IV ta’ 1 000-1 250 mg/m2 fil-Jiem 1 u 8 ta’ kull ċiklu ta’ 21 jum jew fil-Jiem 1, 8 u 15 ta’ kull ċiklu ta’ 28 jum. | |

Total ta’ 453 pazjent kienu rreġistrati fl-istudju (popolazzjoni ITT). Il-popolazzjoni kienet magħmula b’mod predominanti minn pazjenti Bojod (65.8%) u rġiel (72.4%). L-età medjana tal-pazjenti kienet ta’ 75 sena u 72.8% tal-pazjenti kellhom età ta’ 70 sena jew aktar. Il-proporzjon ta’ pazjenti b’PS ta’ ECOG ta’ 0, 1, 2 u 3 kien ta’ 1.5%, 15.0%, 75.9%, u 7.5%, rispettivament. B’mod globali, 13.7% tal-pazjenti kellhom marda ta’ stadju IIIB li ma rrispondietx għal trattament multimodali u 86.3% kellhom marda ta’ stadju IV. Il-perċentwali ta’ pazjenti li kellhom tumuri b’espressjoni ta’ PD‑L1 f’< 1%, 1‑49% u ≥ 50% fuq TC kif imkejla permezz tal-analiżi VENTANA PD-L1 (SP263) kien ta’ 46.8%, 28.7% u 16.6%, rispettivament, filwaqt li 7.9% tal-pazjenti kellhom stat ta’ espressjoni ta’ PD‑L1 mhux magħruf.

Il-punt finali primarju tal-istudju kien is-sopravivenza globali (OS - *overall survival*). Fiż-żmien tal-analiżi finali ta’ OS, is-segwitu medjan kien ta’ 41.0 xhur. Ir-riżultati tal-effikaċja huma ppreżentati fit-Tabella 16 u l-Figura 14.

**Tabella 16: Sommarju tal-effikaċja għal pazjenti b’NSCLC li mhumiex eliġibbli għal kimoterapija bbażata fuq il-platinum (IPSOS)**

| **Punt finali tal-effikaċja** | **Atezolizumab**  **(N = 302)** | **Kimoterapija**  **(N = 151)** | |
| --- | --- | --- | --- |
| ***Punt finali primarju*** | | | |
| ***OS*** | | | |
| Nru ta’ avvenimenti (%) | 249 (82.5%) | 130 (86.1%) | |
| Żmien medjan sal-avvenimenti (xhur) (CI ta’ 95%) | 10.3 (9.4, 11.9) | 9.2 (5.9, 11.2) | |
| Proporzjon ta’ periklu stratifikat (CI ta’ 95%) ǂ | 0.78 (0.63, 0.97) | | |
| valur p (Log-rank stratifikat) | p = 0.028 | | |
| ***Punti finali sekondarji*** | | | |
| ***PFS stmata mill-investigatur (RECIST 1.1)*** | | | |
| Nru ta’ avvenimenti (%) | 276 (91.4%) | | 138 (91.4%) |
| Tul medjan ta’ PFS (xhur) (CI ta’ 95%) | 4.2 (3.7, 5.5) | | 4.0 (2.9, 5.4) |
| Proporzjon ta’ periklu stratifikat (CI ta’ 95%) ǂ | 0.87 (0.70, 1.07) | | |
| ***ORR (RECIST 1.1)*** |  | |  |
| Nru ta’ persuni kkonfermati li rrispondew (%) | 51 (16.9%) | | 12 (7.9%) |
| ***DOR (RECIST 1.1)*** |  | |  |
| Medjan f’xhur (CI ta’ 95%) | 14.0 (8.1, 20.3) | | 7.8 (4.8, 9.7) |
| CI = confidence interval (*intervall ta’ kunfidenza*); DOR = duration of response (*tul tar-rispons*); ORR = objective response rate (*rata ta’ rispons oġġettiv*); OS = overall survival (*sopravivenza globali*); PFS = progression‑free survival (*sopravivenza mingħajr progressjoni*); RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (*Kriterji ta’ Evalwazzjoni tar-Rispons f’Tumuri Solidi*) v1.1.  ǂ Stima tal-proporzjon ta’ periklu u tas-CI ta’ 95% miksuba mill-mudell Cox bil-grupp ta’ trattament bħala kovarjat. Għall-analiżi stratifikata, is-sottotip istoloġiku, l-istat ta’ PD‑L1 IHC u l-metastasi fil-moħħ (iva//le) ġew miżjuda bħala fatturi ta’ stratifikazzjoni. | | | |

**Figura 14: Kurvi Kaplan-Meier għas-sopravivenza globali għal pazjenti b’NSCLC li mhumiex eliġibbli għal kimoterapija bbażata fuq il-platinum (IPSOS)**

Atezolizumab: Avvenimenti: 249 (82.5%), Medjan [CI ta’ 95%]: 10.3 [9.4; 11.9],  
valur p (log-rank): 0.028

Kimoterapija: Avvenimenti: 130 (86.1%), Medjan [CI ta’ 95%]: 9.2 [5.9; 11.2]

1.0

0.8

0.6

0.4

0.2

0.0

Probabbiltà ta’ Sopravivenza

1.0

0.8

0.6

0.4

0.2

0.0

Żmien (Xhur)

**Numru ta’ pazjenti f’Riskju**

Atezolizumab

Kimoterapija

+ Iċċensurati

A graph of a number of patients

Description automatically generated

*Trattament tat-tieni għażla ta’ NSCLC*

*OAK (GO28915): Prova randomised ta’ fażi III f’pazjenti b’NSCLC avvanzat lokalment jew metastatiku li kienu ttrattati b’kimoterapija fil-passat*

Studju ta’ fażi III, open‑label, b’aktar minn ċentru wieħed, internazzjonali u randomised, OAK, twettaq biex jiġu evalwati l-effikaċja u s-sigurtà ta’ atezolizumab imqabbla ma’ docetaxel f’pazjenti b’NSCLC avvanzat lokalment jew metastatiku li kellhom progressjoni waqt jew wara kors li kien fih il-platinum. Dan l-istudju eskluda pazjenti li kellhom passat ta’ mard awtoimmuni, metastasi attiv jew dipendenti fuq il-kortikosterojdi fil-moħħ, għoti ta’ vaċċin ħaj u attenwat fi żmien 28 jum qabel ir-reġistrazzjoni, għoti ta’ sustanzi immunostimulatorji sistemiċi fi żmien 4 ġimgħat jew prodott mediċinali immunosoppressiv sistemiku fi żmien ġimagħtejn qabel ir-reġistrazzjoni. Valutazzjonijiet tat-tumur twettqu kull 6 ġimgħat għall-ewwel 36 ġimgħa, u kull 9 ġimgħat wara dan. Kampjuni tat-tumur kienu evalwati b’mod prospettiv għall-espressjoni ta’ PD‑L1 fuq ċelluli tat-tumur (TC ‑ *tumor cells*) u ċelluli immuni li jinfiltraw it-tumur (IC).

Kienu rreġistrati total ta’ 1 225 pazjent, bil-popolazzjoni tal-analiżi primarja li kienet tikkonsisti mill-ewwel 850 pazjent randomised. Pazjenti eliġibbli kienu stratifikati skont l-istat ta’ espressjoni ta’ PD‑L1 f’ċelluli immuni li jinfiltraw it-tumur (IC), skont in-numru ta’ korsijiet ta’ kimoterapija minn qabel, u skont l-istoloġija. Il-pazjenti kienu randomised (1:1) biex jirċievu atezolizumab jew docetaxel.

Atezolizumab ingħata bħala doża fissa ta’ 1 200 mg permezz ta’ infużjoni fil-vini kull 3 ġimgħat. Ma kienx permess tnaqqis fid-doża. Il-pazjenti kienu ttrattati sa telf tal-benefiċċju kliniku kif evalwat mill-investigatur. Docetaxel ingħata bħala 75 mg/m2 permezz ta’ infużjoni fil-vini f’jum 1 ta’ kull ċiklu ta’ 21 jum sal-progressjoni tal-marda. Għall-pazjenti ttrattati kollha, it-tul medjan tat-trattament kien ta’ 2.1 xhur għall-grupp ta’ docetaxel u 3.4 xhur għall-grupp ta’ atezolizumab.

Il-karatteristiċi demografiċi u l-karatteristiċi tal-marda fil-linja bażi tal-popolazzjoni tal-analiżi primarja kienu bbilanċjati tajjeb bejn il-gruppi ta’ trattament. L-età medjana kienet ta’ 64 sena (medda: 33 sa 85), u 61% tal-pazjenti kienu rġiel. Il-maġġoranza tal-pazjenti kienu bojod (70%). Madwar tliet kwarti tal-pazjenti kellhom istoloġija mhux skwamuża (74%), 10% kellhom mutazzjoni magħrufa ta’ EGFR, 0.2% kellhom arranġamenti mill-ġdid magħrufa ta’ ALK, 10% kellhom metastasi fis-CNS fil-linja bażi, u l-biċċa l-kbira tal-pazjenti kienu jpejpu attwalment jew qabel (82%). Stat ta’ eżekuzzjoni ta’ ECOG fil-linja bażi kien ta’ 0 (37%) jew 1 (63%). Ħamsa u sebgħin fil-mija tal-pazjenti rċevew biss kors terapewtiku wieħed minn qabel ibbażat fuq platinum.

Il-punt finali primarju tal-effikaċja kien OS. Ir-riżultati ewlenin ta’ dan l-istudju b’segwitu medjan tas-sopravivenza ta’ 21 xahar huma miġbura fil-qosor f’Tabella 17. Kurvi Kaplan‑Meier għal OS fil-popolazzjoni ITT huma ppreżentati fil-Figura 15. Figura 16 tiġbor fil-qosor ir-riżultati ta’ OS fis-sottogruppi ta’ ITT u PD‑L1, u dan juri benefiċċju ta’ OS b’atezolizumab fis-sottogruppi kollha, inklużi dawk b’espressjoni ta’ PD‑L1 ta’ < 1% f’TC u IC.

**Tabella 17: Sommarju tal-effikaċja fil-popolazzjoni tal-analiżi primarja (il-pazjenti kollha rreġistrati)\* (OAK)**

| **Punt Finali tal-Effikaċja** | | **Atezolizumab**  **(n = 425)** | **Docetaxel**  **(n = 425)** |
| --- | --- | --- | --- |
| ***Punt finali primarju tal-effikaċja*** | |  |  |
| ***OS*** | |  |  |
| Numru ta’ mwiet (%) | | 271 (64%) | 298 (70%) |
| Żmien medjan sal-avvenimenti (xhur) | | 13.8 | 9.6 |
| CI ta’ 95% | | (11.8, 15.7) | (8.6, 11.2) | |
| Proporzjon ta’ periklu stratifikatǂ (CI ta’ 95%) | | 0.73 (0.62, 0.87) | | |
| Valur p\*\* | | 0.0003 | | |
| OS ta’ 12‑il xahar (%)\*\*\* | 218 (55%) | | 151 (41%) | |
| OS ta’ 18‑il xahar (%)\*\*\* | 157 (40%) | | 98 (27%) | |
| ***Punti finali sekondarji*** | | | |
| ***PFS stmata mill‑investigatur (RECIST v1.1)*** | | | |
| Numru ta’ avvenimenti (%) | | 380 (89%) | 375 (88%) |
| Tul medjan ta’ PFS (xhur) | | 2.8 | 4.0 |
| CI ta’ 95% | | (2.6, 3.0) | (3.3, 4.2) |
| Proporzjon ta’ periklu stratifikat (CI ta’ 95%) | | 0.95 (0.82, 1.10) | |
| ***ORR stmata mill‑investigatur (RECIST v1.1)*** | | | |
| Numru ta’ persuni li rrispondew (%) | | 58 (14%) | 57 (13%) |
| CI ta’ 95% | | (10.5, 17.3) | (10.3, 17.0) |
| ***DOR stmat mill‑investigatur (RECIST v1.1)*** | n = 58 | | n = 57 |
| Medjan bħala xhur | | 16.3 | 6.2 |
| CI ta’ 95% | | (10.0, NE) | (4.9, 7.6) |

CI = intervall ta’ kunfidenza; DOR = tul tar-rispons; NE = ma jistax jiġi stmat; ORR = rata ta’ rispons oġġettiv; OS = sopravivenza globali; PFS = sopravivenza mingħajr progressjoni; RECIST = Kriterji ta’ Evalwazzjoni tar-Rispons f’Tumuri Solidi v1.1.

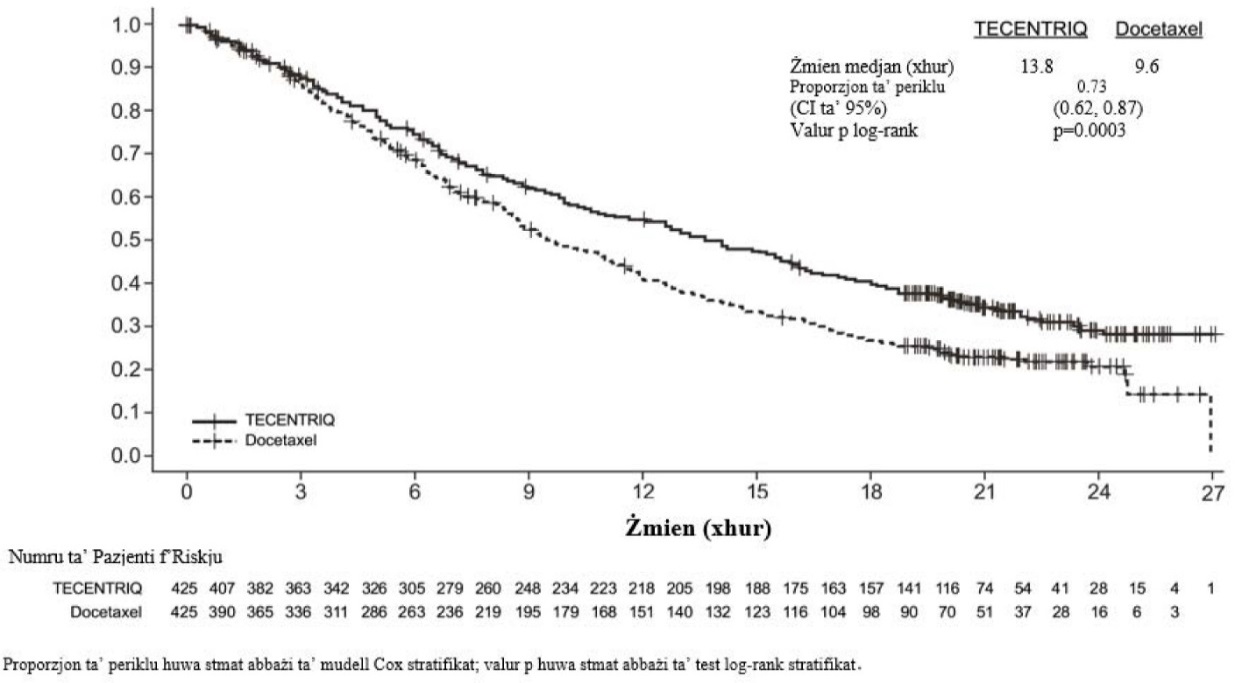
\* Il-popolazzjoni tal-analiżi primarja tikkonsisti mill-ewwel 850 pazjent randomised  
ǂ Stratifikat skont l-espressjoni ta’ PD‑L1 f’ċelluli immuni li jinfiltraw it-tumur, in-numru ta’ korsijiet ta’ kimoterapija preċedenti, u l-istoloġija

\*\* Abbażi ta’ test log‑rank stratifikat

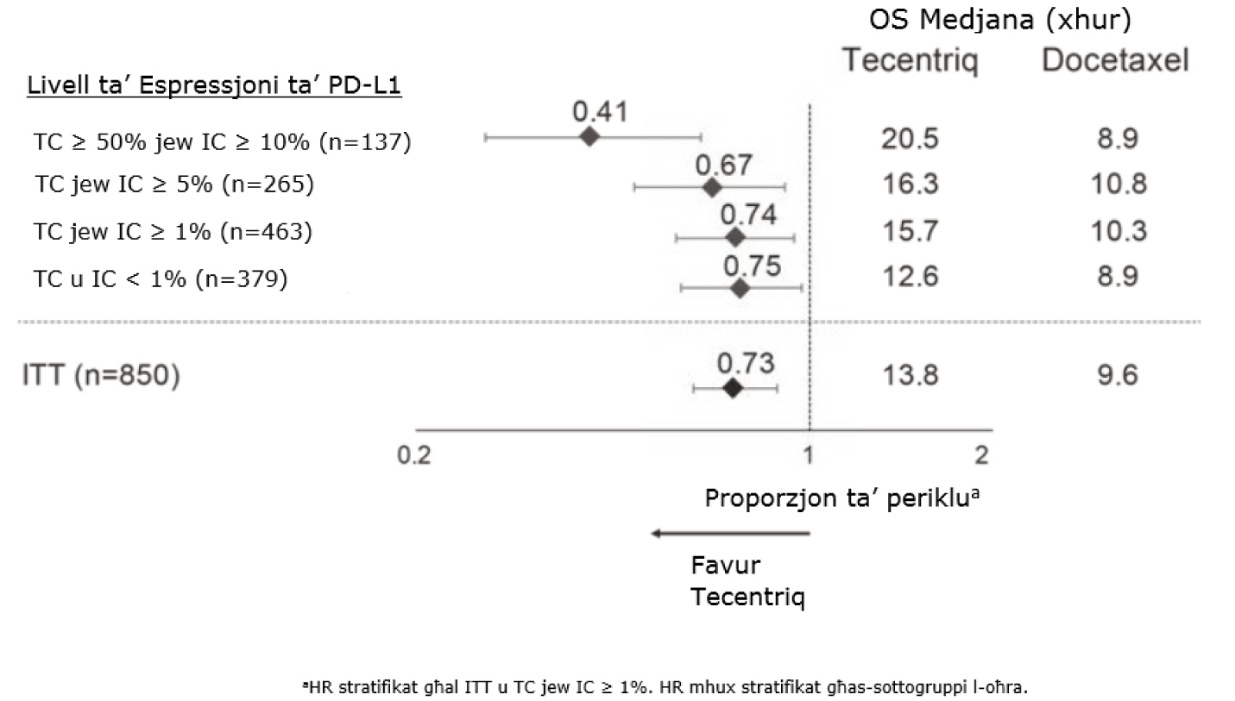
\*\*\* Abbażi ta’ stimi Kaplan‑Meier

**Figura 15: Kurva Kaplan‑Meiergħas-sopravivenza globali fil-popolazzjoni tal-analiżi primarja (il-pazjenti kollha rreġistrati) (OAK)**

**Probabilità ta' sopravivenza**



**Figura 16: *Forest plot* tas-sopravivenza globali skont l-espressjoni ta’ PD‑L1 fil-popolazzjoni tal-analiżi primarja (OAK)**



Kien osservat titjib f’OS b’atezolizumab meta mqabbla ma’ docetaxel kemm f’pazjenti b’NSCLC mhux skwamuż (proporzjon ta’ periklu [HR ‑ *hazard ratio*] ta’ 0.73, CI ta’ 95%: 0.60, 0.89; OS medjana ta’ 15.6 vs. 11.2 xhur għal atezolizumab u docetaxel, rispettivament) u f’pazjenti b’NSCLC skwamuż (HR ta’ 0.73, CI ta’ 95%: 0.54, 0.98; OS medjana ta’ 8.9 vs. 7.7 xhur għal atezolizumab u docetaxel, rispettivament). It-titjib osservat f’OS kien muri b’mod konsistenti tul is-sottogruppi ta’ pazjenti inklużi dawk b’metastasi fil-moħħ fil-linja bażi (HR ta’ 0.54, CI ta’ 95%: 0.31, 0.94; OS medjana ta’ 20.1 vs. 11.9 xhur għal atezolizumab u docetaxel, rispettivament) u pazjenti li qatt ma pejpu (HR ta’ 0.71, CI ta’ 95%: 0.47, 1.08; OS medjana ta’ 16.3 vs. 12.6 xhur għal atezolizumab u docetaxel, rispettivament). Madankollu, pazjenti b’mutazzjonijiet ta’ EGFR ma wrewx OS imtejba b’atezolizumab meta mqabbla ma’ docetaxel (HR ta’ 1.24, CI ta’ 95%: 0.71, 2.18; OS medjana ta’ 10.5 vs. 16.2 xhur għal atezolizumab u docetaxel, rispettivament).

Kien osservat żmien imtawwal sa deterjorament ta’ wġigħ fis-sider irrappurtat mill-pazjenti kif imkejjel permezz ta’ EORTC QLQ‑LC13 b’atezolizumab imqabbel ma’ docetaxel (HR ta’ 0.71, CI ta’ 95%: 0.49, 1.05; medjan mhux milħuq fl-ebda wieħed mill-gruppi). Iż-żmien sa deterjorament ta’ sintomi oħra ta’ kanċer tal-pulmun (jiġifieri sogħla, qtugħ ta’ nifs, u wġigħ fid-driegħ/spalla) kif imkejla permezz ta’ EORTC QLQ‑LC13 kien simili bejn atezolizumab u docetaxel. Dawn ir-riżultati għandhom jiġu interpretati b’kawtela minħabba d-disinn *open‑label* tal-istudju.

*POPLAR (GO28753): Prova randomised ta’ fażi II f’pazjenti b’NSCLC lokalment avvanzat jew metastatiku li kienu ttrattati b’kimoterapija fil-passat*

Studju kkontrollat ta’ fażi II, b’aktar minn ċentru wieħed, internazzjonali, randomised, open‑label, POPLAR, twettaq f’pazjenti b’NSCLC avvanzat lokalment jew metastatiku li kellhom progressjoni matul jew wara kors li fih platinum, irrispettivament mill-espressjoni ta’ PD‑L1. Ir-riżultat primarju tal-effikaċja kien is-sopravivenza totali. Total ta’ 287 pazjent kienu randomised 1:1 biex jirċievu atezolizumab (1 200 mg permezz ta’ infużjoni fil-vini kull 3 ġimgħat sa telf tal-benefiċċju kliniku) jew docetaxel (75 mg/m2 permezz ta’ infużjoni fil-vini f’jum 1 ta’ kull ċiklu ta’ 21 jum sal-progressjoni tal-marda). Randomisation ġiet stratifikata skont l-istat ta’ espressjoni ta’ PD‑L1 f’IC, skont in-numru ta’ korsijiet ta’ kimoterapija minn qabel u mill-istoloġija. Analiżi aġġornata b’total ta’ 200 mewt osservati u segwitu medjan ta’ sopravivenza ta’ 22 xahar uriet OS medjana ta’ 12.6 xhur f’pazjenti ttrattati b’atezolizumab, vs. 9.7 xhur f’pazjenti ttrattati b’docetaxel (HR ta’ 0.69, CI ta’ 95%: 0.52, 0.92). ORR kienet ta’ 15.3% vs. 14.7% u DOR medjan kien ta’ 18.6 xhur vs. 7.2 xhur għal atezolizumab vs. docetaxel, rispettivament.

*Kanċer taċ-ċelluli żgħar tal-pulmun*

*IMpower133 (GO30081): Prova randomised ta’ fażi I/III f’pazjenti b’SCLC fi stadju estensiv* *li ma ngħatawx kimoterapija fil-passat, flimkien ma’ carboplatin u etoposide*

Studju ta’ Fażi I/III, *randomised*, b’aktar minn ċentru wieħed, *double-blind* u kkontrollat bil-plaċebo, IMpower133, twettaq biex jiġu evalwati l-effikaċja u s-sigurtà ta’ atezolizumab flimkien ma’ carboplatin u etoposide f’pazjenti b’ES-SCLC li ma ngħatawx kimoterapija fil-passat.

Il-pazjenti kienu esklużi jekk kellhom metastasi fis-CNS attiva jew mhux ittrattata; storja ta’ mard awtoimmuni, għoti ta’ vaċċin ħaj u attenwat fi żmien 4 ġimgħat qabel ir-*randomisation*; għoti ta’ prodotti mediċinali immunosoppressivi sistemiċi fi żmien ġimgħa qabel ir-*randomisation*. Valutazzjonijiet tat-tumur twettqu kull 6 ġimgħat għall-ewwel 48 ġimgħa wara Ċiklu 1, Jum 1 u mbagħad kull 9 ġimgħat wara dan. Il-pazjenti li ssodisfaw il-kriterji stabbiliti u li qablu li jiġu ttrattati wara l-progressjoni tal-marda kellhom valutazzjonijiet tat-tumur li twettqu kull 6 ġimgħat sal-waqfien tat-trattament.

Ġew irreġistrati total ta’ 403 pazjenti u kienu *randomised* (1:1) biex jirċievu wieħed mill-korsijiet ta’ trattament deskritti fit-Tabella 18. *Randomisation* ġiet stratifikata skont is-sess, l-istat ta’ eżekuzzjoni ta’ ECOG, u l-preżenza ta’ metastasi fil-moħħ.

**Tabella 18: Korsijiet ta’ trattament fil-vini (IMpower133)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Kors ta’ trattament** | | **Induzzjoni (Erba’ Ċikli ta’ 21 Jum)** | **Manteniment (Ċikli ta’ 21 Jum)** |
| A | atezolizumab (1 200 mg)a + carboplatin (AUC 5)b + etoposide (100 mg/m2)b,c | | atezolizumab (1 200 mg) a |
| B | plaċebo + carboplatin (AUC 5)b + etoposide (100 mg/m2)b,c | | plaċebo |

a Atezolizumab ingħata sat-telf tal-benefiċċju kliniku kif stmat mill-investigatur

b Carboplatin u etoposide ngħataw sat-tlestija ta’ 4 ċikli, jew sa marda progressiva jew tossiċità mhux aċċettabbli, skont liema sseħħ l-ewwel

c Etoposide ngħata fil-jiem 1, 2 u 3 ta’ kull ċiklu

Il-karatteristiċi demografiċi u tal-marda fil-linja bażi tal-popolazzjoni tal-istudju kienu bbilanċjati tajjeb bejn il-gruppi ta’ trattament. L-età medjana kienet ta’ 64 sena (medda: 26 sa 90 sena) b’10% tal-pazjenti b’età ta’ ≥ 75 sena. Il-maġġoranza tal-pazjenti kienu rġiel (65%), bojod (80%), u 9% kellhom metastasi fil-moħħ u l-biċċa l-kbira tal-pazjenti kienu jpejpu attwalment jew qabel (97%). L-istat ta’ eżekuzzjoni ta’ ECOG fil-linja bażi kien ta’ 0 (35%) jew 1 (65%).

Fiż-żmien tal-analiżi primarja, il-pazjenti kellhom żmien medjan ta’ segwitu tas-sopravivenza ta’ 13.9 xhur. Ġie osservat titjib statistikament sinifikanti f’OS b’atezolizumab flimkien ma’ carboplatin u etoposide meta mqabbel mal-grupp ta’ kontroll (HR ta’ 0.70, CI ta’ 95%: 0.54, 0.91; OS medjana ta’ 12.3 xhur vs. 10.3 xhur). Fl-analiżi finali esploratorja ta’ OS b’segwitu itwal (medjan: 22.9 xhur), l-OS medjana għaż-żewġ gruppi ma nbidlitx meta mqabbla mal-analiżi *interim* primarja ta’ OS. Ir-riżultati ta’ PFS, ORR u DOR mill-analiżi primarja kif ukoll mill-analiżi finali esploratorja ta’ OS huma miġbura fil-qosor fit-Tabella 19. Kurvi Kaplan-Meier għal OS u PFS huma ppreżentati fil-Figuri 17 u 18. Id-*data* għal pazjenti b’metastasi fil-moħħ hija wisq limitata biex jinsiltu konklużjonijiet dwar din il-popolazzjoni.

**Tabella 19: Sommarju tal-effikaċja (IMpower133)**

| **Punti finali ewlenin tal-effikaċja** | **Grupp A**  (Atezolizumab + carboplatin + etoposide) | | **Grupp B**  (Plaċebo + carboplatin + etoposide) |
| --- | --- | --- | --- |
| ***Punti finali koprimarji*** |  | |  |
| ***Analiżi ta’ OS\**** | n=201 | | n=202 |
| Nru ta’ mwiet (%) | 142 (70.6%) | | 160 (79.2%) |
| Żmien medjan għall-avvenimenti (xhur) | 12.3 | | 10.3 |
| CI ta’ 95% | (10.8, 15.8) | | (9.3, 11.3) |
| Proporzjon ta’ periklu stratifikat‡ (CI ta’ 95%) | 0.76 (0.60, 0.95) | | |
| valur p | 0.0154\*\*\* | | |
| OS ta’ 12‑il xahar (%) | 51.9 | | 39.0 |
| ***PFS stmata mill-investigatur (RECIST v1.1*) \*\*** | n=201 | | n=202 |
| Nru ta’ avvenimenti (%) | 171 (85.1%) | | 189 (93.6%) |
| Tul medjan ta’ PFS (xhur) | 5.2 | | 4.3 |
| CI ta’ 95% | (4.4, 5.6) | | (4.2, 4.5) |
| Proporzjon ta’ periklu stratifikat‡ (CI ta’ 95%) | 0.77 (0.62, 0.96) | | |
| valur p | 0.0170 | | |
| PFS ta’ 6 xhur (%)  PFS ta’ 12‑il xahar (%) | 30.9  12.6 | 22.4  5.4 | |
| ***Punti finali oħra*** |  | |  |
| ***ORR stmata mill-investigatur (RECIST 1.1) \*\* ^*** | n=201 | | n=202 |
| Nru ta’ persuni li rrispondew (%) | 121 (60.2%) | | 130 (64.4%) |
| CI ta’ 95% | (53.1, 67.0) | | (57.3, 71.0) |
| Nru b’rispons komplet (%) | 5 (2.5%) | | 2 (1.0%) |
| Nru b’rispons parzjali (%) | 116 (57.7%) | | 128 (63.4%) |
| ***DOR stmat mill-investigatur (RECIST 1.1) \*\* ^*** | n =121 | | n = 130 |
| Medjan f’xhur | 4.2 | | 3.9 |
| CI ta’ 95% | (4.1, 4.5) | | (3.1, 4.2) |

PFS=*progression-free survival* (sopravivenza mingħajr progressjoni); RECIST=*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* (Kriterji ta’ Evalwazzjoni tar-Rispons f’Tumuri Solidi) v1.1.; CI=*confidence interval* (intervall ta’ kunfidenza); ORR=*objective response rate* (rata ta’ rispons oġġettiv); DOR=*duration of response* (tul tar-rispons); OS=*overall survival* (sopravivenza globali)

‡ Stratifikat skont is-sess u l-istat ta’ eżekuzzjoni ta’ ECOG

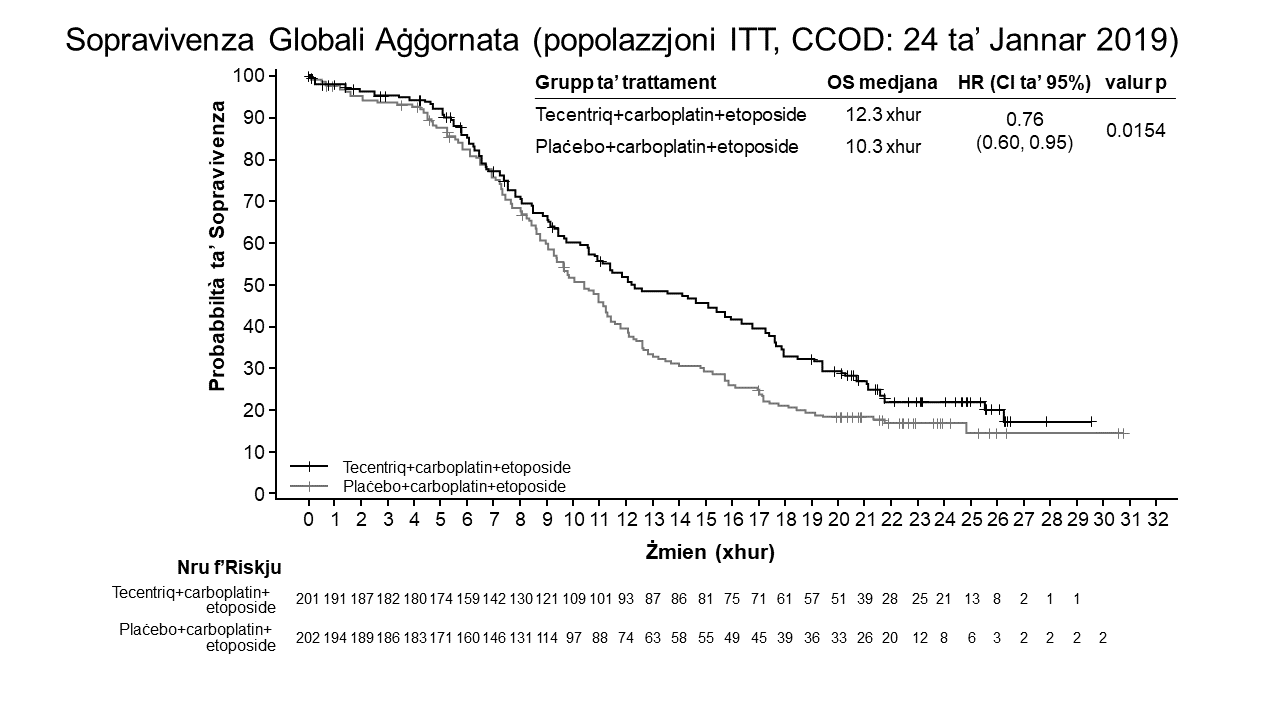
\* Analiżi finali esploratorja ta’ OS fiż-żmien tal-waqfien kliniku fl-24 ta’ Jannar 2019

\*\* Analiżi ta’ PFS, ORR u DOR fiż-żmien tal-waqfien kliniku fl-24 ta’ April 2018

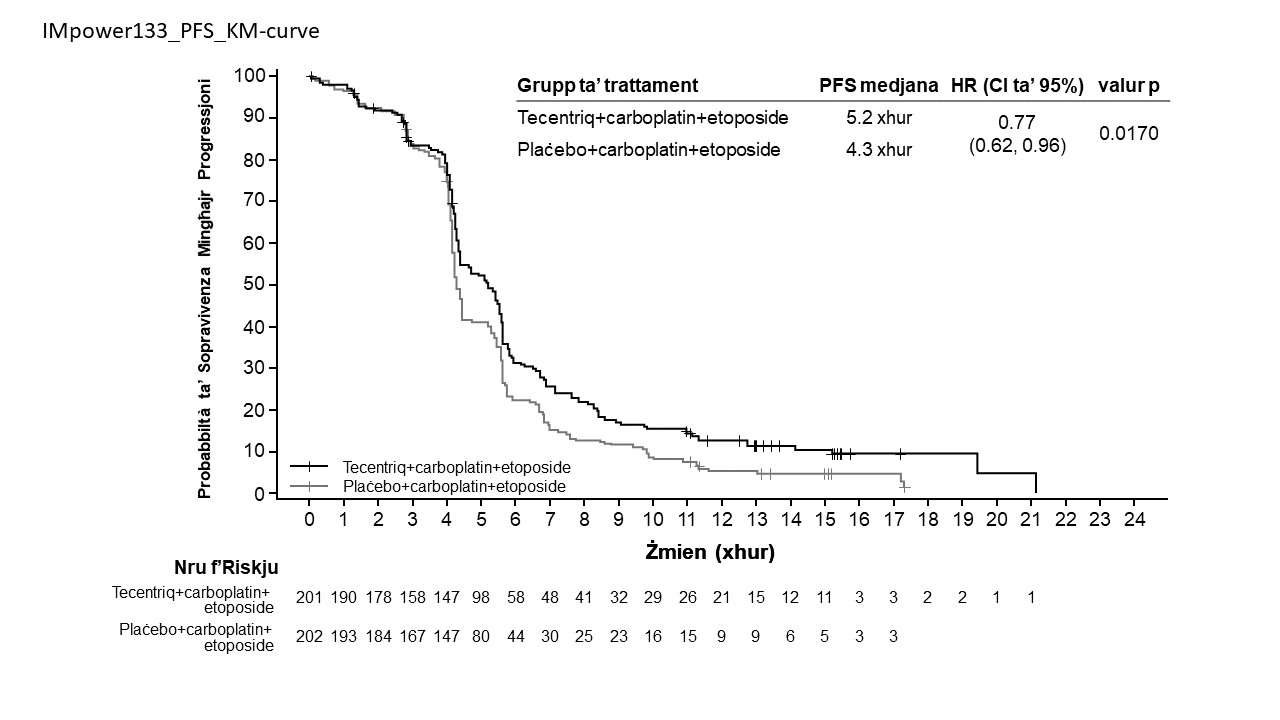
\*\*\* Għal skopijiet deskrittivi biss

^ ORR u DOR ikkonfermati huma punti finali esploratorji

**Figura 17: Kurva Kaplan-Meier għal sopravivenza globali (IMpower133)**



**Figura 18: Kurva Kaplan-Meier għal sopravivenza mingħajr progressjoni (IMpower133)**



*Kanċer tas-sider triple-negative*

*IMpassion130 (WO29522): Prova randomised ta’ fażi III f’pazjenti b’TNBC avvanzat lokalment jew metastatiku li fil-passat ma ġewx ittrattati għal mard metastatiku*

Studju ta’ fażi III, *double-blind*, b’żewġ gruppi, b’aktar minn ċentru wieħed, internazzjonali, *randomised* u kkontrollat bil-plaċebo, IMpassion130, twettaq biex jiġu evalwati l-effikaċja u s-sigurtà ta’ atezolizumab flimkien ma’ nab-paclitaxel, f’pazjenti b’TNBC avvanzat lokalment jew metastatiku li ma jistax jitneħħa permezz ta’ kirurġija li ma rċevewx kimoterapija qabel għal marda metastatika. Il-pazjenti kellhom ikunu eliġibbli għal taxane bħala monoterapija (jiġifieri nuqqas ta’ progressjoni klinika mgħaġġla, metastasi fil-vixxri ta’ periklu għall-ħajja, jew ħtieġa ta’ kontroll rapidu tas-sintomi u/jew tal-marda) u kienu esklużi jekk kienu rċevew kimoterapija qabel fl-ambjent neoawżiljarju jew awżiljarju fl-aħħar 12‑il xahar, kellhom passat ta’ mard awtoimmuni; għoti ta’ vaċċin ħaj u attenwat fi żmien 4 ġimgħat qabel ir-*randomisation*, għoti ta’ sustanzi immunostimulatorji sistemiċi fi żmien 4 ġimgħat jew prodotti mediċinali immunosoppressivi sistemiċi fi żmien ġimagħtejn qabel ir-*randomisation*; metastasi fil-moħħ mhux ittrattata, sintomatika jew dipendenti fuq il-kortikosterojdi. Valutazzjonijiet tat-tumur twettqu kull 8 ġimgħat (± 1 ġimgħa) għall-ewwel 12‑il xahar wara ċ-Ċiklu 1, il-jum 1 u kull 12‑il ġimgħa (± 1 ġimgħa) wara dan.

Total ta’ 902 pazjenti kienu rreġistrati u stratifikati skont il-preżenza ta’ metastasi fil-fwied, trattament b’taxane minn qabel, u skont l-istat ta’ espressjoni ta’ PD-L1 f’ċelluli immuni (IC – *immune cells*) li jinfiltraw it-tumur (ċelluli immuni [IC] imtebba’ b’PD-L1 li jinfiltraw it-tumur < 1% tal-erja tat-tumur vs. ≥ 1% tal-erja tat-tumur) evalwati permezz tal-Analiżi VENTANA PD-L1 (SP142).

Il-pazjenti kienu *randomised* biex jirċievu atezolizumab 840 mg jew plaċebo permezz ta’ infużjonijiet fil-vini fil-jiem 1 u 15 ta’ kull ċiklu ta’ 28 jum, flimkien ma’ nab-paclitaxel (100 mg/m2) mogħti permezz ta’ infużjoni fil-vini fil-jiem 1, 8 u 15 ta’ kull ċiklu ta’ 28 jum. Il-pazjenti rċevew trattament sal-progressjoni radjugrafika tal-marda skont RECIST v1.1, jew sa tossiċità mhux aċċettabbli. It-trattament b’atezolizumab seta’ jitkompla meta nab-paclitaxel twaqqaf minħabba tossiċità mhux aċċettabbli. In-numru medjan ta’ ċikli ta’ trattament kien ta’ 7 għal atezolizumab u ta’ 6 għal nab‑paclitaxel f’kull grupp ta’ trattament.

Il-karatteristiċi demografiċi u tal-marda fil-linja bażi tal-popolazzjoni tal-istudju kienu bbilanċjati tajjeb bejn il-gruppi ta’ trattament. Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti kienu nisa (99.6%), 67.5% kienu bojod u 17.8% Asjatiċi. L-età medjana kienet ta’ 55 sena (medda: 20-86). L-istat ta’ eżekuzzjoni ta’ ECOG fil-linja bażi kien ta’ 0 (58.4%) jew 1 (41.3%). B’mod globali, 41% tal-pazjenti rreġistrati kellhom espressjoni ta’ PD-L1 ta’ ≥ 1%, 27% kellhom metastasi fil-fwied u 7% kellhom metastasi asintomatika fil-moħħ fil-linja bażi. Madwar nofs il-pazjenti kienu rċevew taxane (51%) jew anthracycline (54%) fl-ambjent (neo)awżiljarju. Id-demografika tal-pazjenti u l-marda tat-tumur fil-linja bażi f’pazjenti b’espressjoni ta’ PD-L1 ta’ ≥ 1% ġeneralment kienu rappreżentattivi tal-popolazzjoni usa’ tal-istudju.

Il-punti finali koprimarji tal-effikaċja kienu jinkludu sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS - *progression free survival*) evalwata mill-investigatur fil-popolazzjoni ITT u f’pazjenti b’espressjoni ta’ PD-L1 ta’ ≥ 1% skont RECIST v1.1 kif ukoll sopravivenza globali (OS - *overall survival*) fil-popolazzjoni ITT u f’pazjenti b’espressjoni ta’ PD-L1 ta’ ≥ 1%. Il-punti finali sekondarji tal-effikaċja kienu jinkludu rata ta’ rispons oġġettiv (ORR - *objective response rate*) u tul tar-rispons (DOR - *duration of response*) skont RECIST v1.1.

Ir-riżultati ta’ PFS, ORR u DOR ta’ IMpassion130 għal pazjenti b’espressjoni ta’ PD-L1 ta’ ≥ 1% fiż-żmien tal-analiżi finali għal PFS b’segwitu medjan tas-sopravivenza ta’ 13‑il xahar huma mogħtija fil-qosor fit-Tabella 20 b’kurvi Kaplan-Meier għal PFS fil-Figura 19. Il-pazjenti b’espressjoni ta’ PD-L1 ta’ < 1% ma wrewx PFS imtejba meta atezolizumab żdied ma’ nab-paclitaxel (HR ta’ 0.94, CI ta’ 95% 0.78, 1.13).

L-analiżi finali ta’ OS twettqet f’pazjenti b’espressjoni ta’ PD-L1 ta’ ≥ 1% b’segwitu medjan ta’ 19.12‑il xahar. Ir-riżultati tal-OS huma ppreżentati fit-Tabella 20 u l-kurvi Kaplan-Meier fil-Figura 20. Il-pazjenti b’espressjoni ta’ PD-L1 ta’ < 1% ma wrewx OS imtejba meta atezolizumab żdied ma’ nab‑paclitaxel (HR ta’ 1.02, CI ta’ 95% 0.84, 1.24).

Twettqu analiżi esploratorji tas-sottogrupp f’pazjenti b’espressjoni ta’ PD-L1 ta’ ≥ 1%, li esploraw trattament (neo)awżiljarju minn qabel, mutazzjoni BRCA1/2 u metastasi asintomatika fil-moħħ fil-linja bażi.

F’pazjenti li rċevew trattament (neo)awżiljarju minn qabel (n=242), il-proporzjon ta’ periklu għal PFS primarja (finali) kien ta’ 0.79 u 0.77 għal OS finali filwaqt li f’pazjenti li ma kinux irċevew trattament (neo)awżiljarju minn qabel (n=127), il-proporzjon ta’ periklu għal PFS primarja (finali) kien ta’ 0.44 u 0.54 għal OS finali.

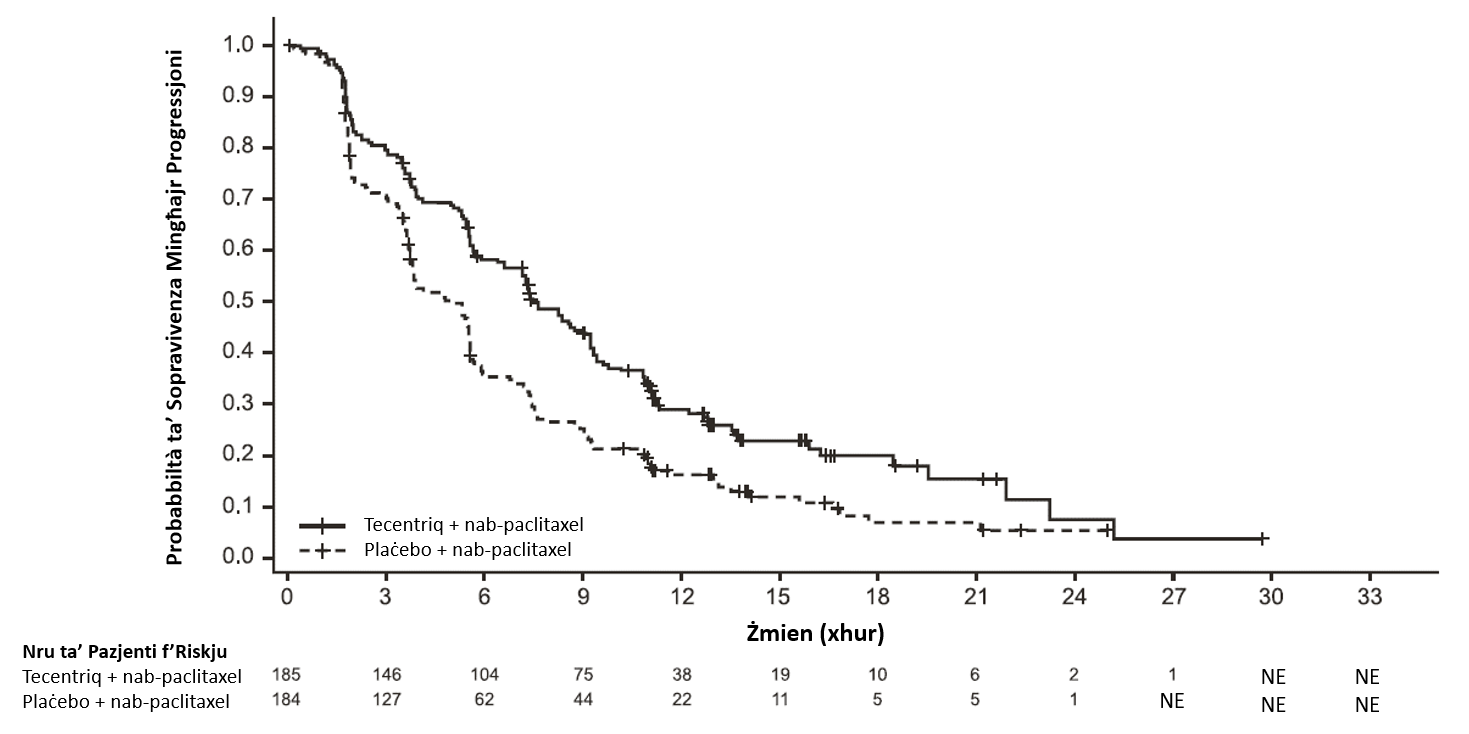
Fl-istudju IMpassion130, minn 614‑il pazjent ittestjati, 89 (15%) kellhom mutazzjonijiet BRCA1/2 patoġeniċi. Mis-sottogrupp b’PD-L1+/mutazzjoni ta’ BRCA1/2, 19‑il pazjent irċevew atezolizumab flimkien ma’ nab-paclitaxel u 26 plaċebo flimkien ma’ nab-paclitaxel. Abbażi tal-analiżi esploratorja u meta jitqies id-daqs żgħir tal-kampjun, il-preżenza tal-mutazzjoni BRCA1/2 ma tidhirx li għandha impatt fuq il-benefiċċju kliniku tal-PFS ta’ atezolizumab u nab-paclitaxel.

Ma kienx hemm evidenza ta’ effikaċja f’pazjenti b’metastasi asintomatika fil-moħħ fil-linja bażi, għalkemm in-numru ta’ pazjenti ttrattati kien żgħir; il-PFS medjana kienet ta’ 2.2 xhur fil-grupp ta’ atezolizumab flimkien ma’ nab-paclitaxel (n=15) meta mqabbla ma’ 5.6 xhur fil-grupp ta’ plaċebo flimkien ma’ nab-paclitaxel (n=11) (HR 1.40; CI ta’ 95% 0.57, 3.44).

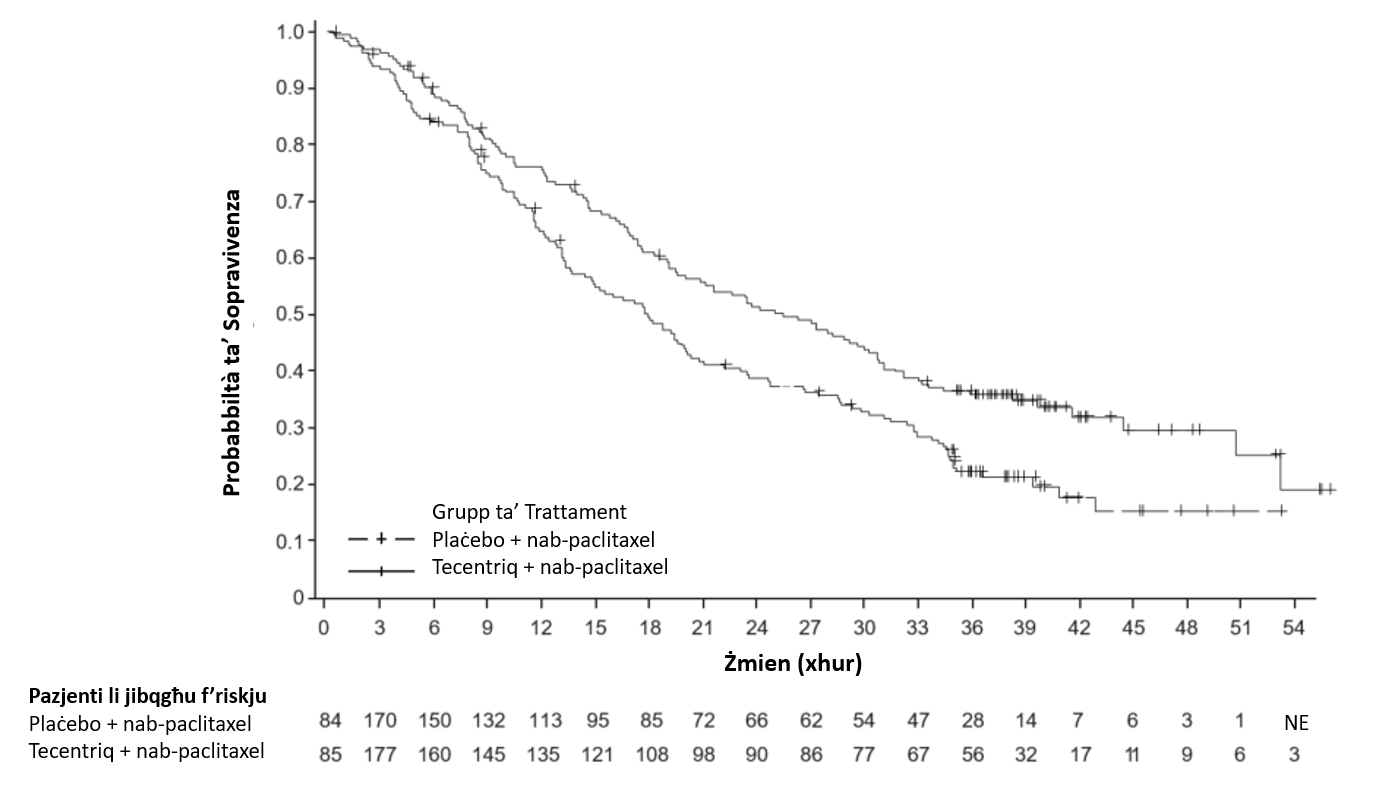
**Tabella 20 - Sommarju tal-effikaċja f’pazjenti b’espressjoni ta’ PD-L1 ta’ ≥ 1% (IMpassion130)**

| **Punti finali ewlenin tal-effikaċja** | **Atezolizumab + nab-paclitaxel** | **Plaċebo + nab-paclitaxel** | |
| --- | --- | --- | --- |
| ***Punti finali primarji tal-effikaċja*** | n=185 | n=184 | |
| **PFS stmata mill-investigatur (RECIST v1.1) – Analiżi primarja3** | | | |
| Nru ta’ avvenimenti (%) | 138 (74.6%) | 157 (85.3%) | |
| Tul medjan ta’ PFS (xhur) | 7.5 | 5.0 | |
| CI ta’ 95% | (6.7, 9.2) | (3.8, 5.6) | |
| Proporzjon ta’ periklu stratifikat‡ (CI ta’ 95%) | 0.62 (0.49, 0.78) | | |
| valur p1 | < 0.0001 | | |
| PFS ta’ 12‑il xahar (%) | 29.1 | | 16.4 |
| **PFS stmata mill-investigatur (RECIST v1.1) – Analiżi esploratorja aġġornata4** | | | |
| Nru ta’ avvenimenti (%) | 149 (80.5%) | 163 (88.6%) | |
| Tul medjan ta’ PFS (xhur) | 7.5 | 5.3 | |
| CI ta’ 95% | (6.7, 9.2) | (3.8, 5.6) | |
| Proporzjon ta’ periklu stratifikat‡ (CI ta’ 95%) | 0.63 (0.50-0.80) | | |
| valur p1 | < 0.0001 | | |
| PFS ta’ 12‑il xahar (%) | 30.3 | | 17.3 |
| **OS 1,2,5** |  |  | |
| Nru ta’ mwiet (%) | 120 (64.9%) | 139 (75.5%) | |
| Żmien medjan sal-avvenimenti (xhur) | 25.4 | 17.9 | |
| CI ta’ 95% | (19.6, 30.7) | (13.6, 20.3) | |
| Proporzjon ta’ periklu stratifikat‡ (CI ta’ 95%) | 0.67 (0.53, 0.86) | | |
| ***Punti finali sekondarji u esploratorji*** | | | |
| **ORR stmata mill-investigatur (RECIST 1.1)3** | n=185 | n=183 | |
| Nru ta’ persuni li rrispondew (%) | 109 (58.9%) | 78 (42.6%) | |
| CI ta’ 95% | (51.5, 66.1) | (35.4, 50.1) | |
| Nru ta’ rispons komplet (%) | 19 (10.3%) | 2 (1.1%) | |
| Nru ta’ rispons parzjali (%) | 90 (48.6%) | 76 (41.5%) | |
| Nru ta’ marda stabbli | 38 (20.5%) | 49 (26.8%) | |
| **DOR stmat mill-investigatur3** | n=109 | n=78 | |
| Medjan f’xhur | 8.5 | 5.5 | |
| CI ta’ 95% | (7.3, 9.7) | (3.7, 7.1) | |
| 1. Ibbażat fuq test log-rank stratifikat. 2. Paraguni tal-OS bejn gruppi ta’ trattament f’pazjenti b’espressjoni ta’ PD-L1 ta’ ≥ 1% ma kinux ittestjati formalment, skont il-ġerarkija tal-analiżi speċifikata minn qabel. 3. Skont analiżi finali għal PFS, ORR, DOR u l-ewwel analiżi *interim* għal OS fiż-żmien tal-waqfien kliniku fis-17 ta’ April 2018 4. Skont analiżi esploratorja għal PFS fiż-żmien tal-waqfien kliniku fit-2 ta’ Jannar 2019 5. Skont analiżi finali għal OS fiż-żmien tal-waqfien kliniku fl-14 ta’ April 2020   ‡ Stratifikat skont il-preżenza ta’ metastasi fil-fwied, u skont trattament b’taxane minn qabel.  PFS=*progression-free survival* (sopravivenza mingħajr progressjoni); RECIST=*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* (Kriterji ta’ Evalwazzjoni tar-Rispons f’Tumuri Solidi ) v1.1.; CI=*confidence interval* (intervall ta’ kunfidenza); ORR=*objective response rate* (rata ta’ rispons oġġettiv); DOR=*duration of response* (tul tar-rispons); OS=*overall survival* (sopravivenza globali), NE=*not estimable* (ma jistax jiġi stmat) | | | |

**Figura 19: Kurva Kaplan-Meier għas-sopravivenza mingħajr progressjoni f’pazjenti b’espressjoni ta’ PD-L1 ta’ ≥ 1% (IMpassion130)**

****

**Figura 20: Kurva Kaplan-Meier għas-sopravivenza globali f’pazjenti b’espressjoni ta’ PD-L1 ta’ ≥ 1% (IMpassion130)**

****

Iż-żmien sa deterjorament (tnaqqis sostnut ta’ ≥ 10 punti mill-punteġġ fil-linja bażi) tal-istat tas-saħħa globali/kwalità tal-ħajja relatata mas-saħħa rrappurtati mill-pazjenti kif imkejla mill-EORTC QLQ‑C30 kien simili f’kull grupp ta’ trattament u dan jindika li l-pazjenti kollha żammew l-HRQoL fil-linja bażi tagħhom għal tul ta’ żmien komparabbli.

*Karċinoma epatoċellulari*

*IMbrave150 (YO40245): Prova randomised ta’ fażi III f’pazjenti b’HCC li ma tistax titneħħa permezz ta’ kirurġija li ma rċevewx terapija sistemika fil-passat, flimkien ma’ bevacizumab*

Twettaq studju ta’ fażi III, randomised, b’aktar minn ċentru wieħed, internazzjonali u open-label, IMbrave150, biex jiġu evalwati l-effikaċja u s-sigurtà ta’ atezolizumab flimkien ma’ bevacizumab, f’pazjenti b’HCC avvanzata lokalment jew metastatika u/jew li ma tistax titneħħa pemezz ta’ kirurġija, li ma rċevewx trattament sistemiku fil-passat. Total ta’ 501 pazjent kienu randomised (2:1) biex jirċievu atezolizumab (1 200 mg) u 15 mg/kg bw ta’ bevacizumab kull 3 ġimgħat mogħtija permezz ta’ infużjoni fil-vini, jew sorafenib 400 mg mill-ħalq darbtejn kuljum. Ir-randomisation kienet stratifikata skont ir-reġjun ġeografiku, l-invażjoni makrovaskulari u/jew il-firxa ekstraepatika, α‑fetoprotein (AFP) fil-linja bażi u l-istat ta’ eżekuzzjoni ta’ ECOG. Il-pazjenti fiż-żewġ gruppi rċevew trattament sat-telf tal-benefiċċju kliniku, jew sa tossiċità mhux aċċettabbli. Il-pazjenti setgħu jwaqqfu atezolizumab jew bevacizumab (eż. minħabba avvenimenti avversi) u jkomplu fuq terapija b’sustanza waħda sat-telf tal-benefiċċju kliniku jew sa tossiċità mhux aċċettabbli assoċjata mas-sustanza l-waħda.

L-istudju rreġistra adulti li l-marda tagħhom ma rrispondietx għal jew kellha progressjoni wara terapiji kirurġiċi u/jew lokoreġjonali, kienu Child-Pugh A, ECOG 0/1, u li ma kinux irċevew trattament sistemiku fil-passat. Il-fsada (inklużi avvenimenti fatali) hija reazzjoni avversa magħrufa b’bevacizumab u l-fsada fl-apparat gastrointestinali ta’ fuq hija komplikazzjoni komuni u ta’ periklu għall-ħajja f’pazjenti b’HCC. Għalhekk, il-pazjenti kienu meħtieġa li jiġu evalwati għall-preżenza ta’ variċi fis-6 xhur ta’ qabel it-trattament, u kienu esklużi jekk kellhom fsada mill-variċi fis-6 xhur ta’ qabel it-trattament, variċi bi fsada jew b’riskju għoli ta’ fsada mhux ittrattati jew mhux ittrattati kompletament. Għall-pazjenti b’epatite B attiva, HBV DNA < 500 IU/mL kienet meħtieġa fit-28 jum qabel il-bidu tat-trattament tal-istudju, u trattament standard kontra HBV għal mill-inqas 14‑il jum qabel id-dħul fl-istudju u għal matul l-istudju kollu.

Il-pazjenti kienu esklużi wkoll jekk kellhom axxite moderata jew severa; storja ta’ enċefalopatija epatika; HCC fibrolamellari magħrufa; HCC sarkomatojde, kolanġjokarċinoma u HCC imħallta; koinfezzjoni attiva b’HBV u HCV; storja ta’ mard awtoimmuni, għoti ta’ vaċċin ħaj u attenwat fi żmien 4 ġimgħat qabel ir-randomisation; għoti ta’ sustanzi immunostimulatorji sistemiċi fi żmien 4 ġimgħat jew prodotti mediċinali immunosoppressivi sistemiċi fi żmien ġimagħtejn qabel ir-randomisation; metastasi fil-moħħ mhux ittrattata jew dipendenti mill-kortikosterjodi. Valutazzjonijiet tat-tumur twettqu kull 6 ġimgħat għall-ewwel 54 ġimgħa wara Ċiklu 1, Jum 1 u mbagħad kull 9 ġimgħat wara dan.

Il-karatteristiċi demografiċi u tal-marda fil-linja bażi tal-popolazzjoni tal-istudju kienu bbilanċjati tajjeb bejn il-gruppi ta’ trattament. L-età medjana kienet ta’ 65 sena (medda: 26 sa 88 sena) u 83% kienu rġiel. Il-maġġoranza tal-pazjenti kienu Asjatiċi (57%) u bojod (35%). 40% kienu mill-Asja (minbarra l-Ġappun), filwaqt li 60% kienu mill-kumplament tad-dinja. Madwar 75% tal-pazjenti kellhom invażjoni makrovaskulari u/jew firxa ekstraepatika u 37% kellhom AFP fil-linja bażi ta’ ≥ 400 ng/mL. L-istat ta’ eżekuzzjoni ta’ ECOG fil-linja bażi kien ta’ 0 (62%) jew 1 (38%). Il-fatturi ta’ riskju primarji għall-iżvilupp ta’ HCC kienu infezzjoni bil-virus tal-Epatite B fi 48% tal-pazjenti, infezzjoni bil-virus tal-Epatite Ċ fi 22% tal-pazjenti, u marda mhux virali f’31% tal-pazjenti. HCC kienet ikkategorizzata bħala stadju Ċ tal-Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) fi 82% tal-pazjenti, stadju B f’16% tal-pazjenti, u stadju A fi 3% tal-pazjenti.

