

**ANNEX I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI 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. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Tecentriq 840 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Kunnett wiehed ta' 14 mL ta' konċentrat fih 840 mg ta' atezolizumab\*

Tecentriq 1 200 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Kunnett wiehed 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.

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

## 3. GHAMLA 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. TAGHRIF 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 eligibbli biex jirċievu cisplatin, u li t-tumuri tagħhom għandhom espressjoni ta' PD-L1 ta'  $\geq 5\%$  (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' $\geq 50\%$  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 metastatiku

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  $f \geq 50\%$  TC jew  $f \geq 10\%$  tač-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 ta' pazjenti adulti b'NSCLC avanzat 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 tač-ċelluli žgħar 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 tač-ċelluli žgħar 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 avanzat lokalment jew metastatiku li ma jistax jitneħħa permezz ta' kirurġija li t-tumuri tagħhom għandhom espressjoni ta' PD-L1 ta'  $\geq 1\%$  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 avanzata 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 tobbja b'esperjenza fit-trattament tal-kanċer.

### Ittestjar ta' PD-L1 għal pazjenti b'UC jew TNBC jew NSCLC

#### *Tecentriq bħala monoterapija*

Pazjenti b'UC tal-ewwel għażla (1L - *first-line*), NSCLC fi stadju bikri, u 1L NSCLC metastatiku għandhom jintgħażlu għat-trattament abbaži tal-espressjoni ta' PD-L1 tat-tumur ikkonfermata permezz ta' test ivvalidat (ara sezzjoni 5.1).

#### *Tecentriq f'terapija kombinata*

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

## Pozoloġija

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

Meta Tecentriq jingħata f'terapija kombinata jekk joghgbok irreferi wkoll għall-informazzjoni shiha dwar il-preskrizzjoni għall-prodotti kombinati (ara wkoll sezzjoni 5.1).

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

| <b>Indikazzjoni</b>   | <b>Doża u skeda rakkomandati</b>  | <b>Tul tat-trattament</b>   |
|---|---|---|
| <b>Tecentriq bhala monoterapija</b>                                       |   |   |
| 1L UC   | <ul style="list-style-type: none"><li>• 840 mg kull ġimagħtejn jew</li><li>• 1 200 mg kull 3 ġimghat jew</li><li>• 1 680 mg kull 4 ġimghat</li></ul>  | Sal-progressjoni tal-marda jew sa tossiċità li ma tistax tiġi mmaniġġjata   |
| 1L NSCLC metastatiku  |   |   |
| NSCLC fi stadju bikri   | <ul style="list-style-type: none"><li>• 840 mg kull ġimagħtejn jew</li><li>• 1 200 mg kull 3 ġimghat jew</li><li>• 1 680 mg kull 4 ġimghat</li></ul>  | 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   | <ul style="list-style-type: none"><li>• 840 mg kull ġimagħtejn jew</li><li>• 1 200 mg kull 3 ġimghat jew</li><li>• 1 680 mg kull 4 ġimghat</li></ul>  | Sakemm isehh telf tal-benefiċċju kliniku jew sa tossiċità li ma tistax tiġi mmaniġġjata   |
| 2L NSCLC  |   |   |
| <b>Tecentriq f'terapija kombinata</b>                                     |   |   |
| 1L NSCLC mhux skwamuż flimkien ma' bevacizumab, paclitaxel, u carboplatin | <p>Fażijiet ta' induzzjoni u ta' manteniment:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• 840 mg kull ġimagħtejn jew</li><li>• 1 200 mg kull 3 ġimghat jew</li><li>• 1 680 mg kull 4 ġimghat</li></ul> <p>Tecentriq għandu jingħata l-ewwel meta jingħata fl-istess jum.</p> <p>Fażi ta' induzzjoni għal shab ta' kombinazzjoni (erba' jew sitt ċikli): Bevacizumab, paclitaxel, u mbagħad carboplatin jingħataw kull tliet ġimghat.</p> <p>Fażi ta' manteniment (mingħajr kimoterapija): Bevacizumab kull 3 ġimghat.</p> | Sal-progressjoni tal-marda jew sa tossiċità li ma tistax tiġi mmaniġġjata. Ġew osservati risponsi mhux tipici (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. |

| <b>Indikazzjoni</b>   | <b>Doża u skeda rakkomandati</b>  | <b>Tul tat-trattament</b>   |
|---|---|---|
| 1L NSCLC mhux skwamuż flimkien ma' nab-paclitaxel u carboplatin   | <p>Fażijiet ta' induzzjoni u ta' manteniment:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 840 mg kull ġimagħtejn jew</li> <li>• 1 200 mg kull 3 ġimghat jew</li> <li>• 1 680 mg kull 4 ġimghat</li> </ul> <p>Tecentriq għandu jingħata l-ewwel meta jingħata fl-istess jum.</p> <p>Faži ta' induzzjoni għal shab 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 ġimghat.</p> | 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   | <p>Fażijiet ta' induzzjoni u ta' manteniment:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 840 mg kull ġimagħtejn jew</li> <li>• 1 200 mg kull 3 ġimghat jew</li> <li>• 1 680 mg kull 4 ġimghat</li> </ul> <p>Tecentriq għandu jingħata l-ewwel meta jingħata fl-istess jum.</p> <p>Faži ta' induzzjoni għal shab 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 ġimghat.</p>                        | 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 avanzat lokalment jew metastatiku li ma jistax jitneħħa permezz ta' kirurġija flimkien ma' nab-paclitaxel | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 840 mg kull ġimagħtejn jew</li> <li>• 1 200 mg kull 3 ġimghat jew</li> <li>• 1 680 mg kull 4 ġimghat</li> </ul> <p>Tecentriq għandu jingħata qabel nab-paclitaxel meta jingħataw fl-istess jum. Nab-paclitaxel għandu jingħata b'doża ta' 100 mg/m<sup>2</sup> fil-jiem 1, 8, u 15 ta' kull ċiklu ta' 28 jum.</p>  | Sal-progressjoni tal-marda jew sa tossiċità li ma tistax tiġi mmaniġġjata.  |
| HCC avanzata jew li ma tistax titneħħa permezz ta' kirurġija flimkien ma' bevacizumab                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 840 mg kull ġimagħtejn jew</li> <li>• 1 200 mg kull 3 ġimghat jew</li> <li>• 1 680 mg kull 4 ġimghat</li> </ul> <p>Tecentriq għandu jingħata qabel bevacizumab meta jingħataw fl-istess jum. Bevacizumab jingħata b'doża ta' 15 mg/kg ta' piż tal-ġisem (bw – <i>body weight</i>) kull 3 ġimghat.</p>  | Sakemm iseħħ telf tal-benefiċċju kliniku jew sa tossiċità li ma tistax tiġi mmaniġġjata.  |

#### Doži ttardjati jew maqbuża

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

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   |
|---|--|---|
| <b>Pulmonite</b>                        | Grad 2   | Waqqaf Tecentriq<br><br>It-trattament jista' jinbeda mill-ġdid meta l-avveniment jitjeb għal Grad 0 jew Grad 1 fi żmien 12-il ġimgħa, u l-kortikosteroidi jkunu tnaqqsu għal $\leq 10$ mg prednisone jew ekwivalenti kuljum |
|   | Grad 3 jew 4   | Waqqaf Tecentriq b'mod permanenti   |
| <b>Epatite f'pazjenti mingħajr HCC</b>  | Grad 2:<br>(ALT jew AST $> 3$ sa $5 \times$ il-limitu ta' fuq tan-normal [ULN - <i>upper limit of normal</i> ])<br><br>jew<br><br>bilirubina fid-demm $> 1.5$ sa $3 \times$ ULN)   | Waqqaf Tecentriq<br><br>It-trattament jista' jinbeda mill-ġdid meta l-avveniment jitjeb għal Grad 0 jew Grad 1 fi żmien 12-il ġimgħa, u l-kortikosteroidi jkunu tnaqqsu għal $\leq 10$ mg prednisone jew ekwivalenti kuljum |
|   | Grad 3 jew 4<br>(ALT jew AST $> 5 \times$ ULN)<br><br>jew<br><br>bilirubina fid-demm $> 3 \times$ ULN)   | Waqqaf Tecentriq b'mod permanenti   |
| <b>Epatite f'pazjenti b'HCC</b>         | Jekk AST/ALT ikunu fi ħdan il-limiti tan-normal fil-linja bażi u jiżdiedu għal $> 3 \times$ sa $\leq 10 \times$ ULN<br><br>jew<br><br>Jekk AST/ALT ikunu ta' $> 1$ sa $\leq 3 \times$ ULN fil-linja bażi u jiżdiedu għal $> 5 \times$ sa $\leq 10 \times$ ULN<br><br>jew<br><br>Jekk AST/ALT ikunu ta' $> 3 \times$ sa $\leq 5 \times$ ULN fil-linja bażi u jiżdiedu għal $> 8 \times$ sa $\leq 10 \times$ ULN | Waqqaf Tecentriq<br><br>It-trattament jista' jinbeda mill-ġdid meta l-avveniment jitjeb għal Grad 0 jew Grad 1 fi żmien 12-il ġimgħa u l-kortikosteroidi jkunu tnaqqsu għal $\leq 10$ mg prednisone jew ekwivalenti kuljum  |
|   | Jekk AST/ALT jiżdiedu għal $> 10 \times$ ULN<br><br>jew<br><br>bilirubina totali tiżdied għal $> 3 \times$ ULN   | Waqqaf Tecentriq b'mod permanenti   |

| Reazzjoni avversa medjata mill-immunità | Severità  | Modifikazzjoni tat-trattament   |
|---|---|---|
| <b>Kolite</b>                           | Dijarea ta' Grad 2 jew 3 (żieda ta' $\geq 4$ purgar/jum aktar mil-linja bażi)<br><br><i>jew</i><br><br>Kolite Sintomatika | Waqqaf Tecentriq<br><br>It-trattament jista' jinbada mill-ġdid meta l-avveniment jitjieb għal Grad 0 jew Grad 1 fi żmien 12-il ġimgħa, u l-kortikosteroidi jkunu tnaqqsu għal $\leq 10$ mg prednisone jew ekwivalenti kuljum  |
|   | Dijarea jew Kolite ta' Grad 4 (ta' periklu għall-ħajja; intervent urġenti indikat)  | Waqqaf Tecentriq b'mod permanenti   |
| <b>Ipotirojdiżmu jew ipertirojdiżmu</b> | Sintomatiku   | Waqqaf Tecentriq<br><br><u><i>Ipotirojdiżmu:</i></u><br>It-trattament jista' jinbada mill-ġdid meta s-sintomi jiġu kkontrollati permezz ta' terapija ta' sostituzzjoni tat-tirojde u l-livelli tat-TSH jkunu qed jonqsu<br><br><u><i>Ipertirojdiżmu:</i></u><br>It-trattament jista' jinbada mill-ġdid meta s-sintomi jiġu kkontrollati permezz ta' prodott mediċinali kontra t-tirojde u l-funzjoni tat-tirojde tkun qed titjieb |
| <b>Insuffiċjenza adrenali</b>           | Sintomatika   | Waqqaf Tecentriq<br><br>It-trattament jista' jinbada mill-ġdid meta s-sintomi jitjiebu għal Grad 0 jew Grad 1 fi żmien 12-il ġimgħa, u l-kortikosteroidi jkunu tnaqqsu għal $\leq 10$ mg prednisone jew ekwivalenti kuljum u l-pazjent ikun stabbli fuq terapija ta' sostituzzjoni  |
| <b>Ipofigite</b>                        | Grad 2 jew 3  | Waqqaf Tecentriq<br><br>It-trattament jista' jinbada mill-ġdid meta s-sintomi jitjiebu għal Grad 0 jew Grad 1 fi żmien 12-il ġimgħa, u l-kortikosteroidi jkunu tnaqqsu għal $\leq 10$ mg prednisone jew ekwivalenti kuljum u l-pazjent ikun stabbli fuq terapija ta' sostituzzjoni  |
|   | Grad 4  | Waqqaf Tecentriq b'mod permanenti   |
| <b>Dijabete mellitus tat-Tip 1</b>      | Iperglicemija ta' Grad 3 jew 4 (livell ta' glucose meta l-pazjent ikun sajjem $> 250$ mg/dL jew 13.9 mmol/L)              | Waqqaf Tecentriq<br><br>It-trattament jista' jinbada mill-ġdid meta jinkiseb kontroll metaboliku b'terapija ta' sostituzzjoni tal-insulina  |

| <b>Reazzjoni avversa medjata mill-immunità</b>  | <b>Severità</b>   | <b>Modifikazzjoni tat-trattament</b>   |
|---|---|--|
| <b>Raxx/Reazzjonijiet avversi severi tal-gilda</b>  | Grad 3<br><br>jew suspett ta' sindrome ta' Stevens-Johnson (SJS, <i>Stevens-Johnson syndrome</i> ) jew nekrolisi epidermali tossika (TEN, <i>toxic epidermal necrolysis</i> ) <sup>1</sup>  | Waqqaf Tecentriq<br><br>It-trattament jista' jinbada mill-ġdid meta s-sintomi jitjiebu għal Grad 0 jew Grad 1 fi żmien 12-il ġimgħa u l-kortikosteroidi jkunu tnaqqsu għal ≤ 10 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum   |
|   | Grad 4<br><br>jew konferma ta' sindrome ta' Stevens-Johnson (SJS, <i>Stevens-Johnson syndrome</i> ) jew nekrolisi epidermali tossika (TEN, <i>toxic epidermal necrolysis</i> ) <sup>1</sup> | Waqqaf Tecentriq b'mod permanenti  |
| <b>Sindrome majastenika/majastenja gravis, sindrome ta' Guillain-Barré, Meningoencefalite u Pareži tal-wiċċ</b> | Pareži tal-wiċċ ta' Grad 1 jew 2  | Waqqaf Tecentriq<br><br>It-trattament jista' jinbada 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 Meningoencefalite ta' kull Grad<br><br>jew Pareži tal-wiċċ ta' Grad 3 jew 4   | Waqqaf Tecentriq b'mod permanenti  |
| <b>Majelite</b>   | Grad 2, 3, jew 4  | Waqqaf Tecentriq b'mod permanenti  |
| <b>Pankreatite</b>  | Żieda tal-livelli ta' amylase jew lipase fis-serum għal Grad 3 jew 4 (> 2 x ULN)<br>jew pankreatite ta' Grad 2 jew 3  | Waqqaf Tecentriq<br><br>It-trattament jista' jinbada 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-kortikosteroidi jkunu tnaqqsu għal ≤ 10 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum |
|   | Pankreatite rikorrenti ta' Grad 4 jew ta' kwalunkwe grad  | Waqqaf Tecentriq b'mod permanenti  |
| <b>Mijokardite</b>  | Grad 2 jew aktar  | Waqqaf Tecentriq b'mod permanenti  |
| <b>Nefrite</b>  | Grad 2:<br>(livell tal-kreatinina ta' > 1.5 sa 3.0 x linja bażi jew ta' > 1.5 sa 3.0 x ULN)   | Waqqaf Tecentriq<br><br>It-trattament jista' jinbada mill-ġdid meta l-avveniment jitjeb għal Grad 0 jew Grad 1 fi żmien 12-il ġimgħa u l-kortikosteroidi jkunu tnaqqsu għal ≤ 10 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum  |
|   | Grad 3 jew 4:<br>(livell tal-kreatinina ta' > 3.0 x linja bażi jew ta' > 3.0 x ULN)   | Waqqaf Tecentriq b'mod permanenti  |



| Reazzjoni avversa medjata mill-immunità          | Severità  | Modifikazzjoni tat-trattament   |
|--|---|---|
| Mijosite   | Grad 2 jew 3  | Waqqaf Tecentriq  |
|  | Mijosite rikorrenti ta' Grad 4 jew Grad 3               | Waqqaf Tecentriq b' mod permanenti  |
| Disturbi perikardijaci                           | Perikardite ta' Grad 1                                  | Waqqaf Tecentriq <sup>2</sup>   |
|  | Grad 2 jew aktar  | Waqqaf Tecentriq b' mod permanenti  |
| Limfoistjocitozi emofagoċitika                   | Suspett ta' limfoistjocitozi emofagoċitika <sup>1</sup> | Waqqaf Tecentriq b' mod permanenti  |
| Reazzjonijiet avversi ohra 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-kortikosteroidi jkunu tnaqqsu għal ≤ 10 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum |
|  | Grad 4 jew Grad 3 rikorrenti                            | Waqqaf Tecentriq b' mod permanenti (hlief għal endokrinopatiji kkontrollati b' ormoni ta' sostituzzjoni)  |
| Reazzjonijiet avversi ohra                       | 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  |

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*).

<sup>1</sup> Irrispettivament mis-severità

<sup>2</sup> 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 gewx 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

Minhabba zieda fit-tossiċitajiet ematoloġiċi osservata f'pazjenti Asjatiċi f'IMpower150, huwa rakkomandat li d-doża tal-bidu ta' paclitaxel għandha tkun ta' 175 mg/m<sup>2</sup> kull tliet ġimgħat.

### Indeboliment tal-kliewi

Abbażi ta' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni, mhux meħtieġ aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment hafif 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

Abbaži ta' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni, mhux meħtieġ aġġustament fid-doża għal pazjenti b'indeboliment hafif 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' $\geq 2$

Pazjenti bi stat ta' eżekuzzjoni ta' ECOG ta'  $\geq 2$  kienu esklużi mill-provi kliniċi f'NSCLC, 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 bhala *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.

Għal istruzzjonijiet fuq dilwizzjoni u mmanigġjar 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

Hafna mir-reazzjonijiet avversi medjati mill-immunità li jseħħu matul it-trattament b'atezolizumab kienu reversibbli b'interruzzjonijiet ta' atezolizumab u bidu ta' kortikosteroidi 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. Abbaži tas-severità tar-reazzjoni avversa, atezolizumab għandu jitwaqqaf u għandhom jingħataw kortikosteroidi. Wara titjib għal Grad  $\leq 1$ , il-kortikosteroidi għandhom jitnaqqsu bil-mod fuq medda ta'  $\geq$  xahar. Abbaži ta' *data* limitata minn provi kliniċi f'pazjenti li r-reazzjonijiet avversi tagħhom medjati mill-immunità ma setgħux jiġu kkontrollati bl-użu ta' kortikosteroidi sistemici, jista' jitqies l-għoti ta' immunosoppressanti sistemici 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 tissuggerixxi 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-kazijiet kien ħafif u seta' jiġi mmanigġjat.

#### 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  $\leq$  Grad 1, il-kortikosteroidi għandhom jitnaqqsu bil-mod fuq medda ta'  $\geq$  xahar. It-trattament b'atezolizumab jista' jinbeda mill-ġdid jekk l-avveniment jitjieb għal  $\leq$  Grad 1 fi żmien 12-il ġimgħa u l-kortikosteroidi jkunu tnaqqsu għal  $\leq$  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) jipersisti 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  $\leq$  Grad 1, il-kortikosteroidi għandhom jitnaqqsu bil-mod fuq medda ta'  $\geq$  xahar.

It-trattament b'atezolizumab jista' jinbeda mill-ġdid jekk l-avveniment jitjieb għal  $\leq$  Grad 1 fi żmien 12-il ġimgħa u l-kortikosteroidi jkunu tnaqqsu għal  $\leq$  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  $\leq$  10 x ULN mil-limiti tan-normal fil-linja bażi, jew għal  $>$  5 sa  $\leq$  10 x ULN minn  $>$  1 ULN sa  $\leq$  3 x ULN fil-linja bażi, jew għal  $>$  8 sa  $\leq$  10 x ULN minn  $>$  3 ULN sa  $\leq$  5 x ULN fil-linja bażi, u jipersistu 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  $\leq$  Grad 1, il-kortikosteroidi għandhom jitnaqqsu bil-mod għax-xejn fuq medda ta'  $\geq$  xahar.

It-trattament b'atezolizumab jista' jinbeda mill-ġdid jekk l-avveniment jitjieb għal  $\leq$  Grad 1 fi żmien 12-il ġimgħa u l-kortikosteroidi jkunu tnaqqsu għal  $\leq$  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'  $\geq 4$  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 jerggħu 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'kortikosteroidi 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  $\leq$  Grad 1, il-kortikosteroidi għandhom jitnaqqsu bil-mod fuq medda ta'  $\geq$  xahar. It-trattament b'atezolizumab jista' jinbeda mill-ġdid jekk l-avveniment jitjeb għal  $\leq$  Grad 1 fi żmien 12-il ġimgħa u l-kortikosteroidi jkunu tnaqqsu għal  $\leq 10$  mg prednisone jew ekwivalenti kuljum. It-trattament b'atezolizumab għandu jitwaqqaf b'mod permanenti għal dijarea jew kolite ta' Grad 4 (ta' periklu għall-hajja; 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 ketoacidożi diabetika 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 kortikosteroidi. 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 titjeb.

Għal insuffiċjenza adrenali sintomatika, atezolizumab għandu jitwaqqaf u għandu jinbeda trattament b'kortikosteroidi 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  $\leq$  Grad 1, il-kortikosteroidi għandhom jitnaqqsu bil-mod fuq medda ta'  $\geq$  xahar. It-trattament jista' jinbeda mill-ġdid jekk l-avveniment jitjeb għal  $\leq$  Grad 1 fi żmien 12-il ġimgħa u l-kortikosteroidi jkunu tnaqqsu għal  $\leq 10$  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'kortikosteroidi 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  $\leq$  Grad 1, il-kortikosteroidi għandhom jitnaqqsu bil-mod fuq medda ta'  $\geq$  xahar. It-trattament jista' jinbeda mill-ġdid jekk l-avveniment jitjeb għal  $\leq$  Grad 1 fi żmien 12-il ġimgħa u l-kortikosteroidi jkunu tnaqqsu għal  $\leq 10$  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 iperglicemija ta'  $\geq$  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' meningite jew enċefalite.

It-trattament b'atezolizumab għandu jitwaqqaf b'mod permanenti għal kwalunkwe grad ta' meningite jew enċefalite. Għandu jinbeda trattament b'kortikosteroidi 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 pareži 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' kortikosteroidi sistemici (b'doża ta' 1 sa 2 mg/kg bw/jum ta' prednisone jew ekwivalenti).

It-trattament b'atezolizumab għandu jitwaqqaf għal pareži tal-wiċċ ta' Grad 1 jew 2, u għandu jiġi kkunsidrat trattament b'kortikosteroidi sistemici (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 pareži 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 židiet 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 žieda tal-livelli ta' amylase jew lipase fis-serum għal  $\geq$  Grad 3 ( $> 2 \times$  ULN), jew pankreatite ta' Grad 2 jew 3, u għandu jinbeda trattament b'kortikosteroidi 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  $\leq$  Grad 1 fi żmien 12-il ġimgħa, jew is-sintomi ta' pankreatite jgħaddu, u l-kortikosteroidi jkunu tnaqqsu għal  $\leq 10$  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 kortikosteroidi sistemici 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  $\geq 2$  (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-kliwi.

It-trattament b'atezolizumab għandu jitwaqqaf għal nefrite ta' Grad 2, u għandu jinbada trattament b'kortikosteroidi sistemici b'doża ta' 1 sa 2 mg/kg bw/jum ta' prednisone jew ekwivalenti. Trattament b'atezolizumab jista' jinbada mill-ġdid jekk l-avveniment jitjieb għal  $\leq$  Grad 1 fi żmien 12-il ġimgħa, u l-kortikosteroidi jkunu tnaqqsu għal  $\leq$  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 tinbada terapija b'kortikosteroidi (1-2 mg/kg bw/jum ta' prednisone jew ekwivalenti). Jekk is-sintomi jitjiebu għal  $\leq$  Grad 1, naqqas il-kortikosteroidi għax-xejn kif klinikament indikat. Trattament b'atezolizumab jista' jerga' jinbada jekk l-avveniment jitjieb għal  $\leq$  Grad 1 fi żmien 12-il ġimgħa, u l-kortikosteroidi jkunu tnaqqsu għal  $\leq$  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' kortikosteroidi ma tkunx tista' titnaqqas għad-doża ekwivalenti ta'  $\leq$  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 jinbada trattament b'kortikosteroidi sistemici b'doża ta' 1-2 mg/kg bw/jum ta' prednisone jew ekwivalenti. It-trattament b'atezolizumab jista' jerga' jinbada jekk l-avveniment jitjieb għal  $\leq$  Grad 1 fi żmien 12-il ġimgħa, u l-kortikosteroidi jkunu tnaqqsu għal  $\leq$  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 kortikosteroidi.

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 immunostimolatorji 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 whud 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  $\geq 2$ , it-trattament b'atezolizumab għandu jitwaqqaf, għandu jinbeda fil-pront trattament b'kortikosteroidi sistemici 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  $\geq 2$  (ara sezzjoni 4.2).

### Limfoistjoċitozi emofagoċitika

Ġiet irrappurtata limfoistjoċitozi 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

Minhabba l-mekkanizmu 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 kortikosteroidi kif klinikament indikat (ara sezzjoni 4.2 u sezzjoni 4.8).

### Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni

Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni ġew osservati b'atezolizumab (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 jibdeu it-trattament (ara sezzjoni 4.8).

### L-użu ta' atezolizumab flimkien ma' nab-paclitaxel f'TNBC metastatiku

Newtrogenija u newropatiji periferali li jseħhu matul it-trattament b'atezolizumab u nab-paclitaxel jistgħu jkunu reversibbli 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-medicina.

### 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-demem toraċiċi jew kavitazzjoni ċara tal-leżjonijiet pulmonari, kif jidher fuq immaġini, kienu esklużi mill-prova klinika piviali 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 C.

Il-pazjenti ttrattati b'bevacizumab għandhom zieda 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' sseħh matul it-trattament b'atezolizumab flimkien ma' bevacizumab. It-tobba għandhom jimmonitorjaw il-livelli ta' glucose fid-demem 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 jibdedw trattament tal-ewwel għażla bħala monoterapija f'pazjenti b'NSCLC. Ġie osservat numru oġġla 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, 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 immunostimulatrij sistemici fi żmien 4 ġimgħat jew prodotti mediċinali immunosoppressivi sistemici fi żmien ġimgħatejn qabel id-dħul fl-istudju; antibijotiċi terapewtiċi mill-ħalq jew fil-vini fi żmien ġimgħatejn qabel il-bidu tat-trattament tal-istudju kienu esklużi mill-provi kliniċi.

#### 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' kortikosteroidi jew immunosoppressanti sistemici qabel ma jinbeda atezolizumab għandu jiġi evitat minħabba l-potenzjal tagħhom li jfixxlu l-attività farmakodinamika u l-effikaċja ta' atezolizumab. Madankollu, kortikosteroidi sistemici 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 treddigh**

#### 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-animali 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-mekkanizmu 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.

## Treddigh

Mhux maghruf jekk atezolizumab jigix eliminat fil-halib tas-sider tal-bniedem. Atezolizumab huwa antikorp monoklonali u huwa mistenni li jkun prezenti fl-ewwel halib u f'livelli baxxi wara dan. Riskju għat-trabi tat-twelid/trabi ma jistax jigi eskluż. Għandha tittiehed deċiżjoni jekk jitwaqqafx it-treddigh jew titwaqqafx it-terapija b'Tecentriq, wara li jigi kkunsidrat il-benefiċċju ta' treddigh għat-tarbiya u l-benefiċċju tat-terapija għall-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 dozi ripetuti, atezolizumab ma kellu l-ebda effett fuq iċ-ċikli menstrwali 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-hila biex issuq u thaddem magni**

Tecentriq għandu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Pazjenti li jkollhom għeja kbira għandhom jingħataw parir biex ma jsuqux u ma jhaddmox magni sakemm is-sintomi jbatu (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 4 739 pazjent b'tipi multipli ta' tumuri. L-aktar reazzjonijiet avversi komuni (> 10%) kienu għeja kbira (29.9%), tnaqqis fl-aptit (20.0%), raxx (20.0%), dardir (19.4%), dijarea (18.4%), deni (18.3%), sogħla (18.1%), artralġja (16.6%), qtugħ ta' nifs (16.4%), ħakk (13.7%), astenja (12.9%), uġiġħ fid-dahar (12.5%), rimettar (11.9%), infezzjoni fl-apparat tal-awrina (11.1%) u wġiġħ ta' ras (10.5%).

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 ( $\geq$  20%) kienu anemija (36.8%), newtopenija (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 oġhla 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 rrapportati bi frekwenza oghla (differenza ta'  $\geq 5\%$ ) 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, incident 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 jseħhu b' atezolizumab jew kimoterapija mogħtija wahedhom jistgħu jseħhu 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 ( $\geq 1/10$ ), komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ), mhux komuni ( $\geq 1/1000$  sa  $< 1/100$ ), rari ( $\geq 1/10000$  sa  $< 1/1000$ ), rari ħafna ( $< 1/10000$ ), mhux magħrufa (ma tistax tittiehed 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 sehew f' pazjenti ttrattati b' atezolizumab**

| Atezolizumab bħala monoterapija                   |  | Atezolizumab f' terapija kombinata   |
|---|--|--|
| <b>Infezzjonijiet u infestazzjonijiet</b>         |  |  |
| Komuni ħafna                                      | infezzjoni fl-apparat tal-awrina <sup>a</sup>                                | infezzjoni fil-pulmun <sup>b</sup>   |
| Komuni  |  | sepsis <sup>aj</sup>   |
| <b>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika</b> |  |  |
| Komuni ħafna                                      |  | anemija, tromboċitopenija <sup>d</sup> ,<br>newtropenija <sup>e</sup> , lewkopenija <sup>f</sup> |
| Komuni  | tromboċitopenija <sup>d</sup>  | limfopenija <sup>g</sup>   |
| Rari  | limfoistjoċitożi emofagoċitika   | limfoistjoċitożi emofagoċitika   |
| <b>Disturbi fis-sistema immuni</b>                |  |  |
| Komuni  | reazzjoni relatata mal-infużjoni <sup>h</sup>                                | reazzjoni relatata mal-infużjoni <sup>h</sup>  |
| <b>Disturbi fis-sistema endokrinarja</b>          |  |  |
| Komuni ħafna                                      |  | ipotirojdiżmu <sup>i</sup>   |
| Komuni  | ipotirojdiżmu <sup>i</sup> , ipertirojdiżmu <sup>j</sup>                     | ipertirojdiżmu <sup>j</sup>  |
| Mhux komuni                                       | dijabete mellitus <sup>k</sup> , insuffiċjenza adrenalni <sup>l</sup>        |  |
| Rari  | ipofisi <sup>m</sup>   |  |
| <b>Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni</b>   |  |  |
| Komuni ħafna                                      | tnaqqis fl-aptit   | tnaqqis fl-aptit   |
| Komuni  | ipokalmija <sup>ae</sup> , iponatrimija <sup>af</sup> ,<br>iperqliċemija     | ipokalmija <sup>ae</sup> , iponatrimija <sup>af</sup> ,<br>ipomanjesimja <sup>n</sup>            |
| <b>Disturbi fis-sistema nervuża</b>               |  |  |
| Komuni ħafna                                      | uġiġħ ta' ras  | newropatija periferali <sup>o</sup> , uġiġħ ta' ras  |
| Komuni  |  | sinkope, sturdament  |
| Mhux komuni                                       | sindrome ta' Guillain-Barré <sup>p</sup> ,<br>meningoencefalite <sup>q</sup> |  |
| Rari  | sindrome majastenika <sup>r</sup> , pareži tal-wiċċ, majelite                | pareži tal-wiċċ  |
| <b>Disturbi fl-għajnejn</b>                       |  |  |
| Rari  | Uveite   |  |
| <b>Disturbi fil-qalb</b>                          |  |  |
| Komuni  | disturbi perikardijaci <sup>ao</sup>   |  |
| Mhux komuni                                       |  | disturbi perikardijaci <sup>ao</sup>   |

| <b>Atezolizumab bhala monoterapija</b>                        |  | <b>Atezolizumab f'terapija kombinata</b>                                       |
|---|--|--|
| Rari  | mijokardite <sup>s</sup>   |  |
| <b>Disturbi vaskulari</b>                                     |  |  |
| Komuni hafna  |  | pressjoni gholja <sup>ai</sup>   |
| Komuni  | pressjoni baxxa  |  |
| <b>Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali</b>         |  |  |
| Komuni hafna  | qtugh ta' nifs, soghla   | qtugh ta' nifs, soghla, nażofaringite <sup>am</sup>                            |
| Komuni  | pulmonite <sup>t</sup> , nuqqas ta' ossigenu fit-tessuti <sup>ag</sup> , nażofaringite <sup>am</sup>                     | disfonja   |
| <b>Disturbi gastro-intestinali</b>                            |  |  |
| Komuni hafna  | dardir, rimettar, dijarea <sup>u</sup>   | dardir, rimettar, dijarea <sup>u</sup> , stitikezza                            |
| Komuni  | kolite <sup>v</sup> , uġiġh addominali, diffikultà biex tibra <sup>'</sup> , uġiġh orofaringali <sup>w</sup> , ħalq xott | stomatite, disgewżja   |
| Mhux komuni   | pankreatite <sup>x</sup>   |  |
| <b>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</b>                       |  |  |
| Komuni  | żieda ta' AST, żieda ta' ALT, epatite <sup>y</sup>   | żieda ta' AST, żieda ta' ALT   |
| <b>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda</b>     |  |  |
| Komuni hafna  | raxx <sup>z</sup> , ħakk   | raxx <sup>z</sup> , ħakk, alopeċja <sup>ah</sup>                               |
| Komuni  | ġilda xotta  |  |
| Mhux komuni   | reazzjonijiet avversi severi tal-ġilda <sup>ak</sup> , psorijasi <sup>an</sup>   | reazzjonijiet avversi severi tal-ġilda <sup>ak</sup> , psorijasi <sup>an</sup> |
| Rari  | Pemfigojde   | pemfigojde   |
| <b>Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi</b>  |  |  |
| Komuni hafna  | artralġja, uġiġh fid-dahar   | artralġja, uġiġh muskoluskelettriku <sup>aa</sup> , uġiġh fid-dahar            |
| Komuni  | uġiġh muskoluskelettriku <sup>aa</sup>   |  |
| Mhux komuni   | mijosite <sup>ab</sup>   |  |
| <b>Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja</b>              |  |  |
| Komuni  | żieda ta' kreatinina fid-demmm <sup>c</sup>  | proteinurja <sup>ac</sup> , żieda ta' kreatinina fid-demmm <sup>c</sup>        |
| Mhux komuni   | nefrite <sup>ad</sup>  |  |
| Mhux magħrufa   | ċistite mhux infettiva <sup>al</sup>   |  |
| <b>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata</b> |  |  |
| Komuni hafna  | deni, għeja kbira, astenja   | deni, għeja kbira, astenja, edima periferali                                   |
| Komuni  | marda tixbah lill-influenza, sirdat  |  |
| <b>Investigazzjonijiet</b>                                    |  |  |
| Komuni  |  | żieda ta' alkaline phosphatase fid-demmm                                       |

<sup>a</sup> Jinkludi 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-kliwi, pajelonefrite akuta, pajelonefrite kronika, pajelite, axxess fil-kliwi, infezzjoni kkawżata minn *streptococcus* fl-apparat tal-awrina, uretrite, infezzjoni kkawżata minn fungi fl-apparat tal-awrina, infezzjoni kkawżata minn *pseudomonas* fl-apparat tal-awrina.

<sup>b</sup> 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.

<sup>c</sup> Tinkludi rapporti ta' żieda ta' kreatinina fid-demmm, iperkreatininemija.

<sup>d</sup> Tinkludi rapporti ta' trombocitopenija, tnaqqis fl-għadd ta' plejtlits.

<sup>e</sup> Tinkludi rapporti ta' newtopenija, tnaqqis fl-għadd ta' newtrofil, newtopenija bid-deni, sepsis newtopenika, granulocitopenija.

<sup>f</sup> Tinkludi rapporti ta' tnaqqis fl-għadd ta' ċelluli bojod tad-demmm, lewkopenija.

<sup>g</sup> Tinkludi rapporti ta' limfopenija, tnaqqis fl-għadd ta' limfoċiti.

<sup>h</sup> Tinkludi rapporti ta' reazzjoni relatata mal-infużjoni, sindrome ta' rilaxx taċ-ċitokina, sensitività eċċessiva, anafilassi.

- <sup>i</sup> Jinkludi rapporti ta' test pozittiv għal antikorpi kontra t-tirojde, ipotirojdiżmu awtoimmuni, tirojdite awtoimmuni, ormon mhux normali li jstimula t-tirojde fid-dem, tnaqqis tal-ormon li jstimula t-tirojde fid-dem, zieda tal-ormon li jstimula t-tirojde fid-dem, sindrome ta' utirojde marida, għanqra, ipotirojdiżmu, ipotirojdiżmu medjat mill-immunità, miksoedima, koma kkawżata minn 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, zieda ta' thyroxine ħieles, zieda ta' thyroxine, tnaqqis ta' tri-iodothyronine, tri-iodothyronine ħieles mhux normali, tnaqqis ta' tri-iodothyronine ħieles, zieda ta' tri-iodothyronine ħieles, tirojdite mingħajr uġiġh, tirojdite kronika.
- <sup>j</sup> Jinkludi rapporti ta' ipertirojdiżmu, marda ta' Basedow, oftalmopatija endokrinali, exoftalmos.
- <sup>k</sup> Tinkludi rapporti ta' dijabete mellitus, dijabete mellitus tip 1, ketoacidozi dijabetika, ketoacidozi.
- <sup>l</sup> Tinkludi rapporti ta' insuffiċjenza adrenali, tnaqqis ta' kortikotropina fid-dem, nuqqas ta' glukokortikoidi, insuffiċjenza adrenali primarja, insuffiċjenza adrenokortikali sekondarja.
- <sup>m</sup> Tinkludi rapporti ta' ipofisite, disturb fir-regolazzjoni tat-temperatura.
- <sup>n</sup> Tinkludi rapporti ta' ipomanjesimja, tnaqqis fil-magnesium fid-dem.
- <sup>o</sup> Tinkludi rapporti ta' newropatija periferali, newropatija awtoimmuni, newropatija sensorja periferali, polineuropatija, 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.
- <sup>p</sup> Tinkludi rapporti tas-sindrome ta' Guillain-Barré, polineuropatija bi ħsara fil-majlin.
- <sup>q</sup> Tinkludi rapporti ta' enċefalite, enċefalite awtoimmuni, meningite, fotofobija.
- <sup>r</sup> Jinkludi rapporti ta' majastenja gravis.
- <sup>s</sup> Tinkludi rapporti ta' mijokardite, mijokardite awtoimmuni, u mijokardite medjata mill-immunità.
- <sup>t</sup> Tinkludi rapporti ta' pulmonite, infiltrazzjoni fil-pulmun, bronkjolite, pulmonite medjata mill-immunità, marda tal-interstizju tal-pulmun, alveolite, opaċità tal-pulmun, tossiċità pulmonari, pulmonite tar-radjażzjoni.
- <sup>u</sup> Tinkludi rapporti ta' dijarea, ippurgar urġenti, ippurgar frekwenti, dijarea b'emorraġija, iperomotilità gastrointestinali.
- <sup>v</sup> Tinkludi rapporti ta' kolite, kolite awtoimmuni, kolite iskemika, kolite mikroskopika, kolite ulċerattiva, kolite ta' devjażzjoni, enterokolite medjata mill-immunità.
- <sup>w</sup> Jinkludi rapporti ta' wġiġh orofaringali, skumdità orofaringali, irritazzjoni fil-gerżuma.
- <sup>x</sup> Tinkludi rapporti ta' pankreatite awtoimmuni, pankreatite, pankreatite akuta, zieda fil-lipase, zieda fl-amylase.
- <sup>y</sup> Tinkludi rapporti ta' axxite, epatite awtoimmuni, ħsara epatoċellulari, epatite, epatite akuta, epatite tossika, epatotossiċità, disturb fil-fwied, ħsara fil-fwied ikkawżata mill-mediċina, insuffiċjenza epatika, steatozi epatika, leżjoni epatika, emorraġija tal-variċi tal-esofagu, variċi fl-esofagu.
- <sup>z</sup> Jinkludi rapporti ta' akne, akne bil-ponot, nuffata, nuffata bid-dem, dermatite, dermatite sura ta' akne, dermatite allergika, dermatite esfoljattiva, reazzjoni allergika fil-ġilda kkawżata mill-mediċina, ekżema, ekżema infettata, eritema, eritema tal-kappell tal-ġajn, raxx fil-kappell tal-ġajn, reazzjoni allergika f'sit fiss fil-ġilda kkawżata mill-mediċina, follikulite, furunklu, dermatite fl-idejn, nuffata fix-xufftejn, nuffata bid-dem fil-ħalq, sindrome ta' eritrodisasteżija palmari-plantari, pemfigojde, raxx, raxx b'eritema, raxx follikulari, raxx ġeneralizzat, raxx makulari, raxx makulo-papulari, raxx papulari, raxx papuloskwamuż, raxx bil-ħakk, raxx bil-ponot, raxx bl-inafet, dermatite fl-iskrotu, dermatite tas-saborrea, esfoljażzjoni tal-ġilda, tossiċità tal-ġilda, ulċera fil-ġilda.
- <sup>aa</sup> Jinkludi rapporti ta' wġiġh muskoluskelettriku, mijalġja, uġiġh fl-ġhadam.
- <sup>ab</sup> Tinkludi rapporti ta' mijosite, rabdomijolizi, polimijalġja reumatika, dermatomijosite, axxess fil-muskoli, mijoglobina preżenti fl-awrina.
- <sup>ac</sup> Tinkludi rapporti ta' proteinurja, preżenza ta' proteina fl-awrina, emoglobinurja, anormalità fl-awrina, sindrome nefrotiku, albuminurja.
- <sup>ad</sup> Tinkludi rapporti ta' nefrite, nefrite awtoimmuni, nefrite *Henoch-Schonlein Purpura*, glomerulonefrite paraneoplastika, nefrite fit-tubuli u l-interstizju.
- <sup>ae</sup> Tinkludi rapporti ta' ipokalmija, tnaqqis ta' potassium fid-dem.
- <sup>af</sup> Tinkludi rapporti ta' iponatrimija, tnaqqis ta' sodium fid-dem.
- <sup>ag</sup> Jinkludi rapporti ta' nuqqas ta' ossiġenu fit-tessuti, tnaqqis fis-saturazzjoni tal-ossiġenu, tnaqqis ta' pO<sub>2</sub>.
- <sup>ah</sup> Tinkludi rapporti ta' alopeċja, madarosi, alopeċja areata, alopeċja totali, ipotrikosi.
- <sup>ai</sup> Tinkludi rapporti ta' pressjoni għolja, zieda fil-pressjoni tad-dem, kriżi ipertensiva, zieda fil-pressjoni sistolika tad-dem, pressjoni dijastolika għolja, pressjoni tad-dem ikkontrollata b'mod mhux adegwat, retinopatija ipertensiva, nefropatija ipertensiva, pressjoni essenzjali għolja, pressjoni ortostatika għolja.
- <sup>aj</sup> Jinkludi rapporti ta' sepsis, xokk settiku, urosepsis, sepsis newtrogeniku, 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.
- <sup>ak</sup> Jinkludu rapporti ta' dermatite bl-inafet, raxx esfoljattiv, eritema multiforme, dermatite esfoljattiva ġeneralizzata, eruzzjoni tossika tal-ġilda, sindrome ta' Stevens-Johnson, reazzjoni għall-mediċina b'eosinofilja u sintomi sistemici, nekrolisi epidermali tossika, vaskulite fil-ġilda.
- <sup>al</sup> Tinkludi rapporti ta' ċistite mhux infettiva u ċistite medjata mill-immunità.
- <sup>am</sup> Tinkludi rapporti ta' nażofaringite, kongestjoni fl-imnieher u rinorea.

<sup>an</sup> Tinkludi rapporti ta' psorijasi, dermatite li tixbah psorijasi, psorijasi guttata.

<sup>ao</sup> Jinkludu rapporti ta' perikardite, effużjoni perikardijaka, għafis tal-qalb ikkaġunat minn akkumulazzjoni ta' fluwidu fil-borża perikardijaka u perikardite kostrittiva.

### Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Id-*data* ta' hawn taht 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 seħhet fi 2.9% (138/4 739) tal-pazjenti li rċewew atezolizumab bħala monoterapija. Mill-138 pazjent, tnejn kellhom avvenimenti fatali. Iż-żmien medjan sal-bidu kien ta' 4.0 xhur (medda: 3 ijiem sa 29.8 xhur). It-tul ta' żmien medjan kien ta' 1.8 xhur (medda: jum wiehed sa 27.8+ xhur; + jindika valur iċċensurat). Pulmonite wasslet għal twaqqif ta' atezolizumab fi 32 (0.7%) pazjent. Pulmonite li teħtieġ l-użu ta' kortikosteroidi seħhet f'1.7% (80/4 739) tal-pazjenti li kienu qed jirċievu atezolizumab bħala monoterapija.

#### *Epatite medjata mill-immunità*

Epatite seħhet f'1.7% (81/4 739) tal-pazjenti li rċewew atezolizumab bħala monoterapija. Mill-81 pazjent, tnejn kellhom avvenimenti fatali. Iż-żmien medjan sal-bidu kien ta' 1.9 xhur (medda: 6 ijiem sa 18.8 xhur). It-tul ta' żmien medjan kien ta' 1.9 xhur (medda: jum wiehed sa 32.4+ xhur; + jindika valur iċċensurat). Epatite wasslet għal twaqqif ta' atezolizumab f'16-il (0.3%) pazjent. Epatite li teħtieġ l-użu ta' kortikosteroidi seħhet f'0.6% (27/4 739) tal-pazjenti li kienu qed jirċievu atezolizumab bħala monoterapija.

#### *Kolite medjata mill-immunità*

Kolite seħhet f'1.2% (59/4 739) tal-pazjenti li rċewew atezolizumab bħala monoterapija. Iż-żmien medjan sal-bidu kien ta' 4.9 xhur (medda: 15-il jum sa 17.2 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 fi 22 (0.5%) pazjent. Kolite li teħtieġ l-użu ta' kortikosteroidi seħhet f'0.6% (27/4 739) tal-pazjenti li kienu qed jirċievu atezolizumab bħala monoterapija.

#### *Endokrinopatiji medjati mill-immunità*

##### *Disturbi fit-tirojde*

Ipotirojdiżmu seħh fi 8.4% (400/4 739) tal-pazjenti li rċewew atezolizumab bħala monoterapija. Iż-żmien medjan sal-bidu kien ta' 4.2 xhur (medda: jum wiehed sa 34.5 xhur). Ipotirojdiżmu seħh fi 17.4% (86/495) tal-pazjenti li rċewew 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 seħh fi 2.4% (114/4 739) tal-pazjenti li rċewew atezolizumab bħala monoterapija. Iż-żmien medjan sal-bidu kien ta' 2.76 xhur (medda: jum wiehed sa 24.3 xhur). Ipertirojdiżmu seħh f'6.5% (32/495) tal-pazjenti li rċewew atezolizumab bħala monoterapija fl-ambjent awżiljarju ta' NSCLC. Iż-żmien medjan sal-bidu kien ta' 2.8 xhur (medda: jum wiehed sa 9.9 xhur).

##### *Insuffiċjenza adrenali*

Insuffiċjenza adrenali seħhet f'0.5% (23/4 739) tal-pazjenti li rċewew atezolizumab bħala monoterapija. Iż-żmien medjan sal-bidu kien ta' 6.3 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' kortikosteroidi seħħet f'0.4% (19/4 739) tal-pazjenti li kienu qed jirċievu atezolizumab bħala monoterapija.

#### *Ipfisite*

Ipfisite seħħet f'0.1% (5/4 739) tal-pazjenti li rċewew atezolizumab bħala monoterapija. Iż-żmien medjan sal-bidu kien ta' 6.9 xhur (medda: 24 jum sa 13.7 xhur). Erba' (< 0.1%) pazjenti kienu jeħtieġu l-użu ta' kortikosteroidi u t-trattament b'atezolizumab twaqqaf f'pazjent wieħed (< 0.1%).

Ipfisite seħħet f'0.8% (3/393) tal-pazjenti li rċewew 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' kortikosteroidi.

Ipfisite seħħet f'0.4% (2/473) tal-pazjenti li rċewew 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' kortikosteroidi.

#### *Dijabete mellitus*

Dijabete mellitus seħħet f'0.5% (26/4 739) tal-pazjenti li rċewew atezolizumab bħala monoterapija. Iż-żmien medjan sal-bidu kien ta' 5.4 xhur (medda: 3 ijiem sa 29.0 xahar). Dijabete mellitus wasslet għall-waqfien ta' atezolizumab f'< 0.1% (3/4 739) tal-pazjenti.

Dijabete mellitus seħħet fi 2.0% (10/493) tal-pazjenti b'HCC li rċewew 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.

#### *Meningoencefalite medjata mill-immunità*

Meningoencefalite seħħet f'0.5% (22/4 739) tal-pazjenti li rċewew atezolizumab bħala monoterapija. Iż-żmien medjan sal-bidu kien ta' 16-il jum (medda: jum wieħed sa 12.5 xhur). It-tul ta' żmien medjan kien ta' 24 jum (medda: 6 ijiem sa' 14.5+ xhur; + jindika valur iċċensurat).

Meningoencefalite li teħtieġ l-użu ta' kortikosteroidi seħħet f'0.3% (12/4 739) 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% (6/4 739) tal-pazjenti li rċewew 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' kortikosteroidi seħħet f'< 0.1% (3/4 739) tal-pazjenti li kienu qed jirċievu atezolizumab bħala monoterapija.

##### *Parezi tal-wiċċ medjata mill-immunità*

Parezi tal-wiċċ seħħet f'< 0.1% (1/4 739) tal-pazjenti li rċewew 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' kortikosteroidi u l-avveniment ma wassalx għall-waqfien ta' atezolizumab.

### Majelite medjata mill-immunità

Majelite seħhet f' < 0.1% (1/4 739) tal-pazjenti li rċevew atezolizumab bħala monoterapija. Iż-żmien sal-bidu kien ta' 3 ijiem. L-avveniment kien jeħtieġ l-użu ta' kortikosteroidi iżda ma wassalx għall-waqfien ta' atezolizumab.

### Sindrome majastenika

Majastenja gravis seħhet f' < 0.1% (1/4 739) tal-pazjenti li kienu qed jirċievu atezolizumab bħala monoterapija. Iż-żmien sal-bidu kien ta' 1.2 xhur.

### Pankreatite medjata mill-immunità

Pankreatite, inkluż żieda ta' amylase u żieda ta' lipase, seħhet f' 0.8% (37/4 739) tal-pazjenti li rċevew atezolizumab bħala monoterapija. Iż-żmien medjan sal-bidu kien ta' 5.5 xhur (medda: jum wieħed sa 24.8 xhur). It-tul ta' żmien medjan kien ta' xahar (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' kortikosteroidi seħhet f' 0.1% (7/4 739) tal-pazjenti li kienu qed jirċievu atezolizumab bħala monoterapija.

### Mijokardite medjata mill-immunità

Mijokardite seħhet f' < 0.1% (4/4 739) tal-pazjenti li rċevew atezolizumab bħala monoterapija. Mill-4 pazjenti, pazjent wieħed kellu avveniment fatali fl-ambjent awżiljarju ta' NSCLC. Iż-żmien medjan sal-bidu kien ta' 3.4 xhur (medda: 1.5 sa 4.9 xhur). It-tul ta' żmien medjan kien ta' 15-il jum (medda: 12-il jum sa 2.8 xhur). Mijokardite wasslet għat-twaqqif ta' atezolizumab fi 3 (< 0.1%) pazjenti. Żewġ (< 0.1%) pazjenti kienu jeħtieġu l-użu ta' kortikosteroidi.

### Nefrite medjata mill-immunità

Nefrite seħhet f' 0.2% (11/4 739) 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. Hames (0.1%) pazjenti kienu jeħtieġu l-użu ta' kortikosteroidi.

### Mijosite medjata mill-immunità

Mijosite seħhet f' 0.5% (25/4 739) 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. Seba' (0.1%) pazjenti kienu jeħtieġu l-użu ta' kortikosteroidi.

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

Reazzjonijiet avversi severi tal-ġilda (SCARs, *severe cutaneous adverse reactions*) seħhew f' 0.6% (30/4 739) 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' kortikosteroidi sistemici seħhew f' 0.2% (9/4 739) tal-pazjenti li kienu qed jirċievu atezolizumab bħala monoterapija.



### Disturbi perikardijaċi medjati mill-immunità

Disturbi perikardijaċi sehhew f' 1.0% (48/4 739) tal-pazjenti li rċevew atezolizumab bhala 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' 1.4 xhur (medda: jum wiehed sa 51.5+ xhur; + jindika valur iċċensurat). Disturbi perikardijaċi wasslu għat-twaqqif ta' Tecentriq fi 3 (< 0.1%) pazjenti. Disturbi perikardijaċi li kienu jehtieġu l-użu ta' kortikosteroidi sehhew f' 0.1% (7/4 739) tal-pazjenti.

### Immunogeniċità

Matul studji multipli ta' fażi II u III, 13.1% sa 54.1% tal-pazjenti żviluppaw antikorpi kontra l-medicina (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. Analizijiet 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-analizijiet ma eskudewx 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 ġimghat sa 5 ġimghat.

Matul settijiet ta' *data* miġbura għal pazjenti ttrattati b'atezolizumab bhala 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-adolessenti 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'  $\geq 65$  sena u pazjenti iżgħar li jirċievu atezolizumab bhala monoterapija. Fl-istudju IMpower150, età ta'  $\geq 65$  kienet assoċjata ma' żieda fir-riskju li jiġu żviluppata 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'  $\geq 75$  sena hija wisq limitata biex jinsiltu konklużjonijiet dwar din il-popolazzjoni.

### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati 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 jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'[Appendiċi V](#).

## **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-medicina, inibituri ta' PD-1/PDL-1 (*Programmed cell death protein 1/death-ligand 1*, proteina tal-mewt taċ-ċelluli 1/death-ligand 1 iprogrammati). Kodiċi ATC: L01FF05.

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

*Death-ligand 1* iprogrammat (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-antigen 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 jehel direttament ma' PD-L1 u jipprovdi imblokk doppju tar-riċetturi PD-1 u B7.1, billi jerhi inibizzjoni medjata minn PD-L1/PD-1 tar-rispons immuni, inkluż attivazzjoni mill-ġdid tar-rispons immune kontra t-tumur mingħajr ma jinduċi ċitotossicità ċellulari dipendenti mill-antikorpi. Atezolizumab ma jhallix 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 wiehed, 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 eskluđa pazjenti li kellhom storja ta' mard awtoimmuni; metastasi tal-moħħ attiv jew dipendenti fuq il-kortikosteroidi; għoti ta' vaċċin haġ u attenwat fi żmien 28 jum qabel ir-reġistrazzjoni; u għoti ta' sustanzi immunostimulatorji sistemici fi żmien 4 ġimgħat jew prodott mediċinali immunosoppressiv sistemiku fi żmien ġimgħatejn 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 giet 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/m<sup>2</sup> permezz ta' infużjoni fil-vini f'Jum 1 ta' kull ċiklu ta' 21 jum sal-progressjoni tal-marda

jew sa tossiċità mhux aċċettabbli. Paclitaxel inġhata bħala 175 mg/m<sup>2</sup> 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 inġhata bħala 75 mg/m<sup>2</sup> 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 hndan il-grupp ta' kimoterapija rċevew vinflunine, 71.4% tal-pazjenti kellhom mill-inqas fattur ta' riskju pronjostiku wieħed dgħajef 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 hndan 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 giet 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 oġhla 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)**

| <b>Punt finali tal-effikaċja</b>                             | <b>Atezolizumab<br/>(n = 467)</b> | <b>Kimoterapija<br/>(n = 464)</b> |
|--|-----------------------------------|-----------------------------------|
| <b><i>Punt finali primarju tal-effikaċja</i></b>             |                                   |                                   |
| <b><i>OS*</i></b>  |                                   |                                   |
| Nru ta' mwiet (%)  | 324 (69.4%)                       | 350 (75.4%)                       |
| Žmien medjan għall-avvenimenti (xhur)                        | 8.6                               | 8.0                               |
| CI ta' 95%   | 7.8, 9.6                          | 7.2, 8.6                          |
| Proporzjon ta' periklu stratifikat <sup>†</sup> (CI ta' 95%) | 0.85 (0.73, 0.99)                 |                                   |
| OS ta' 12-il xahar (%)**                                     | 39.2%                             | 32.4%                             |
| <b><i>Punti finali sekondarji u esploratorji</i></b>         |                                   |                                   |
| <b><i>PFS stmata mill-investigatur (RECIST v1.1)</i></b>     |                                   |                                   |
| 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)                 |                                   |
| <b><i>ORR stmata mill-investigatur (RECIST v1.1)</i></b>     | <b>n = 462</b>                    | <b>n = 461</b>                    |
| 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%)                       |
| <b><i>DOR stmata mill-investigatur (RECIST v1.1)</i></b>     | <b>n = 62</b>                     | <b>n = 62</b>                     |
| 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 ogġettiv; OS = sopravivenza globali; PFS = sopravivenza mingħajr progressjoni; RECIST = Kriterji ta' Evalwazzjoni tar-Rispons f' Tumuri Solidi v1.1.

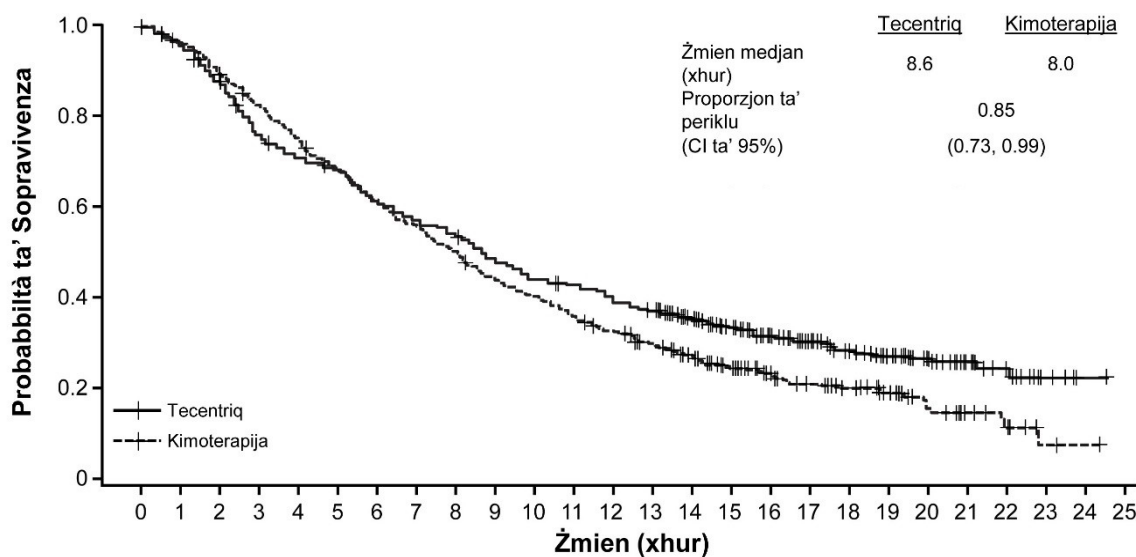
\* Analizi tal-OS fil-popolazzjoni tal-pazjenti kollha rreġistrati twettqet abbażi tat-test log-rank stratifikat u r-riżultat huwa pprovdut għal skopijiet deskrittivi biss ( $p = 0.0378$ ); skont il-ġerarkija tal-analizi speċifikata minn qabel, il-valur p għall-analizi tal-OS fil-popolazzjoni tal-pazjenti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

† Stratifikat skont il-kimoterapija (vinflunine vs. taxane), l-istat f'IC ( $< 5\%$  vs.  $\geq 5\%$ ), 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 għaddejnin 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 ghas-sopravivenza globali (IMvigor211)**



Nru ta' Pazjenti f'Riskju

|              |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |    |    |    |    |    |    |   |   |
|--------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|---|---|
| Tecentriq    | 467 | 443 | 405 | 348 | 327 | 309 | 280 | 259 | 245 | 218 | 201 | 192 | 177 | 166 | 138 | 113 | 90 | 76 | 59 | 47 | 34 | 20 | 13 | 5 | 1 |
| Kimoterapija | 464 | 428 | 397 | 364 | 330 | 299 | 268 | 244 | 219 | 191 | 175 | 156 | 140 | 126 | 99  | 78  | 60 | 49 | 42 | 30 | 17 | 11 | 7  | 2 | 1 |

*IMvigor210 (GO29293): Prova bi grupp wiehed f'pazjenti b'karċinoma tal-epitelju tal-apparat urinarju li ma kinux ittrattati fil-passat li mhumiex eligibbli 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 wiehed, internazzjonali, b'żewġ koorti u bi grupp wiehed, IMvigor210, twettqet f'pazjenti b'UC avvanzata lokalment jew metastatika (magħrufa ukoll bħala kanċer tal-epitelju tal-apparat urinarju u tal-bużżeġa 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 eligibbli 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 rċewew mill-inqas kors wiehed 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'  $\geq 2$  u metastasi fil-vixxri), 66 pazjent (56%) b'fattur ta' riskju Bajorin wiehed 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-analizi primarja twettqet meta l-pazjenti kollha kellhom mill-inqas 24 ġimġha ta' segwitu. It-tul medjan tat-trattament kien ta' 15.0-il ġimġha 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 ntlahaqx. 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'  $\geq 5\%$ , 18.8% (CI ta' 95%: 10.9, 29.0) f'pazjenti b'espressjoni ta' PD-L1 ta'  $\geq 1\%$ , u 19.3% (CI ta' 95%: 12.7, 27.6) għall-pazjenti kollha rreġistrati. It-tul medjan tar-rispons (DOR - *duration of response*) ma ntlahaq 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'  $\geq 5\%$  u  $\geq 1\%$ ) u fil-pazjenti kollha rreġistrati kienet ta' 10.6 xhur.

Twettqet analizi 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 ntlahaq 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' $\geq 5\%$ f'IC | Espressjoni ta' PD-L1 ta' $\geq 1\%$ f'IC | II-Pazjenti Kollha Rreġistrati |
|---|---|---|--------------------------------|
| <b>ORR (stmeta minn IRF; RECIST v1.1)</b> | 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 (%)               | 4 (12.5%)                                 | 8 (10.0%)                                 | 11 (9.2%)                      |
| CI ta' 95%                                | (3.5, 29.0)                               | (4.4, 18.8)                               | (4.7, 15.9)                    |
| Nru ta' rispons parzjali (%)              | 5 (15.6%)                                 | 11 (13.8%)                                | 16 (13.4%)                     |
| CI ta' 95%                                | (5.3, 32.8)                               | (7.1, 23.3)                               | (7.9, 20.9)                    |
| <b>DOR (stmat minn IRF; RECIST v1.1)</b>  | 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)                  |
| <b>PFS (stmeta minn IRF; RECIST v1.1)</b> | 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)                 |
| <b>OS</b>                                 | 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' analizi 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-analizi 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'  $\geq 5\%$  (pazjenti li huma inkluzi fl-indikazzjoni terapewtika).

F'Koorti 2, il-punti finali koprimarji tal-effikaċja kienu ORR ikkonfermata kif stmeta minn IRF permezz ta' RECIST v1.1 u ORR stmeta 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 ġimġhat sat-telf tal-benefiċċju kliniku. L-analizi primarja ta' Koorti 2

twettqet meta l-pazjenti kollha kellhom mill-inqas 24 ġimġha 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'  $\geq 5\%$ , 19.3% (CI ta' 95%: 14.2, 25.4) f'pazjenti b'espressjoni ta' PD-L1 ta'  $\geq 1\%$ , 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'  $\geq 5\%$ , 23.7% (CI ta' 95%: 18.1, 30.1) f'pazjenti b'espressjoni ta' PD-L1 ta'  $\geq 1\%$ , 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 ntlahaq fl-ebda sottogrupp b'espressjoni ta' PD-L1 jew fil-pazjenti kollha rreġistrati, madankollu ntlahaq 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'  $\geq 5\%$ , 9.0 xhur (CI ta' 95%: 7.1, 11.1) f'pazjenti b'espressjoni ta' PD-L1 ta'  $\geq 1\%$ , u 7.9 xhur (CI ta' 95%: 6.7, 9.3) fil-pazjenti kollha rreġistrati.

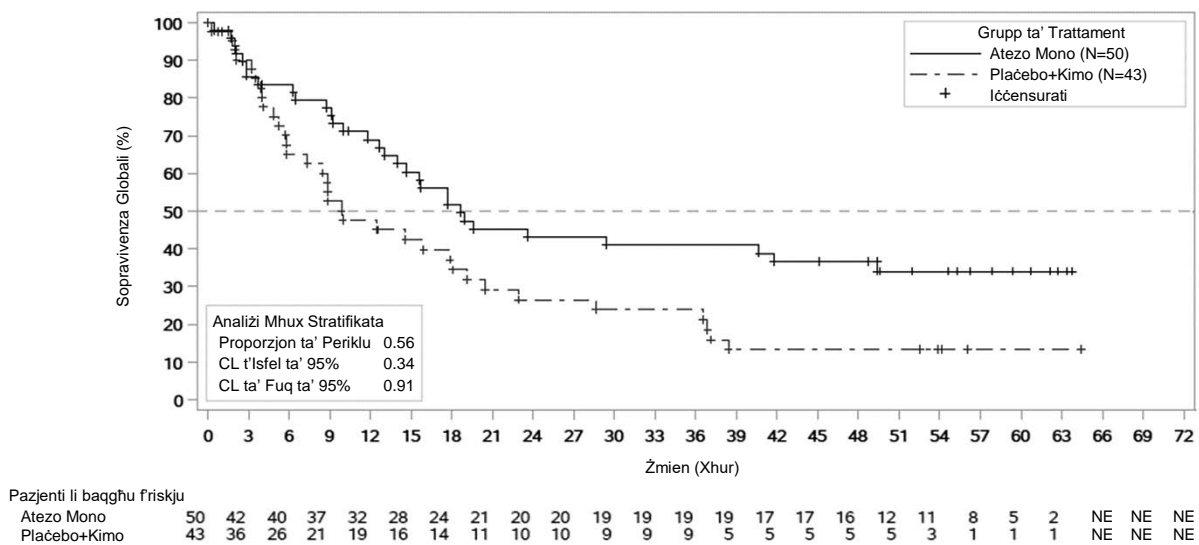
*IMvigor130 (WO30070): Studju ta' fażi III ta' atezolizumab bħala monoterapija u flimkien ma' kimoterapija bbażata fuq il-platinum f'pazjenti b'karċinoma avvanzata lokalment jew metastatika tal-epitelju tal-apparat urinarju mhux ittrattata*

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 jiehdu 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 eligibbli għal cisplatin skont il-kriterji ta' Galsky u kellhom tumuri b'espressjoni għolja ta' PD-L1 ( $\geq 5\%$  taċ-ċelluli immuni li jiehdu 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 ghal Cisplatin li t-tumuri tagħhom għandhom PD-L1 għoli (Grupp B vs. Grupp C)**



### 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 imneħhi b'kirurgija wara kimoterapija bbażata fuq cisplatin*

Studju ta' fażi III, open-label, b'aktar minn ċentru wiehed 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  $\geq 4$  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'  $\geq 5$  ċm; jew tumuri ta' kwalunkwe daqs li huma akkumpanjati minn status N1 jew N2; jew tumuri li jinvađu strutturi toraċiċi (jinvađu 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-dem, it-trakea, in-nerv rikorrenti tal-laringi, 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 jinvađu l-medjastinu, il-qalb, il-kanali l-kbar tad-dem, it-trakea, in-nerv rikorrenti tal-laringi, l-esofagu, il-korp vertebrali, il-karina jew bi glandola/i separata/i tat-tumur f'lobu ipsilaterali differenti.

Total ta' 1,280 pazjent irregistrati kellhom tneħħija b'kirurgija 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)**

|  |   |
|--|---|
| <b>Kimoterapija awżiljarja bbażata fuq cisplatin:</b><br>Cisplatin 75 mg/m <sup>2</sup> ġol-vini f' Jum 1 ta' kull ċiklu ta' 21 jum b'wiehed mill-korsijiet ta' trattament li ġejjin | Vinorelbine 30 mg/m <sup>2</sup> ġol-vini, Jiem 1 u 8           |
|  | Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> ġol-vini, Jum 1                  |
|  | Gemcitabine 1250 mg/m <sup>2</sup> ġol-vini, Jiem 1 u 8         |
|  | Pemetrexed 500 mg/m <sup>2</sup> ġol-vini, Jum 1 (mhux skwamuż) |

Wara t-tlestija tal-kimoterapija bbażata fuq cisplatin (sa erba' ċikli), total ta' 1005 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 inġhata bhala doża fissa ta' 1200 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-istologija, u l-espressjoni ta' PD-L1.

Il-pazjenti kienu esklużi jekk kellhom storja ta' mard awtoimmuni; għoti ta' vaċċin haġ u attenwat fi żmien 28 jum qabel ir-randomisation; għoti ta' sustanzi immunostimuladorji sistemici fi żmien 4 ġimgħat jew medikazzjonijiet immunosoppressivi sistemici fi żmien ġimgħatejn 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  $f \geq 1\%$  u  $f \geq 50\%$  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 bhala ż-żmien mid-data tar-randomisation sad-data ta' meta sehħet kwalunkwe waħda minn dawn li ġejjin: l-ewwel rikorrenza ddokumentata tal-marda, NSCLC primarju ġdid, jew mewt minħabba kwalunkwe kawża, skont liema sehħet l-ewwel. L-għan primarju tal-effikaċja kien li tiġi evalwata DFS fil-popolazzjoni ta' pazjenti bi stadju II – IIIA b'PD-L1  $f \geq 1\%$  TC. L-għanijiet sekondarji ewlenin tal-effikaċja kienu li tiġi evalwata DFS fil-popolazzjoni ta' pazjenti bi stadju II – IIIA b'PD-L1  $f \geq 50\%$  TC u sopravivenza globali (OS - *overall survival*) fil-popolazzjoni ITT.

Fiz-żmien tal-analiżi *interim* ta' DFS, l-istudju lahaq il-punt finali primarju tiegħu. Iż-żmien medjan ta' segwitu kien ta' madwar 32 xahar. Fl-analiżi ta' pazjenti bi stadju II – IIIA b'PD-L1  $f \geq 50\%$  TC, mingħajr mutazzjonijiet ta' EGFR jew arrangamenti mill-ġdid ta' ALK (n = 209), ġie osservat titjib klinikament sinifikanti fid-DFS fil-grupp ta' atezolizumab meta mqabbel mal-grupp ta' BSC (Tabella 7). Id-data dwar OS ma kinitx matura fiz-żmien tal-analiżi *interim* ta' DFS b'madwar 16.3% tal-imwiet globali rappurtati fil-popolazzjoni ta' pazjenti bi stadju II – IIIA b'PD-L1  $f \geq 50\%$  TC, mingħajr mutazzjonijiet ta' EGFR jew arrangamenti mill-ġdid ta' ALK. Analiżi esploratorja ta' OS issuġġeriet tendenza favur atezolizumab fuq BSC, b'HR stratifikat ta' 0.39 (CI ta' 95%: 0.18, 0.82)  $f$  din il-popolazzjoni ta' pazjenti.