Il-punti finali koprimarji tal-effikaċja kienu OS u PFS stmata minn IRF skont RECIST v1.1. Fiż-żmien tal-analiżi primarja, il-pazjenti kellhom żmien medjan ta’ segwitu tas-sopravivenza ta’ 8.6 xhur. Id-*data* wriet titjib statistikament sinifikanti f’OS u PFS kif stmata minn IRF skont RECIST v1.1 b’atezolizumab + bevacizumab meta mqabbel ma’ sorafenib. Ġie osservat ukoll titjib statistikament sinifikanti fir-rata ta’ rispons oġġettiv (ORR - *objective response rate*) ikkonfermata minn IRF skont RECIST v1.1 u RECIST immodifikati (mRECIST) għal HCC. Ir-riżultati ewlenin tal-effikaċja mill-analiżi primarja huma miġbura fil-qosor fit-Tabella 21.

Twettqet analiżi deskrittiva aġġornata tal-effikaċja bi żmien medjan ta’ segwitu tas-sopravivenza ta’ 15.6 xhur. L-OS medjana kienet ta’ 19.2 xhur (CI ta’ 95%: 17.0, 23.7) fil-grupp ta’ atezolizumab + bevacizumab kontra 13.4 xhur (CI ta’ 95%: 11.4, 16.9) fil-grupp ta’ sorafenib b’HR ta’ 0.66 (CI ta’ 95%: 0.52, 0.85). Il-PFS medjana permezz ta’ valutazzjoni minn IRF skont RECIST v1.1 kienet ta’ 6.9 xhur (CI ta’ 95%: 5.8, 8.6) fil-grupp ta’ atezolizumab + bevacizumab kontra 4.3 xhur (CI ta’ 95%: 4.0, 5.6) fil-grupp ta’ sorafenib b’HR ta’ 0.65 (CI ta’ 95%: 0.53, 0.81).

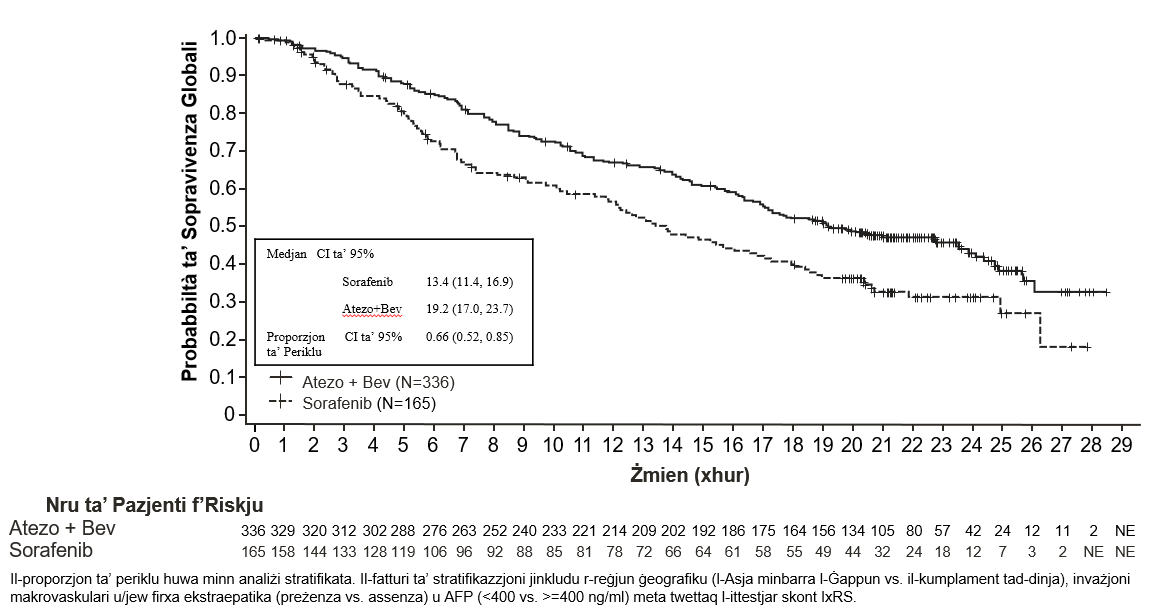
L-ORR stmata minn IRF skont RECIST v1.1 kienet ta’ 29.8% (CI ta’ 95%: 24.8, 35.0) fil-grupp ta’ atezolizumab + bevacizumab u ta’ 11.3% (CI ta’ 95%: 6.9, 17.3) fil-grupp ta’ sorafenib. It-tul medjan ta’ rispons (DOR - *duration of response*) permezz ta’ valutazzjoni minn IRF skont RECIST v1.1 f’persuni kkonfermati li rrispondew kien ta’ 18.1 xhur (CI ta’ 95%: 14.6, NE) fil-grupp ta’ atezolizumab + bevacizumab meta mqabbel ma’ 14.9 xhur (CI ta’ 95%: 4.9, 17.0) fil-grupp ta’ sorafenib.

Il-kurvi Kaplan-Meier għal OS (analiżi aġġornata) u PFS (analiżi primarja) huma ppreżentati fil-Figuri 21 u 22, rispettivament.

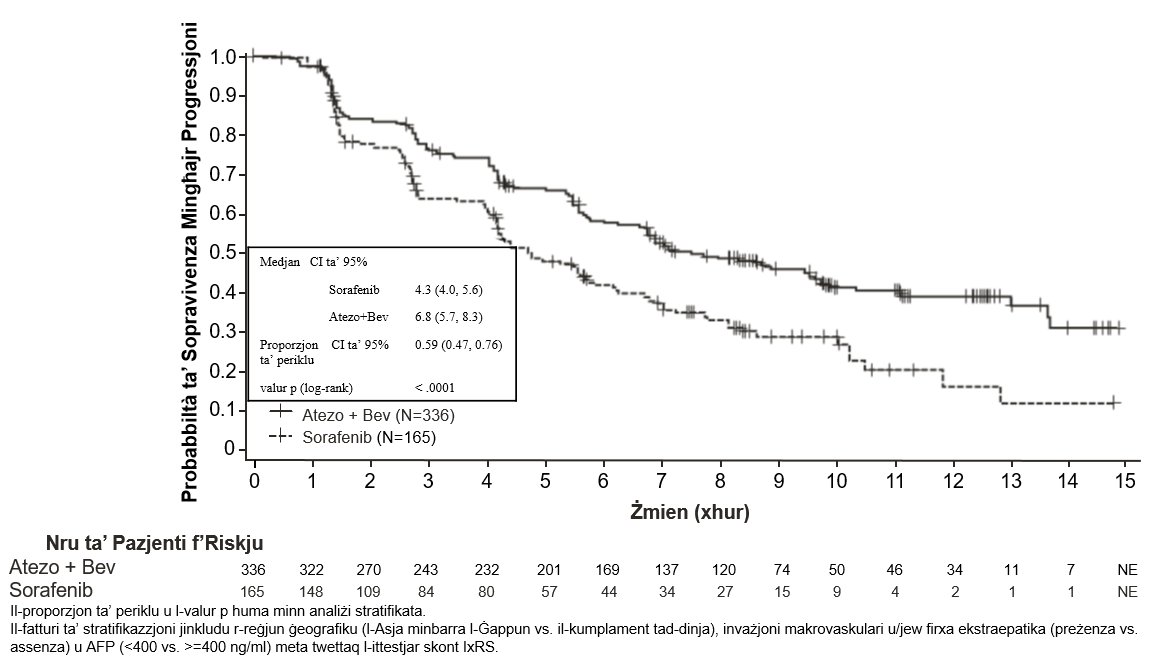
**Tabella 21: Sommarju tal-effikaċja (analiżi primarja ta’ IMbrave150)**

| **Punti finali ewlenin tal-effikaċja** | **Atezolizumab + Bevacizumab** | **Sorafenib** |
| --- | --- | --- |
| **OS** | n=336 | n=165 |
| Nru ta’ mwiet (%) | 96 (28.6%) | 65 (39.4%) |
| Żmien medjan sa avveniment (xhur) | NE | 13.2 |
| CI ta’ 95% | (NE, NE) | (10.4, NE) |
| Proporzjon ta’ periklu stratifikat‡ (CI ta’ 95%) | 0.58 (0.42, 0.79) | |
| valur p1 | 0.0006 | |
| OS ta’ 6 xhur (%) | 84.8% | 72.3% |
| **PFS stmata minn IRF, RECIST 1.1** | n=336 | n=165 |
| Nru ta’ avvenimenti (%) | 197 (58.6%) | 109 (66.1%) |
| Tul ta’ żmien medjan ta’ PFS (xhur) | 6.8 | 4.3 |
| CI ta’ 95% | (5.8, 8.3) | (4.0, 5.6) |
| Proporzjon ta’ periklu stratifikat‡ (CI ta’ 95%) | 0.59 (0.47, 0.76) | |
| valur p1 | <0.0001 | |
| PFS ta’ 6 xhur | 54.5% | 37.2% |
| **ORR stmata minn IRF, RECIST 1.1** | n=326 | n=159 |
| Nru ta’ persuni kkonfermati li rrispondew (%) | 89 (27.3%) | 19 (11.9%) |
| CI ta’ 95% | (22.5, 32.5) | (7.4, 18.0) |
| valur p2 | <0.0001 | |
| Nru ta’ risponsi kompluti (%) | 18 (5.5%) | 0 |
| Nru ta’ risponsi parzjali (%) | 71 (21.8%) | 19 (11.9%) |
| Nru ta’ marda stabbli (%) | 151 (46.3%) | 69 (43.4%) |
| **DOR stmat minn IRF, RECIST 1.1** | n=89 | n=19 |
| Medjan f’xhur | NE | 6.3 |
| CI ta’ 95% | (NE, NE) | (4.7, NE) |
| Medda (xhur) | (1.3+, 13.4+) | (1.4+, 9.1+) |
| **ORR stmata minn IRF, HCC mRECIST** | n=325 | n=158 |
| Nru ta’ persuni kkonfermati li rrispondew (%) | 108 (33.2%) | 21 (13.3%) |
| CI ta’ 95% | (28.1, 38.6) | (8.4, 19.6) |
| valur p2 | <0.0001 | |
| Nru ta’ risponsi kompluti (%) | 33 (10.2%) | 3 (1.9%) |
| Nru ta’ risponsi parzjali (%) | 75 (23.1%) | 18 (11.4%) |
| Nru ta’ marda stabbli (%) | 127 (39.1%) | 66 (41.8%) |
| **DOR stmat minn IRF, HCC mRECIST** | n=108 | n=21 |
| Medjan f’xhur | NE | 6.3 |
| CI ta’ 95% | (NE, NE) | (4.9, NE) |
| Medda (xhur) | (1.3+, 13.4+) | (1.4+, 9.1+) |
| ‡ Stratifikat skont ir-reġjun ġeografiku (l-Asja minbarra l-Ġappun vs. il-kumplament tad-dinja), invażjoni makrovaskulari u/jew firxa ekstraepatika (preżenza vs. assenza), u AFP fil-linja bażi (<400 vs. ≥400 ng/mL)  1. Abbażi ta’ test log-rank stratifikat fuq żewġ naħat  2. Valuri p nominali abbażi ta’ test Cochran-Mantel-Haenszel fuq żewġ naħat  + Jindika valur iċċensurat  PFS=progression-free survival (*sopravivenza mingħajr progressjoni*); RECIST=Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (*Kriterji ta’ Evalwazzjoni tar-Rispons f’Tumuri Solidi*) v1.1; HCC mRECIST = Modified RECIST Assessment for Hepatocellular Carcinoma (*Valutazzjoni skont RECIST Immodifikata għal Karċinoma Epatoċellulari*); CI=confidence interval (*intervall ta’ kunfidenza*); ORR=objective response rate (*rata ta’ rispons oġġettiv*); DOR=duration of response (*tul tar-rispons*); OS=overall survival (*sopravivenza globali*); NE=not estimable (*ma jistax jiġi stmat*) | | |

**Figura 21: Kurva Kaplan-Meier għal OS fil-popolazzjoni ITT (analiżi aġġornata ta’ IMbrave150)**



**Figura 22: Kurva Kaplan‑Meier għal IRF-PFS skont RECIST v1.1 fil-popolazzjoni ITT (analiżi primarja ta’ IMbrave150)**



Effikaċja fl-anzjani

Ma ġiet osservata l-ebda differenza globali fl-effikaċja bejn pazjenti b’età ta’ ≥ 65 sena u pazjenti iżgħar li kienu qed jirċievu atezolizumab bħala monoterapija. Fl-istudju IMpower150, età ta’ ≥ 65 kienet assoċjata ma’ tnaqqis fl-effett ta’ atezolizumab f’pazjenti li kienu qed jirċievu atezolizumab flimkien ma’ carboplatin u paclitaxel.

Fl-istudji IMpower150, IMpower133 u IMpower110, id-*data* għall-pazjenti b’età ta’ ≥ 75 sena hija wisq limitata biex jinsiltu konklużjonijiet dwar din il-popolazzjoni.

Popolazzjoni pedjatrika

Twettaq studju ta’ fażi bikrija, b’aktar minn ċentru wieħed u *open‑label* f’pazjenti pedjatriċi (< 18‑il sena, n=69) u żgħażagħ (18-30 sena, n=18) b’tumuri solidi li reġgħu ħarġu jew progressivi kif ukoll b’limfoma ta’ Hodgkin u mhux ta’ Hodgkin, sabiex jiġu evalwati s-sigurtà u l-farmakokinetika ta’ atezolizumab. Il-pazjenti kienu ttrattati bi 15 mg/kg bw ta’ atezolizumab fil-vini kull 3 ġimgħat (ara sezzjoni 5.2).

**5.2** **Tagħrif farmakokinetiku**

Esponiment għal atezolizumab żdied b’mod proporzjonali mad-doża fuq il-firxa tad-doża minn 1 mg/kg bw sa 20 mg/kg bw inkluż id-doża fissa ta’ 1 200 mg mogħtija kull 3 ġimgħat. Analiżi tal-popolazzjoni li kienet tinkludi 472 pazjent iddeskriviet il-farmakokinetika ta’ atezolizumab għall-firxa tad-doża: 1 sa 20 mg/kg bw b’mudell b’dispożizzjoni lineari b’żewġ kompartimenti b’eliminazzjoni tal-ewwel ordni. Il-proprjetajiet farmakokinetiċi ta’ 840 mg atezolizumab fil-vini mogħtija kull ġimagħtejn, 1 200 mg mogħtija kull 3 ġimgħat, u 1 680 mg mogħtija kull 4 ġimgħat huma l-istess; huma mistennija li jintlaħqu esponimenti totali komparabbli b’dawn it-tliet korsijiet ta’ dożaġġ. Analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni tissuġġerixxi li stat fiss jintlaħaq wara 6 sa 9 ġimgħat ta’ dożaġġ multiplu. L-akkumulazzjoni sistemika fl-erja taħt il-kurva, il-konċentrazzjoni massima u l-konċentrazzjoni l-aktar baxxa kienu 1.91, 1.46 u 2.75 darba, rispettivament.

Assorbiment

Atezolizumab jingħata bħala infużjoni fil-vini.

Distribuzzjoni

Analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni tindika li l-volum ta’ distribuzzjoni tal-kompartiment ċentrali huwa 3.28 L u l-volum fi stat fiss huwa 6.91 L fil-pazjent tipiku.

Bijotrasformazzjoni

Il-metaboliżmu ta’ atezolizumab ma ġiex studjat b’mod dirett. L-antikorpi fil-biċċa l-kbira jiġu mneħħija permezz ta’ kataboliżmu.

Eliminazzjoni

Analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni tindika li t-tneħħija ta’ atezolizumab hija 0.200 L/jum u l-half‑life tipika tal-eliminazzjoni terminali hija 27 jum.

Popolazzjonijiet speċjali

Abbażi tal-PK tal-popolazzjoni u l-analiżi dwar ir-rispons għall-esponiment, l-età (21‑89 sena), ir-reġjun, l-etniċità, l-indeboliment tal-kliewi, l-indeboliment ħafif tal-fwied, il-livell ta’ espressjoni ta’ PD‑L1, jew l-istat ta’ eżekuzzjoni ta’ ECOG m’għandhom l-ebda effett fuq il-farmakokinetika ta’ atezolizumab. Il-piż tal-ġisem, is-sess, l-istat ta’ ADA pożittiv, il-livelli ta’ albumina u l-piż tat-tumur għandhom effett statistikament sinifikanti iżda mhux klinikament rilevanti fuq il-farmakokinetika ta’ atezolizumab. Mhuwa rrakkomandat l-ebda aġġustament fid-doża.

*Anzjani*

Ma twettqux studji dedikati ta’ atezolizumab f’pazjenti anzjani. L-effett tal-età fuq il-farmakokinetika ta’ atezolizumab kien evalwat f’analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni. L-età ma kienitx identifikata bħala kovarjat sinifikanti li jinfluwenza l-farmakokinetika ta’ atezolizumab abbażi ta’ pazjenti b’firxa ta’ età ta’ 21‑89 sena (n=472), u medjan ta’ età ta’ 62 sena. Ma kinux osservati differenzi ta’ importanza klinika fil-farmakokinetika ta’ atezolizumab fost pazjenti ta’ < 65 sena (n=274), pazjenti bejn 65−75 sena (n=152) u pazjenti > 75 sena (n=46) (ara sezzjoni 4.2).

*Popolazzjoni pedjatrika*

Ir-riżultati farmakokinetiċi minn studju wieħed ta’ fażi bikrija, b’aktar minn ċentru wieħed u *open‑label* li twettaq f’pazjenti pedjatriċi (< 18‑il sena, n=69) u żgħażagħ (18-30 sena, n=18), juru li t-tneħħija u l-volum ta’ distribuzzjoni ta’ atezolizumab kienu komparabbli bejn il-pazjenti pedjatriċi li kienu qed jirċievu 15 mg/kg bw u l-pazjenti żgħażagħ li kienu qed jirċievu 1 200 mg ta’ atezolizumab kull 3 ġimgħat meta normalizzati skont il-piż tal-ġisem, bit-tendenza li l-esponiment jonqos fil-pazjenti pedjatriċi meta l-piż tal-ġisem jonqos. Dawn id-differenzi ma kinux assoċjati ma’ tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet ta’ atezolizumab taħt l-esponiment terapewtiku fil-mira. *Data* dwar tfal taħt is-sentejn hija limitata u għalhekk ma tista’ tinsilet l-ebda konklużjoni definittiva.

*Indeboliment tal-kliewi*

Ma twettqux studji dedikati ta’ atezolizumab f’pazjenti b’indeboliment tal-kliewi. Fl-analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni, ma nstabux differenzi klinikament importanti fit-tneħħija ta’ atezolizumab f’pazjenti b’indeboliment tal-kliewi ħafif (rata stmata ta’ filtrazzjoni mill-glomeruli [eGFR ‑ *estimated glomerular filtration rate*] 60 sa 89 mL/min/1.73 m2; n=208) jew, moderat (eGFR 30 sa 59 mL/min/1.73 m2; n=116) meta mqabbla ma’ pazjenti b’funzjoni normali tal-kliewi (eGFR akbar minn jew ugwali għal 90 mL/min/1.73 m2; n=140). Ftit pazjenti biss kellhom indeboliment sever tal-kliewi (eGFR 15 sa 29 mL/min/1.73 m2; n=8) (ara sezzjoni 4.2). L-effett ta’ indeboliment sever tal-kliewi fuq il-farmakokinetika ta’ atezolizumab mhux magħruf.

*Indeboliment tal-fwied*

Ma twettqux studji dedikati ta’ atezolizumab f’pazjenti b’indeboliment tal-fwied. Fl-analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni, ma kienx hemm differenzi klinikament importanti fit-tneħħija ta’ atezolizumab osservati f’pazjenti b’indeboliment ħafif tal-fwied (bilirubina ≤ ULN u AST > ULN jew bilirubina > 1.0 × sa 1.5 × ULN u kwalunkwe AST) jew b’indeboliment moderat tal-fwied (bilirubina > 1.5 sa 3x ULN u kwalunkwe AST) meta mqabbla ma’ pazjenti b’funzjoni normali tal-fwied (bilirubina ≤ ULN u AST ≤ ULN). M’hemmx *data* disponibbli f’pazjenti b’indeboliment sever tal-fwied (bilirubina > 3 X ULN u kwalunkwe AST). Indeboliment tal-fwied kien definit permezz tal-kriterji tal-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer-Grupp ta’ Ħidma għad-Disfunzjoni tal-Organi (NCI-ODWG - *National Cancer Institute-Organ Dysfunction Working Group*) ta’ disfunzjoni tal-fwied (ara sezzjoni 4.2). L-effett ta’ indeboliment sever tal-fwied (bilirubina > 3 × ULN u kwalunkwe AST) fuq il-farmakokinetika ta’ atezolizumab mhux magħruf.

**5.3** **Tagħrif ta’ qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

Riskju ta’ kanċer

Ma twettqux studji dwar ir-riskju ta’ kanċer biex jiġi stabbilit il-potenzjal karċinoġeniku ta’ atezolizumab.

Mutaġeniċità

Ma twettqux studji dwar mutaġeniċità biex jiġi stabbilit il-potenzjal mutaġeniku ta’ atezolizumab. Madankollu, antikorpi monoklonali mhumiex mistennija li jibdlu d-DNA jew kromożomi.

Fertilità

Ma twettqux studji dwar il-fertilità b’atezolizumab; madankollu, valutazzjoni ta’ organi riproduttivi ta’ xadini cynomolgus irġiel u nisa kienet inkluża fl-istudju dwar tossiċità kronika. Għoti ta’ kull ġimgħa ta’ atezolizumab lil xadini nisa b’AUC stmata ta’ madwar 6 darbiet l-AUC f’pazjenti li jirċievu d-doża rakkomandata kkawża mod ta’ ċiklu menstruwali irregolari u nuqqas ta’ corpora lutea li jkunu għadhom kif ġew iffurmati fl-ovarji li kienu riversibbli. Ma kienx hemm effett fuq l-organi riproduttivi maskili.

Teratoġeniċità

Ma twettqux studji b’atezolizumab dwar ir-riproduzzjoni jew it-teratoġeniċità fl-annimali. Studji fuq l-annimali wrew li inibizzjoni tar-rotta PD‑L1/PD‑1 tista’ twassal għal rifjut medjat mill-immunità tal-fetu li jkun qed jiżviluppa u jwassal għal mewt tal-fetu. Għoti ta’ atezolizumab jista’ jikkawża ħsara lill-fetu, inklużi mewt tal-embrijun u l-fetu.

**6.** **TAGĦRIF FARMAĊEWTIKU**

**6.1** **Lista ta’ eċċipjenti**

L‑histidine

Glacial acetic acid

Sucrose

Polysorbate 20 (E 432)

Ilma għall-injezzjonijiet

**6.2** **Inkompatibbiltajiet**

Fin-nuqqas ta’ studji ta’ kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m’għandux jitħallat ma’ prodotti mediċinali oħrajn ħlief dawk imsemmija f’sezzjoni 6.6.

**6.3** **Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

Kunjett mhux miftuħ

3 snin.

Soluzzjoni dilwita

Stabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu intweriet sa 24 siegħa f’temperatura ta’ ≤ 30 °C u sa 30 jum f’temperatura ta’ 2 °C sa 8 °C mill-ħin tal-preparazzjoni.

Mill-aspett mikrobijoloġiku, is-soluzzjoni għall-infużjoni ppreparata għandha tintuża immedjatament. Jekk ma tintużax immedjatament, il-ħinijiet u l-kondizzjonijiet ta’ ħażna waqt l-użu u qabel l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent u normalment ma jkunux ta’ aktar minn 24 siegħa f’temperatura ta’ 2 °C sa 8 °C jew 8 sigħat f’temperatura ambjentali (≤ 25 °C), sakemm id-dilwizzjoni ma tkunx saret f’kondizzjonijiet asettiċi kkontrollati u vvalidati.

**6.4** **Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Aħżen fi friġġ (2 °C ‑ 8 °C).

Tagħmlux fil-friża.

Żomm il-kunjett fil-kartuna ta’ barra sabiex tilqa’ mid-dawl.

Għall-kondizzjonijiet ta’ ħażna wara d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

**6.5** **In-natura tal-kontenitur u ta’ dak li hemm ġo fih**

Kunjett tal-ħġieġ Tip I b’tapp tal-lastku butyl u siġill tal-aluminju b’għatu tal-plastik *aqua flip-off* li jkun fih 14 mL jew 20 mL ta’ konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

Pakkett ta’ kunjett wieħed.

**6.6** **Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor**

Tecentriq ma fihx preservattiv kontra l-mikrobi jew sustanzi batterjostatiċi u għandu jiġi ppreparat minn professjonist tal-kura tas-saħħa permezz ta’ teknika asettika sabiex tiġi żgurata l-isterilità tas-soluzzjonijiet ippreparati. Uża labra u siringa sterili biex tipprepara Tecentriq.

Preparazzjoni, immaniġġjar u ħażna asettiċi

Waqt li tkun qed tiġi ppreparata l-infużjoni għandu jiġi żgurat immaniġġjar asettiku. Il-preparazzjoni għandha:

• titwettaq taħt kondizzjonijiet asettiċi minn ħaddiema mħarrġa skont ir-regoli ta’ prattika tajba b’mod speċjali fir-rigward tal-preparazzjoni asettika ta’ prodotti parenterali.

• tiġi ppreparata f’kabinett ta’ fluss laminari jew f’armarju ta’ sigurtà bijoloġika bl-użu tal-prekawzjonijiet standard għall-immaniġġjar sigur ta’ sustanzi għall-użu fil-vini.

• tiġi segwita minn ħażna adegwata tas-soluzzjoni għall-infużjoni fil-vini ppreparata biex jiġi żgurat li l-kondizzjonijiet asettiċi jinżammu.

Tħawdux.

Istruzzjonijiet għad-dilwizzjoni

Għad-doża rakkomandata ta’ 840 mg: għandhom jinġibdu erbatax‑il mL ta’ konċentrat ta’ Tecentriq mill-kunjett u dawn għandhom jiġu dilwiti f’borża tal-infużjoni tal-polyvinyl chloride (PVC), tal-polyolefin (PO), tal-polyethylene (PE), jew tal-polypropylene (PP) li fiha soluzzjoni għall-injezzjoni ta’ 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride.

Għad-doża rakkomandata ta’ 1 200 mg: għandhom jinġibdu għoxrin mL ta’ konċentrat ta’ Tecentriq mill-kunjett u dawn għandhom jiġu dilwiti f’borża tal-infużjoni tal-polyvinyl chloride (PVC), tal-polyolefin (PO), tal-polyethylene (PE), jew tal-polypropylene (PP) li fiha soluzzjoni għall-injezzjoni ta’ 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride.

Għad-doża rakkomandata ta’ 1 680 mg: għandhom jinġibdu tmienja u għoxrin mL ta’ konċentrat ta’ Tecentriq minn żewġ kunjetti ta’ Tecentriq 840 mg u dawn għandhom jiġu dilwiti f’borża tal-infużjoni tal-polyvinyl chloride (PVC), tal-polyolefin (PO), tal-polyethylene (PE), jew tal-polypropylene (PP) li fiha soluzzjoni għall-injezzjoni ta’ 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride.

Wara d-dilwizzjoni, il-konċentrazzjoni finali tas-soluzzjoni dilwita għandha tkun bejn 3.2 u 16.8 mg/mL.

Sabiex tiġi evitata formazzjoni ta’ ragħwa l-borża għandha tinqaleb ta’ taħt fuq bil-mod biex tħallat is-soluzzjoni. Ladarba l-infużjoni tiġi ppreparata din għandha tingħata immedjatament (ara sezzjoni 6.3).

Prodotti mediċinali parenterali għandhom jiġu spezzjonati viżwalment għal frak u bidla fil-kulur qabel ma jingħataw. Jekk ikun osservat frak jew bidla fil-kulur, is-soluzzjoni m’għandhiex tintuża.

Ma ġiet osservata l-ebda inkompatibbiltà bejn Tecentriq u boroż tal-infużjoni fil-vina b’uċuħ f’kuntatt mal-prodott tal-PVC, tal-PO, tal-PE, jew tal-PP. Barra minn hekk, ma ġiet osservata l-ebda inkompatibbiltà mar-riti tal-filtru fil-pajp magħmula minn polyethersulfone jew polysulfone, u settijiet tal-infużjoni u għajnuniet oħra għall-infużjoni magħmula minn PVC, PE, polybutadiene, jew polyetherurethane. L-użu ta’ riti tal-filtru fil-pajp huwa fakultattiv.

Tagħtix flimkien ma’ prodotti mediċinali oħra minn ġewwa l-istess pajp tal-infużjoni.

Rimi

Ir-reħa ta’ Tecentriq fl-ambjent għandha tiġi minimizzata. Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa’ wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

**7.** **DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Il-Ġermanja

**8.** **NUMRI TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

EU/1/17/1220/001

EU/1/17/1220/002

**9.** **DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 21 ta’ Settembru 2017

Data tal-aħħar tiġdid: 25 ta’ April 2022

**10.** **DATA TA’ REVIŻJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini [http://www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu/).

**1.** **ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Tecentriq 1 875 mg soluzzjoni għall-injezzjoni

**2.** **GĦAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA**

Kunjett wieħed ta’ 15 mL ta’ soluzzjoni għall-injezzjoni fih 1 875 mg ta’ atezolizumab.

Kull mL ta’ soluzzjoni fih 125 mg ta’ atezolizumab.

Atezolizumab huwa antikorp monoklonali IgG1 umanizzat, kontra *death‑ligand* 1 ipprogrammat (PD‑L1 ‑ *programmed death‑ligand 1*), Fc‑engineered, magħmul f’ċelluli tal-ovarju tal-Ħamster Ċiniż permezz ta’ teknoloġija tat-tfassil tad-DNA.

Eċċipjent b’effett magħruf

Kull kunjett ta’ 1 875 mg ta’ Tecentriq fih 9 mg ta’ polysorbate 20.

Għal-lista sħiħa ta’ eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

**3.** **GĦAMLA FARMAĊEWTIKA**

Soluzzjoni għall-injezzjoni.

Likwidu ċar, mingħajr kulur sa kemxejn safrani. Is-soluzzjoni għandha pH ta’ 5.5 ‑ 6.1 u ożmolalità ta’ 359 ‑ 459 mOsm/kg.

**4.** **TAGĦRIF KLINIKU**

**4.1** **Indikazzjonijiet terapewtiċi**

Karċinoma tal-epitelju tal-apparat urinarju (UC - *urothelial carcinoma*)

Tecentriq bħala monoterapija huwa indikat għat-trattament ta’ pazjenti adulti b’UC avvanzata lokalment jew metastatika:

• wara kimoterapija li fiha l-platinum minn qabel, jew

• li huma kkunsidrati mhux eliġibbli biex jirċievu cisplatin, u li t-tumuri tagħhom għandhom espressjoni ta’ PD-L1 ta’ ≥ 5% (ara sezzjoni 5.1).

Kanċer taċ-ċelluli mhux żgħar tal-pulmun (NSCLC - *non-small cell lung cancer*) fi stadju bikri

Tecentriq bħala monoterapija huwa indikat bħala trattament awżiljarju wara tneħħija kirurġika sħiħa u kimoterapija bbażata fuq il-platinum għall-pazjenti adulti b’NSCLC b’riskju għoli ta’ rikorrenza li t-tumuri tagħhom għandhom espressjoni ta’ PD-L1 f’≥ 50% taċ-ċelluli tat-tumur (TC - *tumour cells*) u li m’għandhomx NSCLC b’mutazzjoni ta’ EGFR jew pożittiv għal ALK (ara sezzjoni 5.1 għall-kriterji tal-għażla).

NSCLC avvanzat

Tecentriq, flimkien ma’ bevacizumab, paclitaxel u carboplatin, huwa indikat għat-trattament tal-ewwel għażla ta’ pazjenti adulti b’NSCLC metastatiku u mhux skwamuż. F’pazjenti b’NSCLC b’mutazzjoni ta’ EGFR jew pożittiv għal ALK, Tecentriq, flimkien ma’ bevacizumab, paclitaxel u carboplatin, huwa indikat biss wara falliment ta’ terapiji mmirati xierqa (ara sezzjoni 5.1).

Tecentriq, flimkien ma’ nab-paclitaxel u carboplatin, huwa indikat għat-trattament tal-ewwel għażla ta’ pazjenti adulti b’NSCLC metastatiku u mhux skwamuż li m’għandhomx NSCLC b’mutazzjoni ta’ EGFR jew pożittiv għal ALK (ara sezzjoni 5.1).

Tecentriq bħala monoterapija huwa indikat għat-trattament tal-ewwel għażla ta’ pazjenti adulti b’NSCLC metastatiku li t-tumuri tagħhom għandhom espressjoni ta’ PD-L1 f’≥ 50% TC jew f’≥ 10% taċ-ċelluli immuni (IC - *immune cells*) li jinfiltraw it-tumur u li m’għandhomx NSCLC b’mutazzjoni ta’ EGFR jew pożittiv għal ALK (ara sezzjoni 5.1).

Tecentriq bħala monoterapija huwa indikat għat-trattament tal-ewwel għażla ta’ pazjenti adulti b’NSCLC avvanzat li mhumiex eliġibbli għal terapija bbażata fuq il-platinum (ara sezzjoni 5.1 għall-kriterji tal-għażla).

Tecentriq bħala monoterapija huwa indikat għat-trattament ta’ pazjenti adulti b’NSCLC avvanzat lokalment jew metastatiku wara kimoterapija minn qabel. Pazjenti b’NSCLC b’mutazzjoni ta’ EGFR jew pożittiv għal ALK għandhom ikunu rċevew ukoll terapiji mmirati qabel ma jirċievu Tecentriq (ara sezzjoni 5.1).

Kanċer taċ-ċelluli żgħar tal-pulmun (SCLC - *small cell lung cancer*)

Tecentriq, flimkien ma’ carboplatin u etoposide, huwa indikat għat-trattament tal-ewwel għażla ta’ pazjenti adulti b’kanċer taċ-ċelluli żgħar tal-pulmun fi stadju estensiv (ES-SCLC – *extensive-stage small cell lung cancer*) (ara sezzjoni 5.1).

Kanċer tas-sider *triple-negative* (TNBC - *triple-negative breast cancer*)

Tecentriq flimkien ma’ nab-paclitaxel huwa indikat għat-trattament ta’ pazjenti adulti b’TNBC avvanzat lokalment jew metastatiku li ma jistax jitneħħa permezz ta’ kirurġija li t-tumuri tagħhom għandhom espressjoni ta’ PD-L1 ta’ ≥ 1% u li ma rċevewx kimoterapija qabel għal mard metastatiku.

Karċinoma epatoċellulari (HCC – *hepatocellular carcinoma*)

Tecentriq, flimkien ma’ bevacizumab, huwa indikat għat-trattament ta’ pazjenti adulti b’HCC avvanzata jew li ma tistax titneħħa permezz ta’ kirurġija li ma rċevewx terapija sistemika fil-passat (ara sezzjoni 5.1).

**4.2** **Pożoloġija u metodu ta’ kif għandu jingħata**

Tecentriq għandu jinbeda u jiġi ssorveljat minn tobba b’esperjenza fit-trattament tal-kanċer.

Il-pazjenti li bħalissa qed jirċievu atezolizumab fil-vini jistgħu jaqilbu għal Tecentriq soluzzjoni għall-injezzjoni u viċe versa.

Ittestjar ta’ PD‑L1 għal pazjenti b’UC jew TNBC jew NSCLC

*Tecentriq bħala monoterapija*

Jekk speċifikat fl-indikazzjoni, l-għażla ta’ pazjenti għat-trattament b’Tecentriq abbażi tal-espressjoni ta’ PD‑L1 tat-tumur għandha tiġi kkonfermata permezz ta’ test ivvalidat (ara sezzjonijiet 4.1 u 5.1).

*Tecentriq f’terapija kombinata*

Pazjenti b’TNBC li ma kinux ittrattati fil-passat għandhom jintgħażlu għat-trattament abbażi tal-espressjoni ta’ PD‑L1 tat-tumur ikkonfermata permezz ta’ test ivvalidat (ara sezzjoni 5.1).

Pożoloġija

Id-doża rakkomandata ta’ Tecentriq soluzzjoni għall-injezzjoni hija ta’ 1 875 mg mogħtija kull tliet ġimgħat, kif ippreżentat fit-Tabella 1.

Meta Tecentriq jingħata f’terapija kombinata jekk jogħġbok irreferi wkoll għall-informazzjoni sħiħa dwar il-preskrizzjoni għall-prodotti kombinati (ara wkoll sezzjoni 5.1).

**Tabella 1: Doża rakkomandata għal Tecentriq permezz ta’ għoti taħt il-ġilda**

| **Indikazzjoni** | **Doża u skeda rakkomandati** | **Tul tat-trattament** |
| --- | --- | --- |
| **Tecentriq bħala monoterapija** | |  |
| 1L UC | 1 875 mg kull 3 ġimgħat | Sal-progressjoni tal-marda jew sa tossiċità li ma tistax tiġi mmaniġġjata. |
| 1L NSCLC metastatiku |
| 1L NSCLC mhux eliġibbli għall-platinum |
| NSCLC fi stadju bikri | 1 875 mg kull 3 ġimgħat | Għal sena sakemm ma jkunx hemm rikorrenza tal-marda jew tossiċità mhux aċċettabbli. Tul tat-trattament ta’ aktar minn sena ma ġiex studjat. |
| 2L UC | 1 875 mg kull 3 ġimgħat | Sakemm iseħħ telf tal-benefiċċju kliniku jew sa tossiċità li ma tistax tiġi mmaniġġjata. |
| 2L NSCLC |
| **Tecentriq f’terapija kombinata** | | |
| 1L NSCLC mhux skwamuż  flimkien ma’ bevacizumab, paclitaxel, u carboplatin | Fażijiet ta’ induzzjoni u ta’ manteniment:  1 875 mg kull 3 ġimgħat  Tecentriq għandu jingħata l-ewwel meta jingħata fl-istess jum.  Fażi ta’ induzzjoni għal sħab ta’ kombinazzjoni (erba’ jew sitt ċikli):  Bevacizumab, paclitaxel, u mbagħad carboplatin jingħataw kull tliet ġimgħat.  Fażi ta’ manteniment (mingħajr kimoterapija): Bevacizumab kull 3 ġimgħat. | Sal-progressjoni tal-marda jew sa tossiċità li ma tistax tiġi mmaniġġjata. Ġew osservati risponsi mhux tipiċi (jiġifieri, progressjoni inizjali tal-marda segwita minn tnaqqis fid-daqs tat-tumur) bi trattament b’Tecentriq li jitkompla wara l-progressjoni tal-marda. Trattament wara l-progressjoni tal-marda jista’ jiġi kkunsidrat skont id-diskrezzjoni tat-tabib. |
| 1L NSCLC mhux skwamuż  flimkien ma’ nab-paclitaxel u carboplatin | Fażijiet ta’ induzzjoni u ta’ manteniment:  1 875 mg kull 3 ġimgħat  Tecentriq għandu jingħata l-ewwel meta jingħata fl-istess jum.  Fażi ta’ induzzjoni għal sħab ta’ kombinazzjoni (erba’ jew sitt ċikli): Nab-paclitaxel, u carboplatin jingħataw fil-jum 1; barra minn hekk, nab-paclitaxel jingħata fil-jiem 8 u 15 ta’ kull ċiklu ta’ 3 ġimgħat. | Sal-progressjoni tal-marda jew sa tossiċità li ma tistax tiġi mmaniġġjata. Ġew osservati risponsi mhux tipiċi (jiġifieri, progressjoni inizjali tal-marda segwita minn tnaqqis fid-daqs tat-tumur) bi trattament b’Tecentriq li jitkompla wara l-progressjoni tal-marda. Trattament wara l-progressjoni tal-marda jista’ jiġi kkunsidrat skont id-diskrezzjoni tat-tabib. |
| 1L ES-SCLC  flimkien ma’ carboplatin u etoposide | Fażijiet ta’ induzzjoni u ta’ manteniment:  1 875 mg kull 3 ġimgħat  Tecentriq għandu jingħata l-ewwel meta jingħata fl-istess jum.  Fażi ta’ induzzjoni għal sħab ta’ kombinazzjoni (erba’ ċikli): Carboplatin, u mbagħad etoposide jingħataw fil-jum 1; etoposide jingħata wkoll fil-jiem 2 u 3 ta’ kull ċiklu ta’ 3 ġimgħat. | Sal-progressjoni tal-marda jew sa tossiċità li ma tistax tiġi mmaniġġjata. Ġew osservati risponsi mhux tipiċi (jiġifieri, progressjoni inizjali tal-marda segwita minn tnaqqis fid-daqs tat-tumur) bi trattament b’Tecentriq li jitkompla wara l-progressjoni tal-marda. Trattament wara l-progressjoni tal-marda jista’ jiġi kkunsidrat skont id-diskrezzjoni tat-tabib. |
| 1L TNBC avvanzat lokalment jew metastatiku li ma jistax jitneħħa permezz ta’ kirurġija flimkien ma’ nab-paclitaxel | 1 875 mg kull 3 ġimgħat  Tecentriq għandu jingħata qabel nab-paclitaxel meta jingħataw fl-istess jum. Nab-paclitaxel għandu jingħata b’doża ta’ 100 mg/m2 fil-jiem 1, 8, u 15 ta’ kull ċiklu ta’ 28 jum. | Sal-progressjoni tal-marda jew sa tossiċità li ma tistax tiġi mmaniġġjata. |
| HCC avvanzata jew li ma tistax titneħħa permezz ta’ kirurġija flimkien ma’ bevacizumab | 1 875 mg kull 3 ġimgħat  Tecentriq għandu jingħata qabel bevacizumab meta jingħataw fl-istess jum. Bevacizumab jingħata b’doża ta’ 15 mg/kg ta’ piż tal-ġisem (bw – *body weight*) kull 3 ġimgħat. | Sakemm iseħħ telf tal-benefiċċju kliniku jew sa tossiċità li ma tistax tiġi mmaniġġjata. |

*Dożi ttardjati jew maqbuża*

Jekk doża ppjanata ta’ Tecentriq tinqabeż, din għandha tingħata malajr kemm jista’ jkun. L-iskeda tal-għoti għandha tiġi aġġustata biex jinżamm l-intervall xieraq bejn id-dożi.

*Modifikazzjonijiet tad-doża waqt it-trattament*

Mhux rakkomandat tnaqqis fid-doża ta’ Tecentriq.

*Ittardjar jew twaqqif tad-doża (ara wkoll sezzjonijiet 4.4 u 4.8)*

**Tabella 2: Parir dwar modifikazzjoni tad-doża għal Tecentriq**

| **Reazzjoni avversa medjata mill-immunità** | **Severità** | **Modifikazzjoni tat-trattament** |
| --- | --- | --- |
| **Pulmonite** | Grad 2 | Waqqaf Tecentriq  It-trattament jista’ jinbeda mill-ġdid meta l-avveniment jitjieb għal Grad 0 jew Grad 1 fi żmien 12‑il ġimgħa, u l-kortikosterojdi jkunu tnaqqsu għal ≤ 10 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum |
|  | Grad 3 jew 4 | Waqqaf Tecentriq b’mod permanenti |
| **Epatite f’pazjenti mingħajr HCC** | Grad 2:  (ALT jew AST > 3 sa 5 x il-limitu ta’ fuq tan-normal [ULN ‑ *upper limit of normal*]  *jew*  bilirubina fid-demm > 1.5 sa 3 x ULN) | Waqqaf Tecentriq  It-trattament jista’ jinbeda mill-ġdid meta l-avveniment jitjieb għal Grad 0 jew Grad 1 fi żmien 12‑il ġimgħa, u l-kortikosterojdi jkunu tnaqqsu għal ≤ 10 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum |
|  | Grad 3 jew 4  (ALT jew AST > 5 x ULN  *jew*  bilirubina fid-demm > 3 x ULN) | Waqqaf Tecentriq b’mod permanenti |
| **Epatite f’pazjenti b’HCC** | Jekk AST/ALT ikunu fi ħdan il-limiti tan-normal fil-linja bażi u jiżdiedu għal > 3 x sa ≤ 10 x ULN  *jew*  Jekk AST/ALT ikunu ta’ > 1 sa ≤ 3 x ULN fil-linja bażi u jiżdiedu għal > 5 x sa ≤ 10 x ULN  *jew*  Jekk AST/ALT ikunu ta’ > 3 x sa ≤ 5 x ULN fil-linja bażi u jiżdiedu għal > 8 x sa ≤ 10 x ULN | Waqqaf Tecentriq  It-trattament jista’ jinbeda mill-ġdid meta l-avveniment jitjieb għal Grad 0 jew Grad 1 fi żmien 12‑il ġimgħa u l-kortikosterojdi jkunu tnaqqsu għal ≤ 10 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum |
| Jekk AST/ALT jiżdiedu għal > 10 x ULN  jew  bilirubina totali tiżdied għal > 3 x ULN | Waqqaf Tecentriq b’mod permanenti |
| **Kolite** | Dijarea ta’ Grad 2 jew 3 (żieda ta’ ≥ 4 purgar/jum aktar mil-linja bażi)  *jew*  Kolite Sintomatika | Waqqaf Tecentriq  It-trattament jista’ jinbeda mill-ġdid meta l-avveniment jitjieb għal Grad 0 jew Grad 1 fi żmien 12‑il ġimgħa, u l-kortikosterojdi jkunu tnaqqsu għal ≤ 10 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum |
| Dijarea jew Kolite ta’ Grad 4 (ta’ periklu għall-ħajja; intervent urġenti indikat) | Waqqaf Tecentriq b’mod permanenti |
| **Ipotirojdiżmu jew ipertirojdiżmu** | Sintomatiku | Waqqaf Tecentriq  *Ipotirojdiżmu:*  It-trattament jista’ jinbeda mill-ġdid meta s-sintomi jiġu kkontrollati permezz ta’ terapija ta’ sostituzzjoni tat-tirojde u l-livelli tat-TSH jkunu qed jonqsu  *Ipertirojdiżmu:*  It-trattament jista’ jinbeda mill-ġdid meta s-sintomi jiġu kkontrollati permezz ta’ prodott mediċinali kontra t-tirojde u l-funzjoni tat-tirojde tkun qed titjieb |
| **Insuffiċjenza adrenali** | Sintomatika | Waqqaf Tecentriq  It-trattament jista’ jinbeda mill-ġdid meta s-sintomi jitjiebu għal Grad 0 jew Grad 1 fi żmien 12‑il ġimgħa, u l-kortikosterojdi jkunu tnaqqsu għal ≤ 10 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum u l-pazjent ikun stabbli fuq terapija ta’ sostituzzjoni |
| **Ipofisite** | Grad 2 jew 3 | Waqqaf Tecentriq  It-trattament jista’ jinbeda mill-ġdid meta s-sintomi jitjiebu għal Grad 0 jew Grad 1 fi żmien 12‑il ġimgħa, u l-kortikosterojdi jkunu tnaqqsu għal ≤ 10 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum u l-pazjent ikun stabbli fuq terapija ta’ sostituzzjoni |
| Grad 4 | Waqqaf Tecentriq b’mod permanenti |
| **Dijabete mellitus tat-Tip 1** | Ipergliċemija ta’ Grad 3 jew 4 (livell ta’ glucose meta l-pazjent ikun sajjem > 250 mg/dL jew 13.9 mmol/L) | Waqqaf Tecentriq  It-trattament jista’ jinbeda mill-ġdid meta jinkiseb kontroll metaboliku b’terapija ta’ sostituzzjoni tal-insulina |
| **Raxx/Reazzjonijiet avversi severi tal-ġilda** | Grad 3  jew suspett ta’ sindrome ta’ Stevens-Johnson (SJS, *Stevens-Johnson syndrome*) jew nekrolisi epidermali tossika (TEN, *toxic epidermal necrolysis*)1 | Waqqaf Tecentriq  It-trattament jista’ jinbeda mill-ġdid meta s-sintomi jitjiebu għal Grad 0 jew Grad 1 fi żmien 12‑il ġimgħa u l-kortikosterojdi jkunu tnaqqsu għal ≤ 10 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum |
| Grad 4  jew konferma ta’ sindrome ta’ Stevens-Johnson (SJS, *Stevens-Johnson syndrome*) jew nekrolisi epidermali tossika (TEN, *toxic epidermal necrolysis*)1 | Waqqaf Tecentriq b’mod permanenti |
| **Sindrome majastenika/majastenja gravis, sindrome ta’ Guillain‑Barré, Meningoenċefalite u Pareżi tal-wiċċ** | Pareżi tal-wiċċ ta’ Grad 1 jew 2 | Waqqaf Tecentriq  It-trattament jista’ jinbeda mill-ġdid jekk l-avveniment jgħaddi għalkollox. Jekk l-avveniment ma jgħaddix għalkollox wara li jkun twaqqaf Tecentriq, waqqaf Tecentriq b’mod permanenti. |
| Sindrome majastenika/majastenja gravis, sindrome ta’ Guillain Barré u Meningoenċefalite ta’ kull Grad  jew Pareżi tal-wiċċ ta’ Grad 3 jew 4 | Waqqaf Tecentriq b’mod permanenti |
| **Majelite** | Grad 2, 3, jew 4 | Waqqaf Tecentriq b’mod permanenti |
| **Pankreatite** | Żieda tal-livelli ta’ amylase jew lipase fis-serum għal Grad 3 jew 4 (> 2 x ULN)  jew pankreatite ta’ Grad 2 jew 3 | Waqqaf Tecentriq  It-trattament jista’ jinbeda mill-ġdid meta l-livelli ta’ amylase u lipase fis-serum jitjiebu għal Grad 0 jew Grad 1 fi żmien 12‑il ġimgħa, jew is-sintomi ta’ pankreatite jgħaddu, u l-kortikosterojdi jkunu tnaqqsu għal ≤ 10 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum |
| Pankreatite rikorrenti ta’ Grad 4 jew ta’ kwalunkwe grad | Waqqaf Tecentriq b’mod permanenti |
| **Mijokardite** | Grad 2 jew aktar | Waqqaf Tecentriq b’mod permanenti |
| **Nefrite** | Grad 2:  (livell tal-kreatinina ta’ > 1.5 sa 3.0 x linja bażi jew ta’ > 1.5 sa 3.0 x ULN) | Waqqaf Tecentriq  It-trattament jista’ jinbeda mill-ġdid meta l-avveniment jitjieb għal Grad 0 jew Grad 1 fi żmien 12‑il ġimgħa u l-kortikosterojdi jkunu tnaqqsu għal ≤ 10 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum |
| Grad 3 jew 4:  (livell tal-kreatinina ta’ > 3.0 x linja bażi jew ta’ > 3.0 x ULN) | Waqqaf Tecentriq b’mod permanenti |
| **Mijosite** | Grad 2 jew 3 | Waqqaf Tecentriq |
| Mijosite rikorrenti ta’ Grad 4 jew Grad 3 | Waqqaf Tecentriq b’mod permanenti |
| **Disturbi perikardijaċi** | Perikardite ta’ Grad 1 | Waqqaf Tecentriq2 |
| Grad 2 jew aktar | Waqqaf Tecentriq b’mod permanenti |
| **Limfoistjoċitożi emofagoċitika** | Suspett ta’ limfoistjoċitożi emofagoċitika1 | Waqqaf Tecentriq b’mod permanenti |
| **Reazzjonjiet avversi oħra medjati mill-immunità** | Grad 2 jew Grad 3 | Waqqaf sakemm ir-reazzjonijiet avversi jitjiebu għal Grad 0 jew Grad 1 fi żmien 12‑il ġimgħa u l-kortikosterojdi jkunu tnaqqsu għal ≤ 10 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum |
| Grad 4 jew Grad 3 rikorrenti | Waqqaf Tecentriq b’mod permanenti (ħlief għal endokrinopatiji kkontrollati b’ormoni ta’ sostituzzjoni) |
| **Reazzjonijiet avversi oħra** | **Severità** | **Modifikazzjoni tat-trattament** |
| **Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni** | Grad 1 jew 2 | Naqqas ir-rata tal-injezzjoni jew waqqaf l-injezzjoni għal ftit ħin. It-trattament jista’ jinbeda mill-ġdid meta l-avveniment jgħaddi |
| Grad 3 jew 4 | Waqqaf Tecentriq b’mod permanenti |

ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; ULN = *upper limit of normal* (il-limitu ta’ fuq tan-normal).

Nota: It-tossiċità għandha tiġi kklassifikata skont il-verżjoni attwali tal-Kriterji ta’ Terminoloġija Komuni tal-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer għal Avvenimenti Avversi (NCI‑CTCAE ‑ *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*).

1 Irrispettivament mis-severità

2 Wettaq evalwazzjoni dettaljata tal-qalb biex tiddetermina l-etjoloġija u immaniġġja kif xieraq

Popolazzjonijiet speċjali

*Popolazzjoni pedjatrika*

Is-sigurtà u effikaċja ta’ Tecentriq fi tfal u adolexxenti ta’ età inqas minn 18‑il sena għadhom ma ġewx determinati s’issa. *Data* disponibbli bħalissa għal atezolizumab fil-vini hija deskritta fis-sezzjonijiet 4.8, 5.1 u 5.2 iżda ma tista’ ssir l-ebda rakkomandazzjoni dwar pożoloġija.

*Anzjani*

Abbażi ta’ analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni, mhux meħtieġ aġġustament fid-doża ta’ Tecentriq f’pazjenti ta’ età ≥ 65 sena (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.1).

*Pazjenti Asjatiċi*

Minħabba żieda fit-tossiċitajiet ematoloġiċi osservata f’pazjenti Asjatiċi f’IMpower150, huwa rakkomandat li d-doża tal-bidu ta’ paclitaxel għandha tkun ta’ 175 mg/m2 kull tliet ġimgħat.

*Indeboliment tal-kliewi*

Abbażi ta’ analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni, mhux meħtieġ aġġustament fid-doża f’pazjenti b’indeboliment ħafif jew moderat tal-kliewi (ara sezzjoni 5.2). *Data* minn pazjenti b’indeboliment sever tal-kliewi hija wisq limitata biex wieħed jasal għall-konklużjonijiet dwar din il-popolazzjoni.

*Indeboliment tal-fwied*

Abbażi ta’ analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni, mhux meħtieġ aġġustament fid-doża għal pazjenti b’indeboliment ħafif jew moderat tal-fwied. Tecentriq ma ġiex studjat f’pazjenti b’indeboliment sever tal-fwied (ara sezzjoni 5.2).

*Stat ta’ eżekuzzjoni tal-Grupp Kooperattiv tal-Lvant għall-Onkoloġija (ECOG ‑ Eastern Cooperative Oncology Group) ta’ ≥ 2*

Pazjenti bi stat ta’ eżekuzzjoni ta’ ECOG ta’ ≥ 2 kienu esklużi mill-provi kliniċi f’TNBC, ES‑SCLC, UC tat-tieni linja u HCC (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

Metodu ta’ kif għandu jingħata

Huwa importanti li t-tikketti tal-prodott jiġu ċċekkjati biex jiġi żgurat li l-pazjent qed jingħata l-formulazzjoni t-tajba (fil-vini jew taħt il-ġilda), kif preskritt.

Tecentriq soluzzjoni għall-injezzjoni mhux maħsub biex jingħata fil-vini u għandu jingħata permezz ta’ injezzjoni taħt il-ġilda biss.

Qabel l-għoti, oħroġ Tecentriq soluzzjoni għall-injezzjoni mill-friġġ u ħalli s-soluzzjoni tilħaq it-temperatura ambjentali. Għal istruzzjonijiet fuq l-użu u l-immaniġġjar ta’ Tecentriq soluzzjoni għall-injezzjoni qabel jingħata, irreferi għas-sezzjoni 6.6.

Agħti 15 mL ta’ Tecentriq soluzzjoni għall-injezzjoni taħt il-ġilda fil-koxxa fuq medda ta’ madwar 7 minuti. Huwa rakkomandat l-użu ta’ sett għall-infużjoni taħt il-ġilda (eż. bil-ġwienaħ/tat-tip butterfly). M’GĦANDEKX tagħti lill-pazjent il-volum residwu miżmum li jifdal fit-tubu.

Is-sit tal-injezzjoni għandu jiġi alternat bejn il-koxxa tax-xellug u tal-lemin biss. Injezzjonijiet ġodda għandhom jingħataw mill-inqas 2.5 ċm mis-sit preċedenti u qatt m’għandhom jingħataw f’postijiet fejn il-ġilda tkun ħamra, imbenġla, sensittiva, jew iebsa. Matul il-kors tat-trattament b’Tecentriq soluzzjoni għall-injezzjoni, prodotti mediċinali oħra għall-għoti taħt il-ġilda preferibbilment għandhom jiġu injettati f’siti differenti.

**4.3** **Kontraindikazzjonijiet**

Sensittività eċċessiva għal atezolizumab jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

**4.4** **Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

Traċċabilità

Sabiex tittejjeb it-traċċabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati b’mod ċar.

Reazzjonijiet avversi medjati mill-immunità

Ħafna mir-reazzjonijiet avversi medjati mill-immunità li jseħħu matul it-trattament b’atezolizumab kienu riversibbli b’interruzzjonijiet ta’ atezolizumab u bidu ta’ kortikosterojdi u/jew kura ta’ appoġġ. Ġew osservati reazzjonijiet avversi medjati mill-immunità li jaffettwaw aktar minn sistema waħda tal-ġisem. Jistgħu jseħħu reazzjonijiet avversi medjati mill-immunità b’atezolizumab wara l-aħħar doża ta’ atezolizumab.

Għal reazzjonijiet avversi suspettati medjati mill-immunità, għandha titwettaq evalwazzjoni bir-reqqa biex tiġi kkonfermata l-etjoloġija u jiġu esklużi kawżi oħra. Abbażi tas-severità tar-reazzjoni avversa, atezolizumab għandu jitwaqqaf u għandhom jingħataw kortikosterojdi. Wara titjib għal Grad ≤ 1, il-kortikosterojdi għandhom jitnaqqsu bil-mod fuq medda ta’ ≥ xahar. Abbażi ta’ *data* limitata minn provi kliniċi f’pazjenti li r-reazzjonijiet avversi tagħhom medjati mill-immunità ma setgħux jiġu kkontrollati bl-użu ta’ kortikosterojdi sistemiċi, jista’ jitqies l-għoti ta’ immunosoppressanti sistemiċi oħra.

Atezolizumab għandu jitwaqqaf b’mod permanenti għal kwalunkwe reazzjoni avversa medjata mill-immunità ta’ Grad 3 li terġa’ sseħħ u għal kwalunkwe reazzjoni avversa medjata mill-immunità ta’ Grad 4, minbarra għal endokrinopatiji li huma kkontrollati b’ormoni ta’ sostituzzjoni (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8).

F’pazjenti b’marda awtoimmuni (AID - *autoimmune disease*) eżistenti minn qabel, *data* minn studji ta’ osservazzjoni tissuġġerixxi li r-riskju ta’ reazzjonijiet avversi medjati mill-immunità wara terapija b’inibitur ta’ *checkpoint* immuni jista’ jiżdied meta mqabbel mar-riskju f’pazjenti mingħajr AID eżistenti minn qabel. Barra minn hekk, aggravar tal-AID sottostanti kien frekwenti, iżda fil-maġġoranza tal-każijiet kien ħafif u seta’ jiġi mmaniġġjat.

*Pulmonite medjata mill-immunità*

Każijiet ta’ pulmonite, inklużi każijiet fatali, kienu osservati fi provi kliniċi b’atezolizumab (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta’ pulmonite u kawżi minbarra pulmonite medjata mill-immunità għandhom jiġu esklużi.

It-trattament b’atezolizumab għandu jitwaqqaf għal pulmonite ta’ Grad 2, u għandu jinbeda 1 sa 2 mg/kg ta’ piż tal-ġisem (bw – *body weight*)/jum prednisone jew ekwivalenti. Jekk is-sintomi jitjiebu għal ≤ Grad 1, il-kortikosterojdi għandhom jitnaqqsu bil-mod fuq medda ta’ ≥ xahar. It-trattament b’atezolizumab jista’ jinbeda mill-ġdid jekk l-avveniment jitjieb għal ≤ Grad 1 fi żmien 12‑il ġimgħa u l-kortikosterojdi jkunu tnaqqsu għal ≤ 10 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum. It-trattament b’atezolizumab għandu jitwaqqaf b’mod permanenti għal pulmonite ta’ Grad 3 jew 4.

*Epatite medjata mill-immunità*

Każijiet ta’ epatite, uħud li wasslu għal riżultat fatali kienu osservati fi provi kliniċi b’atezolizumab (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta’ epatite.

Aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT) u bilirubina għandhom jiġu mmonitorjati qabel jinbeda t-trattament, kull tant żmien waqt it-trattament b’atezolizumab u kif indikat abbażi tal-evalwazzjoni klinika.

Għall-pazjenti mingħajr HCC, it-trattament b’atezolizumab għandu jitwaqqaf jekk avveniment ta’ Grad 2 (ALT jew AST > 3 sa 5 x ULN jew bilirubina fid-demm > 1.5 sa 3 x ULN) jippersisti għal aktar minn 5 sa 7 ijiem, u għandu jinbeda 1 sa 2 mg/kg bw/jum ta’ prednisone jew ekwivalenti. Jekk l-avveniment jitjieb għal ≤ Grad 1, il-kortikosterojdi għandhom jitnaqqsu bil-mod fuq medda ta’ ≥ xahar.

It-trattament b’atezolizumab jista’ jinbeda mill-ġdid jekk l-avveniment jitjieb għal ≤ Grad 1 fi żmien 12‑il ġimgħa u l-kortikosterojdi jkunu tnaqqsu għal ≤ 10 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum. It-trattament b’atezolizumab għandu jitwaqqaf b’mod permanenti għal avvenimenti ta’ Grad 3 jew Grad 4 (ALT jew AST > 5.0 x ULN jew bilirubina fid-demm > 3 x ULN).

Għall-pazjenti b’HCC, it-trattament b’atezolizumab għandu jitwaqqaf jekk ALT jew AST jiżdiedu għal > 3 sa ≤ 10 x ULN mil-limiti tan-normal fil-linja bażi, jew għal > 5 sa ≤ 10 x ULN minn > 1 ULN sa ≤ 3 x ULN fil-linja bażi, jew għal > 8 sa ≤ 10 x ULN minn > 3 ULN sa ≤ 5 x ULN fil-linja bażi, u jippersistu għal aktar minn 5 sa 7 ijiem, u għandha tinbeda doża ta’ 1 sa 2 mg/kg bw/jum ta’ prednisone jew ekwivalenti. Jekk l-avveniment jitjieb għal ≤ Grad 1, il-kortikosterojdi għandhom jitnaqqsu bil-mod għax-xejn fuq medda ta’ ≥ xahar.

It-trattament b’atezolizumab jista’ jinbeda mill-ġdid jekk l-avveniment jitjieb għal ≤ Grad 1 fi żmien 12‑il ġimgħa u l-kortikosterojdi jkunu tnaqqsu għal ≤ 10 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum. It-trattament b’atezolizumab għandu jitwaqqaf b’mod permanenti jekk ALT jew AST jiżdiedu għal > 10 x ULN jew il-bilirubina totali tiżdied għal > 3 x ULN).

*Kolite medjata mill-immunità*

Każijiet ta’ dijarea jew kolite kienu osservati fi provi kliniċi b’atezolizumab (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta’ kolite.

It-trattament b’atezolizumab għandu jitwaqqaf għal dijarea ta’ Grad 2 jew 3 (żieda ta’ ≥ 4 purgar/jum aktar mil-linja bażi) jew kolite (sintomatika) ta’ Grad 2 jew 3. Għal dijarea jew kolite ta’ Grad 2, jekk is-sintomi jippersistu għal > 5 ijiem jew jerġgħu jseħħu, għandu jinbeda trattament b’1 sa 2 mg/kg bw/jum ta’ prednisone jew ekwivalenti. Għal dijarea jew kolite ta’ Grad 3, għandu jinbeda trattament b’kortikosterojdi fil-vini (1 sa 2 mg/kg bw/jum methylprednisolone jew ekwivalenti). Ladarba s-sintomi jitjiebu, għandu jinbeda trattament b’1 sa 2 mg/kg bw/jum ta’ prednisone jew ekwivalenti. Jekk is-sintomi jitjiebu għal ≤ Grad 1, il-kortikosterojdi għandhom jitnaqqsu bil-mod fuq medda ta’ ≥ xahar. It-trattament b’atezolizumab jista’ jinbeda mill-ġdid jekk l-avveniment jitjieb għal ≤ Grad 1 fi żmien 12‑il ġimgħa u l-kortikosterojdi jkunu tnaqqsu għal ≤ 10 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum. It-trattament b’atezolizumab għandu jitwaqqaf b’mod permanenti għal dijarea jew kolite ta’ Grad 4 (ta’ periklu għall-ħajja; intervent urġenti indikat). Għandha tiġi kkunsidrata l-komplikazzjoni potenzjali ta’ perforazzjoni gastrointestinali assoċjata ma’ kolite.

*Endokrinopatiji medjati mill-immunità*

Ipotirojdiżmu, ipertirojdiżmu, insuffiċjenza adrenali, ipofisite u dijabete mellitus tat-tip 1, inkluż ketoaċidożi dijabetika kienu osservati fi provi kliniċi b’atezolizumab (ara sezzjoni 4.8).

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi kliniċi ta’ endokrinopatiji. Il-funzjoni tat-tirojde għandha tiġi mmonitorjata qabel it-trattament u kull tant żmien waqt it-trattament b’atezolizumab. Għandu jiġi kkunsidrat immaniġġjar xieraq ta’ pazjenti b’testijiet tal-funzjoni tat-tirojde mhux normali fil-linja bażi.

Pazjenti mingħajr sintomi b’testijiet tal-funzjoni tat-tirojde mhux normali jistgħu jirċievu atezolizumab. Għal ipotirojdiżmu sintomatiku, atezolizumab għandu jitwaqqaf u għandha tinbeda sostituzzjoni tal-ormoni tat-tirojde kif meħtieġ. Ipotirojdiżmu iżolat jista’ jiġi mmaniġġjat b’terapija ta’ sostituzzjoni u mingħajr kortikosterojdi. Għal ipertirojdiżmu sintomatiku, atezolizumab għandu jitwaqqaf u għandu jinbeda prodott mediċinali kontra t-tirojde kif meħtieġ. It-trattament b’atezolizumab jista’ jitkompla meta s-sintomi jiġu kkontrollati u l-funzjoni tat-tirojde tkun qed titjieb.

Għal insuffiċjenza adrenali sintomatika, atezolizumab għandu jitwaqqaf u għandu jinbeda trattament b’kortikosterojdi fil-vini (1 sa 2 mg/kg bw/jum ta’ methylprednisolone jew ekwivalenti). Ladarba s-sintomi jitjiebu, għandu jiġi segwit trattament b’1 sa 2 mg/kg bw/jum ta’ prednisone jew ekwivalenti. Jekk is-sintomi jitjiebu għal ≤ Grad 1, il-kortikosterojdi għandhom jitnaqqsu bil-mod fuq medda ta’ ≥ xahar. It-trattament jista’ jinbeda mill-ġdid jekk l-avveniment jitjieb għal ≤ Grad 1 fi żmien 12‑il ġimgħa u l-kortikosterojdi jkunu tnaqqsu għal ≤ 10 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum u l-pazjent ikun stabbli fuq terapija ta’ sostituzzjoni (jekk meħtieġa).

Għal ipofisite ta’ Grad 2 jew Grad 3, atezolizumab għandu jitwaqqaf u għandu jinbeda trattament b’kortikosterojdi fil-vini (1 sa 2 mg/kg bw/jum methylprednisolone jew ekwivalenti), u għandha tinbeda sostituzzjoni tal-ormoni kif meħtieġ. Ladarba s-sintomi jitjiebu, dan għandu jiġi segwit minn trattament b’1 sa 2 mg/kg bw/jum ta’ prednisone jew ekwivalenti. Jekk is-sintomi jitjiebu għal ≤ Grad 1, il-kortikosterojdi għandhom jitnaqqsu bil-mod fuq medda ta’ ≥ xahar. It-trattament jista’ jinbeda mill-ġdid jekk l-avveniment jitjieb għal ≤ Grad 1 fi żmien 12‑il ġimgħa u l-kortikosterojdi jkunu tnaqqsu għal ≤ 10 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum u l-pazjent ikun stabbli fuq terapija ta’ sostituzzjoni (jekk meħtieġa). It-trattament b’atezolizumab għandu jitwaqqaf b’mod permanenti għal ipofisite ta’ Grad 4.

Trattament bl-insulina għandu jinbeda għal dijabete mellitus tat-tip 1. Għal ipergliċemija ta’ ≥ Grad 3 (livell ta’ glucose meta l-pazjent ikun sajjem ta’ > 250 mg/dL jew 13.9 mmol/L), atezolizumab għandu jitwaqqaf. It-trattament b’atezolizumab jista’ jinbeda mill-ġdid jekk jinkiseb kontroll metaboliku b’terapija ta’ sostituzzjoni tal-insulina.

*Meningoenċefalite medjata mill-immunità*

Meningoenċefalite kienet osservata fi provi kliniċi b’atezolizumab (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi kliniċi ta’ meninġite jew enċefalite.

It-trattament b’atezolizumab għandu jitwaqqaf b’mod permanenti għal kwalunkwe grad ta’ meninġite jew enċefalite. Għandu jinbeda trattament b’kortikosterojdi fil-vini (1 sa 2 mg/kg bw/jum ta’ methylprednisolone jew ekwivalenti). Ladarba s-sintomi jitjiebu, dan għandu jiġi segwit minn trattament b’1 sa 2 mg/kg bw/jum ta’ prednisone jew ekwivalenti.

*Newropatiji medjati mill-immunità*

Sindrome majastenika/majastenja gravis jew is-sindrome ta’ Guillain‑Barré, li jistgħu jkunu ta’ periklu għall-ħajja, u pareżi tal-wiċċ kienu osservati f’pazjenti li kienu qed jirċievu atezolizumab. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sintomi ta’ newropatija motorja u tas-sensi.

Majelite kienet osservata fi provi kliniċi b’atezolizumab (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal sinjali u sintomi li jindikaw majelite.

It-trattament b’atezolizumab għandu jitwaqqaf b’mod permanenti għal kwalunkwe grad ta’ sindrome majastenika/majastenja gravis jew sindrome ta’ Guillain‑Barré. Għandu jiġi kkunsidrat bidu ta’ kortikosterojdi sistemiċi (b’doża ta’ 1 sa 2 mg/kg bw/jum ta’ prednisone jew ekwivalenti).

It-trattament b’atezolizumab għandu jitwaqqaf għal pareżi tal-wiċċ ta’ Grad 1 jew 2, u għandu jiġi kkunsidrat trattament b’kortikosterojdi sistemiċi (1 sa 2 mg/kg bw/jum ta’ prednisone jew ekwivalenti). It-trattament jista’ jinbeda mill-ġdid biss jekk l-avveniment jgħaddi għalkollox. It-trattament b’atezolizumab għandu jitwaqqaf b’mod permanenti għal pareżi tal-wiċċ ta’ Grad 3 jew Grad 4, jew kwalunkwe newropatija oħra li ma tgħaddix għalkollox wara li jkun twaqqaf atezolizumab.

It-trattament b’atezolizumab irid jitwaqqaf b’mod permanenti għal majelite ta’ Grad 2, 3 jew 4.

*Pankreatite medjata mill-immunità*

Pankreatite, inklużi żidiet fil-livelli ta’ amylase u lipase fis-serum, kienet osservata fi provi kliniċi b’atezolizumab (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal sinjali u sintomi li jindikaw pankreatite akuta.

It-trattament b’atezolizumab għandu jitwaqqaf għal żieda tal-livelli ta’ amylase jew lipase fis-serum għal ≥ Grad 3 (> 2 x ULN), jew pankreatite ta’ Grad 2 jew 3, u għandu jinbeda trattament b’kortikosterojdi fil-vini (1 sa 2 mg/kg bw/jum ta’ methylprednisolone jew ekwivalenti). Ladarba s-sintomi jitjiebu, dan għandu jiġi segwit b’1 sa 2 mg/kg bw/jum ta’ prednisone jew ekwivalenti. It-trattament b’atezolizumab jista’ jinbeda mill-ġdid meta l-livelli ta’ amylase u lipase fis-serum jitjiebu għal ≤ Grad 1 fi żmien 12‑il ġimgħa, jew is-sintomi ta’ pankreatite jgħaddu, u l-kortikosterojdi jkunu tnaqqsu għal ≤ 10 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum. It-trattament b’atezolizumab għandu jitwaqqaf b’mod permanenti għal Grad 4, jew kwalunkwe grad ta’ pankreatite rikorrenti.

*Mijokardite medjata mill-immunità*

Każijiet ta’ mijokardite, inklużi każijiet fatali, ġew osservati b’atezolizumab (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta’ mijokardite. Mijokardite tista’ tkun ukoll manifestazzjoni klinika ta’ mijosite u għandha tiġi mmaniġġjata kif xieraq.

Il-pazjenti b’sintomi kardijaċi jew kardjopulmonari għandhom jiġu evalwati għal mijokardite potenzjali, biex jiġi żgurat li jinbdew miżuri xierqa fi stadju bikri. Jekk tiġi ssuspettata mijokardite, it-trattament b’atezolizumab għandu jitwaqqaf, għandhom jinbdew fil-pront kortikosterojdi sistemiċi b’doża ta’ 1 sa 2 mg/kg bw/jum ta’ prednisone jew ekwivalenti, u għandha tinbeda fil-pront konsultazzjoni kardjoloġika flimkien ma’ eżami dijanjostiku skont il-linji gwida kliniċi attwali. Ladarba tiġi stabbilita dijanjosi ta’ mijokardite, it-trattament b’atezolizumab għandu jitwaqqaf b’mod permanenti għal mijokardite ta’ Grad ≥ 2 (ara sezzjoni 4.2).

*Nefrite medjata mill-immunità*

Nefrite kienet osservata fi provi kliniċi b’atezolizumab (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal bidliet fil-funzjoni tal-kliewi.

It-trattament b’atezolizumab għandu jitwaqqaf għal nefrite ta’ Grad 2, u għandu jinbeda trattament b’kortikosterojdi sistemiċi b’doża ta’ 1 sa 2 mg/kg bw/jum ta’ prednisone jew ekwivalenti. Trattament b’atezolizumab jista’ jinbeda mill-ġdid jekk l-avveniment jitjieb għal ≤ Grad 1 fi żmien 12‑il ġimgħa, u l-kortikosterojdi jkunu tnaqqsu għal ≤ 10 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum. It-trattament b’atezolizumab għandu jitwaqqaf b’mod permanenti għal nefrite ta’ Grad 3 jew 4.

*Mijosite medjata mill-immunità*

Każijiet ta’ mijosite, inklużi każijiet fatali, ġew osservati b’atezolizumab (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta’ mijosite. Il-pazjenti b’possibbiltà ta’ mijosite għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali ta’ mijokardite.

Jekk pazjent jiżviluppa sinjali u sintomi ta’ mijosite, għandu jiġi implimentat monitoraġġ mill-qrib, u l-pazjent għandu jiġi riferut għand speċjalista għal valutazzjoni u trattament mingħajr dewmien. It-trattament b’atezolizumab għandu jitwaqqaf għal mijosite ta’ Grad 2 jew 3 u għandha tinbeda terapija b’kortikosterojdi (1 sa 2 mg/kg bw/jum ta’ prednisone jew ekwivalenti). Jekk is-sintomi jitjiebu għal ≤ Grad 1, naqqas il-kortikosterojdi għax-xejn kif klinikament indikat. Trattament b’atezolizumab jista’ jerġa’ jinbeda jekk l-avveniment jitjieb għal ≤ Grad 1 fi żmien 12‑il ġimgħa, u l-kortikosterojdi jkunu tnaqqsu għal ≤ 10 mg ta’ prednisone mill-ħalq jew ekwivalenti kuljum. It-trattament b’atezolizumab għandu jitwaqqaf b’mod permanenti għal mijosite rikorrenti ta’ Grad 4 jew Grad 3, jew meta d-doża ta’ kortikosterojdi ma tkunx tista’ titnaqqas għad-doża ekwivalenti ta’ ≤ 10 mg ta’ prednisone kuljum fi żmien 12‑il ġimgħa wara l-bidu.

*Reazzjonijiet avversi severi tal-ġilda medjati mill-immunità*

Ġew irrappurtati reazzjonijiet avversi severi tal-ġilda (SCARs, *severe cutaneous adverse reactions*) medjati mill-immunità, inklużi każijiet ta’ sindrome ta’ Stevens-Johnson (SJS, *Stevens-Johnson syndrome*) u nekrolisi epidermali tossika (TEN, *toxic epidermal necrolysis*), f’pazjenti li kienu qed jirċievu atezolizumab. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal reazzjonijiet severi tal-ġilda ssuspettati u għandhom jiġu esklużi kawżi oħra. Għal SCARs issuspettati, il-pazjenti għandhom jiġu riferuti għand speċjalista għal aktar dijanjosi u mmaniġġjar.

Abbażi tas-severità tar-reazzjoni avversa, atezolizumab għandu jitwaqqaf għal reazzjonijiet tal-ġilda ta’ Grad 3 u għandu jinbeda trattament b’kortikosterojdi sistemiċi b’doża ta’ 1 sa 2 mg/kg bw/jum ta’ prednisone jew ekwivalenti. It-trattament b’atezolizumab jista’ jerġa’ jinbeda jekk l-avveniment jitjieb għal ≤ Grad 1 fi żmien 12‑il ġimgħa, u l-kortikosterojdi jkunu tnaqqsu għal ≤ 10 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum. It-trattament b’atezolizumab għandu jitwaqqaf b’mod permanenti għal reazzjonijiet tal-ġilda ta’ Grad 4, u għandhom jingħataw kortikosterojdi.

Atezolizumab għandu jitwaqqaf għall-pazjenti b’SJS jew TEN issuspettati. Għal SJS jew TEN ikkonfermati, atezolizumab għandu jitwaqqaf b’mod permanenti.

Għandha tintuża kawtela meta jiġi kkunsidrat l-użu ta’ atezolizumab f’pazjent li fil-passat kellu reazzjoni avversa tal-ġilda li kienet severa jew ta’ periklu għall-ħajja waqt trattament preċedenti b’sustanzi immunostimulatorji oħra kontra l-kanċer.

*Disturbi perikardijaċi medjati mill-immunità*

Disturbi perikardijaċi, inklużi perikardite, effużjoni perikardijaka u għafis tal-qalb ikkaġunat minn akkumulazzjoni ta’ fluwidu fil-borża perikardijaka, li xi wħud wasslu għal riżultati fatali, kienu osservati b’atezolizumab (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi kliniċi ta’ disturbi perikardijaċi.

Jekk tiġi ssuspettata perikardite ta’ Grad 1, it-trattament b’atezolizumab għandu jitwaqqaf u għandha tinbeda fil-pront konsultazzjoni kardjoloġika flimkien ma’ eżami dijanjostiku skont il-linji gwida kliniċi attwali. Jekk jiġu ssuspettati disturbi perikardijaċi ta’ Grad ≥ 2, it-trattament b’atezolizumab għandu jitwaqqaf, għandu jinbeda fil-pront trattament b’kortikosterojdi sistemiċi b’doża ta’ 1 sa 2 mg/kg bw/jum ta’ prednisone jew ekwivalenti u għandha tinbeda fil-pront konsultazzjoni kardjoloġika flimkien ma’ eżami dijanjostiku skont il-linji gwida kliniċi attwali. Ladarba tiġi stabbilita dijanjosi ta’ disturb perikardijaku, it-trattament b’atezolizumab irid jitwaqqaf b’mod permanenti għal disturbi perikardijaċi ta’ Grad ≥ 2 (ara sezzjoni 4.2).

*Limfoistjoċitożi emofagoċitika*

Ġiet irrappurtata limfoistjoċitożi emofagoċitika (HLH - *haemophagocytic lymphohistiocytosis*), inkluż każijiet fatali, f’pazjenti li kienu qed jirċievu atezolizumab (ara sezzjoni 4.8). HLH għandha tiġi kkunsidrata meta jidher sindrome ta’ rilaxx taċ-ċitokina li ma jkunx tipiku jew li jkun fit-tul. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi kliniċi ta’ HLH. Għal HLH issuspettata, atezolizumab għandu jitwaqqaf b’mod permanenti u l-pazjenti għandhom jiġu riferuti għand speċjalista għal aktar dijanjosi u mmaniġġjar.

*Reazzjonijiet avversi oħra medjati mill-immunità*

Minħabba l-mekkaniżmu ta’ azzjoni ta’ atezolizumab, jistgħu jseħħu reazzjonijiet avversi potenzjali oħra medjati mill-immunità, inkluża ċistite mhux infettiva.

Evalwa r-reazzjonijiet avversi ssuspettati kollha medjati mill-immunità biex teskludi kawżi oħra. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta’ reazzjonijiet avversi medjati mill-immunità u, abbażi tas-severità tar-reazzjoni, għandhom jiġu mmaniġġjati permezz ta’ modifikazzjonijiet tat-trattament u kortikosterojdi kif klinikament indikat (ara sezzjoni 4.2 u sezzjoni 4.8).

Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni

Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni ġew osservati b’atezolizumab, inkluża anafilassi (ara sezzjoni 4.8). Ir-rata tal-injezzjoni għandha titnaqqas jew titwaqqaf għal ftit ħin f’pazjenti b’reazzjonijiet relatati mal-infużjoni ta’ Grad 1 jew 2. Atezolizumab għandu jitwaqqaf b’mod permanenti f’pazjenti b’reazzjonijiet relatati mal-infużjoni ta’ Grad 3 jew 4. Pazjenti b’reazzjonijiet relatati mal-infużjoni ta’ Grad 1 jew 2 jistgħu jibqgħu jirċievu atezolizumab b’monitoraġġ mill-qrib; tista’ tiġi kkunsidrata medikazzjoni minn qabel b’sustanza kontra d-deni u antistamini.

Prekawzjonijiet speċifiċi għall-marda

*L-użu ta’ atezolizumab flimkien ma’ bevacizumab, paclitaxel u carboplatin f’NSCLC metastatiku u mhux skwamuż*

It-tobba għandhom jikkunsidraw bir-reqqa r-riskji kkombinati tal-kors ta’ erba’ mediċini ta’ atezolizumab, bevacizumab, paclitaxel, u carboplatin qabel ma jibdew it-trattament (ara sezzjoni 4.8).

*L-użu ta’ atezolizumab flimkien ma’ nab-paclitaxel f’TNBC metastatiku*

Newtropenija u newropatiji periferali li jseħħu matul it-trattament b’atezolizumab u nab‑paclitaxel jistgħu jkunu riversibbli b’interruzzjonijiet ta’ nab‑paclitaxel. It-tobba għandhom jikkonsultaw is-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott (SmPC - *summary of product characteristics*) ta’ nab‑paclitaxel għal prekawzjonijiet u kontraindikazzjonijiet speċifiċi ta’ din il-mediċina.

*L-użu ta’ atezolizumab f’UC għal pazjenti li ma kinux ittrattati fil-passat li huma kkunsidrati mhux eliġibbli biex jirċievu cisplatin.*

Il-karatteristiċi tal-marda fil-linja bażi u pronjostiċi tal-popolazzjoni tal-istudju IMvigor210 Koorti 1 kienu globalment komparabbli għall-pazjenti fil-klinika li jiġu kkunsidrati mhux eliġibbli biex jirċievu cisplatin iżda li jkunu eliġibbli għal kimoterapija ta’ kombinazzjoni bbażata fuq carboplatin. M’hemmx *data* suffiċjenti għas-sottogrupp ta’ pazjenti li ma jkunu tajbin għal ebda kimoterapija; għalhekk, atezolizumab għandu jintuża b’kawtela f’dawn il-pazjenti, wara kunsiderazzjoni bir-reqqa tal-bilanċ potenzjali bejn ir-riskji u l-benefiċċji fuq bażi individwali.

*L-użu ta’ atezolizumab flimkien ma’ bevacizumab, paclitaxel u carboplatin*

Pazjenti b’NSCLC li kellhom infiltrazzjoni ċara tat-tumur fil-kanali l-kbar tad-demm toraċiċi jew kavitazzjoni ċara tal-leżjonijiet pulmonari, kif jidhru fuq immaġini, kienu esklużi mill-prova klinika pivitali IMpower150 wara li ġew osservati diversi każijiet ta’ emorraġija pulmonari fatali, li hija fattur ta’ riskju magħruf ta’ trattament b’bevacizumab.

Fin-nuqqas ta’ *data*, atezolizumab għandu jintuża b’kawtela f’dawn il-popolazzjonijiet wara evalwazzjoni bir-reqqa tal-bilanċ bejn il-benefiċċji u r-riskji għall-pazjent.

*L-użu ta’ atezolizumab flimkien ma’ bevacizumab, paclitaxel u carboplatin f’pazjenti EGFR+ b’NSCLC li għamlu progress fuq erlotinib+bevacizumab*

Fl-istudju IMpower150, m’hemmx *data* dwar l-effikaċja ta’ atezolizumab flimkien ma’ bevacizumab, paclitaxel u carboplatin f’pazjenti EGFR+ li fil-passat għamlu progress fuq erlotinib+bevacizumab.

*L-użu ta’ atezolizumab flimkien ma’ bevacizumab f’HCC*

Id-*data* f’pazjenti b’HCC b’marda tal-fwied Child-Pugh B ittrattati b’atezolizumab flimkien ma’ bevacizumab hija limitata ħafna u bħalissa m’hemm l-ebda *data* disponibbli f’pazjenti b’HCC b’marda tal-fwied Child-Pugh Ċ.

Il-pazjenti ttrattati b’bevacizumab għandhom żieda fir-riskju ta’ emorraġija, u ġew irrappurtati każijiet ta’ emorraġija gastrointestinali severa, inklużi avvenimenti fatali, f’pazjenti b’HCC ittrattati b’atezolizumab flimkien ma’ bevacizumab. Fil-pazjenti b’HCC, l-ittestjar għal variċi fl-esofagu u t-trattament sussegwenti tagħhom għandhom isiru skont il-prattika klinika qabel ma jibda t-trattament bil-kombinazzjoni ta’ atezolizumab u bevacizumab. Bevacizumab għandu jitwaqqaf b’mod permanenti f’pazjenti li jesperjenzaw fsada ta’ Grad 3 jew 4 bit-trattament ikkombinat. Jekk jogħġbok irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta’ bevacizumab.

Dijabete mellitus tista’ sseħħ matul it-trattament b’atezolizumab flimkien ma’ bevacizumab. It-tobba għandhom jimmonitorjaw il-livelli ta’ glucose fid-demm qabel u perjodikament matul it-trattament b’atezolizumab flimkien ma’ bevacizumab kif klinikament indikat.

*L-użu ta’ atezolizumab bħala monoterapija għat-trattament tal-ewwel għażla f’NSCLC metastatiku*

It-tobba għandhom jikkunsidraw il-bidu ttardjat tal-effett ta’ atezolizumab qabel ma jibdew trattament tal-ewwel għażla bħala monoterapija f’pazjenti b’NSCLC. Ġie osservat numru ogħla ta’ mwiet fi żmien 2.5 xhur wara r-randomisation segwiti minn benefiċċju ta’ sopravivenza fit-tul b’atezolizumab meta mqabbel ma’ kimoterapija. Ma seta’ jiġi identifikat l-ebda fattur speċifiku assoċjat ma’ mwiet bikrija (ara sezzjoni 5.1).

Pazjenti esklużi minn provi kliniċi

Il-pazjenti bil-kondizzjonijiet li ġejjin kienu esklużi mill-provi kliniċi: storja ta’ mard awtoimmuni, storja ta’ pulmonite, metastasi attiva fil-moħħ, PS ta’ ECOG ta’ ≥ 2 (ħlief għall-pazjenti b’NSCLC avvanzat li mhumiex eliġibbli għal terapija bbażata fuq il-platinum), infezzjoni bl-HIV, bl-epatite B jew bl-epatite Ċ (għall-pazjenti mingħajr HCC), mard kardjovaskulari sinifikanti u pazjenti b’funzjoni ematoloġika u tal-organu fil-mira inadegwata. Il-pazjenti li ngħataw vaċċin ħaj u attenwat fi żmien 28 jum qabel ir-reġistrazzjoni; sustanzi immunostimulatorji sistemiċi fi żmien 4 ġimgħat jew prodotti mediċinali immunosoppressivi sistemiċi fi żmien ġimagħtejn qabel id-dħul fl-istudju; antibijotiċi terapewtiċi mill-ħalq jew fil-vini fi żmien ġimagħtejn qabel il-bidu tat-trattament tal-istudju kienu esklużi mill-provi kliniċi.

Eċċipjenti b’effett magħruf

Dan il-prodott mediċinali fih polysorbate 20. Kull kunjett ta’ Tecentriq 1 875 mg soluzzjoni għall-injezzjoni fih 9 mg ta’ polysorbate 20, li huwa ekwivalenti għal 0.6 mg/mL. Polysorbate 20 jista’ jikkawża reazzjonijiet allerġiċi.

Kartuna għall-pazjent

Min jippreskrivi għandu jiddiskuti r-riskji ta’ terapija b’Tecentriq mal-pazjent. Il-pazjent se jiġi pprovdut b’kartuna għall-pazjent u għandu jingħata istruzzjonijiet biex iżomm il-kartuna miegħu l-ħin kollu.

**4.5** **Interazzjoni ma’ prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta’ interazzjoni**

Ma twettaq l-ebda studju farmakokinetiku formali ta’ interazzjoni b’atezolizumab. Peress li atezolizumab jitneħħa miċ-ċirkolazzjoni permezz ta’ kataboliżmu, mhux mistennija interazzjonijiet metaboliċi bejn mediċina u oħra.

L-użu ta’ kortikosterojdi jew immunosoppressanti sistemiċi qabel ma jinbeda atezolizumab għandu jiġi evitat minħabba l-potenzjal tagħhom li jfixklu l-attività farmakodinamika u l-effikaċja ta’ atezolizumab. Madankollu, kortikosterojdi sistemiċi jew immunosoppressanti oħra jistgħu jintużaw biex jittrattaw reazzjonijiet avversi medjati mill-immunità wara li jinbeda atezolizumab (ara sezzjoni 4.4).

**4.6** **Fertilità, tqala u treddigħ**

Nisa li jistgħu joħorġu tqal

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv waqt u sa 5 xhur wara t-trattament b’atezolizumab.

Tqala

M’hemmx data dwar l-użu ta’ atezolizumab f’nisa tqal. Ma twettqux studji dwar l-iżvilupp u r-riproduzzjoni b’atezolizumab. Studji fuq l-annimali wrew li inibizzjoni tar-rotta PD‑L1/PD‑1 f’mudelli ta’ ġrieden tqal tista’ twassal għal rifjut medjat mill-immunità tal-fetu li jkun qed jiżviluppa b’riżultat ta’ mewt tal-fetu (ara sezzjoni 5.3). Dawn ir-riżultati jindikaw riskju potenzjali, abbażi tal-mekkaniżmu ta’ azzjoni tiegħu, li l-għoti ta’ atezolizumab waqt it-tqala jista’ jikkawża ħsara lill-fetu, inkluż rati miżjuda ta’ korriment jew twelid ta’ tarbija mejta.

Immunoglobulini G1 (IgG1 ‑ *immunoglobulins G1*) umani huma magħrufa li jgħaddu mill-barriera tal-plaċenta u atezolizumab huwa IgG1; għalhekk, atezolizumab għandu l-potenzjal li jgħaddi mill-omm għall-fetu li jkun qed jiżviluppa.

Atezolizumab m’għandux jintuża waqt it-tqala sakemm il-kondizzjoni klinika tal-mara ma tkunx teħtieġ trattament b’atezolizumab.

Treddigħ

Mhux magħruf jekk atezolizumab jiġix eliminat fil-ћalib tas-sider tal-bniedem. Atezolizumab huwa antikorp monoklonali u huwa mistenni li jkun preżenti fl-ewwel ħalib u f’livelli baxxi wara dan. Riskju għat-trabi tat-twelid/trabi ma jistax jiġi eskluż. Għandha tittieħed deċiżjoni jekk jitwaqqafx it-treddigħ jew titwaqqafx it-terapija b’Tecentriq, wara li jigi kkunsidrat il-benefiċċju ta’ treddigћ gћat-tarbija u l-benefiċċju tat-terapija gћall-mara.

Fertilità

M’hemmx *data* klinika disponibbli dwar l-effetti possibbli ta’ atezolizumab fuq il-fertilità. Ma twettqux studji dwar l-effett tossiku fuq ir-riproduzzjoni u l-iżvilupp b’atezolizumab; madankollu, abbażi ta’ studju ta’ 26 ġimgħa dwar l-effett tossiku minn dożi ripetuti, atezolizumab ma kellu l-ebda effett fuq iċ-ċikli menstruwali f’AUC stmata madwar 6 darbiet l-AUC f’pazjenti li jkunu qed jirċievu d-doża rakkomandata u kien riversibbli (ara sezzjoni 5.3). Ma kienx hemm effetti fuq l-organi riproduttivi maskili.

**4.7** **Effetti fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni**

Tecentriq għandu effett żgħir fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni. Pazjenti li jkollhom għeja kbira għandhom jingħataw parir biex ma jsuqux u ma jħaddmux magni sakemm is-sintomi jbattu (ara sezzjoni 4.8).

**4.8** **Effetti mhux mixtieqa**

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Is-sigurtà ta’ atezolizumab bħala monoterapija hija bbażata fuq *data* miġbura minn 5 039 pazjent b’diversi tipi ta’ tumuri li ngħataw atezolizumab fil-vini u 247 pazjent b’NSCLC li ngħataw atezolizumab taħt il-ġilda. L-aktar reazzjonijiet avversi komuni (> 10%) kienu għeja kbira (29.3%), tnaqqis fl-aptit (20.1%), raxx (19.7%), dardir (18.8%), sogħla (18.2%), dijarea (18.1%), deni (17.9%), qtugħ ta’ nifs (16.6%), artralġja (16.2%), ħakk (13.3%), astenja (13%), uġigħ fid-dahar (12.2%), rimettar (11.7%), infezzjoni fl-apparat tal-awrina (11%) u wġigħ ta’ ras (10.2%).

Is-sigurtà ta’ atezolizumab fil-vini mogħti flimkien ma’ prodotti mediċinali oħra, ġiet evalwata f’4 535 pazjent b’tipi multipli ta’ tumuri. L-aktar reazzjonijiet avversi komuni (≥ 20%) kienu anemija (36.8%), newtropenija (36.6%), dardir (35.5%), għeja kbira (33.1%), alopeċja (28.1%), raxx (27.8%), dijarea (27.6%), tromboċitopenija (27.1%), stitikezza (25.8%), tnaqqis fl-aptit (24.7%) u newropatija periferali (24.4%).

Il-profil tas-sigurtà ta’ Tecentriq soluzzjoni għall-injezzjoni b’mod globali kien simili għall-profil tas-sigurtà magħruf tal-formulazzjoni għall-għoti fil-vini, b’reazzjoni avversa addizzjonali ta’ reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni (4.5% fil-grupp ta’ Tecentriq taħt il-ġilda vs 0% fil-grupp ta’ atezolizumab fil-vini).

*L-użu ta’ atezolizumab fl-ambjent awżiljarju ta’ NSCLC*

Il-profil tas-sigurtà ta’ atezolizumab fl-ambjent awżiljarju fil-popolazzjoni ta’ pazjenti b’kanċer taċ-ċelluli mhux żgħar tal-pulmun (NSCLC - *non-small cell lung cancer*) (IMpower010) kien ġeneralment konsistenti mal-profil tas-sigurtà ta’ monoterapija miġbur f’daqqa globali fl-ambjent avvanzat. Madankollu, l-inċidenza ta’ reazzjonijiet avversi medjati mill-immunità ta’ atezolizumab f’IMpower010 kienet ta’ 51.7% meta mqabbla ma’ 38.4% fil-popolazzjoni ta’ monoterapija miġbura f’daqqa b’marda avvanzata. Ma ġiet identifikata l-ebda reazzjoni avversa ġdida medjata mill-immunità fl-ambjent awżiljarju.

*L-użu ta’ atezolizumab flimkien ma’ bevacizumab, paclitaxel u carboplatin*

Fl-istudju dwar trattament tal-ewwel għażla għal NSCLC (IMpower150), ġiet osservata frekwenza ogħla b’mod globali ta’ avvenimenti avversi fil-kors ta’ erba’ mediċini ta’ atezolizumab, bevacizumab, paclitaxel, u carboplatin meta mqabbla ma’ atezolizumab, paclitaxel u carboplatin, inklużi avvenimenti ta’ Grad 3 u 4 (63.6% meta mqabbla ma’ 57.5%), avvenimenti ta’ Grad 5 (6.1% meta mqabbla ma’ 2.5%), avvenimenti avversi ta’ interess speċjali għal atezolizumab (52.4% meta mqabbla ma’ 48.0%), kif ukoll avvenimenti avversi li wasslu għal irtirar ta’ kwalunkwe trattament ta’ studju (33.8% meta imqabbel ma’ 13.3%). Dardir, dijarea, stomatite, għeja kbira, deni, infjammazzjoni tal-mukuża, tnaqqis fl-aptit, tnaqqis fil-piż, pressjoni għolja u proteina fl-awrina kienu rrappurtati bi frekwenza ogħla (differenza ta’ ≥5%) f’pazjenti li kienu qed jirċievu atezolizumab flimkien ma’ bevacizumab, paclitaxel u carboplatin. Avvenimenti avversi klinikament sinifikanti oħra li ġew osservati b’mod aktar frekwenti fil-grupp ta’ atezolizumab, bevacizumab, paclitaxel, u carboplatin kienu epistassi, emoptisi, inċident ċerebrovaskulari, inklużi avvenimenti fatali.

Aktar dettalji dwar ir-reazzjonijiet avversi serji huma pprovduti fis-sezzjoni 4.4.

Lista ta’ reazzjonijiet avversi f’tabella

Ir-reazzjonijiet avversi (ARs ‑ *adverse reactions*) huma elenkati skont il-klassi tas-sistemi u tal-organi (SOC ‑ *system organ class*) MedDRA u l-kategoriji ta’ frekwenza fit-Tabella 3 għal atezolizumab (fil-vini u taħt il-ġilda) mogħti bħala monoterapija jew bħala terapija kombinata. Reazzjonijiet avversi magħrufa li jseħħu b’atezolizumab jew kimoterapiji mogħtija waħedhom jistgħu jseħħu waqt it-trattament b’dawn il-prodotti mediċinali flimkien, anke jekk dawn ir-reazzjonijiet ma ġewx irrappurtati fi provi kliniċi b’terapija kombinata. Intużaw il-kategoriji ta’ frekwenza li ġejjin: komuni ħafna (≥ 1/10), komuni (≥ 1/100 sa < 1/10), mhux komuni (≥ 1/1 000 sa < 1/100), rari (≥ 1/10 000 sa < 1/1 000), rari ħafna (< 1/10 000), mhux magħrufa (ma tistax tittieħed stima mid-*data* disponibbli). F’kull sezzjoni ta’ frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma mniżżla skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji l-ewwel.

**Tabella 3: Sommarju tar-reazzjonijiet avversi li seħħew f’pazjenti ttrattati b’atezolizumab**

| **Atezolizumab bħala monoterapija** | | **Atezolizumab f’terapija kombinata** |
| --- | --- | --- |
| **Infezzjonijiet u infestazzjonijiet** | | |
| Komuni ħafna | infezzjoni fl-apparat tal-awrinaa | infezzjoni fil-pulmunb |
| Komuni |  | sepsisaj |
| **Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika** | | |
| Komuni ħafna |  | anemija, tromboċitopenijad, newtropenijae, lewkopenijaf |
| Komuni | tromboċitopenijad | limfopenijag |
| Rari | limfoistjoċitożi emofagoċitika | limfoistjoċitożi emofagoċitika |
| **Disturbi fis-sistema immuni** | | |
| Komuni | reazzjoni relatata mal-infużjonih | reazzjoni relatata mal-infużjonih |
| **Disturbi fis-sistema endokrinarja** | | |
| Komuni ħafna |  | ipotirojdiżmui |
| Komuni | ipotirojdiżmui, ipertirojdiżmuj | ipertirojdiżmuj |
| Mhux komuni | dijabete mellitusk, insuffiċjenza adrenalil, ipofisitem | ipofisitem |
| **Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni** | | |
| Komuni ħafna | tnaqqis fl-aptit | tnaqqis fl-aptit |
| Komuni | ipokalimjaae, iponatrimijaaf, ipergliċemija | ipokalimjaae, iponatrimijaaf, ipomanjesimjan |
| **Disturbi fis-sistema nervuża** | | |
| Komuni ħafna | uġigħ ta’ ras | newropatija periferalio, uġigħ ta’ ras |
| Komuni | newropatija periferalio | sinkope, sturdament |
| Mhux komuni | sindrome ta’ Guillain‑Barrép, meningoenċefaliteq |  |
| Rari | sindrome majastenikar, pareżi tal-wiċċ, majelite | pareżi tal-wiċċ |
| **Disturbi fl-għajnejn** | | |
| Rari | uveite |  |
| **Disturbi fil-qalb** | | |
| Komuni | disturbi perikardijaċiao |  |
| Mhux komuni |  | disturbi perikardijaċiao |
| Rari | mijokardites |  |
| **Disturbi vaskulari** | | |
| Komuni ħafna |  | pressjoni għoljaai |
| Komuni | pressjoni baxxa |  |
| **Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali** | | |
| Komuni ħafna | qtugħ ta’ nifs, sogħla | qtugħ ta’ nifs, sogħla, nażofarinġiteam |
| Komuni | pulmonitet, nuqqas ta’ ossiġenu fit-tessutiag, nażofarinġiteam | Disfonja |
| **Disturbi gastro-intestinali** | | |
| Komuni ħafna | dardir, rimettar, dijareau | dardir, rimettar, dijareau, stitikezza |
| Komuni | kolitev, uġigħ addominali, diffikultà biex tibla’, uġigħ orofarinġaliw, ħalq xott | stomatite, disgewżja, kolitev |
| Mhux komuni | pankreatitex |  |
| Rari | marda tas-coeliac | marda tas-coeliac |
| **Disturbi fil-fwied u fil-marrara** | | |
| Komuni | żieda ta’ AST, żieda ta’ ALT, epatitey | żieda ta’ AST, żieda ta’ ALT |
| **Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta’ taħt il-ġilda** | | |
| Komuni ħafna | raxxz, ħakk | raxxz, ħakk, alopeċjaah |
| Komuni | ġilda xottaaq |  |
| Mhux komuni | reazzjonijiet avversi severi tal-ġildaak, psorijasian, disturbi tal-ġilda li jixbhu l-likeniar | reazzjonijiet avversi severi tal-ġildaak, psorijasian |
| Rari | pemfigojde | pemfigojde, disturbi tal-ġilda li jixbhu l-likeniar |
| **Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi** | | |
| Komuni ħafna | artralġja, uġigħ fid-dahar | artralġja, uġigħ muskoluskeletrikuaa, uġigħ fid-dahar |
| Komuni | uġigħ muskoluskeletrikuaa |  |
| Mhux komuni | mijositeab |  |
| **Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja** | | |
| Komuni | żieda ta’ kreatinina fid-demmc | proteinurjaac, żieda ta’ kreatinina fid-demmc |
| Mhux komuni | nefritead |  |
| Mhux magħrufa | ċistite mhux infettivaal |  |
| **Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta’ mnejn jingħata** | | |
| Komuni ħafna | deni, għeja kbira, astenja | deni, għeja kbira, astenja, edima periferali |
| Komuni | marda tixbah lill-influwenza, sirdat, reazzjoni fis-sit tal-injezzjoniap |  |
| **Investigazzjonijiet** | | |
| Komuni |  | żieda ta’ alkaline phosphatase fid-demm |
| Mhux komuni | żieda ta’ creatine phosphokinase fid-demm |  |

a Jinkludu rapporti ta’ infezzjoni fl-apparat tal-awrina, ċistite, pajelonefrite, infezzjoni b’escherichia fl-apparat tal-awrina, infezzjoni kkawżata minn batterja fl-apparat tal-awrina, infezzjoni fil-kliewi, pajelonefrite akuta, pajelonefrite kronika, pajelite, axxess fil-kliewi, infezzjoni kkawżata minn *streptococcus* fl-apparat tal-awrina, uretrite, infezzjoni kkawżata minn fungi fl-apparat tal-awrina, infezzjoni kkawżata minn psewdomonas fl-apparat tal-awrina.

b Tinkludi rapporti ta’ pulmonite, bronkite, infezzjoni fl-apparat respiratorju t’isfel, effużjoni infettiva fil-plewra, trakeobronkite, pulmonite atipika, axxess fil-pulmun, aggravar infettiv ta’ marda kronika ostruttiva tal-passaġġi tan-nifs, pulmonite parakanċeruża, pyopneumothorax, infezzjoni fil-plewra, pulmonite ta’ wara l-proċedura.

c Tinkludi rapporti ta’ żieda ta’ kreatinina fid-demm, iperkreatininemija.

d Tinkludi rapporti ta’ tromboċitopenija immunitarja, tromboċitopenija, tnaqqis fl-għadd ta’ plejtlits.

e Tinkludi rapporti ta’ newtropenija, tnaqqis fl-għadd ta’ newtrofili, newtropenija bid-deni, sepsis newtropenika, granuloċitopenija.

f Tinkludi rapporti ta’ tnaqqis fl-għadd ta’ ċelluli bojod tad-demm, lewkopenija.

g Tinkludi rapporti ta’ limfopenija, tnaqqis fl-għadd ta’ limfoċiti.

h Tinkludi rapporti ta’ reazzjoni relatata mal-infużjoni, sindrome ta’ rilaxx taċ-ċitokina, sensittività eċċessiva, anafilassi.

i Jinkludi rapporti ta’ test pożittiv għal antikorpi kontra t-tirojde, ipotirojdiżmu awtoimmuni, tirojdite awtoimmuni, tnaqqis tal-ormon li jistimula t-tirojde fid-demm, żieda tal-ormon li jistimula t-tirojde fid-demm, sindrome ta’ utirojde marida, għanqra, ipotirojdiżmu, ipotirojdiżmu medjat mill-immunità, tirojdite medjata mill-immunità, miksoedima, ipotirojdiżmu primarju, disturb fit-tirojde, tnaqqis fl-ormoni tat-tirojde, test tal-funzjoni tat-tirojde mhux normali, tirojdite, tirojdite akuta, tnaqqis ta’ thyroxine, tnaqqis ta’ thyroxine ħieles, żieda ta’ thyroxine ħieles, żieda ta’ thyroxine, tnaqqis ta’ tri-iodothyronine, żieda ta’ tri-iodothyronine, tri-iodothyronine ħieles mhux normali, tnaqqis ta’ tri-iodothyronine ħieles, żieda ta’ tri-iodothyronine ħieles, tirojdite mingħajr uġigħ.

j Jinkludi rapporti ta’ ipertirojdiżmu, marda ta’ Basedow, oftalmopatija endokrinali, exoftalmos.

k Tinkludi rapporti ta’ dijabete mellitus, dijabete mellitus tip 1, ketoaċidożi dijabetika, ketoaċidożi.

l Tinkludi rapporti ta’ insuffiċjenza adrenali, tnaqqis ta’ kortikotropina fid-demm, nuqqas ta’ glukokortikojdi, insuffiċjenza adrenali primarja, insuffiċjenza adrenokortikali sekondarja.

m Tinkludi rapporti ta’ ipofisite, ipopitwitariżmu, insuffiċjenza adrenokortikali sekondarja, disturb fir-regolazzjoni tat-temperatura.

n Tinkludi rapporti ta’ ipomanjesimja, tnaqqis fil-magnesium fid-demm.

o Tinkludi rapporti ta’ newropatija periferali, newropatija awtoimmuni, newropatija sensorja periferali, polinewropatija, herpes zoster, newropatija motorja periferali, amjotrofija newralġika, newropatija sensorjamotorja periferali, newropatija tossika, newropatija assonali, plessopatija lumbosakrali, artropatija newropatika, infezzjoni fin-nerv periferali, newrite, newropatija medjata mill-immunità.

p Tinkludi rapporti tas-sindrome ta’ Guillain‑Barré, paraliżi flaċida li titla’ ’l fuq, polinewropatija bi ħsara fil-majlin.

q Tinkludi rapporti ta’ enċefalite, enċefalite awtoimmuni, meninġite, meninġite asettika, fotofobija.

r Jinkludi rapporti ta’ majastenja gravis.

s Tinkludi rapporti ta’ mijokardite, mijokardite awtoimmuni, u mijokardite medjata mill-immunità.

t Tinkludi rapporti ta’ pulmonite, infiltrazzjoni fil-pulmun, bronkjolite, marda tal-pulmun medjata mill-immunità, pulmonite medjata mill-immunità, marda tal-interstizju tal-pulmun, alveolite, opaċità tal-pulmun, fibrożi pulmonari, tossiċità pulmonari, pulmonite tar-radjazzjoni.

u Tinkludi rapporti ta’ dijarea, ippurgar urġenti, ippurgar frekwenti, ipermotilità gastrointestinali.

v Tinkludi rapporti ta’ kolite, kolite awtoimmuni, kolite iskemika, kolite mikroskopika, kolite ulċerattiva, kolite ta’ devjazzjoni, kolite eosinofilika, enterokolite medjata mill-immunità.

w Jinkludi rapporti ta’ wġigħ orofarinġali, skumdità orofarinġali, irritazzjoni fil-gerżuma.

x Tinkludi rapporti ta’ pankreatite awtoimmuni, pankreatite, pankreatite akuta, żieda fil-lipase, żieda fl-amylase.

y Tinkludi rapporti ta’ axxite, epatite awtoimmuni, ċitoliżi epatika, epatite, epatite akuta, epatite tossika, epatotossiċità, epatite medjata mill-immunità, disturb fil-fwied, ħsara fil-fwied ikkawżata mill-mediċina, insuffiċjenza epatika, steatożi epatika, leżjoni epatika, ħsara fil-fwied, emorraġija tal-variċi tal-esofagu, variċi fl-esofagu, peritonite batterika spontanja.

z Jinkludi rapporti ta’ akne, nuffata, dermatite, dermatite sura ta’ akne, dermatite allerġika, reazzjoni allerġika fil-ġilda kkawżata mill-mediċina, ekżema, ekżema infettata, eritema, eritema tal-kappell tal-għajn, raxx fil-kappell tal-għajn, reazzjoni allerġika f’sit fiss fil-ġilda kkawżata mill-mediċina, follikulite, furunklu, dermatite fl-idejn, dermatite medjata mill-immunità, nuffuta fix-xufftejn, nuffata bid-demm fil-ħalq, sindrome ta’ eritrodisasteżija palmari‑plantari, pemfigojde, raxx, raxx b’eritema, raxx makulari, raxx makulo‑papulari, raxx morbilliformi, raxx papulari, raxx papuloskwamuż, raxx bil-ħakk, raxx bil-ponot, raxx bl-infafet, dermatite fl-iskrotu, dermatite tas-saborrea, esfoljazzjoni tal-ġilda, tossiċità tal-ġilda, ulċera fil-ġilda, raxx fis-sit ta’ aċċess vaskulari.

aa Jinkludi rapporti ta’ wġigħ muskoluskeletriku, mijalġja, uġigħ fl-għadam.

ab Tinkludi rapporti ta’ mijosite, rabdomijoliżi, polimijalġja rewmatika, dermatomijosite, axxess fil-muskoli, mijoglobina preżenti fl-awrina, mijopatija, polimijosite.

ac Tinkludi rapporti ta’ proteinurja, preżenza ta’ proteina fl-awrina, emoglobinurja, anormalità fl-awrina, sindrome nefrotiku, albuminurja.

ad Tinkludi rapporti ta’ nefrite, nefrite awtoimmuni, nefrite *Henoch-Schonlein purpura*, glomerulonefrite paraneoplastika, nefrite fit-tubuli u l-interstizju.

ae Tinkludi rapporti ta’ ipokalimja, tnaqqis ta’ potassium fid-demm.

af Tinkludi rapporti ta’ iponatrimija, tnaqqis ta’ sodium fid-demm.

ag Jinkludi rapporti ta’ nuqqas ta’ ossiġenu fit-tessuti, tnaqqis fis-saturazzjoni tal-ossiġenu, tnaqqis ta’ pO2.

ah Tinkludi rapporti ta’ alopeċja, madarosi, alopeċja areata, alopeċja totali, ipotrikosi.

ai Tinkludi rapporti ta’ pressjoni għolja, żieda fil-pressjoni tad-demm, kriżi ipertensiva, żieda fil-pressjoni sistolika tad-demm, pressjoni dijastolika għolja, pressjoni tad-demm ikkontrollata b’mod mhux adegwat, retinopatija ipertensiva, nefropatija ipertensiva, pressjoni essenzjali għolja, pressjoni ortostatika għolja.

aj Jinkludi rapporti ta’ sepsis, xokk settiku, urosepsis, sepsis newtropeniku, sepsis pulmonari, sepsis ikkawżat minn batterja, sepsis ikkawżat minn klebsiella, sepsis addominali, sepsis ikkawżat minn candida, sepsis ikkawżat minn escherichia, sepsis ikkawżat minn pseudomonas, sepsis ikkawżat minn staphylococcus.

ak Jinkludu rapporti ta’ dermatite bl-infafet, raxx esfoljattiv, eritema multiforme, dermatite esfoljattiva, dermatite esfoljattiva ġeneralizzata, eruzzjoni tossika tal-ġilda, sindrome ta’ Stevens-Johnson, reazzjoni għall-mediċina b’eosinofilja u sintomi sistemiċi, nekrolisi epidermali tossika, vaskulite fil-ġilda.

al Tinkludi rapporti ta’ ċistite mhux infettiva u ċistite medjata mill-immunità.

am Tinkludi rapporti ta’ nażofarinġite, konġestjoni fl-imnieħer u rinorea.

an Tinkludi rapporti ta’ psorijasi, dermatite li tixbah psorijasi.

ao Jinkludu rapporti ta’ perikardite, effużjoni perikardijaka, għafis tal-qalb ikkaġunat minn akkumulazzjoni ta’ fluwidu fil-borża perikardijaka u perikardite kostrittiva.

ap Irrappurtata fi studju ’l barra mis-settijiet ta’ *data* miġbura (relatata mal-għoti taħt il-ġilda). Il-frekwenza hija bbażata fuq l-esponiment għal Tecentriq soluzzjoni għall-injezzjoni f’IMscin001 u IMscin002 u tinkludi rapporti ta’ reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni, uġigħ fis-sit tal-injezzjoni, eritema fis-sit tal-injezzjoni, u raxx fis-sit tal-injezzjoni.

aq Tinkludi rapporti ta’ ġilda xotta, xerożi.

ar Jinkludu rapporti ta’ keratożi likenojde, lichen sclerosus u lichen planus.

Deskrizzjoni ta’ reazzjonijiet avversi magħżula

Id-*data* ta’ hawn taħt tirrifletti l-informazzjoni għal reazzjonijiet avversi sinifikanti għal atezolizumab bħala monoterapija fi provi kliniċi (ara sezzjoni 5.1). Id-dettalji għar-reazzjonijiet avversi sinifikanti għal atezolizumab meta jingħata f’kombinazzjoni huma ppreżentati jekk ġew innotati differenzi klinikament rilevanti meta mqabbla ma’ atezolizumab bħala monoterapija. Il-linji gwida ta’ mmaniġġjar għal dawn ir-reazzjonijiet avversi huma deskritti fis-sezzjonijiet 4.2 u 4.4.

*Pulmonite medjata mill-immunità*

Pulmonite seħħet fi 3.0% (151/5 039) tal-pazjenti li rċevew atezolizumab bħala monoterapija. Minn dawn il-pazjenti, tlieta kellhom avvenimenti fatali. Iż-żmien medjan sal-bidu kien ta’ 3.7 xhur (medda: 3 ijiem sa 29.8 xhur). It-tul ta’ żmien medjan kien ta’ 1.7 xhur (medda: 0 jiem sa 27.8+ xhur; + jindika valur iċċensurat). Pulmonite wasslet għal twaqqif ta’ atezolizumab f’41 (0.8%) pazjent. Pulmonite li teħtieġ l-użu ta’ kortikosterojdi seħħet f’1.8% (92/5 039) tal-pazjenti li kienu qed jirċievu atezolizumab bħala monoterapija.

*Epatite medjata mill-immunità*

Epatite seħħet f’1.7% (88/5 039) tal-pazjenti li rċevew atezolizumab bħala monoterapija. Mit-88 pazjent, tlieta kellhom avvenimenti fatali. Iż-żmien medjan sal-bidu kien ta’ 1.4 xhur (medda: 0 jiem sa 26.3 xhur). It-tul ta’ żmien medjan kien ta’ xahar (medda: 0 jiem sa 52.1 + xahar; + jindika valur iċċensurat). Epatite wasslet għal twaqqif ta’ atezolizumab f’46 (0.9%) pazjent. Epatite li teħtieġ l-użu ta’ kortikosterojdi seħħet fi 2.6% (130/5 039) tal-pazjenti li kienu qed jirċievu atezolizumab bħala monoterapija.

*Kolite medjata mill-immunità*

Kolite seħħet f’1.2% (62/5 039) tal-pazjenti li rċevew atezolizumab bħala monoterapija. Iż-żmien medjan sal-bidu kien ta’ 4.5 xhur (medda: 15‑il jum sa 36.4 xhur). It-tul ta’ żmien medjan kien ta’ 1.4 xhur (medda: 3 ijiem sa 50.2+ xhur; + jindika valur iċċensurat). Kolite wasslet għal twaqqif ta’ atezolizumab f’24 (0.5%) pazjent. Kolite li teħtieġ l-użu ta’ kortikosterojdi seħħet f’0.6% (30/5 039) tal-pazjenti li kienu qed jirċievu atezolizumab bħala monoterapija.

*Endokrinopatiji medjati mill-immunità*

*Disturbi fit-tirojde*

Ipotirojdiżmu seħħ fi 8.5% (427/5 039) tal-pazjenti li rċevew atezolizumab bħala monoterapija. Iż-żmien medjan sal-bidu kien ta’ 4.2 xhur (medda: 0 jiem sa 38.5 xhur). Ipotirojdiżmu seħħ fi 17.4% (86/495) tal-pazjenti li rċevew atezolizumab bħala monoterapija fl-ambjent awżiljarju ta’ NSCLC. Iż-żmien medjan sal-bidu kien ta’ 4.0 xhur (medda: 22 jum sa 11.8 xhur).

Ipertirojdiżmu seħħ fi 2.4% (121/5 039) tal-pazjenti li rċevew atezolizumab bħala monoterapija. Iż-żmien medjan sal-bidu kien ta’ 2.7 xhur (medda: 0 jiem sa 24.3 xhur). Ipertirojdiżmu seħħ f’6.5% (32/495) tal-pazjenti li rċevew atezolizumab bħala monoterapija fl-ambjent awżiljarju ta’ NSCLC. Iż-żmien medjan sal-bidu kien ta’ 2.8 xhur (medda: jum wieħed sa 9.9 xhur).

*Insuffiċjenza adrenali*

Insuffiċjenza adrenali seħħet f’0.5% (25/5 039) tal-pazjenti li rċevew atezolizumab bħala monoterapija. Iż-żmien medjan sal-bidu kien ta’ 6.2 xhur (medda: 3 ijiem sa 21.4 xhur). Insuffiċjenza adrenali wasslet għat-twaqqif ta’ atezolizumab f’5 (0.1%) pazjenti. Insuffiċjenza adrenali li kienet teħtieġ l-użu ta’ kortikosterojdi seħħet f’0.4% (20/5 039) tal-pazjenti li kienu qed jirċievu atezolizumab bħala monoterapija.

*Ipofisite*

Ipofisite seħħet f’0.2% (9/5 039) tal-pazjenti li rċevew atezolizumab bħala monoterapija. Iż-żmien medjan sal-bidu kien ta’ 5.3 xhur (medda: 21 jum sa 13.7 xhur). Sitt (0.1%) pazjenti kienu jeħtieġu l-użu ta’ kortikosterojdi u t-trattament b’atezolizumab twaqqaf f’pazjent wieħed (< 0.1%).

Ipofisite seħħet f’1.4% (15/1 093) tal-pazjenti li rċevew atezolizumab flimkien ma’ paclitaxel segwiti minn atezolizumab, doxorubicin jew epirubicin f’intervalli iqsar, u cyclophosphamide. Iż-żmien medjan sal-bidu kien ta’ 3.8 xhur (medda: 2.4 sa 10.7 xhur). Ħdax‑il pazjent (1.0%) kienu jeħtieġu l-użu ta’ kortikosterojdi. It-trattament b’atezolizumab twaqqaf f’7 (0.6%) pazjenti.

Ipofisite seħħet f’0.8% (3/393) tal-pazjenti li rċevew atezolizumab ma’ bevacizumab, paclitaxel, u carboplatin. Iż-żmien medjan sal-bidu kien ta’ 7.7 xhur (medda: 5.0 sa 8.8 xhur). Żewġ pazjenti kienu jeħtieġu l-użu ta’ kortikosterojdi.

Ipofisite seħħet f’0.4% (2/473) tal-pazjenti li rċevew atezolizumab flimkien ma’ nab-paclitaxel u carboplatin. Iż-żmien medjan sal-bidu kien ta’ 5.2 xhur (medda: 5.1 sa 5.3 xhur). Iż-żewġ pazjenti kienu jeħtieġu l-użu ta’ kortikosterojdi.

*Dijabete mellitus*

Dijabete mellitus seħħet f’0.6% (30/5 039) tal-pazjenti li rċevew atezolizumab bħala monoterapija. Iż-żmien medjan sal-bidu kien ta’ 5.5 xhur (medda: 3 ijiem sa 29.0 xahar). Dijabete mellitus wasslet għall-waqfien ta’ atezolizumab f’< 0.1% (3/5 039) tal-pazjenti. Erba’ (< 0.1%) pazjenti kienu jeħtieġu l-użu ta’ kortikosterojdi.

Dijabete mellitus seħħet fi 2.0% (10/493) tal-pazjenti b’HCC li rċevew atezolizumab flimkien ma’ bevacizumab. Iż-żmien medjan sal-bidu kien ta’ 4.4 xhur (medda: 1.2 xhur sa 8.3 xhur). L-ebda avveniment ta’ dijabete mellitus ma wassal għat-twaqqif ta’ atezolizumab.

*Meningoenċefalite medjata mill-immunità*

Meningoenċefalite seħħet f’0.4% (22/5 039) tal-pazjenti li rċevew atezolizumab bħala monoterapija. Iż-żmien medjan sal-bidu kien ta’ 15‑il jum (medda: 0 jiem sa 12.5 xhur). It-tul ta’ żmien medjan kien ta’ 24 jum (medda: 6 ijiem sa’ 14.5+ xhur; + jindika valur iċċensurat).

Meningoenċefalite li teħtieġ l-użu ta’ kortikosterojdi seħħet f’0.2% (12/5 039) tal-pazjenti li kienu qed jirċievu atezolizumab u tmien pazjenti (0.2%) waqqfu atezolizumab.

*Newropatiji medjati mill-immunità*

*Sindrome ta’ Guillain‑Barré u polinewropatija bi ħsara fil-majlin*

Is-sindrome ta’ Guillain‑Barré u polinewropatija bi ħsara fil-majlin seħħew f’0.1% (6/5 039) tal-pazjenti li rċevew atezolizumab bħala monoterapija. Iż-żmien medjan sal-bidu kien ta’ 4.1 xhur (medda: 18‑il jum sa 8.1 xhur). It-tul ta’ żmien medjan kien ta’ 8.0 months (medda: 18‑il jum sa 24.5+ xhur; + jindika valur iċċensurat). Is-sindrome ta’ Guillain‑Barré wasslet għal twaqqif ta’ atezolizumab f’pazjent wieħed (< 0.1%). Sindrome ta’ Guillain‑Barré li teħtieġ l-użu ta’ kortikosterojdi seħħet f’< 0.1% (3/5 039) tal-pazjenti li kienu qed jirċievu atezolizumab bħala monoterapija.