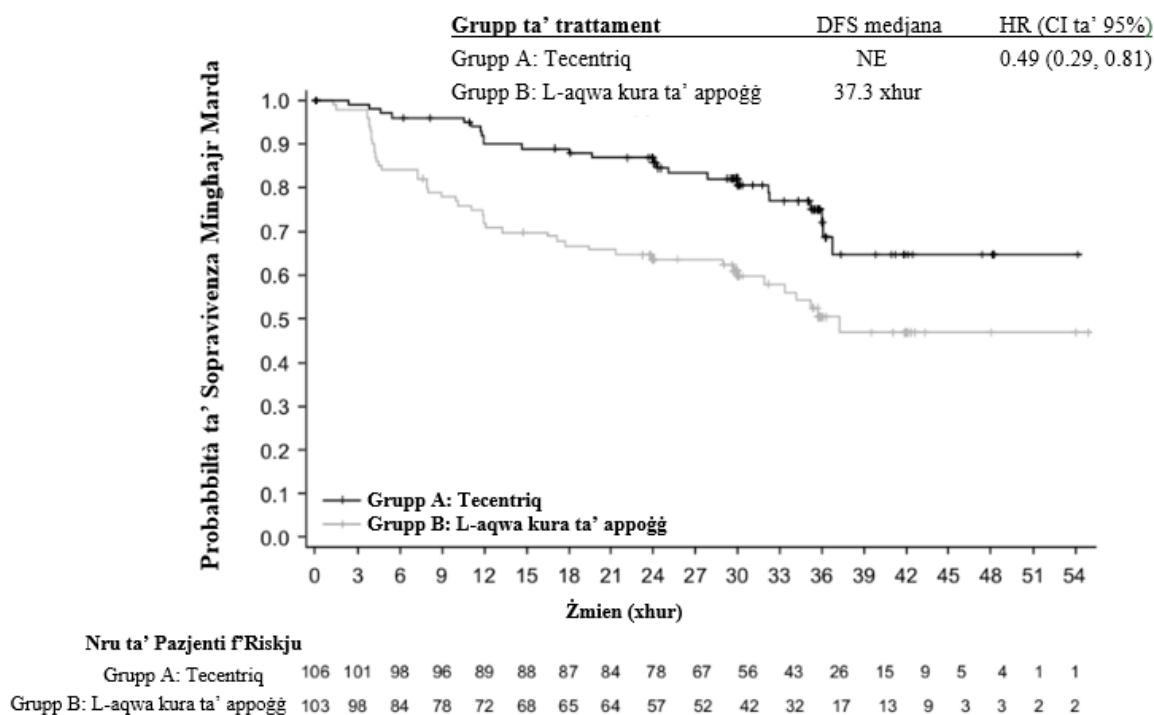
Ir-riżultati ewlenin tal-effikaċja għall-popolazzjoni ta' pazjenti bi stadju II – IIIA b'PD-L1  $f \geq 50\%$  TC, mingħajr mutazzjonijiet ta' EGFR jew arrangamenti mill-ġdid ta' ALK, huma miġbura fil-qosor fit-Tabella 7. Il-kurva Kaplan-Meier għal DFS hija ppreżentata fil-Figura 3.

**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 arrangamenti mill-ġdid ta' ALK (IMpower010)**

| Punt finali tal-effikaċja                       | Grupp A<br>(Atezolizumab) | Grupp B<br>(L-aqwa kura ta' appoġġ) |
|---|---------------------------|-------------------------------------|
| <i>DFS stmata mill-investigatur</i>             | n = 106                   | n = 103                             |
| Nru ta' avvenimenti (%)                         | 24 (22.6%)                | 45 (43.7%)                          |
| Tul medjan ta' DFS (xhur)                       | NE                        | 37.3                                |
| CI ta' 95%                                      | NE, NE                    | 30.1, NE                            |
| Proporzjon ta' periklu stratifikat (CI ta' 95%) | 0.49 (0.29, 0.81)         |                                     |
| Rata ta' DFS ta' 3 snin (%)                     | 75.1                      | 50.4                                |

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

**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 arrangamenti mill-ġdid ta' ALK (IMpower010)**



It-titjib osservat fid-DFS fil-grupp ta' atezolizumab meta mqabbel mal-grupp ta' BSC intwera b' mod konsistenti fil-maġġoranza tas-sottogrupperi speċifikati minn qabel fil-popolazzjoni ta' pazjenti bi stadju II – IIIA b'PD-L1 f'≥ 50% TC, mingħajr mutazzjonijiet ta' EGFR jew arrangamenti mill-ġdid ta' ALK, inkluż kemm f'pazjenti b'NSCLC mhux skwamuż (HR mhux stratifikat ta' 0.35, CI ta' 95%: 0.18, 0.69; DFS medjana NE vs. 35.7 xhur) kif ukoll f'pazjenti b'NSCLC skwamuż (HR mhux stratifikat ta' 0.60, CI ta' 95%: 0.29, 1.26; DFS medjana 36.7 vs. NE xhur).

## Trattament tal-ewwel għażla ta' NSCLC metastatiku

*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 haġ u attenwat fi żmien 28 jum qabel ir-*randomisation*, għoti ta' sustanzi immunostimulatorji sistemici fi żmien 4 ġimgħat jew prodott mediċinali immunosoppressiv sistemiku fi żmien ġimgħatejn qabel ir-*randomisation*, metastasi fis-CNS attiva jew mhux ittrattata, infiltrazzjoni ċara tat-tumur fil-kanali l-kbar tad-demem toraċiċi jew kavittazzjoni 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-sottogrupperi b'espressjoni ta' PD-L1 għall-analiżi deskritti hawn taħt.

Ġew irregiistrati total ta' 1 202 pazjent u kienu randomised (1:1:1) biex jirċievu wieħed mill-korsijiet ta' trattament deskritti fit-Tabella 8. *Randomisation* giet 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                   | Atezolizumab <sup>a</sup> (1 200 mg) + paclitaxel (200 mg/m <sup>2</sup> ) <sup>b,c</sup> + carboplatin <sup>c</sup> (AUC 6)  | Atezolizumab <sup>a</sup> (1 200 mg)  |
| B                   | Atezolizumab <sup>a</sup> (1 200 mg) + bevacizumab <sup>d</sup> (15 mg/kg bw) + paclitaxel (200 mg/m <sup>2</sup> ) <sup>b,c</sup> + carboplatin <sup>c</sup> (AUC 6) | Atezolizumab <sup>a</sup> (1 200 mg) + bevacizumab <sup>d</sup> (15 mg/kg bw) |
| C                   | Bevacizumab <sup>d</sup> (15 mg/kg bw) + paclitaxel (200 mg/m <sup>2</sup> ) <sup>b,c</sup> + carboplatin <sup>c</sup> (AUC 6)  | Bevacizumab <sup>d</sup> (15 mg/kg bw)  |

<sup>a</sup> Atezolizumab jingħata sat-telf tal-benefiċċju kliniku kif stmat mill-investigatur

<sup>b</sup> Id-doża tal-bidu ta' paclitaxel għal pazjenti ta' razza/etniċità Asjatika kienet ta' 175 mg/m<sup>2</sup> minħabba livell globali oghla ta' tossiċitajiet ematoloġiċi f'pazjenti minn pajjiżi Asjatiċi meta mqabbla ma' dawk minn pajjiżi mhux Asjatiċi

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

<sup>d</sup> Bevacizumab jingħata sa marda progressiva jew tossiċità mhux aċċettabbli

Il-karatteristiċi demografici u tal-marda fil-linja bażi tal-popolazzjoni tal-istudju kienu bbilanċjati tajjeb bejn il-grupperi 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 arrangamenti 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'  $\geq 1\%$  TC jew  $\geq 1\%$  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, inkluzi pazjenti b'mutazzjonijiet ta' EGFR jew arrangamenti 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).

Fiz-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 migbura fil-qosor fit-Tabelli 9 u 10. Il-kurva Kaplan-Meier għal OS fil-popolazzjoni ITT hija pprezentata fil-Figura 4. Il-Figura 5 tiġbor fil-qosor ir-riżultati ta' OS fis-sottogruppi ITT u PD-L1. Riżultati aġġornati tal-PFS huma pprezentati wkoll fil-Figuri 6 u 7.

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

| <b>Punt finali tal-effikaċja</b>   | <b>Grupp A<br/>(Atezolizumab +<br/>Paclitaxel +<br/>Carboplatin)</b> | <b>Grupp B<br/>(Atezolizumab +<br/>Bevacizumab +<br/>Paclitaxel +<br/>Carboplatin)</b> | <b>Grupp C<br/>(Bevacizumab<br/>+ Paclitaxel +<br/>Carboplatin)</b> |
|--|--|--|---|
| <b>Punti Finali Sekondarji<sup>#</sup></b>   |  |  |   |
| <b><i>PFS stmata mill-investigatur (RECIST v1.1)*</i></b>                              | 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 <sup>‡^</sup> (CI ta' 95%)                          | 0.91 (0.78, 1.06)  | 0.59 (0.50, 0.69)  | ---   |
| valur p <sup>1,2</sup>   | 0.2194   | < 0.0001   |   |
| PFS ta' 12-il xhur (%)   | 24   | 38   | 20  |
| <b><i>Analiżi interim ta' OS*</i></b>  | n = 402  | n = 400  | n = 400   |
| Nru ta' mwiet (%)  | 206 (51.2%)  | 192 (48.0%)  | 230 (57.5%)   |
| Żmien medjan għall-avveniment (xhur)   | 19.5   | 19.8   | 14.9  |
| CI ta' 95%   | (16.3, 21.3)   | (17.4, 24.2)   | (13.4, 17.1)  |
| Proporzjon ta' periklu stratifikat <sup>‡^</sup> (CI ta' 95%)                          | 0.85 (0.71, 1.03)  | 0.76 (0.63, 0.93)  | ---   |
| valur p <sup>1,2</sup>   | 0.0983   | 0.006  |   |
| OS ta' 6 xhur (%)  | 84   | 85   | 81  |
| OS ta' 12-il xhur (%)  | 66   | 68   | 61  |
| <b><i>L-Aqwa Rispons Globali stmat mill-investigatur<sup>3*</sup> (RECIST 1.1)</i></b> | 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%)   |
| <b><i>DOR stmat mill-investigatur* (RECIST v1.1)</i></b>                               | 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)  |

<sup>#</sup> 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-eskluzjoni tal-pazjenti b' mutazzjonijiet ta' EGFR jew arrangamenti mill-ġdid ta' ALK.

<sup>1</sup> Ibbażat fuq test log-rank stratifikat

<sup>2</sup> Għal skopijiet ta' informazzjoni; fil-popolazzjoni ITT, tqabbel 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

<sup>3</sup> L-aqwa rispons globali għal rispons shih u rispons parzjali

<sup>‡</sup> Stratifikat skont is-sess, il-preżenza ta' metastasi fil-fwied u l-espressjoni ta' PD-L1 tat-tumur fuq TC u IC

<sup>^</sup> Il-Grupp C huwa l-grupp ta' paragon għall-proporzjonijiet ta' periklu kollha

\*Analiżi aġġornata ta' PFS u analiżi *interim* ta' OS fiz-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<br>(Atezolizumab + Paclitaxel + Carboplatin) | Grupp B<br>(Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin) |
|---|--|--|
| <b>PFS stmata mill-investigatur (RECIST v1.1)*</b>                                      | 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 <sup>‡^</sup> (CI ta' 95%)<br>valur p <sup>1,2</sup> |  | 0.67 (0.57, 0.79)<br>< 0.0001                                      |
| <b>Analizi interim ta' OS*</b>  | n = 402  | n = 400  |
| Nru ta' mwiet (%)   | 206 (51.2%)  | 192 (48.0%)  |
| Žmien medjan għall-avvenimenti (xhur)   | 19.5   | 19.8   |
| CI ta' 95%  | (16.3, 21.3)   | (17.4, 24.2)   |
| Proporzjon ta' periklu stratifikat <sup>‡^</sup> (CI ta' 95%)<br>valur p <sup>1,2</sup> |  | 0.90 (0.74, 1.10)<br>0.3000  |

<sup>1</sup> Ibbażat fuq test log-rank stratifikat

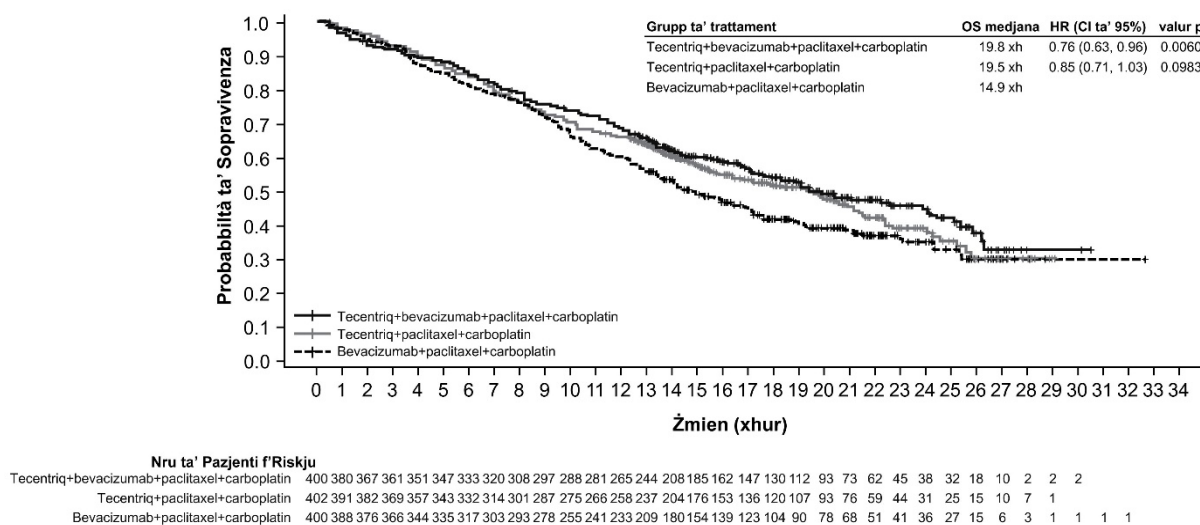
<sup>2</sup> Għal skopijiet ta' informazzjoni; fil-popolazzjoni ITT, tqabbil bejn il-Grupp A u l-Grupp B ma kienx inkluz fil-ġerarkija tal-analizi speċifikata minn qabel

<sup>‡</sup> Stratifikat skont is-sess, il-preżenza ta' metastasi fil-fwied u l-espressjoni ta' PD-L1 fuq TC u IC

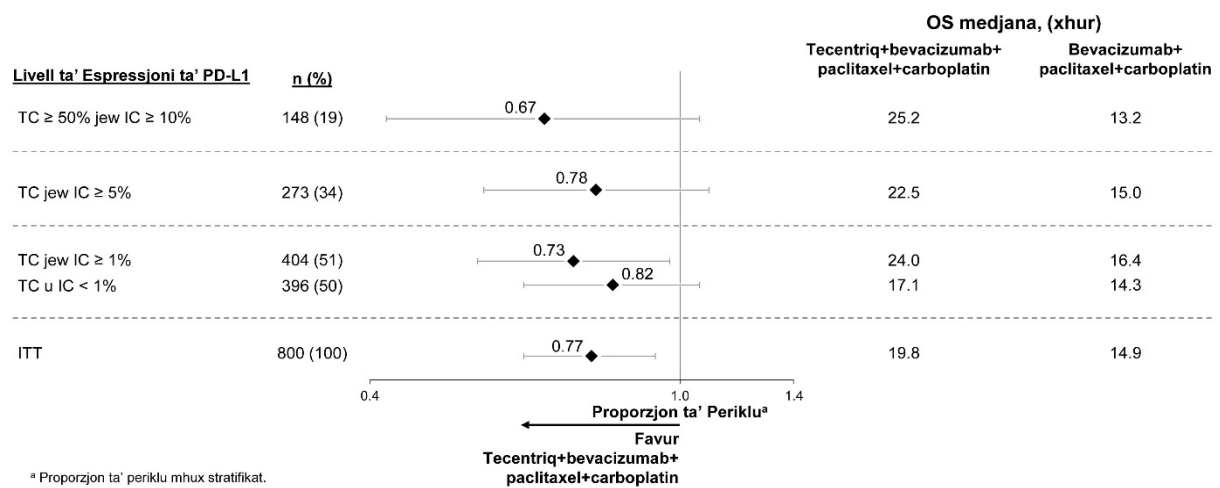
\* Analizi aġġornata ta' PFS u analizi interim ta' OS fiż-żmien tal-waqfien kliniku fit-22 ta' Jannar 2018

<sup>^</sup> Il-Grupp A huwa l-grupp ta' paragon għall-proporzjonijiet ta' periklu kollha

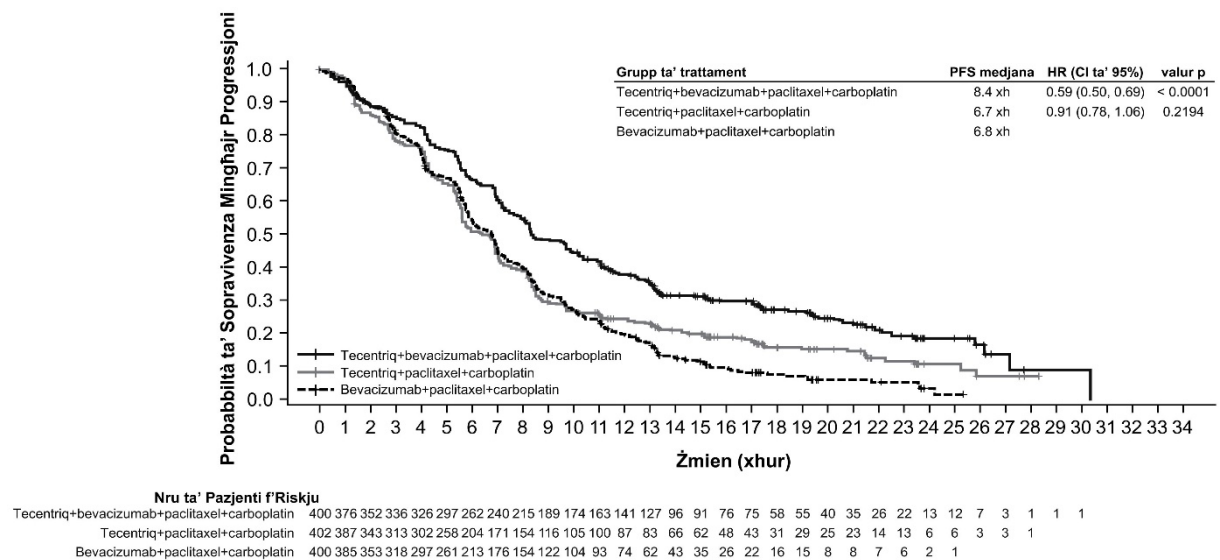
**Figura 4: Kurva Kaplan-Meier għal sopravivenza globali fil-popolazzjoni ITT (IMpower150)**



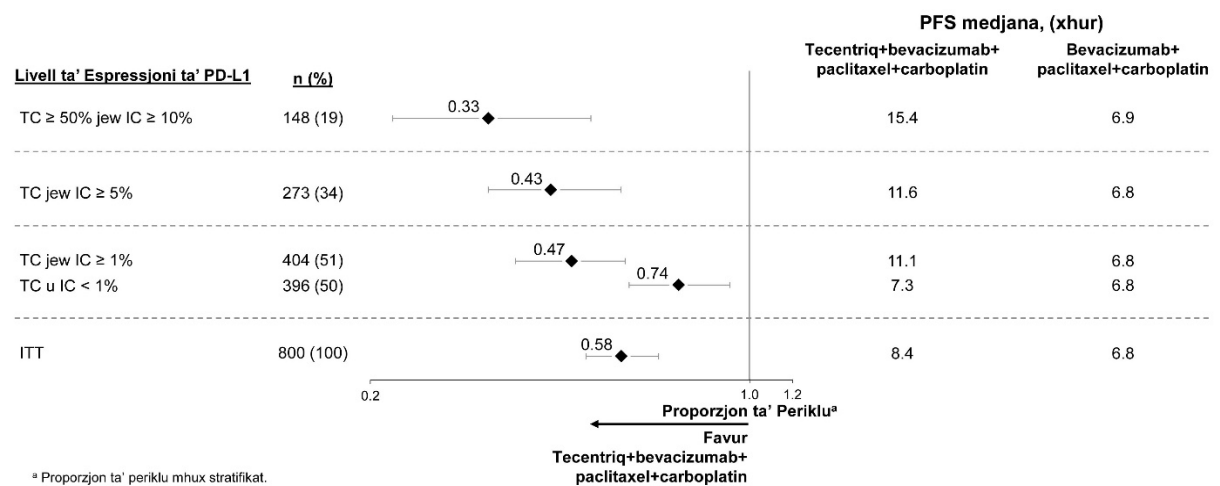
**Figura 5: Forest plot tas-sopravivenza globali skont l-espressjoni ta' PD-L1 fil-popolazzjoni ITT, Grupp B vs. C (IMpower150)**



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



**Figura 7: Forest plot ta' sopravivenza minghajt 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 arrangamenti mill-ġdid ta' ALK (proporzjon ta' periklu [HR - *hazard ratio*] ta' 0.54, CI ta' 95%: 0.29, 1.03; OS medjana mhux milhuqa 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 arrangamenti 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 arrangamenti 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 Kongunt għall-Kanċer (AJCC - *American Joint Committee on Cancer*). Il-pazjenti kienu esklużi jekk kellhom passat ta' mard awtoimmuni, għoti ta' vaċċin haġ u attenwat fi żmien 28 jum qabel ir-*randomisation*, għoti ta' sustanzi immunostimulatorji fi żmien 4 ġimghat jew prodotti mediċinali immunosoppressivi sistemici 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 ġimghat 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 ġimghat għall-ewwel 48 ġimgha wara ċ-Ċiklu 1, u mbagħad kull 9 ġimghat 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 taht.

Il-pazjenti, inklużi dawk b' mutazzjonijiet ta' EGFR jew arrangamenti mill-ġdid ta' ALK, ġew irreġistrati u ġew *randomised* fi proporzjon ta' 2:1 biex jirċievu wiehed mill-korsijiet ta' trattament deskritti fit-Tabella 11. *Randomisation* giet 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)**

| <b>Kors ta' Trattament</b> | <b>Induzzjoni (Erba' jew sitt ċikli ta' 21 jum)</b>  | <b>Manteniment (ċikli ta' 21 jum)</b> |
|----------------------------|--|---------------------------------------|
| A                          | Atezolizumab (1 200 mg) <sup>a</sup> + nab-paclitaxel (100 mg/m <sup>2</sup> ) <sup>b,c</sup> + carboplatin (AUC 6) <sup>c</sup> | Atezolizumab (1 200 mg) <sup>a</sup>  |
| B                          | Nab-paclitaxel (100 mg/m <sup>2</sup> ) <sup>b,c</sup> + carboplatin (AUC 6) <sup>c</sup>  | L-aqwa kura ta' appoġġ jew pemetrexed |

<sup>a</sup> Atezolizumab jingħata sat-telf tal-benefiċċju kliniku kif evalwat mill-investigatur

<sup>b</sup> Nab-paclitaxel jingħata fil-jiem 1, 8, u 15 ta' kull ċiklu

<sup>c</sup> Nab-paclitaxel u carboplatin jingħataw sat-tlestija ta' 4-6 ċikli, jew sa marda progressiva jew tossiċità mhux aċċettabbli skont liema ssehh l-ewwel

Il-karatteristiċi demografici u tal-marda fil-linja bażi tal-popolazzjoni tal-istudju ddefinita bhala ITT-WT (n=679) kienu bbilancjati 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 arrangamenti mill-ġdid ta' ALK, iddefiniti bhala 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 hamsin fil-mija tal-pazjenti fil-grupp ta' nab-paclitaxel u carboplatin irċevew kwalunkwe immunoterapija kontra l-kanċer wara progressjoni tal-marda, li tinkludi atezolizumab bhala 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 għaž-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)**

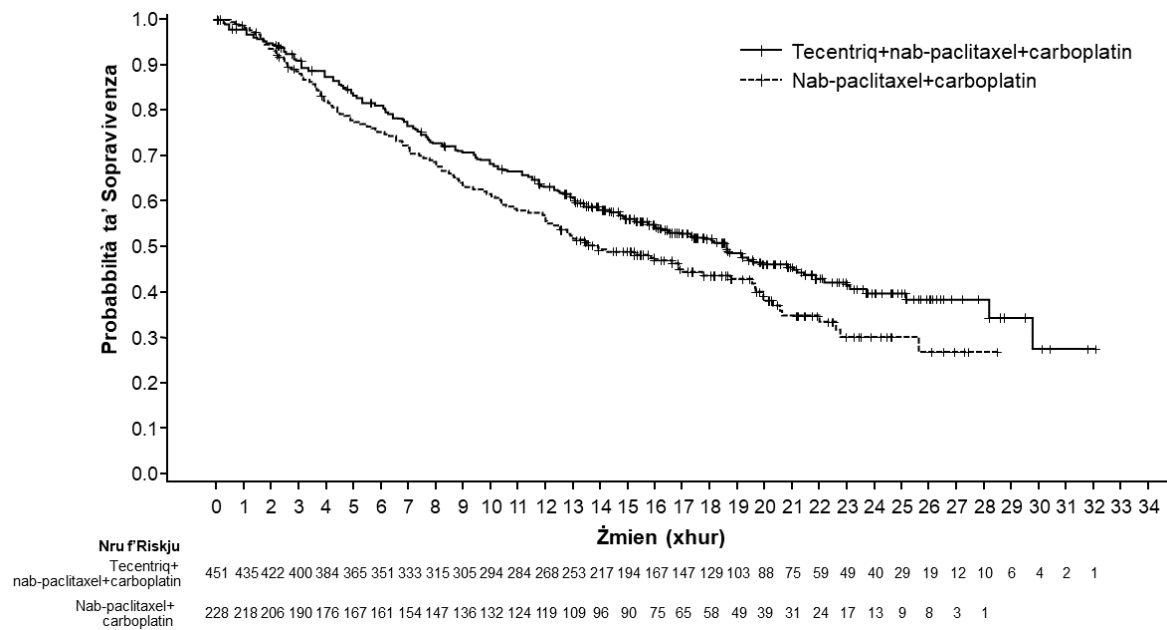
| <b>Punti finali tal-effikaċja</b>                                       | <b>Grupp A<br/>Atezolizumab +<br/>nab-paclitaxel +<br/>carboplatin</b> | <b>Grupp B<br/>Nab-paclitaxel +<br/>carboplatin</b> |
|---|--|---|
| <b>Punti finali koprimarji</b>  |  |   |
| <b>OS</b>   | n=451  | n=228   |
| Nru ta' mwiet (%)   | 226 (50.1%)  | 131 (57.5%)   |
| Žmien medjan għall-avvenimenti (xhur)                                   | 18.6   | 13.9  |
| CI ta' 95%  | (16.0, 21.2)   | (12.0, 18.7)  |
| Proporzjon ta' periklu stratifikat <sup>‡</sup> (CI ta' 95%)            | 0.79 (0.64, 0.98)  |   |
| valur p   | 0.033  |   |
| OS ta' 12-il xahar (%)  | 63   | 56  |
| <b>PFS stmata mill-investigatur (RECIST v1.1)</b>                       |  |   |
|   | 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 <sup>‡</sup> (CI ta' 95%)            | 0.64 (0.54, 0.77)  |   |
| valur p   | < 0.0001   |   |
| PFS ta' 12-il xahar (%)   | 29%  | 14%   |
| <b>Punti finali ohra</b>  |  |   |
| <b>ORR stmata mill-investigatur (RECIST v1.1)<sup>^</sup></b>           |  |   |
|   | 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%)  |
| <b>DOR ikkonfermat stmat mill-investigatur (RECIST 1.1)<sup>^</sup></b> |  |   |
|   | n=220  | n=72  |
| Medjan f' xhur  | 8.4  | 6.1   |
| CI ta' 95%  | (6.9, 11.8)  | (5.5, 7.9)  |

<sup>‡</sup> Stratifikat skont is-sess u l-espressjoni ta' PD-L1 fuq TC u IC

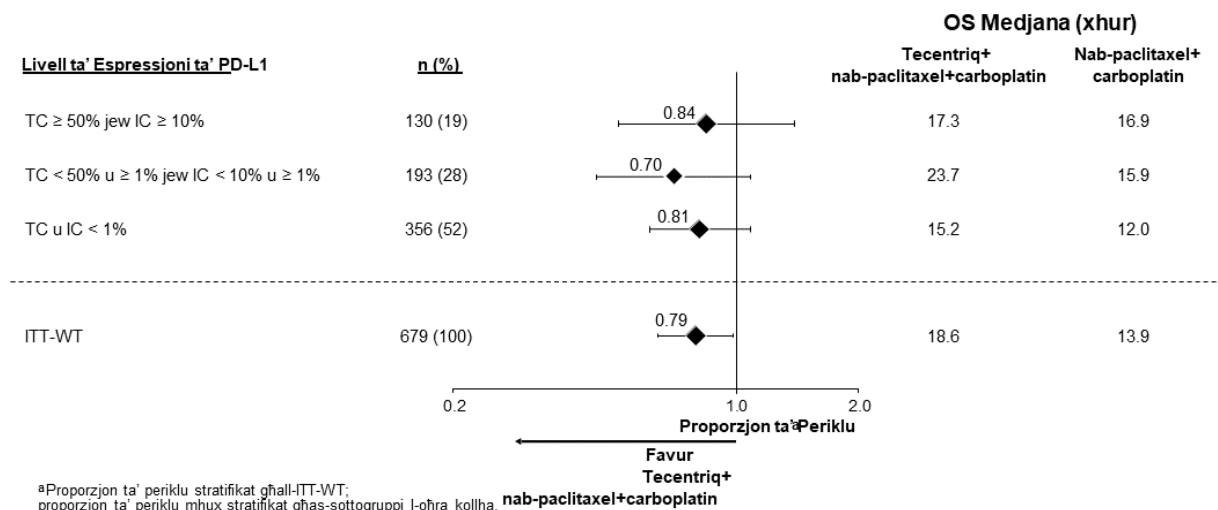
<sup>^</sup> ORR u DOR ikkonfermati huma punti finali esploratorji

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)

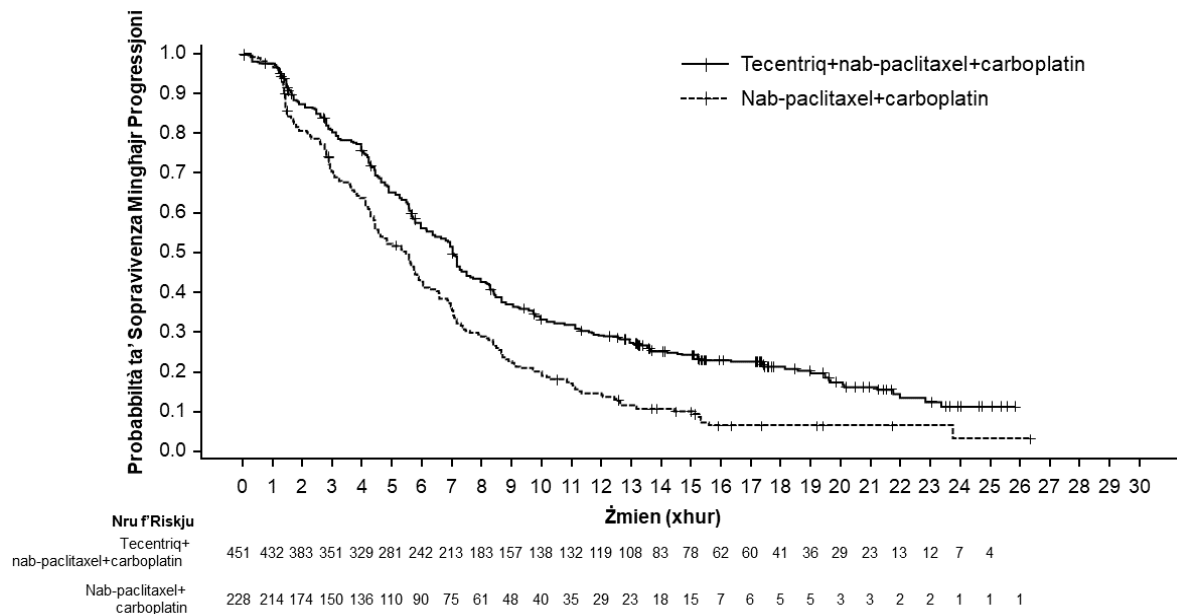
**Figura 8: Kurvi Kaplan-Meier ghas-sopravivenza globali (IMpower130)**



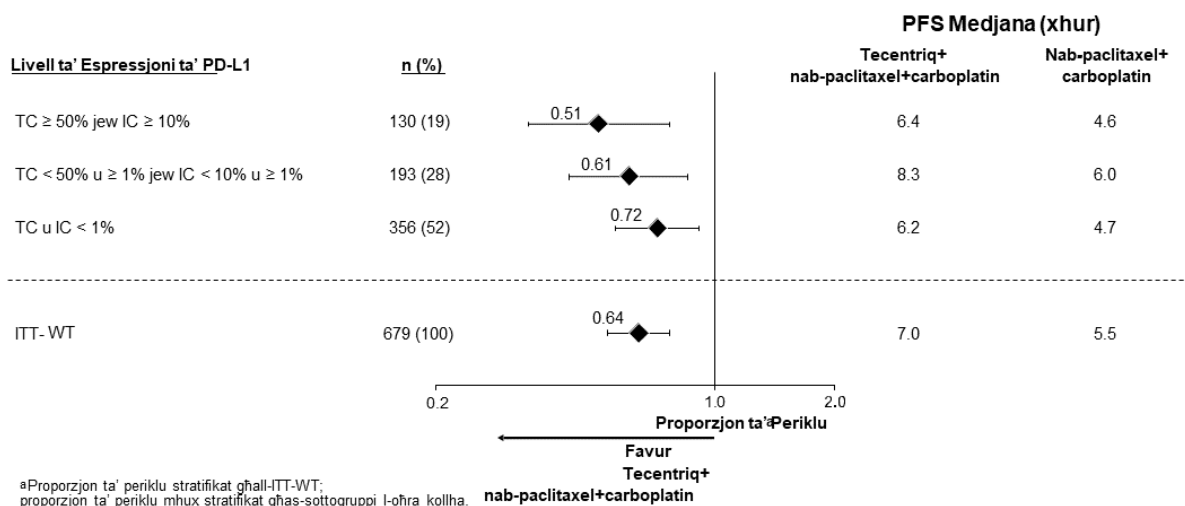
**Figura 9: Forest plot ta' sopravivenza globali skont l-espressjoni ta' PD-L1 (IMpower130)**



**Figura 10: Kurvi Kaplan-Meier ghas-sopravivenza minghajr progressjoni (IMpower130)**



**Figura 11: Forest plot ta' sopravivenza minghajr progressjoni skont l-espressjoni ta' PD-L1 (IMpower130)**



*IMpower110 (GO29431): Prova randomised ta' fazi III f' pazjenti b' NSCLC metastatiku li ma nghatawx kimoterapija fil-passat*

Studju ta' fazi III, open-label, b' aktar minn centru wiehed u randomised, IMpower110, twettaq biex jiġu evalwati l-effikaċja u s-sigurtà ta' atezolizumab f' pazjenti b' NSCLC metastatiku li ma nghatawx kimoterapija fil-passat. Il-pazjenti kellhom espressjoni ta' PD-L1 f'  $\geq 1\%$  TC ( $\geq 1\%$  taċ-ċelluli tat-tumur imtebbgħa b' PD-L1) jew f'  $\geq 1\%$  IC (ċelluli immuni li jinfiltraw it-tumur imtebbgħa b' PD-L1 li jkopru  $\geq 1\%$  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-istologija, u l-espressjoni ta' PD-L1 tat-tumur fuq TC u IC.