*Pareżi tal-wiċċ medjata mill-immunità*

Pareżi tal-wiċċ seħħet f’< 0.1% (1/5 039) tal-pazjenti li rċevew atezolizumab bħala monoterapija. Iż-żmien sal-bidu kien ta’ 29 jum. It-tul ta’ żmien kien ta’ 1.1 xhur. L-avveniment ma kienx jeħtieġ l-użu ta’ kortikosterojdi u l-avveniment ma wassalx għall-waqfien ta’ atezolizumab.

*Majelite medjata mill-immunità*

Majelite seħħet f’< 0.1% (1/5 039) tal-pazjenti li rċevew atezolizumab bħala monoterapija. Iż-żmien sal-bidu kien ta’ 3 ijiem. L-avveniment kien jeħtieġ l-użu ta’ kortikosterojdi iżda ma wassalx għall-waqfien ta’ atezolizumab.

*Sindrome majastenika*

Majastenja gravis seħħet f’< 0.1% (2/5 039) tal-pazjenti (inkluż każ fatali wieħed) li kienu qed jirċievu atezolizumab bħala monoterapija. Iż-żmien medjan sal-bidu kien ta’ 2.6 xhur (medda: 1.2 xhur sa 4 xhur).

*Pankreatite medjata mill-immunità*

Pankreatite, inkluż żieda ta’ amylase u żieda ta’ lipase, seħħet f’0.8% (40/5 039) tal-pazjenti li rċevew atezolizumab bħala monoterapija. Iż-żmien medjan sal-bidu kien ta’ 5 xhur (medda: 0 jiem sa 24.8 xhur). It-tul ta’ żmien medjan kien ta’ 24 jum (medda: 3 ijiem sa 40.4+ xhur; + jindika valur iċċensurat). Pankreatite wasslet għat-twaqqif ta’ atezolizumab fi 3 (< 0.1%) pazjenti. Pankreatite li teħtieġ l-użu ta’ kortikosterojdi seħħet f’ 0.2% (8/5 039) tal-pazjenti li kienu qed jirċievu atezolizumab bħala monoterapija.

*Mijokardite medjata mill-immunità*

Mijokardite seħħet f’< 0.1% (5/5 039) tal-pazjenti li rċevew atezolizumab bħala monoterapija. Mill-5 pazjenti, pazjent wieħed kellu avveniment fatali fl-ambjent awżiljarju ta’ NSCLC. Iż-żmien medjan sal-bidu kien ta’ 3.7 xhur (medda: 1.5 sa 4.9 xhur). It-tul ta’ żmien medjan kien ta’ 14‑il jum (medda: 12‑il jum sa 2.8 xhur). Mijokardite wasslet għat-twaqqif ta’ atezolizumab fi 3 (< 0.1%) pazjenti. Tliet (< 0.1%) pazjenti kienu jeħtieġu l-użu ta’ kortikosterojdi.

*Nefrite medjata mill-immunità*

Nefrite seħħet f’0.2% (11/5 039) tal-pazjenti li rċevew atezolizumab. Iż-żmien medjan sal-bidu kien ta’ 5.1 xhur (medda: 3 ijiem sa 17.5 xhur). Nefrite wasslet għat-twaqqif ta’ atezolizumab f’5 (≤ 0.1%) pazjenti. Ħames (0.1%) pazjenti kienu jeħtieġu l-użu ta’ kortikosterojdi.

*Mijosite medjata mill-immunità*

Mijosite seħħet f’0.6% (32/5 039) tal-pazjenti li rċevew atezolizumab bħala monoterapija. Iż-żmien medjan sal-bidu kien ta’ 3.5 xhur (medda: 12‑il jum sa 11.5 xhur). It-tul ta’ żmien medjan kien ta’ 3.2 xhur (medda: 9 ijiem sa 51.1+ xhur; + jindika valur iċċensurat). Mijosite wasslet għat-twaqqif ta’ atezolizumab f’6 (0.1%) pazjenti. Għaxar (0.2%) pazjenti kienu jeħtieġu l-użu ta’ kortikosterojdi.

*Reazzjonijiet avversi severi tal-ġilda medjati mill-immunità*

Reazzjonijiet avversi severi tal-ġilda (SCARs, *severe cutaneous adverse reactions*) seħħew f’0.6% (30/5 039) tal-pazjenti li rċevew atezolizumab bħala monoterapija. Mit-30 pazjent, pazjent wieħed kellu avveniment fatali. Iż-żmien medjan sal-bidu kien ta’ 4.8 xhur (medda: 3 ijiem sa 15.5 xhur). It-tul ta’ żmien medjan kien ta’ 2.4 xhur (medda: jum wieħed sa 37.5+ xhur; + jindika valur iċċensurat). SCARs wasslu għat-twaqqif ta’ atezolizumab fi 3 (< 0.1%) pazjenti. SCARs li kienu jeħtieġu l-użu ta’ kortikosterojdi sistemiċi seħħew f’0.2% (9/5 039) tal-pazjenti li kienu qed jirċievu atezolizumab bħala monoterapija.

*Disturbi perikardijaċi medjati mill-immunità*

Disturbi perikardijaċi seħħew f’1% (49/5 039) tal-pazjenti li rċevew atezolizumab bħala monoterapija. Iż-żmien medjan sal-bidu kien ta’ 1.4 xhur (medda: 6 ijiem sa 17.5 xhur). It-tul ta’ żmien medjan kien ta’ 2.5 xhur (medda: 0 jiem sa 51.5+ xhur; + jindika valur iċċensurat). Disturbi perikardijaċi wasslu għat-twaqqif ta’ Tecentriq fi 3 (< 0.1%) pazjenti. Disturbi perikardijaċi li kienu jeħtieġu l-użu ta’ kortikosterojdi seħħew f’0.2% (7/5 039) tal-pazjenti.

*Effetti tal-klassi tal-inibitur ta’ punt ta’ kontroll immuni*

Kien hemm każijiet tar-reazzjoni(jiet) avversa/avversi li ġejjin irrapportati matul it-trattament b’inibituri oħra ta’ punt ta’ kontroll immuni li jistgħu jseħħu wkoll matul it-trattament b’atezolizumab:

insuffiċjenza pankreatika eżokrinali.

*Immunoġeniċità*

*Formulazzjoni għall-għoti taħt il-ġilda*

F’IMscin001, l-inċidenza ta’ antikorpi kontra atezolizumab li żviluppaw mat-trattament f’pazjenti ttrattati b’Tecentriq taħt il-ġilda u fil-vini kienet komparabbli (19.5% [43/221] u 13.9% [15/108], rispettivament), wara medjan ta’ 2.8 xhur ta’ trattament. L-inċidenza ta’ antikorpi kontra rHuPH20 li żviluppaw mat-trattament f’pazjenti ttrattati b’Tecentriq taħt il-ġilda kienet ta’ 5.4% (12/224). Ir-rilevanza klinika tal-iżvilupp ta’ antikorpi kontra rHuPH20 wara t-trattament b’Tecentriq soluzzjoni għall-injezzjoni mhix magħrufa.

*Formulazzjoni għall-għoti fil-vini*

Matul studji multipli ta’ fażi II u III, 13.1% sa 54.1% tal-pazjenti żviluppaw antikorpi kontra l-mediċina (ADAs - *anti-drug antibodies*) li żviluppaw mat-trattament. Il-pazjenti li żviluppaw ADAs li żviluppaw mat-trattament kellhom tendenza li jkollhom karatteristiċi tas-saħħa u tal-marda iktar dgħajfin b’mod globali fil-linja bażi. Dawn l-iżbilanċi fil-karatteristiċi tas-saħħa u tal-marda fil-linja bażi jistgħu jfixklu l-interpretazzjoni tal-analiżijiet tal-PK, tal-effikaċja u tas-sigurtà. Analiżijiet esploratorji li jaġġustaw għall-iżbilanċi fil-karatteristiċi tas-saħħa u tal-marda fil-linja bażi twettqu biex jevalwaw l-effett ta’ ADA fuq l-effikaċja. Dawn l-analiżijiet ma eskludewx tnaqqis possibbli tal-benefiċċju tal-effikaċja fil-pazjenti li żviluppaw ADA meta mqabbla mal-pazjenti li ma żviluppawx ADA. Iż-żmien medjan sal-bidu ta’ ADA varja minn 3 ġimgħat sa 5 ġimgħat.

Matul settijiet ta’ *data* miġbura għal pazjenti ttrattati b’atezolizumab bħala monoterapija (N=3,460) u b’terapiji kkombinati (N=2 285), ġew osservati r-rati ta’ avvenimenti avversi (AEs - *adverse events*) li ġejjin għall-popolazzjoni pożittiva għal ADAs meta mqabbla mal-popolazzjoni negattiva għal ADAs, rispettivament: AEs ta’ Grad 3-4 46.2% vs. 39.4%, Avvenimenti Avversi Serji (SAEs - *Serious Adverse Events*) 39.6% vs. 33.3%, AEs li wasslu għall-irtirar mit-trattament 8.5% vs 7.8% (għall-monoterapija); AEs ta’ Grad 3-4 63.9% vs. 60.9%, SAEs 43.9% vs. 35.6%, AEs li wasslu għall-irtirar mit-trattament 22.8% vs. 18.4% (għal terapija kkombinata). Madankollu, id-*data* disponibbli ma tippermettix li jinsiltu konklużjonijiet ċari dwar ix-xejriet possibbli ta’ reazzjonijiet avversi.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà ta’ atezolizumab fit-tfal u fl-adolexxenti ma ġietx determinata. Ma ġie osservat l-ebda sinjal ġdid ta’ sigurtà fi prova klinika b’69 pazjent pedjatriku (<18‑il sena) u l-profil tas-sigurtà kien komparabbli ma’ dak tal-adulti.

Anzjani

Ma ġiet osservata l-ebda differenza globali fis-sigurtà bejn pazjenti b’età ta’ < 65, 65-74, u 75-84 sena li kienu qed jirċievu atezolizumab bħala monoterapija. Id-*data* għall-pazjenti b’età ta’ ≥ 85 sena hija wisq limitata biex jinsiltu konklużjonijiet sinifikanti dwar din il-popolazzjoni.

Fl-istudju IMpower150, età ta’ ≥ 65 kienet assoċjata ma’ żieda fir-riskju li jiġu żviluppati avvenimenti avversi f’pazjenti li jirċievu atezolizumab flimkien ma’ bevacizumab, carboplatin u paclitaxel. Fl-istudji IMpower150, IMpower133, IMpower110 u IMscin001, id-*data* għall-pazjenti b’età ta’ ≥ 75 sena kienet wisq limitata biex jinsiltu konklużjonijiet. Fl-istudju IPSOS f’pazjenti b’NSCLC 1L li ma kinux eliġibbli għall-platinum, ma kien hemm l-ebda differenza globali fil-profil tas-sigurtà għal atezolizumab 1L bħala monoterapija bejn is-sottogruppi tal-età tal-pazjenti.

Rappurtar ta’ reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta’ rappurtar nazzjonali imniżżla f’[Appendiċi V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx).

**4.9** **Doża eċċessiva**

M’hemm l-ebda informazzjoni dwar doża eċċessiva b’atezolizumab.

F’każ ta’ doża eċċessiva, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal sinjali jew sintomi ta’ reazzjonijiet avversi, u għandu jinbeda trattament sintomatiku xieraq.

**5.** **PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

**5.1** **Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi antineoplastiċi, antikorpi monoklonali u konjugati tal-antikorp u l-mediċina, inibituri ta’ PD‑1/PDL‑1 (*Programmed cell death protein 1/death-ligand 1*, proteina tal-mewt taċ-ċelluli 1/death‑ligand 1 ipprogrammati). Kodiċi ATC: L01FF05.

Tecentriq soluzzjoni għall-injezzjoni fih is-sustanza attiva atezolizumab li tipprovdi l-effett terapewtiku ta’ dan il-prodott mediċinali u hyaluronidase rikombinanti uman (rHuPH20), enzima li tintuża biex iżżid it-tixrid u l-assorbiment ta’ sustanzi fformulati flimkien meta jingħataw taħt il-ġilda.

Mekkaniżmu ta’ azzjoni

*Death‑ligand* 1 ipprogrammat (PD‑L1 ‑ *programmed death‑ligand 1*) jista’ jiġi espress fuq ċelluli tat-tumur u/jew ċelluli immuni li jinfiltraw it-tumur, u jistgħu jikkontribwixxu għall-inibizzjoni tar-rispons immuni kontra t-tumur fil-mikroambjent tat-tumur. L-irbit ta’ PD‑L1 mar-riċetturi PD‑1 u B7.1 li jinstabu fuq iċ-ċelluli T u ċelluli li għandhom l-antiġen irażżan l-attività ċitotossika taċ-ċelluli T, l-proliferazzjoni taċ-ċelluli T u l-produzzjoni taċ-ċitokini.

Atezolizumab huwa antikorp monoklonali immunoglobulina G1 (IgG1 ‑ *immunoglobulin G1*) umanizzat, Fc‑engineered, li jeħel direttament ma’ PD‑L1 u jipprovdi imblokk doppju tar-riċetturi PD‑1 u B7.1, billi jerħi inibizzjoni medjata minn PD-L1/PD‑1 tar-rispons immuni, inkluż attivazzjoni mill-ġdid tar-rispons immune kontra t-tumur mingħajr ma jinduċi ċitotossiċità ċellulari dipendenti mill-antikorpi. Atezolizumab ma jħallix l-interazzjoni PD‑L2/PD‑1 u jippermetti li sinjali inibitorji medjati minn PD‑L2/PD‑1 jippersistu.

Effikaċja klinika u sigurtà

*Karċinoma tal-epitelju tal-apparat urinarju*

*Formulazzjoni għall-għoti fil-vini*

*IMvigor211 (GO29294): Prova randomised f’pazjenti b’UC lokalment avvanzata jew metastatika li kienu ttrattati fil-passat b’kimoterapija*

Studju ta’ fażi III, open‑label, b’aktar minn ċentru wieħed, internazzjonali u randomised, (IMvigor211), twettaq biex jiġu evalwati l-effikaċja u s-sigurtà ta’ atezolizumab imqabbla ma’ kimoterapija (għażla tal-investigatur ta’ vinflunine, docetaxel, jew paclitaxel) f’pazjenti b’UC lokalment avvanzata jew metastatika li kellhom progressjoni waqt jew wara kors li kien fih il-platinum. Dan l-istudju eskluda pazjenti li kellhom storja ta’ mard awtoimmuni; metastasi tal-moħħ attiv jew dipendenti fuq il-kortikosterojdi; għoti ta’ vaċċin ħaj u attenwat fi żmien 28 jum qabel ir-reġistrazzjoni; u għoti ta’ sustanzi immunostimulatorji sistemiċi fi żmien 4 ġimgħat jew prodott mediċinali immunosoppressiv sistemiku fi żmien ġimagħtejn qabel ir-reġistrazzjoni. Valutazzjonijiet tat-tumur twettqu kull 9 ġimgħat għall-ewwel 54 ġimgħa, u kull 12‑il ġimgħa wara dan. Kampjuni tat-tumur ġew evalwati b’mod prospettiv għall-espressjoni ta’ PD‑L1 fuq ċelluli immuni li jinfiltraw it-tumur (IC ‑ *tumour‑infiltrating immune cells*) u r-riżultati kienu użati biex jiddefinixxu s-sottogruppi b’espressjoni ta’ PD‑L1 għall-analiżi deskritta hawn taħt.

Kienu rreġistrati total ta’ 931 pazjent. Il-pazjenti kienu randomised (1:1) biex jirċievu atezolizumab jew kimoterapija. Randomisation ġiet stratifikata skont il-kimoterapija (vinflunine vs. taxane), l-istat ta’ espressjoni ta’ PD‑L1 f’IC (< 5% vs. ≥ 5%), in-numru ta’ fatturi ta’ riskju pronjostiċi (0 vs. 1‑3), u metastasi fil-fwied (iva vs. le). Il-fatturi ta’ riskju pronjostiċi kienu jinkludu żmien minn kimoterapija minn qabel ta’ < 3 xhur, stat ta’ eżekuzzjoni ta’ ECOG ta’ > 0 u emoglobina ta’ < 10 g/dL.

Atezolizumab ingħata bħala doża fissa ta’ 1 200 mg permezz ta’ infużjoni fil-vini kull 3 ġimgħat. Ma kien permess l-ebda tnaqqis fid-doża ta’ atezolizumab. Il-pazjenti kienu ttrattati sat-telf tal-benefiċċju kliniku kif stmat mill-investigatur jew sa tossiċità mhux aċċettabbli. Vinflunine ngħata bħala 320 mg/m2 permezz ta’ infużjoni fil-vini f’Jum 1 ta’ kull ċiklu ta’ 21 jum sal-progressjoni tal-marda jew sa tossiċità mhux aċċettabbli. Paclitaxel ingħata bħala 175 mg/m2 permezz ta’ infużjoni fil-vini fuq 3 sigħat f’Jum 1 ta’ kull ċiklu ta’ 21 jum sal-progressjoni tal-marda jew sa tossiċità mhux aċċettabbli. Docetaxel ingħata bħala 75 mg/m2 permezz ta’ infużjoni fil-vini f’Jum 1 ta’ kull ċiklu ta’ 21 jum sal-progressjoni tal-marda jew sa tossiċità mhux aċċettabbli. Għall-pazjenti ttrattati kollha, it-tul medjan tat-trattament kien ta’ 2.8 xhur għall-grupp ta’ atezolizumab, 2.1 xhur għall-gruppi ta’ vinflunine u paclitaxel u 1.6 xhur għall-grupp ta’ docetaxel.

Il-karatteristiċi demografiċi u tal-marda fil-linja bażi tal-popolazzjoni tal-analiżi primarja kienu bbilanċjati tajjeb bejn il-gruppi ta’ trattament. L-età medjana kienet ta’ 67 sena (medda: 31 sa 88), u 77.1% tal-pazjenti kienu rġiel. Il-maġġoranza tal-pazjenti kienu bojod (72.1%), 53.9% tal-pazjenti fi ħdan il-grupp ta’ kimoterapija rċevew vinflunine, 71.4% tal-pazjenti kellhom mill-inqas fattur ta’ riskju pronjostiku wieħed dgħajjef u 28.8% kellhom metastasi fil-fwied fil-linja bażi. L-istat ta’ eżekuzzjoni ta’ ECOG fil-linja bażi kien ta’ 0 (45.6%) jew 1 (54.4%). Il-bużżieqa tal-awrina kienet s-sit primarju tat-tumur għal 71.1% tal-pazjenti u 25.4% tal-pazjenti kellhom UC fil-kanal ta’ fuq. Kien hemm 24.2% tal-pazjenti li rċevew biss terapija awżiljarja jew neoawżiljarja li kien fiha platinum u kellhom progressjoni fi żmien 12‑il xahar.

Il-punt finali primarju tal-effikaċja għal IMvigor211 kien sopravivenza globali (OS ‑ *overall survival*). Il-punti finali sekondarji evalwati skont Kriterji ta’ Evalwazzjoni tar-Rispons f’Tumuri Solidi (RECIST ‑ *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*) v1.1 stmati mill-investigatur huma rata ta’ rispons oġġettiv (ORR ‑ *objective response rate*), sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS ‑ *progression‑free survival*), u tul tar-rispons (DOR ‑ *duration of response*). It-tqabbil fir-rigward tal-OS bejn grupp ta’ trattament u grupp ta’ kontroll fi ħdan il-popolazzjonijiet ta’ IC2/3, IC1/2/3, u ITT (Intention‑to‑treat, jiġifieri l-pazjenti kollha rreġistrati) kien ittestjat bl-użu ta’ proċedura ta’ sekwenza fissa ġerarkika abbażi ta’ test log‑rank stratifikat f’livell b’żewġ naħat ta’ 5% kif ġej: il-pass 1) popolazzjoni ta’ IC2/3; il-pass 2) popolazzjoni ta’ IC1/2/3; il-pass 3) popolazzjoni tal-pazjenti kollha rreġistrati. Ir-riżultati tal-OS għal kull wieħed mill-passi 2 u 3 jistgħu jiġi ttestjati formalment għal sinifikanza statistika kemm‑il darba r-riżultat fil-pass preċedenti kien statistikament sinifikanti.

It-tul medjan ta’ segwitu tas-sopravivenza kien ta’ 17‑il xahar. L-analiżi primarja tal-istudju IMvigor211 ma laħqitx il-punt finali primarju ta’ OS. Atezolizumab ma weriex benefiċċju ta’ sopravivenza statistikament sinifikanti meta mqabbel ma’ kimoterapija f’pazjenti b’UC avvanzata lokalment jew metastatika li kienet ittrattata fil-passat. Skont l-ordni ta’ ttestjar ġerarkika speċifikata minn qabel, il-popolazzjoni ta’ IC2/3 ġiet ittestjata l-ewwel, bi proporzjon ta’ periklu (HR - *hazard ratio*) ta’ OS ta’ 0.87 (CI ta’ 95%: 0.63, 1.21; OS medjana ta’ 11.1 vs. 10.6 xhur għal atezolizumab u kimoterapija rispettivament). Il-valur p log‑rank stratifikat kien ta’ 0.41 u għalhekk ir-riżultati huma kkunsidrati li mhumiex statistikament sinifikanti f’din il-popolazzjoni. Konsegwentement, ma jista’ jitwettaq l-ebda test formali ta’ sinifikanza statistika għal OS fil-popolazzjonijiet ta’ IC1/2/3 jew tal-pazjenti kollha rreġistrati, u r-riżultati ta’ dawk l-analiżi jitqiesu bħala esploratorji. Ir-riżultati ewlenin fil-popolazzjoni tal-pazjenti kollha rreġistrati huma miġbura fil-qosor fit-Tabella 4. Il-kurva Kaplan‑Meier għal OS fil-popolazzjoni tal-pazjenti kollha rreġistrati hija ppreżentata fil-Figura 1.

Twettqet analiżi esploratorja aġġornata tas-sopravivenza b’tul medjan ta’ segwitu tas-sopravivenza ta’ 34 xahar fil-popolazzjoni ITT. L-OS medjana kienet ta’ 8.6 xhur (CI ta’ 95%: 7.8, 9.6) fil-grupp ta’ atezolizumab u ta’ 8.0 xhur (CI ta’ 95%: 7.2, 8.6) fil-grupp tal-kimoterapija bi proporzjon ta’ periklu ta’ 0.82 (CI ta’ 95%: 0.71, 0.94). Konsistenti mat-tendenza osservata fl-analiżi primarja għar-rati ta’ OS ta’ 12‑il xahar, ġew osservati rati ta’ OS ta’ 24 xahar u 30 xahar numerikament ogħla għall-pazjenti fil-grupp ta’ atezolizumab meta mqabbla mal-grupp tal-kimoterapija fil-popolazzjoni ITT. Il-perċentwali ta’ pazjenti ħajjin wara 24 xahar (stima KM) kien ta’ 12.7% fil-grupp tal-kimoterapija u ta’ 22.5% fil-grupp ta’ atezolizumab; u wara 30 xahar (stima KM) kien ta’ 9.8% fil-grupp tal-kimoterapija u ta’ 18.1% fil-grupp ta’ atezolizumab.

**Tabella 4: Sommarju tal-effikaċja fil-pazjenti kollha rreġistrati (IMvigor211)**

| **Punt finali tal-effikaċja** | **Atezolizumab**  **(n = 467)** | | **Kimoterapija**  **(n = 464)** |
| --- | --- | --- | --- |
| ***Punt finali primarju tal-effikaċja*** |  | |  |
| ***OS\**** |  | |  |
| Nru ta’ mwiet (%) | 324 (69.4%) | | 350 (75.4%) |
| Żmien medjan għall-avvenimenti (xhur) | 8.6 | | 8.0 |
| CI ta’ 95% | 7.8, 9.6 | | 7.2, 8.6 |
| Proporzjon ta’ periklu stratifikatǂ (CI ta’ 95%) | 0.85 (0.73, 0.99) | | |
| OS ta’ 12‑il xahar (%)\*\* | 39.2% | | 32.4% |
| ***Punti finali sekondarji u esploratorji*** | | | |
| ***PFS stmata mill-investigatur (RECIST v1.1)*** | | | |
| Nru ta’ każijiet (%) | 407 (87.2%) | | 410 (88.4%) |
| Tul medjan ta’ PFS (xhur) | 2.1 | | 4.0 |
| CI ta’ 95% | 2.1, 2.2 | | 3.4, 4.2 |
| Proporzjon ta’ periklu stratifikat (CI ta’ 95%) | 1.10 (0.95, 1.26) | | |
| ***ORR stmata mill-investigatur (RECIST v1.1)*** | n = 462 | n = 461 | |
| Nru ta’ persuni kkonfermati li rrispondew (%) | 62 (13.4%) | | 62 (13.4%) |
| CI ta’ 95% | 10.45, 16.87 | | 10.47, 16.91 |
| Nru ta’ rispons komplet (%) | 16 (3.5%) | | 16 (3.5%) |
| Nru ta’ rispons parzjali (%) | 46 (10.0%) | | 46 (10.0%) |
| Nru ta’ marda stabbli (%) | 92 (19.9%) | | 162 (35.1%) |
| ***DOR stmata mill-investigatur (RECIST v1.1)*** | n = 62 | | n = 62 |
| Medjan f’xhur \*\*\* | 21.7 | | 7.4 |
| CI ta’ 95% | 13.0, 21.7 | | 6.1, 10.3 |

CI = intervall ta’ kunfidenza; DOR = tul tar-rispons; ORR = rata ta’ rispons oġġettiv; OS = sopravivenza globali; PFS = sopravivenza mingħajr progressjoni; RECIST = Kriterji ta’ Evalwazzjoni tar-Rispons f’Tumuri Solidi v1.1.

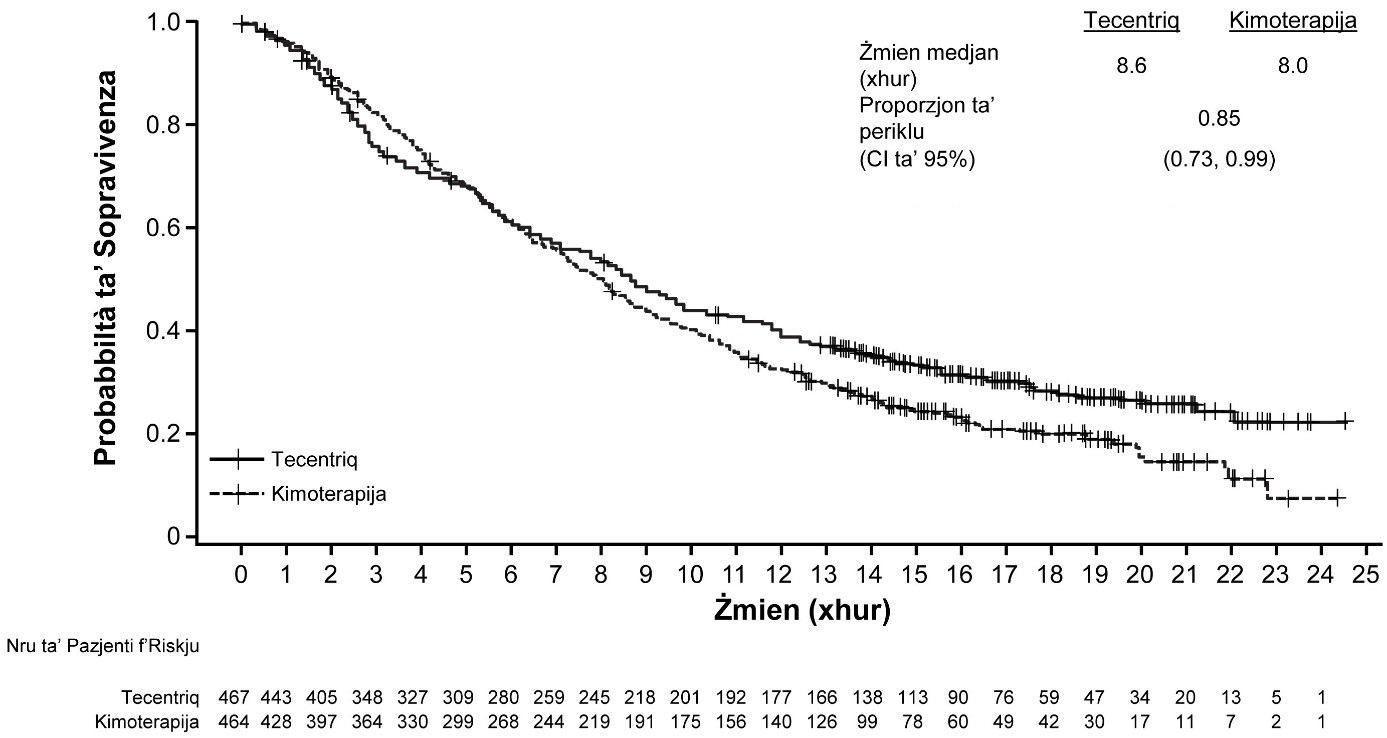
\* Analiżi tal-OS fil-popolazzjoni tal-pazjenti kollha rreġistrati twettqet abbażi tat-test log‑rank stratifikat u r-riżultat huwa pprovdut għal skopijiet deskrittivi biss (p = 0.0378); skont il-ġerarkija tal-analiżi speċifikata minn qabel, il-valur p għall-analiżi tal-OS fil-popolazzjoni tal-pazjenti kollha rreġistrati ma jistax jitqies bħala statistikament sinifikanti.

ǂ Stratifikat skont il-kimoterapija (vinflunine vs. taxane), l-istat f’IC (< 5% vs. ≥ 5%), in-numru ta’ fatturi ta’ riskju pronjostiċi (0 vs. 1‑3), u metastasi fil-fwied (iva vs. le).

\*\* Abbażi ta’ stima Kaplan‑Meier

\*\*\* Ir-risponsi kienu għaddejjin fi 63 % tal-persuni li rrispondew fil-grupp ta’ atezolizumab u f’21% tal-persuni li rrispondew fil-grupp ta’ kimoterapija.

**Figura 1: Kurva Kaplan‑Meier għas-sopravivenza globali (IMvigor211)**



*IMvigor210 (GO29293): Prova bi grupp wieħed f’pazjenti b’karċinoma tal-epitelju tal-apparat urinarju li ma kinux ittrattati fil-passat li mhumiex eliġibbli għal terapija b’cisplatin u f’pazjenti b’karċinoma tal-epitelju tal-apparat urinarju li fil-passat kienu ttrattati b’kimoterapija*

Prova klinika ta’ fażi II, b’aktar minn ċentru wieħed, internazzjonali, b’żewġ koorti u bi grupp wieħed, IMvigor210, twettqet f’pazjenti b’UC avvanzata lokalment jew metastatika (magħrufa ukoll bħala kanċer tal-epitelju tal-apparat urinarju u tal-bużżieqa tal-awrina).

L-istudju rreġistra total ta’ 438 pazjent u kellu żewġ koorti ta’ pazjenti. Koorti 1 kien jinkludi pazjenti li ma kinux ittrattati qabel b’UC avvanzata lokalment jew metastatika li ma kinux eliġibbli jew li ma kinux tajbin għall-kimoterapija bbażata fuq cisplatin jew li kellhom progressjoni tal-marda mill-inqas 12‑il xahar wara t-trattament b’kors ta’ kimoterapija neoawżiljarja jew awżiljarja li fiha l-platinum. Koorti 2 kien jinkludi pazjenti li rċevew mill-inqas kors wieħed ta’ kimoterapija bbażata fuq platinum għall-UC avvanzata lokalment jew metastatika jew li kellhom progressjoni tal-marda fi żmien 12‑il xahar ta’ trattament b’kors ta’ kimoterapija neoawżiljarja jew awżiljarja li fiha l-platinum.

F’Koorti 1, 119‑il pazjent kienu ttrattati b’atezolizumab 1 200 mg permezz ta’ infużjoni fil-vini kull 3 ġimgħat sal-progressjoni tal-marda. L-età medjana kienet ta’ 73 sena. Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti kienu rġiel (81%), u l-maġġoranza tal-pazjenti kienu Bojod (91%).

Koorti 1 inkluda 45 pazjent (38%) bi stat ta’ eżekuzzjoni ta’ ECOG ta’ 0, 50 pazjent (42%) bi stat ta’ eżekuzzjoni ta’ ECOG ta’ 1 u 24 pazjent (20%) bi stat ta’ eżekuzzjoni ta’ ECOG ta’ 2, 35 pazjent (29%) bl-ebda fattur ta’ riskju Bajorin (stat ta’ eżekuzzjoni ta’ ECOG ta’ ≥ 2 u metastasi fil-vixxri), 66 pazjent (56%) b’fattur ta’ riskju Bajorin wieħed u 18‑il pazjent (15 %) b’żewġ fatturi ta’ riskju Bajorin, 84 pazjent (71%) b’funzjoni renali indebolita (rata ta’ filtrazzjoni mill-glomeruli [GFR ‑ *glomerular filtration rate*] < 60 mL/min), u 25 pazjent (21%) b’metastasi fil-fwied.

Il-punt finali primarju tal-effikaċja għal Koorti 1 kien ir-rata ta’ rispons oġġettiv (ORR ‑ *objective response rate*) ikkonfermata kif stmata minn faċilità ta’ analiżi indipendenti (IRF ‑ *independent review facility*) bl-użu ta’ RECIST v1.1.

L-analiżi primarja twettqet meta l-pazjenti kollha kellhom mill-inqas 24 ġimgħa ta’ segwitu. It-tul medjan tat-trattament kien ta’ 15.0‑il ġimgħa u t-tul medjan ta’ segwitu tas-sopravivenza kien ta’ 8.5 xhur fil-pazjenti kollha rreġistrati. Intwerew ORRs klinikament rilevanti stmati minn IRF skont RECIST v1.1; madankollu, meta mqabbla ma’ rata ta’ rispons ta’ 10% b’kontroll storiku speċifikat minn qabel, is-sinifikat statistiku għall-punt finali primarju ma ntlaħaqx. L-ORRs ikkonfermati skont IRF‑RECIST v1.1 kienu ta’ 21.9% (CI ta’ 95%: 9.3, 40.0) f’pazjenti b’espressjoni ta’ PD‑L1 ta’ ≥ 5%, 18.8% (CI ta’ 95%: 10.9, 29.0) f’pazjenti b’espressjoni ta’ PD‑L1 ta’ ≥ 1%, u 19.3% (CI ta’ 95%: 12.7, 27.6) għall-pazjenti kollha rreġistrati. It-tul medjan tar-rispons (DOR ‑ *duration of response*) ma ntlaħaq fl-ebda sottogrupp b’espressjoni ta’ PD‑L1 u lanqas fil-pazjenti kollha rreġistrati. OS ma kinitx matura bi proporzjon ta’ avveniment għall-pazjent ta’ madwar 40%. OS medjana għas-sottogruppi kollha tal-pazjent (espressjoni ta’ PD‑L1 ta’ ≥ 5 % u ≥ 1 %) u fil-pazjenti kollha rreġistrati kienet ta’ 10.6 xhur.

Twettqet analiżi aġġornata b’tul medjan ta’ segwitu ta’ sopravivenza ta’ 17.2 xhur għal Koorti 1 u hija miġbura fil-qosor fit-Tabella 5. DOR medjan ma ntlaħaq fl-ebda sottogrupp b’espressjoni ta’ PD‑L1 u lanqas għall-pazjenti kollha rreġistrati.

**Tabella 5: Sommarju tal-effikaċja aġġornata (IMvigor210 Koorti 1)**

| **Punt finali tal-effikaċja** | **Espressjoni ta’ PD‑L1 ta’ ≥ 5% f’IC** | **Espressjoni ta’ PD‑L1 ta’ ≥ 1% f’IC** | **Il-Pazjenti Kollha Rreġistrati** |
| --- | --- | --- | --- |
| ***ORR (stmata minn IRF; RECIST v1.1)*** | n = 32 | n = 80 | n = 119 |
| Nru ta’ Persuni li Rrispondew (%) | 9 (28.1%) | 19 (23.8%) | 27 (22.7%) |
| CI ta’ 95% | 13.8, 46.8 | 15.0, 34.6 | 15.5, 31.3 |
| Nru ta’ rispons komplet (%)  CI ta’ 95% | 4 (12.5%)  (3.5, 29.0) | 8 (10.0%)  (4.4, 18.8) | 11 (9.2%)  (4.7, 15.9) |
| Nru ta’ rispons parzjali (%)  CI ta’ 95% | 5 (15.6%)  (5.3, 32.8) | 11 (13.8%)  (7.1, 23.3) | 16 (13.4%)  (7.9, 20.9) |
| ***DOR (stmat minn IRF; RECIST v1.1)*** | n = 9 | n = 19 | n = 27 |
| Pazjenti b’avveniment (%) | 3 (33.3%) | 5 (26.3%) | 8 (29.6%) |
| Medjan (xhur) (CI ta’ 95%) | NE (11.1, NE) | NE (NE) | NE (14.1, NE) |
| ***PFS (stmata minn IRF; RECIST v1.1)*** | n = 32 | n = 80 | n = 119 |
| Pazjenti b’avveniment (%) | 24 (75.0%) | 59 (73.8%) | 88 (73.9%) |
| Medjan (xhur) (CI ta’ 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 |
| Pazjenti b’avveniment (%) | 18 (56.3%) | 42 (52.5%) | 59 (49.6%) |
| Medjan (xhur) (CI ta’ 95%) | 12.3 (6.0, NE) | 14.1 (9.2, NE) | 15.9 (10.4, NE) |
| Rata OS ta’ sena (%) | 52.4% | 54.8% | 57.2% |

CI = intervall ta’ kunfidenza; DOR = tul tar-rispons; IC = ċelluli immuni li jinfiltraw it-tumur; IRF = faċilità ta’ analiżi indipendenti; NE = ma jistax jiġi stmat; ORR = rata ta’ rispons oġġettiv; OS = sopravivenza globali; PFS = sopravivenza mingħajr progressjoni; RECIST = Kriterji ta’ Evalwazzjoni tar-Rispons f’Tumuri Solidi v1.1.

Fiż-żmien tal-analiżi finali għal Koorti 1, il-pazjenti kellhom żmien medjan ta’ segwitu tas-sopravivenza ta’ 96.4 xhur. L-OS medjana kienet ta’ 12.3 xhur (CI ta’ 95%: 6.0, 49.8) f’pazjenti b’espressjoni ta’ PD‑L1 ta’ ≥ 5% (pazjenti li huma inklużi fl-indikazzjoni terapewtika).

F’Koorti 2, il-punti finali koprimarji tal-effikaċja kienu ORR ikkonfermata kif stmata minn IRF permezz ta’ RECIST v1.1 u ORR stmata mill-investigatur skont kriterji RECIST Modifikati (mRECIST ‑ *Modified RECIST*). Kien hemm 310 pazjenti ttrattati b’atezolizumab, 1 200 mg permezz ta’ infużjoni fil-vini kull 3 ġimgħat sat-telf tal-benefiċċju kliniku. L-analiżi primarja ta’ Koorti 2 twettqet meta l-pazjenti kollha kellhom mill-inqas 24 ġimgħa ta’ segwitu. L-istudju laħaq il-punti finali koprimarji tiegħu f’Koorti 2, u wera ORRs statistikament sinifikanti skont RECIST v1.1 stmati minn IRF u mRECIST stmati mill-investigatur meta mqabbla ma’ rata ta’ rispons ta’ 10% b’kontroll storiku speċifikat minn qabel.

Twettqet ukoll analiżi b’tul medjan ta’ segwitu ta’ sopravivenza ta’ 21.1 xhur għal Koorti 2. L-ORRs ikkonfermati skont l-IRF‑RECIST v1.1 kienu ta’ 28.0 % (CI ta’ 95%: 19.5, 37.9) f’pazjenti b’espressjoni ta’ PD‑L1 ta’ ≥ 5%, 19.3% (CI ta’ 95%: 14.2, 25.4) f’pazjenti b’espressjoni ta’ PD‑L1 ta’ ≥ 1%, u 15.8% (CI ta’ 95%: 11.9, 20.4) fil-pazjenti kollha rreġistrati. L-ORR ikkonfermata skont mRECIST stmati mill-investigatur kienet ta’ 29.0% (CI ta’ 95%: 20.4, 38.9) f’pazjenti b’espressjoni ta’ PD‑L1 ta’ ≥ 5%, 23.7% (CI ta’ 95%: 18.1, 30.1) f’pazjenti b’espressjoni ta’ PD‑L1 ta’ ≥ 1%, u 19.7% (CI ta’ 95%: 15.4, 24.6) fil-pazjenti kollha rreġistrati. Ir-rata ta’ rispons komplet skont IRF‑RECIST v1.1 fil-popolazzjonijiet tal-pazjenti kollha rreġistrati kienet ta’ 6.1% (CI ta’ 95%: 3.7, 9.4). Għal Koorti 2, DOR medjan ma ntlaħaq fl-ebda sottogrupp b’espressjoni ta’ PD‑L1 jew fil-pazjenti kollha rreġistrati, madankollu ntlaħaq f’pazjenti b’espressjoni ta’ PD‑L1 ta’ < 1% (13.3 xhur; CI ta’ 95% 4.2, NE). Ir-rata ta’ OS wara 12‑il xahar kienet ta’ 37% fil-pazjenti kollha rreġistrati.

Fiż-żmien tal-analiżi finali għal Koorti 2, il-pazjenti kellhom żmien medjan ta’ segwitu tas-sopravivenza ta’ 46.2 xhur. L-OS medjana kienet ta’ 11.9 xhur (CI ta’ 95%: 9.0, 22.8) f’pazjenti b’espressjoni ta’ PD‑L1 ta’ ≥ 5%, 9.0 xhur (CI ta’ 95%: 7.1, 11.1) f’pazjenti b’espressjoni ta’ PD‑L1 ta’ ≥ 1%, u 7.9 xhur (CI ta’ 95%: 6.7, 9.3) fil-pazjenti kollha rreġistrati.

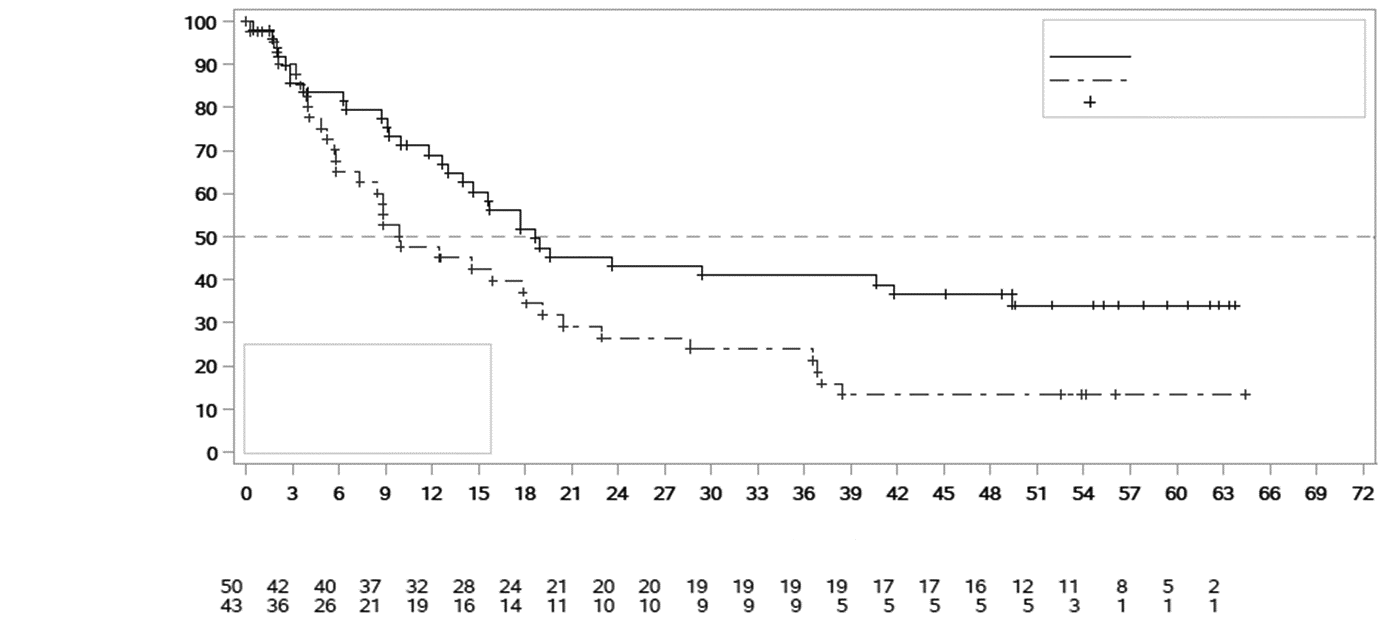
*IMvigor130 (WO30070): Studju ta’ fażi III ta’ atezolizumab bħala monoterapija u flimkien ma’ kimoterapija bbażata fuq il-platinum f’pazjenti b’karċinoma avvanzata lokalment jew metastatika tal-epitelju tal-apparat urinarju mhux ittrattata*

Twettaq studju ta’ fażi III, b’aktar minn ċentru wieħed, randomised, ikkontrollat bil-plaċebo u parzjalment blinded (Gruppi A u C biss), IMvigor130, biex jiġu evalwati l-effikaċja u s-sigurtà ta’ atezolizumab + kimoterapija ta’ kombinazzjoni bbażata fuq il-platinum (jiġifieri cisplatin jew carboplatin flimkien ma’ gemcitabine), il-Grupp A, jew atezolizumab bħala monoterapija (il-Grupp B, grupp open‑label) kontra plaċebo + kimoterapija ta’ kombinazzjoni bbażata fuq il-platinum (il-Grupp C) f’pazjenti b’UC avvanzata lokalment jew metastatika li ma kinux irċevew terapija sistemika fil-passat fl-ambjent metastatiku. Ir-riżultati koprimarji tal-effikaċja kienu sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS - *progression-free survival*) stmata mill-investigatur fil-Grupp A kontra l-Grupp C u sopravivenza globali (OS - *overall survival*) fil-Grupp A kontra l-Grupp C u mbagħad fil-Grupp B kontra l-Grupp C, analizzati b’mod ġerarkiku. Is-sopravivenza globali ma kinitx statistikament sinifikanti għall-paragun tal-Grupp A kontra l-Grupp C, u għalhekk ma seta’ jitwettaq l-ebda ttestjar formali ieħor skont l-ordni tal-ittestjar ġerarkika ddefinita minn qabel.

Abbażi ta’ rakkomandazzjoni minn Kumitat għall-Monitoraġġ tad-*Data* indipendenti (iDMC - *independent Data Monitoring Committee*) wara analiżi bikrija tad-*data* tas-sopravivenza, iż-żieda ta’ pazjenti fil-grupp ta’ trattament b’monoterapija ta’ atezolizumab li t-tumuri tagħhom kellhom espressjoni baxxa ta’ PD-L1 (inqas minn 5% taċ-ċelluli immuni li jieħdu kulur li juri li huma pożittivi għal PD-L1 permezz ta’ immunoistokimika bl-użu tal-analiżi VENTANA PD‑L1 [SP142]) twaqqfet wara li ġie osservat tnaqqis fis-sopravivenza globali għal dan is-sottogrupp f’analiżi bikrija mhux ippjanata, madankollu, dan seħħ wara li l-maġġoranza l-kbira tal-pazjenti kienu diġà ġew irreġistrati.

Minn 719‑il pazjent irreġistrati fil-gruppi ta’ atezolizumab bħala monoterapija (n=360) u ta’ kimoterapija waħedha (n=359), 50 u 43 pazjent, rispettivament, ma kinux eliġibbli għal cisplatin skont il-kriterji ta’ Galsky u kellhom tumuri b’espressjoni għolja ta’ PD‑L1 (≥ 5% taċ-ċelluli immuni li jieħdu kulur li juri li huma pożittivi għal PD‑L1 permezz ta’ immunoistokimika bl-użu tal-analiżi VENTANA PD‑L1 [SP142]). F’analiżi esploratorja f’dan is-sottogrupp ta’ pazjenti, l-HR mhux stratifikat għal OS kien ta’ 0.56 (CI ta’ 95%: 0.34, 0.91). L-OS medjana kienet ta’ 18.6 xhur (CI ta’ 95%: 14.0, 49.4) fil-grupp ta’ atezolizumab bħala monoterapija vs. 10.0 xhur (CI ta’ 95%: 7.4, 18.1) fil-grupp ta’ kimoterapija waħedha (ara Figura 2).

**Figura 2 Kurva Kaplan-Meier tas-Sopravivenza Globali f’pazjenti mhux eliġibbli għal Cisplatin li t-tumuri tagħhom għandhom PD‑L1 għoli (Grupp B vs. Grupp C)**



Analiżi Mhux Stratifikata

Proporzjon ta’ Periklu 0.56

CL t’Isfel ta’ 95% 0.34

CL ta’ Fuq ta’ 95% 0.91

Pazjenti li baqgħu f’riskju

Atezo Mono

Plaċebo+Kimo

NE NE NE

NE NE NE

Sopravivenza Globali (%)

Żmien (Xhur)

Grupp ta’ Trattament

Atezo Mono (N=50)

Plaċebo+Kimo (N=43)

Iċċensurati

*Kanċer taċ-ċelluli mhux żgħar tal-pulmun*

*Trattament awżiljarju ta’ NSCLC fi stadju bikri*

*Formulazzjoni għall-għoti fil-vini*

*IMpower010 (GO29527): Prova randomised ta’ fażi III f’pazjenti b’NSCLC imneħħi b’kirurġija wara kimoterapija bbażata fuq cisplatin*

Studju ta’ fażi III, open‑label, b’aktar minn ċentru wieħed u randomised, GO29527 (IMpower010), twettaq biex jiġu evalwati l-effikaċja u s-sigurtà ta’ atezolizumab għat-trattament awżiljarju ta’ pazjenti b’NSCLC ta’ stadju IB (tumuri ≥ 4 ċm) – IIIA (skont is-sistema ta’ klassifikazzjoni tal-istadji tal-Union for International Cancer Control/American Joint Committee on Cancer, is-7 edizzjoni).

Il-kriterji tal-għażla li ġejjin jiddefinixxu l-pazjenti b’riskju għoli ta’ rikorrenza li huma inklużi fl-indikazzjoni terapewtika u li jirriflettu l-popolazzjoni ta’ pazjenti bi stadju II – IIIA skont is-7 edizzjoni tas-sistema ta’ klassifikazzjoni tal-istadji:

Daqs tat-tumur ta’ ≥ 5 ċm; jew tumuri ta’ kwalunkwe daqs li huma akkumpanjati minn status N1 jew N2; jew tumuri li jinvadu strutturi toraċiċi (jinvadu direttament il-plewra parjetali, il-ħajt tas-sider, id-dijaframma, in-nerv freniku, il-plewra medjastinali, il-perikardju parjetali, il-medjastinu, il-qalb, il-kanali l-kbar tad-demm, it-trakea, in-nerv rikorrenti tal-larinġi, l-esofagu, il-korp vertebrali, il-karina); jew tumuri li jinvolvu l-bronku prinċipali < 2 ċm ’il bogħod mill-karina iżda mingħajr involviment tal-karina; jew tumuri li huma assoċjati ma’ ateleklażi jew pulmonite ostruttiva tal-pulmun kollu; jew tumuri bi glandola/i separata/i fl-istess lobu jew lobu ipsilaterali differenti bħala t-tumur primarju.

L-istudju ma kienx jinkludi pazjenti li kellhom status N2 b’tumuri li jinvadu l-medjastinu, il-qalb, il-kanali l-kbar tad-demm, it-trakea, in-nerv rikorrenti tal-larinġi, l-esofagu, il-korp vertebrali, il-karina jew bi glandola/i separata/i tat-tumur f’lobu ipsilaterali differenti.

Total ta’ 1 280 pazjent irreġistrati kellhom tneħħija b’kirurġija tat-tumur kollu u kienu eliġibbli biex jirċievu sa 4 ċikli ta’ kimoterapija bbażata fuq cisplatin. Il-korsijiet ta’ kimoterapija bbażata fuq cisplatin huma deskritti fit-Tabella 6.

**Tabella 6: Korsijiet ta’ kimoterapija awżiljarja (IMpower010)**

|  |  |
| --- | --- |
| **Kimoterapija awżiljarja bbażata fuq cisplatin:**  Cisplatin 75 mg/m2 ġol-vini f’Jum 1 ta’ kull ċiklu ta’ 21 jum b’wieħed mill-korsijiet ta’ trattament li ġejjin | Vinorelbine 30 mg/m2 ġol-vini, Jiem 1 u 8 |
| Docetaxel 75 mg/m2 ġol-vini, Jum 1 |
| Gemcitabine 1 250 mg/m2 ġol-vini, Jiem 1 u 8 |
| Pemetrexed 500 mg/m2 ġol-vini, Jum 1 (mhux skwamuż) |

Wara t-tlestija tal-kimoterapija bbażata fuq cisplatin (sa erba’ ċikli), total ta’ 1 005 pazjenti kienu randomised fi proporzjon ta’ 1:1 biex jirċievu atezolizumab (Grupp A) jew l-aqwa kura ta’ appoġġ (BSC - *best supportive care*) (Grupp B). Atezolizumab ingħata bħala doża fissa ta’ 1 200 mg permezz ta’ infużjoni IV kull 3 ġimgħat għal 16‑il ċiklu sakemm ma kienx hemm rikorrenza tal-marda jew tossiċità mhux aċċettabbli. Ir-randomisation kienet stratifikata skont is-sess, l-istadju tal-marda, l-istoloġija, u l-espressjoni ta’ PD‑L1.

Il-pazjenti kienu esklużi jekk kellhom storja ta’ mard awtoimmuni; għoti ta’ vaċċin ħaj u attenwat fi żmien 28 jum qabel ir-randomisation; għoti ta’ sustanzi immunostimulatorji sistemiċi fi żmien 4 ġimgħat jew medikazzjonijiet immunosoppressivi sistemiċi fi żmien ġimagħtejn qabel ir-randomisation. Valutazzjonijiet tat-tumur twettqu fil-linja bażi tal-fażi ta’ randomisation u kull 4 xhur għall-ewwel sena wara Ċiklu 1, Jum 1 u mbagħad kull 6 xhur sas-sena ħamsa, imbagħad kull sena wara dan.

Il-karatteristiċi demografiċi u tal-marda fil-linja bażi fil-popolazzjoni ITT kienu bbilanċjati tajjeb bejn il-gruppi ta’ trattament. L-età medjana kienet ta’ 62 sena (medda: 26 sa 84), u 67% tal-pazjenti kienu rġiel. Il-maġġoranza tal-pazjenti kienu Bojod (73%), u 24% kienu Asjatiċi. Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti kienu jpejpu attwalment jew qabel (78%) u l-istat ta’ eżekuzzjoni ta’ ECOG fil-linja bażi fil-pazjenti kien ta’ 0 (55%) jew 1 (44%). B’mod globali, 12% tal-pazjenti kellhom marda ta’ stadju IB, 47% ta’ stadju II u 41% ta’ stadju IIIA. Il-perċentwali ta’ pazjenti li kellhom tumuri b’espressjoni ta’ PD‑L1 f’≥ 1% u f’≥ 50% fuq TC kif imkejla permezz tal-Analiżi VENTANA PD-L1 (SP263) kien ta’ 55% u 26%, rispettivament.

Il-kejl tar-riżultat primarju tal-effikaċja kien is-sopravivenza mingħajr marda (DFS - *disease-free survival*) kif evalwata mill-investigatur. DFS kienet iddefinita bħala ż-żmien mid-data tar-randomisation sad-data ta’ meta seħħet kwalunkwe waħda minn dawn li ġejjin: l-ewwel rikorrenza ddokumentata tal-marda, NSCLC primarju ġdid, jew mewt minħabba kwalunkwe kawża, skont liema seħħet l-ewwel. L-għan primarju tal-effikaċja kien li tiġi evalwata DFS fil-popolazzjoni ta’ pazjenti bi stadju II – IIIA b’PD-L1 f’≥ 1% TC. L-għanijiet sekondarji ewlenin tal-effikaċja kienu li tiġi evalwata DFS fil-popolazzjoni ta’ pazjenti bi stadju II – IIIA b’PD-L1 f’≥ 50% TC u sopravivenza globali (OS - *overall survival*) fil-popolazzjoni ITT.

Fiż-żmien tal-analiżi *interim* ta’ DFS, l-istudju laħaq il-punt finali primarju tiegħu. Fl-analiżi ta’ pazjenti bi stadju II – IIIA b’PD-L1 f’≥ 50% TC, mingħajr mutazzjonijiet ta’ EGFR jew arranġamenti mill-ġdid ta’ ALK (n = 209), ġie osservat titjib fid-DFS fil-grupp ta’ atezolizumab meta mqabbel mal-grupp ta’ BSC. Ir-riżultati kienu konsistenti fiż-żmien tal-analiżi finali ta’ DFS, bi żmien medjan ta’ segwitu ta’ 65 xahar.

Ir-riżultati ewlenin tal-effikaċja għal DFS u OS fil-popolazzjoni ta’ pazjenti bi stadju II – IIIA b’PD‑L1 f’≥ 50% TC, mingħajr mutazzjonijiet ta’ EGFR jew arranġamenti mill-ġdid ta’ ALK, huma miġbura fil-qosor fit-Tabella 7. Il-kurva Kaplan-Meier għal DFS hija ppreżentata fil-Figura 3.

**Tabella 7: Sommarju tal-effikaċja fil-popolazzjoni ta’ pazjenti bi stadju II – IIIA b’espressjoni ta’ PD-L1 f’≥ 50% TC mingħajr mutazzjonijiet ta’ EGFR jew arranġamenti mill-ġdid ta’ ALK (IMpower010)**

| **Punt finali tal-effikaċja** | **Grupp A**  (Atezolizumab) | **Grupp B**  (L-aqwa kura ta’ appoġġ) |
| --- | --- | --- |
| ***DFS stmata mill-investigatur\**** | n = 106 | n = 103 |
| Nru ta’ avvenimenti (%) | 34 (32.1%) | 55 (53.4%) |
| Tul medjan ta’ DFS (xhur) | NE | 42.9 |
| CI ta’ 95% | (NE) | (32.0, NE) |
| Proporzjon ta’ periklu stratifikatǂ (CI ta’ 95%) | 0.52 (0.33, 0.80) | |
| ***OS\**** | n=106 | n=103 |
| Nru ta’ avvenimenti (%) | 22 (20.8%) | 41 (39.8%) |
| OS medjana (xhur) | NE | 87.1 |
| CI ta’ 95% | (NE) | (72.0, NE) |
| Proporzjon ta’ periklu stratifikatǂ (CI ta’ 95%) | 0.47 (0.28, 0.80) | |

DFS = *Disease-free survival* (sopravivenza mingħajr marda); CI = *confidence interval* (intervall ta’ kunfidenza); NE = *not estimable* (ma jistax jiġi stmat)

\* Analiżi aġġornata ta’ DFS u OS fiż-żmien tal-waqfien kliniku fis-26 ta’ Jannar 2024

ǂ Stratifikat skont l-istadju, is-sess, u l-istoloġija.

**Figura 3: Kurva Kaplan-Meier għal sopravivenza mingħajr marda fil-popolazzjoni ta’ pazjenti bi stadju II – IIIA b’espressjoni ta’ PD-L1 f’≥ 50% TC mingħajr mutazzjonijiet ta’ EGFR jew arranġamenti mill-ġdid ta’ ALK (IMpower010)**

**Probabbiltà ta’ Sopravivenza Mingħajr Marda (%)**

**HR (CI ta’ 95%)**

**DFS medjana**

**Żmien (xhur)**

0.52 (0.33, 0.80)

NE

NE

42.9 xhur

Grupp A: Tecentriq

Grupp B: L-Aqwa Kura ta’ Appoġġ

**Pazjenti li baqgħu f’riskju**

L-Aqwa Kura ta’ Appoġġ

Tecentriq

**Grupp ta’ trattament**

L-Aqwa Kura ta’ Appoġġ

Tecentriq

A graph of a number of objects

Description automatically generated with medium confidence

It-titjib osservat fid-DFS fil-grupp ta’ atezolizumab meta mqabbel mal-grupp ta’ BSC intwera b’mod konsistenti fil-maġġoranza tas-sottogruppi speċifikati minn qabel fil-popolazzjoni ta’ pazjenti bi stadju II – IIIA b’PD-L1 f’≥ 50% TC, mingħajr mutazzjonijiet ta’ EGFR jew arranġamenti mill-ġdid ta’ ALK, inkluż kemm f’pazjenti b’NSCLC mhux skwamuż (HR mhux stratifikat ta’ 0.40, CI ta’ 95%: 0.23, 0.70; DFS medjana NE vs. 36.8 xhur) kif ukoll f’pazjenti b’NSCLC skwamuż (HR mhux stratifikat ta’ 0.67, CI ta’ 95%: 0.34, 1.32; DFS medjana ma setgħetx tiġi stmata).

*Trattament tal-ewwel għażla ta’ NSCLC avvanzat*

*Formulazzjoni għall-għoti fil-vini*

*IMpower150 (GO29436): Prova randomised ta’ fażi III f’pazjenti li ma ngħatawx kimoterapija fil-passat b’NSCLC metastatiku u mhux skwamuż, flimkien ma’ paclitaxel u carboplatin b’bevacizumab jew mingħajru*

Studju ta’ fażi III, *open-label*, b’aktar minn ċentru wieħed, internazzjonali u *randomised*, IMpower150, twettaq biex jiġu evalwati l-effikaċja u s-sigurtà ta’ atezolizumab flimkien ma’ paclitaxel u carboplatin, b’bevacizumab jew mingħajru, f’pazjenti li ma ngħatawx kimoterapija fil-passat b’NSCLC metastatiku u mhux skwamuż.

Il-pazjenti kienu esklużi jekk kellhom storja ta’ mard awtoimmuni, għoti ta’ vaċċin ħaj u attenwat fi żmien 28 jum qabel ir-*randomisation*, għoti ta’ sustanzi immunostimulatorji sistemiċi fi żmien 4 ġimgħat jew prodott mediċinali immunosoppressiv sistemiku fi żmien ġimagħtejn qabel ir-randomisation, metastasi fis-CNS attiva jew mhux ittrattata, infiltrazzjoni ċara tat-tumur fil-kanali l-kbar tad-demm toraċiċi jew kavitazzjoni ċara tal-leżjonijiet pulmonari, kif jidhru fuq immaġini. Valutazzjonijiet tat-tumur twettqu kull 6 ġimgħat għall-ewwel 48 ġimgħa wara Ċiklu 1, Jum 1 u kull 9 ġimgħat wara dan. Kampjuni tat-tumur kienu evalwati għall-espressjoni ta’ PD-L1 fuq ċelluli tat-tumur (TC - *tumour cells*) u ċelluli immuni (IC - *immune cells*) li jinfiltraw it-tumur u r-riżultati kienu wżati biex jiddefinixxu s-sottogruppi b’espressjoni ta’ PD-L1 għall-analiżi deskritti hawn taħt.

Ġew irreġistrati total ta’ 1 202 pazjent u kienu randomised (1:1:1) biex jirċievu wieħed mill-korsijiet ta’ trattament deskritti fit-Tabella 8. *Randomisation* ġiet stratifikata skont is-sess, il-preżenza ta’ metastasi fil-fwied u l-espressjoni ta’ PD-L1 tat-tumur fuq TC u IC.

**Tabella 8: Korsijiet ta’ trattament fil-vini (IMpower150)**

| **Kors ta’ trattament** | **Induzzjoni**  **(Erba’ jew Sitt ċikli ta’ 21 jum)** | **Manteniment**  **(ċikli ta’ 21 jum)** |
| --- | --- | --- |
| A | Atezolizumaba (1 200 mg) + paclitaxel (200 mg/m2)b,c + carboplatinc (AUC 6) | Atezolizumaba (1 200 mg) |
| B | Atezolizumaba (1 200 mg) + bevacizumabd (15 mg/kg bw) + paclitaxel (200 mg/m2)b,c + carboplatinc (AUC 6) | Atezolizumaba (1 200 mg) + bevacizumabd (15 mg/kg bw) |
| C | Bevacizumabd (15 mg/kg bw) + paclitaxel (200 mg/m2)b,c + carboplatinc (AUC 6) | Bevacizumabd (15 mg/kg bw) |

a Atezolizumab jingħata sat-telf tal-benefiċċju kliniku kif stmat mill-investigatur

b Id-doża tal-bidu ta’ paclitaxel għal pazjenti ta’ razza/etniċità Asjatika kienet ta’ 175 mg/m2 minħabba livell globali ogħla ta’ tossiċitajiet ematoloġiċi f’pazjenti minn pajjiżi Asjatiċi meta mqabbla ma’ dawk minn pajjiżi mhux Asjatiċi

c Paclitaxel u carboplatin jingħataw sat-tlestija ta’ 4 jew 6 ċikli, jew marda progressiva, jew tossiċità mhux aċċettabbli skont liema sseħħ l-ewwel

d. Bevacizumab jingħata sa marda progressiva jew tossiċità mhux aċċettabbli

Il-karatteristiċi demografiċi u tal-marda fil-linja bażi tal-popolazzjoni tal-istudju kienu bbilanċjati tajjeb bejn il-gruppi ta’ trattament. L-età medjana kienet ta’ 63 sena (medda: 31 sa 90), u 60% tal-pazjenti kienu rġiel. Il-maġġoranza tal-pazjenti kienu bojod (82%). Madwar 10% tal-pazjenti kellhom mutazzjoni magħrufa ta’ EGFR, 4% kellhom arranġamenti mill-ġdid magħrufa ta’ ALK, 14% kellhom metastasi fil-fwied fil-linja bażi, u l-biċċa l-kbira tal-pazjenti kienu jpejpu attwalment jew qabel (80%). L-istat ta’ eżekuzzjoni ta’ ECOG fil-linja bażi kien ta’ 0 (43%) jew 1 (57%). 51% tat-tumuri tal-pazjenti kellhom espressjoni ta’ PD‑L1 ta’ ≥ 1% TC jew ≥ 1% IC u 49% tat-tumuri tal-pazjenti kellhom espressjoni ta’ PD-L1 ta’ < 1% TC u < 1% IC.

Fiż-żmien tal-analiżi finali għal PFS, il-pazjenti kellhom żmien medjan ta’ segwitu ta’ 15.3 xhur. Il-popolazzjoni ITT, inklużi pazjenti b’mutazzjonijiet ta’ EGFR jew arranġamenti mill-ġdid ta’ ALK li kellhom jiġu ttrattati fil-passat b’inibituri ta’ tyrosine kinase, uriet titjib klinikament sinifikanti fil-PFS fi Grupp B meta mqabbel ma’ Grupp C (HR ta’ 0.61, CI ta’ 95%: 0.52, 0.72; PFS medjana ta’ 8.3 vs. 6.8 xhur).

Fiż-żmien tal-analiżi interim ta’ OS, il-pazjenti kellhom segwitu medjan ta’ 19.7 xhur. Ir-riżultati ewlenin minn din l-analiżi kif ukoll mill-analiżi aġġornata ta’ PFS fil-popolazzjoni ITT huma miġbura fil-qosor fit-Tabelli 9 u 10. Il-kurva Kaplan-Meier għal OS fil-popolazzjoni ITT hija ppreżentata fil-Figura 4. Il-Figura 5 tiġbor fil-qosor ir-riżultati ta’ OS fis-sottogruppi ITT u PD-L1. Riżultati aġġornati tal-PFS huma ppreżentati wkoll fil-Figuri 6 u 7.

**Tabella 9: Sommarju ta’ effikaċja aġġornata fil-popolazzjoni ITT (IMpower150)**

| **Punt finali tal-effikaċja** | **Grupp A**  **(Atezolizumab + Paclitaxel + Carboplatin)** | **Grupp B**  **(Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin)** | | | **Grupp C**  **(Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin)** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Punti Finali Sekondarji#** |  |  | | |  |
| ***PFS stmata mill-investigatur (RECIST v1.1)\**** | n = 402 | n = 400 | | | n = 400 |
| Nru ta’ avvenimenti (%) | 330 (82.1%) | 291 (72.8%) | | | 355 (88.8%) |
| Tul medjan ta’ PFS (xhur) | 6.7 | 8.4 | | | 6.8 |
| CI ta’ 95% | (5.7, 6.9) | (8.0, 9.9) | | | (6.0, 7.0) |
| Proporzjon ta’ periklu stratifikat‡^ (CI ta’ 95%)  valur p1,2 | 0.91 (0.78, 1.06)  0.2194 | | 0.59 (0.50, 0.69)  < 0.0001 | --- | |
| PFS ta’ 12-il xahar (%) | 24 | 38 | | | 20 |
| ***Analiżi interim ta’ OS\**** | n = 402 | n = 400 | | | n = 400 |
| Nru ta’ mwiet (%)  Żmien medjan għall-avveniment (xhur)  CI ta’ 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) |
| Proporzjon ta’ periklu stratifikat‡^ (CI ta’ 95%)  valur p1,2 | 0.85 (0.71, 1.03)  0.0983 | 0.76 (0.63, 0.93)  0.006 | | | --- |
| OS ta’ 6 xhur (%) | 84 | 85 | | | 81 |
| OS ta’ 12-il xahar (%) | 66 | 68 | | | 61 |
| ***L-Aqwa Rispons Globali stmat mill-investigatur3\* (RECIST 1.1)*** | n = 401 | n = 397 | | | n = 393 |
| Nru ta’ persuni li rrispondew (%) | 163 (40.6%) | 224 (56.4%) | | | 158 (40.2%) |
| CI ta’ 95% | (35.8, 45.6) | (51.4, 61.4) | | | (35.3, 45.2) |
| Nru ta’ rispons komplet (%) | 8 (2.0%) | 11 (2.8%) | | | 3 (0.8%) |
| Nru ta’ rispons parzjali (%) | 155 (38.7%) | 213 (53.7%) | | | 155 (39.4%) |
| ***DOR stmat mill-investigatur\* (RECIST v1.1)*** | n = 163 | n = 224 | | | n = 158 |
| Medjan f’xhur | 8.3 | 11.5 | | | 6.0 |
| CI ta’ 95% | (7.1, 11.8) | (8.9, 15.7) | | | (5.5, 6.9) |

# Il-punti finali primarji tal-effikaċja kienu PFS u OS u dawn ġew analizzati fil-popolazzjoni ITT tat-tip selvaġġ (WT – *wild type*), jiġifieri bl-esklużjoni tal-pazjenti b’mutazzjonijiet ta’ EGFR jew arranġamenti mill-ġdid ta’ ALK.

1 Ibbażat fuq test log-rank stratifikat

2Għal skopijiet ta’ informazzjoni; fil-popolazzjoni ITT, tqabbil bejn il-Grupp B u l-Grupp C kif ukoll bejn il-Grupp A u l-Grupp C għadu ma ġiex ittestjat formalment skont il-ġerarkija tal-analiżi speċifikata minn qabel

3 L-aqwa rispons globali għal rispons sħiħ u rispons parzjali

‡ Stratifikat skont is-sess, il-preżenza ta’ metastasi fil-fwied u l-espressjoni ta’ PD-L1 tat-tumur fuq TC u IC

^ Il-Grupp C huwa l-grupp ta’ paragun għall-proporzjonijiet ta’ periklu kollha

\*Analiżi aġġornata ta’ PFS u analiżi *interim* ta’ OS fiż-żmien tal-waqfien kliniku fit-22 ta’ Jannar 2018

PFS = sopravivenza mingħajr progressjoni; RECIST = Kriterji ta’ Evalwazzjoni tar-Rispons f’Tumuri Solidi v1.1.

CI = intervall ta’ kunfidenza; DOR = tul tar-rispons; OS = sopravivenza globali.

**Tabella 10: Sommarju ta’ effikaċja aġġornata għal Grupp A vs**. **Grupp B fil-popolazzjoni ITT (IMpower150)**

| **Punt finali tal-effikaċja** | **Grupp A**  **(Atezolizumab + Paclitaxel + Carboplatin)** | **Grupp B**  **(Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin)** |
| --- | --- | --- |
| ***PFS stmata mill-investigatur (RECIST v1.1)\**** | n = 402 | n = 400 |
| Nru ta’ avvenimenti (%) | 330 (82.1%) | 291 (72.8%) |
| Tul medjan ta’ PFS (xhur) | 6.7 | 8.4 |
| CI ta’ 95% | (5.7, 6.9) | (8.0, 9.9) |
| Proporzjon ta’ periklu stratifikat‡^(CI ta’ 95%)  valur p1,2 | 0.67 (0.57, 0.79)  < 0.0001 | |
| ***Analiżi* interim *ta’ OS\**** | n = 402 | n = 400 |
| Nru ta’ mwiet (%)  Żmien medjan għall-avvenimenti (xhur)  CI ta’ 95% | 206 (51.2%)  19.5  (16.3, 21.3) | 192 (48.0%)  19.8  (17.4, 24.2) |
| Proporzjon ta’ periklu stratifikat ‡^ (CI ta’ 95%)  valur p1,2 | 0.90 (0.74, 1.10)  0.3000 | |

1 Ibbażat fuq test log-rank stratifikat

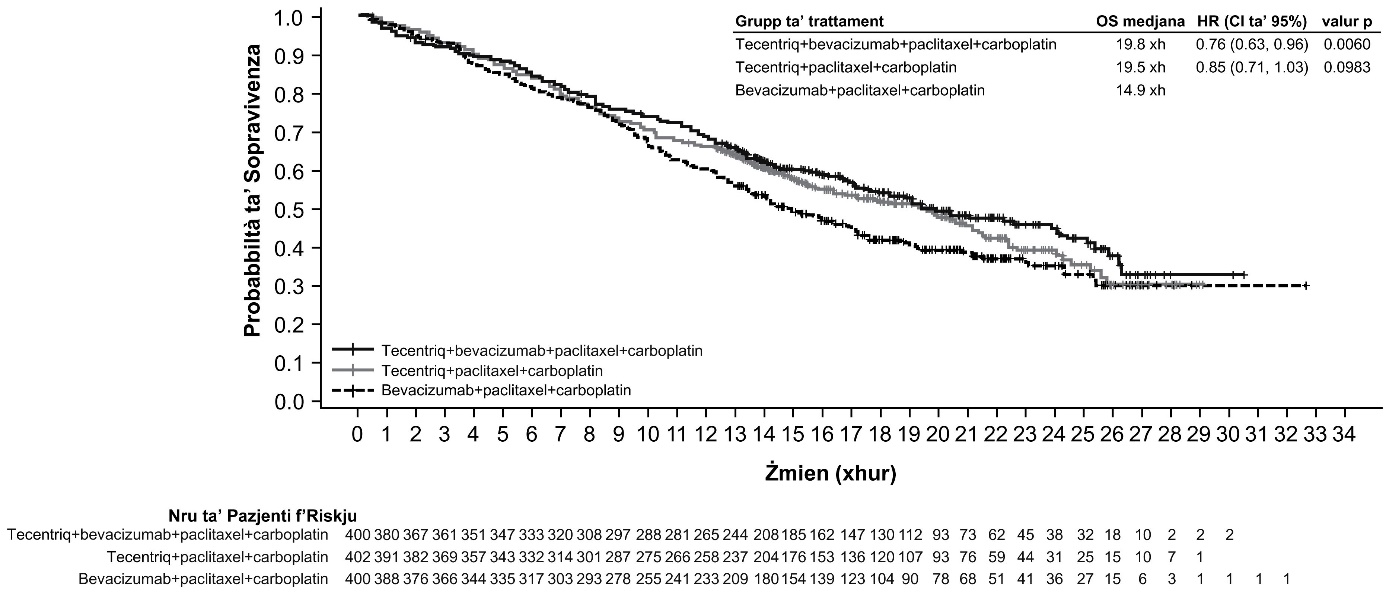
2 Għal skopijiet ta’ informazzjoni; fil-popolazzjoni ITT, tqabbil bejn il-Grupp A u l-Grupp B ma kienx inkluż fil-ġerarkija tal-analiżi speċifikata minn qabel

‡ Stratifikat skont is-sess, il-preżenza ta’ metastasi fil-fwied u l-espressjoni ta’ PD-L1 fuq TC u IC

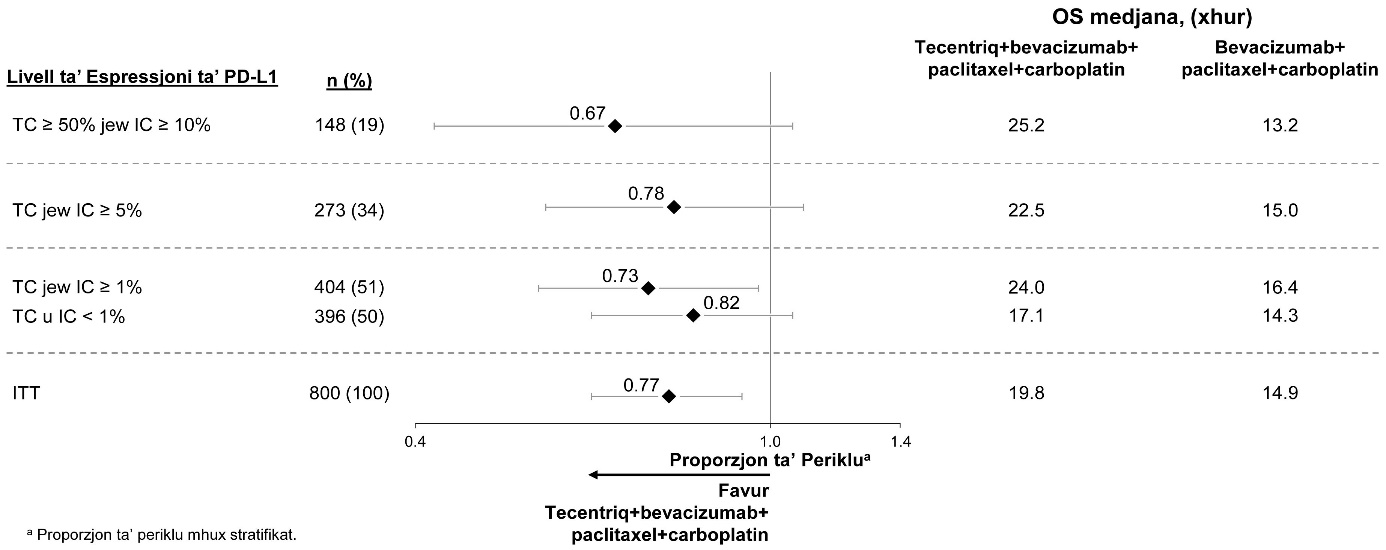
\* Analiżi aġġornata ta’ PFS u analiżi *interim* ta’ OS fiż-żmien tal-waqfien kliniku fit-22 ta’ Jannar 2018

^ Il-Grupp A huwa l-grupp ta’ paragun għall-proporzjonijiet ta’ periklu kollha

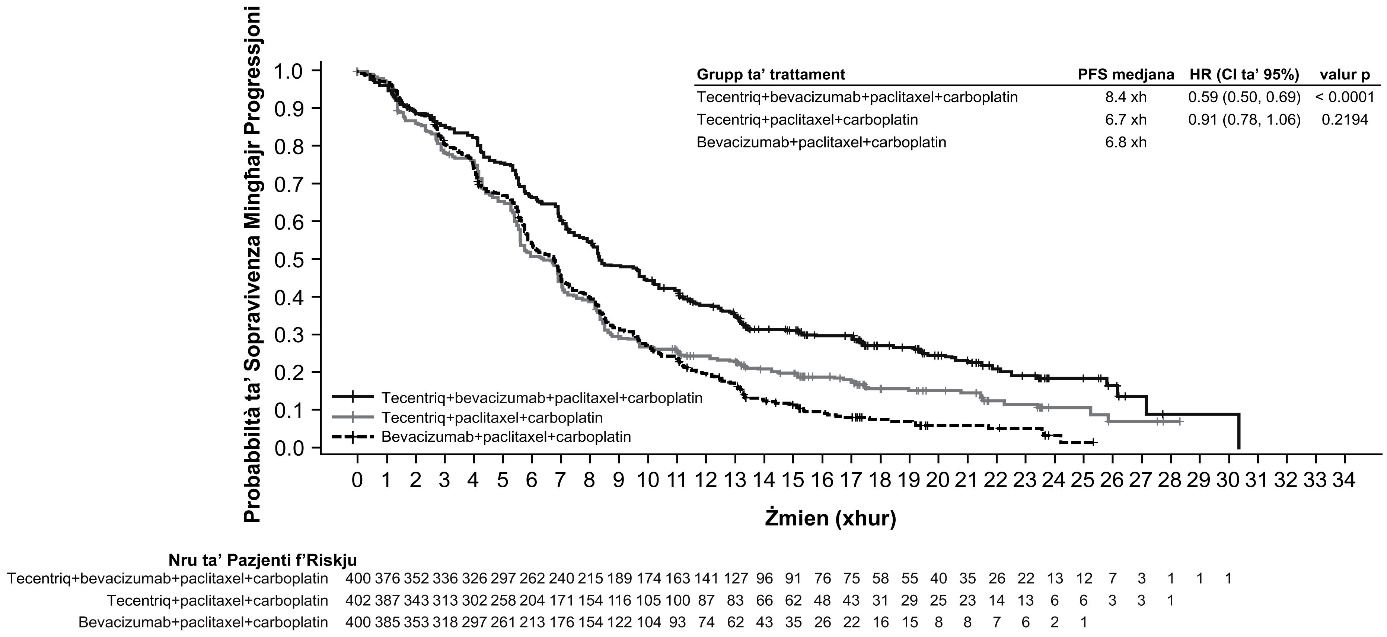
**Figura 4: Kurva Kaplan-Meier għal sopravivenza globali fil-popolazzjoni ITT (IMpower150)**

****

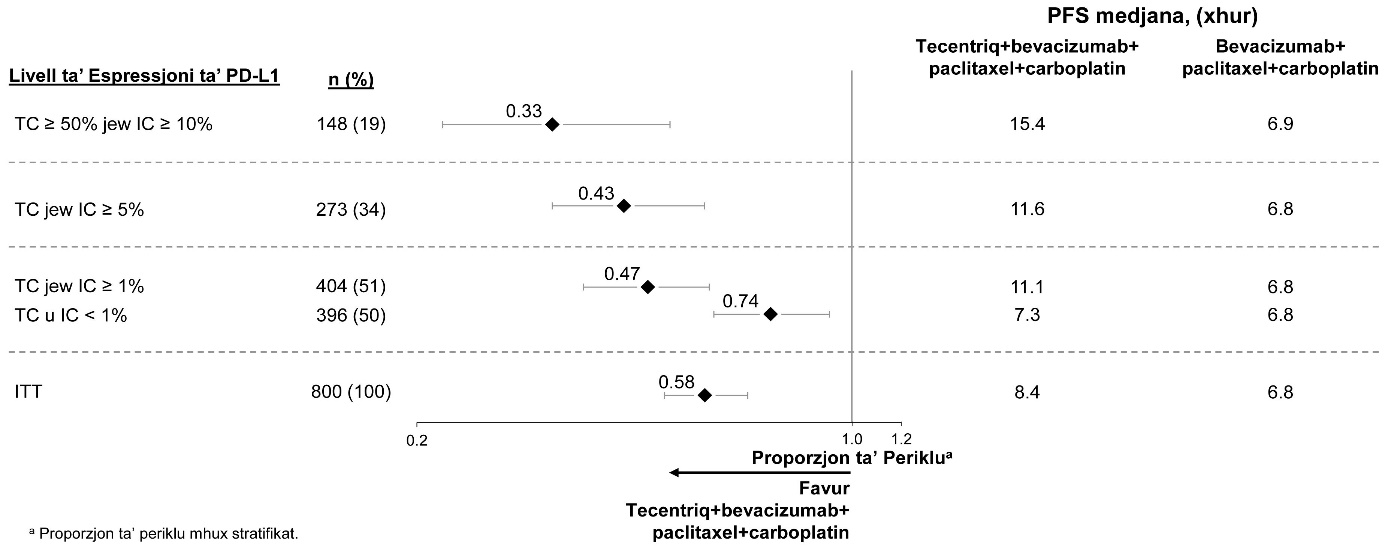
**Figura 5: *Forest plot* tas-sopravivenza globali skont l-espressjoni ta’ PD‑L1 fil-popolazzjoni ITT, Grupp B vs**. **C (IMpower150)**



**Figura 6: Kurva Kaplan-Meier għal PFS fil-popolazzjoni ITT (IMpower150)**

****

**Figura 7: *Forest plot* ta’ sopravivenza mingħajr progressjoni skont l-espressjoni ta’ PD‑L1 fil-popolazzjoni ITT, Grupp B vs**. **C (IMpower150)**



Fil-Grupp B meta mqabbel mal-Grupp C, l-analiżi ta’ sottogrupp speċifikat minn qabel mill-analiżi *interim* ta’ OS uriet titjib fl-OS għal pazjenti b’mutazzjonijiet ta’ EGFR jew arranġamenti mill-ġdid ta’ ALK (proporzjon ta’ periklu [HR - *hazard ratio*] ta’ 0.54, CI ta’ 95%: 0.29, 1.03; OS medjana mhux milħuqa vs. 17.5 xhur), u metastasi fil-fwied (HR ta’ 0.52, CI ta’ 95%: 0.33, 0.82; OS medjana ta’ 13.3 vs. 9.4 xhur). Titjib fil-PFS intwera wkoll f’pazjenti b’mutazzjonijiet ta’ EGFR jew arranġamenti mill-ġdid ta’ ALK (HR ta’ 0.55, CI ta’ 95%: 0.35, 0.87; PFS medjana ta’ 10.0 vs. 6.1 xhur) u metastasi fil-fwied (HR ta’ 0.41, CI ta’ 95%: 0.26, 0.62; PFS medjana ta’ 8.2 vs. 5.4 xhur). Ir-riżultati tal-OS kienu simili għal sottogruppi ta’ pazjenti b’età ta’ < 65 u ≥ 65, rispettivament. Id-*data* għall-pazjenti b’età ta’ ≥ 75 sena hija wisq limitata biex jinsiltu konklużjonijiet dwar din il-popolazzjoni. Għall-analiżi tas-sottogruppi kollha, ma kienx ippjanat ittestjar statistiku formali.

*IMpower130 (GO29537): Prova randomised ta’ fażi III f’pazjenti b’NSCLC metastatiku u mhux skwamuż li qatt ma rċevew kimoterapija fil-passat, flimkien ma’ nab‑paclitaxel u carboplatin*

Studju ta’ fażi III, *open‑label* u *randomised*, GO29537 (IMpower130), twettaq biex jiġu evalwati l-effikaċja u s-sigurtà ta’ atezolizumab flimkien ma’ nab‑paclitaxel u carboplatin, f’pazjenti b’NSCLC metastatiku u mhux skwamuż li qatt ma rċevew kimoterapija fil-passat. Pazjenti b’mutazzjonijiet ta’ EGFR jew arranġamenti mill-ġdid ta’ ALK kellhom ikunu ġew ittrattati fil-passat b’inibituri ta’ tyrosine kinase.

Il-pazjenti ġew allokati stadju skont is-7 edizzjoni tal-Kumitat Amerikan Konġunt għall-Kanċer (AJCC - *American Joint Committee on Cancer*). Il-pazjenti kienu esklużi jekk kellhom passat ta’ mard awtoimmuni, għoti ta’ vaċċin ħaj u attenwat fi żmien 28 jum qabel ir-*randomisation*, għoti ta’ sustanzi immunostimulatorji fi żmien 4 ġimgħat jew prodotti mediċinali immunosoppressivi sistemiċi fi żmien ġimagħtejn qabel ir-*randomisation*, u metastasi fis-CNS attiva jew mhux ittrattata. Pazjenti li ngħataw trattament minn qabel b’agonisti ta’ CD137 jew terapiji ta’ imblokk ta’ *checkpoint* immuni (antikorpi terapewtiċi kontra PD-1, u kontra PD-L1) ma kinux eliġibbli. Madankollu, pazjenti li ngħataw trattament minn qabel kontra CTLA-4 setgħu jiġu rreġistrati, sakemm l-aħħar doża tkun ingħatat mill-inqas 6 ġimgħat qabel ir-*randomisation*, u ma kienx hemm passat ta’ avvenimenti avversi severi medjati mill-immunità minn mediċini kontra CTLA-4 (NCI CTCAE Gradi 3 u 4). Valutazzjonijiet tat-tumur twettqu kull 6 ġimgħat għall-ewwel 48 ġimgħa wara ċ-Ċiklu 1, u mbagħad kull 9 ġimgħat wara dan. Kampuni tat-tumur ġew evalwati għall-espressjoni ta’ PD‑L1 fuq ċelluli tat-tumur (TC - *tumour cells*) u ċelluli immuni (IC - *immune cells*) li jinfiltraw it-tumur u r-riżultati ntużaw biex jiġu ddefiniti s-sottogruppi b’espressjoni ta’ PD‑L1 għall-analiżi deskritta hawn taħt.

Il-pazjenti, inklużi dawk b’mutazzjonijiet ta’ EGFR jew arranġamenti mill-ġdid ta’ ALK, ġew irreġistrati u ġew *randomised* fi proporzjon ta’ 2:1 biex jirċievu wieħed mill-korsijiet ta’ trattament deskritti fit-Tabella 11. *Randomisation* ġiet stratifikata skont is-sess, il-preżenza ta’ metastasi fil-fwied u l-espressjoni ta’ PD‑L1 fuq TC u IC. Il-pazjenti li kienu qed jirċievu l-kors ta’ trattament B setgħu jaqilbu u jirċievu atezolizumab bħala monoterapija wara progressjoni tal-marda.

**Tabella 11: Korsijiet ta’ trattament fil-vini (IMpower130)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Kors ta’  Trattament** | | **Induzzjoni  (Erba’ jew sitt ċikli ta’ 21 jum)** | **Manteniment  (ċikli ta’ 21 jum)** |
| A | Atezolizumab (1 200 mg)a + nab‑paclitaxel (100 mg/m2)b,c + carboplatin (AUC 6)c | | Atezolizumab (1 200 mg)a |
| B | Nab‑paclitaxel (100 mg/m2)b,c + carboplatin (AUC 6)c | | L-aqwa kura ta’ appoġġ jew pemetrexed |

a Atezolizumab jingħata sat-telf tal-benefiċċju kliniku kif evalwat mill-investigatur

b Nab‑paclitaxel jingħata fil-jiem 1, 8, u 15 ta’ kull ċiklu

c Nab‑paclitaxel u carboplatin jingħataw sat-tlestija ta’ 4-6 ċikli, jew sa marda progressiva jew tossiċità mhux aċċettabbli skont liema sseħħ l-ewwel

Il-karatteristiċi demografiċi u tal-marda fil-linja bażi tal-popolazzjoni tal-istudju ddefinita bħala ITT-WT (n=679) kienu bbilanċjati tajjeb bejn il-gruppi ta’ trattament. L-età medjana kienet ta’ 64 sena (medda: 18 sa 86 sena). Il-maġġoranza tal-pazjenti kienu rġiel (59%) u bojod (90%). Erbatax punt sebgħa fil-mija tal-pazjenti kellhom metastasi fil-fwied fil-linja bażi, u l-biċċa l-kbira tal-pazjenti kienu jpejpu attwalment jew qabel (90%). Il-maġġoranza tal-pazjenti kellhom stat ta’ eżekuzzjoni ta’ ECOG fil-linja bażi ta’ 1 (59%) u espressjoni ta’ PD-L1 ta’ < 1% (madwar 52%). Fost 107 pazjenti tal-Grupp B li kellhom stat ta’ rispons ta’ marda stabbli, rispons parzjali, jew rispons komplet wara terapija ta’ induzzjoni, 40 irċevew terapija ta’ manteniment ta’ qlib għal pemetrexed.

L-analiżi primarja twettqet fil-pazjenti kollha, minbarra dawk b’mutazzjonijiet ta’ EGFR jew arranġamenti mill-ġdid ta’ ALK, iddefiniti bħala l-popolazzjoni ITT-WT (n=679). Il-pazjenti kellhom żmien medjan ta’ segwitu tas-sopravivenza ta’ 18.6 xhur u wrew OS u PFS imtejba b’atezolizumab, nab‑paclitaxel u carboplatin meta mqabbla mal-kontroll. Ir-riżultati ewlenin huma mogħtija fil-qosor fit-Tabella 12 u l-kurvi Kaplan-Meier għal OS u PFS huma ppreżentati fil-Figuri 8 u 10, rispettivament. Ir-riżultati esploratorji ta’ OS u PFS skont l-espressjoni ta’ PD‑L1 huma miġbura fil-qosor fil-Figuri 9 u 11, rispettivament. Il-pazjenti b’metastasi fil-fwied ma wrewx PFS jew OS imtejba b’atezolizumab, nab‑paclitaxel u carboplatin, meta mqabbla ma’ nab‑paclitaxel u carboplatin (HR ta’ 0.93, CI ta’ 95%: 0.59, 1.47 għal PFS u HR ta’ 1.04, CI ta’ 95%: 0.63, 1.72 għal OS, rispettivament).

Disgħa u ħamsin fil-mija tal-pazjenti fil-grupp ta’ nab‑paclitaxel u carboplatin irċevew kwalunkwe immunoterapija kontra l-kanċer wara progressjoni tal-marda, li tinkludi atezolizumab bħala trattament ta’ qlib (41% tal-pazjenti kollha), meta mqabbla ma’ 7.3% tal-pazjenti fil-grupp ta’ atezolizumab, nab‑paclitaxel u carboplatin.

F’analiżi esploratorja b’segwitu itwal (medjan: 24.1 xhur), l-OS medjana għaż-żewġ gruppi ma nbidlitx meta mqabbla mal-analiżi primarja, b’HR = 0.82 (CI ta’ 95%: 0.67, 1.01).

**Tabella 12: Sommarju tal-effikaċja minn IMpower130 fl-analiżi primarja (popolazzjoni ITT‑WT)**

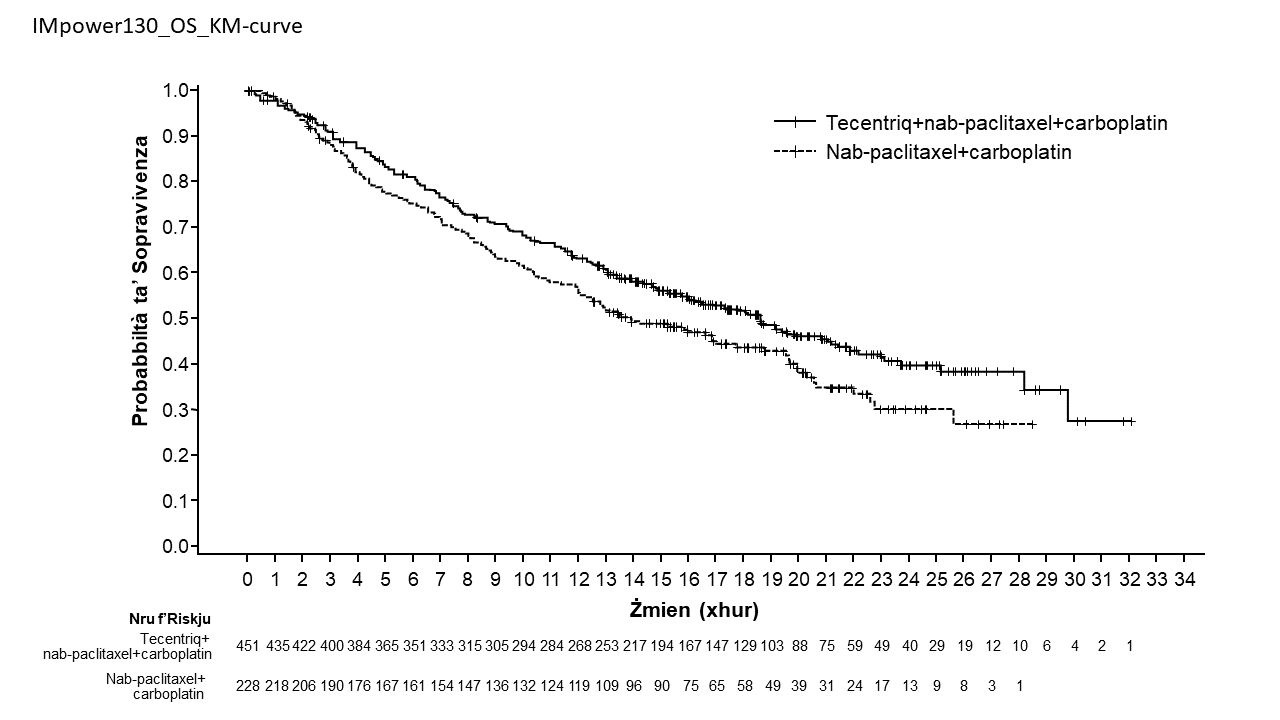
| **Punti finali tal-effikaċja** | **Grupp A**  **Atezolizumab + nab‑paclitaxel + carboplatin** | **Grupp B**  **Nab‑paclitaxel + carboplatin** |
| --- | --- | --- |
| **Punti finali koprimarji** |  |  |
| ***OS*** | n=451 | n=228 |
| Nru ta’ mwiet (%) | 226 (50.1%) | 131 (57.5%) |
| Żmien medjan għall-avvenimenti (xhur) | 18.6 | 13.9 |
| CI ta’ 95% | (16.0, 21.2) | (12.0, 18.7) |
| Proporzjon ta’ periklu stratifikat‡ (CI ta’ 95%) | 0.79 (0.64, 0.98) | |
| valur p | 0.033 | |
| OS ta’ 12‑il xahar (%) | 63 | 56 |
| ***PFS stmata mill-investigatur (RECIST v1.1***) | n=451 | n=228 |
| Nru ta’ avvenimenti (%) | 347 (76.9%) | 198 (86.8%) |
| Tul medjan ta’ PFS (xhur) | 7.0 | 5.5 |
| CI ta’ 95% | (6.2, 7.3) | (4.4, 5.9) |
| Proporzjon ta’ periklu stratifikat‡ (CI ta’ 95%) | 0.64 (0.54, 0.77) | |
| valur p | < 0.0001 | |
| PFS ta’ 12‑il xahar (%) | 29% | 14% |
| **Punti finali oħra** |  |  |
| ***ORR stmata mill-investigatur (RECIST v1.1)^*** | n=447 | n=226 |
| Nru ta’ persuni kkonfermati li rrispondew (%) | 220 (49.2%) | 72 (31.9%) |
| CI ta’ 95% | (44.5, 54.0) | (25.8, 38.4) |
| Nru. ta’ rispons komplet (%) | 11 (2.5%) | 3 (1.3%) |
| Nru. ta’ rispons parzjali (%) | 209 (46.8%) | 69 (30.5%) |
| ***DOR ikkonfermat stmat mill-investigatur (RECIST 1.1)^*** | n=220 | n=72 |
| Medjan f’xhur | 8.4 | 6.1 |
| CI ta’ 95% | (6.9, 11.8) | (5.5, 7.9) |

‡ Stratifikat skont is-sess u l-espressjoni ta’ PD‑L1 fuq TC u IC

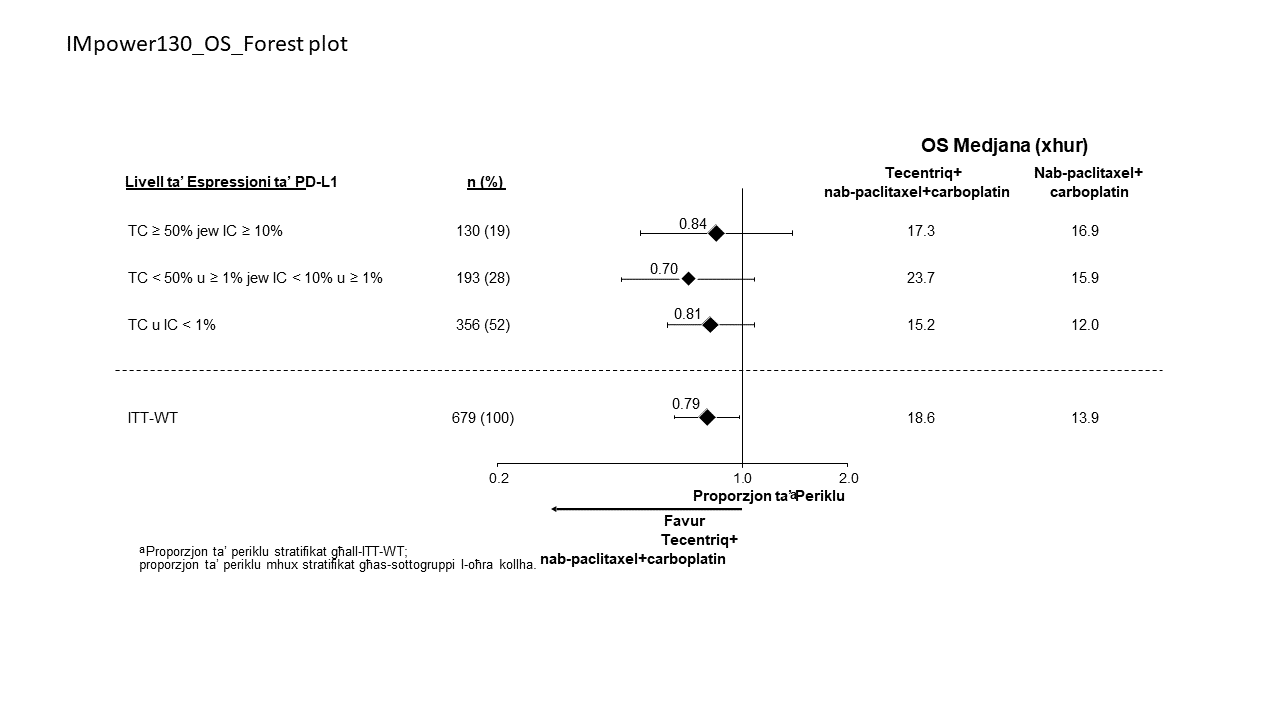
^ ORR u DOR ikkonfermati huma punti finali esploratorji

PFS=*progression-free survival* (sopravivenza mingħajr progressjoni); RECIST=*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* (Kriterji ta’ Evalwazzjoni tar-Rispons f’Tumuri Solidi) v1.1.; CI=*confidence interval* (intervall ta’ kunfidenza); ORR=*objective response rate* (rata ta’ rispons oġġettiv); DOR=*duration of response* (tul tar-rispons); OS=*overall survival* (sopravivenza globali)

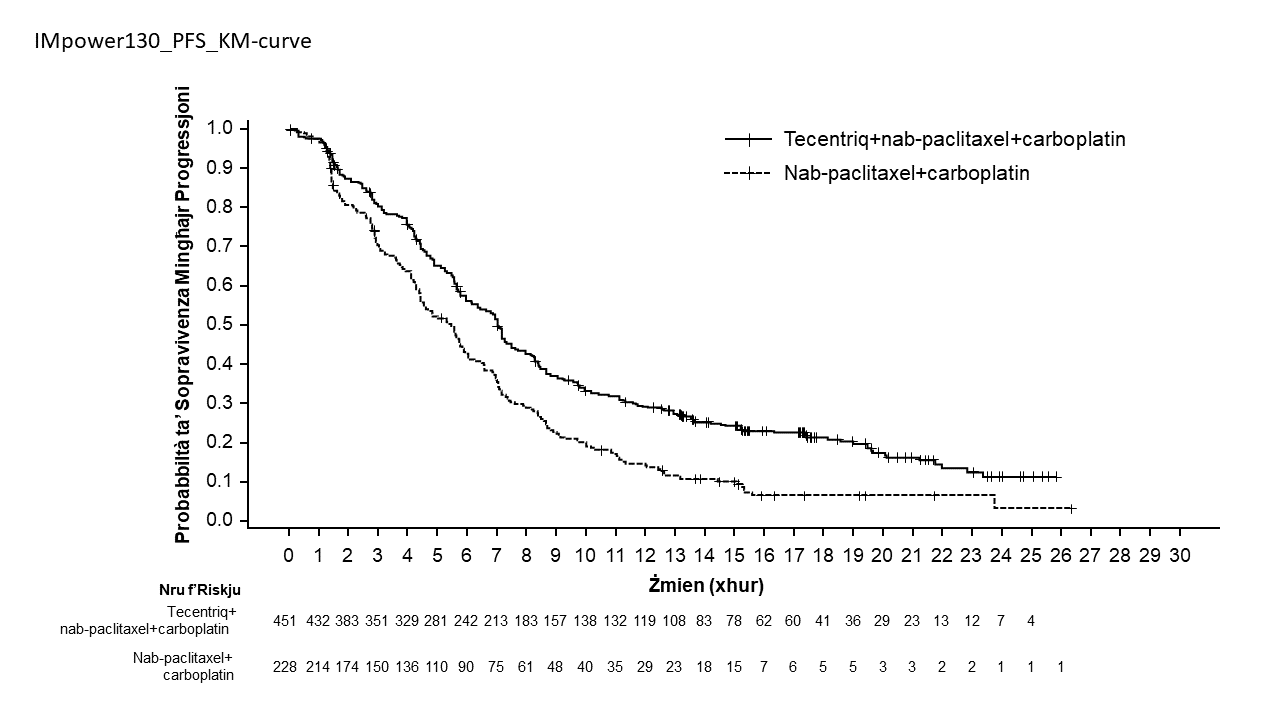
**Figura 8: Kurvi Kaplan-Meier għas-sopravivenza globali (IMpower130)**



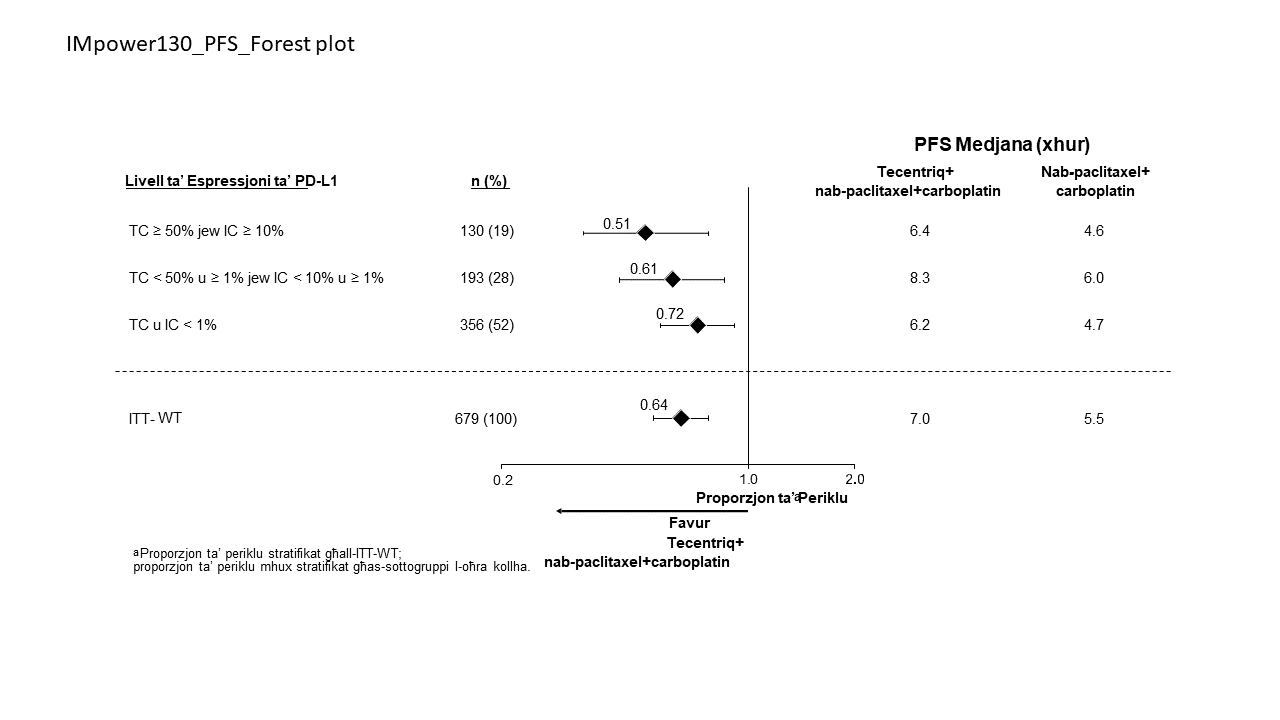
**Figura 9: *Forest plot* ta’ sopravivenza globali skont l-espressjoni ta’ PD‑L1 (IMpower130)**



**Figura 10: Kurvi Kaplan-Meier għas-sopravivenza mingħajr progressjoni (IMpower130)**



**Figura 11: *Forest plot* ta’ sopravivenza mingħajr progressjoni skont l-espressjoni ta’ PD‑L1 (IMpower130)**



*IMpower110 (GO29431): Prova randomised ta’ fażi III f’pazjenti b’NSCLC metastatiku li ma ngħatawx kimoterapija fil-passat*

Studju ta’ fażi III, open‑label, b’aktar minn ċentru wieħed u randomised, IMpower110, twettaq biex jiġu evalwati l-effikaċja u s-sigurtà ta’ atezolizumab f’pazjenti b’NSCLC metastatiku li ma ngħatawx kimoterapija fil-passat. Il-pazjenti kellhom espressjoni ta’ PD-L1 f’≥ 1% TC (≥ 1% taċ-ċelluli tat-tumur imtebbgħa b’PD-L1) jew f’≥ 1% IC (ċelluli immuni li jinfiltraw it-tumur imtebbgħa b’PD-L1 li jkopru ≥ 1% tal-erja tat-tumur) abbażi tal-Analiżi VENTANA PD-L1 (SP142).

Total ta’ 572 pazjent kienu randomised fi proporzjon ta’ 1:1 biex jirċievu atezolizumab (Grupp A) jew kimoterapija (Grupp B). Atezolizumab ingħata bħala doża fissa ta’ 1 200 mg permezz ta’ infużjoni fil-vini kull 3 ġimgħat sa telf tal-benefiċċju kliniku kif evalwat mill-investigatur jew sa tossiċità mhux aċċettabbli. Il-korsijiet ta’ kimoterapija huma deskritti fit-Tabella 13. Ir-randomisation kienet stratifikata skont is-sess, l-istat ta’ eżekuzzjoni ta’ ECOG, l-istoloġija, u l-espressjoni ta’ PD‑L1 tat-tumur fuq TC u IC.

**Tabella 13: Korsijiet ta’ trattament b’kimoterapija ġol-vini (IMpower110)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Kors ta’ trattament** | **Induzzjoni**  **(Erba’ jew Sitt ċikli ta’ 21 jum)** | **Manteniment**  **(ċikli ta’ 21 jum)** |
| B (Mhux skwamuż) | Cisplatina (75 mg/m²) + pemetrexeda (500 mg/m²) JEW carboplatina(AUC 6) + pemetrexeda (500 mg/m²) | Pemetrexedb,d (500 mg/m²) |
| B (Skwamuż) | Cisplatina (75 mg/m²) + gemcitabinea,c (1 250 mg/m2) JEW carboplatina (AUC 5) + gemcitabinea,c (1 000 mg/m2) | L-aqwa kura ta’ appoġġd |

a Cisplatin, carboplatin, pemetrexed u gemcitabine jingħataw sat-tlestija ta’ 4 jew 6 ċikli, jew sa marda progressiva, jew sa tossiċità mhux aċċettabbli

b Pemetrexed jingħata bħala kors ta’ manteniment kull 21 jum sa marda progressiva jew sa tossiċità mhux aċċettabbli

c Gemcitabine jingħata fil-jiem 1 u 8 ta’ kull ċiklu

d Ma kienx permess qlib mill-grupp ta’ kontroll (kimoterapija bbażata fuq il-platinu) għall-grupp ta’ atezolizumab (Grupp A)

Il-pazjenti kienu esklużi jekk kellhom storja ta’ mard awtoimmuni; għoti ta’ vaċċin ħaj u attenwat fi żmien 28 jum qabel ir-randomisation, għoti ta’ sustanzi immunostimulatorji sistemiċi fi żmien 4 ġimgħat jew prodotti mediċinali immunosoppressivi sistemiċi fi żmien ġimagħtejn qabel ir-randomisation, metastasi fis-CNS attiva jew mhux ittrattata. Twettqu valutazzjonijiet tat-tumur kull 6 ġimgħat għall-ewwel 48 ġimgħa wara ċ-Ċiklu 1, il-Jum 1 u mbagħad kull 9 ġimgħat wara dan.

Il-karatteristiċi demografiċi u tal-marda fil-linja bażi fil-pazjenti b’espressjoni ta’ PD-L1 f’≥ 1% TC jew ≥ 1% IC li ma kellhomx mutazzjonijiet ta’ EGFR jew arranġamenti mill-ġdid ta’ ALK (n=554) kienu bbilanċjati tajjeb bejn il-gruppi ta’ trattament. L-età medjana kienet ta’ 64.5 snin (medda: 30 sa 87), u 70% tal-pazjenti kienu rġiel. Il-maġġoranza tal-pazjenti kienu bojod (84%) u Asjatiċi (14%). Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti kienu jpejpu attwalment jew qabel (87%) u l-istat ta’ eżekuzzjoni ta’ ECOG fil-linja bażi fil-pazjenti kien ta’ 0 (36%) jew 1 (64%). B’kollox, 69% tal-pazjenti kellhom marda mhux skwamuża u 31% tal-pazjenti kellhom marda skwamuża. Il-karatteristiċi demografiċi u tal-marda fil-linja bażi fil-pazjenti b’espressjoni għolja ta’ PD-L1 (PD-L1 f’≥ 50% TC jew f’≥ 10% IC) li ma kellhomx mutazzjonijiet ta’ EGFR jew arranġamenti mill-ġdid ta’ ALK (n=205) ġeneralment kienu rappreżentattivi tal-popolazzjoni usa’ tal-istudju u kienu bbilanċjati bejn il-gruppi ta’ trattament.

Il-punt finali primarju kien OS. Fiż-żmien tal-analiżi *interim* ta’ OS, il-pazjenti b’espressjoni għolja ta’ PD-L1 minbarra dawk b’mutazzjonijiet ta’ EGFR jew arranġamenti mill-ġdid ta’ ALK (n=205) urew titjib statistikament sinifikanti fl-OS għall-pazjenti randomised għal atezolizumab (Grupp A) meta mqabbel mal-kimoterapija (Grupp B) (HR ta’ 0.59, CI ta’ 95%: 0.40, 0.89; OS medjana ta’ 20.2 xhur vs 13.1 xhur) b’valur p fuq żewġ naħat ta’ 0.0106. Iż-żmien medjan ta’ segwitu tas-sopravivenza fil-pazjenti b’espressjoni għolja ta’ PD-L1 kien ta’ 15.7 xhur.

F’analiżi esploratorja ta’ OS b’segwitu itwal (medjan: 31.3 xhur) għal dawn il-pazjenti, l-OS medjana għall-grupp ta’ atezolizumab ma nbidlitx meta mqabbla mal-analiżi *interim* primarja ta’ OS (20.2 xhur) u kienet ta’ 14.7 xhur għall-grupp ta’ kimoterapija (HR ta’ 0.76, CI ta’ 95%: 0.54, 1.09). Ir-riżultati ewlenin tal-analiżi esploratorja huma miġbura fil-qosor fit-Tabella 14. Il-kurvi Kaplan‑Meier għal OS u PFS fil-pazjenti b’espressjoni għolja ta’ PD-L1 huma ppreżentati fil-Figuri 12 u 13. Proporzjon ogħla ta’ pazjenti esperjenzaw mewt fl-ewwel 2.5 xhur fil-grupp ta’ atezolizumab (16/107, 15.0%) meta mqabbel mal-grupp ta’ kimoterapija (10/98, 10.2%). Ma seta’ jiġi identifikat l-ebda fattur speċifiku assoċjat ma’ mwiet bikrija.

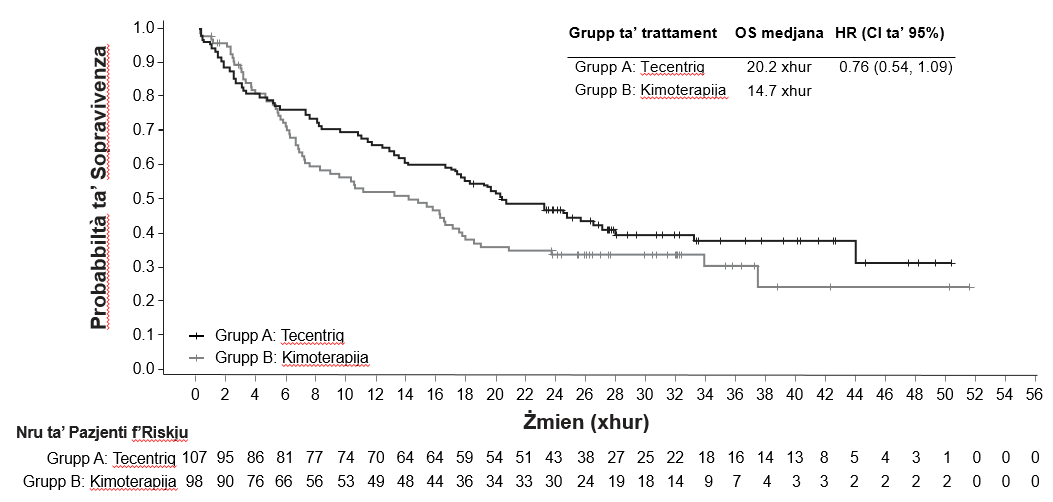
**Tabella 14: Sommarju tal-effikaċja f’pazjenti b’espressjoni għolja ta’ PD-L1 ta’ ≥ 50% TC jew ≥ 10% IC (IMpower110)**

| **Punti finali tal-effikaċja** | **Grupp A**  (Atezolizumab) | | **Grupp B**  (Kimoterapija) |
| --- | --- | --- | --- |
| ***Punt finali primarju*** |  | |  |
| ***Sopravivenza globali*** | n = 107 | | n = 98 |
| Nru ta’ mwiet (%) | 64 (59.8%) | | 64 (65.3%) |
| Żmien medjan sal-avvenimenti (xhur) | 20.2 | | 14.7 |
| CI ta’ 95% | (17.2, 27.9) | | (7.4, 17.7) |
| Proporzjon ta’ periklu stratifikat‡ (CI ta’ 95%) | 0.76 (0.54, 1.09) | | |
| OS ta’ 12‑il xahar (%) | 66.1 | | 52.3 |
| ***Punti finali sekondarji*** |  | |  |
| ***PFS stmata mill-investigatur (RECIST v1.1****)* | n = 107 | | n = 98 |
| Nru ta’ avvenimenti (%) | 82 (76.6%) | | 87 (88.8%) |
| Tul medjan ta’ PFS (xhur) | 8.2 | | 5.0 |
| CI ta’ 95% | (6.8, 11.4) | | (4.2, 5.7) |
| Proporzjon ta’ periklu stratifikat‡ (CI ta’ 95%) | 0.59 (0.43, 0.81) | | |
| PFS ta’ 12‑il xahar (%) | 39.2 | 19.2 | |
| ***ORR stmata mill-investigatur (RECIST 1.1)*** | n = 107 | | n = 98 |
| Nru ta’ persuni li rrispondew (%) | 43 (40.2%) | | 28 (28.6%) |
| CI ta’ 95% | (30.8, 50.1) | | (19.9, 38.6) |
| Nru ta’ rispons komplet (%) | 1 (0.9%) | | 2 (2.0%) |
| Nru ta’ rispons parzjali (%) | 42 (39.3%) | | 26 (26.5%) |
| ***DOR stmat mill-investigatur (RECIST 1.1)*** | n = 43 | | n = 28 |
| Medjan f’xhur | 38.9 | | 8.3 |
| CI ta’ 95% | (16.1, NE) | | (5.6, 11.0) |

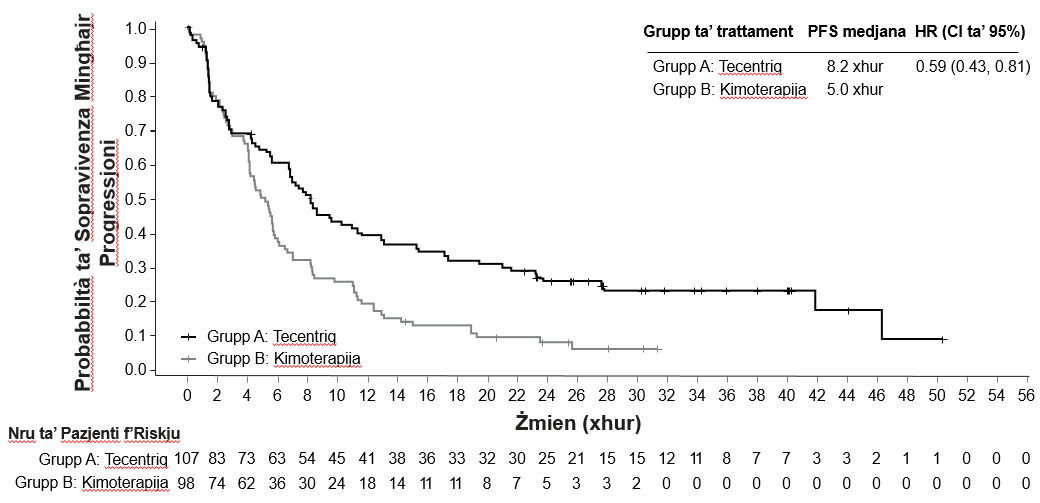
‡ Stratifikat skont is-sess u l-istat ta’ eżekuzzjoni ta’ ECOG (0 vs. 1)

PFS = *progression-free survival* (sopravivenza mingħajr progressjoni); RECIST = *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* (Kriterji ta’ Evalwazzjoni tar-Rispons f’Tumuri Solidi) v1.1; CI = *confidence intervall* (intervall ta’ kunfidenza); ORR = *objective response rate* (rata ta’ rispons oġġettiv); DOR = *duration of response* (tul tar-rispons); OS = *overall survival* (sopravivenza globali); NE = *not estimable* (ma jistax jiġi stmat).

**Figura 12: Kurva Kaplan-Meier għas-sopravivenza globali f’pazjenti b’espressjoni għolja ta’ PD‑L1 ta’ ≥ 50% TC jew ≥ 10% IC (IMpower110)**



**Figura 13: Kurva Kaplan-Meier għas-sopravivenza mingħajr progressjoni f’pazjenti b’espressjoni għolja ta’ PD-L1 ta’ ≥ 50% TC jew ≥ 10% IC (IMpower110)**



It-titjib osservat fl-OS fil-grupp ta’ atezolizumab meta mqabbel mal-grupp ta’ kimoterapija ntwera b’mod konsistenti fis-sottogruppi kollha fil-pazjenti b’espressjoni għolja ta’ PD-L1 inklużi kemm pazjenti b’NSCLC mhux skwamuż (proporzjon ta’ periklu [HR - *hazard ratio*] ta’ 0.62, CI ta’ 95%: 0.40, 0.96; OS medjana ta’ 20.2 vs. 10.5 xhur) u pazjenti b’NSCLC skwamuż (HR ta’ 0.56, CI ta’ 95%: 0.23, 1.37; l-OS medjana ma ntlaħqitx vs. 15.3 xhur). Id-*data* għall-pazjenti b’età ta’ ≥ 75 sena u l-pazjenti li qatt ma kienu jpejpu hija limitata wisq biex jinsiltu konklużjonijiet f’dawn is-sottogruppi.

*Studju IPSOS (MO29872): Prova randomised ta’ fażi III f’pazjenti b’NSCLC avvanzat lokalment li ma jistax jitneħħa permezz ta’ kirurġija jew metastatiku li qatt ma kienu rċevew trattament qabel u li mhumiex eliġibbli għal kimoterapija bbażata fuq il-platinum*

Studju kkontrollat ta’ fażi III, open‑label u randomised, MO29872 (IPSOS), twettaq biex jiġu evalwati l-effikaċja u s-sigurtà ta’ atezolizumab meta mqabbel ma’ kors ta’ kimoterapija b’sustanza waħda (vinorelbine jew gemcitabine skont l-għażla tal-investigatur) f’pazjenti li qatt ma kienu rċevew trattament qabel li għandhom NSCLC avvanzat jew rikorrenti (Stadju IIIB [skont is-7 edizzjoni tal-AJCC] li ma rrispondiex għal trattament multimodali) jew metastatiku (Stadju IV) li ma kinux meqjusa eliġibbli għal kimoterapija bbażata fuq il-platinum.