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

| <b>Kors ta' trattament</b> | <b>Induzzjoni (Erba' jew Sitt ċikli ta' 21 jum)</b>   | <b>Manteniment (ċikli ta' 21 jum)</b>              |
|----------------------------|---|--|
| B (Mhux skwamuż)           | Cisplatin <sup>a</sup> (75 mg/m <sup>2</sup> ) + pemetrexed <sup>a</sup> (500 mg/m <sup>2</sup> ) JEW carboplatin <sup>a</sup> (AUC 6) + pemetrexed <sup>a</sup> (500 mg/m <sup>2</sup> )           | Pemetrexed <sup>b,d</sup> (500 mg/m <sup>2</sup> ) |
| B (Skwamuż)                | Cisplatin <sup>a</sup> (75 mg/m <sup>2</sup> ) + gemcitabine <sup>a,c</sup> (1 250 mg/m <sup>2</sup> ) JEW carboplatin <sup>a</sup> (AUC 5) + gemcitabine <sup>a,c</sup> (1 000 mg/m <sup>2</sup> ) | L-aqwa kura ta' appoġġ <sup>d</sup>                |

<sup>a</sup> Cisplatin, carboplatin, pemetrexed u gemcitabine jinghataw sat-tlestija ta' 4 jew 6 ċikli, jew sa marda progressiva, jew sa tossiċità mhux aċċettabbli

<sup>b</sup> Pemetrexed jinghata bhala kors ta' manteniment kull 21 jum sa marda progressiva jew sa tossiċità mhux aċċettabbli

<sup>c</sup> Gemcitabine jinghata fil-jiem 1 u 8 ta' kull ċiklu

<sup>d</sup> 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' vacċin haj u attenwat fi żmien 28 jum qabel ir-randomisation, għoti ta' sustanzi immunostimolatorji sistemici fi żmien 4 ġimgħat jew prodotti mediċinali immunosoppressivi sistemici fi żmien ġimagħtejn qabel ir-randomisation, metastasi fis-CNS attiva jew mhux ittrattata. Twestqu 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'espresjoni ta' PD-L1  $f \geq 1\%$  TC jew  $\geq 1\%$  IC li ma kellhomx mutazzjonijiet ta' EGFR jew arrangamenti 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'espresjoni għolja ta' PD-L1 (PD-L1  $f \geq 50\%$  TC jew  $f \geq 10\%$  IC) li ma kellhomx mutazzjonijiet ta' EGFR jew arrangamenti 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*). Fiz-żmien tal-analiżi *interim* ta' OS, il-pazjenti b'espresjoni għolja ta' PD-L1 minbarra dawk b' mutazzjonijiet ta' EGFR jew arrangamenti 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'espresjoni għolja ta' PD-L1 kien ta' 15.7 xhur.

F'analizi 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'espresjoni għolja ta' PD-L1 huma pprezentati fil-Figuri 12 u 13. Proporzjon oġhla 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.

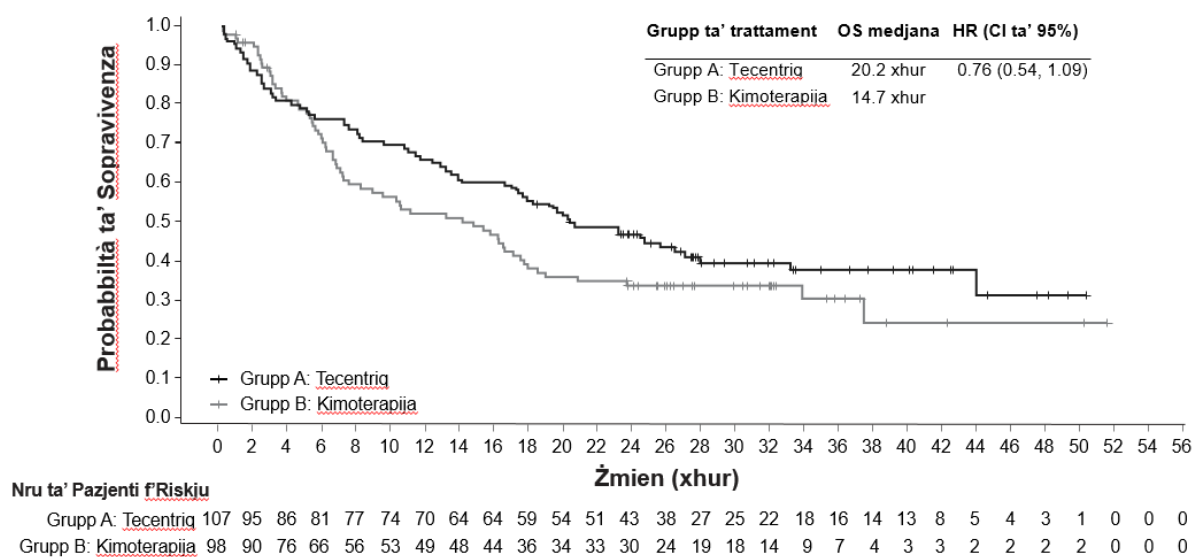
**Tabella 14: Sommarju tal-effikaċja f' pazjenti b' espressjoni gholja ta' PD-L1 ta'  $\geq 50\%$  TC jew  $\geq 10\%$  IC (IMpower110)**

| Punti finali tal-effikaċja                                   | Grupp A<br>(Atezolizumab) | Grupp B<br>(Kimoterapija) |
|--|---------------------------|---------------------------|
| <b>Punt finali primarju</b>                                  |                           |                           |
| <b>Sopravivenza globali</b>                                  | n = 107                   | n = 98                    |
| Nru ta' mwiet (%)  | 64 (59.8%)                | 64 (65.3%)                |
| Žmien medjan sal-avvenimenti (xhur)                          | 20.2                      | 14.7                      |
| CI ta' 95%   | (17.2, 27.9)              | (7.4, 17.7)               |
| Proporzjon ta' periklu stratifikat <sup>‡</sup> (CI ta' 95%) | 0.76 (0.54, 1.09)         |                           |
| OS ta' 12-il xahar (%)                                       | 66.1                      | 52.3                      |
| <b>Punti finali sekondarji</b>                               |                           |                           |
| <b>PFS stmata mill-investigatur (RECIST v1.1)</b>            | 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 <sup>‡</sup> (CI ta' 95%) | 0.59 (0.43, 0.81)         |                           |
| PFS ta' 12-il xahar (%)                                      | 39.2                      | 19.2                      |
| <b>ORR stmata mill-investigatur (RECIST 1.1)</b>             | 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%)                |
| <b>DOR stmat mill-investigatur (RECIST 1.1)</b>              | n = 43                    | n = 28                    |
| Medjan f' xhur   | 38.9                      | 8.3                       |
| CI ta' 95%   | (16.1, NE)                | (5.6, 11.0)               |

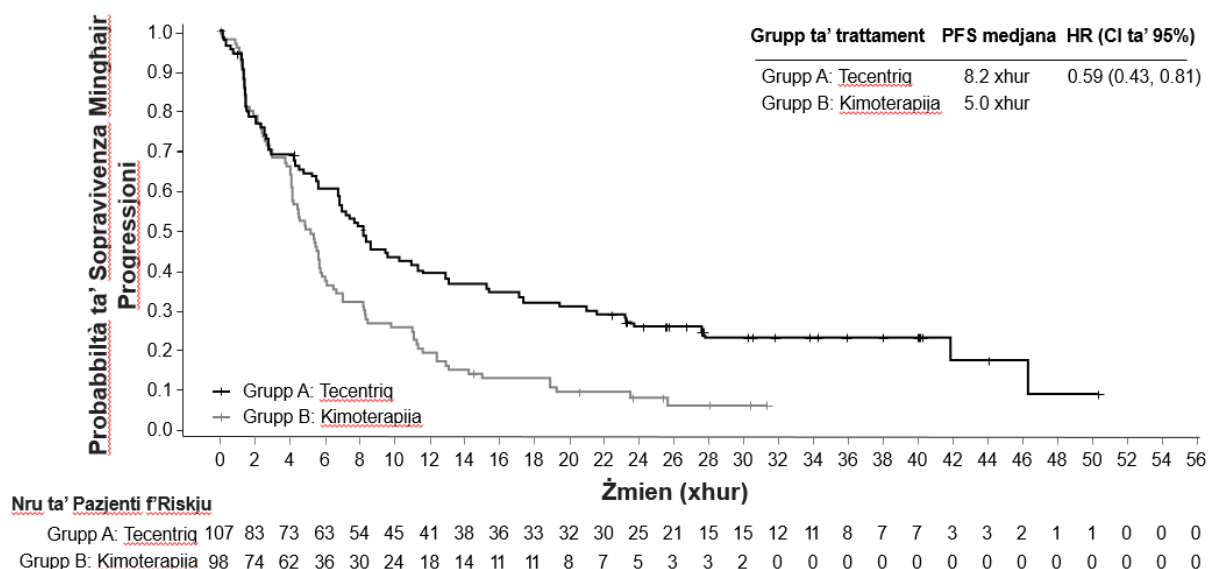
<sup>‡</sup> Stratifikat skont is-sess u l-istat ta' eżekuzzjoni ta' ECOG (0 vs. 1)

PFS = *progression-free survival* (sopravivenza minghajr 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 ghas-sopravivenza globali f' pazjenti b' espressjoni gholja ta' PD-L1 ta'  $\geq 50\%$  TC jew  $\geq 10\%$  IC (IMpower110)**



**Figura 13: Kurva Kaplan-Meier ghas-sopravivenza minghajr progressjoni f'pazjenti b'espressjoni gholja ta' PD-L1 ta'  $\geq 50\%$  TC jew  $\geq 10\%$  IC (IMpower110)**



It-titjib osservat fl-OS fil-grupp ta' atezolizumab meta mqabbel mal-grupp ta' kimoterapija ntwerwa b'mod konsistenti fis-sottogruppi kollha fil-pazjenti b'espressjoni gholja 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; I-OS medjana ma ntlahqitx vs. 15.3 xhur). Id-data għall-pazjenti b'età ta'  $\geq 75$  sena u l-pazjenti li qatt ma kienu jpejpu hija limitata wisq biex jinsiltu konklużjonijiet f'dawn is-sottogruppi.

#### Trattament tat-tieni għażla ta' NSCLC

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

Studju ta' fażi III, open-label, b'aktar minn ċentru wiehed, internazzjonali u randomised, OAK, twettaq biex jiġu evalwati l-effikaċja u s-sigurtà ta' atezolizumab imqabbla ma' docetaxel f'pazjenti b'NSCLC avanzat 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-kortikosteroidi fil-mohħ, għoti ta' vaċċin haġ u attenwat fi żmien 28 jum qabel ir-registrazzjoni, għoti ta' sustanzi immunostimolatorji sistemici fi żmien 4 ġimghat jew prodott mediċinali immunosoppressiv sistemiku fi żmien ġimagħtejn qabel ir-registrazzjoni. Valutazzjonijiet tat-tumur twettqu kull 6 ġimghat għall-ewwel 36 ġimgha, u kull 9 ġimghat 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-istologija. 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 ġimghat. Ma kienx permess tnaqqis fid-doża. Il-pazjenti kienu ttrattati sa telf tal-benefiċċju kliniku kif evalwat mill-investigatur. Docetaxel ingħata bħala 75 mg/m<sup>2</sup> 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 demografici 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 arrangamenti 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 sebghin 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 15. Kurvi Kaplan-Meier għal OS fil-popolazzjoni ITT huma pprezentati fil-Figura 14. Figura 15 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 15: Sommarju tal-effikaċja fil-popolazzjoni tal-analiżi primarja (il-pazjenti kollha rreġistrati)\* (OAK)**

| <b>Punt Finali tal-Effikaċja</b>                             | <b>Atezolizumab<br/>(n = 425)</b> | <b>Docetaxel<br/>(n = 425)</b> |
|--|-----------------------------------|--------------------------------|
| <b><i>Punt finali primarju tal-effikaċja</i></b>             |                                   |                                |
| <b><i>OS</i></b>   |                                   |                                |
| 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 stratifikat <sup>†</sup> (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%)                       |
| <b><i>Punti finali sekondarji</i></b>                        |                                   |                                |
| <b><i>PFS stmata mill-investigatur (RECIST v1.1)</i></b>     |                                   |                                |
| 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)                 |                                |
| <b><i>ORR stmata mill-investigatur (RECIST v1.1)</i></b>     |                                   |                                |
| Numru ta' persuni li rrispondew (%)                          | 58 (14%)                          | 57 (13%)                       |
| CI ta' 95%   | (10.5, 17.3)                      | (10.3, 17.0)                   |
| <b><i>DOR stmat mill-investigatur (RECIST v1.1)</i></b>      |                                   |                                |
|  | n = 58                            | n = 57                         |
| Medjan bhala 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 ogġettiv; OS = sopravivenza globali; PFS = sopravivenza mingħajr progressjoni; RECIST = Kriterji ta' Evalwazzjoni tar-Rispons f'Tumuri Solidi v1.1.

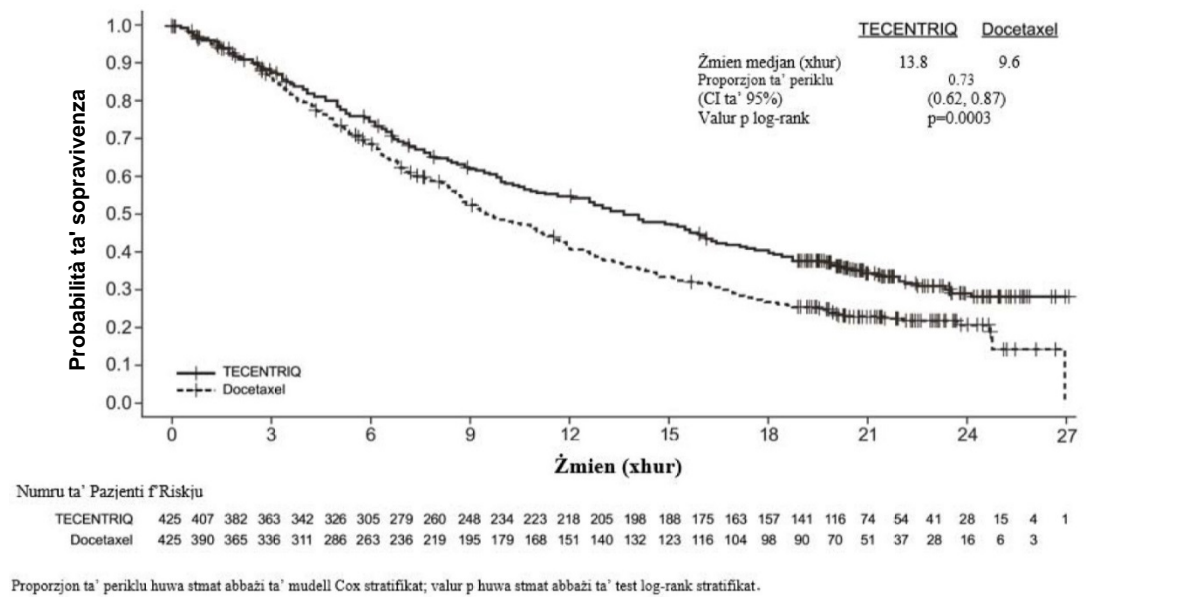
\* Il-popolazzjoni tal-analiżi primarja tikkonsisti mill-ewwel 850 pazjent randomised

† Stratifikat skont l-espressjoni ta' PD-L1 f'ċelluli immuni li jinfiltraw it-tumur, in-numru ta' korsijiet ta' kimoterapija preċedenti, u l-istoloġija

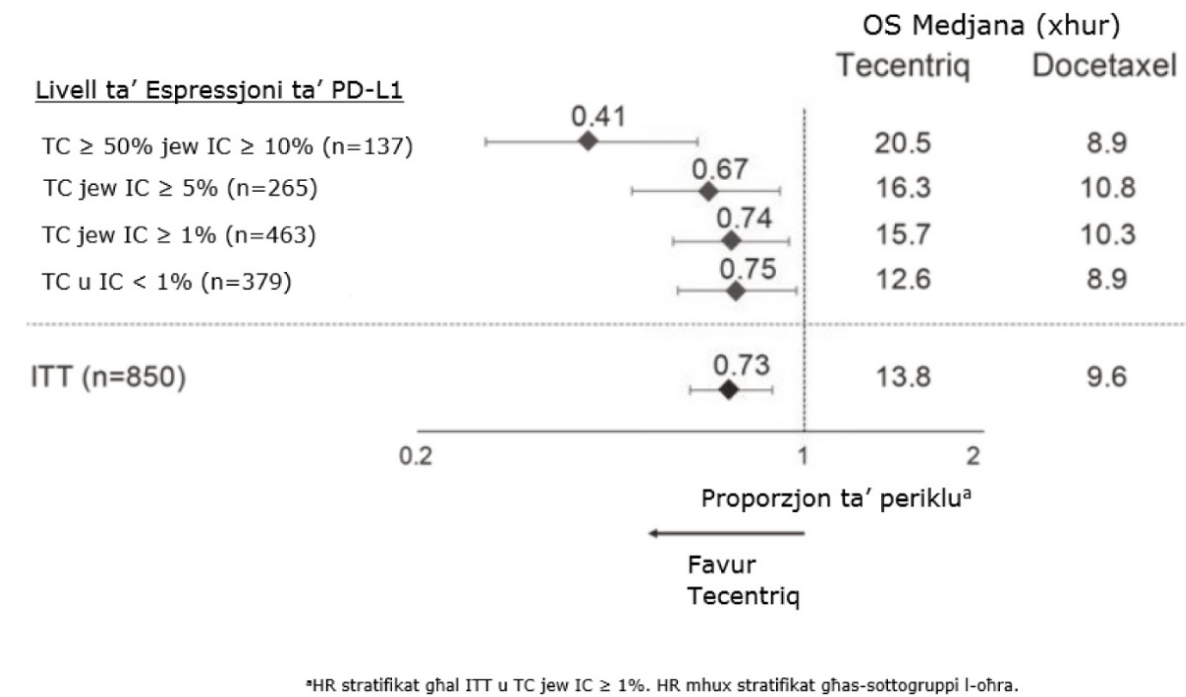
\*\* Abbażi ta' test log-rank stratifikat

\*\*\* Abbażi ta' stimi Kaplan-Meier

**Figura 14: Kurva Kaplan-Meier ghas-sopravivenza globali fil-popolazzjoni tal-analizi primarja (il-pazjenti kollha rreġistrati) (OAK)**



**Figura 15: Forest plot tas-sopravivenza globali skont l-espressjoni ta' PD-L1 fil-popolazzjoni tal-analizi 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' wġiġh fis-sider irrappurtat mill-pazjenti kif imkejje permezz ta' EORTC QLQ-LC13 b'atezolizumab imqabbel ma' docetaxel (HR ta' 0.71, CI ta' 95%: 0.49, 1.05; medjan mhux milhuq fl-ebda wiehed mill-gruppi). Iż-żmien sa deterjorament ta' sintomi oħra ta' kanċer tal-pulmun (jiġifieri soġħla, qtuġh ta' nifs, u wġiġh fid-driegħ/spalla) kif imkejja permezz ta' EORTC QLQ-LC13 kien simili bejn atezolizumab u docetaxel. Dawn ir-riżultati għandhom jiġu interpretati b'kawtela minhabba 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 wiehed, internazzjonali, randomised, open-label, POPLAR, twestaq 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/m<sup>2</sup> 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-istologija. Analizi 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 wiehed, *double-blind* u kkontrollat bil-plaċebo, IMpower133, twestaq 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 haġ u attenwat fi żmien 4 ġimgħat qabel ir-*randomisation*; għoti ta' prodotti mediċinali immunosoppressivi sistemici 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 irregġistrati total ta' 403 pazjenti u kienu *randomised* (1:1) biex jirċievu wiehed mill-korsijiet ta' trattament deskritti fit-Tabella 16. *Randomisation* ġiet stratifikata skont is-sess, l-istat ta' eżekuzzjoni ta' ECOG, u l-preżenza ta' metastasi fil-moħħ.

**Tabella 16: Korsijiet ta' trattament fil-vini (IMpower133)**

| <b>Kors ta' trattament</b> | <b>Induzzjoni (Erba' Ċikli ta' 21 Jum)</b>  | <b>Manteniment (Ċikli ta' 21 Jum)</b> |
|----------------------------|---|---------------------------------------|
| A                          | atezolizumab (1 200 mg) <sup>a</sup> + carboplatin (AUC 5) <sup>b</sup> + etoposide (100 mg/m <sup>2</sup> ) <sup>b,c</sup> | atezolizumab (1 200 mg) <sup>a</sup>  |
| B                          | placebo + carboplatin (AUC 5) <sup>b</sup> + etoposide (100 mg/m <sup>2</sup> ) <sup>b,c</sup>                              | placebo                               |

<sup>a</sup> Atezolizumab ingħata sat-telf tal-benefiċċju kliniku kif stmat mill-investigatur

<sup>b</sup> Carboplatin u etoposide ngħataw sat-tlestija ta' 4 ċikli, jew sa marda progressiva jew tossiċità mhux aċċettabbli, skont liema sseħh l-ewwel

<sup>c</sup> Etoposide ngħata fil-jiem 1, 2 u 3 ta' kull ċiklu

Il-karatteristiċi demografici 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'  $\geq 75$  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%).

Fiz-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 17. Kurvi Kaplan-Meier għal OS u PFS huma ppreżentati fil-Figuri 16 u 17. Id-data għal pazjenti b'metastasi fil-moħħ hija wisq limitata biex jinsiltu konklużjonijiet dwar din il-popolazzjoni.

**Tabella 17: Sommarju tal-effikaċja (IMpower133)**

| <b>Punti finali ewlenin tal-effikaċja</b>                    | <b>Grupp A</b><br>(Atezolizumab + carboplatin + etoposide) | <b>Grupp B</b><br>(Placebo + carboplatin + etoposide) |
|--|--|---|
| <b>Punti finali koprimarji</b>                               |  |   |
| <b>Analizi ta' OS*</b>                                       | n=201  | n=202   |
| Nru ta' mwiet (%)  | 142 (70.6%)  | 160 (79.2%)   |
| Žmien medjan għall-avvenimenti (xhur)                        | 12.3   | 10.3  |
| CI ta' 95%   | (10.8, 15.8)   | (9.3, 11.3)   |
| Proporzjon ta' periklu stratifikat <sup>‡</sup> (CI ta' 95%) |  | 0.76 (0.60, 0.95)                                     |
| valur p  |  | 0.0154***   |
| OS ta' 12-il xahar (%)                                       | 51.9   | 39.0  |
| <b>PFS stmata mill-investigatur (RECIST v1.1) **</b>         |  |   |
|  | 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 <sup>‡</sup> (CI ta' 95%) |  | 0.77 (0.62, 0.96)                                     |
| valur p  |  | 0.0170  |
| PFS ta' 6 xhur (%)   | 30.9   | 22.4  |
| PFS ta' 12-il xahar (%)                                      | 12.6   | 5.4   |
| <b>Punti finali ohra</b>                                     |  |   |
| <b>ORR stmata mill-investigatur (RECIST 1.1) ** ^</b>        |  |   |
|  | 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%)   |
| <b>DOR stmat mill-investigatur (RECIST 1.1) ** ^</b>         |  |   |
|  | 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)

<sup>‡</sup> Stratifikat skont is-sess u l-istat ta' eżekuzzjoni ta' ECOG

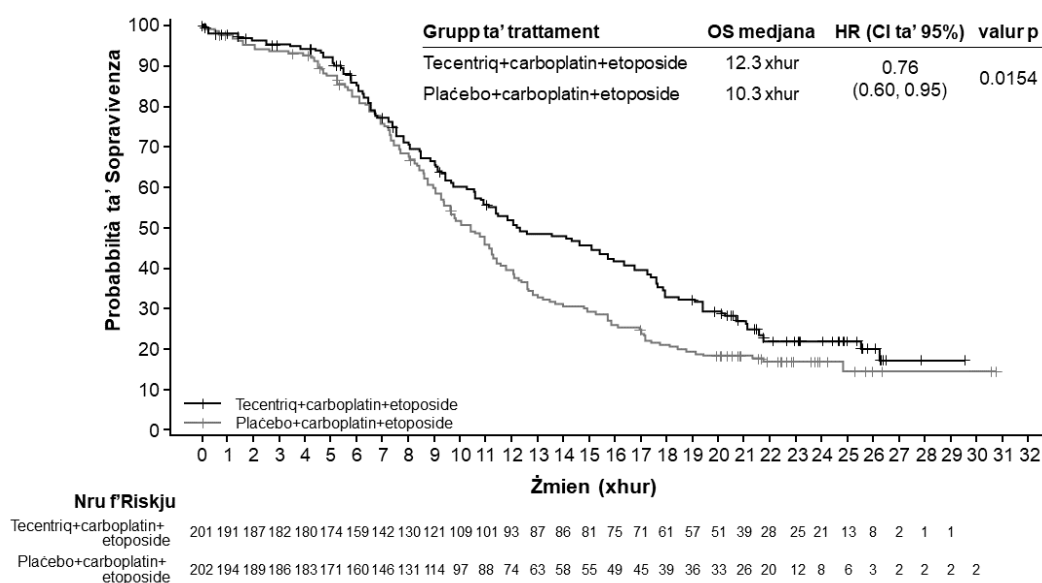
\* Analizi finali esploratorja ta' OS fiż-żmien tal-waqfien kliniku fl-24 ta' Jannar 2019

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

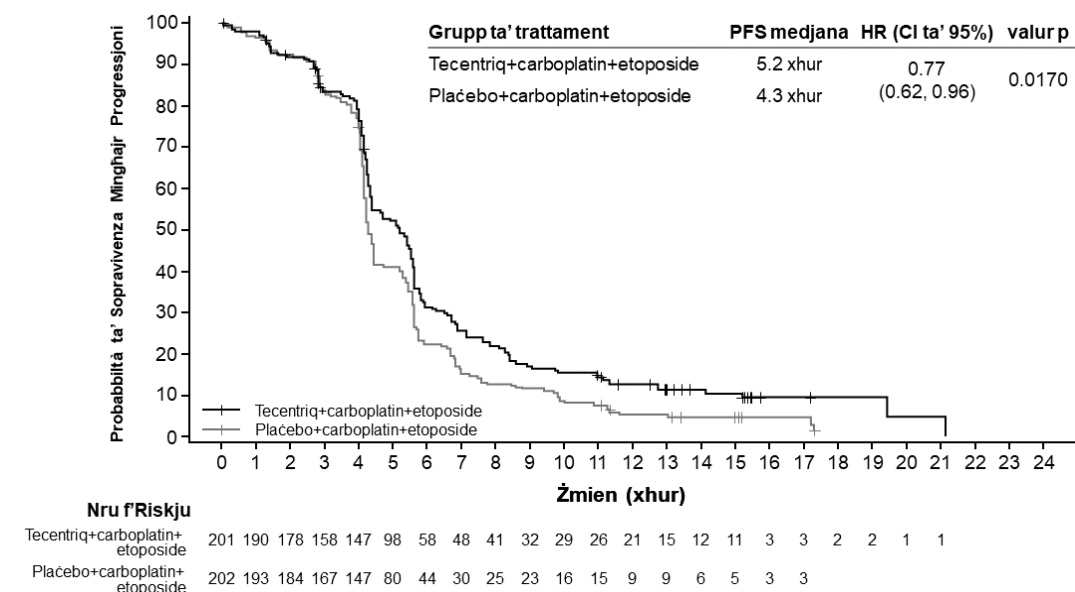
\*\*\* Għal skopijiet deskrittivi biss

^ ORR u DOR ikkonfermati huma punti finali esploratorji

**Figura 16: Kurva Kaplan-Meier għal sopravivenza globali (IMpower133)**



**Figura 17: 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'zewġ gruppi, b'aktar minn ċentru wieħed, internazzjonali, *randomised* u kkontrollat bil-plaċebo, IMpassion130, twestaq 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' rċevew kimoterapija qabel għal marda metastatika. Il-pazjenti kellhom ikunu eliġibbli għal taxane bħala monoterapija (jiġifieri nuqqas ta' progressjoni klinika mgħaġġla, metastasi fil-vixxi ta' periklu għall-hajja, jew hteġa 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 haġ u attenwat fi żmien 4 ġimġhat qabel ir-*randomisation*, għoti ta' sustanzi immunostimulatriji sistemici fi żmien 4 ġimġhat jew prodotti mediċinali immunosoppressivi sistemici fi żmien ġimagħtejn qabel ir-*randomisation*; metastasi fil-moħħ mhux ittrattata, sintomatika jew dipendenti fuq il-kortikosteroidi. Valutazzjonijiet tat-tumur twettqu kull 8 ġimġhat ( $\pm 1$  ġimġha) għall-ewwel 12-il xahar wara ċ-Ċiklu 1, il-jum 1 u kull 12-il ġimġha ( $\pm 1$  ġimġha) 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.  $\geq 1\%$  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/m<sup>2</sup>) mogħti permezz ta' infużjoni fil-vini fil-jiem 1, 8 u 15 ta' kull ċiklu ta' 28 jum. Il-pazjenti rċevew trattament sal-progressjoni radjografika tal-marda skont RECIST v1.1, jew sa tossiċità mhux aċċettabbli. It-trattament b'atezolizumab seta' jitkompla meta nab-paclitaxel twaqqaf minhabba 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'  $\geq 1\%$ , 27% kellhom metastasi fil-fwied u 7% kellhom metastasi asintomatika fil-moħħ fil-linja baži. 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 baži f'pazjenti b'espressjoni ta' PD-L1 ta'  $\geq 1\%$  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'  $\geq 1\%$  skont RECIST v1.1 kif ukoll sopravivenza globali (OS - *overall survival*) fil-popolazzjoni ITT u f'pazjenti b'espressjoni ta' PD-L1 ta'  $\geq 1\%$ . 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'  $\geq 1\%$  fiż-żmien tal-analiżi finali għal PFS b'segwitu medjan tas-sopravivenza ta' 13-il xahar huma mogħtija fil-qosor fit-Tabella 18 b'kurvi Kaplan-Meier għal PFS fil-Figura 17. Il-pazjenti b'espressjoni ta' PD-L1 ta'  $< 1\%$  ma wrewx PFS imtejbja meta atezolizumab ždied 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'  $\geq 1\%$  b'segwitu medjan ta' 19.12-il xahar. Ir-riżultati tal-OS huma ppreżentati fit-Tabella 18 u l-kurvi Kaplan-Meier fil-Figura 19. Il-pazjenti b'espressjoni ta' PD-L1 ta'  $< 1\%$  ma wrewx OS imtejbja meta atezolizumab ždied 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'  $\geq 1\%$ , li esploraw trattament (neo)awżiljarju minn qabel, mutazzjoni BRCA1/2 u metastasi asintomatika fil-moħħ fil-linja baži.

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 placebo flimkien ma' nab-paclitaxel. Abbaži tal-analiżi esploratorja u meta jitqies id-daqs žgħir 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 baži, għalkemm in-numru ta' pazjenti ttrattati kien žgħir; 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' placebo flimkien ma' nab-paclitaxel (n=11) (HR 1.40; CI ta' 95% 0.57, 3.44).

**Tabella 18 - Sommarju tal-effikaċja f'pazjenti b'espressjoni ta' PD-L1 ta'  $\geq 1\%$  (IMpassion130)**

| <b>Punti finali ewlenin tal-effikaċja</b>  | <b>Atezolizumab + nab-paclitaxel</b> | <b>Plaċebo + nab-paclitaxel</b> |
|--|--------------------------------------|---------------------------------|
| <b><i>Punti finali primarji tal-effikaċja</i></b>  | n=185                                | n=184                           |
| <b>PFS stmata mill-investigatur (RECIST v1.1) – Analizi primarja<sup>3</sup></b>               |                                      |                                 |
| 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 p <sup>1</sup>   |                                      | < 0.0001                        |
| PFS ta' 12-il xahar (%)  | 29.1                                 | 16.4                            |
| <b>PFS stmata mill-investigatur (RECIST v1.1) – Analizi esploratorja aġġornata<sup>4</sup></b> |                                      |                                 |
| 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 p <sup>1</sup>   |                                      | < 0.0001                        |
| PFS ta' 12-il xahar (%)  | 30.3                                 | 17.3                            |
| <b>OS<sup>1,2,5</sup></b>  |                                      |                                 |
| 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)               |
| <b><i>Punti finali sekondarji u esploratorji</i></b>   |                                      |                                 |
| <b>ORR stmata mill-investigatur (RECIST 1.1)<sup>3</sup></b>                                   | 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%)                      |
| <b>DOR stmat mill-investigatur<sup>3</sup></b>   | 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'  $\geq 1\%$  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

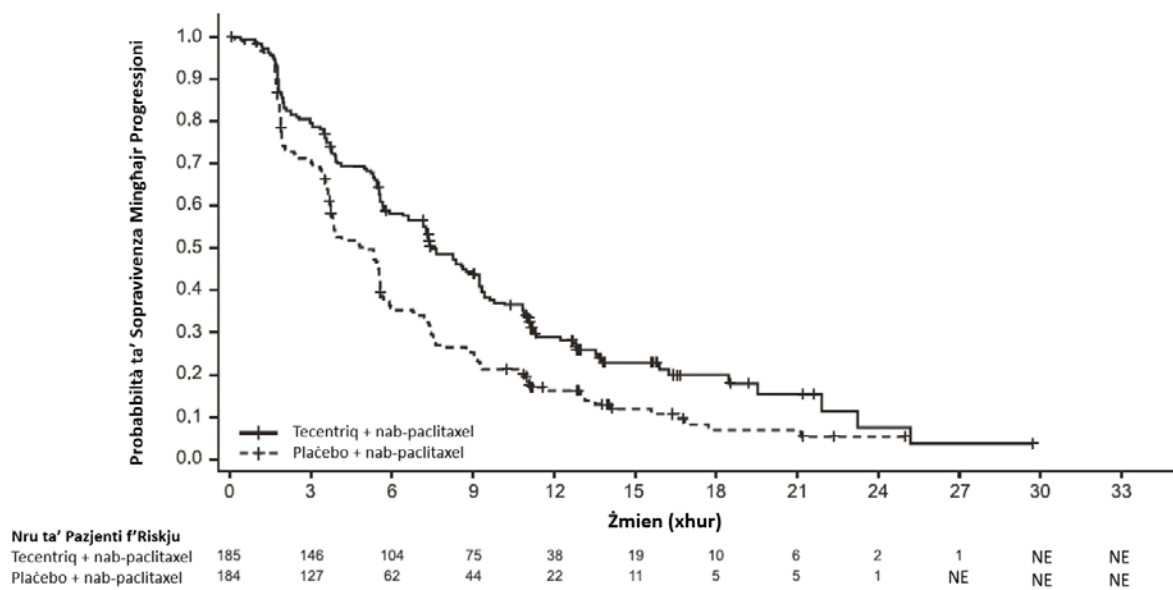
4. Skont analiżi esploratorja għal PFS fiż-żmien tal-waqfien kliniku fit-2 ta' Jannar 2019

5. Skont analiżi finali għal OS fiż-żmien tal-waqfien kliniku fl-14 ta' April 2020

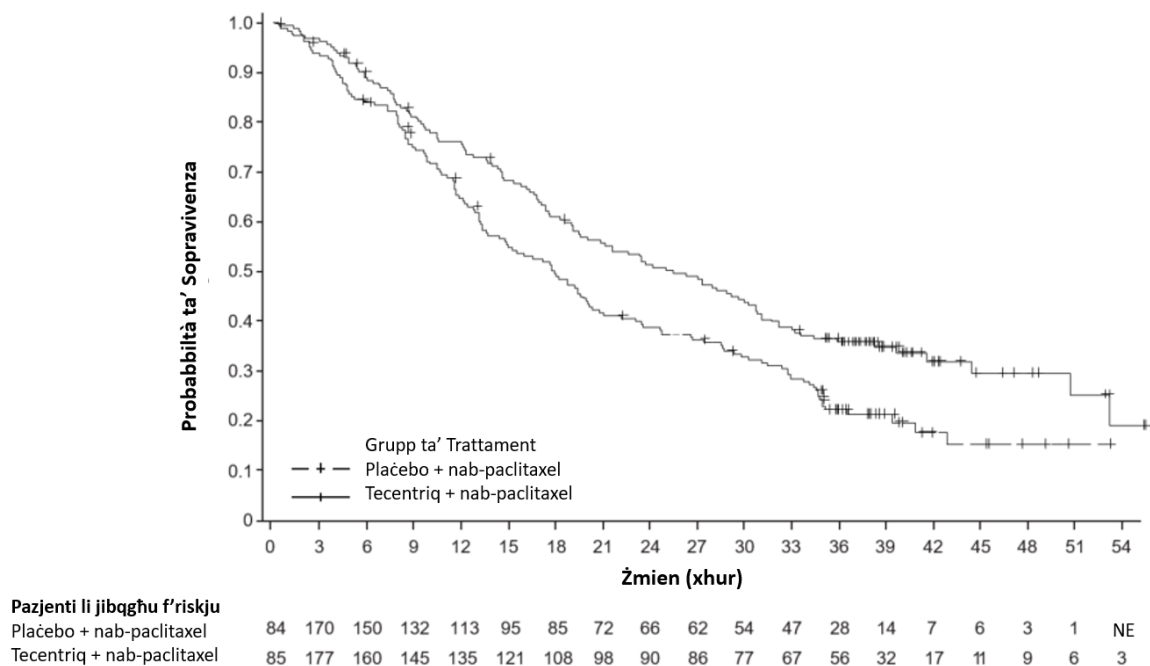
‡ Stratifikat skont il-preżenza ta' metastasi fil-fwied, u skont trattament b'taxane minn qabel.