Il-kriterji tal-għażla li ġejjin jiddefinixxu l-pazjenti mhux eliġibbli għal kimoterapija bbażata fuq il-platinum li huma inklużi fl-indikazzjoni terapewtika: Pazjenti b’età ta’ > 80 sena, jew bi stat ta’ eżekuzzjoni (PS, *performance status*) ta’ ECOG ta’ 3, jew pazjenti b’PS ta’ ECOG ta’ 2 flimkien ma’ komorbiditajiet rilevanti, jew akbar fl-età (≥ 70 sena) flimkien ma’ komorbiditajiet rilevanti. Il-komorbiditajiet rilevanti huma relatati ma’ disturbi fil-qalb, disturbi fis-sistema nervuża, disturbi psikjatriċi, disturbi vaskulari, disturbi fil-kliewi, disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni, jew disturbi pulmonari li jikkontraindikaw trattament b’terapija bbażata fuq il-platinum, kif ivvalutat mit-tabib li qed jittratta.

L-istudju eskluda pazjenti b’età ta’ inqas minn 70 years li kellhom PS ta’ ECOG ta’ 0 jew 1; pazjenti b’metastasi attiva jew mhux ittrattata fis-CNS; għoti ta’ vaċċin ħaj u attenwat fi żmien 4 ġimgħat qabel ir-randomisation; għoti ta’ prodotti mediċinali immunostimulatorji sistemiċi jew immunosoppressivi sistemiċi fi żmien 4 ġimgħat qabel ir-randomisation. Pazjenti b’mutazzjonijiet ta’ EGFR jew arranġamenti mill-ġdid ta’ ALK ukoll kienu esklużi mill-istudji. Il-pazjenti kienu eliġibbli irrispettivament mill-istat ta’ PD‑L1 tat-tumur tagħhom.

Il-pazjenti kienu randomised fi proporzjon ta’ 2:1 biex jirċievu atezolizumab (Grupp A) jew kimoterapija (Grupp B). Atezolizumab ingħata bħala doża fissa ta’ 1 200 mg permezz ta’ infużjoni fil-vini kull 3 ġimgħat. Il-korsijiet ta’ kimoterapija huma deskritti fit-Tabella 15. It-trattament ingħata sal-progressjoni tal-marda skont RECIST v1.1 jew sa tossiċità mhux aċċettabbli. Ir-randomisation kienet stratifikata skont l-istoloġija (skwamuż/mhux skwamuż), l-espressjoni ta’ PD‑L1 (stat ta’ PD‑L1 IHC kif imkejjel permezz tal-analiżi VENTANA PD‑L1 (SP142): TC3 jew IC3 vs TC0/1/2 u IC0/1/2 vs mhux magħruf) u metastasi fil-moħħ (iva/le).

**Tabella 15: Korsijiet ta’ trattament (IPSOS)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Kors ta’ trattament** | |  |
| A | Atezolizumab 1 200 mg permezz ta’ infużjoni IV fil-Jum 1 ta’ kull ċiklu ta’ 21 jum. | |
| B | Vinorelbine: infużjoni IV ta’ 25-30 mg/m2 jew għoti orali ta’ 60-80 mg/m2 fil-Jiem 1 u 8 ta’ kull ċiklu ta’ 21 jum jew fil-Jiem 1, 8 u 15 ta’ kull ċiklu ta’ 28 jum jew għoti darba fil-ġimgħa jew  Gemcitabine: infużjoni IV ta’ 1 000-1 250 mg/m2 fil-Jiem 1 u 8 ta’ kull ċiklu ta’ 21 jum jew fil-Jiem 1, 8 u 15 ta’ kull ċiklu ta’ 28 jum. | |

Total ta’ 453 pazjent kienu rreġistrati fl-istudju (popolazzjoni ITT). Il-popolazzjoni kienet magħmula b’mod predominanti minn pazjenti Bojod (65.8%) u rġiel (72.4%). L-età medjana tal-pazjenti kienet ta’ 75 sena u 72.8% tal-pazjenti kellhom età ta’ 70 sena jew aktar. Il-proporzjon ta’ pazjenti b’PS ta’ ECOG ta’ 0, 1, 2 u 3 kien ta’ 1.5%, 15.0%, 75.9%, u 7.5%, rispettivament. B’mod globali, 13.7% tal-pazjenti kellhom marda ta’ stadju IIIB li ma rrispondietx għal trattament multimodali u 86.3% kellhom marda ta’ stadju IV. Il-perċentwali ta’ pazjenti li kellhom tumuri b’espressjoni ta’ PD‑L1 f’< 1%, 1‑49% u ≥ 50% fuq TC kif imkejla permezz tal-analiżi VENTANA PD-L1 (SP263) kien ta’ 46.8%, 28.7% u 16.6%, rispettivament, filwaqt li 7.9% tal-pazjenti kellhom stat ta’ espressjoni ta’ PD‑L1 mhux magħruf.

Il-punt finali primarju tal-istudju kien is-sopravivenza globali (OS - *overall survival*). Fiż-żmien tal-analiżi finali ta’ OS, is-segwitu medjan kien ta’ 41.0 xhur. Ir-riżultati tal-effikaċja huma ppreżentati fit-Tabella 16 u l-Figura 14.

**Tabella 16: Sommarju tal-effikaċja għal pazjenti b’NSCLC li mhumiex eliġibbli għal kimoterapija bbażata fuq il-platinum (IPSOS)**

| **Punt finali tal-effikaċja** | **Atezolizumab**  **(N = 302)** | **Kimoterapija**  **(N = 151)** | |
| --- | --- | --- | --- |
| ***Punt finali primarju*** | | | |
| ***OS*** | | | |
| Nru ta’ avvenimenti (%) | 249 (82.5%) | 130 (86.1%) | |
| Żmien medjan sal-avvenimenti (xhur) (CI ta’ 95%) | 10.3 (9.4, 11.9) | 9.2 (5.9, 11.2) | |
| Proporzjon ta’ periklu stratifikat (CI ta’ 95%) ǂ | 0.78 (0.63, 0.97) | | |
| valur p (Log-rank stratifikat) | p = 0.028 | | |
| ***Punti finali sekondarji*** | | | |
| ***PFS stmata mill-investigatur (RECIST 1.1)*** | | | |
| Nru ta’ avvenimenti (%) | 276 (91.4%) | | 138 (91.4%) |
| Tul medjan ta’ PFS (xhur) (CI ta’ 95%) | 4.2 (3.7, 5.5) | | 4.0 (2.9, 5.4) |
| Proporzjon ta’ periklu stratifikat (CI ta’ 95%) ǂ | 0.87 (0.70, 1.07) | | |
| ***ORR (RECIST 1.1)*** |  | |  |
| Nru ta’ persuni kkonfermati li rrispondew (%) | 51 (16.9%) | | 12 (7.9%) |
| ***DOR (RECIST 1.1)*** |  | |  |
| Medjan f’xhur (CI ta’ 95%) | 14.0 (8.1, 20.3) | | 7.8 (4.8, 9.7) |
| CI = confidence interval (*intervall ta’ kunfidenza*); DOR = duration of response (*tul tar-rispons*); ORR = objective response rate (*rata ta’ rispons oġġettiv*); OS = overall survival (*sopravivenza globali*); PFS = progression‑free survival (*sopravivenza mingħajr progressjoni*); RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (*Kriterji ta’ Evalwazzjoni tar-Rispons f’Tumuri Solidi*) v1.1.  ǂ Stima tal-proporzjon ta’ periklu u tas-CI ta’ 95% miksuba mill-mudell Cox bil-grupp ta’ trattament bħala kovarjat. Għall-analiżi stratifikata, is-sottotip istoloġiku, l-istat ta’ PD‑L1 IHC u l-metastasi fil-moħħ (iva//le) ġew miżjuda bħala fatturi ta’ stratifikazzjoni. | | | |

**Figura 14: Kurvi Kaplan-Meier għas-sopravivenza globali għal pazjenti b’NSCLC li mhumiex eliġibbli għal kimoterapija bbażata fuq il-platinum (IPSOS)**

Atezolizumab: Avvenimenti: 249 (82.5%), Medjan [CI ta’ 95%]: 10.3 [9.4; 11.9],  
valur p (log-rank): 0.028

Kimoterapija: Avvenimenti: 130 (86.1%), Medjan [CI ta’ 95%]: 9.2 [5.9; 11.2]

1.0

0.8

0.6

0.4

0.2

0.0

Probabbiltà ta’ Sopravivenza

1.0

0.8

0.6

0.4

0.2

0.0

Żmien (Xhur)

**Numru ta’ pazjenti f’Riskju**

Atezolizumab

Kimoterapija

+ Iċċensurati

A graph of a number of patients

Description automatically generated

*Trattament tat-tieni għażla ta’ NSCLC*

*Formulazzjoni għall-għoti taħt il-ġilda*

*IMscin001 (BP40657): Prova randomised ta’ fażi Ib/III f’pazjenti b’NSCLC avvanzat lokalment jew metastatiku li fil-passat kienu ttrattati b’kimoterapija li fiha l-platinum*

Studju ta’ fażi Ib/III, open-label, b’aktar minn ċentru wieħed, internazzjonali u randomised, BP40657 (IMscin001), twettaq biex jiġu evalwati l-farmakokinetika, l-effikaċja u s-sigurtà ta’ Tecentriq taħt il-ġilda meta mqabbel ma’ atezolizumab fil-vini f’pazjenti b’NSCLC avvanzat lokalment jew metastatiku li ma kinux esposti għal immunoterapija kontra l-kanċer (CIT - *cancer immunotherapy*) u li għalihom terapija preċedenti bbażata fuq il-platinum ma rnexxietx. IMscin001 kien imfassal biex juri n-nuqqas ta’ inferjorità tas-Ctrough fis-serum u l-AUC imbassar mill-mudell taċ-ċiklu 1 (qabel id-doża taċ-Ċiklu 2) ta’ atezolizumab mill-jum 0 sal-jum 21 fiċ-ċiklu 1 ta’ atezolizumab taħt il-ġilda meta mqabbel ma’ atezolizumab fil-vini (punt finali koprimarju). Il-punti finali sekondarji kienu jinkludu l-effikaċja [PFS, ORR, OS, DOR], u s-sigurtà.

Fil-Parti 2 (Fażi III), total ta’ 371 pazjent kienu rreġistrati u randomised 2:1 biex jirċievu 1 875 mg ta’ Tecentriq taħt il-ġilda Q3W jew 1 200 mg ta’ atezolizumab fil-vini Q3W. Ma kien permess l-ebda tnaqqis fid-doża.

Il-pazjenti kienu esklużi jekk kellhom storja ta’ mard awtoimmuni; metastasi fil-moħħ attiva jew dipendenti mill-kortikosterojdi, għoti ta’ vaċċin ħaj u attenwat fi żmien 4 ġimgħat qabel ir-randomisation; għoti ta’ sustanzi immunostimulatorji sistemiċi fi żmien 4 ġimgħat jew medikazzjonijiet immunosoppressivi sistemiċi fi żmien ġimagħtejn qabel ir-randomisation.

L-età medjana kienet ta’ 64 sena (medda: 27 sa 85), u 69% tal-pazjenti kienu rġiel. Il-maġġoranza tal-pazjenti kienu bojod (67%). Madwar żewġ terzi tal-pazjenti (65%) kellhom marda mhux skwamuża, 5% kellhom mutazzjoni magħrufa ta’ EGFR, 2% kellhom arranġamenti mill-ġdid magħrufa ta’ ALK, 40% kienu pożittivi għal PD-L1 (TC≥1% u/jew IC≥1%), 16% kellhom metastasi mhux attiva fis-CNS fil-linja bażi, 26% kellhom PS ta’ ECOG ta’ 0, 74% kellhom PS ta’ ECOG ta’ 1, u l-biċċa l-kbira tal-pazjenti kienu jpejpu attwalment jew qabel (70%). 80% rċevew kors terapewtiku wieħed minn qabel.

Fiż-żmien tal-analiżi primarja, is-segwitu medjan tas-sopravivenza kien ta’ 4.7 xhur u r-riżultati tal-OS ma kinux maturi. Kien hemm 86 (35%) mewta fil-grupp ta’ Tecentriq taħt il-ġilda u 37 (30%) mewta fil-grupp ta’ atezolizumab fil-vini. Analiżi aġġornata *post hoc* twettqet 9 xhur wara l-analiżi primarja bi żmien medjan ta’ segwitu tas-sopravivenza ta’ 9.5 xhur. Ir-riżultati tal-effikaċja tal-analiżijiet aġġornati huma miġbura fil-qosor fit-Tabella 17 hawn taħt.

**Tabella 17: Sommarju tal-analiżijiet aġġornati tal-effikaċja (IMscin001)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Punt finali tal-effikaċja** | **Tecentriq Taħt il-Ġilda** | **Tecentriq fil-Vini** |
| ***ORR stmata mill-investigatur (RECIST v1.1)\**** | n = 245 | n = 124 |
| Nru ta’ persuni kkonfermati li rrispondew (%) | 27 (11.0%) | 13 (10.5%) |
| CI ta’ 95% | (7.39, 15.63) | (5.70, 17.26) |
| ***PFS stmata mill-investigatur (RECIST v1.1)\**** | n = 247 | n = 124 |
| Nru ta’ avvenimenti (%) | 219 (88.7%) | 107 (86.3%) |
| Medjan (xhur) (CI ta’ 95%) | 2.8 (2.7, 4.1) | 2.9 (1.8, 4.2) |
| **OS\*** | n = 247 | n = 124 |
| Nru ta’ avvenimenti (%) | 144 (58.3%) | 79 (63.7%) |
| Medjan (xhur) (CI ta’ 95%) | 10.7 (8.5, 13.8) | 10.1 (7.5, 12.1) |

CI = *confidence interval* (intervall ta’ kunfidenza); ORR = *objective response rate* (rata ta’ rispons oġġettiv); OS = *overall survival* (sopravivenza globali); PFS = *progression-free survival* (sopravivenza mingħajr progressjoni); RECIST = *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* (Kriterji ta’ Evalwazzjoni tar-Rispons f’Tumuri Solidi) v1.1.

\* analiżijiet deskrittivi

*Formulazzjoni għall-għoti fil-vini*

*OAK (GO28915): Prova randomised ta’ fażi III f’pazjenti b’NSCLC avvanzat lokalment jew metastatiku li kienu ttrattati b’kimoterapija fil-passat*

Studju ta’ fażi III, open‑label, b’aktar minn ċentru wieħed, internazzjonali u randomised, OAK, twettaq biex jiġu evalwati l-effikaċja u s-sigurtà ta’ atezolizumab imqabbla ma’ docetaxel f’pazjenti b’NSCLC avvanzat lokalment jew metastatiku li kellhom progressjoni waqt jew wara kors li kien fih il-platinum. Dan l-istudju eskluda pazjenti li kellhom passat ta’ mard awtoimmuni, metastasi attiv jew dipendenti fuq il-kortikosterojdi fil-moħħ, għoti ta’ vaċċin ħaj u attenwat fi żmien 28 jum qabel ir-reġistrazzjoni, għoti ta’ sustanzi immunostimulatorji sistemiċi fi żmien 4 ġimgħat jew prodott mediċinali immunosoppressiv sistemiku fi żmien ġimagħtejn qabel ir-reġistrazzjoni. Valutazzjonijiet tat-tumur twettqu kull 6 ġimgħat għall-ewwel 36 ġimgħa, u kull 9 ġimgħat wara dan. Kampjuni tat-tumur kienu evalwati b’mod prospettiv għall-espressjoni ta’ PD‑L1 fuq ċelluli tat-tumur (TC ‑ *tumor cells*) u ċelluli immuni li jinfiltraw it-tumur (IC).

Kienu rreġistrati total ta’ 1 225 pazjent, bil-popolazzjoni tal-analiżi primarja li kienet tikkonsisti mill-ewwel 850 pazjent randomised. Pazjenti eliġibbli kienu stratifikati skont l-istat ta’ espressjoni ta’ PD‑L1 f’ċelluli immuni li jinfiltraw it-tumur (IC), skont in-numru ta’ korsijiet ta’ kimoterapija minn qabel, u skont l-istoloġija. Il-pazjenti kienu randomised (1:1) biex jirċievu atezolizumab jew docetaxel.

Atezolizumab ingħata bħala doża fissa ta’ 1 200 mg permezz ta’ infużjoni fil-vini kull 3 ġimgħat. Ma kienx permess tnaqqis fid-doża. Il-pazjenti kienu ttrattati sa telf tal-benefiċċju kliniku kif evalwat mill-investigatur. Docetaxel ingħata bħala 75 mg/m2 permezz ta’ infużjoni fil-vini f’jum 1 ta’ kull ċiklu ta’ 21 jum sal-progressjoni tal-marda. Għall-pazjenti ttrattati kollha, it-tul medjan tat-trattament kien ta’ 2.1 xhur għall-grupp ta’ docetaxel u 3.4 xhur għall-grupp ta’ atezolizumab.

Il-karatteristiċi demografiċi u l-karatteristiċi tal-marda fil-linja bażi tal-popolazzjoni tal-analiżi primarja kienu bbilanċjati tajjeb bejn il-gruppi ta’ trattament. L-età medjana kienet ta’ 64 sena (medda: 33 sa 85), u 61% tal-pazjenti kienu rġiel. Il-maġġoranza tal-pazjenti kienu bojod (70%). Madwar tliet kwarti tal-pazjenti kellhom istoloġija mhux skwamuża (74%), 10% kellhom mutazzjoni magħrufa ta’ EGFR, 0.2% kellhom arranġamenti mill-ġdid magħrufa ta’ ALK, 10% kellhom metastasi fis-CNS fil-linja bażi, u l-biċċa l-kbira tal-pazjenti kienu jpejpu attwalment jew qabel (82%). Stat ta’ eżekuzzjoni ta’ ECOG fil-linja bażi kien ta’ 0 (37%) jew 1 (63%). Ħamsa u sebgħin fil-mija tal-pazjenti rċevew biss kors terapewtiku wieħed minn qabel ibbażat fuq platinum.

Il-punt finali primarju tal-effikaċja kien OS. Ir-riżultati ewlenin ta’ dan l-istudju b’segwitu medjan tas-sopravivenza ta’ 21 xahar huma miġbura fil-qosor f’Tabella 18. Kurvi Kaplan‑Meier għal OS fil-popolazzjoni ITT huma ppreżentati fil-Figura 15. Figura 16 tiġbor fil-qosor ir-riżultati ta’ OS fis-sottogruppi ta’ ITT u PD‑L1, u dan juri benefiċċju ta’ OS b’atezolizumab fis-sottogruppi kollha, inklużi dawk b’espressjoni ta’ PD‑L1 ta’ < 1% f’TC u IC.

**Tabella 18: Sommarju tal-effikaċja fil-popolazzjoni tal-analiżi primarja (il-pazjenti kollha rreġistrati)\* (OAK)**

| **Punt Finali tal-Effikaċja** | | **Atezolizumab**  **(n = 425)** | **Docetaxel**  **(n = 425)** |
| --- | --- | --- | --- |
| ***Punt finali primarju tal-effikaċja*** | |  |  |
| ***OS*** | |  |  |
| Numru ta’ mwiet (%) | | 271 (64%) | 298 (70%) |
| Żmien medjan sal-avvenimenti (xhur) | | 13.8 | 9.6 |
| CI ta’ 95% | | (11.8, 15.7) | (8.6, 11.2) | |
| Proporzjon ta’ periklu stratifikatǂ (CI ta’ 95%) | | 0.73 (0.62, 0.87) | | |
| Valur p\*\* | | 0.0003 | | |
| OS ta’ 12‑il xahar (%)\*\*\* | 218 (55%) | | 151 (41%) | |
| OS ta’ 18‑il xahar (%)\*\*\* | 157 (40%) | | 98 (27%) | |
| ***Punti finali sekondarji*** | | | |
| ***PFS stmata mill‑investigatur (RECIST v1.1)*** | | | |
| Numru ta’ avvenimenti (%) | | 380 (89%) | 375 (88%) |
| Tul medjan ta’ PFS (xhur) | | 2.8 | 4.0 |
| CI ta’ 95% | | (2.6, 3.0) | (3.3, 4.2) |
| Proporzjon ta’ periklu stratifikat (CI ta’ 95%) | | 0.95 (0.82, 1.10) | |
| ***ORR stmata mill‑investigatur (RECIST v1.1)*** | | | |
| Numru ta’ persuni li rrispondew (%) | | 58 (14%) | 57 (13%) |
| CI ta’ 95% | | (10.5, 17.3) | (10.3, 17.0) |
| ***DOR stmat mill‑investigatur (RECIST v1.1)*** | n = 58 | | n = 57 |
| Medjan bħala xhur | | 16.3 | 6.2 |
| CI ta’ 95% | | (10.0, NE) | (4.9, 7.6) |

CI = intervall ta’ kunfidenza; DOR = tul tar-rispons; NE = ma jistax jiġi stmat; ORR = rata ta’ rispons oġġettiv; OS = sopravivenza globali; PFS = sopravivenza mingħajr progressjoni; RECIST = Kriterji ta’ Evalwazzjoni tar-Rispons f’Tumuri Solidi v1.1.

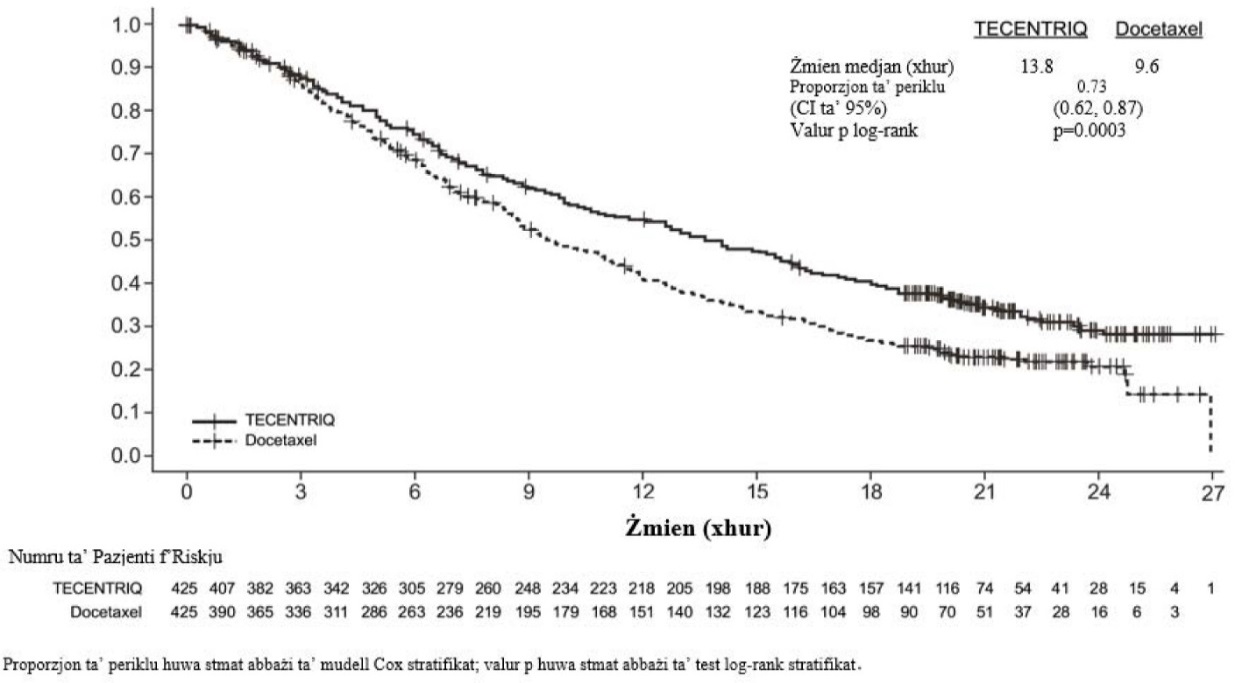
\* Il-popolazzjoni tal-analiżi primarja tikkonsisti mill-ewwel 850 pazjent randomised  
ǂ Stratifikat skont l-espressjoni ta’ PD‑L1 f’ċelluli immuni li jinfiltraw it-tumur, in-numru ta’ korsijiet ta’ kimoterapija preċedenti, u l-istoloġija

\*\* Abbażi ta’ test log‑rank stratifikat

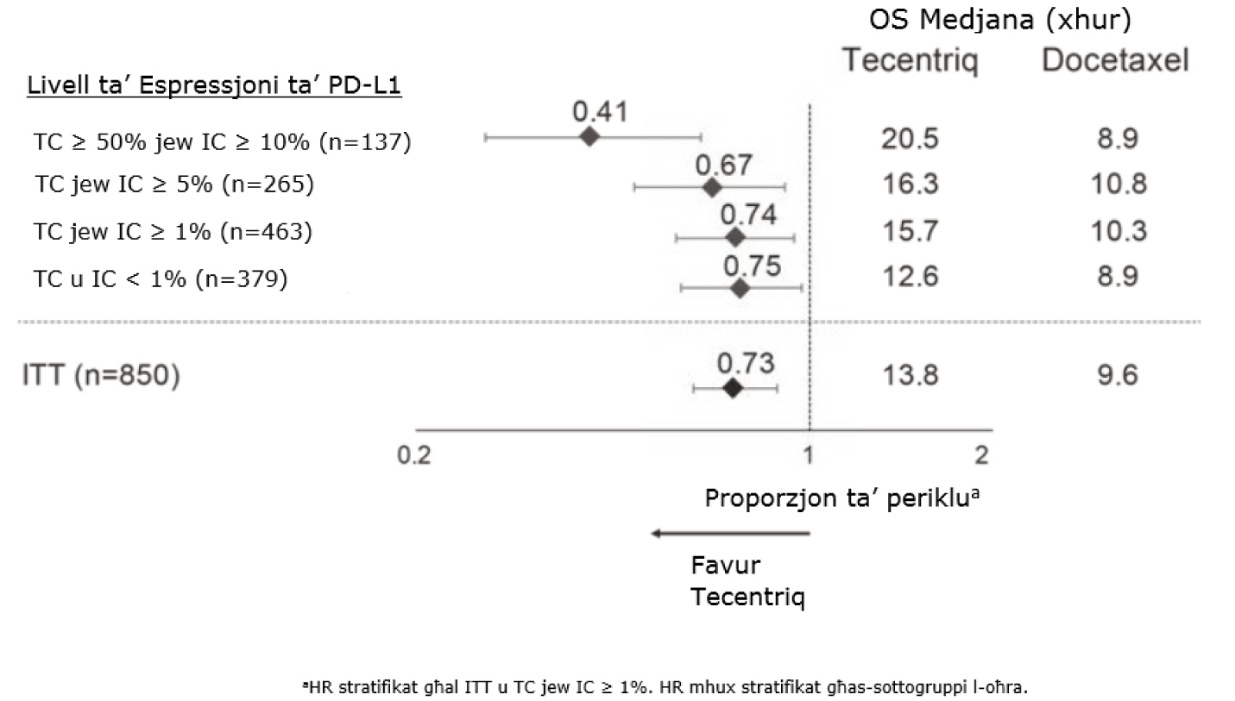
\*\*\* Abbażi ta’ stimi Kaplan‑Meier

**Figura 15: Kurva Kaplan‑Meiergħas-sopravivenza globali fil-popolazzjoni tal-analiżi primarja (il-pazjenti kollha rreġistrati) (OAK)**

**Probabilità ta' sopravivenza**



**Figura 16: *Forest plot* tas-sopravivenza globali skont l-espressjoni ta’ PD‑L1 fil-popolazzjoni tal-analiżi primarja (OAK)**



Kien osservat titjib f’OS b’atezolizumab meta mqabbla ma’ docetaxel kemm f’pazjenti b’NSCLC mhux skwamuż (proporzjon ta’ periklu [HR ‑ *hazard ratio*] ta’ 0.73, CI ta’ 95%: 0.60, 0.89; OS medjana ta’ 15.6 vs. 11.2 xhur għal atezolizumab u docetaxel, rispettivament) u f’pazjenti b’NSCLC skwamuż (HR ta’ 0.73, CI ta’ 95%: 0.54, 0.98; OS medjana ta’ 8.9 vs. 7.7 xhur għal atezolizumab u docetaxel, rispettivament). It-titjib osservat f’OS kien muri b’mod konsistenti tul is-sottogruppi ta’ pazjenti inklużi dawk b’metastasi fil-moħħ fil-linja bażi (HR ta’ 0.54, CI ta’ 95%: 0.31, 0.94; OS medjana ta’ 20.1 vs. 11.9 xhur għal atezolizumab u docetaxel, rispettivament) u pazjenti li qatt ma pejpu (HR ta’ 0.71, CI ta’ 95%: 0.47, 1.08; OS medjana ta’ 16.3 vs. 12.6 xhur għal atezolizumab u docetaxel, rispettivament). Madankollu, pazjenti b’mutazzjonijiet ta’ EGFR ma wrewx OS imtejba b’atezolizumab meta mqabbla ma’ docetaxel (HR ta’ 1.24, CI ta’ 95%: 0.71, 2.18; OS medjana ta’ 10.5 vs. 16.2 xhur għal atezolizumab u docetaxel, rispettivament).

Kien osservat żmien imtawwal sa deterjorament ta’ wġigħ fis-sider irrappurtat mill-pazjenti kif imkejjel permezz ta’ EORTC QLQ‑LC13 b’atezolizumab imqabbel ma’ docetaxel (HR ta’ 0.71, CI ta’ 95%: 0.49, 1.05; medjan mhux milħuq fl-ebda wieħed mill-gruppi). Iż-żmien sa deterjorament ta’ sintomi oħra ta’ kanċer tal-pulmun (jiġifieri sogħla, qtugħ ta’ nifs, u wġigħ fid-driegħ/spalla) kif imkejla permezz ta’ EORTC QLQ‑LC13 kien simili bejn atezolizumab u docetaxel. Dawn ir-riżultati għandhom jiġu interpretati b’kawtela minħabba d-disinn *open‑label* tal-istudju.

*POPLAR (GO28753): Prova randomised ta’ fażi II f’pazjenti b’NSCLC lokalment avvanzat jew metastatiku li kienu ttrattati b’kimoterapija fil-passat*

Studju kkontrollat ta’ fażi II, b’aktar minn ċentru wieħed, internazzjonali, randomised, open‑label, POPLAR, twettaq f’pazjenti b’NSCLC avvanzat lokalment jew metastatiku li kellhom progressjoni matul jew wara kors li fih platinum, irrispettivament mill-espressjoni ta’ PD‑L1. Ir-riżultat primarju tal-effikaċja kien is-sopravivenza totali. Total ta’ 287 pazjent kienu randomised 1:1 biex jirċievu atezolizumab (1 200 mg permezz ta’ infużjoni fil-vini kull 3 ġimgħat sa telf tal-benefiċċju kliniku) jew docetaxel (75 mg/m2 permezz ta’ infużjoni fil-vini f’jum 1 ta’ kull ċiklu ta’ 21 jum sal-progressjoni tal-marda). Randomisation ġiet stratifikata skont l-istat ta’ espressjoni ta’ PD‑L1 f’IC, skont in-numru ta’ korsijiet ta’ kimoterapija minn qabel u mill-istoloġija. Analiżi aġġornata b’total ta’ 200 mewt osservati u segwitu medjan ta’ sopravivenza ta’ 22 xahar uriet OS medjana ta’ 12.6 xhur f’pazjenti ttrattati b’atezolizumab, vs. 9.7 xhur f’pazjenti ttrattati b’docetaxel (HR ta’ 0.69, CI ta’ 95%: 0.52, 0.92). ORR kienet ta’ 15.3% vs. 14.7% u DOR medjan kien ta’ 18.6 xhur vs. 7.2 xhur għal atezolizumab vs. docetaxel, rispettivament.

*Kanċer taċ-ċelluli żgħar tal-pulmun*

*Formulazzjoni għall-għoti fil-vini*

*IMpower133 (GO30081): Prova randomised ta’ fażi I/III f’pazjenti b’SCLC fi stadju estensiv* *li ma ngħatawx kimoterapija fil-passat, flimkien ma’ carboplatin u etoposide*

Studju ta’ Fażi I/III, *randomised*, b’aktar minn ċentru wieħed, *double-blind* u kkontrollat bil-plaċebo, IMpower133, twettaq biex jiġu evalwati l-effikaċja u s-sigurtà ta’ atezolizumab flimkien ma’ carboplatin u etoposide f’pazjenti b’ES-SCLC li ma ngħatawx kimoterapija fil-passat.

Il-pazjenti kienu esklużi jekk kellhom metastasi fis-CNS attiva jew mhux ittrattata; storja ta’ mard awtoimmuni, għoti ta’ vaċċin ħaj u attenwat fi żmien 4 ġimgħat qabel ir-*randomisation*; għoti ta’ prodotti mediċinali immunosoppressivi sistemiċi fi żmien ġimgħa qabel ir-*randomisation*. Valutazzjonijiet tat-tumur twettqu kull 6 ġimgħat għall-ewwel 48 ġimgħa wara Ċiklu 1, Jum 1 u mbagħad kull 9 ġimgħat wara dan. Il-pazjenti li ssodisfaw il-kriterji stabbiliti u li qablu li jiġu ttrattati wara l-progressjoni tal-marda kellhom valutazzjonijiet tat-tumur li twettqu kull 6 ġimgħat sal-waqfien tat-trattament.

Ġew irreġistrati total ta’ 403 pazjenti u kienu *randomised* (1:1) biex jirċievu wieħed mill-korsijiet ta’ trattament deskritti fit-Tabella 19. *Randomisation* ġiet stratifikata skont is-sess, l-istat ta’ eżekuzzjoni ta’ ECOG, u l-preżenza ta’ metastasi fil-moħħ.

**Tabella 19: Korsijiet ta’ trattament fil-vini (IMpower133)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Kors ta’ trattament** | | **Induzzjoni (Erba’ Ċikli ta’ 21 Jum)** | **Manteniment (Ċikli ta’ 21 Jum)** |
| A | atezolizumab (1 200 mg)a + carboplatin (AUC 5)b + etoposide (100 mg/m2)b,c | | atezolizumab (1 200 mg) a |
| B | plaċebo + carboplatin (AUC 5)b + etoposide (100 mg/m2)b,c | | plaċebo |

a Atezolizumab ingħata sat-telf tal-benefiċċju kliniku kif stmat mill-investigatur

b Carboplatin u etoposide ngħataw sat-tlestija ta’ 4 ċikli, jew sa marda progressiva jew tossiċità mhux aċċettabbli, skont liema sseħħ l-ewwel

c Etoposide ngħata fil-jiem 1, 2 u 3 ta’ kull ċiklu

Il-karatteristiċi demografiċi u tal-marda fil-linja bażi tal-popolazzjoni tal-istudju kienu bbilanċjati tajjeb bejn il-gruppi ta’ trattament. L-età medjana kienet ta’ 64 sena (medda: 26 sa 90 sena) b’10% tal-pazjenti b’età ta’ ≥ 75 sena. Il-maġġoranza tal-pazjenti kienu rġiel (65%), bojod (80%), u 9% kellhom metastasi fil-moħħ u l-biċċa l-kbira tal-pazjenti kienu jpejpu attwalment jew qabel (97%). L-istat ta’ eżekuzzjoni ta’ ECOG fil-linja bażi kien ta’ 0 (35%) jew 1 (65%).

Fiż-żmien tal-analiżi primarja, il-pazjenti kellhom żmien medjan ta’ segwitu tas-sopravivenza ta’ 13.9 xhur. Ġie osservat titjib statistikament sinifikanti f’OS b’atezolizumab flimkien ma’ carboplatin u etoposide meta mqabbel mal-grupp ta’ kontroll (HR ta’ 0.70, CI ta’ 95%: 0.54, 0.91; OS medjana ta’ 12.3 xhur vs. 10.3 xhur). Fl-analiżi finali esploratorja ta’ OS b’segwitu itwal (medjan: 22.9 xhur), l-OS medjana għaż-żewġ gruppi ma nbidlitx meta mqabbla mal-analiżi *interim* primarja ta’ OS. Ir-riżultati ta’ PFS, ORR u DOR mill-analiżi primarja kif ukoll mill-analiżi finali esploratorja ta’ OS huma miġbura fil-qosor fit-Tabella 20. Kurvi Kaplan-Meier għal OS u PFS huma ppreżentati fil-Figuri 17 u 18. Id-*data* għal pazjenti b’metastasi fil-moħħ hija wisq limitata biex jinsiltu konklużjonijiet dwar din il-popolazzjoni.

**Tabella 20: Sommarju tal-effikaċja (IMpower133)**

| **Punti finali ewlenin tal-effikaċja** | **Grupp A**  (Atezolizumab + carboplatin + etoposide) | | **Grupp B**  (Plaċebo + carboplatin + etoposide) |
| --- | --- | --- | --- |
| ***Punti finali koprimarji*** |  | |  |
| ***Analiżi ta’ OS\**** | n=201 | | n=202 |
| Nru ta’ mwiet (%) | 142 (70.6%) | | 160 (79.2%) |
| Żmien medjan għall-avvenimenti (xhur) | 12.3 | | 10.3 |
| CI ta’ 95% | (10.8, 15.8) | | (9.3, 11.3) |
| Proporzjon ta’ periklu stratifikat‡ (CI ta’ 95%) | 0.76 (0.60, 0.95) | | |
| valur p | 0.0154\*\*\* | | |
| OS ta’ 12‑il xahar (%) | 51.9 | | 39.0 |
| ***PFS stmata mill-investigatur (RECIST v1.1*) \*\*** | n=201 | | n=202 |
| Nru ta’ avvenimenti (%) | 171 (85.1%) | | 189 (93.6%) |
| Tul medjan ta’ PFS (xhur) | 5.2 | | 4.3 |
| CI ta’ 95% | (4.4, 5.6) | | (4.2, 4.5) |
| Proporzjon ta’ periklu stratifikat‡ (CI ta’ 95%) | 0.77 (0.62, 0.96) | | |
| valur p | 0.0170 | | |
| PFS ta’ 6 xhur (%)  PFS ta’ 12‑il xahar (%) | 30.9  12.6 | 22.4  5.4 | |
| ***Punti finali oħra*** |  | |  |
| ***ORR stmata mill-investigatur (RECIST 1.1) \*\* ^*** | n=201 | | n=202 |
| Nru ta’ persuni li rrispondew (%) | 121 (60.2%) | | 130 (64.4%) |
| CI ta’ 95% | (53.1, 67.0) | | (57.3, 71.0) |
| Nru b’rispons komplet (%) | 5 (2.5%) | | 2 (1.0%) |
| Nru b’rispons parzjali (%) | 116 (57.7%) | | 128 (63.4%) |
| ***DOR stmat mill-investigatur (RECIST 1.1) \*\* ^*** | n =121 | | n = 130 |
| Medjan f’xhur | 4.2 | | 3.9 |
| CI ta’ 95% | (4.1, 4.5) | | (3.1, 4.2) |

PFS=*progression-free survival* (sopravivenza mingħajr progressjoni); RECIST=*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* (Kriterji ta’ Evalwazzjoni tar-Rispons f’Tumuri Solidi) v1.1.; CI=*confidence interval* (intervall ta’ kunfidenza); ORR=*objective response rate* (rata ta’ rispons oġġettiv); DOR=*duration of response* (tul tar-rispons); OS=*overall survival* (sopravivenza globali)

‡ Stratifikat skont is-sess u l-istat ta’ eżekuzzjoni ta’ ECOG

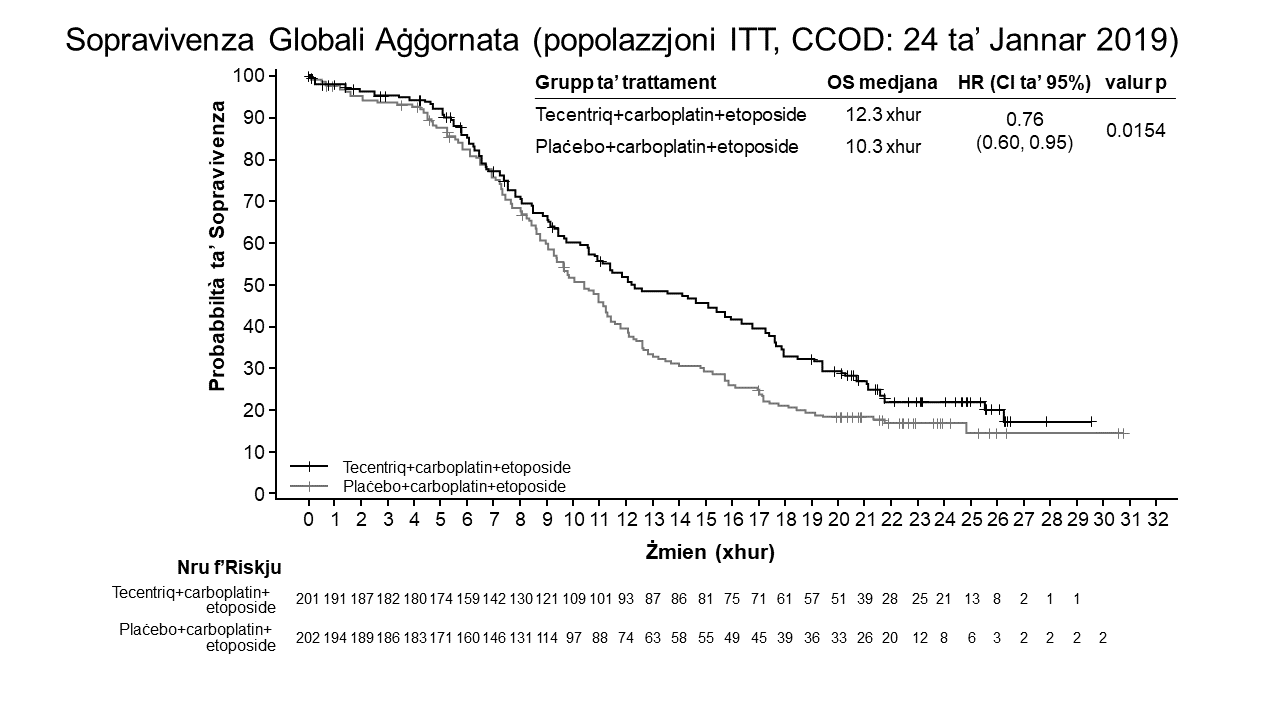
\* Analiżi finali esploratorja ta’ OS fiż-żmien tal-waqfien kliniku fl-24 ta’ Jannar 2019

\*\* Analiżi ta’ PFS, ORR u DOR fiż-żmien tal-waqfien kliniku fl-24 ta’ April 2018

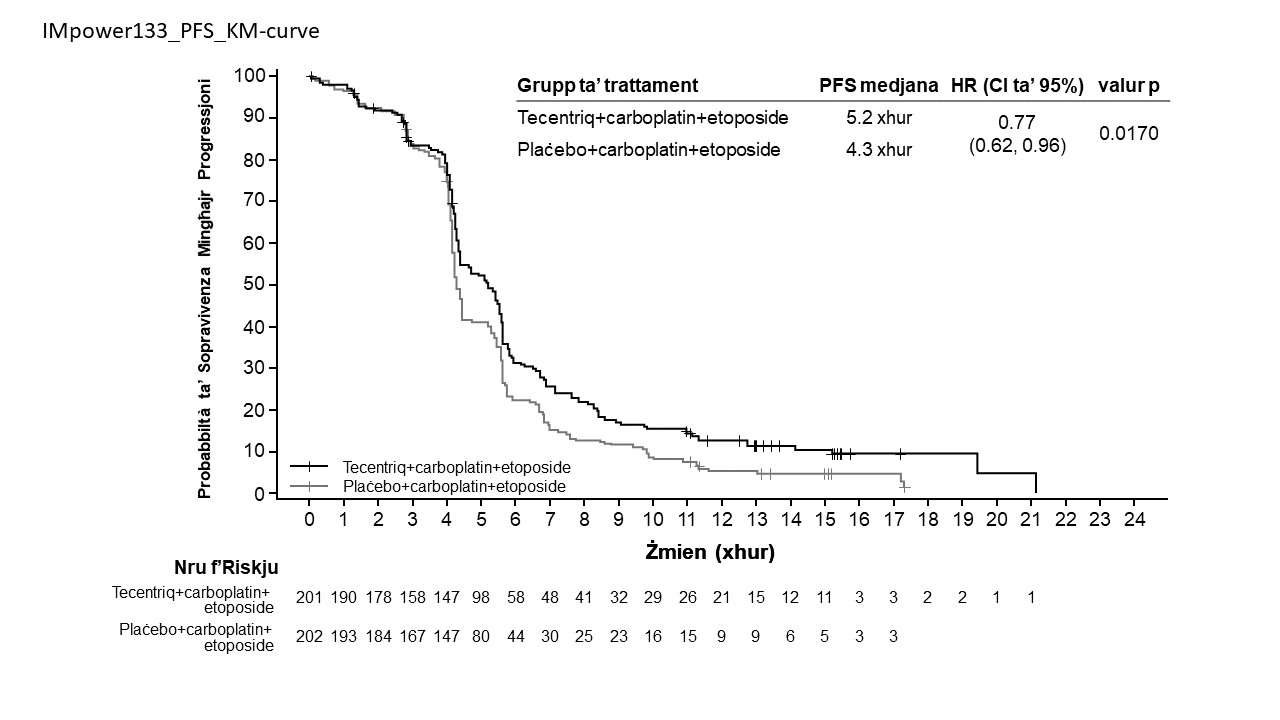
\*\*\* Għal skopijiet deskrittivi biss

^ ORR u DOR ikkonfermati huma punti finali esploratorji

**Figura 17: Kurva Kaplan-Meier għal sopravivenza globali (IMpower133)**



**Figura 18: Kurva Kaplan-Meier għal sopravivenza mingħajr progressjoni (IMpower133)**



*Kanċer tas-sider triple-negative*

*Formulazzjoni għall-għoti fil-vini*

*IMpassion130 (WO29522): Prova randomised ta’ fażi III f’pazjenti b’TNBC avvanzat lokalment jew metastatiku li fil-passat ma ġewx ittrattati għal mard metastatiku*

Studju ta’ fażi III, *double-blind*, b’żewġ gruppi, b’aktar minn ċentru wieħed, internazzjonali, *randomised* u kkontrollat bil-plaċebo, IMpassion130, twettaq biex jiġu evalwati l-effikaċja u s-sigurtà ta’ atezolizumab flimkien ma’ nab-paclitaxel, f’pazjenti b’TNBC avvanzat lokalment jew metastatiku li ma jistax jitneħħa permezz ta’ kirurġija li ma rċevewx kimoterapija qabel għal marda metastatika. Il-pazjenti kellhom ikunu eliġibbli għal taxane bħala monoterapija (jiġifieri nuqqas ta’ progressjoni klinika mgħaġġla, metastasi fil-vixxri ta’ periklu għall-ħajja, jew ħtieġa ta’ kontroll rapidu tas-sintomi u/jew tal-marda) u kienu esklużi jekk kienu rċevew kimoterapija qabel fl-ambjent neoawżiljarju jew awżiljarju fl-aħħar 12‑il xahar, kellhom passat ta’ mard awtoimmuni; għoti ta’ vaċċin ħaj u attenwat fi żmien 4 ġimgħat qabel ir-*randomisation*, għoti ta’ sustanzi immunostimulatorji sistemiċi fi żmien 4 ġimgħat jew prodotti mediċinali immunosoppressivi sistemiċi fi żmien ġimagħtejn qabel ir-*randomisation*; metastasi fil-moħħ mhux ittrattata, sintomatika jew dipendenti fuq il-kortikosterojdi. Valutazzjonijiet tat-tumur twettqu kull 8 ġimgħat (± 1 ġimgħa) għall-ewwel 12‑il xahar wara ċ-Ċiklu 1, il-jum 1 u kull 12‑il ġimgħa (± 1 ġimgħa) wara dan.

Total ta’ 902 pazjenti kienu rreġistrati u stratifikati skont il-preżenza ta’ metastasi fil-fwied, trattament b’taxane minn qabel, u skont l-istat ta’ espressjoni ta’ PD-L1 f’ċelluli immuni (IC – *immune cells*) li jinfiltraw it-tumur (ċelluli immuni [IC] imtebba’ b’PD-L1 li jinfiltraw it-tumur < 1% tal-erja tat-tumur vs. ≥ 1% tal-erja tat-tumur) evalwati permezz tal-Analiżi VENTANA PD-L1 (SP142).

Il-pazjenti kienu *randomised* biex jirċievu atezolizumab 840 mg jew plaċebo permezz ta’ infużjonijiet fil-vini fil-jiem 1 u 15 ta’ kull ċiklu ta’ 28 jum, flimkien ma’ nab-paclitaxel (100 mg/m2) mogħti permezz ta’ infużjoni fil-vini fil-jiem 1, 8 u 15 ta’ kull ċiklu ta’ 28 jum. Il-pazjenti rċevew trattament sal-progressjoni radjugrafika tal-marda skont RECIST v1.1, jew sa tossiċità mhux aċċettabbli. It-trattament b’atezolizumab seta’ jitkompla meta nab-paclitaxel twaqqaf minħabba tossiċità mhux aċċettabbli. In-numru medjan ta’ ċikli ta’ trattament kien ta’ 7 għal atezolizumab u ta’ 6 għal nab‑paclitaxel f’kull grupp ta’ trattament.

Il-karatteristiċi demografiċi u tal-marda fil-linja bażi tal-popolazzjoni tal-istudju kienu bbilanċjati tajjeb bejn il-gruppi ta’ trattament. Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti kienu nisa (99.6%), 67.5% kienu bojod u 17.8% Asjatiċi. L-età medjana kienet ta’ 55 sena (medda: 20-86). L-istat ta’ eżekuzzjoni ta’ ECOG fil-linja bażi kien ta’ 0 (58.4%) jew 1 (41.3%). B’mod globali, 41% tal-pazjenti rreġistrati kellhom espressjoni ta’ PD-L1 ta’ ≥ 1%, 27% kellhom metastasi fil-fwied u 7% kellhom metastasi asintomatika fil-moħħ fil-linja bażi. Madwar nofs il-pazjenti kienu rċevew taxane (51%) jew anthracycline (54%) fl-ambjent (neo)awżiljarju. Id-demografika tal-pazjenti u l-marda tat-tumur fil-linja bażi f’pazjenti b’espressjoni ta’ PD-L1 ta’ ≥ 1% ġeneralment kienu rappreżentattivi tal-popolazzjoni usa’ tal-istudju.

Il-punti finali koprimarji tal-effikaċja kienu jinkludu sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS - *progression free survival*) evalwata mill-investigatur fil-popolazzjoni ITT u f’pazjenti b’espressjoni ta’ PD-L1 ta’ ≥ 1% skont RECIST v1.1 kif ukoll sopravivenza globali (OS - *overall survival*) fil-popolazzjoni ITT u f’pazjenti b’espressjoni ta’ PD-L1 ta’ ≥ 1%. Il-punti finali sekondarji tal-effikaċja kienu jinkludu rata ta’ rispons oġġettiv (ORR - *objective response rate*) u tul tar-rispons (DOR - *duration of response*) skont RECIST v1.1.

Ir-riżultati ta’ PFS, ORR u DOR ta’ IMpassion130 għal pazjenti b’espressjoni ta’ PD-L1 ta’ ≥ 1% fiż-żmien tal-analiżi finali għal PFS b’segwitu medjan tas-sopravivenza ta’ 13‑il xahar huma mogħtija fil-qosor fit-Tabella 21 b’kurvi Kaplan-Meier għal PFS fil-Figura 19. Il-pazjenti b’espressjoni ta’ PD-L1 ta’ < 1% ma wrewx PFS imtejba meta atezolizumab żdied ma’ nab-paclitaxel (HR ta’ 0.94, CI ta’ 95% 0.78, 1.13).

L-analiżi finali ta’ OS twettqet f’pazjenti b’espressjoni ta’ PD-L1 ta’ ≥ 1% b’segwitu medjan ta’ 19.12‑il xahar. Ir-riżultati tal-OS huma ppreżentati fit-Tabella 21 u l-kurvi Kaplan-Meier fil-Figura 20. Il-pazjenti b’espressjoni ta’ PD-L1 ta’ < 1% ma wrewx OS imtejba meta atezolizumab żdied ma’ nab‑paclitaxel (HR ta’ 1.02, CI ta’ 95% 0.84, 1.24).

Twettqu analiżi esploratorji tas-sottogrupp f’pazjenti b’espressjoni ta’ PD-L1 ta’ ≥ 1%, li esploraw trattament (neo)awżiljarju minn qabel, mutazzjoni BRCA1/2 u metastasi asintomatika fil-moħħ fil-linja bażi.

F’pazjenti li rċevew trattament (neo)awżiljarju minn qabel (n=242), il-proporzjon ta’ periklu għal PFS primarja (finali) kien ta’ 0.79 u 0.77 għal OS finali filwaqt li f’pazjenti li ma kinux irċevew trattament (neo)awżiljarju minn qabel (n=127), il-proporzjon ta’ periklu għal PFS primarja (finali) kien ta’ 0.44 u 0.54 għal OS finali.

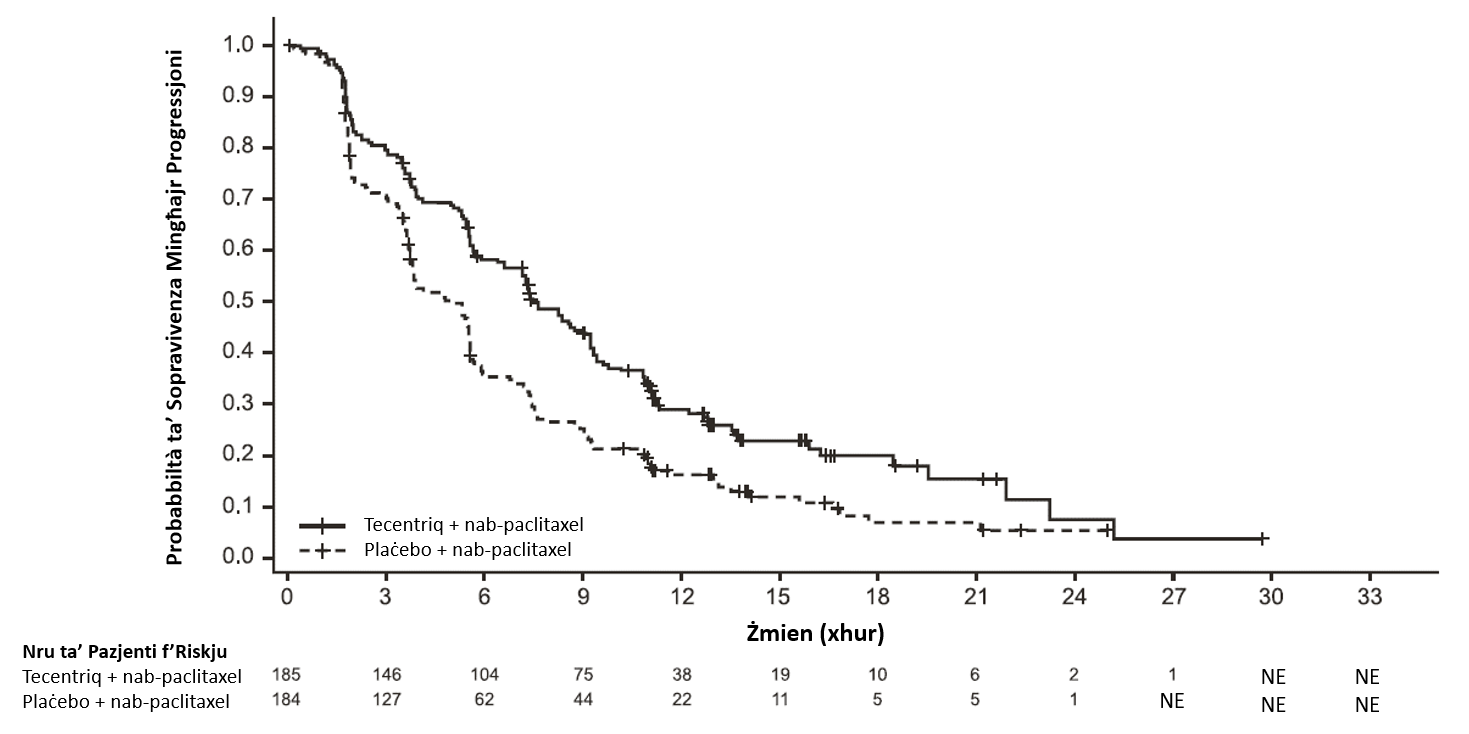
Fl-istudju IMpassion130, minn 614‑il pazjent ittestjati, 89 (15%) kellhom mutazzjonijiet BRCA1/2 patoġeniċi. Mis-sottogrupp b’PD-L1+/mutazzjoni ta’ BRCA1/2, 19‑il pazjent irċevew atezolizumab flimkien ma’ nab-paclitaxel u 26 plaċebo flimkien ma’ nab-paclitaxel. Abbażi tal-analiżi esploratorja u meta jitqies id-daqs żgħir tal-kampjun, il-preżenza tal-mutazzjoni BRCA1/2 ma tidhirx li għandha impatt fuq il-benefiċċju kliniku tal-PFS ta’ atezolizumab u nab-paclitaxel.

Ma kienx hemm evidenza ta’ effikaċja f’pazjenti b’metastasi asintomatika fil-moħħ fil-linja bażi, għalkemm in-numru ta’ pazjenti ttrattati kien żgħir; il-PFS medjana kienet ta’ 2.2 xhur fil-grupp ta’ atezolizumab flimkien ma’ nab-paclitaxel (n=15) meta mqabbla ma’ 5.6 xhur fil-grupp ta’ plaċebo flimkien ma’ nab-paclitaxel (n=11) (HR 1.40; CI ta’ 95% 0.57, 3.44).

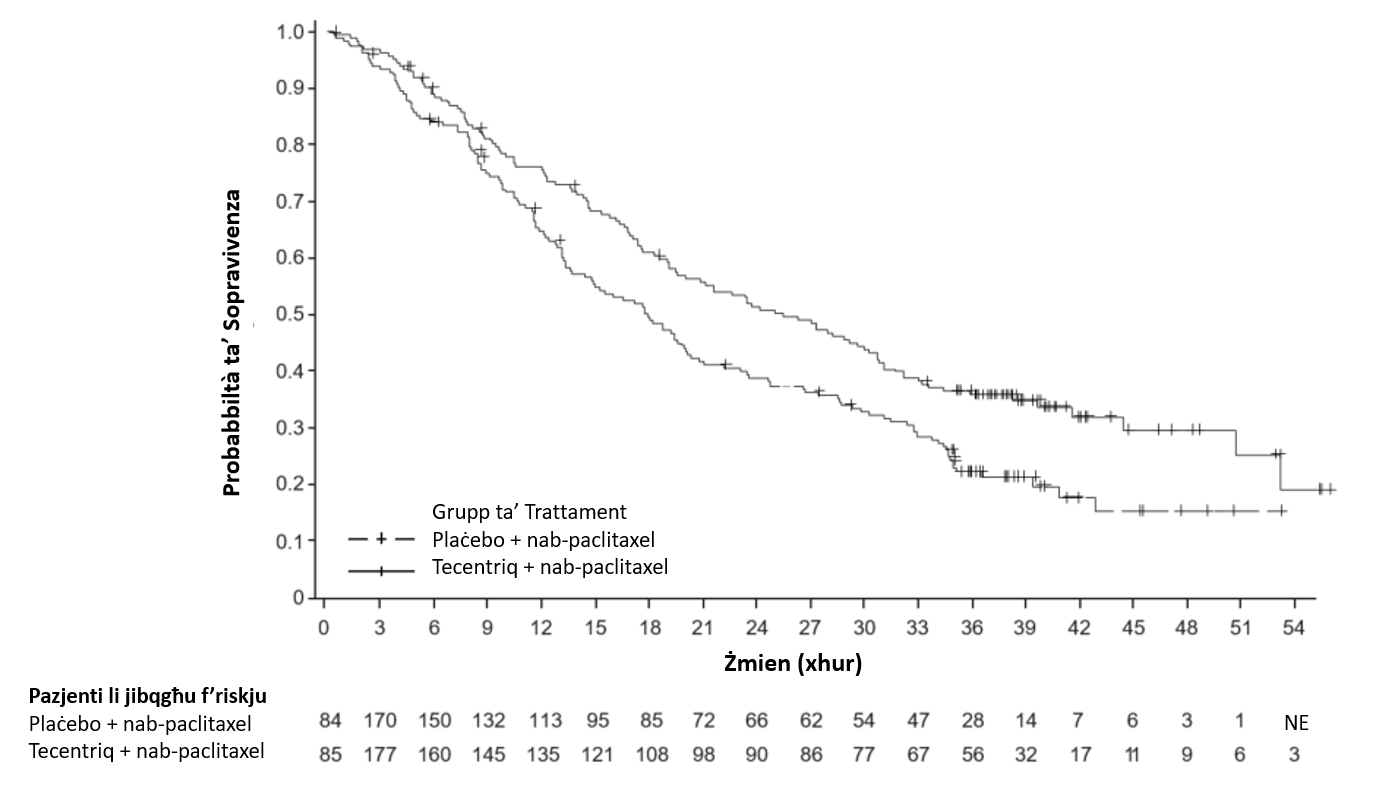
**Tabella 21: Sommarju tal-effikaċja f’pazjenti b’espressjoni ta’ PD-L1 ta’ ≥ 1% (IMpassion130)**

| **Punti finali ewlenin tal-effikaċja** | **Atezolizumab + nab-paclitaxel** | **Plaċebo + nab-paclitaxel** | |
| --- | --- | --- | --- |
| ***Punti finali primarji tal-effikaċja*** | n=185 | n=184 | |
| ***PFS stmata mill-investigatur (RECIST v1.1) – Analiżi primarja3*** | | | |
| Nru ta’ avvenimenti (%) | 138 (74.6%) | 157 (85.3%) | |
| Tul medjan ta’ PFS (xhur) | 7.5 | 5.0 | |
| CI ta’ 95% | (6.7, 9.2) | (3.8, 5.6) | |
| Proporzjon ta’ periklu stratifikat‡ (CI ta’ 95%) | 0.62 (0.49, 0.78) | | |
| valur p1 | < 0.0001 | | |
| PFS ta’ 12‑il xahar (%) | 29.1 | | 16.4 |
| ***PFS stmata mill-investigatur (RECIST v1.1) – Analiżi esploratorja aġġornata4*** | | | |
| Nru ta’ avvenimenti (%) | 149 (80.5%) | 163 (88.6%) | |
| Tul medjan ta’ PFS (xhur) | 7.5 | 5.3 | |
| CI ta’ 95% | (6.7, 9.2) | (3.8, 5.6) | |
| Proporzjon ta’ periklu stratifikat‡ (CI ta’ 95%) | 0.63 (0.50-0.80) | | |
| valur p1 | < 0.0001 | | |
| PFS ta’ 12‑il xahar (%) | 30.3 | | 17.3 |
| ***OS 1,2,5*** |  |  | |
| Nru ta’ mwiet (%) | 120 (64.9%) | 139 (75.5%) | |
| Żmien medjan sal-avvenimenti (xhur) | 25.4 | 17.9 | |
| CI ta’ 95% | (19.6, 30.7) | (13.6, 20.3) | |
| Proporzjon ta’ periklu stratifikat‡ (CI ta’ 95%) | 0.67 (0.53, 0.86) | | |
| ***Punti finali sekondarji u esploratorji*** | | | |
| ***ORR stmata mill-investigatur (RECIST 1.1)3*** | n=185 | n=183 | |
| Nru ta’ persuni li rrispondew (%) | 109 (58.9%) | 78 (42.6%) | |
| CI ta’ 95% | (51.5, 66.1) | (35.4, 50.1) | |
| Nru ta’ rispons komplet (%) | 19 (10.3%) | 2 (1.1%) | |
| Nru ta’ rispons parzjali (%) | 90 (48.6%) | 76 (41.5%) | |
| Nru ta’ marda stabbli | 38 (20.5%) | 49 (26.8%) | |
| ***DOR stmat mill-investigatur3*** | n=109 | n=78 | |
| Medjan f’xhur | 8.5 | 5.5 | |
| CI ta’ 95% | (7.3, 9.7) | (3.7, 7.1) | |
| 1. Ibbażat fuq test log-rank stratifikat. 2. Paraguni tal-OS bejn gruppi ta’ trattament f’pazjenti b’espressjoni ta’ PD-L1 ta’ ≥ 1% ma kinux ittestjati formalment, skont il-ġerarkija tal-analiżi speċifikata minn qabel. 3. Skont analiżi finali għal PFS, ORR, DOR u l-ewwel analiżi *interim* għal OS fiż-żmien tal-waqfien kliniku fis-17 ta’ April 2018 4. Skont analiżi esploratorja għal PFS fiż-żmien tal-waqfien kliniku fit-2 ta’ Jannar 2019 5. Skont analiżi finali għal OS fiż-żmien tal-waqfien kliniku fl-14 ta’ April 2020   ‡ Stratifikat skont il-preżenza ta’ metastasi fil-fwied, u skont trattament b’taxane minn qabel.  PFS=*progression-free survival* (sopravivenza mingħajr progressjoni); RECIST=*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* (Kriterji ta’ Evalwazzjoni tar-Rispons f’Tumuri Solidi ) v1.1.; CI=*confidence interval* (intervall ta’ kunfidenza); ORR=*objective response rate* (rata ta’ rispons oġġettiv); DOR=*duration of response* (tul tar-rispons); OS=*overall survival* (sopravivenza globali), NE=*not estimable* (ma jistax jiġi stmat) | | | |

**Figura 19: Kurva Kaplan-Meier għas-sopravivenza mingħajr progressjoni f’pazjenti b’espressjoni ta’ PD-L1 ta’ ≥ 1% (IMpassion130)**

****

**Figura 20: Kurva Kaplan-Meier għas-sopravivenza globali f’pazjenti b’espressjoni ta’ PD-L1 ta’ ≥ 1% (IMpassion130)**

****

Iż-żmien sa deterjorament (tnaqqis sostnut ta’ ≥ 10 punti mill-punteġġ fil-linja bażi) tal-istat tas-saħħa globali/kwalità tal-ħajja relatata mas-saħħa rrappurtati mill-pazjenti kif imkejla mill-EORTC QLQ‑C30 kien simili f’kull grupp ta’ trattament u dan jindika li l-pazjenti kollha żammew l-HRQoL fil-linja bażi tagħhom għal tul ta’ żmien komparabbli.

*Karċinoma epatoċellulari*

*Formulazzjoni għall-għoti fil-vini*

*IMbrave150 (YO40245): Prova randomised ta’ fażi III f’pazjenti b’HCC li ma tistax titneħħa permezz ta’ kirurġija li ma rċevewx terapija sistemika fil-passat, flimkien ma’ bevacizumab*

Twettaq studju ta’ fażi III, randomised, b’aktar minn ċentru wieħed, internazzjonali u open-label, IMbrave150, biex jiġu evalwati l-effikaċja u s-sigurtà ta’ atezolizumab flimkien ma’ bevacizumab, f’pazjenti b’HCC avvanzata lokalment jew metastatika u/jew li ma tistax titneħħa pemezz ta’ kirurġija, li ma rċevewx trattament sistemiku fil-passat. Total ta’ 501 pazjent kienu randomised (2:1) biex jirċievu atezolizumab (1 200 mg) u 15 mg/kg bw ta’ bevacizumab kull 3 ġimgħat mogħtija permezz ta’ infużjoni fil-vini, jew sorafenib 400 mg mill-ħalq darbtejn kuljum. Ir-randomisation kienet stratifikata skont ir-reġjun ġeografiku, l-invażjoni makrovaskulari u/jew il-firxa ekstraepatika, α-fetoprotein (AFP) fil-linja bażi u l-istat ta’ eżekuzzjoni ta’ ECOG. Il-pazjenti fiż-żewġ gruppi rċevew trattament sat-telf tal-benefiċċju kliniku, jew sa tossiċità mhux aċċettabbli. Il-pazjenti setgħu jwaqqfu atezolizumab jew bevacizumab (eż. minħabba avvenimenti avversi) u jkomplu fuq terapija b’sustanza waħda sat-telf tal-benefiċċju kliniku jew sa tossiċità mhux aċċettabbli assoċjata mas-sustanza l-waħda.

L-istudju rreġistra adulti li l-marda tagħhom ma rrispondietx għal jew kellha progressjoni wara terapiji kirurġiċi u/jew lokoreġjonali, kienu Child-Pugh A, ECOG 0/1, u li ma kinux irċevew trattament sistemiku fil-passat. Il-fsada (inklużi avvenimenti fatali) hija reazzjoni avversa magħrufa b’bevacizumab u l-fsada fl-apparat gastrointestinali ta’ fuq hija komplikazzjoni komuni u ta’ periklu għall-ħajja f’pazjenti b’HCC. Għalhekk, il-pazjenti kienu meħtieġa li jiġu evalwati għall-preżenza ta’ variċi fis-6 xhur ta’ qabel it-trattament, u kienu esklużi jekk kellhom fsada mill-variċi fis-6 xhur ta’ qabel it-trattament, variċi bi fsada jew b’riskju għoli ta’ fsada mhux ittrattati jew mhux ittrattati kompletament. Għall-pazjenti b’epatite B attiva, HBV DNA < 500 IU/mL kienet meħtieġa fit-28 jum qabel il-bidu tat-trattament tal-istudju, u trattament standard kontra HBV għal mill-inqas 14‑il jum qabel id-dħul fl-istudju u għal matul l-istudju kollu.

Il-pazjenti kienu esklużi wkoll jekk kellhom axxite moderata jew severa; storja ta’ enċefalopatija epatika; HCC fibrolamellari magħrufa; HCC sarkomatojde, kolanġjokarċinoma u HCC imħallta; koinfezzjoni attiva b’HBV u HCV; storja ta’ mard awtoimmuni, għoti ta’ vaċċin ħaj u attenwat fi żmien 4 ġimgħat qabel ir-randomisation; għoti ta’ sustanzi immunostimulatorji sistemiċi fi żmien 4 ġimgħat jew prodotti mediċinali immunosoppressivi sistemiċi fi żmien ġimagħtejn qabel ir-randomisation; metastasi fil-moħħ mhux ittrattata jew dipendenti mill-kortikosterjodi. Valutazzjonijiet tat-tumur twettqu kull 6 ġimgħat għall-ewwel 54 ġimgħa wara Ċiklu 1, Jum 1 u mbagħad kull 9 ġimgħat wara dan.

Il-karatteristiċi demografiċi u tal-marda fil-linja bażi tal-popolazzjoni tal-istudju kienu bbilanċjati tajjeb bejn il-gruppi ta’ trattament. L-età medjana kienet ta’ 65 sena (medda: 26 sa 88 sena) u 83% kienu rġiel. Il-maġġoranza tal-pazjenti kienu Asjatiċi (57%) u bojod (35%). 40% kienu mill-Asja (minbarra l-Ġappun), filwaqt li 60% kienu mill-kumplament tad-dinja. Madwar 75% tal-pazjenti kellhom invażjoni makrovaskulari u/jew firxa ekstraepatika u 37% kellhom AFP fil-linja bażi ta’ ≥ 400 ng/mL. L-istat ta’ eżekuzzjoni ta’ ECOG fil-linja bażi kien ta’ 0 (62%) jew 1 (38%). Il-fatturi ta’ riskju primarji għall-iżvilupp ta’ HCC kienu infezzjoni bil-virus tal-Epatite B fi 48% tal-pazjenti, infezzjoni bil-virus tal-Epatite Ċ fi 22% tal-pazjenti, u marda mhux virali f’31% tal-pazjenti. HCC kienet ikkategorizzata bħala stadju Ċ tal-Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) fi 82% tal-pazjenti, stadju B f’16% tal-pazjenti, u stadju A fi 3% tal-pazjenti.

Il-punti finali koprimarji tal-effikaċja kienu OS u PFS stmata minn IRF skont RECIST v1.1. Fiż-żmien tal-analiżi primarja, il-pazjenti kellhom żmien medjan ta’ segwitu tas-sopravivenza ta’ 8.6 xhur. Id-*data* wriet titjib statistikament sinifikanti f’OS u PFS kif stmata minn IRF skont RECIST v1.1 b’atezolizumab + bevacizumab meta mqabbel ma’ sorafenib. Ġie osservat ukoll titjib statistikament sinifikanti fir-rata ta’ rispons oġġettiv (ORR - *objective response rate*) ikkonfermata minn IRF skont RECIST v1.1 u RECIST immodifikati (mRECIST) għal HCC. Ir-riżultati ewlenin tal-effikaċja mill-analiżi primarja huma miġbura fil-qosor fit-Tabella 22.

Twettqet analiżi deskrittiva aġġornata tal-effikaċja bi żmien medjan ta’ segwitu tas-sopravivenza ta’ 15.6 xhur. L-OS medjana kienet ta’ 19.2 xhur (CI ta’ 95%: 17.0, 23.7) fil-grupp ta’ atezolizumab + bevacizumab kontra 13.4 xhur (CI ta’ 95%: 11.4, 16.9) fil-grupp ta’ sorafenib b’HR ta’ 0.66 (CI ta’ 95%: 0.52, 0.85). Il-PFS medjana permezz ta’ valutazzjoni minn IRF skont RECIST v1.1 kienet ta’ 6.9 xhur (CI ta’ 95%: 5.8, 8.6) fil-grupp ta’ atezolizumab + bevacizumab kontra 4.3 xhur (CI ta’ 95%: 4.0, 5.6) fil-grupp ta’ sorafenib b’HR ta’ 0.65 (CI ta’ 95%: 0.53, 0.81).

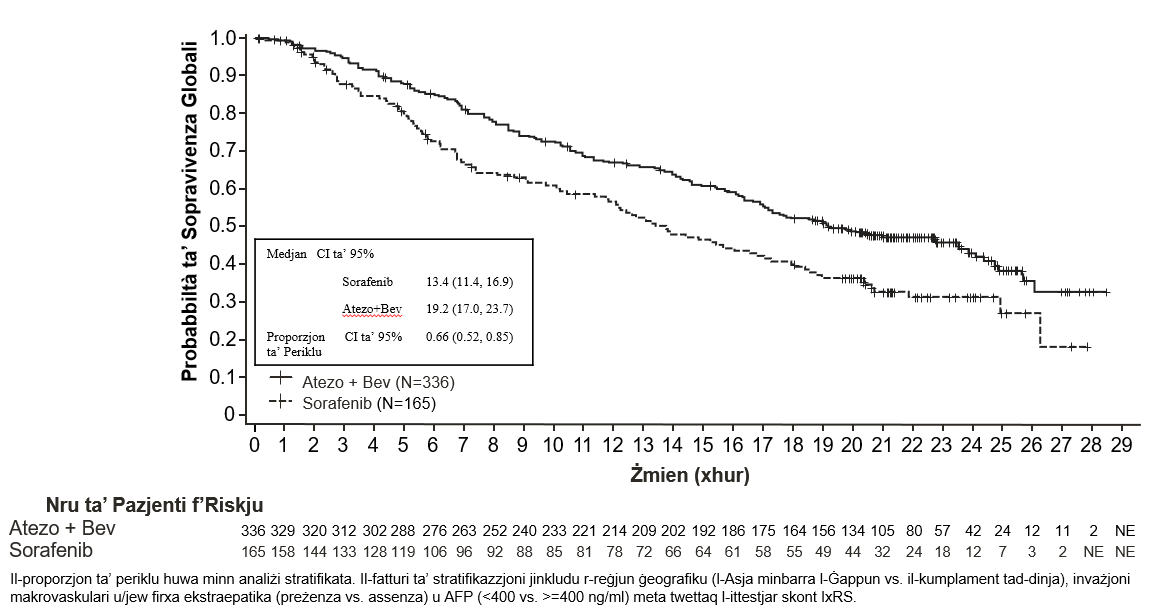
L-ORR stmata minn IRF skont RECIST v1.1 kienet ta’ 29.8% (CI ta’ 95%: 24.8, 35.0) fil-grupp ta’ atezolizumab + bevacizumab u ta’ 11.3% (CI ta’ 95%: 6.9, 17.3) fil-grupp ta’ sorafenib. It-tul medjan ta’ rispons (DOR - *duration of response*) permezz ta’ valutazzjoni minn IRF skont RECIST v1.1 f’persuni kkonfermati li rrispondew kien ta’ 18.1 xhur (CI ta’ 95%: 14.6, NE) fil-grupp ta’ atezolizumab + bevacizumab meta mqabbel ma’ 14.9 xhur (CI ta’ 95%: 4.9, 17.0) fil-grupp ta’ sorafenib.

Il-kurvi Kaplan-Meier għal OS (analiżi aġġornata) u PFS (analiżi primarja) huma ppreżentati fil-Figuri 21 u 22, rispettivament.

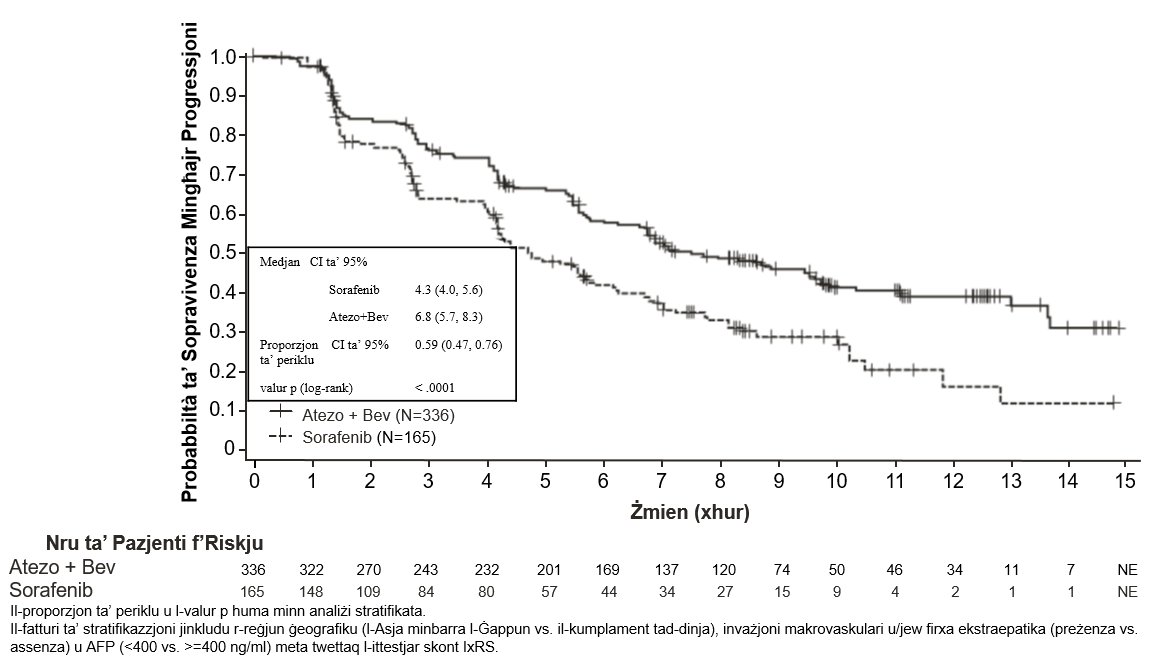
**Tabella 22: Sommarju tal-effikaċja (analiżi primarja ta’ IMbrave150)**

| **Punti finali ewlenin tal-effikaċja** | **Atezolizumab + Bevacizumab** | **Sorafenib** |
| --- | --- | --- |
| ***OS*** | n=336 | n=165 |
| Nru ta’ mwiet (%) | 96 (28.6%) | 65 (39.4%) |
| Żmien medjan sa avveniment (xhur) | NE | 13.2 |
| CI ta’ 95% | (NE, NE) | (10.4, NE) |
| Proporzjon ta’ periklu stratifikat‡ (CI ta’ 95%) | 0.58 (0.42, 0.79) | |
| valur p1 | 0.0006 | |
| OS ta’ 6 xhur (%) | 84.8% | 72.3% |
| ***PFS stmata minn IRF, RECIST 1.1*** | n=336 | n=165 |
| Nru ta’ avvenimenti (%) | 197 (58.6%) | 109 (66.1%) |
| Tul ta’ żmien medjan ta’ PFS (xhur) | 6.8 | 4.3 |
| CI ta’ 95% | (5.8, 8.3) | (4.0, 5.6) |
| Proporzjon ta’ periklu stratifikat‡ (CI ta’ 95%) | 0.59 (0.47, 0.76) | |
| valur p1 | <0.0001 | |
| PFS ta’ 6 xhur | 54.5% | 37.2% |
| ***ORR stmata minn IRF, RECIST 1.1*** | n=326 | n=159 |
| Nru ta’ persuni kkonfermati li rrispondew (%) | 89 (27.3%) | 19 (11.9%) |
| CI ta’ 95% | (22.5, 32.5) | (7.4, 18.0) |
| valur p2 | <0.0001 | |
| Nru ta’ risponsi kompluti (%) | 18 (5.5%) | 0 |
| Nru ta’ risponsi parzjali (%) | 71 (21.8%) | 19 (11.9%) |
| Nru ta’ marda stabbli (%) | 151 (46.3%) | 69 (43.4%) |
| ***DOR stmat minn IRF, RECIST 1.1*** | n=89 | n=19 |
| Medjan f’xhur | NE | 6.3 |
| CI ta’ 95% | (NE, NE) | (4.7, NE) |
| Medda (xhur) | (1.3+, 13.4+) | (1.4+, 9.1+) |
| ***ORR stmata minn IRF, HCC mRECIST*** | n=325 | n=158 |
| Nru ta’ persuni kkonfermati li rrispondew (%) | 108 (33.2%) | 21 (13.3%) |
| CI ta’ 95% | (28.1, 38.6) | (8.4, 19.6) |
| valur p2 | <0.0001 | |
| Nru ta’ risponsi kompluti (%) | 33 (10.2%) | 3 (1.9%) |
| Nru ta’ risponsi parzjali (%) | 75 (23.1%) | 18 (11.4%) |
| Nru ta’ marda stabbli (%) | 127 (39.1%) | 66 (41.8%) |
| ***DOR stmat minn IRF, HCC mRECIST*** | n=108 | n=21 |
| Medjan f’xhur | NE | 6.3 |
| CI ta’ 95% | (NE, NE) | (4.9, NE) |
| Medda (xhur) | (1.3+, 13.4+) | (1.4+, 9.1+) |
| ‡ Stratifikat skont ir-reġjun ġeografiku (l-Asja minbarra l-Ġappun vs. il-kumplament tad-dinja), invażjoni makrovaskulari u/jew firxa ekstraepatika (preżenza vs. assenza), u AFP fil-linja bażi (<400 vs. ≥400 ng/mL)  1. Abbażi ta’ test log-rank stratifikat fuq żewġ naħat  2. Valuri p nominali abbażi ta’ test Cochran-Mantel-Haenszel fuq żewġ naħat  + Jindika valur iċċensurat  PFS=progression-free survival (*sopravivenza mingħajr progressjoni*); RECIST=Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (*Kriterji ta’ Evalwazzjoni tar-Rispons f’Tumuri Solidi*) v1.1; HCC mRECIST = Modified RECIST Assessment for Hepatocellular Carcinoma (*Valutazzjoni skont RECIST Immodifikata għal Karċinoma Epatoċellulari*); CI=confidence interval (*intervall ta’ kunfidenza*); ORR=objective response rate (*rata ta’ rispons oġġettiv*); DOR=duration of response (*tul tar-rispons*); OS=overall survival (*sopravivenza globali*); NE=not estimable (*ma jistax jiġi stmat*) | | |

**Figura 21: Kurva Kaplan-Meier għal OS fil-popolazzjoni ITT (analiżi aġġornata ta’ IMbrave150)**



**Figura 22: Kurva Kaplan‑Meier għal IRF-PFS skont RECIST v1.1 fil-popolazzjoni ITT (analiżi primarja ta’ IMbrave150)**



Effikaċja fl-anzjani

Ma ġiet osservata l-ebda differenza globali fl-effikaċja bejn pazjenti b’età ta’ ≥ 65 sena u pazjenti iżgħar li kienu qed jirċievu atezolizumab bħala monoterapija. Fl-istudju IMpower150, età ta’ ≥ 65 kienet assoċjata ma’ tnaqqis fl-effett ta’ atezolizumab f’pazjenti li kienu qed jirċievu atezolizumab flimkien ma’ carboplatin u paclitaxel.

Fl-istudji IMpower150, IMpower133, IMpower110 u IMscin001, id-*data* għall-pazjenti b’età ta’ ≥ 75 sena hija wisq limitata biex jinsiltu konklużjonijiet dwar din il-popolazzjoni.

Popolazzjoni pedjatrika

*Formulazzjoni għall-għoti fil-vini*

Twettaq studju ta’ fażi bikrija, b’aktar minn ċentru wieħed u *open‑label* f’pazjenti pedjatriċi (< 18‑il sena, n=69) u żgħażagħ (18-30 sena, n=18) b’tumuri solidi li reġgħu ħarġu jew progressivi kif ukoll b’limfoma ta’ Hodgkin u mhux ta’ Hodgkin, sabiex jiġu evalwati s-sigurtà u l-farmakokinetika ta’ atezolizumab. Il-pazjenti kienu ttrattati bi 15 mg/kg bw ta’ atezolizumab fil-vini kull 3 ġimgħat (ara sezzjoni 5.2).

*Formulazzjoni għall-għoti taħt il-ġilda*

Ma twettaq l-ebda studju ddedikat ta’ Tecentriq soluzzjoni għall-injezzjoni f’pazjenti pedjatriċi.

**5.2** **Tagħrif farmakokinetiku**

Il-metriċi tal-esponiment imbassar mill-mudell għal atezolizumab wara l-għoti ta’ 1 875 mg Q3W Tecentriq taħt il-ġilda u atezolizumab fil-vini (1 200 mg Q3W) fl-istudju IMscin001 jidhru fit-Tabella 23.

Is-Cthrough taċ-ċiklu 1 ta’ atezolizumab (jiġifieri qabel id-doża taċ-ċiklu 2) uriet nuqqas ta’ inferjorità ta’ atezolizumab f’Tecentriq soluzzjoni għall-injezzjoni għal atezolizumab fil-vini, bi proporzjon ġeometriku medju (GMR - *geometric mean ratio*) ta’ 1.05 (CI ta’ 90%: 0.88–1.24).

Il-GMR għall-AUC imbassar mill-mudell taċ-ċiklu 1 minn 0 sa 21 jum (AUC0-21jum) kien ta’ 0.87 (CI ta’ 90%: 0.83–0.92).

Il-proporzjon ta’ akkumulazzjoni sistemika massima wara 1 875 mg Q3W ta’ Tecentriq soluzzjoni għall-injezzjoni huwa ta’ 2.2.

Is-Cthrough u l-AUC imbassra mill-mudell fi stat fiss kienu komparabbli għal Tecentriq taħt il-ġilda u atezolizumab fil-vini (ara Tabella 23). Analiżi farmakokinetika tissuġġerixxi li l-istat fiss jintlaħaq wara 6 sa 9 ġimgħat ta’ dożaġġ multiplu.

**Tabella 23:** **Esponiment imbassar mill-mudell għal atezolizumab (medja ġeometrika bil-5-95 perċentil) wara għoti taħt il-ġilda jew fil-vini ta’ atezolizumab**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Parametru** | **Tecentriq Taħt il-Ġilda** |  | **Atezolizumab fil-Vini** |
| Ctrough fi stat fissa  (mcg/mL) | 205  (70.3 – 427) |  | 179  (98.4 – 313) |
| AUC fi stat fissa  (mcg/mL•jum) | 6163  (2561 – 11340) |  | 6107  (3890 – 9334) |

a Esponiment imbassar mill-mudell abbażi ta’ analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni

Assorbiment

Tecentriq soluzzjoni għall-injezzjoni jingħata bħala injezzjoni taħt il-ġilda.

Abbażi tal-analiżi PK tal-popolazzjoni ta’ *data* ta’ Ċiklu 1 mill-porzjon randomised tal-istudju IMscin001 il-bijodisponibbiltà assoluta kienet ta’ 61% u r-rata ta’ assorbiment tal-ewwel ordni (Ka) hija ta’ 0.37 (1/jum).

Il-medja ġeometrika tal-konċentrazzjoni massima fis-serum (Cmax) ta’ atezolizumab kienet ta’ 189 mcg/mL u ż-żmien medjan sal-konċentrazzjoni massima fis-serum (Tmax) kien ta’ 4.5 ijiem.

Distribuzzjoni

Analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni tindika li l-volum ta’ distribuzzjoni tal-kompartiment ċentrali huwa 3.28 L u l-volum fi stat fiss huwa 6.91 L fil-pazjent tipiku.

Bijotrasformazzjoni

Il-metaboliżmu ta’ atezolizumab ma ġiex studjat b’mod dirett. L-antikorpi fil-biċċa l-kbira jiġu mneħħija permezz ta’ kataboliżmu.

Eliminazzjoni

Analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni tindika li t-tneħħija ta’ atezolizumab hija 0.200 L/jum u l-half‑life tipika tal-eliminazzjoni terminali hija 27 jum.

Popolazzjonijiet speċjali

Abbażi tal-PK tal-popolazzjoni u l-analiżi dwar ir-rispons għall-esponiment, l-età (21‑89 sena), ir-reġjun, l-etniċità, l-indeboliment tal-kliewi, l-indeboliment ħafif tal-fwied, il-livell ta’ espressjoni ta’ PD‑L1, jew l-istat ta’ eżekuzzjoni ta’ ECOG m’għandhom l-ebda effett fuq il-farmakokinetika ta’ atezolizumab. Il-piż tal-ġisem, is-sess, l-istat ta’ ADA pożittiv, il-livelli ta’ albumina u l-piż tat-tumur għandhom effett statistikament sinifikanti iżda mhux klinikament rilevanti fuq il-farmakokinetika ta’ atezolizumab. Mhuwa rrakkomandat l-ebda aġġustament fid-doża.

*Anzjani*

Ma twettqux studji dedikati ta’ atezolizumab f’pazjenti anzjani. L-effett tal-età fuq il-farmakokinetika ta’ atezolizumab kien evalwat f’analiżi PK tal-popolazzjoni. L-età ma kinitx identifikata bħala kovarjat sinifikanti li jinfluwenza l-PK ta’ atezolizumab fil-vini abbażi ta’ pazjenti b’firxa ta’ età ta’ 21 ‑ 89 sena (n = 472), u medjan ta’ età ta’ 62 sena. Ma kinux osservati differenzi ta’ importanza klinika fil-farmakokinetika ta’ atezolizumab fost pazjenti ta’ < 65 sena (n = 274), pazjenti bejn 65 − 75 sena (n = 152) u pazjenti > 75 sena (n = 46) (ara sezzjoni 4.2).

Ma kinux osservati differenzi ta’ rilevanza klinika fil-PK ta’ atezolizumab taħt il-ġilda fost pazjenti ta’ < 65 sena (n = 138), pazjenti bejn 65 – 75 sena (n = 89), u pazjenti ta’ > 75 sena (n = 19).

*Popolazzjoni pedjatrika*

Ir-riżultati farmakokinetiċi minn studju wieħed ta’ fażi bikrija, b’aktar minn ċentru wieħed u *open‑label* li twettaq f’pazjenti pedjatriċi (< 18‑il sena, n = 69) u żgħażagħ (18 - 30 sena, n = 18), juru li t-tneħħija u l-volum ta’ distribuzzjoni ta’ atezolizumab fil-vini kienu komparabbli bejn il-pazjenti pedjatriċi li kienu qed jirċievu 15 mg/kg bw u l-pazjenti żgħażagħ li kienu qed jirċievu 1 200 mg ta’ atezolizumab fil-vini kull 3 ġimgħat meta normalizzati skont il-piż tal-ġisem, bit-tendenza li l-esponiment jonqos fil-pazjenti pedjatriċi meta l-piż tal-ġisem jonqos. Dawn id-differenzi ma kinux assoċjati ma’ tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet ta’ atezolizumab taħt l-esponiment terapewtiku fil-mira. *Data* dwar tfal taħt is-sentejn hija limitata u għalhekk ma tista’ tinsilet l-ebda konklużjoni definittiva.

Ma twettaq l-ebda studju ddedikat ta’ Tecentriq soluzzjoni għall-injezzjoni f’pazjenti pedjatriċi.

*Indeboliment tal-kliewi*

Ma twettqux studji dedikati ta’ atezolizumab f’pazjenti b’indeboliment tal-kliewi. Fl-analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni, ma nstabux differenzi klinikament importanti fit-tneħħija ta’ atezolizumab fil-vini f’pazjenti b’indeboliment tal-kliewi ħafif (rata stmata ta’ filtrazzjoni mill-glomeruli [eGFR ‑ *estimated glomerular filtration rate*] 60 sa 89 mL/min/1.73 m2; n = 208) jew, moderat (eGFR 30 sa 59 mL/min/1.73 m2; n = 116) meta mqabbla ma’ pazjenti b’funzjoni normali tal-kliewi (eGFR akbar minn jew ugwali għal 90 mL/min/1.73 m2; n = 140). Ftit pazjenti biss kellhom indeboliment sever tal-kliewi (eGFR 15 sa 29 mL/min/1.73 m2; n = 8) (ara sezzjoni 4.2). L-effett ta’ indeboliment sever tal-kliewi fuq il-farmakokinetika ta’ atezolizumab mhux magħruf.

Ma nstabux differenzi klinikament rilevanti fit-tneħħija ta’ atezolizumab taħt il-ġilda f’pazjenti b’indeboliment tal-kliewi ħafif (eGFR 60 sa 89 mL/min/1.73 m2; n = 111) jew moderat (eGFR 30 sa 59 mL/min/1.73 m2; n = 32) meta mqabbla ma’ pazjenti b’funzjoni normali tal-kliewi (eGFR akbar minn jew ugwali għal 90 mL/min/1.73 m2; n = 103).

*Indeboliment tal-fwied*

Ma twettqux studji dedikati ta’ atezolizumab f’pazjenti b’indeboliment tal-fwied. Fl-analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni, ma kienx hemm differenzi klinikament importanti fit-tneħħija ta’ atezolizumab li ngħata fil-vini jew taħt il-ġilda osservati f’pazjenti b’indeboliment ħafif tal-fwied (bilirubina ≤ ULN u AST > ULN jew bilirubina > 1.0 × sa 1.5 × ULN u kwalunkwe AST) jew b’indeboliment moderat tal-fwied (bilirubina > 1.5 sa 3x ULN u kwalunkwe AST) meta mqabbla ma’ pazjenti b’funzjoni normali tal-fwied (bilirubina ≤ ULN u AST ≤ ULN). M’hemmx *data* disponibbli f’pazjenti b’indeboliment sever tal-fwied (bilirubina > 3 X ULN u kwalunkwe AST). Indeboliment tal-fwied kien definit permezz tal-kriterji tal-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer-Grupp ta’ Ħidma għad-Disfunzjoni tal-Organi (NCI-ODWG - *National Cancer Institute-Organ Dysfunction Working Group*) ta’ disfunzjoni tal-fwied (ara sezzjoni 4.2). L-effett ta’ indeboliment sever tal-fwied (bilirubina > 3 × ULN u kwalunkwe AST) fuq il-farmakokinetika ta’ atezolizumab mhux magħruf.

**5.3** **Tagħrif ta’ qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

Riskju ta’ kanċer

Ma twettqux studji dwar ir-riskju ta’ kanċer biex jiġi stabbilit il-potenzjal karċinoġeniku ta’ atezolizumab.

Mutaġeniċità

Ma twettqux studji dwar mutaġeniċità biex jiġi stabbilit il-potenzjal mutaġeniku ta’ atezolizumab. Madankollu, antikorpi monoklonali mhumiex mistennija li jibdlu d-DNA jew kromożomi.

Fertilità

Ma twettqux studji dwar il-fertilità b’atezolizumab; madankollu, valutazzjoni ta’ organi riproduttivi ta’ xadini cynomolgus irġiel u nisa kienet inkluża fl-istudju dwar tossiċità kronika. Għoti ta’ kull ġimgħa ta’ atezolizumab fil-vini lil xadini nisa b’AUC stmata ta’ madwar 6 darbiet l-AUC f’pazjenti li jirċievu d-doża rakkomandata kkawża mod ta’ ċiklu menstruwali irregolari u nuqqas ta’ corpora lutea li jkunu għadhom kif ġew iffurmati fl-ovarji li kienu riversibbli. Ma kienx hemm effett fuq l-organi riproduttivi maskili.

Teratoġeniċità

Ma twettqux studji b’atezolizumab dwar ir-riproduzzjoni jew it-teratoġeniċità fl-annimali. Studji fuq l-annimali wrew li inibizzjoni tar-rotta PD‑L1/PD‑1 tista’ twassal għal rifjut medjat mill-immunità tal-fetu li jkun qed jiżviluppa u jwassal għal mewt tal-fetu. Għoti ta’ atezolizumab jista’ jikkawża ħsara lill-fetu, inklużi mewt tal-embrijun u l-fetu.

Formulazzjoni għall-għoti taħt il-ġilda

Hyaluronidase jinstab fil-biċċa l-kbira tat-tessuti tal-ġisem uman. *Data* mhux klinika dwar hyaluronidase rikombinanti uman ma turi l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin ibbażat fuq studji konvenzjonali ta’ effett tossiku minn dożi ripetuti inkluż punti finali ta’ farmakoloġija tas-sigurtà. Studji dwar l-effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva b’rHuPH20 żvelaw tossiċita fuq l-embriju u l-fetu fil-ġrieden b’esponiment sistemiku għoli iżda ma wrew l-ebda potenzjal teratoġeniku.

**6.** **TAGĦRIF FARMAĊEWTIKU**

**6.1** **Lista ta’ eċċipjenti**

Hyaluronidase rikombinanti uman (rHuPH20)

L-histidine

Acetic acid

L-methionine

Polysorbate 20 (E 432)

Sucrose

Ilma għall-injezzjonijiet

**6.2** **Inkompatibbiltajiet**

Fin-nuqqas ta’ studji ta’ kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m’għandux jitħallat ma’ prodotti mediċinali oħrajn.

**6.3** **Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

Kunjett mhux miftuħ

3 snin.

Siringa ppreparata

Ladarba ttrasferit mill-kunjett għas-siringa, Tecentriq soluzzjoni għall-injezzjoni huwa fiżikament u kimikament stabbli għal perjodu sa 30 jum f’temperatura ta’ 2 °C sa 8 °C u għal perjodu sa 8 sigħat f’temperatura ta’ ≤ 30 °C f’dawl il-jum mhux qawwi u mill-ħin tal-preparazzjoni.

Mill-aspett mikrobijoloġiku, is-soluzzjoni għandha tintuża immedjatament ladarba tiġi ttrasferita mill-kunjett għas-siringa peress li l-mediċina ma fiha l-ebda preservattiv kontra l-mikrobi jew sustanzi batterjostatiċi. Jekk ma tintużax immedjatament, il-ħinijiet u l-kondizzjonijiet ta’ ħażna waqt l-użu u qabel l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent u normalment ma jkunux ta’ aktar minn 24 siegħa f’temperatura ta’ 2 °C sa 8 °C, sakemm il-preparazzjoni ma tkunx saret f’kondizzjonijiet asettiċi kkontrollati u vvalidati.

**6.4** **Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Aħżen fi friġġ (2 °C ‑ 8 °C).

Tagħmlux fil-friża.

Żomm il-kunjett fil-kartuna ta’ barra sabiex tilqa’ mid-dawl.

Għall-kondizzjonijiet ta’ ħażna wara l-preparazzjoni tas-siringa, ara sezzjoni 6.3.

**6.5** **In-natura tal-kontenitur u ta’ dak li hemm ġo fih**

Kunjett tal-ħġieġ Tip I b’tapp tal-lastku butyl u siġill tal-aluminju b’għatu tal-plastik vjola *flip-off* li jkun fih 15 mL ta’ soluzzjoni għall-injezzjoni.

Pakkett ta’ kunjett wieħed.

**6.6** **Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor**

Preparazzjoni tas-siringa

Tecentriq soluzzjoni għall-injezzjoni għandu jiġi spezzjonat viżwalment biex jiġi żgurat li m’hemm l-ebda frak jew bidla fil-kulur qabel jingħata.

Tecentriq soluzzjoni għall-injezzjoni huwa soluzzjoni lesta għall-użu li M’GĦANDHIEX tiġi dilwita jew imħallta ma’ prodotti mediċinali oħra. Tħawwadhiex.

Tecentriq soluzzjoni għall-injezzjoni huwa għall-użu ta’ darba biss u għandu jiġi ppreparat minn professjonist tal-kura tas-saħħa.

Ma ġewx osservati inkompatibbiltajiet bejn Tecentriq soluzzjoni għall-injezzjoni u polypropylene (PP), polycarbonate (PC), stainless steel (SS), polyvinyl chloride (PVC), u polyurethanes (PU).

Tecentriq soluzzjoni għall-injezzjoni ma fih l-ebda preservattiv kontra l-mikrobi jew sustanzi batterjostatiċi.

• Oħroġ il-kunjett mill-ħażna fil-friġġ u ħalli s-soluzzjoni tilħaq it-temperatura ambjentali.

• Iġbed il-kontenut kollu ta’ Tecentriq soluzzjoni għall-injezzjoni mill-kunjett b’siringa sterili u labra tat-trasferiment (hija rakkomandata 18G).

• Aqla’ l-labra tat-trasferiment u waħħal sett għall-infużjoni taħt il-ġilda (eż. bil-ġwienaħ/tat-tip butterfly) li jkun fih labra għall-injezzjoni tal-istainless steel 23-25G. Uża sett għall-infużjoni SC b’volum residwu miżmum li MA JAQBIŻX 0.5 mL għall-għoti.

• Ipprajmja l-pajp tal-infużjoni taħt il-ġilda bis-soluzzjoni tal-prodott mediċinali biex tneħħi l-arja mill-pajp tal-infużjoni u ieqaf qabel ma l-fluwidu jilħaq il-labra.

• Ara li s-siringa jkun fiha 15 mL eżatt tas-soluzzjoni wara li tipprajmja u tneħħi kwalunkwe volum żejjed mis-siringa.

• Agħti immedjatament biex tevita li tinstadd il-labra. M’GĦANDEKX taħżen is-siringa ppreparata li tkun tqabbdet mas-sett għall-infużjoni SC diġà pprajmjat.

Jekk id-doża ma tingħatax immedjatament, irreferi għal “Ħażna tas-siringa” hawn taħt.

Ħażna tas-siringa

• Jekk id-doża mhux ser tingħata immedjatament, uża teknika asettika biex tiġbed il-kontenut kollu ta’ Tecentriq soluzzjoni għall-injezzjoni mill-kunjett għas-siringa waqt li tqis il-volum tad-doża (15 mL) u l-volum biex tipprajmja s-sett għall-infużjoni taħt il-ġilda. Aqla’ l-labra tat-trasferiment u minflokha waħħal għatu li jagħlaq is-siringa. M’GĦANDEKX tqabbad sett għall-infużjoni taħt il-ġilda meta taħżinha.

• Jekk is-siringa hija maħżuna fi friġġ, ħalli s-siringa tilħaq it-temperatura ambjentali qabel l-għoti.

Rimi

Ir-reħa ta’ Tecentriq fl-ambjent għandha tiġi minimizzata. Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa’ wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

**7.** **DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Il-Ġermanja

**8.** **NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

EU/1/17/1220/003

**9.** **DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 21 ta’ Settembru 2017

Data tal-aħħar tiġdid: 25 ta’ April 2022

**10.** **DATA TA’ REVIŻJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini [http://www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu/).

**ANNESS II**

**A. MANIFATTURI TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT**

**B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**

**C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

**D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTURI TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifatturi tas-sustanza bijoloġika attiva

F. Hoffmann-La Roche AG  
Grenzacherstrasse 124  
4058 Basel  
L-IŻVIZZERA

u

Roche Diagnostics GmbH

Nonnenwald 2

82377 Penzberg

IL-ĠERMANJA

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-ħruġ tal-lott

Roche Pharma AG  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
IL-ĠERMANJA

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b’riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

**• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta’ referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta’ farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

• Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;

• Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minħabba li tasal informazzjoni ġdida li tista’ twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minħabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

• **Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

Qabel it-tqegħid fis-suq ta’ Tecentriq f’kull Stat Membru, id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq (MAH ‑ *marketing authorisation holder*) għandu jaqbel dwar il-kontenut u d-disinn tal-programm edukattiv, inkluż mezzi ta’ komunikazzjoni, modalitajiet ta’ distribuzzjoni, u kull aspett ieħor tal-programm, mal-Awtorità Kompetenti Nazzjonali.

Il-programm edukattiv huwa mmirat biex iżid l-għarfien u jipprovdi informazzjoni dwar is-sinjali u s-sintomi ta’ riskji identifikati importanti ta’ atezolizumab, inklużi ċerti reazzjonijiet avversi medjati mill-immunità, u reazzjonijiet relatati mal-infużjoni, u kif għandhom jiġu mmaniġġjati.

L-MAH għandu jiżgura li f’kull Stat Membru fejn Tecentriq jitqiegħed fis-suq, il-professjonisti tal-kura tas-saħħa kollha u l-pazjenti/persuni li jieħdu ħsiebhom li huma mistennija jippreskrivu u jużaw Tecentriq ikollhom aċċess għal/huma pprovduti bil-pakkett edukattiv li ġej:

• Kartuna għall-Pazjent

**Il-kartuna għall-pazjent** għandu jkun fiha l-messaġġi ewlenin li ġejjin:

• Introduzzjoni qasira għal atezolizumab (l-indikazzjoni u l-għan ta’ din l-għodda)

• Informazzjoni li atezolizumab jista’ jikkawża effetti sekondarji serji waqt jew wara t-trattament, li jeħtieġ li jiġu ttrattati minnufih

• Deskrizzjoni tas-sinjali u s-sintomi ewlenin tat-tħassib dwar is-sigurtà li ġej u tfakkira dwar l-importanza li l-pazjenti għandhom jgħarrfu lit-tabib li jkun qed jittrattahom immedjatament jekk isseħħu sintomi, jew jekk is-sintomi jippersistu jew jaggravaw:

- Epatite Medjata mill-Immunità

- Pulmonite Medjata mill-Immunità

- Kolite Medjata mill-Immunità

- Pankreatite Medjata mill-Immunità

- Endokrinopatiji Medjati mill-Immunità (Dijabete Mellitus tat-Tip 1, Ipotirojdiżmu, Ipertirojdiżmu, Insuffiċjenza Adrenali u Ipofisite)

- Newropatiji Medjati mill-Immunità (Sindrome ta’ Guillain‑Barre, Sindrome Majastenika/Majastenja Gravis, Pareżi tal-Wiċċ)

- Majelite Medjata mill-Immunità

- Meningoenċefalite Medjata mill-Immunità

- Mijokardite Medjata mill-Immunità

- Nefrite Medjata mill-Immunità

- Mijosite Medjata mill-Immunità

- Disturbi Perikardijaċi Medjati mill-Immunità

- Limfoistjoċitożi emofagoċitika

- Reazzjonijiet Relatati mal-Infużjoni

• Messaġġ ta’ twissija għall-pazjenti dwar l-importanza li jikkonsultaw lit-tabib tagħhom minnufih f’każ li jiżviluppaw xi wieħed mis-sinjali u s-sintomi elenkati u dwar l-importanza li ma jippruvawx jittrattaw lilhom infushom.

• Tfakkira biex iġġorru l-Kartuna għall-Pazjent f’kull ħin u biex juruwha lill-professjonisti tal-kura tas-saħħa kollha li jistgħu jittrattawhom.

• Il-kartuna għandha tħeġġeġ ukoll li l-pazjent iddaħħal id-dettalji tal-kuntatt tat-tabib u tinkludi messaġġ ta’ twissija għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa li jkunu qed jittrattaw il-pazjent fi kwalunkwe ħin, inkluż f’kondizzjonijiet ta’ emerġenza, li l-pazjent qed juża Tecentriq.

**ANNESS III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA’ TAGĦRIF**

A. TIKKETTAR

**TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA’ BARRA**

**KARTUNA TA’ BARRA**

**1.** **ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Tecentriq 840 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

atezolizumab

**2.** **DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA**

Kull kunjett ta’ 14 mL ta’ konċentrat fih 840 mg atezolizumab

Wara d-dilwizzjoni, il-konċentrazzjoni finali tas-soluzzjoni dilwita għandha tkun bejn 3.2 u 16.8 mg/mL.

**3.** **LISTA TA’ EĊĊIPJENTI**

Eċċipjenti: L‑histidine, glacial acetic acid, sucrose, polysorbate 20, ilma għall-injezzjonijiet

**4.** **GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

840 mg/14 mL

Kunjett wieħed

**5.** **MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA**

Aqra l-fuljett ta’ tagħrif qabel l-użu.

Għall-użu ġol-vini wara d-dilwizzjoni.

**6.** **TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL**

**7.** **TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA**

Tħawwadx il-kunjett.

**8.** **DATA TA’ SKADENZA**

EXP

**9.** **KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA’ KIF JINĦAŻEN**

Aħżen fi friġġ.

Tagħmlux fil-friża.

Żomm il-kunjett fil-kartuna ta’ barra sabiex tilqa’ mid-dawl.

**10.** **PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA’ PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11.** **ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Il-Ġermanja

**12.** **NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

EU/1/17/1220/002

**13.** **NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14.** **KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA**

**15.** **ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16.** **INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

**17.** **IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18.** **IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC

SN

NN

**TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGĦAR EWLENIN**

**KUNJETT**

**1.** **ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GĦANDU JINGĦATA**

Tecentriq 840 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

atezolizumab

Użu għal ġol-vini

**2.** **METODU TA’ KIF GĦANDU JINGĦATA**

Għall-użu ġol-vini wara d-dilwizzjoni.

**3.** **DATA TA’ SKADENZA**

EXP

**4.** **NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5.** **IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI**

840 mg/14 mL

**6.** **OĦRAJN**

**TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA’ BARRA**

**KARTUNA TA’ BARRA**

**1.** **ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Tecentriq 1 200 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

atezolizumab

**2.** **DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA**

Kull kunjett ta’ 20 mL ta’ konċentrat fih 1 200 mg atezolizumab

Wara d-dilwizzjoni, il-konċentrazzjoni finali tas-soluzzjoni dilwita għandha tkun bejn 3.2 u 16.8 mg/mL.

**3.** **LISTA TA’ EĊĊIPJENTI**

Eċċipjenti: L‑histidine, glacial acetic acid, sucrose, polysorbate 20, ilma għall-injezzjonijiet

**4.** **GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

1 200 mg/20 mL

Kunjett wieħed

**5.** **MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA**

Aqra l-fuljett ta’ tagħrif qabel l-użu.

Għall-użu ġol-vini wara d-dilwizzjoni.

**6.** **TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL**

**7.** **TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA**

Tħawwadx il-kunjett.

**8.** **DATA TA’ SKADENZA**

EXP

**9.** **KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA’ KIF JINĦAŻEN**

Aħżen fi friġġ.

Tagħmlux fil-friża.

Żomm il-kunjett fil-kartuna ta’ barra sabiex tilqa’ mid-dawl.

**10.** **PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA’ PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11.** **ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Il-Ġermanja

**12.** **NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

EU/1/17/1220/001

**13.** **NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14.** **KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA**

**15.** **ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16.** **INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

**17.** **IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18.** **IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC

SN

NN

**TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGĦAR EWLENIN**

**KUNJETT**

**1.** **ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GĦANDU JINGĦATA**

Tecentriq 1 200 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

atezolizumab

Użu għal ġol-vini

**2.** **METODU TA’ KIF GĦANDU JINGĦATA**

Għall-użu ġol-vini wara d-dilwizzjoni.

**3.** **DATA TA’ SKADENZA**

EXP

**4.** **NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5.** **IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI**

1 200 mg/20 mL

**6.** **OĦRAJN**

**TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA’ BARRA**

**KARTUNA TA’ BARRA**

**1.** **ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Tecentriq 1 875 mg soluzzjoni għall-injezzjoni

atezolizumab

**2.** **DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA**

Kunjett wieħed fih 1 875 mg atezolizumab f’soluzzjoni ta’ 15 mL.

**3.** **LISTA TA’ EĊĊIPJENTI**

Eċċipjenti: hyaluronidase rikombinanti uman (rHuPH20), L-histidine, acetic acid, L-methionine, polysorbate 20, sucrose, ilma għall-injezzjonijiet.

**4.** **GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Soluzzjoni għall-injezzjoni

1 875 mg/15 mL

Kunjett wieħed

**5.** **MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA**

Aqra l-fuljett ta’ tagħrif qabel l-użu

Għall-użu taħt il-ġilda biss

**6.** **TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal

**7.** **TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA**

Tħawwadx il-kunjett.

**8.** **DATA TA’ SKADENZA**

EXP

**9.** **KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA’ KIF JINĦAŻEN**

Aħżen fi friġġ.

Tagħmlux fil-friża.

Żomm il-kunjett fil-kartuna ta’ barra sabiex tilqa’ mid-dawl.

**10.** **PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA’ PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11.** **ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Il-Ġermanja

**12.** **NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

EU/1/17/1220/003

**13.** **NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14.** **KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA**

**15.** **ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16.** **INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

**17.** **IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18.** **IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC

SN

NN

**TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGĦAR EWLENIN**

**KUNJETT**

**1.** **ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GĦANDU JINGĦATA**

Tecentriq 1 875 mg soluzzjoni għall-injezzjoni

atezolizumab

Għall-użu taħt il-ġilda biss

**2.** **METODU TA’ KIF GĦANDU JINGĦATA**

Għall-użu taħt il-ġilda biss

**3.** **DATA TA’ SKADENZA**

EXP

**4.** **NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5.** **IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI**

1 875 mg/15 mL

**6.** **OĦRAJN**

B. FULJETT TA’ TAGĦRIF

**Fuljett ta’ tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent**

**Tecentriq 840 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni**

**Tecentriq 1 200 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni**

atezolizumab

**Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tingħata din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.**

• Żomm dan il-fuljett. Jista’ jkollok bżonn terġa’ taqrah.

• Huwa importanti li żżomm il-Kartuna għall-Pazjent miegħek matul it-trattament.

• Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-infermier tiegħek.

• Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f’dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

**F’dan il-fuljett:**

1. X’inhu Tecentriq u għalxiex jintuża

2. X’għandek tkun taf qabel ma tingħata Tecentriq

3. Kif jingħata Tecentriq

4. Effetti sekondarji possibbli

5. Kif taħżen Tecentriq

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

**1.** **X’inhu Tecentriq u għalxiex jintuża**

**X’inhu Tecentriq**

Tecentriq huwa mediċina kontra l-kanċer li fih is-sustanza attiva atezolizumab.

• Din tagħmel parti minn grupp ta’ mediċini msejħa antikorpi monoklonali.

• Antikorp monoklonali huwa tip ta’ proteina maħsuba biex tagħraf u teħel ma’ mira speċifika fil-ġisem.

• Dan l-antikorp jista’ jgħin lis-sistema immuni tiegħek tiġġieled il-kanċer tiegħek.

**Għalxiex jintuża Tecentriq**

Tecentriq jintuża fl-adulti biex jittratta:

• Tip ta’ kanċer tal-bużżieqa tal-awrina, imsejjaħ karċinoma tal-epitelju tal-apparat urinarju

• Tip ta’ kanċer tal-pulmun, imsejjaħ kanċer taċ-ċelluli mhux żgħar tal-pulmun

• Tip ta’ kanċer tal-pulmun, imsejjaħ kanċer taċ-ċelluli żgħar tal-pulmun

• Tip ta’ kanċer tas-sider, imsejjaħ kanċer tas-sider *triple negative*

• Tip ta’ kanċer tal-fwied, imsejjaħ karċinoma epatoċellulari

Il-pazjenti jistgħu jirċievu Tecentriq meta l-kanċer tagħhom ikun infirex għal partijiet oħra tal-ġisem jew ikun ħareġ mill-ġdid wara trattament preċedenti.

Il-pazjenti jistgħu jirċievu Tecentriq meta l-kanċer tal-pulmun tagħhom ma jkunx infirex għal partijiet oħra tal-ġisem u t-trattament ser jingħata wara kirurġija u kimoterapija. It-trattament wara kirurġija jissejjaħ terapija awżiljarja.

Tecentriq jista’ jingħata flimkien ma’ mediċini oħra kontra l-kanċer. Huwa importanti li inti taqra wkoll il-fuljetti ta’ tagħrif għall-mediċini l-oħra kontra l-kanċer li tista’ tkun qed tirċievi. Jekk għandek xi mistoqsijiet dwar dawn il-mediċini, staqsi lit-tabib tiegħek.

**Kif jaħdem Tecentriq**

Tecentriq jaħdem billi jeħel ma’ proteina speċifika fil-ġisem tiegħek imsejħa *death‑ligand* 1 ipprogrammat (PD‑L1 ‑ *programmed death‑ligand 1*). Din il-proteina trażżan lis-sistema (tad-difiża) immuni tal-ġisem, u b’hekk tipproteġi liċ-ċelluli tal-kanċer milli jiġu attakkati miċ-ċelluli immuni. Billi jeħel mal-proteina, Tecentriq jgħin lis-sistema immuni tiegħek tiġġieled il-kanċer tiegħek.

**2.** **X’għandek tkun taf qabel ma tingħata Tecentriq**

**M’għandekx tingħata Tecentriq**

• jekk inti allerġiku għal atezolizumab jew għal xi sustanza oħra ta’ din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6).

Jekk m’intix ċert, kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek qabel ma tingħata Tecentriq.

**Twissijiet u prekawzjonijiet**

Kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek qabel ma tingħata Tecentriq jekk:

• għandek xi marda awtoimmuni (kondizzjoni fejn il-ġisem jattakka ċ-ċelluli tiegħu stess)

• qalulek li l-kanċer tiegħek ikun infirex għall-moħħ

• għandek storja ta’ infjammazzjoni tal-pulmuni tiegħek (imsejħa pulmonite)

• għandek jew kellek infezzjoni virali kronika tal-fwied, inklużi epatite B (HBV) jew epatite Ċ (HCV)

• għandek infezzjoni bil-virus tal-immunodefiċjenza umana (HIV) jew sindromu akkwiżit ta’ defiċjenza fl-immunità (AIDS)

• għandek marda kardjovaskulari (tal-qalb) sinifikanti jew disturbi fid-demm jew ħsara f’organu minħabba fluss mhux adegwat tad-demm

• kellek effetti sekondarji serji minħabba terapiji oħra tal-antikorpi li jgħinu lis-sistema immuni tiegħek tiġġieled il-kanċer

• ingħatajt mediċini biex jistimulaw is-sistema immuni tiegħek

• ingħatajt mediċini biex irażżnu s-sistema immuni tiegħek

• ingħatajt vaċċin ħaj u attenwat

• ingħatajt mediċini biex jittrattaw infezzjonijiet (antibijotiċi) fl-aħħar ġimagħtejn

Tecentriq jaġixxi fuq is-sistema immuni tiegħek. Jista’ jikkawża infjammazzjoni f’partijiet ta’ ġismek. Ir-riskju tiegħek ta’ dawn l-effetti sekondarji jista’ jkun ogħla jekk diġà għandek marda awtoimmuni (kondizzjoni fejn il-ġisem jattakka ċ-ċelluli tiegħu stess). Tista’ tesperjenza wkoll aggravar frekwenti tal-marda awtoimmuni tiegħek, li fil-maġġoranza tal-każijiet ikun ħafif.

Jekk xi waħda minn dawn t’hawn fuq tapplika għalik (jew jekk m’intix ċert), kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek qabel ma tingħata Tecentriq.

Tecentriq jista’ jikkawża xi effetti sekondarji li għandek tgħid lit-tabib tiegħek dwarhom minnufih. Dawn jistgħu jseħħu ġimgħat jew xhur wara l-aħħar doża tiegħek. Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk tinnota xi wieħed mis-sintomi ta’ hawn taħt:

• infjammazzjoni tal-pulmun (pulmonite): sintomi jistgħu jinkludu sogħla ġdida jew li qed taggrava, qtugħ ta’ nifs, u uġigħ fis-sider

• infjammazzjoni tal-fwied (epatite): sintomi jistgħu jinkludu sfurija tal-ġilda jew tal-għajnejn, dardir, rimettar, fsada jew tbenġil, awrina skura, u uġigħ fl-istonku

• infjammazzjoni tal-intestini (kolite): sintomi jistgħu jinkludu dijarea (purgar maħlul jew artab), demm fl-ippurgar, u uġigħ fl-istonku

• infjammazzjoni tat-tirojde, tal-glandoli adrenali u tal-glandola pitwitarja (ipotirojdiżmu, ipertirojdiżmu, insuffiċjenza adrenali jew ipofisite): sintomi jistgħu jinkludu għeja, telf ta’ piż, żieda fil-piż, bidla fil-burdata, telf ta’ xagħar, stitikezza, sturdament, uġigħ ta’ ras, żieda fl-għatx, żieda fil-mogħdija tal-awrina u bidliet fil-vista

• dijabete tip 1, inkluż problema serja, xi drabi ta’ periklu għall-ħajja, minħabba aċidu fid-demm magħmul mid-dijabete (ketoaċidożi dijabetika): sintomi jistgħu jinkludu tħossok aktar bil-ġuħ jew bil-għatx mis-soltu, ħtieġa li tgħaddi l-awrina aktar ta’ spiss, telf ta’ piż, tħossok għajjien jew ikollok diffikultà biex taħseb b’mod ċar, nifs li jkollu riħa ħelwa jew ta’ frott, togħma ħelwa jew ta’ metall f’ħalqek, jew l-awrina jew l-għaraq tiegħek ikollhom riħa differenti, dardir jew rimettar, uġigħ fl-istonku, u nifs fil-fond jew mgħaġġel

• infjammazzjoni tal-moħħ (enċefalite) jew infjammazzjoni tal-membrana madwar in-nerv li jgħaddi minn ġos-sinsla tad-dahar u l-moħħ (meninġite): sintomi jistgħu jinkludu ebusija fl-għonq, uġigħ ta’ ras, deni, tertir, rimettar, sensittività tal-għajnejn għad-dawl, konfużjoni u ngħas

• infjammazzjoni jew problemi tan-nervituri (newropatija): sintomi jistgħu jinkludu dgħufija fil-muskoli tad-dirgħajn u tar-riġlejn, jew fil-muskoli tal-wiċċ, tara doppju, diffikultajiet biex titkellem u tomgħod, tnemnim, u tingiż fl-idejn u s-saqajn

• infjammazzjoni tas-sinsla tad-dahar (majelite): sintomi jistgħu jinkludu wġigħ, sensazzjonijiet mhux normali bħal tnemnim, tingiż, kesħa jew ħruq, dgħufija fid-dirgħajn jew fir-riġlejn, u problemi tal-bużżieqa tal-awrina u tal-imsaren

• infjammazzjoni tal-frixa (pankreatite): sintomi jistgħu jinkludu wġigħ addominali, dardir u rimettar

• infjammazzjoni tal-muskolu tal-qalb (mijokardite): sintomi jistgħu jinkludu qtugħ ta’ nifs, tnaqqis fit-tolleranza tal-eżerċizzju, tħossok għajjien, uġigħ fis-sider, nefħa fl-għekiesi jew fis-saqajn, taħbit tal-qalb irregolari, u ħass ħażin

• infjammazzjoni tal-kliewi (nefrite); sintomi jistgħu jinkludu bidliet fl-ammont u l-kulur tal-awrina, uġigħ fil-pelvi, u nefħa tal-ġisem u jistgħu jwasslu għal insuffiċjenza tal-kliewi

• infjammazzjoni tal-muskoli (mijosite); sintomi jistgħu jinkludu dgħufija fil-muskoli, għeja kbira wara li timxi jew wara li tkun bilwieqfa, titfixkel meta timxi jew taqa’, u diffikultà biex tibla’ jew biex tieħu n-nifs

• reazzjonijiet severi assoċjati mal-infużjoni, inklużi reazzjonijiet allerġiċi serji (avvenimenti li jseħħu waqt l-infużjoni jew fi żmien ġurnata wara l-infużjoni): jistgħu jinkludu deni, sirdat, qtugħ ta’ nifs u fwawar

• reazzjonijiet severi tal-ġilda (SCARs, *severe cutaneous adverse reactions*); li jistgħu jinkludu raxx, ħakk, infafet, tqaxxir jew feriti fil-ġilda, u/jew ulċeri fil-ħalq jew fil-kisja tal-imnieħer, tal-gerżuma jew taż-żona ġenitali

• infjammazzjoni tal-borża tal-qalb b’akkumulazzjoni ta’ fluwidu fil-borża (f’xi każijiet) (disturbi perikardijaċi): is-sintomi huma simili għal dawk ta’ mijokardite u jistgħu jinkludu wġigħ fis-sider (normalment fuq quddiem tas-sider, qawwi, u li jmur għall-agħar ma’ nifs fil-fond u għall-aħjar meta tpoġġi u tmil ’il quddiem fil-każ ta’ infjammazzjoni tal-borża tal-qalb), sogħla, taħbit tal-qalb irregolari, nefħa fl-għekiesi, fis-saqajn jew fl-addome, qtugħ ta’ nifs, għeja, u ħass ħażin

• kondizzjoni fejn is-sistema immuni tipproduċi wisq ċelluli li jiġġieldu l-infezzjoni msejħa istjoċiti u limfoċiti li jistgħu jikkawżaw diversi sintomi (limfoistjoċitożi emofagoċitika): is-sintomi jistgħu jinkludu fwied u/jew milsa mkabbra, raxx fil-ġilda, tkabbir tal-glandoli limfatiċi, problemi biex tieħu n-nifs, titbenġel faċilment, anormalitajiet fil-kliewi, u problemi tal-qalb

Jekk tinnota xi wieħed mis-sintomi ta’ hawn fuq, għid lit-tabib tiegħek minnufih.