PFS=*progression-free survival* (sopravivenza minghajr 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 18: Kurva Kaplan-Meier ghas-sopravivenza minghajr progressjoni f'pazjenti b'espressjoni ta' PD-L1 ta'  $\geq 1\%$  (IMpassion130)**



**Figura 19: Kurva Kaplan-Meier ghas-sopravivenza globali f'pazjenti b'espressjoni ta' PD-L1 ta'  $\geq 1\%$  (IMpassion130)**



Iż-żmien sa deterjorament (tnaqis sostnut ta'  $\geq 10$  punti mill-puntegġ fil-linja bażi) tal-istat tas-saħħa globali/kwalità tal-hajja relatata mas-saħħa rrapportati 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*

Twettag 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 avanzata lokalment jew metastatika u/jew li ma tistax titneħħa permezz 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,  $\alpha$ -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. minhabba 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 immunostimulattori sistemici fi żmien 4 ġimgħat jew prodotti mediċinali immunosoppressivi sistemici fi żmien ġimgħatejn 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 demografici 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-kumplement tad-dinja. Madwar 75% tal-pazjenti kellhom invażjoni makrovaskulari u/jew firxa ekstraepatika u 37% kellhom AFP fil-linja bażi ta'  $\geq 400$  ng/mL. L-istat ta' eżekuzzjoni ta' ECOG fil-linja bażi kien ta' 0 (62%) jew 1 (38%). Il-fattori ta' riskju primarji għall-iżvilupp ta' HCC kienu infezzjoni bil-virus tal-Epatite B fi 48% tal-pazjenti, infezzjoni bil-virus tal-Epatite C fi 22% tal-pazjenti, u marda mhux virali f'31% tal-pazjenti. HCC kienet ikkategorizzata bħala stadju C 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 primarji, 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-rizultati ewlenin tal-effikaċja mill-analiżi primarja huma miġbura fil-qosor fit-Tabella 19.



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).

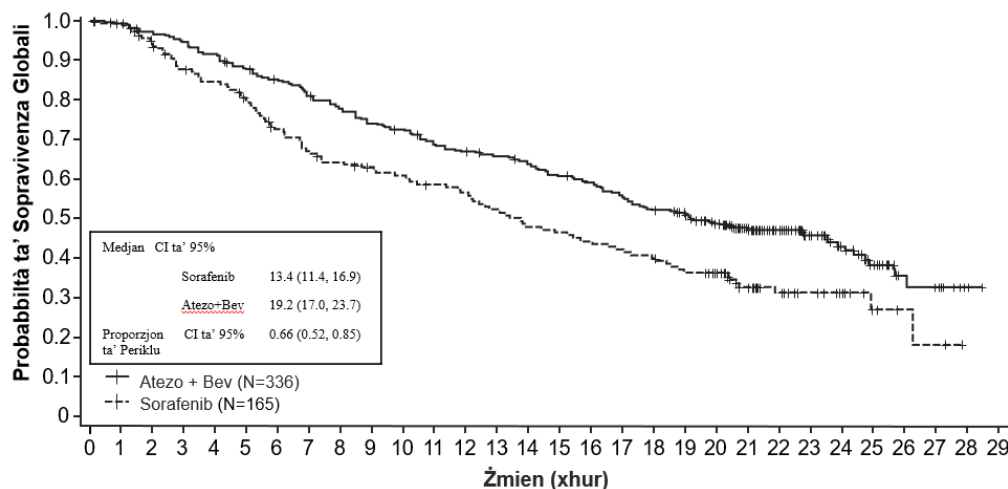
L-ORR stmata minn IRF skont RECIST v1.1 kienet ta' 29.8% (CI ta' 95%: 24.8, 35.0) fil-grupp ta' atezolizumab + bevacizumab u ta' 11.3% (CI ta' 95%: 6.9, 17.3) fil-grupp ta' sorafenib. It-tul medjan ta' rispons (DOR - *duration of response*) permezz ta' valutazzjoni minn IRF skont RECIST v1.1 f'persuni 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 20 u 21, rispettivament.

**Tabella 19: Sommarju tal-effikaċja (analizi primarja ta' IMbrave150)**

| <b>Punti finali ewlenin tal-effikaċja</b>   | <b>Atezolizumab + Bevacizumab</b> | <b>Sorafenib</b>  |
|---|-----------------------------------|-------------------|
| <b>OS</b>   | n=336                             | n=165             |
| Nru ta' mwiet (%)   | 96 (28.6%)                        | 65 (39.4%)        |
| Žmien medjan sa avveniment (xhur)   | NE                                | 13.2              |
| CI ta' 95%  | (NE, NE)                          | (10.4, NE)        |
| Proporzjon ta' periklu stratifikat <sup>‡</sup><br>(CI ta' 95%)   |                                   | 0.58 (0.42, 0.79) |
| valur p <sup>1</sup>  |                                   | 0.0006            |
| OS ta' 6 xhur (%)   | 84.8%                             | 72.3%             |
| <b>PFS stmata minn IRF, RECIST</b>  | n=336                             | n=165             |
| <b>1.1</b>  |                                   |                   |
| 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 <sup>‡</sup><br>(CI ta' 95%)   |                                   | 0.59 (0.47, 0.76) |
| valur p <sup>1</sup>  |                                   | <0.0001           |
| PFS ta' 6 xhur  | 54.5%                             | 37.2%             |
| <b>ORR stmata minn IRF, RECIST</b>  | n=326                             | n=159             |
| <b>1.1</b>  |                                   |                   |
| Nru ta' persuni kkonfermati li rrispondew (%)   | 89 (27.3%)                        | 19 (11.9%)        |
| CI ta' 95%  | (22.5, 32.5)                      | (7.4, 18.0)       |
| valur p <sup>2</sup>  |                                   | <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%)        |
| <b>DOR stmat minn IRF, RECIST</b>   | n=89                              | n=19              |
| <b>1.1</b>  |                                   |                   |
| Medjan f' xhur  | NE                                | 6.3               |
| CI ta' 95%  | (NE, NE)                          | (4.7, NE)         |
| Medda (xhur)  | (1.3+, 13.4+)                     | (1.4+, 9.1+)      |
| <b>ORR stmata minn IRF, HCC mRECIST</b>   | 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 p <sup>2</sup>  |                                   | <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%)        |
| <b>DOR stmat minn IRF, HCC mRECIST</b>  | n=108                             | n=21              |
| <b>1.1</b>  |                                   |                   |
| Medjan f' xhur  | NE                                | 6.3               |
| CI ta' 95%  | (NE, NE)                          | (4.9, NE)         |
| Medda (xhur)  | (1.3+, 13.4+)                     | (1.4+, 9.1+)      |
| <sup>‡</sup> Stratifikat skont ir-reġjun ġeografiku (l-Asja minbarra l-Ġappun vs. il-kumpliment 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<br>2. Valuri p nominali abbażi ta' test Cochran-Mantel-Haenszel fuq żewġ naħat<br>+ Jindika valur iċċensurat<br>PFS=progression-free survival ( <i>sopravivenza mingħajr progressjoni</i> ); RECIST=Response Evaluation Criteria in Solid Tumors ( <i>Kriterji ta' Evalwazzjoni tar-Rispons f' Tumuri Solidi</i> ) v1.1; HCC mRECIST = Modified RECIST Assessment for Hepatocellular Carcinoma ( <i>Valutazzjoni skont RECIST Immodifikata għal Karċinoma Epatocellulari</i> ); CI=confidence interval ( <i>intervall ta' kunfidenza</i> ); ORR=objective response rate ( <i>rata ta' rispons ogġettiv</i> ); DOR=duration of response ( <i>tul tar-rispons</i> ); OS=overall survival ( <i>sopravivenza globali</i> ); NE=not estimable ( <i>ma jistax jiġi stmat</i> ) |                                   |                   |

**Figura 20: Kurva Kaplan-Meier ghal OS fil-popolazzjoni ITT (analizi aġġornata ta' IMbrave150)**

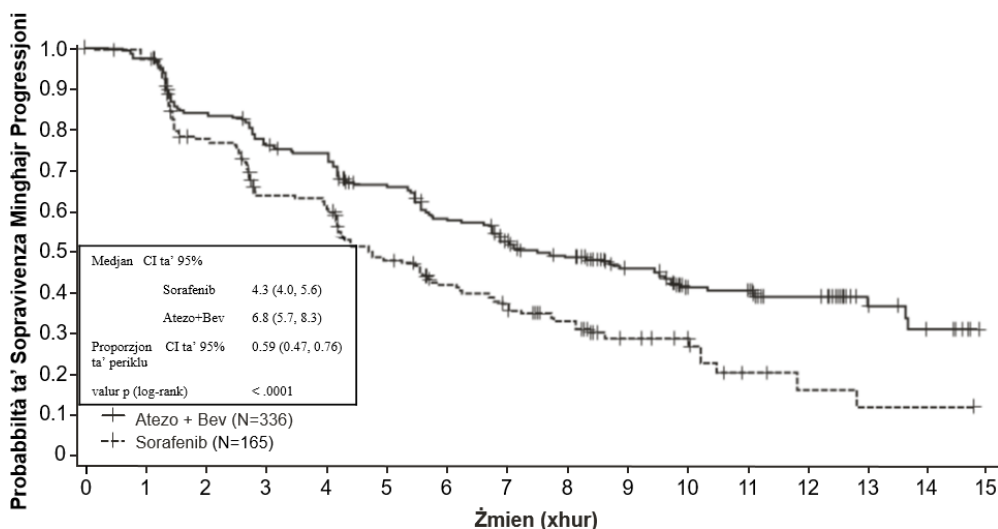


**Nru ta' Pazjenti f'Riskju**

|             |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |    |    |    |    |    |    |    |
|-------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Atezo + Bev | 336 | 329 | 320 | 312 | 302 | 288 | 276 | 263 | 252 | 240 | 233 | 221 | 214 | 209 | 202 | 192 | 186 | 175 | 164 | 156 | 134 | 105 | 80 | 57 | 42 | 24 | 12 | 11 | 2  | NE |
| Sorafenib   | 165 | 158 | 144 | 133 | 128 | 119 | 106 | 96  | 92  | 88  | 85  | 81  | 78  | 72  | 66  | 64  | 61  | 58  | 55  | 49  | 44  | 32  | 24 | 18 | 12 | 7  | 3  | 2  | NE | NE |

Il-proporzjon ta' periklu huwa minn analizi stratifikata. Il-fatturi ta' stratifikazzjoni jinkludu r-reġjun geografiku (l-Asja minbarra l-Gappun vs. il-kumplement tad-dinja), invażjoni makrovaskulari u/jew firxa ekstrapatika (prezenza vs. assenza) u AFP (<400 vs. >=400 ng/ml) meta twettaq l-ittestjar skont l-xRS.

**Figura 21: Kurva Kaplan-Meier ghal IRF-PFS skont RECIST v1.1 fil-popolazzjoni ITT (analizi primarja ta' IMbrave150)**



**Nru ta' Pazjenti f'Riskju**

|             |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |    |    |    |    |   |    |
|-------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|---|----|
| Atezo + Bev | 336 | 322 | 270 | 243 | 232 | 201 | 169 | 137 | 120 | 74 | 50 | 46 | 34 | 11 | 7 | NE |
| Sorafenib   | 165 | 148 | 109 | 84  | 80  | 57  | 44  | 34  | 27  | 15 | 9  | 4  | 2  | 1  | 1 | NE |

Il-proporzjon ta' periklu u l-valur p huma minn analizi stratifikata.

Il-fatturi ta' stratifikazzjoni jinkludu r-reġjun geografiku (l-Asja minbarra l-Gappun vs. il-kumplement tad-dinja), invażjoni makrovaskulari u/jew firxa ekstrapatika (prezenza vs. assenza) u AFP (<400 vs. >=400 ng/ml) meta twettaq l-ittestjar skont l-xRS.

Effikaċja fl-anzjani

Ma giet osservata l-ebda differenza globali fl-effikaċja bejn pazjenti b'età ta'  $\geq 65$  sena u pazjenti iżgħar li kienu qed jirċievu atezolizumab bħala monoterapija. Fl-istudju IMpower150, età ta'  $\geq 65$  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'  $\geq 75$  sena hija wisq limitata biex jinsiltu konkluzjonijiet dwar din il-popolazzjoni.

## Popolazzjoni pedjatrika

Twettag studju ta' fażi bikrija, b'aktar minn centru wiehed u *open-label* f'pazjenti pedjatriċi (< 18-il sena, n=69) u żgħażaġħ (18-30 sena, n=18) b'tumuri solidi li reġġu harġu 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. Analizi 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-proprietajiet farmakokinetiċi ta' 840 mg atezolizumab fil-vini mogħtija kull ġimgħatejn, 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. Analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni tissugġerixxi li stat fess 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

Analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni tindika li l-volum ta' distribuzzjoni tal-kompartiment ċentrali huwa 3.28 L u l-volum fi stat fess 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

Analizi 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-analizi dwar ir-rispons għall-esponiment, l-età (21-89 sena), ir-reġjun, l-etniċità, l-indeboliment tal-kliewi, l-indeboliment hafif 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'analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni. L-età ma kienitx identifikata bhala kovarjat sinifikanti li jinfluwenza l-farmakokinetika ta' atezolizumab abbaži 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 wiehed ta' faži bikrija, b'aktar minn ċentru wiehed u *open-label* li twettaq f'pazjenti pedjatriċi (< 18-il sena, n=69) u żgħażaġħ (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 żgħażaġħ 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-analizi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni, ma nstabux differenzi klinikament importanti fit-tneħħija ta' atezolizumab f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi hafif (rata stmata ta' filtrazzjoni mill-glomeruli [eGFR - *estimated glomerular filtration rate*] 60 sa 89 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>; n=208) jew, moderat (eGFR 30 sa 59 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>; n=116) meta mqabbla ma' pazjenti b'funzjoni normali tal-kliewi (eGFR akbar minn jew ugwali għal 90 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>; n=140). Ftit pazjenti biss kellhom indeboliment sever tal-kliewi (eGFR 15 sa 29 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>; 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-analizi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni, ma kienx hemm differenzi klinikament importanti fit-tneħħija ta' atezolizumab osservati f'pazjenti b'indeboliment hafif 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' Hidma 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 karċinogeniku ta' atezolizumab.

## Mutaġġenicità

Ma twettqux studji dwar mutaġġenicità biex jiġi stabbilit il-potenzjal mutaġġeniku ta' atezolizumab. Madankollu, antikorpi monoklonali mhumiex mistennija li jibdlu d-DNA jew kromozomi.

## 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 tossicità 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' ciklu 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.

## Teratoġenicità

Ma twettqux studji b'atezolizumab dwar ir-riproduzzjoni jew it-teratoġenicità fl-animali. Studji fuq l-animali 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 hsara lill-fetu, inklużi mewt tal-embrijun u l-fetu.

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

L-histidine  
Glacial acetic acid  
Sucrose  
Polysorbate 20  
Ilma għall-injezzjonijiet

### **6.2 Inkompatibbiltajiet**

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat 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'  $\leq 30\text{ }^{\circ}\text{C}$  u sa 30 jum f'temperatura ta'  $2\text{ }^{\circ}\text{C}$  sa  $8\text{ }^{\circ}\text{C}$  mill-ħin tal-preparazzjoni.

Mill-aspett mikrobijologiku, is-soluzzjoni għall-infuzjoni 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'  $2\text{ }^{\circ}\text{C}$  sa  $8\text{ }^{\circ}\text{C}$  jew 8 sigħat f'temperatura ambjentali ( $\leq 25\text{ }^{\circ}\text{C}$ ), sakemm id-dilwizzjoni ma tkunx saret f'kondizzjonijiet asettiki kkontrollati u vvalidati.

#### 6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi friġġ (2 °C - 8 °C).

Tagħmlux fil-friza.

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 sigill 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 wiehed.

#### 6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Tecentriq ma fih 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, immaniġġar u ħażna asettiċi

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

- titwettaq taht 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-immaniġġar 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.

Thawdux.

##### Istruzzjonijiet għad-dilwizzjoni

Għad-doża rakkomandata ta' 840 mg: għandhom jingibdu 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 jingibdu 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 jingibdu 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 thallat is-soluzzjoni. Ladarba l-infużjoni tiġi ppreparata din għandha tinghata immedjatement (ara sezzjoni 6.3).

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

Ma għiet 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 għiet 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 GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Il-Ġermanja

## **8. NUMRI TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID 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' REVIZJONI TAT-TEST**

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



## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Tecentriq 1 875 mg soluzzjoni għall-injezzjoni

## 2. GHAMLA 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* iprogrammat (PD-L1 - *programmed death-ligand 1*), Fc-engineered, magħmul f'ċelluli tal-ovarju tal-Ħamster Ċiniż permezz ta' teknoloġija tat-tfassil tad-DNA.

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

## 3. GHAMLA 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. TAGHRIF 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 eligibbli biex jirċievu cisplatin, u li t-tumuri tagħhom għandhom espressjoni ta' PD-L1 ta'  $\geq 5\%$  (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 tneħhija 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' $\geq 50\%$  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 metastatiku

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' terapija 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 bhala monoterapija huwa indikat ghat-trattament tal-ewwel għażla ta' pazjenti adulti b'NSCLC metastatiku li t-tumuri tagħhom għandhom espressjoni ta' PD-L1  $f \geq 50\%$  TC jew  $f \geq 10\%$  tač-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 bhala monoterapija huwa indikat ghat-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 terapija mmirati qabel ma jirċievu Tecentriq (ara sezzjoni 5.1).

#### Kanċer tač-ċelluli žgħar tal-pulmun (SCLC - *small cell lung cancer*)

Tecentriq, flimkien ma' carboplatin u etoposide, huwa indikat ghat-trattament tal-ewwel għażla ta' pazjenti adulti b'kanċer tač-ċelluli žgħar 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 ghat-trattament ta' pazjenti adulti b'TNBC avvanzat lokalment jew metastatiku li ma jistax jitnehha permezz ta' kirurġija li t-tumuri tagħhom għandhom espressjoni ta' PD-L1 ta'  $\geq 1\%$  u li ma rċevewx kimoterapija qabel għal mard metastatiku.

#### Karċinoma epatoċellulari (HCC – *hepatocellular carcinoma*)

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

## **4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jinghata**

Tecentriq għandu jinbeda u jiġi ssorveljat minn tobbja b'esperjenza fit-trattament tal-kanċer.

Il-pazjenti li bħalissa qed jirċievu atezolizumab fil-vini jistgħu jinqalbu għal Tecentriq soluzzjoni għall-injezzjoni.

#### Ittestjar ta' PD-L1 għal pazjenti b'UC jew TNBC jew NSCLC

##### *Tecentriq bhala monoterapija*

Pazjenti b'UC tal-ewwel għażla (1L - *first-line*), NSCLC fi stadju bikri, u 1L NSCLC metastatiku għandhom jintgħażlu ghat-trattament abbaži tal-espressjoni ta' PD-L1 tat-tumur ikkonfermata permezz ta' test ivvalidat (ara sezzjoni 5.1).

##### *Tecentriq f'terapija kombinata*

Pazjenti b'TNBC li ma kinux ittrattati fil-passat għandhom jintgħażlu ghat-trattament abbaži 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 ipprezentat fit-Tabella 1.

Meta Tecentriq jinghata f'terapija kombinata jekk joghgbok irreferi wkoll għall-informazzjoni shiha dwar il-preskrizzjoni għall-prodotti kombinati (ara wkoll sezzjoni 5.1).

**Tabella 1: Doża rakkomandata ghal Tecentriq permezz ta' ghoti taht il-gilda**

| <b>Indikazzjoni</b>   | <b>Doża u skeda rakkomandati</b>   | <b>Tul tat-trattament</b>   |
|---|--|---|
| <b>Tecentriq bhala monoterapija</b>                                       |  |   |
| 1L UC   | 1 875 mg kull 3 ġimghat  | Sal-progressjoni tal-marda jew sa tossiċità li ma tistax tiġi mmaniġġjata   |
| 1L NSCLC metastatiku  |  |   |
| NSCLC fi stadju bikri   | 1 875 mg kull 3 ġimghat  | 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 ġimghat  | Sakemm isehh telf tal-benefiċċju kliniku jew sa tossiċità li ma tistax tiġi mmaniġġjata   |
| 2L NSCLC  |  |   |
| <b>Tecentriq f'terapija kombinata</b>                                     |  |   |
| 1L NSCLC mhux skwamuż flimkien ma' bevacizumab, paclitaxel, u carboplatin | <p>Fażijiet ta' induzzjoni u ta' manteniment:<br/>1 875 mg kull 3 ġimghat</p> <p>Tecentriq għandu jingħata l-ewwel meta jingħata fl-istess jum.</p> <p>Fażi ta' induzzjoni għal sħab ta' kombinazzjoni (erba' jew sitt ċikli): Bevacizumab, paclitaxel, u mbagħad carboplatin jingħataw kull tliet ġimghat.</p> <p>Fażi ta' manteniment (mingħajr kimoterapija): Bevacizumab kull 3 ġimghat.</p> | 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           | <p>Fażijiet ta' induzzjoni u ta' manteniment:<br/>1 875 mg kull 3 ġimghat</p> <p>Tecentriq għandu jingħata l-ewwel meta jingħata fl-istess jum.</p> <p>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 ġimghat.</p>                     | 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. |

| <b>Indikazzjoni</b>   | <b>Doża u skeda rakkomandati</b>  | <b>Tul tat-trattament</b>   |
|---|---|---|
| 1L ES-SCLC<br>flimkien ma' carboplatin u etoposide  | Fażijiet ta' induzzjoni u ta' manteniment:<br>1 875 mg kull 3 ġimghat<br><br>Tecentriq għandu jingħata l-ewwel meta jingħata fl-istess jum.<br><br>Fażi ta' induzzjoni għal shab 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 ġimghat. | 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 avanzat lokalment jew metastatiku li ma jistax jitneħħa permezz ta' kirurġija flimkien ma' nab-paclitaxel | 1 875 mg kull 3 ġimghat<br><br>Tecentriq għandu jingħata qabel nab-paclitaxel meta jingħataw fl-istess jum. Nab-paclitaxel għandu jingħata b'doża ta' 100 mg/m <sup>2</sup> 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 avanzata jew li ma tistax titneħħa permezz ta' kirurġija flimkien ma' bevacizumab                             | 1 875 mg kull 3 ġimghat<br><br>Tecentriq għandu jingħata qabel bevacizumab meta jingħataw fl-istess jum. Bevacizumab jingħata b'doża ta' 15 mg/kg ta' piż tal-ġisem (bw – <i>body weight</i> ) kull 3 ġimghat.  | Sakemm isehh telf tal-benefiċċju kliniku jew sa tossiċità li ma tistax tiġi mmaniġġjata.  |

#### Doži ttardjati jew maqbuża

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

#### 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**

| <b>Reazzjoni avversa medjata mill-immunità</b> | <b>Severità</b> | <b>Modifikazzjoni tat-trattament</b>  |
|--|-----------------|---|
| <b>Pulmonite</b>                               | Grad 2          | Waqqaf Tecentriq<br><br>It-trattament jista' jinbada mill-ġdid meta l-avveniment jitjieb għal Grad 0 jew Grad 1 fi żmien 12-il ġimgha, u l-kortikosteroidi jkunu tnaqqsu għal ≤ 10 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum |
|  | Grad 3 jew 4    | Waqqaf Tecentriq b'mod permanenti   |

| Reazzjoni avversa medjata mill-immunità | Severità   | Modifikazzjoni tat-trattament  |
|---|--|--|
| <b>Epatite f'pazjenti minghajr HCC</b>  | <p>Grad 2:<br/>(ALT jew AST &gt; 3 sa 5 x il-limitu ta' fuq tan-normal [ULN - <i>upper limit of normal</i>])</p> <p><i>jew</i></p> <p>bilirubina fid-demm &gt; 1.5 sa 3 x ULN)</p>   | <p>Waqqaf Tecentriq</p> <p>It-trattament jista' jinbeda mill-ġdid meta l-avveniment jitjieb għal Grad 0 jew Grad 1 fi żmien 12-il ġimgħa, u l-kortikosteroidi jkunu tnaqqsu għal ≤ 10 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum</p> |
|   | <p>Grad 3 jew 4<br/>(ALT jew AST &gt; 5 x ULN)</p> <p><i>jew</i></p> <p>bilirubina fid-demm &gt; 3 x ULN)</p>  | <p>Waqqaf Tecentriq b'mod permanenti</p>   |
| <b>Epatite f'pazjenti b'HCC</b>         | <p>Jekk AST/ALT ikunu fi hdan il-limiti tan-normal fil-linja bażi u jiżdiedu għal &gt; 3 x sa ≤ 10 x ULN</p> <p><i>jew</i></p> <p>Jekk AST/ALT ikunu ta' &gt; 1 sa ≤ 3 x ULN fil-linja bażi u jiżdiedu għal &gt; 5 x sa ≤ 10 x ULN</p> <p><i>jew</i></p> <p>Jekk AST/ALT ikunu ta' &gt; 3 x sa ≤ 5 x ULN fil-linja bażi u jiżdiedu għal &gt; 8 x sa ≤ 10 x ULN</p> | <p>Waqqaf Tecentriq</p> <p>It-trattament jista' jinbeda mill-ġdid meta l-avveniment jitjieb għal Grad 0 jew Grad 1 fi żmien 12-il ġimgħa u l-kortikosteroidi jkunu tnaqqsu għal ≤ 10 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum</p>  |
|   | <p>Jekk AST/ALT jiżdiedu għal &gt; 10 x ULN</p> <p><i>jew</i></p> <p>bilirubina totali tiżdied għal &gt; 3 x ULN</p>   | <p>Waqqaf Tecentriq b'mod permanenti</p>   |

| Reazzjoni avversa medjata mill-immunità | Severità  | Modifikazzjoni tat-trattament   |
|---|---|---|
| <b>Kolite</b>                           | Dijarea ta' Grad 2 jew 3 (żieda ta' $\geq 4$ purgar/jum aktar mil-linja bażi)<br><br><i>jew</i><br><br>Kolite Sintomatika | Waqqaf Tecentriq<br><br>It-trattament jista' jinbada mill-ġdid meta l-avveniment jitjieb għal Grad 0 jew Grad 1 fi żmien 12-il ġimgħa, u l-kortikosteroidi jkunu tnaqqsu għal $\leq 10$ mg prednisone jew ekwivalenti kuljum  |
|   | Dijarea jew Kolite ta' Grad 4 (ta' periklu għall-ħajja; intervent urġenti indikat)  | Waqqaf Tecentriq b'mod permanenti   |
| <b>Ipotirojdiżmu jew ipertirojdiżmu</b> | Sintomatiku   | Waqqaf Tecentriq<br><br><u><i>Ipotirojdiżmu:</i></u><br>It-trattament jista' jinbada mill-ġdid meta s-sintomi jiġu kkontrollati permezz ta' terapija ta' sostituzzjoni tat-tirojde u l-livelli tat-TSH jkunu qed jonqsu<br><br><u><i>Ipertirojdiżmu:</i></u><br>It-trattament jista' jinbada mill-ġdid meta s-sintomi jiġu kkontrollati permezz ta' prodott mediċinali kontra t-tirojde u l-funzjoni tat-tirojde tkun qed titjieb |
| <b>Insuffiċjenza adrenali</b>           | Sintomatika   | Waqqaf Tecentriq<br><br>It-trattament jista' jinbada mill-ġdid meta s-sintomi jitjiebu għal Grad 0 jew Grad 1 fi żmien 12-il ġimgħa, u l-kortikosteroidi jkunu tnaqqsu għal $\leq 10$ mg prednisone jew ekwivalenti kuljum u l-pazjent ikun stabbli fuq terapija ta' sostituzzjoni  |
| <b>Ipfosite</b>                         | Grad 2 jew 3  | Waqqaf Tecentriq<br><br>It-trattament jista' jinbada mill-ġdid meta s-sintomi jitjiebu għal Grad 0 jew Grad 1 fi żmien 12-il ġimgħa, u l-kortikosteroidi jkunu tnaqqsu għal $\leq 10$ mg prednisone jew ekwivalenti kuljum u l-pazjent ikun stabbli fuq terapija ta' sostituzzjoni  |
|   | Grad 4  | Waqqaf Tecentriq b'mod permanenti   |
| <b>Dijabete mellitus tat-Tip 1</b>      | Iperglicemija ta' Grad 3 jew 4 (livell ta' glucose meta l-pazjent ikun sajjem $> 250$ mg/dL jew 13.9 mmol/L)              | Waqqaf Tecentriq<br><br>It-trattament jista' jinbada mill-ġdid meta jinkiseb kontroll metaboliku b'terapija ta' sostituzzjoni tal-insulina  |

| Reazzjoni avversa medjata mill-immunità   | Severità  | Modifikazzjoni tat-trattament  |
|---|---|--|
| <b>Raxx/Reazzjonijiet avversi severi tal-gilda</b>  | Grad 3<br><br>jew suspett ta' sindrome ta' Stevens-Johnson (SJS, <i>Stevens-Johnson syndrome</i> ) jew nekrolisi epidermali tossika (TEN, <i>toxic epidermal necrolysis</i> ) <sup>1</sup>  | Waqqaf Tecentriq<br><br>It-trattament jista' jinbada mill-ġdid meta s-sintomi jitjiebu għal Grad 0 jew Grad 1 fi żmien 12-il ġimgħa u l-kortikosteroidi jkunu tnaqqsu għal ≤ 10 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum   |
|   | Grad 4<br><br>jew konferma ta' sindrome ta' Stevens-Johnson (SJS, <i>Stevens-Johnson syndrome</i> ) jew nekrolisi epidermali tossika (TEN, <i>toxic epidermal necrolysis</i> ) <sup>1</sup> | Waqqaf Tecentriq b'mod permanenti  |
| <b>Sindrome majastenika/majastenja gravis, sindrome ta' Guillain-Barré, Meningoencefalite u Pareži tal-wiċċ</b> | Pareži tal-wiċċ ta' Grad 1 jew 2  | Waqqaf Tecentriq<br><br>It-trattament jista' jinbada 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 Meningoencefalite ta' kull Grad<br><br>jew Pareži tal-wiċċ ta' Grad 3 jew 4   | Waqqaf Tecentriq b'mod permanenti  |
| <b>Majelite</b>   | Grad 2, 3, jew 4  | Waqqaf Tecentriq b'mod permanenti  |
| <b>Pankreatite</b>  | Żieda tal-livelli ta' amylase jew lipase fis-serum għal Grad 3 jew 4 (> 2 x ULN)<br>jew pankreatite ta' Grad 2 jew 3  | Waqqaf Tecentriq<br><br>It-trattament jista' jinbada 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-kortikosteroidi jkunu tnaqqsu għal ≤ 10 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum |
|   | Pankreatite rikorrenti ta' Grad 4 jew ta' kwalunkwe grad  | Waqqaf Tecentriq b'mod permanenti  |
| <b>Mijokardite</b>  | Grad 2 jew aktar  | Waqqaf Tecentriq b'mod permanenti  |
| <b>Nefrite</b>  | Grad 2:<br>(livell tal-kreatinina ta' > 1.5 sa 3.0 x linja bażi jew ta' > 1.5 sa 3.0 x ULN)   | Waqqaf Tecentriq<br><br>It-trattament jista' jinbada mill-ġdid meta l-avveniment jitjeb għal Grad 0 jew Grad 1 fi żmien 12-il ġimgħa u l-kortikosteroidi jkunu tnaqqsu għal ≤ 10 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum  |
|   | Grad 3 jew 4:<br>(livell tal-kreatinina ta' > 3.0 x linja bażi jew ta' > 3.0 x ULN)   | Waqqaf Tecentriq b'mod permanenti  |

| Reazzjoni avversa medjata mill-immunità          | Severità  | Modifikazzjoni tat-trattament   |
|--|---|---|
| Mijosite   | Grad 2 jew 3  | Waqqaf Tecentriq  |
|  | Mijosite rikorrenti ta' Grad 4 jew Grad 3               | Waqqaf Tecentriq b'mod permanenti   |
| Disturbi perikardijaci                           | Perikardite ta' Grad 1                                  | Waqqaf Tecentriq <sup>2</sup>   |
|  | Grad 2 jew aktar  | Waqqaf Tecentriq b'mod permanenti   |
| Limfoistjocitozi emofagoċitika                   | Suspett ta' limfoistjocitozi emofagoċitika <sup>1</sup> | Waqqaf Tecentriq b'mod permanenti   |
| Reazzjonijiet avversi ohra 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-kortikosteroidi jkunu tnaqqsu għal ≤ 10 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum |
|  | Grad 4 jew Grad 3 rikorrenti                            | Waqqaf Tecentriq b'mod permanenti (hlief għal endokrinopatiji kkontrollati b'ormoni ta' sostituzzjoni)  |
| Reazzjonijiet avversi ohra                       | Severità  | Modifikazzjoni tat-trattament   |
| Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni             | Grad 1 jew 2  | Naqqas ir-rata tal-injezzjoni jew waqqaf l-injezzjoni għal ftit hin. It-trattament jista' jinbeda mill-ġdid meta l-avveniment jgħaddi   |
|  | Grad 3 jew 4  | Waqqaf Tecentriq b'mod permanenti   |

Nota: It-tossicità 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*).

<sup>1</sup> Irrispettivament mis-severità

<sup>2</sup> Wettaq evalwazzjoni dettaljata tal-qalb biex tiddetermina l-etjoloġija u immanigġja 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

Minhabba zieda fit-tossicitajiet ematoloġiċi osservata f'pazjenti Asjatiċi f'IMpower150, huwa rakkomandat li d-doża tal-bidu ta' paclitaxel għandha tkun ta' 175 mg/m<sup>2</sup> kull tliet ġimgħat.

### Indeboliment tal-kliewi

Abbażi ta' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni, mhux meħtieġ aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment hafif 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 hafif 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' $\geq 2$

Pazjenti bi stat ta' eżekuzzjoni ta' ECOG ta'  $\geq 2$  kienu esklużi mill-provi kliniċi f'NSCLC, 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-ġhoti, oħroġ Tecentriq soluzzjoni għall-injezzjoni mill-frigġ u halli s-soluzzjoni tilhaq 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-ġwienah/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 godda għandhom jingħataw mill-inqas 2.5 cm mis-sit preċedenti u qatt m'għandhom jingħataw f'postijiet fejn il-ġilda tkun ħamra, imbenġla, sensittiva, jew iebes. Matul il-kors tat-trattament b'Tecentriq soluzzjoni għall-injezzjoni, prodotti mediċinali oħra għall-ġhoti 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 reversibbli b'interruzzjonijiet ta' atezolizumab u bidu ta' kortikosteroidi 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 kortikosteroidi. Wara titjib għal  $\text{Grad} \leq 1$ , il-

kortikosteroidi għandhom jitnaqqsu bil-mod fuq medda ta'  $\geq$  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' kortikosteroidi sistemici, jista' jitqies l-ghoti ta' immunosoppressanti sistemici oħra.

Atezolizumab għandu jitwaqqaf b'mod permanenti għal kwalunkwe reazzjoni avversa medjata mill-immunità ta' Grad 3 li terġa' ssehh 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 mmanigġjat.