Tippruvax tikkura lilek innifsek b’mediċini oħra. It-tabib tiegħek jista’:

• Jagħtik mediċini oħra biex jipprevjeni komplikazzjonijiet u jnaqqas s-sintomi.

• Itawwal iż-żmien qabel jagħtik id-doża li jmissek ta’ Tecentriq.

• Iwaqqaf it-trattament tiegħek b’Tecentriq.

**Testijiet u kontrolli**

Qabel it-trattament tiegħek, it-tabib tiegħek se jiċċekkja s-saħħa ġenerali tiegħek. Inti se jkollok ukoll testijiet tad-demm matul it-trattament tiegħek.

**Tfal u adolexxenti**

Din il-mediċina m’għandhiex tingħata lil tfal jew adolexxenti ta’ età inqas minn 18‑il sena. Dan għaliex is-sigurtà u l-effikaċja ta’ Tecentriq ma ġewx determinati f’dan il-grupp ta’ età.

**Mediċini oħra u Tecentriq**

Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk qed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista’ tieħu xi mediċini oħra. Dan jinkludi mediċini li tista’ tikseb mingħajr riċetta, inklużi mediċini mill-ħxejjex.

**Tqala u kontraċezzjoni**

• Jekk inti tqila jew qed tredda’, taħseb li tista’ tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.

• M’intix se tingħata Tecentriq jekk inti tqila sakemm it-tabib tiegħek ma jqisx dan neċessarju. Dan għaliex l-effett ta’ Tecentriq f’nisa tqal mhuwiex magħruf ‑ huwa possibbli li jista’ jagħmel ħsara lit-tarbija mhux imwielda tiegħek.

• Jekk tista’ toħroġ tqila, għandek tuża kontraċezzjoni effettiva:

- waqt li tkun qed tiġi ttrattat b’Tecentriq u

- għal mill-inqas 5 xhur wara l-aħħar doża.

• Jekk toħroġ tqila waqt li tkun qed tiġi ttrattat b’Tecentriq għid lit-tabib tiegħek.

**Treddigħ**

Mhuwiex magħruf jekk Tecentriq jgħaddix fil-ħalib tas-sider. Staqsi lit-tabib tiegħek jekk għandekx twaqqaf it-treddigħ jew jekk għandekx twaqqaf it-trattament b’Tecentriq.

**Sewqan u tħaddim ta’ magni**

Tecentriq għandu effett żgħir fuq il-ħila tiegħek biex issuq u tħaddem magni. Jekk tħossok għajjien, issuqx u tużax magni qabel tħossok aħjar.

**Tecentriq fih Polysorbate (E 432)**

Tecentriq 840 mg fih 5.6 mg ta’ polysorbate 20 f’kull doża ta’ 14 mL, li huma ekwivalenti għal 0.4 mg/mL. Tecentriq 1 200 mg fih 8.0 mg ta’ polysorbate 20 f’kull doża ta’ 20 mL, li huma ekwivalenti għal 0.4 mg/mL. Polysorbates jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allerġiċi. Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek xi allerġiji magħrufa.

**Kartuna għall-Pazjent**

Informazzjoni importanti minn dan il-fuljett ta’ tagħrif tista’ tinstab fil-Kartuna għall-Pazjent li tak it-tabib tiegħek. Huwa importanti li żżomm din il-Kartuna għall-Pazjent u turiha lis-sieħeb jew sieħba tiegħek jew lill-persuni li jieħdu ħsiebek.

**3.** **Kif jingħata Tecentriq**

Inti se tingħata Tecentriq minn tabib b’esperjenza fit-trattament tal-kanċer fi sptar jew klinika.

Jeżistu żewġ tipi (formulazzjonijiet) differenti ta’ Tecentriq:

• wieħed jingħata bħala infużjoni ġo vina (infużjoni fil‑vini)

• l‑ieħor jingħata bħala injezzjoni taħt il‑ġilda (injezzjoni taħt il‑ġilda).

It‑tabib tiegħek jista’ jikkunsidra li jibdel it‑trattament tiegħek b’Tecentriq fil‑vini għal trattament b’Tecentriq taħt il‑ġilda (u viċe versa) jekk meqjus xieraq għalik.

**Kemm jingħata Tecentriq fil‑vini**

Id-doża rakkomandata hija ta’:

• 840 milligramma (mg) kull ġimagħtejn, jew

• 1 200 milligramma (mg) kull tliet ġimgħat, jew

• 1 680 milligramma (mg) kull erba’ ġimgħat.

**Kif jingħata Tecentriq fil‑vini**

Tecentriq jingħata bħala dripp fil-vina (infużjoni fil-vini).

L-ewwel infużjoni tiegħek se tingħata fuq medda ta’ 60 minuta.

• It-tabib tiegħek se jimmonitorjak b’attenzjoni matul l-ewwel infużjoni.

• Jekk ma jkollokx reazzjoni għall-infużjoni matul l-ewwel infużjoni, l-infużjonijiet ta’ wara se jingħatawlek fuq perjodu ta’ 30 minuta.

**Kemm idum it-trattament**

It-tabib tiegħek se jkompli jagħtik Tecentriq sakemm ma tibqax tibbenefika aktar minnu. Madankollu, jista’ titwaqqaf jekk l-effetti sekondarji jsiru problematiċi wisq.

**Jekk taqbeż doża ta’ Tecentriq**

Jekk taqbeż appuntament, agħmel ieħor minnufih. Biex it-trattament ikun kompletament effettiv, huwa importanti ħafna li tkompli tieħu l-infużjonijiet.

**Jekk tieqaf tirċievi Tecentriq**

Twaqqafx it-trattament b’Tecentriq sakemm ma tkunx iddiskutejt dan mat-tabib tiegħek. Dan għaliex jekk twaqqaf it-trattament tista’ twaqqaf l-effett tal-mediċina.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta’ din il-mediċina, staqsi lit-tabib jew lill-infermier tiegħek.

**4.** **Effetti sekondarji possibbli**

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista’ tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f’kulħadd.

**Għid lit-tabib tiegħek minnufih** jekk tinnota xi wieħed mill-effetti sekondarji ta’ hawn taħt jew jekk dawn jaggravaw. Dawn jistgħu jseħħu ġimgħat jew xhur wara l-aħħar doża tiegħek. Tippruvax tikkura lilek innifsek b’mediċini oħra.

**Tecentriq użat waħdu**

L-effetti sekondarji li ġejjin kienu rrappurtati fi provi kliniċi b’Tecentriq użat waħdu:

**Komuni ħafna:** jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10

• deni

• dardir

• rimettar

• tħossok għajjien/a ħafna u bla ebda enerġija (għeja kbira)

• nuqqas ta’ enerġija

• ħakk fil-ġilda

• dijarea

• uġigħ fil-ġogi

• raxx

• telf ta’ aptit

• qtugħ ta’ nifs

• infezzjoni fl-apparat tal-awrina

• uġigħ fid-dahar

• sogħla

• uġigħ ta’ ras

**Komuni:** jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10

• infjammazzjoni tal-pulmun (pulmonite)

• livelli baxxi ta’ ossiġnu, li jistgħu jikkawżaw qtugħ ta’ nifs bħala konsegwenza ta’ pulmuni infjammati (nuqqas ta’ ossiġnu fit-tessuti)

• uġigħ fl-istonku

• uġigħ fil-muskoli u fl-għadam

• infjammazzjoni tal-fwied

• żieda fl-enzimi tal-fwied (murija mit-testijiet), li tista’ tkun sinjal ta’ fwied infjammat

• diffikultà biex tibla’

• testijiet tad-demm li juru livelli baxxi ta’ potassium (ipokalimja) jew ta’ sodium (iponatrimija)

• pressjoni baxxa

• glandola tat-tirojde mhux attiva biżżejjed (ipotirojdiżmu)

• reazzjonijiet relatati mal-infużjoni tal-mediċina (reazzjoni relatata mal-infużjoni, sensittività eċċessiva, sindrome ta’ rilaxx taċ-ċitokina jew anafilassi)

• marda tixbah lill-influwenza

• sirdat

• infjammazzjoni tal-imsaren

• għadd ta’ plejtlits baxx, li jista’ jżid il-probabbiltà li titbenġel jew li joħroġlok id-demm (tromboċitopenija)

• livell għoli ta’ zokkor fid-demm

• riħ komuni (nażofarinġite)

• uġigħ fil-ħalq u fil-griżmejn, jew ħalq xott

• ġilda xotta

• test tal-kliewi mhux normali (ħsara possibbli fil-kliewi)

• glandola tat-tirojde attiva żżejjed (ipertirojdiżmu)

• infjammazzjoni tal-borża tal-qalb b’akkumulazzjoni ta’ fluwidu fil-borża (f’xi każijiet) (disturbi perikardijaċi)

• ħsara fin-nervituri li tista’ tirriżulta f’possibbiltà ta’ tnemnim, uġigħ, u/jew ma tkunx tista’ tiċċaqlaq jew tbati biex tagħmel dan (newropatija periferali)

**Mhux komuni:** jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100

• infjammazzjoni tal-frixa

• tnemnim jew paralisi, li jistgħu jkunu sinjali tas-sindrome ta’ Guillain‑Barré

• infjammazzjoni tal-membrana madwar in-nerv li jgħaddi minn ġos-sinsla tad-dahar u l-moħħ

• livelli baxxi ta’ ormoni adrenali

• dijabete tip 1 (inkluża ketoaċidożi dijabetika)

• infjammazzjoni tal-muskoli (mijosite)

• irqajja’ ħomor, xotti u bil-qxur ta’ ġilda ħoxna (psorijasi)

• infjammazzjoni tal-kliewi

• ħakk, infafet, tqaxxir jew feriti fil-ġilda, u/jew ulċeri fil-ħalq jew fil-kisja tal-imnieħer, tal-gerżuma jew taż-żona ġenitali li jistgħu jkunu severi (reazzjonijiet severi tal-ġilda)

• infjammazzjoni tal-glandola pitwitarja li tinsab fil-bażi tal-moħħ

• żieda fil-creatine phosphokinase fid-demm (murija fit-testijiet), li tista’ tkun sinjal ta’ infjammazzjoni tal-muskoli jew tal-qalb

• bidliet fi kwalunkwe żona tal-ġilda u/jew fiż-żona ġenitali li huma assoċjati ma’ tnixxif, traqqiq, ħakk u wġigħ (disturbi tal-ġilda li jixbhu l-likeni)

**Rari:** jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 1,000

• infjammazzjoni tal-muskolu tal-qalb

• majastenja gravis, marda li tista’ tikkawża dgħufija fil-muskoli

• infjammazzjoni tal-għajn (uveite)

• limfoistjoċitożi emofagoċitika, kondizzjoni fejn is-sistema immuni tipproduċi wisq ċelluli li jiġġieldu l-infezzjoni msejħa istjoċiti u limfoċiti li jistgħu jikkawżaw diversi sintomi

• infjammazzjoni tas-sinsla tad-dahar (majelite)

• dgħufija tan-nervituri u l-muskoli tal-wiċċ (pareżi tal-wiċċ)

• marda tas-coeliac (ikkaratterizzata minn sintomi bħal uġigħ fl-istonku, dijarea, u nefħa wara l-konsum ta’ ikel li fih il-glutina)

**Effetti sekondarji oħra li ġew irrappurtati bi frekwenza mhux magħrufa** (ma tistax tittieħed stima mid-*data* disponibbli):

• infjammazzjoni tal-bużżieqa tal-awrina; is-sinjali u s-sintomi jistgħu jinkludu li tgħaddi l-awrina b’mod frekwenti u/jew ikollok uġigħ meta tgħaddi l-awrina, urġenza biex tgħaddi l-awrina, demm fl-awrina, uġigħ jew pressjoni fil-parti t’isfel tal-addome

• nuqqas jew tnaqqis ta’ enzimi diġestivi magħmula mill-frixa (insuffiċjenza pankreatika eżokrinali)

**Tecentriq użat flimkien ma’ mediċini kontra l-kanċer**

L-effetti sekondarji li ġejjin kienu rrappurtati fi provi kliniċi meta Tecentriq jingħata flimkien ma’ mediċini kontra l-kanċer:

**Komuni ħafna:** jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10

• numru baxx ta’ ċelluli ħomor tad-demm, li jista’ jikkawża għeja u qtugħ ta’ nifs

• għadd baxx ta’ ċelluli bojod tad-demm b’deni jew mingħajru, li jista’ jżid ir-riskju ta’ infezzjoni (newtropenija, lewkopenija)

• għadd baxx ta’ plejtlits, li jista’ jżid il-probabbiltà li titbenġel jew li joħroġlok id-demm (tromboċitopenija)

• stitikezza

• ħsara fin-nervituri li tista’ tirriżulta f’possibbiltà ta’ tnemnim, uġigħ, u/jew ma tkunx tista’ tiċċaqlaq jew tbati biex tagħmel dan (newropatija periferali)

• glandola tat-tirojde mhux attiva biżżejjed (ipotirojdiżmu)

• telf ta’ aptit

• qtugħ ta’ nifs

• dijarea

• dardir

• ħakk fil-ġilda

• raxx

• uġigħ fil-ġogi

• tħossok għajjien/a ħafna (għeja kbira)

• deni

• uġigħ ta’ ras

• sogħla

• uġigħ fil-muskoli u fl-għadam

• rimettar

• uġigħ fid-dahar

• nuqqas ta’ enerġija

• infezzjoni fil-pulmun

• riħ komuni (nażofarinġite)

• telf ta’ xagħar

• pressjoni tad-demm għolja

• nefħa fid-dirgħajn jew fir-riġlejn

**Komuni:** jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10

• testijiet tad-demm li juru livelli baxxi ta’ potassium (ipokalimja) jew ta’ sodium (iponatrimija)

• infjammazzjoni tal-ħalq jew tax-xofftejn

• leħen maħnuq (disfonja)

• livelli baxxi ta’ magnesium (ipomanjesimja), li jistgħu jikkawżaw dgħufija u bugħawwieġ fil-muskoli, tnemnim u wġigħ fid-dirgħajn u r-riġlejn

• proteina fl-awrina (proteinurja)

• infjammazzjoni tal-imsaren

• ħass ħażin

• żieda fl-enzimi tal-fwied (murija mit-testijiet), li tista’ tkun sinjal ta’ fwied infjammat

• bidliet fis-sens tat-togħma (disgewżja)

• tnaqqis fin-numru ta’ limfoċiti (tip ta’ ċelluli bojod tad-demm), li huwa assoċjat ma’ żieda fir-riskju ta’ infezzjoni

• test tal-kliewi mhux normali (possibbiltà ta’ ħsara fil-kliewi)

• glandola tat-tirojde attiva żżejjed (ipertirojdiżmu)

• sturdament

• reazzjonijiet relatati mal-infużjoni tal-mediċina (reazzjoni relatata mal-infużjoni, sensittività eċċessiva, sindrome ta’ rilaxx taċ-ċitokina jew anafilassi)

• infezzjoni severa fid-demm (sepsis)

**Mhux komuni:** jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100

• irqajja’ ħomor, xotti u bil-qxur ta’ ġilda ħoxna (psorijasi)

• ħakk, infafet, tqaxxir jew feriti fil-ġilda, u/jew ulċeri fil-ħalq jew fil-kisja tal-imnieħer, tal-gerżuma jew taż-żona ġenitali li jistgħu jkunu severi (reazzjonijiet severi tal-ġilda)

• infjammazzjoni tal-borża tal-qalb b’akkumulazzjoni ta’ fluwidu fil-borża (f’xi każijiet) (disturbi perikardijaċi)

• infjammazzjoni tal-glandola pitwitarja li tinsab fil-bażi tal-moħħ

**Rari:** jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 1,000

• limfoistjoċitożi emofagoċitika, kondizzjoni fejn is-sistema immuni tipproduċi wisq ċelluli li jiġġieldu l-infezzjoni msejħa istjoċiti u limfoċiti li jistgħu jikkawżaw diversi sintomi

• dgħufija tan-nervituri u l-muskoli tal-wiċċ (pareżi tal-wiċċ)

• marda tas-coeliac (ikkaratterizzata minn sintomi bħal uġigħ fl-istonku, dijarea, u nefħa wara l-konsum ta’ ikel li fih il-glutina)

• bidliet fi kwalunkwe żona tal-ġilda u/jew fiż-żona ġenitali li huma assoċjati ma’ tnixxif, traqqiq, ħakk u wġigħ (disturbi tal-ġilda li jixbhu l-likeni)

**Effetti sekondarji oħra li ġew irrappurtati bi frekwenza mhux magħrufa** (ma tistax tittieħed stima mid-*data* disponibbli):

• nuqqas jew tnaqqis ta’ enzimi diġestivi magħmula mill-frixa (insuffiċjenza pankreatika eżokrinali)

Jekk tinnota xi wieħed mill-effetti sekondarji ta’ hawn fuq jew jekk dawn imorru għall-agħar, għid lit-tabib tiegħek minnufih.

**Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f’dan il-fuljett. Tista’ wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta’ rappurtar nazzjonali mniżżla f’[Appendiċi V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista’ tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta’ din il-mediċina.

**5.** **Kif taħżen Tecentriq**

Tecentriq se jkun maħżun mill-professjonisti tal-kura tas-saħħa fl-isptar jew klinika. Id-dettalji tal-ħażna huma kif ġej:

• Tużax din il-mediċina wara d-data ta’ meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u t-tikketta tal-kunjett wara EXP. Id-data ta’ meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta’ dak ix-xahar.

• Aħżen fi friġġ (2 °C ‑ 8 °C). Tagħmlux fil-friża.

• Żomm il-kunjett fil-kartuna ta’ barra sabiex tilqa’ mid-dawl.

• Is-soluzzjoni dilwita m’għandhiex tinżamm aktar minn 24 siegħa f’temperatura ta’ 2 °C sa 8 °C jew 8 sigħat f’temperatura ambjentali (≤ 25 °C), sakemm id-dilwizzjoni ma tkunx saret f’kondizzjonijiet asettiċi kkontrollati u vvalidati.

• Tużax jekk din il-mediċina tkun imdardra, ikollha bidla fil-kulur jew ikun fiha xi frak.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m’għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

**6.** **Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

**X’fih Tecentriq**

• Is-sustanza attiva hi atezolizumab. Kull mL fih 60 mg ta’ atezolizumab.   
Kull kunjett ta’ 14 mL fih 840 mg ta’ atezolizumab.

Kull kunjett ta’ 20 mL fih 1 200 mg ta’ atezolizumab.

• Wara d-dilwizzjoni, il-konċentrazzjoni finali tas-soluzzjoni dilwita għandha tkun bejn 3.2 u 16.8 mg/mL.

• Is-sustanzi l-oħra huma L‑histidine, glacial acetic acid, sucrose, polysorbate 20 (E 432) (ara sezzjoni 2 “Tecentriq fih Polysorbate”) u ilma għall-injezzjonijiet.

**Kif jidher Tecentriq u l-kontenut tal-pakkett**

Tecentriq huwa konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni. Huwa likwidu ċar, mingħajr kulur sa kemxejn safrani.

Tecentriq huwa disponibbli f’pakkett li fih kunjett tal-ħġieġ wieħed.

**Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Il-Ġermanja

**Manifattur**

Roche Pharma AG

Emil‑Barell‑Strasse 1

79639

Grenzach‑Wyhlen

Il-Ġermanja

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

|  |  |
| --- | --- |
| **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  **Ireland, Malta**  Roche Products (Ireland) Ltd.  Ireland/L-Irlanda  Tel: +353 (0) 1 469 0700 | **Slovenská republika**  Roche Slovensko, s.r.o.  Tel: +421 ‑ 2 52638201  **Suomi/Finland**  Roche Oy  Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500 |
| **Ísland**  Roche Pharmaceuticals 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 |  |

**Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f’**

**Sorsi oħra ta’ informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini: [http://www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu/)

---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

**It-tagħrif li jmiss qed jingħata għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa biss:**

Istruzzjonijiet għad-dilwizzjoni

Għad-doża rakkomandata ta’ 840 mg: għandhom jinġibdu erbatax‑il mL ta’ konċentrat ta’ Tecentriq mill-kunjett u dawn għandhom jiġu dilwiti f’borża tal-infużjoni tal-polyvinyl chloride (PVC), tal-polyolefin (PO), tal-polyethylene (PE), jew tal-polypropylene (PP) li fiha soluzzjoni għall-injezzjoni ta’ 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride.

Għad-doża rakkomandata ta’ 1 200 mg: għandhom jinġibdu għoxrin mL ta’ konċentrat ta’ Tecentriq mill-kunjett u dawn għandhom jiġu dilwiti f’borża tal-infużjoni tal-polyvinyl chloride (PVC), tal-polyolefin (PO), tal-polyethylene (PE), jew tal-polypropylene (PP) li fiha soluzzjoni għall-injezzjoni ta’ 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride.

Għad-doża rakkomandata ta’ 1 680 mg: għandhom jinġibdu tmienja u għoxrin mL ta’ konċentrat ta’ Tecentriq minn żewġ kunjetti ta’ Tecentriq 840 mg u dawn għandhom jiġu dilwiti f’borża tal-infużjoni tal-polyvinyl chloride (PVC), tal-polyolefin (PO), tal-polyethylene (PE), jew tal-polypropylene (PP) li fiha soluzzjoni għall-injezzjoni ta’ 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride.

Wara d-dilwizzjoni, il-konċentrazzjoni finali tas-soluzzjoni dilwita għandha tkun bejn 3.2 u 16.8 mg/mL. Sabiex tiġi evitata formazzjoni ta’ ragħwa, il-borża għandha tinqaleb ta’ taħt fuq bil-mod biex tħallat is-soluzzjoni. Ladarba l-infużjoni tiġi ppreparata din għandha tingħata immedjatament.

Prodotti mediċinali parenterali għandhom jiġu spezzjonati viżwalment għal frak u bidla fil-kulur qabel ma jingħataw. Jekk ikun osservat frak jew bidla fil-kulur, is-soluzzjoni m’għandhiex tintuża.

Ma ġiet osservata l-ebda inkompatibbiltà bejn Tecentriq u boroż tal-infużjoni fil-vina b’uċuħ f’kuntatt mal-prodott tal-PVC, tal-PO, tal-PE, jew tal-PP. Barra minn hekk, ma ġiet osservata l-ebda inkompatibbiltà mar-rit tal-filtru fil-pajp magħmula minn polyethersulfone jew polysulfone, u settijiet tal-infużjoni u għajnuniet oħra għall-infużjoni magħmula minn PVC, PE, polybutadiene, jew polyetherurethane. L-użu ta’ riti tal-filtru fil-pajp huwa fakultattiv.

Soluzzjoni dilwita

Stabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu intweriet sa 24 siegħa f’temperatura ta’ ≤ 30°C u sa 30 jum f’temperatura ta’ 2 °C sa 8 °C mill-ħin tal-preparazzjoni.

Mill-aspett mikrobijoloġiku, is-soluzzjoni għall-infużjoni ppreparata għandha tintuża immedjatament. Jekk ma tintużax immedjatament, il-ħinijiet u l-kondizzjonijiet ta’ ħażna waqt l-użu u qabel l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent u normalment ma jkunux ta’ aktar minn 24 siegħa f’temperatura ta’ 2 °C sa 8 °C jew 8 sigħat f’temperatura ambjentali (≤ 25 °C), sakemm id-dilwizzjoni ma tkunx saret f’kondizzjonijiet asettiċi kkontrollati u vvalidati.

Metodu ta’ kif għandu jingħata

Tecentriq huwa għal użu fil-vini. L-infużjonijiet m’għandhomx jingħataw bħala *push* jew *bolus* fil-vini.

Id-doża inizjali ta’ Tecentriq għandha tingħata fuq medda ta’ 60 minuta. Jekk l-ewwel infużjoni tkun ittollerata tajjeb l-infużjonijiet sussegwenti kollha jistgħu jingħataw fuq medda ta’ 30 minuta.

Tagħtix flimkien ma’ prodotti mediċinali oħra minn ġewwa l-istess pajp tal-infużjoni.

Rimi

Ir-reħa ta’ Tecentriq fl-ambjent għandha tiġi minimizzata. Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa’ wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

**Fuljett ta’ tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent**

**Tecentriq 1 875 mg soluzzjoni għall-injezzjoni**

atezolizumab

**Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tingħata din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.**

• Żomm dan il-fuljett. Jista’ jkollok bżonn terġa’ taqrah.

• Huwa importanti li żżomm il-Kartuna għall-Pazjent miegħek matul it-trattament.

• Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-infermier tiegħek.

• Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f’dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

**F’dan il-fuljett:**

1. X’inhu Tecentriq u għalxiex jintuża

2. X’għandek tkun taf qabel ma tingħata Tecentriq

3. Kif jingħata Tecentriq

4. Effetti sekondarji possibbli

5. Kif taħżen Tecentriq

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

**1.** **X’inhu Tecentriq u għalxiex jintuża**

**X’inhu Tecentriq**

Tecentriq huwa mediċina kontra l-kanċer li fih is-sustanza attiva atezolizumab.

• Din tagħmel parti minn grupp ta’ mediċini msejħa antikorpi monoklonali.

• Antikorp monoklonali huwa tip ta’ proteina maħsuba biex tagħraf u teħel ma’ mira speċifika fil-ġisem.

• Dan l-antikorp jista’ jgħin lis-sistema immuni tiegħek tiġġieled il-kanċer tiegħek.

**Għalxiex jintuża Tecentriq**

Tecentriq jintuża fl-adulti biex jittratta:

• Tip ta’ kanċer tal-bużżieqa tal-awrina, imsejjaħ karċinoma tal-epitelju tal-apparat urinarju

• Tip ta’ kanċer tal-pulmun, imsejjaħ kanċer taċ-ċelluli mhux żgħar tal-pulmun

• Tip ta’ kanċer tal-pulmun, imsejjaħ kanċer taċ-ċelluli żgħar tal-pulmun

• Tip ta’ kanċer tas-sider, imsejjaħ kanċer tas-sider *triple negative*

• Tip ta’ kanċer tal-fwied, imsejjaħ karċinoma epatoċellulari

Il-pazjenti jistgħu jirċievu Tecentriq meta l-kanċer tagħhom ikun infirex għal partijiet oħra tal-ġisem jew ikun ħareġ mill-ġdid wara trattament preċedenti.

Il-pazjenti jistgħu jirċievu Tecentriq meta l-kanċer tal-pulmun tagħhom ma jkunx infirex għal partijiet oħra tal-ġisem u t-trattament ser jingħata wara kirurġija u kimoterapija. It-trattament wara kirurġija jissejjaħ terapija awżiljarja.

Tecentriq jista’ jingħata flimkien ma’ mediċini oħra kontra l-kanċer. Huwa importanti li inti taqra wkoll il-fuljetti ta’ tagħrif għall-mediċini l-oħra kontra l-kanċer li tista’ tkun qed tirċievi. Jekk għandek xi mistoqsijiet dwar dawn il-mediċini, staqsi lit-tabib tiegħek.

**Kif jaħdem Tecentriq**

Tecentriq jaħdem billi jeħel ma’ proteina speċifika fil-ġisem tiegħek imsejħa *death‑ligand* 1 ipprogrammat (PD‑L1 ‑ *programmed death‑ligand 1*). Din il-proteina trażżan lis-sistema (tad-difiża) immuni tal-ġisem, u b’hekk tipproteġi liċ-ċelluli tal-kanċer milli jiġu attakkati miċ-ċelluli immuni. Billi jeħel mal-proteina, Tecentriq jgħin lis-sistema immuni tiegħek tiġġieled il-kanċer tiegħek.

**2.** **X’għandek tkun taf qabel ma tingħata Tecentriq**

**M’għandekx tingħata Tecentriq**

• jekk inti allerġiku għal atezolizumab jew għal xi sustanza oħra ta’ din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6).

Jekk m’intix ċert, kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek qabel ma tingħata Tecentriq.

**Twissijiet u prekawzjonijiet**

Kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek qabel ma tingħata Tecentriq jekk:

• għandek xi marda awtoimmuni (kondizzjoni fejn il-ġisem jattakka ċ-ċelluli tiegħu stess)

• qalulek li l-kanċer tiegħek ikun infirex għall-moħħ

• għandek storja ta’ infjammazzjoni tal-pulmuni tiegħek (imsejħa pulmonite)

• għandek jew kellek infezzjoni virali kronika tal-fwied, inklużi epatite B (HBV) jew epatite Ċ (HCV)

• għandek infezzjoni bil-virus tal-immunodefiċjenza umana (HIV) jew sindromu akkwiżit ta’ defiċjenza fl-immunità (AIDS)

• għandek marda kardjovaskulari (tal-qalb) sinifikanti jew disturbi fid-demm jew ħsara f’organu minħabba fluss mhux adegwat tad-demm

• kellek effetti sekondarji serji minħabba terapiji oħra tal-antikorpi li jgħinu lis-sistema immuni tiegħek tiġġieled il-kanċer

• ingħatajt mediċini biex jistimulaw is-sistema immuni tiegħek

• ingħatajt mediċini biex irażżnu s-sistema immuni tiegħek

• ingħatajt vaċċin ħaj u attenwat

• ingħatajt mediċini biex jittrattaw infezzjonijiet (antibijotiċi) fl-aħħar ġimagħtejn

Tecentriq jaġixxi fuq is-sistema immuni tiegħek. Jista’ jikkawża infjammazzjoni f’partijiet ta’ ġismek. Ir-riskju tiegħek ta’ dawn l-effetti sekondarji jista’ jkun ogħla jekk diġà għandek marda awtoimmuni (kondizzjoni fejn il-ġisem jattakka ċ-ċelluli tiegħu stess). Tista’ tesperjenza wkoll aggravar frekwenti tal-marda awtoimmuni tiegħek, li fil-maġġoranza tal-każijiet ikun ħafif.

Jekk xi waħda minn dawn t’hawn fuq tapplika għalik (jew jekk m’intix ċert), kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek qabel ma tingħata Tecentriq.

Tecentriq jista’ jikkawża xi effetti sekondarji li għandek tgħid lit-tabib tiegħek dwarhom minnufih. Dawn jistgħu jseħħu ġimgħat jew xhur wara l-aħħar doża tiegħek. Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk tinnota xi wieħed mis-sintomi ta’ hawn taħt:

• infjammazzjoni tal-pulmun (pulmonite): sintomi jistgħu jinkludu sogħla ġdida jew li qed taggrava, qtugħ ta’ nifs, u uġigħ fis-sider

• infjammazzjoni tal-fwied (epatite): sintomi jistgħu jinkludu sfurija tal-ġilda jew tal-għajnejn, dardir, rimettar, fsada jew tbenġil, awrina skura, u uġigħ fl-istonku

• infjammazzjoni tal-intestini (kolite): sintomi jistgħu jinkludu dijarea (purgar maħlul jew artab), demm fl-ippurgar, u uġigħ fl-istonku

• infjammazzjoni tat-tirojde, tal-glandoli adrenali u tal-glandola pitwitarja (ipotirojdiżmu, ipertirojdiżmu, insuffiċjenza adrenali jew ipofisite): sintomi jistgħu jinkludu għeja, telf ta’ piż, żieda fil-piż, bidla fil-burdata, telf ta’ xagħar, stitikezza, sturdament, uġigħ ta’ ras, żieda fl-għatx, żieda fil-mogħdija tal-awrina u bidliet fil-vista

• dijabete tip 1, inkluż problema serja, xi drabi ta’ periklu għall-ħajja, minħabba aċidu fid-demm magħmul mid-dijabete (ketoaċidożi dijabetika): sintomi jistgħu jinkludu tħossok aktar bil-ġuħ jew bil-għatx mis-soltu, ħtieġa li tgħaddi l-awrina aktar ta’ spiss, telf ta’ piż, tħossok għajjien jew ikollok diffikultà biex taħseb b’mod ċar, nifs li jkollu riħa ħelwa jew ta’ frott, togħma ħelwa jew ta’ metall f’ħalqek, jew l-awrina jew l-għaraq tiegħek ikollhom riħa differenti, dardir jew rimettar, uġigħ fl-istonku, u nifs fil-fond jew mgħaġġel

• infjammazzjoni tal-moħħ (enċefalite) jew infjammazzjoni tal-membrana madwar in-nerv li jgħaddi minn ġos-sinsla tad-dahar u l-moħħ (meninġite): sintomi jistgħu jinkludu ebusija fl-għonq, uġigħ ta’ ras, deni, tertir, rimettar, sensittività tal-għajnejn għad-dawl, konfużjoni u ngħas

• infjammazzjoni jew problemi tan-nervituri (newropatija): sintomi jistgħu jinkludu dgħufija fil-muskoli tad-dirgħajn u tar-riġlejn, jew fil-muskoli tal-wiċċ, tara doppju, diffikultajiet biex titkellem u tomgħod, tnemnim, u tingiż fl-idejn u s-saqajn

• infjammazzjoni tas-sinsla tad-dahar (majelite): sintomi jistgħu jinkludu wġigħ, sensazzjonijiet mhux normali bħal tnemnim, tingiż, kesħa jew ħruq, dgħufija fid-dirgħajn jew fir-riġlejn, u problemi tal-bużżieqa tal-awrina u tal-imsaren

• infjammazzjoni tal-frixa (pankreatite): sintomi jistgħu jinkludu wġigħ addominali, dardir u rimettar

• infjammazzjoni tal-muskolu tal-qalb (mijokardite): sintomi jistgħu jinkludu qtugħ ta’ nifs, tnaqqis fit-tolleranza tal-eżerċizzju, tħossok għajjien, uġigħ fis-sider, nefħa fl-għekiesi jew fis-saqajn, taħbit tal-qalb irregolari, u ħass ħażin

• infjammazzjoni tal-kliewi (nefrite); sintomi jistgħu jinkludu bidliet fl-ammont u l-kulur tal-awrina, uġigħ fil-pelvi, u nefħa tal-ġisem u jistgħu jwasslu għal insuffiċjenza tal-kliewi

• infjammazzjoni tal-muskoli (mijosite); sintomi jistgħu jinkludu dgħufija fil-muskoli, għeja kbira wara li timxi jew wara li tkun bilwieqfa, titfixkel meta timxi jew taqa’, u diffikultà biex tibla’ jew biex tieħu n-nifs

• reazzjonijiet severi assoċjati mal-injezzjoni, inklużi reazzjonijiet allerġiċi serji (avvenimenti li jseħħu waqt l-injezzjoni jew fi żmien ġurnata wara l-injezzjoni): jistgħu jinkludu deni, sirdat, qtugħ ta’ nifs u fwawar

• reazzjonijiet severi tal-ġilda (SCARs, *severe cutaneous adverse reactions*); li jistgħu jinkludu raxx, ħakk, infafet, tqaxxir jew feriti fil-ġilda, u/jew ulċeri fil-ħalq jew fil-kisja tal-imnieħer, tal-gerżuma jew taż-żona ġenitali

• infjammazzjoni tal-borża tal-qalb b’akkumulazzjoni ta’ fluwidu fil-borża (f’xi każijiet) (disturbi perikardijaċi): is-sintomi huma simili għal dawk ta’ mijokardite u jistgħu jinkludu wġigħ fis-sider (normalment fuq quddiem tas-sider, qawwi, u li jmur għall-agħar ma’ nifs fil-fond u għall-aħjar meta tpoġġi u tmil ’il quddiem fil-każ ta’ infjammazzjoni tal-borża tal-qalb), sogħla, taħbit tal-qalb irregolari, nefħa fl-għekiesi, fis-saqajn jew fl-addome, qtugħ ta’ nifs, għeja, u ħass ħażin

• kondizzjoni fejn is-sistema immuni tipproduċi wisq ċelluli li jiġġieldu l-infezzjoni msejħa istjoċiti u limfoċiti li jistgħu jikkawżaw diversi sintomi (limfoistjoċitożi emofagoċitika): is-sintomi jistgħu jinkludu fwied u/jew milsa mkabbra, raxx fil-ġilda, tkabbir tal-glandoli limfatiċi, problemi biex tieħu n-nifs, titbenġel faċilment, anormalitajiet fil-kliewi, u problemi tal-qalb

Jekk tinnota xi wieħed mis-sintomi ta’ hawn fuq, għid lit-tabib tiegħek minnufih.

Tippruvax tikkura lilek innifsek b’mediċini oħra. It-tabib tiegħek jista’:

• Jagħtik mediċini oħra biex jipprevjeni komplikazzjonijiet u jnaqqas s-sintomi.

• Itawwal iż-żmien qabel jagħtik id-doża li jmissek ta’ Tecentriq.

• Iwaqqaf it-trattament tiegħek b’Tecentriq.

**Testijiet u kontrolli**

Qabel it-trattament tiegħek, it-tabib tiegħek se jiċċekkja s-saħħa ġenerali tiegħek. Inti se jkollok ukoll testijiet tad-demm matul it-trattament tiegħek.

**Tfal u adolexxenti**

Din il-mediċina m’għandhiex tingħata lil tfal jew adolexxenti ta’ età inqas minn 18‑il sena. Dan għaliex is-sigurtà u l-effikaċja ta’ Tecentriq ma ġewx determinati f’dan il-grupp ta’ età.

**Mediċini oħra u Tecentriq**

Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk qed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista’ tieħu xi mediċini oħra. Dan jinkludi mediċini li tista’ tikseb mingħajr riċetta, inklużi mediċini mill-ħxejjex.

**Tqala u kontraċezzjoni**

• Jekk inti tqila jew qed tredda’, taħseb li tista’ tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.

• M’intix se tingħata Tecentriq jekk inti tqila sakemm it-tabib tiegħek ma jqisx dan neċessarju. Dan għaliex l-effett ta’ Tecentriq f’nisa tqal mhuwiex magħruf ‑ huwa possibbli li jista’ jagħmel ħsara lit-tarbija mhux imwielda tiegħek.

• Jekk tista’ toħroġ tqila, għandek tuża kontraċezzjoni effettiva:

- waqt li tkun qed tiġi ttrattat b’Tecentriq u

- għal mill-inqas 5 xhur wara l-aħħar doża.

• Jekk toħroġ tqila waqt li tkun qed tiġi ttrattat b’Tecentriq għid lit-tabib tiegħek.

**Treddigħ**

Mhuwiex magħruf jekk Tecentriq jgħaddix fil-ħalib tas-sider. Staqsi lit-tabib tiegħek jekk għandekx twaqqaf it-treddigħ jew jekk għandekx twaqqaf it-trattament b’Tecentriq.

**Sewqan u tħaddim ta’ magni**

Tecentriq għandu effett żgħir fuq il-ħila tiegħek biex issuq u tħaddem magni. Jekk tħossok għajjien, issuqx u tużax magni qabel tħossok aħjar.

**Tecentriq fih Polysorbate (E 432)**

Din il-mediċina fiha 9 mg ta’ polysorbate 20 f’kull doża ta’ 15 mL, li huma ekwivalenti għal 0.6 mg/mL. Polysorbates jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allerġiċi. Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek xi allerġiji magħrufa.

**Kartuna għall-Pazjent**

Informazzjoni importanti minn dan il-fuljett ta’ tagħrif tista’ tinstab fil-Kartuna għall-Pazjent li tak it-tabib tiegħek. Huwa importanti li żżomm din il-Kartuna għall-Pazjent u turiha lis-sieħeb jew sieħba tiegħek jew lill-persuni li jieħdu ħsiebek.

**3.** **Kif jingħata Tecentriq**

Inti se tingħata Tecentriq minn tabib b’esperjenza fit-trattament tal-kanċer.

Jeżistu żewġ tipi (formulazzjonijiet) differenti ta’ Tecentriq:

• wieħed jingħata bħala infużjoni ġo vina (infużjoni fil‑vini)

• l‑ieħor jingħata bħala injezzjoni taħt il‑ġilda (injezzjoni taħt il‑ġilda).

It‑tabib tiegħek jista’ jikkunsidra li jibdel it‑trattament tiegħek b’Tecentriq taħt il‑ġilda għal trattament b’Tecentriq fil‑vini (u viċe versa) jekk meqjus xieraq għalik.

**Kemm jingħata Tecentriq taħt il‑ġilda**

Id-doża rakkomandata ta’ Tecentriq soluzzjoni għall-injezzjoni hija ta’ 1 875 mg kull tliet ġimgħat.

**Kif jingħata Tecentriq taħt il-ġilda**

Tecentriq jingħata bħala injezzjoni taħt il-ġilda tiegħek (injezzjoni taħt il-ġilda).

• L-injezzjonijiet ser jingħataw fil-koxxa fuq medda ta’ madwar 7 minuti

• Is-sit tal-injezzjoni ser jiġi alternat bejn il-koxxa tax-xellug u tal-lemin

• It-tabib jew l-infermier tiegħek ser jiżgura li kull injezzjoni tingħata f’post ġdid (mill-inqas 2.5 ċm ’il bogħod minn kwalunkwe post preċedenti tal-injezzjoni), u fejn il-ġilda ma tkunx ħamra, imbenġla, sensittiva jew iebsa

• Għandhom jintużaw postijiet differenti għall-injezzjoni ta’ mediċini oħra

**Kemm idum it-trattament**

It-tabib tiegħek se jkompli jagħtik Tecentriq sakemm ma tibqax tibbenefika aktar minnu. Madankollu, jista’ titwaqqaf jekk l-effetti sekondarji jsiru problematiċi wisq.

**Jekk taqbeż doża ta’ Tecentriq**

Jekk taqbeż appuntament, agħmel ieħor minnufih. Biex it-trattament ikun kompletament effettiv, huwa importanti ħafna li tkompli tieħu l-injezzjonijiet.

**Jekk tieqaf tirċievi Tecentriq**

Twaqqafx it-trattament b’Tecentriq sakemm ma tkunx iddiskutejt dan mat-tabib tiegħek. Dan għaliex jekk twaqqaf it-trattament tista’ twaqqaf l-effett tal-mediċina.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta’ din il-mediċina, staqsi lit-tabib jew lill-infermier tiegħek.

**4.** **Effetti sekondarji possibbli**

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista’ tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f’kulħadd.

**Għid lit-tabib tiegħek minnufih** jekk tinnota xi wieħed mill-effetti sekondarji ta’ hawn taħt jew jekk dawn jaggravaw. Dawn jistgħu jseħħu ġimgħat jew xhur wara l-aħħar doża tiegħek. Tippruvax tikkura lilek innifsek b’mediċini oħra.

**Tecentriq użat waħdu**

L-effetti sekondarji li ġejjin kienu rrappurtati fi provi kliniċi b’Tecentriq użat waħdu:

**Komuni ħafna** (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10):

• deni

• dardir

• rimettar

• tħossok għajjien/a ħafna u bla ebda enerġija (għeja kbira)

• nuqqas ta’ enerġija

• ħakk fil-ġilda

• dijarea

• uġigħ fil-ġogi

• raxx

• telf ta’ aptit

• qtugħ ta’ nifs

• infezzjoni fl-apparat tal-awrina

• uġigħ fid-dahar

• sogħla

• uġigħ ta’ ras

**Komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10):

• infjammazzjoni tal-pulmun (pulmonite)

• livelli baxxi ta’ ossiġnu, li jistgħu jikkawżaw qtugħ ta’ nifs bħala konsegwenza ta’ pulmuni infjammati (nuqqas ta’ ossiġnu fit-tessuti)

• uġigħ fl-istonku

• uġigħ fil-muskoli u fl-għadam

• infjammazzjoni tal-fwied

• żieda fl-enzimi tal-fwied (murija mit-testijiet), li tista’ tkun sinjal ta’ fwied infjammat

• diffikultà biex tibla’

• testijiet tad-demm li juru livelli baxxi ta’ potassium (ipokalimja) jew ta’ sodium (iponatrimija)

• pressjoni baxxa

• glandola tat-tirojde mhux attiva biżżejjed (ipotirojdiżmu)

• reazzjonijiet relatati mal-infużjoni tal-mediċina (reazzjoni relatata mal-infużjoni, sensittività eċċessiva, sindrome ta’ rilaxx taċ-ċitokina jew anafilassi)

• marda tixbah lill-influwenza

• sirdat

• infjammazzjoni tal-imsaren

• għadd ta’ plejtlits baxx, li jista’ jżid il-probabbiltà li titbenġel jew li joħroġlok id-demm (tromboċitopenija)

• livell għoli ta’ zokkor fid-demm

• riħ komuni (nażofarinġite)

• uġigħ fil-ħalq u fil-griżmejn, jew ħalq xott

• ġilda xotta

• test tal-kliewi mhux normali (ħsara possibbli fil-kliewi)

• glandola tat-tirojde attiva żżejjed (ipertirojdiżmu)

• infjammazzjoni tal-borża tal-qalb b’akkumulazzjoni ta’ fluwidu fil-borża (f’xi każijiet) (disturbi perikardijaċi)

• reazzjoni lokali fis-sit tal-injezzjoni

• ħsara fin-nervituri li tista’ tirriżulta f’possibbiltà ta’ tnemnim, uġigħ, u/jew ma tkunx tista’ tiċċaqlaq jew tbati biex tagħmel dan (newropatija periferali)

**Mhux komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100):

• infjammazzjoni tal-frixa

• tnemnim jew paralisi, li jistgħu jkunu sinjali tas-sindrome ta’ Guillain‑Barré

• infjammazzjoni tal-membrana madwar in-nerv li jgħaddi minn ġos-sinsla tad-dahar u l-moħħ

• livelli baxxi ta’ ormoni adrenali

• dijabete tip 1 (inkluża ketoaċidożi dijabetika)

• infjammazzjoni tal-muskoli (mijosite)

• irqajja’ ħomor, xotti u bil-qxur ta’ ġilda ħoxna (psorijasi)

• infjammazzjoni tal-kliewi

• ħakk, infafet, tqaxxir jew feriti fil-ġilda, u/jew ulċeri fil-ħalq jew fil-kisja tal-imnieħer, tal-gerżuma jew taż-żona ġenitali li jistgħu jkunu severi (reazzjonijiet severi tal-ġilda)

• infjammazzjoni tal-glandola pitwitarja li tinsab fil-bażi tal-moħħ

• żieda fil-creatine phosphokinase fid-demm (murija fit-testijiet), li tista’ tkun sinjal ta’ infjammazzjoni tal-muskoli jew tal-qalb

• bidliet fi kwalunkwe żona tal-ġilda u/jew fiż-żona ġenitali li huma assoċjati ma’ tnixxif, traqqiq, ħakk u wġigħ (disturbi tal-ġilda li jixbhu l-likeni)

**Rari** (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 1,000):

• infjammazzjoni tal-muskolu tal-qalb

• majastenja gravis, marda li tista’ tikkawża dgħufija fil-muskoli

• infjammazzjoni tal-għajn (uveite)

• limfoistjoċitożi emofagoċitika, kondizzjoni fejn is-sistema immuni tipproduċi wisq ċelluli li jiġġieldu l-infezzjoni msejħa istjoċiti u limfoċiti li jistgħu jikkawżaw diversi sintomi

• infjammazzjoni tas-sinsla tad-dahar (majelite)

• dgħufija tan-nervituri u l-muskoli tal-wiċċ (pareżi tal-wiċċ)

• marda tas-coeliac (ikkaratterizzata minn sintomi bħal uġigħ fl-istonku, dijarea, u nefħa wara l-konsum ta’ ikel li fih il-glutina)

**Effetti sekondarji oħra li ġew irrappurtati bi frekwenza mhux magħrufa** (ma tistax tittieħed stima mid-*data* disponibbli):

• infjammazzjoni tal-bużżieqa tal-awrina; is-sinjali u s-sintomi jistgħu jinkludu li tgħaddi l-awrina b’mod frekwenti u/jew ikollok uġigħ meta tgħaddi l-awrina, urġenza biex tgħaddi l-awrina, demm fl-awrina, uġigħ jew pressjoni fil-parti t’isfel tal-addome

• nuqqas jew tnaqqis ta’ enzimi diġestivi magħmula mill-frixa (insuffiċjenza pankreatika eżokrinali)

**Tecentriq użat flimkien ma’ mediċini kontra l-kanċer**

L-effetti sekondarji li ġejjin kienu rrappurtati fi provi kliniċi meta Tecentriq jingħata flimkien ma’ mediċini kontra l-kanċer:

**Komuni ħafna** (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10):

• numru baxx ta’ ċelluli ħomor tad-demm, li jista’ jikkawża għeja u qtugħ ta’ nifs

• għadd baxx ta’ ċelluli bojod tad-demm b’deni jew mingħajru, li jista’ jżid ir-riskju ta’ infezzjoni (newtropenija, lewkopenija)

• għadd baxx ta’ plejtlits, li jista’ jżid il-probabbiltà li titbenġel jew li joħroġlok id-demm (tromboċitopenija)

• stitikezza

• ħsara fin-nervituri li tista’ tirriżulta f’possibbiltà ta’ tnemnim, uġigħ, u/jew ma tkunx tista’ tiċċaqlaq jew tbati biex tagħmel dan (newropatija periferali)

• glandola tat-tirojde mhux attiva biżżejjed (ipotirojdiżmu)

• telf ta’ aptit

• qtugħ ta’ nifs

• dijarea

• dardir

• ħakk fil-ġilda

• raxx

• uġigħ fil-ġogi

• tħossok għajjien/a ħafna (għeja kbira)

• deni

• uġigħ ta’ ras

• sogħla

• uġigħ fil-muskoli u fl-għadam

• rimettar

• uġigħ fid-dahar

• nuqqas ta’ enerġija

• infezzjoni fil-pulmun

• riħ komuni (nażofarinġite)

• telf ta’ xagħar

• pressjoni tad-demm għolja

• nefħa fid-dirgħajn jew fir-riġlejn

**Komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10):

• testijiet tad-demm li juru livelli baxxi ta’ potassium (ipokalimja) jew ta’ sodium (iponatrimija)

• infjammazzjoni tal-ħalq jew tax-xofftejn

• leħen maħnuq (disfonja)

• livelli baxxi ta’ magnesium (ipomanjesimja), li jistgħu jikkawżaw dgħufija u bugħawwieġ fil-muskoli, tnemnim u wġigħ fid-dirgħajn u r-riġlejn

• proteina fl-awrina (proteinurja)

• infjammazzjoni tal-imsaren

• ħass ħażin

• żieda fl-enzimi tal-fwied (murija mit-testijiet), li tista’ tkun sinjal ta’ fwied infjammat

• bidliet fis-sens tat-togħma (disgewżja)

• tnaqqis fin-numru ta’ limfoċiti (tip ta’ ċelluli bojod tad-demm), li huwa assoċjat ma’ żieda fir-riskju ta’ infezzjoni

• test tal-kliewi mhux normali (possibbiltà ta’ ħsara fil-kliewi)

• glandola tat-tirojde attiva żżejjed (ipertirojdiżmu)

• sturdament

• reazzjonijiet relatati mal-infużjoni tal-mediċina (reazzjoni relatata mal-infużjoni, sensittività eċċessiva, sindrome ta’ rilaxx taċ-ċitokina jew anafilassi)

• infezzjoni severa fid-demm (sepsis)

**Mhux komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100):

• irqajja’ ħomor, xotti u bil-qxur ta’ ġilda ħoxna (psorijasi)

• ħakk, infafet, tqaxxir jew feriti fil-ġilda, u/jew ulċeri fil-ħalq jew fil-kisja tal-imnieħer, tal-gerżuma jew taż-żona ġenitali li jistgħu jkunu severi (reazzjonijiet severi tal-ġilda)

• infjammazzjoni tal-borża tal-qalb b’akkumulazzjoni ta’ fluwidu fil-borża (f’xi każijiet) (disturbi perikardijaċi)

• infjammazzjoni tal-glandola pitwitarja li tinsab fil-bażi tal-moħħ

**Rari** (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 1,000):

• limfoistjoċitożi emofagoċitika, kondizzjoni fejn is-sistema immuni tipproduċi wisq ċelluli li jiġġieldu l-infezzjoni msejħa istjoċiti u limfoċiti li jistgħu jikkawżaw diversi sintomi

• dgħufija tan-nervituri u l-muskoli tal-wiċċ (pareżi tal-wiċċ)

• marda tas-coeliac (ikkaratterizzata minn sintomi bħal uġigħ fl-istonku, dijarea, u nefħa wara l-konsum ta’ ikel li fih il-glutina)

• bidliet fi kwalunkwe żona tal-ġilda u/jew fiż-żona ġenitali li huma assoċjati ma’ tnixxif, traqqiq, ħakk u wġigħ (disturbi tal-ġilda li jixbhu l-likeni)

**Effetti sekondarji oħra li ġew irrappurtati bi frekwenza mhux magħrufa** (ma tistax tittieħed stima mid-*data* disponibbli):

• nuqqas jew tnaqqis ta’ enzimi diġestivi magħmula mill-frixa (insuffiċjenza pankreatika eżokrinali)

Jekk tinnota xi wieħed mill-effetti sekondarji ta’ hawn fuq jew jekk dawn imorru għall-agħar, għid lit-tabib tiegħek minnufih.

**Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f’dan il-fuljett. Tista’ wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta’ rappurtar nazzjonali mniżżla f’[Appendiċi V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista’ tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta’ din il-mediċina.

**5.** **Kif taħżen Tecentriq**

Tecentriq se jkun maħżun mill-professjonisti tal-kura tas-saħħa fl-isptar jew klinika. Id-dettalji tal-ħażna huma kif ġej:

• Tużax din il-mediċina wara d-data ta’ meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u t-tikketta tal-kunjett wara EXP. Id-data ta’ meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta’ dak ix-xahar.

• Aħżen fi friġġ (2 °C ‑ 8 °C). Tagħmlux fil-friża.

• Żomm il-kunjett fil-kartuna ta’ barra sabiex tilqa’ mid-dawl.

• Tużax jekk din il-mediċina tkun imdardra, ikollha bidla fil-kulur jew ikun fiha xi frak.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m’għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

**6.** **Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

**X’fih Tecentriq**

• Is-sustanza attiva hi atezolizumab. Kull mL fih 125 mg ta’ atezolizumab.   
Kunjett wieħed ta’ 15 mL ta’ soluzzjoni fih 1 875 mg ta’ atezolizumab.

• Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma L‑histidine, L-methionine, acetic acid, sucrose, polysorbate 20 (E 432) (ara sezzjoni 2 “Tecentriq fih Polysorbate”), hyaluronidase rikombinanti uman (rHuPH20), u ilma għall-injezzjonijiet.

**Kif jidher Tecentriq u l-kontenut tal-pakkett**

Tecentriq huwa soluzzjoni għall-injezzjoni. Huwa likwidu ċar, mingħajr kulur sa kemxejn safrani.

Tecentriq huwa disponibbli f’pakkett li fih kunjett tal-ħġieġ wieħed.

**Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Il-Ġermanja

**Manifattur**

Roche Pharma AG

Emil‑Barell‑Strasse 1

79639

Grenzach‑Wyhlen

Il-Ġermanja

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

|  |  |
| --- | --- |
| **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  **Ireland, Malta**  Roche Products (Ireland) Ltd.  Ireland/L-Irlanda  Tel: +353 (0) 1 469 0700 | **Slovenská republika**  Roche Slovensko, s.r.o.  Tel: +421 ‑ 2 52638201  **Suomi/Finland**  Roche Oy  Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500 |
| **Ísland**  Roche Pharmaceuticals 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 |  |

**Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f’**

**Sorsi oħra ta’ informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini: [http://www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu/)

---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

**It-tagħrif li jmiss qed jingħata għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa biss:**

Biex tevita żbalji fl-għoti tal-mediċina, huwa importanti li tiċċekkja t-tikketti tal-kunjett biex tiżgura li l-pazjent qed jingħata l-formulazzjoni x-xierqa (formulazzjoni fil-vini jew taħt il-ġilda), kif preskritt.

Tecentriq soluzzjoni għall-injezzjoni għandu jiġi spezzjonat viżwalment biex jiġi żgurat li m’hemm l-ebda frak jew bidla fil-kulur qabel jingħata.

Tecentriq soluzzjoni għall-injezzjoni huwa soluzzjoni lesta għall-użu li M’GĦANDHIEX tiġi dilwita jew imħallta ma’ prodotti mediċinali oħra.

Tecentriq soluzzjoni għall-injezzjoni huwa għall-użu ta’ darba biss u għandu jiġi ppreparat minn professjonist tal-kura tas-saħħa.

Ma ġewx osservati inkompatibbiltajiet bejn Tecentriq soluzzjoni għall-injezzjoni u polypropylene (PP), polycarbonate (PC), stainless steel (SS), polyvinyl chloride (PVC), u polyurethanes (PU).

Preparazzjoni tas-siringa

Mill-aspett mikrobijoloġiku, Tecentriq soluzzjoni għall-injezzjoni għandu jintuża immedjatament ladarba jiġi ttrasferit mill-kunjett għas-siringa peress li l-mediċina ma fiha l-ebda preservattiv kontra l-mikrobi jew sustanzi batterjostatiċi.

• Oħroġ il-kunjett mill-ħażna fil-friġġ u ħalli s-soluzzjoni tilħaq it-temperatura ambjentali.

• Iġbed il-kontenut kollu ta’ Tecentriq soluzzjoni għall-injezzjoni mill-kunjett b’siringa sterili u labra tat-trasferiment (hija rakkomandata 18G).

• Aqla’ l-labra tat-trasferiment u waħħal sett għall-infużjoni SC (eż. bil-ġwienaħ/tat-tip butterfly) li jkun fih labra għall-injezzjoni tal-istainless steel 23-25G. Uża sett għall-infużjoni taħt il-ġilda b’volum residwu miżmum li MA JAQBIŻX 0.5 mL għall-għoti.

• Ipprajmja l-pajp tal-infużjoni taħt il-ġilda bis-soluzzjoni tal-prodott mediċinali biex tneħħi l-arja mill-pajp tal-infużjoni u ieqaf qabel ma l-fluwidu jilħaq il-labra.

• Ara li s-siringa jkun fiha 15 mL eżatt tas-soluzzjoni wara li tipprajmja u tneħħi kwalunkwe volum żejjed mis-siringa.

• Agħti immedjatament biex tevita li tinstadd il-labra. M’GĦANDEKX taħżen is-siringa ppreparata li tkun tqabbdet mas-sett għall-infużjoni SC diġà pprajmjat.

Jekk id-doża ma tingħatax immedjatament, irreferi għal “Ħażna tas-siringa” hawn taħt.

Ħażna tas-siringa

• Jekk ma jintużax immedjatament, il-ħinijiet u l-kondizzjonijiet ta’ ħażna waqt l-użu u qabel l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent u normalment ma jkunux ta’ aktar minn 24 siegħa f’temperatura ta’ 2 °C sa 8 °C, sakemm il-preparazzjoni ma tkunx saret f’kondizzjonijiet asettiċi kkontrollati u vvalidati.

• Jekk id-doża ma tingħatax immedjatament, uża teknika asettika biex tiġbed il-kontenut kollu ta’ Tecentriq soluzzjoni għall-injezzjoni mill-kunjett għas-siringa waqt li tqis il-volum tad-doża (15 mL) u l-volum biex tipprajmja s-sett għall-infużjoni taħt il-ġilda. Aqla’ l-labra tat-trasferiment u minflokha waħħal għatu li jagħlaq is-siringa. M’GĦANDEKX tqabbad sett għall-infużjoni taħt il-ġilda meta taħżinha.

• Is-siringa ppreparata tista’ tinħażen għal perjodu sa 30 jum f’temperatura ta’ 2 °C sa 8 °C u għal perjodu sa 8 sigħat f’temperatura ta’ ≤ 30 °C f’dawl il-jum mhux qawwi mill-ħin tal-preparazzjoni.

• Jekk is-siringa hija maħżuna fi friġġ, ħalli s-siringa tilħaq it-temperatura ambjentali qabel l-għoti.

Metodu ta’ kif għandu jingħata

Tecentriq soluzzjoni għall-injezzjoni mhux maħsub biex jingħata fil-vini u għandu jingħata permezz ta’ injezzjoni taħt il-ġilda biss.

Qabel l-għoti, oħroġ Tecentriq soluzzjoni għall-injezzjoni mill-friġġ u ħalli s-soluzzjoni tilħaq it-temperatura ambjentali. Għal istruzzjonijiet fuq l-użu u l-immaniġġjar ta’ Tecentriq soluzzjoni għall-injezzjoni qabel jingħata, irreferi għas-Sezzjoni 6.6 tal-SmPC.

Agħti 15 mL ta’ Tecentriq soluzzjoni għall-injezzjoni taħt il-ġilda fil-koxxa fuq medda ta’ madwar 7 minuti. Huwa rakkomandat l-użu ta’ sett għall-infużjoni taħt il-ġilda (eż. bil-ġwienaħ/tat-tip butterfly). M’GĦANDEKX tagħti lill-pazjent il-volum residwu miżmum li jifdal fit-tubu.

Is-sit tal-injezzjoni għandu jiġi alternat bejn il-koxxa tax-xellug u tal-lemin biss. Injezzjonijiet ġodda għandhom jingħataw mill-inqas 2.5 ċm mis-sit preċedenti u qatt m’għandhom jingħataw f’postijiet fejn il-ġilda tkun ħamra, imbenġla, sensittiva, jew iebsa. Matul il-kors tat-trattament bil-formulazzjoni għall-għoti taħt il-ġilda ta’ Tecentriq, prodotti mediċinali oħra għall-għoti taħt il-ġilda preferibbilment għandhom jiġu injettati f’siti differenti.

Rimi

Ir-reħa ta’ Tecentriq fl-ambjent għandha tiġi minimizzata. Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa’ wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.