### 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  $\leq$  Grad 1, il-kortikosteroidi għandhom jitnaqqsu bil-mod fuq medda ta'  $\geq$  xahar. It-trattament b'atezolizumab jista' jinbeda mill-ġdid jekk l-avveniment jitjieb għal  $\leq$  Grad 1 fi żmien 12-il ġimgha u l-kortikosteroidi jkunu tnaqqsu għal  $\leq$  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  $5 \times$  ULN jew bilirubina fid-demmi  $> 1.5$  sa  $3 \times$  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  $\leq$  Grad 1, il-kortikosteroidi għandhom jitnaqqsu bil-mod fuq medda ta'  $\geq$  xahar.

It-trattament b'atezolizumab jista' jinbeda mill-ġdid jekk l-avveniment jitjieb għal  $\leq$  Grad 1 fi żmien 12-il ġimgha u l-kortikosteroidi jkunu tnaqqsu għal  $\leq$  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  $> 5.0 \times$  ULN jew bilirubina fid-demmi  $> 3 \times$  ULN).

Għall-pazjenti b'HCC, it-trattament b'atezolizumab għandu jitwaqqaf jekk ALT jew AST jiżdiedu għal  $> 3$  sa  $\leq 10 \times$  ULN mil-limiti tan-normal fil-linja bażi, jew għal  $> 5$  sa  $\leq 10 \times$  ULN minn  $> 1$  ULN sa  $\leq 3 \times$  ULN fil-linja bażi, jew għal  $> 8$  sa  $\leq 10 \times$  ULN minn  $> 3$  ULN sa  $\leq 5 \times$  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  $\leq$  Grad 1, il-kortikosteroidi għandhom jitnaqqsu bil-mod għax-xejn fuq medda ta'  $\geq$  xahar.

It-trattament b'atezolizumab jista' jinbada mill-ġdid jekk l-avveniment jitjieb għal  $\leq$  Grad 1 fi żmien 12-il ġimgħa u l-kortikosteroidi jkunu tnaqqsu għal  $\leq$  10 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum. It-trattament b'atezolizumab għandu jitwaqqaf b'mod permanenti jekk ALT jew AST jiżdedu għal  $> 10 \times$  ULN jew il-bilirubina totali tiżded għal  $> 3 \times$  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'  $\geq 4$  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 jerġghu jseħħu, għandu jinbada trattament b'1 sa 2 mg/kg bw/jum ta' prednisone jew ekwivalenti. Għal dijarea jew kolite ta' Grad 3, għandu jinbada trattament b'kortikosteroidi fil-vini (1 sa 2 mg/kg bw/jum methylprednisolone jew ekwivalenti). Ladarba s-sintomi jitjiebu, għandu jinbada trattament b'1 sa 2 mg/kg bw/jum ta' prednisone jew ekwivalenti. Jekk is-sintomi jitjiebu għal  $\leq$  Grad 1, il-kortikosteroidi għandhom jitnaqqsu bil-mod fuq medda ta'  $\geq$  xahar. It-trattament b'atezolizumab jista' jinbada mill-ġdid jekk l-avveniment jitjieb għal  $\leq$  Grad 1 fi żmien 12-il ġimgħa u l-kortikosteroidi jkunu tnaqqsu għal  $\leq$  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-hajja; 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 tinbada sostituzzjoni tal-ormoni tat-tirojde kif meħtieġ. Ipotirojdiżmu iżolat jista' jiġi mmaniġġjat b'terapija ta' sostituzzjoni u mingħajr kortikosteroidi. Għal ipertirojdiżmu sintomatiku, atezolizumab għandu jitwaqqaf u għandu jinbada prodott mediċinali kontra t-tirojde kif meħtieġ. It-trattament b'atezolizumab jista' jtkompla meta s-sintomi jiġu kkontrollati u l-funzjoni tat-tirojde tkun qed titjieb.

Għal insuffiċjenza adrenali sintomatika, atezolizumab għandu jitwaqqaf u għandu jinbada trattament b'kortikosteroidi 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  $\leq$  Grad 1, il-kortikosteroidi għandhom jitnaqqsu bil-mod fuq medda ta'  $\geq$  xahar. It-trattament jista' jinbada mill-ġdid jekk l-avveniment jitjieb għal  $\leq$  Grad 1 fi żmien 12-il ġimgħa u l-kortikosteroidi jkunu tnaqqsu għal  $\leq$  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 jinbada trattament b'kortikosteroidi fil-vini (1 sa 2 mg/kg bw/jum methylprednisolone jew ekwivalenti), u għandha tinbada 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  $\leq$  Grad 1, il-kortikosteroidi għandhom jitnaqqsu bil-mod fuq medda ta'  $\geq$  xahar. It-trattament jista' jinbada mill-ġdid jekk l-avveniment jitjieb għal  $\leq$  Grad 1 fi żmien 12-il ġimgħa u l-kortikosteroidi jkunu tnaqqsu għal  $\leq$  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 jinbada għal dijabete mellitus tat-tip 1. Għal iperglicemija ta'  $\geq$  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' jinbada mill-ġdid jekk jinkiseb kontroll metaboliku b'terapija ta' sostituzzjoni tal-insulina.

#### Meningoencefalite medjata mill-immunità

Meningoencefalite kienet osservata fi provi kliniċi b'atezolizumab (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi kliniċi ta' meningite jew encefalite.

It-trattament b'atezolizumab għandu jitwaqqaf b'mod permanenti għal kwalunkwe grad ta' meningite jew encefalite. Għandu jinbada trattament b'kortikosteroidi 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 parezi 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' kortikosteroidi sistemici (b'doża ta' 1 sa 2 mg/kg bw/jum ta' prednisone jew ekwivalenti).

It-trattament b'atezolizumab għandu jitwaqqaf għal parezi tal-wiċċ ta' Grad 1 jew 2, u għandu jiġi kkunsidrat trattament b'kortikosteroidi sistemici (1 sa 2 mg/kg bw/jum ta' prednisone jew ekwivalenti). It-trattament jista' jinbada mill-ġdid biss jekk l-avveniment jgħaddi għalkollox. It-trattament b'atezolizumab għandu jitwaqqaf b'mod permanenti għal parezi tal-wiċċ ta' Grad 3 jew Grad 4, jew kwalunkwe newropatija oħra li ma tghaddix 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 židiet 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 žieda tal-livelli ta' amylase jew lipase fis-serum għal  $\geq$  Grad 3 ( $> 2 \times$  ULN), jew pankreatite ta' Grad 2 jew 3, u għandu jinbada trattament b'kortikosteroidi 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' jinbada mill-ġdid meta l-livelli ta' amylase u lipase fis-serum jitjiebu għal  $\leq$  Grad 1 fi żmien 12-il ġimġha, jew is-sintomi ta' pankreatite jgħaddu, u l-kortikosteroidi jkunu tnaqqsu għal  $\leq 10$  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 kortikosteroidi sistemici b'doża ta' 1 sa 2 mg/kg bw/jum ta' prednisone jew ekwivalenti, u għandha tinbada fil-pront konsultazzjoni kardjoloġika flimkien ma' eżami dijanjostiku skont il-linji gwida klinici attwali. Ladarba tiġi stabbilita dijanjosi ta' mijokardite, it-trattament b'atezolizumab għandu jitwaqqaf b'mod permanenti għal mijokardite ta' Grad  $\geq 2$  (ara sezzjoni 4.2).

### Nefrite medjata mill-immunità

Nefrite kienet osservata fi provi klinici 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 jinbada trattament b'kortikosteroidi sistemici b'doża ta' 1 sa 2 mg/kg bw/jum ta' prednisone jew ekwivalenti. Trattament b'atezolizumab jista' jinbada mill-ġdid jekk l-avveniment jitjieb għal  $\leq$  Grad 1 fi żmien 12-il ġimgħa, u l-kortikosteroidi jkunu tnaqqsu għal  $\leq 10$  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 tinbada terapija b'kortikosteroidi (1 sa 2 mg/kg bw/jum ta' prednisone jew ekwivalenti). Jekk is-sintomi jitjiebu għal  $\leq$  Grad 1, naqqas il-kortikosteroidi għax-xejn kif klinikament indikat. Trattament b'atezolizumab jista' jerga' jinbada jekk l-avveniment jitjieb għal  $\leq$  Grad 1 fi żmien 12-il ġimgħa, u l-kortikosteroidi jkunu tnaqqsu għal  $\leq 10$  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' kortikosteroidi ma tkunx tista' titnaqqas għad-doża ekwivalenti ta'  $\leq 10$  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 jinbada trattament b'kortikosteroidi sistemici b'doża ta' 1 sa 2 mg/kg bw/jum ta' prednisone jew ekwivalenti. It-trattament b'atezolizumab jista' jerga' jinbada jekk l-avveniment jitjieb għal  $\leq$  Grad 1 fi żmien 12-il ġimgħa, u l-kortikosteroidi jkunu tnaqqsu għal  $\leq 10$  mg prednisone jew ekwivalenti kuljum. It-trattament b'atezolizumab għandu jitwaqqaf b'mod permanenti għal reazzjonijiet tal-ġilda ta' Grad 4, u għandhom jingħataw kortikosteroidi.

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 whud 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  $\geq 2$ , it-trattament b'atezolizumab għandu jitwaqqaf, għandu jinbeda fil-pront trattament b'kortikosteroidi sistemici 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  $\geq 2$  (ara sezzjoni 4.2).

#### Limfoistjoċitozi emofagoċitika

Ġiet irrappurtata limfoistjoċitozi emofagoċitika (HLH - *haemophagocytic lymphohistiocytosis*), inkluż kazijiet 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

Minhabba l-mekkanizmu 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 kawzi 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 kortikosteroidi kif klinikament indikat (ara sezzjoni 4.2 u sezzjoni 4.8).

#### Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni

Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni ġew osservati b'atezolizumab (ara sezzjoni 4.8).

Ir-rata tal-injezzjoni għandha titnaqqas jew titwaqqaf għal ftit hin 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

Newtopenija u newropatiji periferali li jseħħu matul it-trattament b'atezolizumab u nab-paclitaxel jistgħu jkunu reversibbli 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-demem toraċiċi jew kavitazzjoni ċara tal-lezjonijiet pulmonari, kif jidhru fuq immaġini, kienu esklużi mill-prova klinika piviali 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 zieda 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-itestjar 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. Għe 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, 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 immunostimulanti sistemici fi żmien 4 ġimgħat jew prodotti mediċinali immunosoppressivi sistemici fi żmien ġimgħatejn qabel id-dhul fl-istudju; antibijotiċi terapewtiċi mill-ħalq jew fil-vini fi żmien ġimgħatejn qabel il-bidu tat-trattament tal-istudju kienu esklużi mill-provi kliniċi.

#### 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 metabolici bejn mediċina u oħra.

L-użu ta' kortikosteroidi jew immunosoppressanti sistemici qabel ma jinbeda atezolizumab għandu jiġi evitat minħabba l-potenzjal tagħhom li jfixklu l-attività farmakodinamika u l-effikaċja ta' atezolizumab. Madankollu, kortikosteroidi sistemici 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 treddigh**

#### 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-animali wrew li inibizzjoni tar-rota 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-mekkanizmu ta' azzjoni tiegħu, li l-għoti ta' atezolizumab waqt it-tqala jista' jikkawża ħsara lill-fetu, inkluż rati miżjudi ta' korrimment 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 teħtiegħ trattament b'atezolizumab.

### Treddiġh

Mhux magħruf jekk atezolizumab jigix eliminat fil-halib tas-sider tal-bniedem. Atezolizumab huwa antikorp monoklonali u huwa mistenni li jkun preżenti fl-ewwel halib u f'livelli baxxi wara dan. Riskju għat-trabi tat-twelid/trabi ma jistax jigi eskluż. Għandha tittiehed deċizzjoni jekk jitwaqqafx it-treddiġh jew titwaqqafx it-terapija b'Tecentriq, wara li jigi kkunsidrat il-benefiċċju ta' treddiġh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-terapija għall-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 ġimgha dwar l-effett tossiku minn dozi ripetuti, atezolizumab ma kellu l-ebda effett fuq iċ-ċikli menstrwali 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-hila biex issuq u thaddem magni**

Tecentriq għandu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Pazjenti li jkollhom għeja kbira għandhom jingħataw parir biex ma jsuqux u ma jhaddmux 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 4 739 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 (29.9%), tnaqqis fl-aptit (20.0%), raxx (20.0%), dardir (19.4%), dijarea (18.4%), deni (18.3%), sogħla (18.1%), artralġja (16.6%), qtugħ ta' nifs (16.4%), ħakk (13.7%), astenja (12.9%), uġiġh fid-dahar (12.5%), rimettar (11.9%), infezzjoni fl-apparat tal-awrina (11.1%) u wġiġh ta' ras (10.5%).

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 ( $\geq 20\%$ ) kienu anemija (36.8%), newtopenija (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-ġhoti 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 generalment 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 giet 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), giet osservata frekwenza oġġla b'mod globali ta' avvenimenti avversi fil-kors ta' erba' medicini 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 rrapportati bi frekwenza oġġla (differenza ta'  $\geq 5\%$ ) 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 bhala monoterapija jew bhala terapija kombinata. Reazzjonijiet avversi magħrufa li jsehħu b'atezolizumab jew kimoterapija mogħtija waħedhom jistgħu jsehħu 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 hafna ( $\geq 1/10$ ), komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ), mhux komuni ( $\geq 1/1000$  sa  $< 1/100$ ), rari ( $\geq 1/10000$  sa  $< 1/1000$ ), rari hafna ( $< 1/10000$ ), mhux magħrufa (ma tistax tittiehed 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 sehħew f'pazjenti ttrattati b'atezolizumab**

| Atezolizumab bhala monoterapija                   |   | Atezolizumab f'terapija kombinata   |
|---|---|---|
| <b>Infezzjonijiet u infestazzjonijiet</b>         |   |   |
| Komuni hafna                                      | infezzjoni fl-apparat tal-awrina <sup>a</sup>                         | infezzjoni fil-pulmun <sup>b</sup>  |
| Komuni  |   | sepsis <sup>aj</sup>  |
| <b>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika</b> |   |   |
| Komuni hafna                                      |   | anemija, tromboċitopenija <sup>d</sup> , newtrogenija <sup>e</sup> , lewkopenija <sup>f</sup> |
| Komuni  | tromboċitopenija <sup>d</sup>   | limfopenija <sup>g</sup>  |
| Rari  | limfoistjoċitozi emofagoċitika  | limfoistjoċitozi emofagoċitika  |
| <b>Disturbi fis-sistema immuni</b>                |   |   |
| Komuni  | reazzjoni relatata mal-infużjoni <sup>h</sup>                         | reazzjoni relatata mal-infużjoni <sup>h</sup>   |
| <b>Disturbi fis-sistema endokrinarja</b>          |   |   |
| Komuni hafna                                      |   | ipotiroidiżmu <sup>i</sup>  |
| Komuni  | ipotiroidiżmu <sup>i</sup> , ipertiroidiżmu <sup>j</sup>              | ipertiroidiżmu <sup>j</sup>   |
| Mhux komuni                                       | dijabete mellitus <sup>k</sup> , insuffiċjenza adrenalni <sup>l</sup> |   |
| Rari  | ipofisite <sup>m</sup>  |   |

| <b>Atezolizumab bhala monoterapija</b>                        |   | <b>Atezolizumab f'terapija kombinata</b>   |
|---|---|--|
| <b>Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni</b>               |   |  |
| Komuni hafna  | tnaqqs fl-aptit   | tnaqqs fl-aptit  |
| Komuni  | ipokalimja <sup>ae</sup> , iponatrimija <sup>af</sup> , iperglicemija                                       | ipokalimja <sup>ae</sup> , iponatrimija <sup>af</sup> , ipomanjesimja <sup>n</sup> |
| <b>Disturbi fis-sistema nervuża</b>                           |   |  |
| Komuni hafna  | uġiġh ta' ras   | newropatija periferali <sup>o</sup> , uġiġh ta' ras                                |
| Komuni  |   | sinkope, sturdament  |
| Mhux komuni   | sindrome ta' Guillain-Barré <sup>p</sup> , meningoencefalite <sup>q</sup>                                   |  |
| Rari  | sindrome majastenika <sup>r</sup> , pareži tal-wiċċ, majelite   | pareži tal-wiċċ  |
| <b>Disturbi fl-ghajnejn</b>                                   |   |  |
| Rari  | uveite  |  |
| <b>Disturbi fil-qalb</b>                                      |   |  |
| Komuni  | disturbi perikardijaċi <sup>ao</sup>  |  |
| Mhux komuni   |   | disturbi perikardijaċi <sup>ao</sup>   |
| Rari  | mijokardite <sup>s</sup>  |  |
| <b>Disturbi vaskulari</b>                                     |   |  |
| Komuni hafna  |   | pressjoni gholja <sup>ai</sup>   |
| Komuni  | pressjoni baxxa   |  |
| <b>Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali</b>         |   |  |
| Komuni hafna  | qtuġh ta' nifs, soghla  | qtuġh ta' nifs, soghla, nażofaringite <sup>am</sup>                                |
| Komuni  | pulmonite <sup>t</sup> , nuqqas ta' ossiġenu fit-tessuti <sup>ag</sup> , nażofaringite <sup>am</sup>        | Disfonja   |
| <b>Disturbi gastro-intestinali</b>                            |   |  |
| Komuni hafna  | dardir, rimettar, dijarea <sup>u</sup>  | dardir, rimettar, dijarea <sup>u</sup> , stitikezza                                |
| Komuni  | kolite <sup>v</sup> , uġiġh addominali, diffikultà biex tibra', uġiġh orofaringali <sup>w</sup> , ħalq xott | stomatite, disgewżja   |
| Mhux komuni   | pankreatite <sup>x</sup>  |  |
| <b>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</b>                       |   |  |
| Komuni  | żieda ta' AST, żieda ta' ALT, epatite <sup>y</sup>  | żieda ta' AST, żieda ta' ALT   |
| <b>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda</b>     |   |  |
| Komuni hafna  | raxx <sup>z</sup> , ħakk  | raxx <sup>z</sup> , ħakk, alopeċja <sup>ah</sup>                                   |
| Komuni  | ġilda xotta   |  |
| Mhux komuni   | reazzjonijiet avversi severi tal-ġilda <sup>ak</sup> , psorijasi <sup>an</sup>                              | reazzjonijiet avversi severi tal-ġilda <sup>ak</sup> , psorijasi <sup>an</sup>     |
| Rari  | pemfigojde  | Pemfigojde   |
| <b>Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi</b>   |   |  |
| Komuni hafna  | artralġja, uġiġh fid-dahar  | artralġja, uġiġh muskoluskeletriku <sup>aa</sup> , uġiġh fid-dahar                 |
| Komuni  | uġiġh muskoluskeletriku <sup>aa</sup>   |  |
| Mhux komuni   | mijosite <sup>ab</sup>  |  |
| <b>Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja</b>              |   |  |
| Komuni  | żieda ta' kreatinina fid-demmm <sup>c</sup>   | proteinurja <sup>ac</sup> , żieda ta' kreatinina fid-demmm <sup>c</sup>            |
| Mhux komuni   | nefrite <sup>ad</sup>   |  |
| Mhux magħrufa   | ċistite mhux infettiva <sup>al</sup>  |  |
| <b>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata</b> |   |  |
| Komuni hafna  | deni, għeja kbira, astenja  | deni, għeja kbira, astenja, edima periferali                                       |
| Komuni  | marda tixbah lill-influwenza, sirdat, reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni <sup>ap</sup>                        |  |

| Atezolizumab bhala monoterapija |  | Atezolizumab f'terapija kombinata       |
|---------------------------------|--|---|
| <b>Investigazzjonijiet</b>      |  |   |
| Komuni                          |  | zieda ta' alkaline phosphatase fid-demm |

<sup>a</sup> Jinkludi rapporti ta' infezzjoni fl-apparat tal-awrina, ċistite, pajelonefrite, infezzjoni b'eschericchia 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 pseudomonas fl-apparat tal-awrina.

<sup>b</sup> 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.

<sup>c</sup> Tinkludi rapporti ta' zieda ta' kreatinina fid-demm, iperkreatininemija.

<sup>d</sup> Tinkludi rapporti ta' tromboċitopenija, tnaqqis fl-għadd ta' plejtlits.

<sup>e</sup> Tinkludi rapporti ta' newtrogenija, tnaqqis fl-għadd ta' newtrofil, newtrogenija bid-deni, sepsis newtrogenika, granuloċitopenija.

<sup>f</sup> Tinkludi rapporti ta' tnaqqis fl-għadd ta' ċelluli bojod tad-demm, lewkopenija.

<sup>g</sup> Tinkludi rapporti ta' limfopenija, tnaqqis fl-għadd ta' limfoċiti.

<sup>h</sup> Tinkludi rapporti ta' reazzjoni relatata mal-infużjoni, sindrome ta' rilaxx taċ-ċitokina, sensitività eċċessiva, anafilassi.

<sup>i</sup> Jinkludi rapporti ta' test pożittiv għal antikorpi kontra t-tirojde, ipotirojdiżmu awtoimmuni, tirojdite awtoimmuni, ormon mhux normali li jstimula t-tirojde fid-demm, tnaqqis tal-ormon li jstimula t-tirojde fid-demm, zieda tal-ormon li jstimula t-tirojde fid-demm, sindrome ta' utirojde marida, għanqra, ipotirojdiżmu, ipotirojdiżmu medjat mill-immunità, miksoedima, koma kkawżata minn miksoedima, ipotirojdiżmu primarju, disturb fit-tirojde, tnaqqis fil-ormoni tat-tirojde, test tal-funzjoni tat-tirojde mhux normali, tirojdite, tirojdite akuta, tnaqqis ta' thyroxine, tnaqqis ta' thyroxine ħieles, zieda ta' thyroxine ħieles, zieda ta' thyroxine, tnaqqis ta' tri-iodothyronine, tri-iodothyronine ħieles mhux normali, tnaqqis ta' tri-iodothyronine ħieles, zieda ta' tri-iodothyronine ħieles, tirojdite minghajr uġiġh, tirojdite kronika.

<sup>j</sup> Jinkludi rapporti ta' ipertirojdiżmu, marda ta' Basedow, oftalmopatija endokrinali, exoftalmos.

<sup>k</sup> Tinkludi rapporti ta' dijabete mellitus, dijabete mellitus tip 1, ketoacidozi diabetika, ketoacidozi.

<sup>l</sup> Tinkludi rapporti ta' insuffiċjenza adrenali, tnaqqis ta' kortikotropina fid-demm, nuqqas ta' glukokortikoidi, insuffiċjenza adrenali primarja, insuffiċjenza adrenokortikali sekondarja.

<sup>m</sup> Tinkludi rapporti ta' ipofisite, disturb fir-regolazzjoni tat-temperatura.

<sup>n</sup> Tinkludi rapporti ta' ipomanjesimja, tnaqqis fil-magnesium fid-demm.

<sup>o</sup> Tinkludi rapporti ta' newropatija periferali, newropatija awtoimmuni, newropatija sensorja periferali, polineuropatija, 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.

<sup>p</sup> Tinkludi rapporti tas-sindrome ta' Guillain-Barré, polineuropatija bi ħsara fil-majlin.

<sup>q</sup> Tinkludi rapporti ta' enċefalite, enċefalite awtoimmuni, meningite, fotofobija.

<sup>r</sup> Jinkludi rapporti ta' majastenja gravid.

<sup>s</sup> Tinkludi rapporti ta' mijokardite, mijokardite awtoimmuni, u mijokardite medjata mill-immunità.

<sup>t</sup> Tinkludi rapporti ta' pulmonite, infiltrazzjoni fil-pulmun, bronkjolite, pulmonite medjata mill-immunità, marda tal-interstizju tal-pulmun, alveolite, opaċità tal-pulmun, tossiċità pulmonari, pulmonite tar-radjazzjoni.

<sup>u</sup> Tinkludi rapporti ta' dijarea, ippurgar urġenti, ippurgar frekwenti, dijarea b'emorraġija, ipermotilità gastrointestinali.

<sup>v</sup> Tinkludi rapporti ta' kolite, kolite awtoimmuni, kolite iskemika, kolite mikroskopika, kolite ulċerattiva, kolite ta' devjazzjoni, enterokolite medjata mill-immunità.

<sup>w</sup> Jinkludi rapporti ta' wġiġh orofaringali, skumdità orofaringali, irritazzjoni fil-gerżuma.

<sup>x</sup> Tinkludi rapporti ta' pankreatite awtoimmuni, pankreatite, pankreatite akuta, zieda fil-lipase, zieda fl-amylase.

<sup>y</sup> Tinkludi rapporti ta' axxite, epatite awtoimmuni, ħsara epatoċellulari, epatite, epatite akuta, epatite tossika, epatotossiċità, disturb fil-fwied, ħsara fil-fwied ikkawżata mill-medicina, insuffiċjenza epatika, steatozi epatika, leżjoni epatika, emorraġija tal-variċi tal-esofagu, variċi fl-esofagu.

<sup>z</sup> Jinkludi rapporti ta' akne, akne bil-ponot, nuffata, nuffata bid-demm, dermatite, dermatite sura ta' akne, dermatite allergika, dermatite esfoljattiva, reazzjoni allergika fil-gilda kkawżata mill-medicina, ekzema, ekzema infettata, eritema, eritema tal-kappell tal-ghajn, raxx fil-kappell tal-ghajn, reazzjoni allergika f'sit fiss fil-gilda kkawżata mill-medicina, follikulite, furunklu, dermatite fl-idejn, nuffata fix-xufftejn, nuffata bid-demm fil-ħalq, sindrome ta' eritrodisasteżija palmari-plantari, pemfigojde, raxx, raxx b'eritema, raxx follikulari, raxx ġeneralizzat, raxx makulari, raxx makulo-papulari, raxx papulari, raxx papuloskwamuż, raxx bil-ħakk, raxx bil-ponot, raxx bl-infafet, dermatite fl-iskrotu, dermatite tas-saborrea, esfoljazzjoni tal-gilda, tossiċità tal-gilda, ulċera fil-gilda.

<sup>aa</sup> Jinkludi rapporti ta' wġiġh muskoluskeletriku, mijalġja, uġiġh fl-għadam.

- <sup>ab</sup> Tinkludi rapporti ta' mijosite, rabdomijolizi, polimijalgja reumatika, dermatomijosite, axxess fil-muskoli, mijoglobina prezenti fl-awrina.
- <sup>ac</sup> Tinkludi rapporti ta' proteinurja, prezenza ta' proteina fl-awrina, emoglobinurja, anormalità fl-awrina, sindrome nefrotiku, albuminurja.
- <sup>ad</sup> Tinkludi rapporti ta' nefrite, nefrite awtoimmuni, nefrite *Henoch-Schonlein Purpura*, glomerulonefrite paraneoplastika, nefrite fit-tubuli u l-interstizju.
- <sup>ae</sup> Tinkludi rapporti ta' ipokalimja, tnaqqis ta' potassium fid-demmm.
- <sup>af</sup> Tinkludi rapporti ta' iponatrimija, tnaqqis ta' sodium fid-demmm.
- <sup>ag</sup> Jinkludi rapporti ta' nuqqas ta' ossiġenu fit-tessuti, tnaqqis fis-saturazzjoni tal-ossiġenu, tnaqqis ta' pO<sub>2</sub>.
- <sup>ah</sup> Tinkludi rapporti ta' alopeċja, madarosi, alopeċja areata, alopeċja totali, ipotrikosi.
- <sup>ai</sup> Tinkludi rapporti ta' pressjoni għolja, zieda fil-pressjoni tad-demmm, krizi ipertensiva, zieda fil-pressjoni sistolika tad-demmm, pressjoni diastolika għolja, pressjoni tad-demmm ikkontrollata b' mod mhux adegwat, retinopatija ipertensiva, nefropatija ipertensiva, pressjoni essenzjali għolja, pressjoni ortostatika għolja.
- <sup>aj</sup> Jinkludi rapporti ta' sepsis, xokk settiku, urosepsis, sepsis newtrogeniku, 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.
- <sup>ak</sup> Jinkludu rapporti ta' dermatite bl-infafet, raxx esfoljattiv, eritema multiforme, dermatite esfoljattiva ġeneralizzata, eruzzjoni tossika tal-ġilda, sindrome ta' Stevens-Johnson, reazzjoni għall-medicina b' eosinofilja u sintomi sistemici, nekrolisi epidermali tossika, vaskulite fil-ġilda.
- <sup>al</sup> Tinkludi rapporti ta' ċistite mhux infettiva u ċistite medjata mill-immunità.
- <sup>am</sup> Tinkludi rapporti ta' nażofaringite, kongestjoni fl-immieher u rinorea.
- <sup>an</sup> Tinkludi rapporti ta' psorijasi, dermatite li tixbah psorijasi, psorijasi guttata.
- <sup>ao</sup> Jinkludu rapporti ta' perikardite, effużjoni perikardijaka, għafis tal-qalb ikkawżat minn akumulazzjoni ta' fluwidu fil-borża perikardijaka u perikardite kostrittiva.
- <sup>ap</sup> Irrappurtata fi studju 'l barra mis-settijiet ta' *data* miġbura (relatata mal-ġhoti taht il-ġilda). Il-frekwenza hija bbazata fuq l-esponiment għal Tecentriq soluzzjoni għall-injezzjoni f' IMscin001 u tinkludi rapporti ta' reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni, uġiġh fis-sit tal-injezzjoni, eritema fis-sit tal-injezzjoni, u raxx fis-sit tal-injezzjoni.

### Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħzula

Id-*data* ta' hawn taht tirrifletti l-informazzjoni għal reazzjonijiet avversi sinifikanti għal atezolizumab bħala monoterapija fi provi klinici (ara sezzjoni 5.1). Id-dettalji għar-reazzjonijiet avversi sinifikanti għal atezolizumab meta jingħata f' kombinazzjoni huma pprezentati 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 seħhet fi 2.9% (138/4 739) tal-pazjenti li rċewew atezolizumab bħala monoterapija. Mill-138 pazjent, tnejn kellhom avvenimenti fatali. Iż-żmien medjan sal-bidu kien ta' 4.0 xhur (medda: 3 ijiem sa 29.8 xhur). It-tul ta' żmien medjan kien ta' 1.8 xhur (medda: jum wiehed sa 27.8+ xhur; + jindika valur iċċensurat). Pulmonite wasslet għal twaqqif ta' atezolizumab fi 32 (0.7%) pazjent. Pulmonite li teħtieġ l-użu ta' kortikosteroidi seħhet f' 1.7% (80/4 739) tal-pazjenti li kienu qed jirċievu atezolizumab bħala monoterapija.

### *Epatite medjata mill-immunità*

Epatite seħhet f' 1.7% (81/4 739) tal-pazjenti li rċewew atezolizumab bħala monoterapija. Mill-81 pazjent, tnejn kellhom avvenimenti fatali. Iż-żmien medjan sal-bidu kien ta' 1.9 xhur (medda: 6 ijiem sa 18.8 xhur). It-tul ta' żmien medjan kien ta' 1.9 xhur (medda: jum wiehed sa 32.4+ xhur; + jindika valur iċċensurat). Epatite wasslet għal twaqqif ta' atezolizumab f' 16-il (0.3%) pazjent. Epatite li teħtieġ l-użu ta' kortikosteroidi seħhet f' 0.6% (27/4 739) tal-pazjenti li kienu qed jirċievu atezolizumab bħala monoterapija.

### Kolite medjata mill-immunità

Kolite seħhet f' 1.2% (59/4 739) tal-pazjenti li rċewew atezolizumab bħala monoterapija. Iż-żmien medjan sal-bidu kien ta' 4.9 xhur (medda: 15-il jum sa 17.2 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 fi 22 (0.5%) pazjent. Kolite li teħtieg l-użu ta' kortikosteroidi seħhet f' 0.6% (27/4 739) tal-pazjenti li kienu qed jirċievu atezolizumab bħala monoterapija.

### Endokrinopatiji medjati mill-immunità

#### *Disturbi fit-tirojde*

Ipotirojdiżmu seħh fi 8.4% (400/4 739) tal-pazjenti li rċewew atezolizumab bħala monoterapija. Iż-żmien medjan sal-bidu kien ta' 4.2 xhur (medda: jum wiehed sa 34.5 xhur). Ipotirojdiżmu seħh fi 17.4% (86/495) tal-pazjenti li rċewew 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 seħh fi 2.4% (114/4 739) tal-pazjenti li rċewew atezolizumab bħala monoterapija. Iż-żmien medjan sal-bidu kien ta' 2.76 xhur (medda: jum wiehed sa 24.3 xhur). Ipertirojdiżmu seħh fi 6.5% (32/495) tal-pazjenti li rċewew atezolizumab bħala monoterapija fl-ambjent awżiljarju ta' NSCLC. Iż-żmien medjan sal-bidu kien ta' 2.8 xhur (medda: jum wiehed sa 9.9 xhur).

#### *Insuffiċjenza adrenali*

Insuffiċjenza adrenali seħhet f' 0.5% (23/4 739) tal-pazjenti li rċewew atezolizumab bħala monoterapija. Iż-żmien medjan sal-bidu kien ta' 6.3 xhur (medda: 3 ijiem sa 21.4 xhur). Insuffiċjenza adrenali wasslet għat-twaqqif ta' atezolizumab f' 5 (0.1%) pazjenti. Insuffiċjenza adrenali li kienet teħtieg l-użu ta' kortikosteroidi seħhet f' 0.4% (19/4 739) tal-pazjenti li kienu qed jirċievu atezolizumab bħala monoterapija.

#### *Ipfisite*

Ipfisite seħhet f' 0.1% (5/4 739) tal-pazjenti li rċewew atezolizumab bħala monoterapija. Iż-żmien medjan sal-bidu kien ta' 6.9 xhur (medda: 24 jum sa 13.7 xhur). Erba' (< 0.1%) pazjenti kienu jeħtieg l-użu ta' kortikosteroidi u t-trattament b' atezolizumab twaqqaf f' pazjent wiehed (< 0.1%).

Ipfisite seħhet f' 0.8% (3/393) tal-pazjenti li rċewew 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 jeħtieg l-użu ta' kortikosteroidi.

Ipfisite seħhet f' 0.4% (2/473) tal-pazjenti li rċewew 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 jeħtieg l-użu ta' kortikosteroidi.

#### *Dijabete mellitus*

Dijabete mellitus seħhet f' 0.5% (26/4 739) tal-pazjenti li rċewew atezolizumab bħala monoterapija. Iż-żmien medjan sal-bidu kien ta' 5.4 xhur (medda: 3 ijiem sa 29.0 xhur). Dijabete mellitus wasslet għall-waqfien ta' atezolizumab f' < 0.1% (3/4 739) tal-pazjenti.

Dijabete mellitus seħhet fi 2.0% (10/493) tal-pazjenti b' HCC li rċewew 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 seħhet f'0.5% (22/4 739) tal-pazjenti li rċewew atezolizumab bħala monoterapija. Iż-żmien medjan sal-bidu kien ta' 16-il jum (medda: jum wiehed 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 teħtieg l-użu ta' kortikosteroidi seħhet f'0.3% (12/4 739) 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 seħhew f'0.1% (6/4 739) tal-pazjenti li rċewew 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 wiehed (< 0.1%). Sindrome ta' Guillain-Barré li teħtieg l-użu ta' kortikosteroidi seħhet f' < 0.1% (3/4 739) tal-pazjenti li kienu qed jirċievu atezolizumab bħala monoterapija.

#### *Pareži tal-wiċċ medjata mill-immunità*

Pareži tal-wiċċ seħhet f' < 0.1% (1/4 739) tal-pazjenti li rċewew atezolizumab bħala monoterapija. Iż-żmien sal-bidu kien ta' 29 jum. It-tul ta' żmien kien ta' 1.1 xhur. L-avveniment ma kienx jeħtieg l-użu ta' kortikosteroidi u l-avveniment ma wassalx għall-waqfien ta' atezolizumab.

### Majelite medjata mill-immunità

Majelite seħhet f' < 0.1% (1/4 739) tal-pazjenti li rċewew atezolizumab bħala monoterapija. Iż-żmien sal-bidu kien ta' 3 ijiem. L-avveniment kien jeħtieg l-użu ta' kortikosteroidi iżda ma wassalx għall-waqfien ta' atezolizumab.

### Sindrome majastenika

Majastenja gravis seħhet f' < 0.1% (1/4 739) tal-pazjenti li kienu qed jirċievu atezolizumab bħala monoterapija. Iż-żmien sal-bidu kien ta' 1.2 xhur.

### Pankreatite medjata mill-immunità

Pankreatite, inkluż żieda ta' amylase u żieda ta' lipase, seħhet f'0.8% (37/4 739) tal-pazjenti li rċewew atezolizumab bħala monoterapija. Iż-żmien medjan sal-bidu kien ta' 5.5 xhur (medda: jum wiehed sa 24.8 xhur). It-tul ta' żmien medjan kien ta' xahar (medda: 3 ijiem sa 40.4+ xhur; + jindika valur iċċensurat). Pankreatite wasslet għat-twaqqif ta' atezolizumab fi 3 (< 0.1%) pazjenti. Pankreatite li teħtieg l-użu ta' kortikosteroidi seħhet f' 0.1% (7/4 739) tal-pazjenti li kienu qed jirċievu atezolizumab bħala monoterapija.

### Mijokardite medjata mill-immunità

Mijokardite seħhet f' < 0.1% (4/4 739) tal-pazjenti li rċewew atezolizumab bħala monoterapija. Mill-4 pazjenti, pazjent wiehed kellu avveniment fatali fl-ambjent awżiljarju ta' NSCLC. Iż-żmien medjan sal-bidu kien ta' 3.4 xhur (medda: 1.5 sa 4.9 xhur). It-tul ta' żmien medjan kien ta' 15-il jum (medda: 12-il jum sa 2.8 xhur). Mijokardite wasslet għat-twaqqif ta' atezolizumab fi 3 (< 0.1%) pazjenti. Żewġ (< 0.1%) pazjenti kienu jeħtiegu l-użu ta' kortikosteroidi.

### Nefrite medjata mill-immunità

Nefrite seħhet f'0.2% (11/4 739) 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' kortikosteroidi.

### Mijosite medjata mill-immunità

Mijosite seħhet f'0.5% (25/4 739) 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. Seba' (0.1%) pazjenti kienu jeħtieġu l-użu ta' kortikosteroidi.

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

Reazzjonijiet avversi severi tal-ġilda (SCARs, *severe cutaneous adverse reactions*) seħhew f'0.6% (30/4 739) 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' kortikosteroidi sistemici seħhew f'0.2% (9/4 739) tal-pazjenti li kienu qed jirċievu atezolizumab bħala monoterapija.

### Disturbi perikardijaċi medjati mill-immunità

Disturbi perikardijaċi seħhew f'1.0% (48/4 739) 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' 1.4 xhur (medda: jum wieħed 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' kortikosteroidi seħhew f'0.1% (7/4 739) tal-pazjenti.

### Immunogeniċità

#### *Formulazzjoni għall-ghoti 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-ghoti fil-vini*

Matul studji multipli ta' fażi II u III, 13.1% sa 54.1% tal-pazjenti żviluppaw antikorpi kontra l-medicina (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 jfixxlu l-interpretazzjoni tal-analiżijiet tal-PK, tal-effikaċja u tas-sigurtà. Analizijiet 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 ġimghat sa 5 ġimghat.

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,



rispettivamente: 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 konkluzjonijiet ċari dwar ix-xejriet possibbli ta' reazzjonijiet avversi.

### Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà ta' atezolizumab fit-tfal u fl-adolesxenti ma gietx determinata. Ma gie osservat l-ebda sinjal għdid 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 giet osservata l-ebda differenza globali fis-sigurtà bejn pazjenti b'età ta'  $\geq 65$  sena u pazjenti iżgħar li jirċievu atezolizumab (fil-vini jew taħt il-ġilda) bħala monoterapija. Fl-istudju IMpower150, età ta'  $\geq 65$  kienet assoċjata ma' zieda fir-riskju li jiġu żviluppata 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'  $\geq 75$  sena hi ja wisq limitata biex jinsiltu konkluzjonijiet dwar din il-popolazzjoni.

### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati 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-professionisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżzla f'[Appendiċi V](#).

## **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 jehel direttament ma' PD-L1 u jipprovdi imblokk doppju tar-riċetturi PD-1 u B7.1, billi jerhi inibizzjoni medjata minn PD-L1/PD-1 tar-rispons immuni, inkluż attivazzjoni mill-ġdid tar-rispons immune kontra t-tumur mingħajr ma jinduċi ċitotossicità ċellulari dipendenti mill-antikorpi. Atezolizumab ma jhallix 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-ġhoti 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 wiehed, 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 eskluđa pazjenti li kellhom storja ta' mard awtoimmuni; metastasi tal-moħħ attiv jew dipendenti fuq il-kortikosteroidi; ġhoti ta' vaċċin ħaj u attenwat fi żmien 28 jum qabel ir-registrazzjoni; u ġhoti ta' sustanzi immunostimulatorji sistemici fi żmien 4 ġimġhat jew prodott mediċinali immunosoppressiv sistemiku fi żmien ġimagħtejn qabel ir-registrazzjoni. Valutazzjonijiet tat-tumur twettqu kull 9 ġimġhat għall-ewwel 54 ġimġha, u kull 12-il ġimġha wara dan. Kampjuni tat-tumur ġew evalwati b'mod prospettiv għall-espressjoni ta' PD-L1 fuq ċellulari 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 inġhata bħala doża fissa ta' 1 200 mg permezz ta' infużjoni fil-vini kull 3 ġimġhat. 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 tossicità mhux aċċettabbli. Vinflunine inġhata bħala 320 mg/m<sup>2</sup> permezz ta' infużjoni fil-vini f'Jum 1 ta' kull ċiklu ta' 21 jum sal-progressjoni tal-marda jew sa tossicità mhux aċċettabbli. Paclitaxel inġhata bħala 175 mg/m<sup>2</sup> permezz ta' infużjoni fil-vini fuq 3 sigħat f'Jum 1 ta' kull ċiklu ta' 21 jum sal-progressjoni tal-marda jew sa tossicità mhux aċċettabbli. Docetaxel inġhata bħala 75 mg/m<sup>2</sup> permezz ta' infużjoni fil-vini f'Jum 1 ta' kull ċiklu ta' 21 jum sal-progressjoni tal-marda jew sa tossicità 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 wiehed 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 wiehed 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 giet 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 oġhla għall-pazjenti fil-grupp ta' atezolizumab meta mqabbla mal-grupp tal-kimoterapija fil-popolazzjoni ITT. Il-perċentwali ta' pazjenti hajjin 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)**

| <b>Punt finali tal-effikaċja</b>                             | <b>Atezolizumab<br/>(n = 467)</b> | <b>Kimoterapija<br/>(n = 464)</b> |
|--|-----------------------------------|-----------------------------------|
| <b><i>Punt finali primarju tal-effikaċja</i></b>             |                                   |                                   |
| <b><i>OS*</i></b>  |                                   |                                   |
| 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 stratifikat <sup>†</sup> (CI ta' 95%) | 0.85 (0.73, 0.99)                 |                                   |
| OS ta' 12-il xahar (%)**                                     | 39.2%                             | 32.4%                             |
| <b><i>Punti finali sekondarji u esploratorji</i></b>         |                                   |                                   |
| <b><i>PFS stmata mill-investigatur (RECIST v1.1)</i></b>     |                                   |                                   |
| 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)                 |                                   |

| Punt finali tal-effikaċja                         | Atezolizumab<br>(n = 467) | Kimoterapija<br>(n = 464) |
|---|---------------------------|---------------------------|
| <b>ORR stmata mill-investigatur (RECIST v1.1)</b> | 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%)               |
| <b>DOR stmata mill-investigatur (RECIST v1.1)</b> | 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.

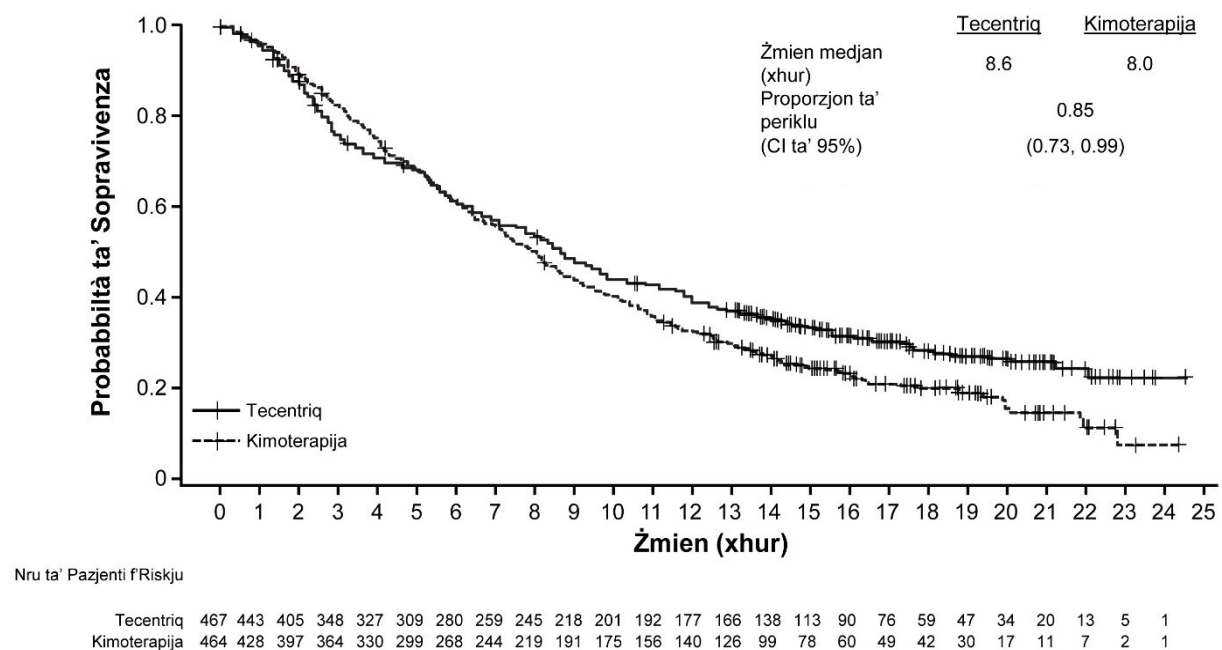
\* Analizi tal-OS fil-popolazzjoni tal-pazjenti kollha rreġistrati twettqet abbażi tat-test log-rank stratifikat u r-rizultat huwa pprovdut għal skopijiet deskrittivi biss ( $p = 0.0378$ ); skont il-ġerarkija tal-analizi speċifikata minn qabel, il-valur p għall-analizi tal-OS fil-popolazzjoni tal-pazjenti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

† Stratifikat skont il-kimoterapija (vinflunine vs. taxane), l-istat f'IC ( $< 5\%$  vs.  $\geq 5\%$ ), 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 għaddejnin 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 ghas-sopravivenza globali (IMvigor211)**



*IMvigor210 (GO29293): Prova bi grupp wiehed f'pazjenti b'karċinoma tal-epitelju tal-apparat urinarju li ma kinux ittrattati fil-passat li mhumiex eligibbli 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 wiehed, internazzjonali, b'żewġ koorti u bi grupp wiehed, 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 wiehed 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'  $\geq 2$  u metastasi fil-vixxri), 66 pazjent (56%) b'fattur ta' riskju Bajorin wiehed 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 ntlahaqx. 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'  $\geq 5\%$ , 18.8% (CI ta' 95%: 10.9, 29.0) f'pazjenti b'espressjoni ta' PD-L1 ta'  $\geq 1\%$ , u 19.3% (CI ta' 95%: 12.7, 27.6) għall-pazjenti kollha rreġistrati. It-tul medjan tar-rispons (DOR - *duration of response*) ma ntlahaq 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'  $\geq 5\%$  u  $\geq 1\%$ ) 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 ntlahaq 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' $\geq 5\%$ f'IC | Espressjoni ta' PD-L1 ta' $\geq 1\%$ f'IC | Il-Pazjenti Kollha Rreġistrati |
|---|---|---|--------------------------------|
| <b>ORR (stmata minn IRF; RECIST v1.1)</b> | 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 (%)               | 4 (12.5%)                                 | 8 (10.0%)                                 | 11 (9.2%)                      |
| CI ta' 95%                                | (3.5, 29.0)                               | (4.4, 18.8)                               | (4.7, 15.9)                    |
| Nru ta' rispons parzjali (%)              | 5 (15.6%)                                 | 11 (13.8%)                                | 16 (13.4%)                     |
| CI ta' 95%                                | (5.3, 32.8)                               | (7.1, 23.3)                               | (7.9, 20.9)                    |
| <b>DOR (stmat minn IRF; RECIST v1.1)</b>  | 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)                  |
| <b>PFS (stmata minn IRF; RECIST v1.1)</b> | 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)                 |
| <b>OS</b>                                 | 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'  $\geq 5\%$  (pazjenti li huma inkluzi 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'  $\geq 5\%$ , 19.3% (CI ta' 95%: 14.2, 25.4) f'pazjenti b'espressjoni ta' PD-L1 ta'  $\geq 1\%$ , 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'  $\geq 5\%$ , 23.7% (CI ta' 95%: 18.1, 30.1) f'pazjenti b'espressjoni ta' PD-L1 ta'  $\geq 1\%$ , 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 ntlahaq fl-ebda sottogrupp b'espressjoni ta' PD-L1 jew fil-pazjenti kollha rreġistrati, madankollu ntlahaq 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.

Fiz-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'  $\geq 5\%$ , 9.0 xhur (CI ta' 95%: 7.1, 11.1) f'pazjenti b'espressjoni ta' PD-L1 ta'  $\geq 1\%$ , u 7.9 xhur (CI ta' 95%: 6.7, 9.3) fil-pazjenti kollha rreġistrati.

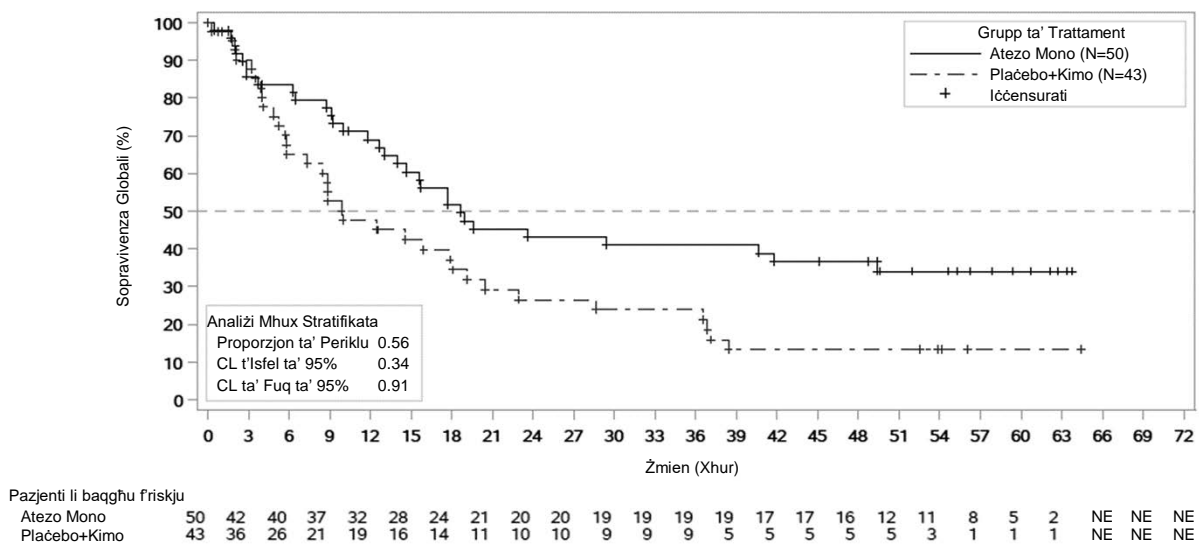
*IMvigor130 (WO30070): Studju ta' fażi III ta' atezolizumab bħala monoterapija u flimkien ma' kimoterapija bbażata fuq il-platinum f'pazjenti b'karċinoma avvanzata lokalment jew metastatika tal-epitelju tal-apparat urinarju mhux ittrattata*

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 jiehdu 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 seħh 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 ( $\geq 5\%$  taċ-ċelluli immuni li jiehdu 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 ghal Cisplatin li t-tumuri tagħhom għandhom PD-L1 għoli (Grupp B vs. Grupp C)**



Kancer taċ-ċelluli mhux żgħar tal-pulmun

Trattament awżiljarju ta' NSCLC fi stadju bikri

Formulazzjoni għall-ġhoti fil-vini

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

Studju ta' fażi III, open-label, b'aktar minn ċentru wiehed 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  $\geq 4$  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'  $\geq 5$  ċm; jew tumuri ta' kwalunkwe daqs li huma akkumpanjati minn status N1 jew N2; jew tumuri li jinvalu strutturi toraċiċi (jinvalu direttament il-plewra parjetali, il-hajt tas-sider, id-dijaframma, in-nerv freniku, il-plewra medjastinali, il-perikardju parjetali, il-medjastinu, il-qalb, il-kanali l-kbar tad-dem, it-trakea, in-nerv rikorrenti tal-laringi, l-esofagu, il-korp vertebrali, il-karina); jew tumuri li jinvolu l-bronku prinċipali  $< 2$  ċm 'il bogħod mill-karina iżda mingħajr involviment tal-karina; jew tumuri li huma assoċjati ma' ateleklaži 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 jinvalu l-medjastinu, il-qalb, il-kanali l-kbar tad-dem, it-trakea, in-nerv rikorrenti tal-laringi, 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'kirurgija 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)**

|  |   |
|--|---|
| <b>Kimoterapija awżiljarja bbażata fuq cisplatin:</b><br>Cisplatin 75 mg/m <sup>2</sup> ġol-vini f' Jum 1 ta' kull ċiklu ta' 21 jum b'wiehed mill-korsijiet ta' trattament li ġejjin | Vinorelbine 30 mg/m <sup>2</sup> ġol-vini, Jiem 1 u 8           |
|  | Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> ġol-vini, Jum 1                  |
|  | Gemcitabine 1250 mg/m <sup>2</sup> ġol-vini, Jiem 1 u 8         |
|  | Pemetrexed 500 mg/m <sup>2</sup> ġol-vini, Jum 1 (mhux skwamuż) |

Wara t-tlestija tal-kimoterapija bbażata fuq cisplatin (sa erba' ċikli), total ta' 1005 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 inġhata bhala doża fissa ta' 1200 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-istologija, u l-espressjoni ta' PD-L1.

Il-pazjenti kienu esklużi jekk kellhom storja ta' mard awtoimmuni; għoti ta' vaċċin haġ u attenwat fi żmien 28 jum qabel ir-randomisation; għoti ta' sustanzi immunostimuladorji sistemici fi żmien 4 ġimgħat jew medikazzjonijiet immunosoppressivi sistemici fi żmien ġimgħatejn qabel ir-randomisation. Valutazzjonijiet tat-tumur twettqu fil-linja bażi tal-faži 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  $f \geq 1\%$  u  $f \geq 50\%$  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 bhala 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  $f \geq 1\%$  TC. L-għanijiet sekondarji ewlenin tal-effikaċja kienu li tiġi evalwata DFS fil-popolazzjoni ta' pazjenti bi stadju II – IIIA b'PD-L1  $f \geq 50\%$  TC u sopravivenza globali (OS - *overall survival*) fil-popolazzjoni ITT.

Fiż-żmien tal-analiżi *interim* ta' DFS, l-istudju lahaq il-punt finali primarju tiegħu. Iż-żmien medjan ta' segwitu kien ta' madwar 32 xahar. Fl-analiżi ta' pazjenti bi stadju II – IIIA b'PD-L1  $f \geq 50\%$  TC, mingħajr mutazzjonijiet ta' EGFR jew arrangamenti mill-ġdid ta' ALK (n = 209), ġie osservat titjib klinikament sinifikanti fid-DFS fil-grupp ta' atezolizumab meta mqabbel mal-grupp ta' BSC (Tabella 7). Id-data dwar OS ma kinitx matura fiż-żmien tal-analiżi *interim* ta' DFS b'madwar 16.3% tal-imwiet globali rappurtati fil-popolazzjoni ta' pazjenti bi stadju II – IIIA b'PD-L1  $f \geq 50\%$  TC, mingħajr mutazzjonijiet ta' EGFR jew arrangamenti mill-ġdid ta' ALK. Analiżi esploratorja ta' OS issuġġeriet tendenza favur atezolizumab fuq BSC, b'HR stratifikat ta' 0.39 (CI ta' 95%: 0.18, 0.82) f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti.

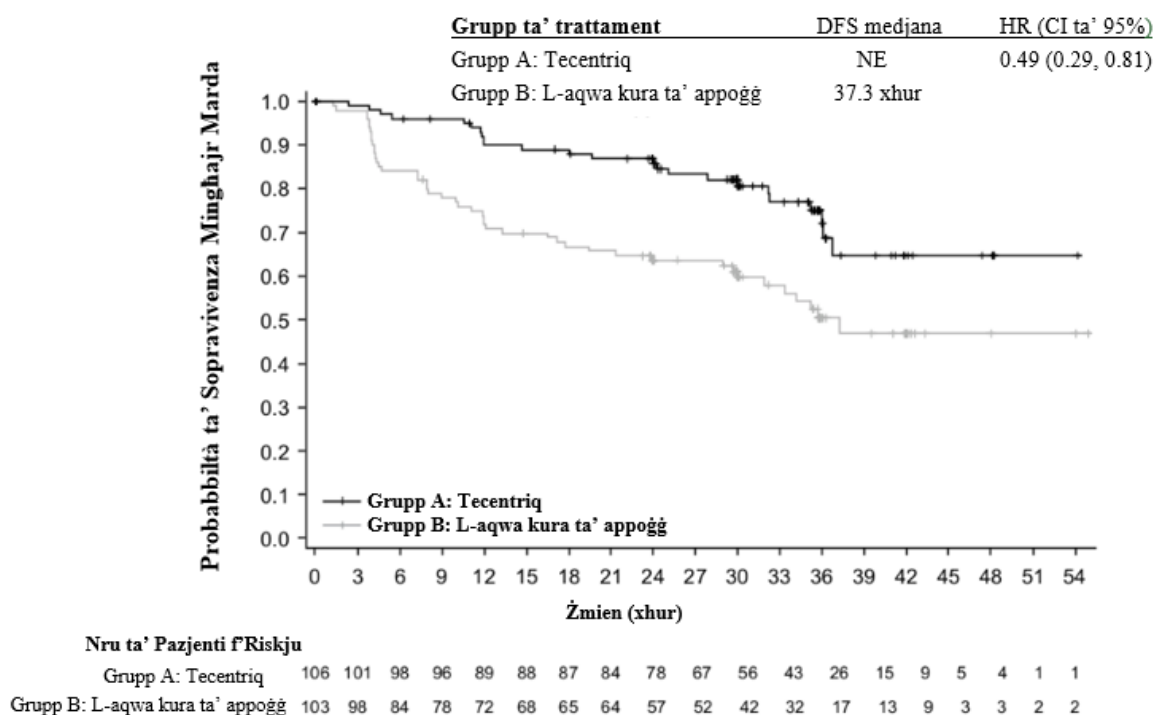
Ir-riżultati ewlenin tal-effikaċja għall-popolazzjoni ta' pazjenti bi stadju II – IIIA b'PD-L1  $f \geq 50\%$  TC, mingħajr mutazzjonijiet ta' EGFR jew arrangamenti mill-ġdid ta' ALK, huma miġbura fil-qosor fit-Tabella 7. Il-kurva Kaplan-Meier għal DFS hija ppreżentata fil-Figura 3.

**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 arrangamenti mill-ġdid ta' ALK (IMpower010)**

| Punt finali tal-effikaċja                       | Grupp A<br>(Atezolizumab) | Grupp B<br>(L-aqwa kura ta' appoġġ) |
|---|---------------------------|-------------------------------------|
| <i>DFS stmata mill-investigatur</i>             | n = 106                   | n = 103                             |
| Nru ta' avvenimenti (%)                         | 24 (22.6%)                | 45 (43.7%)                          |
| Tul medjan ta' DFS (xhur)                       | NE                        | 37.3                                |
| CI ta' 95%                                      | NE, NE                    | 30.1, NE                            |
| Proporzjon ta' periklu stratifikat (CI ta' 95%) | 0.49 (0.29, 0.81)         |                                     |
| Rata ta' DFS ta' 3 snin (%)                     | 75.1                      | 50.4                                |

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

**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 arrangamenti mill-ġdid ta' ALK (IMpower010)**



It-titjib osservat fid-DFS fil-grupp ta' atezolizumab meta mqabbel mal-grupp ta' BSC intwera b' mod konsistenti fil-magħoranza tas-sottogrupperi speċifikati minn qabel fil-popolazzjoni ta' pazjenti bi stadju II – IIIA b'PD-L1 f'≥ 50% TC, mingħajr mutazzjonijiet ta' EGFR jew arrangamenti mill-ġdid ta' ALK, inkluż kemm f'pazjenti b'NSCLC mhux skwamuż (HR mhux stratifikat ta' 0.35, CI ta' 95%: 0.18, 0.69; DFS medjana NE vs. 35.7 xhur) kif ukoll f'pazjenti b'NSCLC skwamuż (HR mhux stratifikat ta' 0.60, CI ta' 95%: 0.29, 1.26; DFS medjana 36.7 vs. NE xhur).

## Trattament tal-ewwel għażla ta' NSCLC metastatiku

### Formulazzjoni għall-ghoti 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 wiehed, internazzjonali u *randomised*, IMpower150, twestaq 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 haġ u attenwat fi żmien 28 jum qabel ir-*randomisation*, għoti ta' sustanzi immunostimulatorji sistemici 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-demem 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-sottogrupperi b'espressjoni ta' PD-L1 għall-analiżi deskritti hawn taht.

Ġew irregistrati total ta' 1 202 pazjent u kienu randomised (1:1:1) biex jirċievu wiehed mill-korsijiet ta' trattament deskritti fit-Tabella 8. *Randomisation* giet 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                   | Atezolizumab <sup>a</sup> (1 200 mg) + paclitaxel (200 mg/m <sup>2</sup> ) <sup>b,c</sup> + carboplatin <sup>c</sup> (AUC 6)  | Atezolizumab <sup>a</sup> (1 200 mg)  |
| B                   | Atezolizumab <sup>a</sup> (1 200 mg) + bevacizumab <sup>d</sup> (15 mg/kg bw) + paclitaxel (200 mg/m <sup>2</sup> ) <sup>b,c</sup> + carboplatin <sup>c</sup> (AUC 6) | Atezolizumab <sup>a</sup> (1 200 mg) + bevacizumab <sup>d</sup> (15 mg/kg bw) |
| C                   | Bevacizumab <sup>d</sup> (15 mg/kg bw) + paclitaxel (200 mg/m <sup>2</sup> ) <sup>b,c</sup> + carboplatin <sup>c</sup> (AUC 6)  | Bevacizumab <sup>d</sup> (15 mg/kg bw)  |

<sup>a</sup> Atezolizumab jingħata sat-telf tal-benefiċċju kliniku kif stmat mill-investigatur

<sup>b</sup> Id-doża tal-bidu ta' paclitaxel għal pazjenti ta' razza/etnicità Asjatika kienet ta' 175 mg/m<sup>2</sup> minhabba livell globali oġhla ta' tossiċitajiet ematoloġiċi f'pazjenti minn pajjiżi Asjatiċi meta mqabbla ma' dawk minn pajjiżi mhux Asjatiċi

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

<sup>d</sup> Bevacizumab jingħata sa marda progressiva jew tossiċità mhux aċċettabbli

Il-karatteristiċi demografici u tal-marda fil-linja bażi tal-popolazzjoni tal-istudju kienu bbilanċjati tajjeb bejn il-grupperi 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 arrangamenti 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'  $\geq 1\%$  TC jew  $\geq 1\%$  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 arrangamenti 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).

Fiz-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 pprezentata fil-Figura 4. Il-Figura 5 tiġbor fil-qosor ir-riżultati ta' OS fis-sottogruppi ITT u PD-L1. Riżultati aġġornati tal-PFS huma pprezentati wkoll fil-Figuri 6 u 7.

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

| Punt finali tal-effikaċja   | Grupp A<br>(Atezolizumab +<br>Paclitaxel +<br>Carboplatin) | Grupp B<br>(Atezolizumab +<br>Bevacizumab +<br>Paclitaxel +<br>Carboplatin) | Grupp C<br>(Bevacizumab<br>+ Paclitaxel +<br>Carboplatin) |
|---|--|---|---|
| <b>Punti Finali Sekondarji<sup>#</sup></b>                                      |  |   |   |
| <b>PFS stmata mill-investigatur (RECIST v1.1)*</b>                              | 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 <sup>‡^</sup> (CI ta' 95%)                   | 0.91 (0.78, 1.06)  | 0.59 (0.50, 0.69)   | ---   |
| valur p <sup>1,2</sup>  | 0.2194   | < 0.0001  |   |
| PFS ta' 12-il xhur (%)  | 24   | 38  | 20  |
| <b>Analiżi interim ta' OS*</b>  | n = 402  | n = 400   | n = 400   |
| Nru ta' mwiet (%)   | 206 (51.2%)  | 192 (48.0%)   | 230 (57.5%)   |
| Żmien medjan għall-avveniment (xhur)  | 19.5   | 19.8  | 14.9  |
| CI ta' 95%  | (16.3, 21.3)   | (17.4, 24.2)  | (13.4, 17.1)  |
| Proporzjon ta' periklu stratifikat <sup>‡^</sup> (CI ta' 95%)                   | 0.85 (0.71, 1.03)  | 0.76 (0.63, 0.93)   | ---   |
| valur p <sup>1,2</sup>  | 0.0983   | 0.006   |   |
| OS ta' 6 xhur (%)   | 84   | 85  | 81  |
| OS ta' 12-il xhur (%)   | 66   | 68  | 61  |
| <b>L-Aqwa Rispons Globali stmat mill-investigatur<sup>3*</sup> (RECIST 1.1)</b> | 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%)   |
| <b>DOR stmat mill-investigatur* (RECIST v1.1)</b>                               | 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)  |

<sup>#</sup> 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-eskluzjoni tal-pazjenti b'mutazzjonijiet ta' EGFR jew arrangamenti mill-ġdid ta' ALK.

<sup>1</sup> Ibbażat fuq test log-rank stratifikat

<sup>2</sup> Għal skopijiet ta' informazzjoni; fil-popolazzjoni ITT, tqabbel 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

<sup>3</sup> L-aqwa rispons globali għal rispons shiħ u rispons parzjali

<sup>‡</sup> Stratifikat skont is-sess, il-preżenza ta' metastasi fil-fwied u l-espressjoni ta' PD-L1 tat-tumur fuq TC u IC

<sup>^</sup> Il-Grupp C huwa l-grupp ta' paragon għall-proporzjonijiet ta' periklu kollha

\*Analiżi aġġornata ta' PFS u analiżi *interim* ta' OS fiz-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<br>(Atezolizumab + Paclitaxel + Carboplatin) | Grupp B<br>(Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin) |
|---|--|--|
| <b>PFS stmata mill-investigatur (RECIST v1.1)*</b>                                      | 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 <sup>‡^</sup> (CI ta' 95%)<br>valur p <sup>1,2</sup> |  | 0.67 (0.57, 0.79)<br>< 0.0001                                      |
| <b>Analizi interim ta' OS*</b>  | n = 402  | n = 400  |
| Nru ta' mwiet (%)   | 206 (51.2%)  | 192 (48.0%)  |
| Żmien medjan għall-avvenimenti (xhur)   | 19.5   | 19.8   |
| CI ta' 95%  | (16.3, 21.3)   | (17.4, 24.2)   |
| Proporzjon ta' periklu stratifikat <sup>‡^</sup> (CI ta' 95%)<br>valur p <sup>1,2</sup> |  | 0.90 (0.74, 1.10)<br>0.3000  |

<sup>1</sup> Ibbażat fuq test log-rank stratifikat

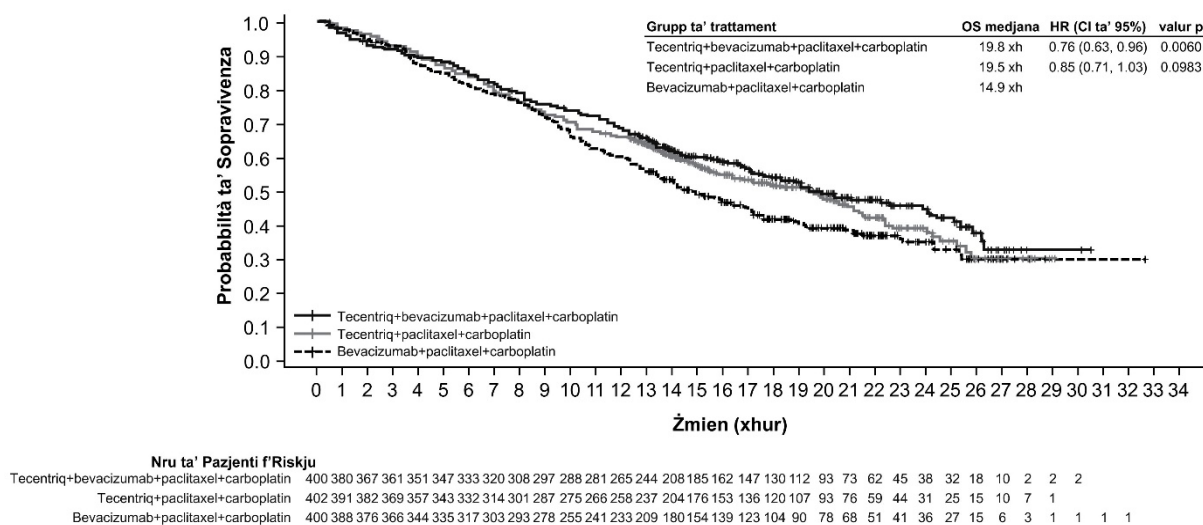
<sup>2</sup> Għal skopijiet ta' informazzjoni; fil-popolazzjoni ITT, tqabbil bejn il-Grupp A u l-Grupp B ma kienx inkluz fil-ġerarkija tal-analizi speċifikata minn qabel

<sup>‡</sup> Stratifikat skont is-sess, il-preżenza ta' metastasi fil-fwied u l-espressjoni ta' PD-L1 fuq TC u IC

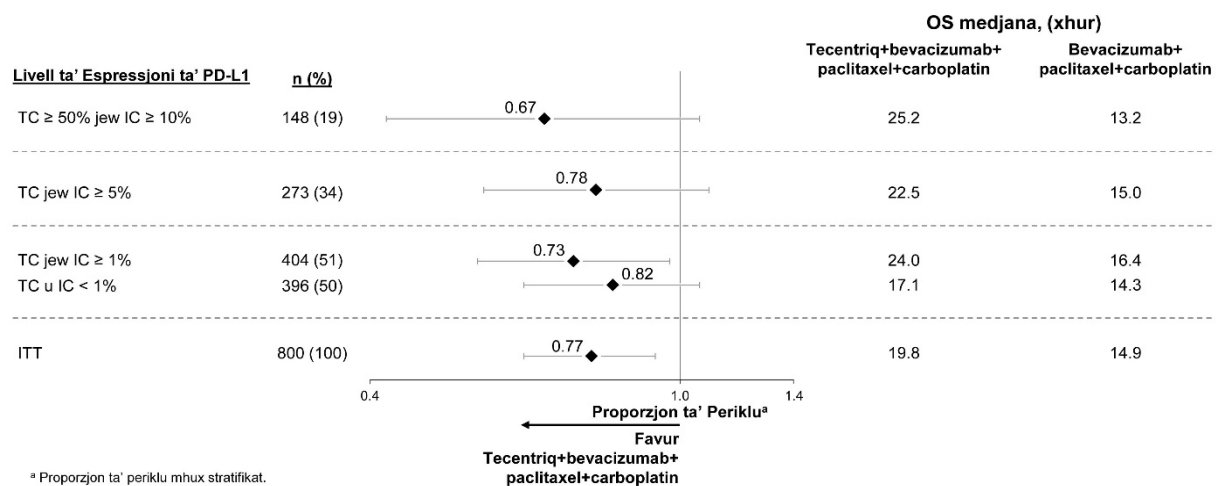
\* Analizi aġġornata ta' PFS u analizi interim ta' OS fiż-żmien tal-waqfien kliniku fit-22 ta' Jannar 2018

<sup>^</sup> Il-Grupp A huwa l-grupp ta' paragun għall-proporzjonijiet ta' periklu kollha

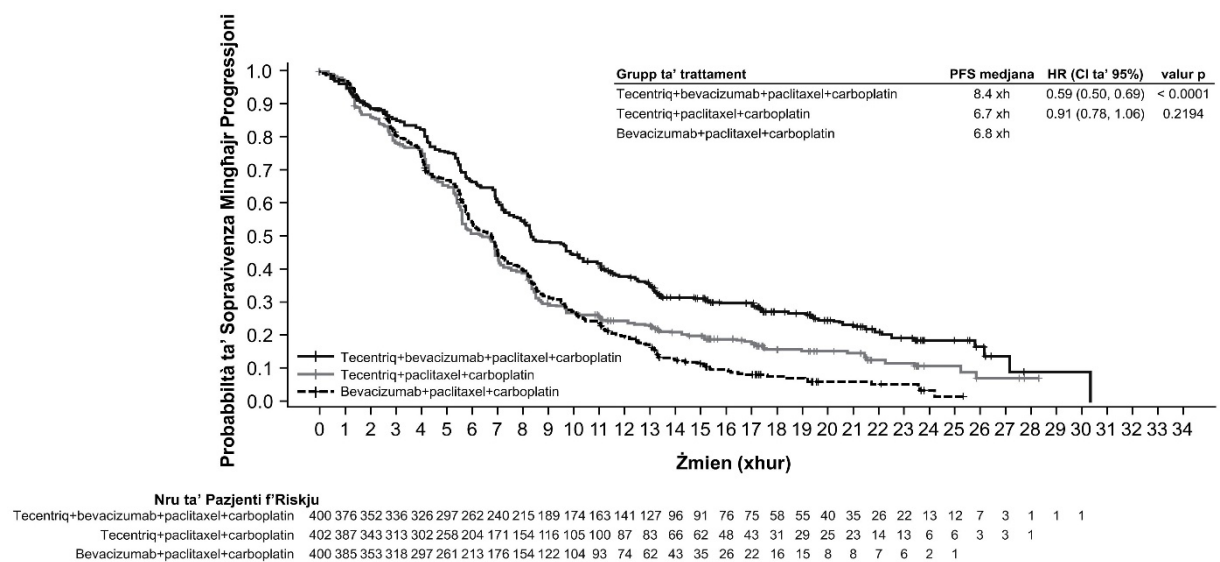
**Figura 4: Kurva Kaplan-Meier għal sopravivenza globali fil-popolazzjoni ITT (IMpower150)**



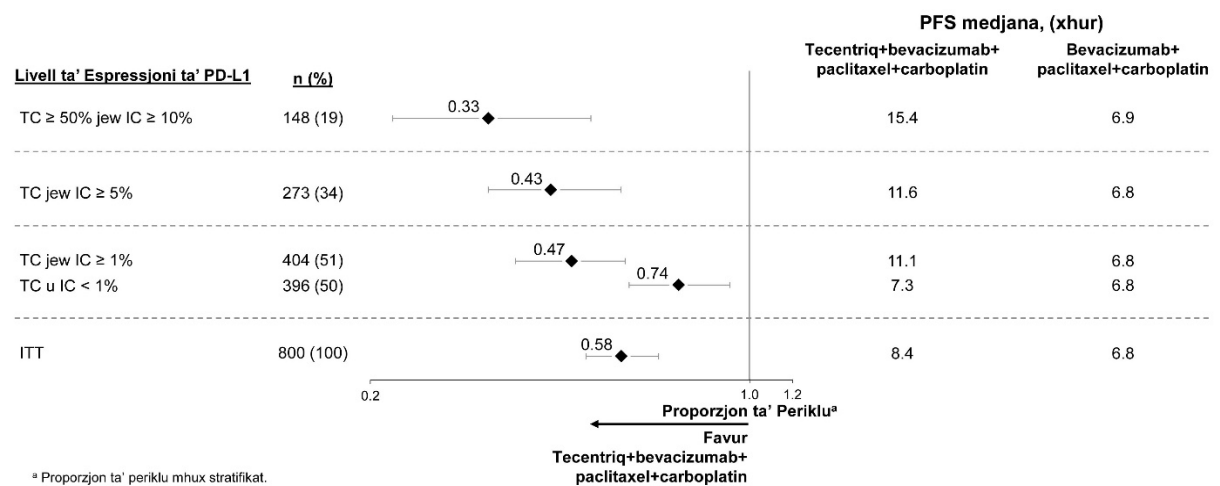
**Figura 5: Forest plot tas-sopravivenza globali skont l-espressjoni ta' PD-L1 fil-popolazzjoni ITT, Grupp B vs. C (IMpower150)**



**Figura 6: Kurva Kaplan-Meier ghal 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 arrangamenti mill-ġdid ta' ALK (proporzjon ta' periklu [HR - *hazard ratio*] ta' 0.54, CI ta' 95%: 0.29, 1.03; OS medjana mhux milhuqa 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 arrangamenti 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 sottogrupperi 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-sottogrupperi 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 arrangamenti 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 Kongunt għall-Kanċer (AJCC - *American Joint Committee on Cancer*). Il-pazjenti kienu esklużi jekk kellhom passat ta' mard awtoimmuni, għoti ta' vaċċin haġ u attenwat fi żmien 28 jum qabel ir-*randomisation*, għoti ta' sustanzi immunostimulatorji fi żmien 4 ġimghat jew prodotti mediċinali immunosoppressivi sistemici 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 ġimghat 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 ġimghat għall-ewwel 48 ġimgha wara ċ-Ċiklu 1, u mbagħad kull 9 ġimghat 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-sottogrupperi b' espressjoni ta' PD-L1 għall-analiżi deskritta hawn taht.

Il-pazjenti, inklużi dawk b' mutazzjonijiet ta' EGFR jew arrangamenti mill-ġdid ta' ALK, ġew irreġistrati u ġew *randomised* fi proporzjon ta' 2:1 biex jirċievu wiehed mill-korsijiet ta' trattament deskritti fit-Tabella 11. *Randomisation* giet 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)**

| <b>Kors ta' Trattament</b> | <b>Induzzjoni (Erba' jew sitt ċikli ta' 21 jum)</b>  | <b>Manteniment (ċikli ta' 21 jum)</b> |
|----------------------------|--|---------------------------------------|
| A                          | Atezolizumab (1 200 mg) <sup>a</sup> + nab-paclitaxel (100 mg/m <sup>2</sup> ) <sup>b,c</sup> + carboplatin (AUC 6) <sup>c</sup> | Atezolizumab (1 200 mg) <sup>a</sup>  |
| B                          | Nab-paclitaxel (100 mg/m <sup>2</sup> ) <sup>b,c</sup> + carboplatin (AUC 6) <sup>c</sup>  | L-aqwa kura ta' appoġġ jew pemetrexed |

<sup>a</sup> Atezolizumab jingħata sat-telf tal-benefiċċju kliniku kif evalwat mill-investigatur

<sup>b</sup> Nab-paclitaxel jingħata fil-jiem 1, 8, u 15 ta' kull ċiklu

<sup>c</sup> 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 demografici u tal-marda fil-linja bażi tal-popolazzjoni tal-istudju ddefinita bhala ITT-WT (n=679) kienu bbilancjati 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 sebgha 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 irċewew terapija ta' manteniment ta' qlib għal pemetrexed.

L-analiżi primarja twettqet fil-pazjenti kollha, minbarra dawk b' mutazzjonijiet ta' EGFR jew arrangamenti mill-ġdid ta' ALK, iddefiniti bhala 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 hamsin fil-mija tal-pazjenti fil-grupp ta' nab-paclitaxel u carboplatin irċewew kwalunkwe immunoterapija kontra l-kanċer wara progressjoni tal-marda, li tinkludi atezolizumab bhala 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 għaž-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)**

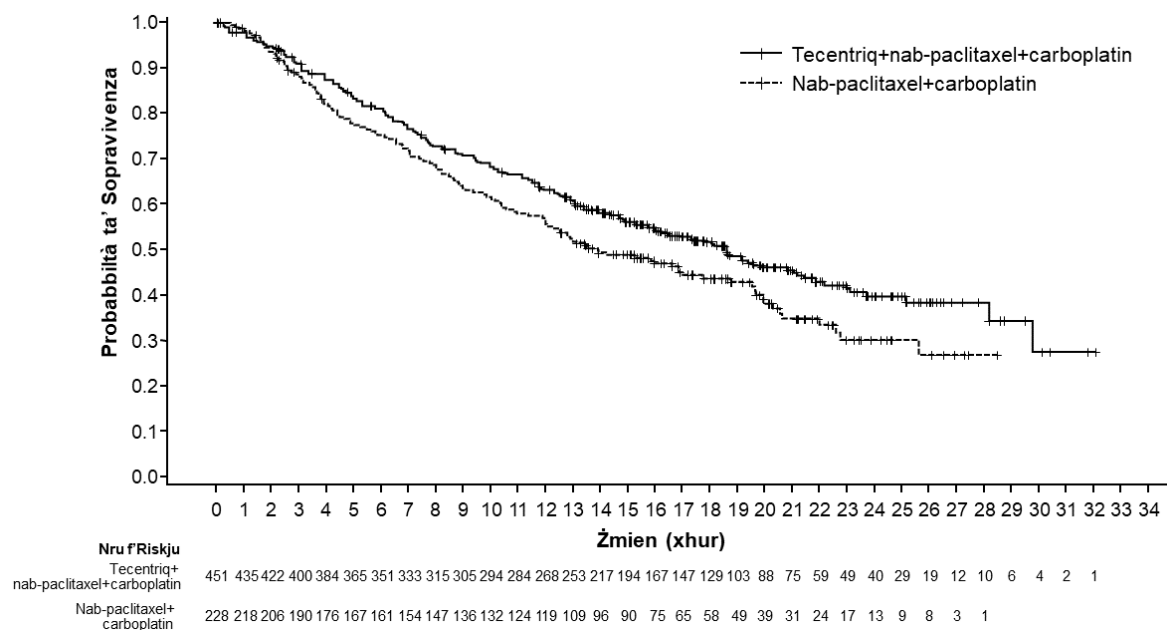
| <b>Punti finali tal-effikaċja</b>                                       | <b>Grupp A<br/>Atezolizumab +<br/>nab-paclitaxel +<br/>carboplatin</b> | <b>Grupp B<br/>Nab-paclitaxel +<br/>carboplatin</b> |
|---|--|---|
| <b>Punti finali koprimarji</b>  |  |   |
| <b>OS</b>   | n=451  | n=228   |
| Nru ta' mwiet (%)   | 226 (50.1%)  | 131 (57.5%)   |
| Žmien medjan għall-avvenimenti (xhur)                                   | 18.6   | 13.9  |
| CI ta' 95%  | (16.0, 21.2)   | (12.0, 18.7)  |
| Proporzjon ta' periklu stratifikat <sup>‡</sup> (CI ta' 95%)            | 0.79 (0.64, 0.98)  |   |
| valur p   | 0.033  |   |
| OS ta' 12-il xahar (%)  | 63   | 56  |
| <b>PFS stmata mill-investigatur (RECIST v1.1)</b>                       |  |   |
|   | 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 <sup>‡</sup> (CI ta' 95%)            | 0.64 (0.54, 0.77)  |   |
| valur p   | < 0.0001   |   |
| PFS ta' 12-il xahar (%)   | 29%  | 14%   |
| <b>Punti finali oħra</b>  |  |   |
| <b>ORR stmata mill-investigatur (RECIST v1.1)<sup>^</sup></b>           |  |   |
|   | 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%)  |
| <b>DOR ikkonfermat stmat mill-investigatur (RECIST 1.1)<sup>^</sup></b> |  |   |
|   | n=220  | n=72  |
| Medjan f' xhur  | 8.4  | 6.1   |
| CI ta' 95%  | (6.9, 11.8)  | (5.5, 7.9)  |

<sup>‡</sup> Stratifikat skont is-sess u l-espressjoni ta' PD-L1 fuq TC u IC

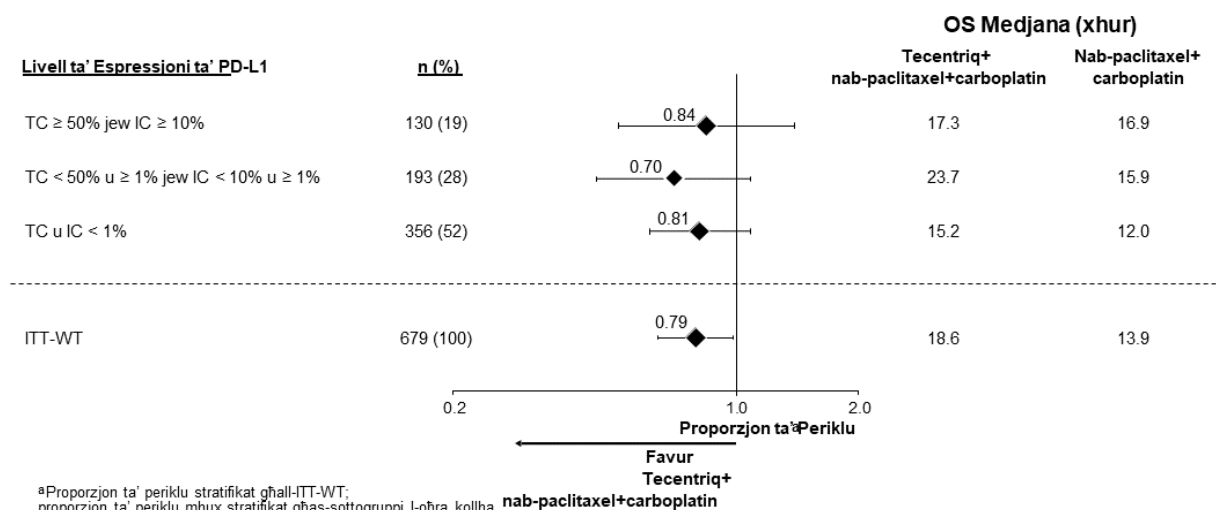
<sup>^</sup> ORR u DOR ikkonfermati huma punti finali esploratorji

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)

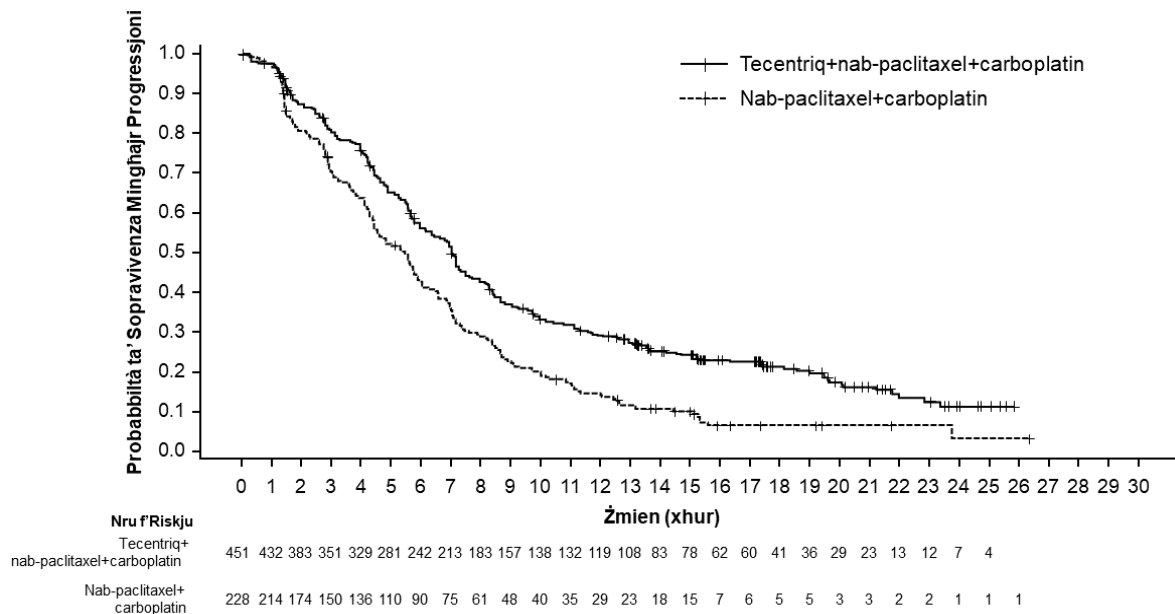
**Figura 8: Kurvi Kaplan-Meier ghas-sopravivenza globali (IMpower130)**



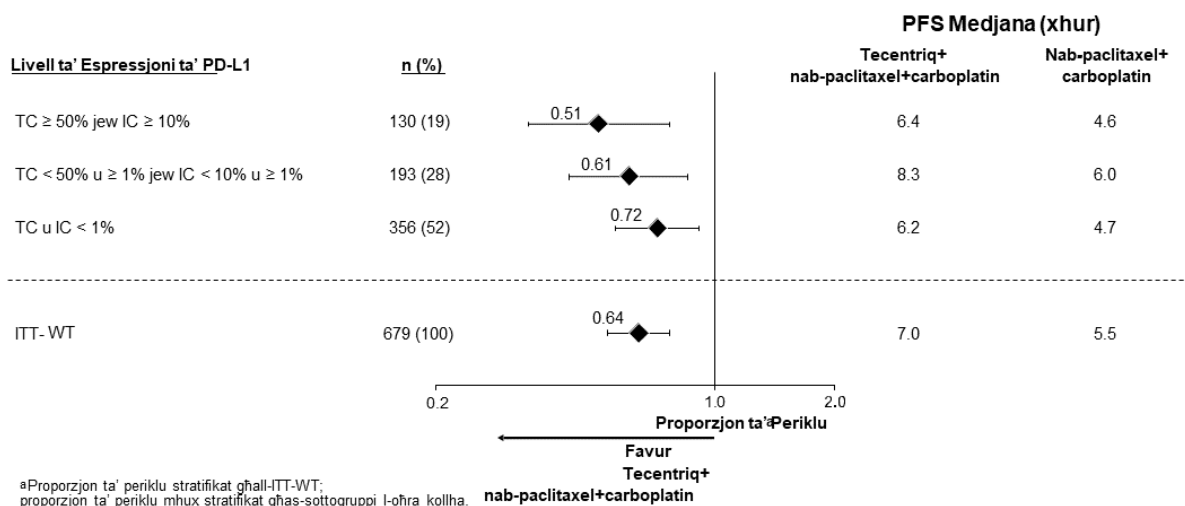
**Figura 9: Forest plot ta' sopravivenza globali skont l-espressjoni ta' PD-L1 (IMpower130)**



**Figura 10: Kurvi Kaplan-Meier ghas-sopravivenza minghajr progressjoni (IMpower130)**



**Figura 11: Forest plot ta' sopravivenza minghajr 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 wiehed 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-istologija, u l-espressjoni ta' PD-L1 tat-tumur fuq TC u IC.

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

| <b>Kors ta' trattament</b> | <b>Induzzjoni (Erba' jew Sitt ċikli ta' 21 jum)</b>   | <b>Manteniment (ċikli ta' 21 jum)</b>              |
|----------------------------|---|--|
| B (Mhux skwamuż)           | Cisplatin <sup>a</sup> (75 mg/m <sup>2</sup> ) + pemetrexed <sup>a</sup> (500 mg/m <sup>2</sup> ) JEW carboplatin <sup>a</sup> (AUC 6) + pemetrexed <sup>a</sup> (500 mg/m <sup>2</sup> )           | Pemetrexed <sup>b,d</sup> (500 mg/m <sup>2</sup> ) |
| B (Skwamuż)                | Cisplatin <sup>a</sup> (75 mg/m <sup>2</sup> ) + gemcitabine <sup>a,c</sup> (1 250 mg/m <sup>2</sup> ) JEW carboplatin <sup>a</sup> (AUC 5) + gemcitabine <sup>a,c</sup> (1 000 mg/m <sup>2</sup> ) | L-aqwa kura ta' appoġġ <sup>d</sup>                |

<sup>a</sup> Cisplatin, carboplatin, pemetrexed u gemcitabine jinghataw sat-tlestija ta' 4 jew 6 ċikli, jew sa marda progressiva, jew sa tossiċità mhux aċċettabbli

<sup>b</sup> Pemetrexed jinghata bhala kors ta' manteniment kull 21 jum sa marda progressiva jew sa tossiċità mhux aċċettabbli

<sup>c</sup> Gemcitabine jinghata fil-jiem 1 u 8 ta' kull ċiklu

<sup>d</sup> 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' vacċin haj u attenwat fi żmien 28 jum qabel ir-randomisation, għoti ta' sustanzi immunostimolatorji sistemici fi żmien 4 ġimgħat jew prodotti mediċinali immunosoppressivi sistemici fi żmien ġimagħtejn qabel ir-randomisation, metastasi fis-CNS attiva jew mhux ittrattata. Twestqu 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'espresjoni ta' PD-L1  $f \geq 1\%$  TC jew  $\geq 1\%$  IC li ma kellhomx mutazzjonijiet ta' EGFR jew arrangamenti 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'espresjoni għolja ta' PD-L1 (PD-L1  $f \geq 50\%$  TC jew  $f \geq 10\%$  IC) li ma kellhomx mutazzjonijiet ta' EGFR jew arrangamenti 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'espresjoni għolja ta' PD-L1 minbarra dawk b' mutazzjonijiet ta' EGFR jew arrangamenti 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'espresjoni għolja ta' PD-L1 kien ta' 15.7 xhur.

F'analizi 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 migbura fil-qosor fit-Tabella 14. Il-kurvi Kaplan-Meier għal OS u PFS fil-pazjenti b'espresjoni għolja ta' PD-L1 huma pprezentati fil-Figuri 12 u 13. Proporzjon oġhla 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.

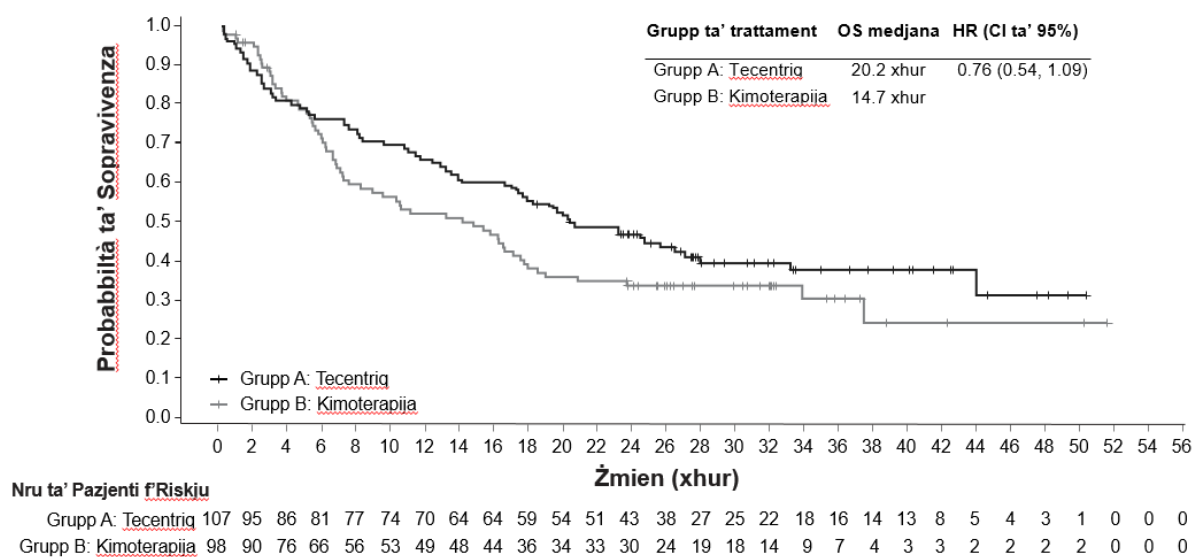
**Tabella 14: Sommarju tal-effikaċja f' pazjenti b'espressjoni gholja ta' PD-L1 ta'  $\geq 50\%$  TC jew  $\geq 10\%$  IC (IMpower110)**

| Punti finali tal-effikaċja                                   | Grupp A<br>(Atezolizumab) | Grupp B<br>(Kimoterapija) |
|--|---------------------------|---------------------------|
| <b>Punt finali primarju</b>                                  |                           |                           |
| <b>Sopravivenza globali</b>                                  | n = 107                   | n = 98                    |
| Nru ta' mwiet (%)  | 64 (59.8%)                | 64 (65.3%)                |
| Žmien medjan sal-avvenimenti (xhur)                          | 20.2                      | 14.7                      |
| CI ta' 95%   | (17.2, 27.9)              | (7.4, 17.7)               |
| Proporzjon ta' periklu stratifikat <sup>‡</sup> (CI ta' 95%) | 0.76 (0.54, 1.09)         |                           |
| OS ta' 12-il xahar (%)                                       | 66.1                      | 52.3                      |
| <b>Punti finali sekondarji</b>                               |                           |                           |
| <b>PFS stmata mill-investigatur (RECIST v1.1)</b>            | 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 <sup>‡</sup> (CI ta' 95%) | 0.59 (0.43, 0.81)         |                           |
| PFS ta' 12-il xahar (%)                                      | 39.2                      | 19.2                      |
| <b>ORR stmata mill-investigatur (RECIST 1.1)</b>             | 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%)                |
| <b>DOR stmat mill-investigatur (RECIST 1.1)</b>              | n = 43                    | n = 28                    |
| Medjan f' xhur   | 38.9                      | 8.3                       |
| CI ta' 95%   | (16.1, NE)                | (5.6, 11.0)               |

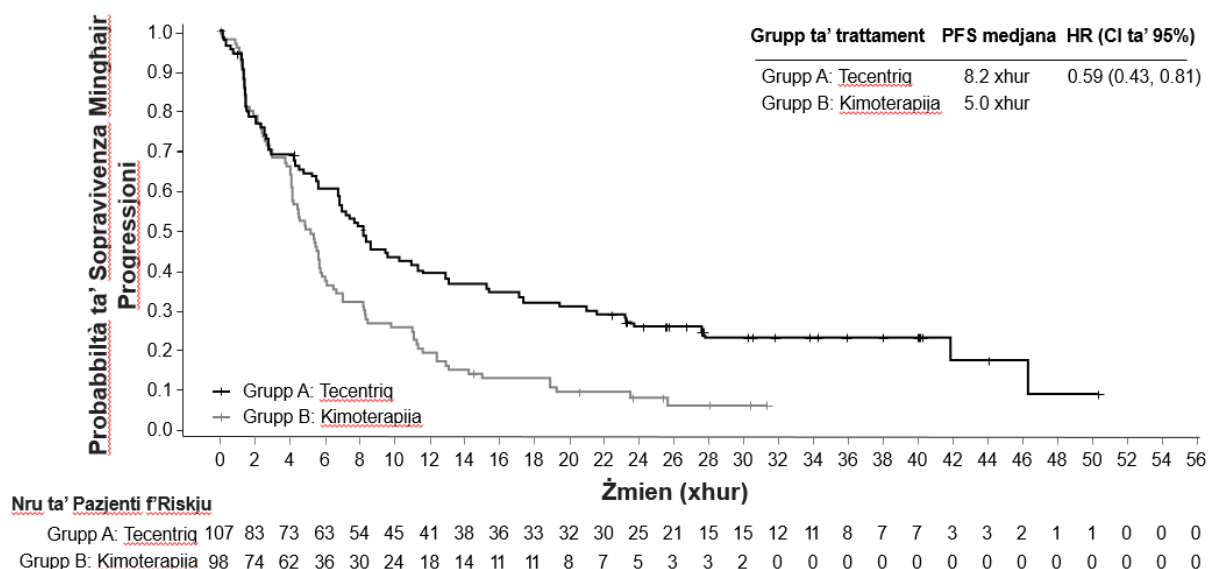
<sup>‡</sup> Stratifikat skont is-sess u l-istat ta' eżekuzzjoni ta' ECOG (0 vs. 1)

PFS = *progression-free survival* (sopravivenza minghajr 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 ghas-sopravivenza globali f' pazjenti b'espressjoni gholja ta' PD-L1 ta'  $\geq 50\%$  TC jew  $\geq 10\%$  IC (IMpower110)**



**Figura 13: Kurva Kaplan-Meier ghas-sopravivenza minghajr progressjoni f'pazjenti b'espressjoni gholja ta' PD-L1 ta'  $\geq 50\%$  TC jew  $\geq 10\%$  IC (IMpower110)**



It-titjib osservat fl-OS fil-grupp ta' atezolizumab meta mqabbel mal-grupp ta' kimoterapija ntwerwa b' mod konsistenti fis-sottogruppi kollha fil-pazjenti b'espressjoni gholja 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; I-OS medjana ma ntlahqitx vs. 15.3 xhur). Id-data għall-pazjenti b'età ta'  $\geq 75$  sena u l-pazjenti li qatt ma kienu jpejpu hija limitata wisq biex jinsiltu konklużjonijiet f'dawn is-sottogruppi.

### Trattament tat-tieni għażla ta' NSCLC

#### *Formulazzjoni għall-għoti taht il-gilda*

*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 taht il-gilda 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- $C_{\text{trough}}$  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 taht il-gilda 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 taht il-gilda 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-kortikosteroidi, għoti ta' vaċċin haj u attenwat fi żmien 4 ġimgħat qabel ir-randomisation; għoti ta' sustanzi immunostimolatorji sistemici fi żmien 4 ġimgħat jew medikazzjonijiet immunosoppressivi sistemici fi żmien ġimgħatejn 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 arrangamenti 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 wiehed minn qabel.

Fiz-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. Analizi 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 15 hawn taħt.

**Tabella 15: Sommarju tal-analiżijiet aġġornati tal-effikaċja (IMscin001)**

| Punt finali tal-effikaċja                          | Tecentriq Taħt il-Ġilda | Tecentriq fil-Vini |
|--|-------------------------|--------------------|
| <b>ORR stmata mill-investigatur (RECIST v1.1)*</b> | 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)      |
| <b>PFS stmata mill-investigatur (RECIST v1.1)*</b> | 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)     |
| <b>OS*</b>   | 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);

PFS = *progression-free survival* (sopravivenza minghajr progressjoni); RECIST = *Response Evaluation*

*Criteria in Solid Tumours* (Kriterji ta' Evalwazzjoni tar-Rispons f'Tumuri Solidi) v1.1.

\* analiżijiet deskrittivi

#### Formulazzjoni għall-ghoti 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 wiehed, 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-kortikosteroidi fil-mohħ, għoti ta' vaċċin haġ u attenwat fi żmien 28 jum qabel ir-registrazzjoni, għoti ta' sustanzi immunostimulatoress sistemici fi żmien 4 ġimġhat jew prodott mediċinali immunosoppressiv sistemiku fi żmien ġimagħtejn qabel ir-registrazzjoni. Valutazzjonijiet tat-tumur twettqu kull 6 ġimġhat għall-ewwel 36 ġimġha, u kull 9 ġimġhat 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 ġimġhat. Ma kienx permess tnaqqis fid-doża. Il-pazjenti kienu ttrattati sa telf tal-benefiċċju kliniku kif evalwat mill-investigatur. Docetaxel ingħata bħala 75 mg/m<sup>2</sup> 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 demografici 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 arrangamenti 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%). Hamsa u sebgħin fil-mija tal-pazjenti rċevew biss kors terapewtiku wiehed 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 16. Kurvi Kaplan-Meier għal OS fil-popolazzjoni ITT huma pprezentati fil-Figura 14. Figura 15 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 16: Sommarju tal-effikaċja fil-popolazzjoni tal-analiżi primarja (il-pazjenti kollha rreġistrati)\* (OAK)**

| <b>Punt Finali tal-Effikaċja</b>                             | <b>Atezolizumab<br/>(n = 425)</b> | <b>Docetaxel<br/>(n = 425)</b> |
|--|-----------------------------------|--------------------------------|
| <b><i>Punt finali primarju tal-effikaċja</i></b>             |                                   |                                |
| <b><i>OS</i></b>   |                                   |                                |
| Numru ta' mwiet (%)  | 271 (64%)                         | 298 (70%)                      |
| Žmien medjan sal-avvenimenti (xhur)                          | 13.8                              | 9.6                            |
| CI ta' 95%   | (11.8, 15.7)                      | (8.6, 11.2)                    |
| Proporzjon ta' periklu stratifikat <sup>†</sup> (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%)                       |
| <b><i>Punti finali sekondarji</i></b>                        |                                   |                                |
| <b><i>PFS stmata mill-investigatur (RECIST v1.1)</i></b>     |                                   |                                |
| 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)                 |                                |
| <b><i>ORR stmata mill-investigatur (RECIST v1.1)</i></b>     |                                   |                                |
| Numru ta' persuni li rrispondew (%)                          | 58 (14%)                          | 57 (13%)                       |
| CI ta' 95%   | (10.5, 17.3)                      | (10.3, 17.0)                   |
| <b><i>DOR stmat mill-investigatur (RECIST v1.1)</i></b>      |                                   |                                |
|  | 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

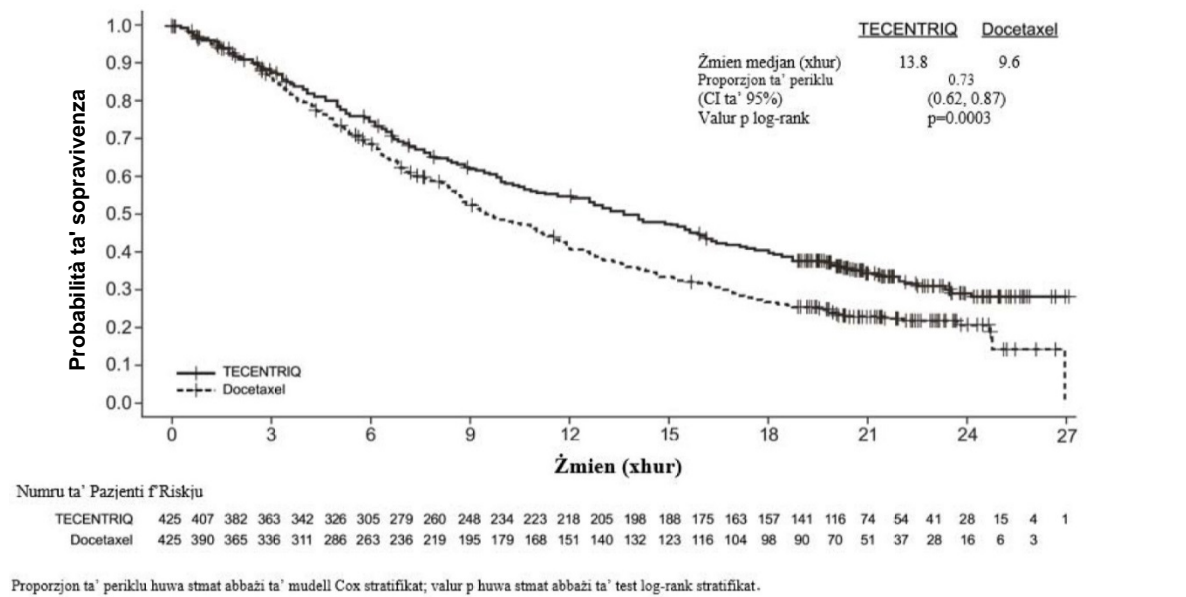
† Stratifikat skont l-espressjoni ta' PD-L1 f'ċelluli immuni li jinfiltraw it-tumur, in-numru ta' korsijiet ta' kimoterapija preċedenti, u l-istoloġija

\*\* Abbażi ta' test log-rank stratifikat

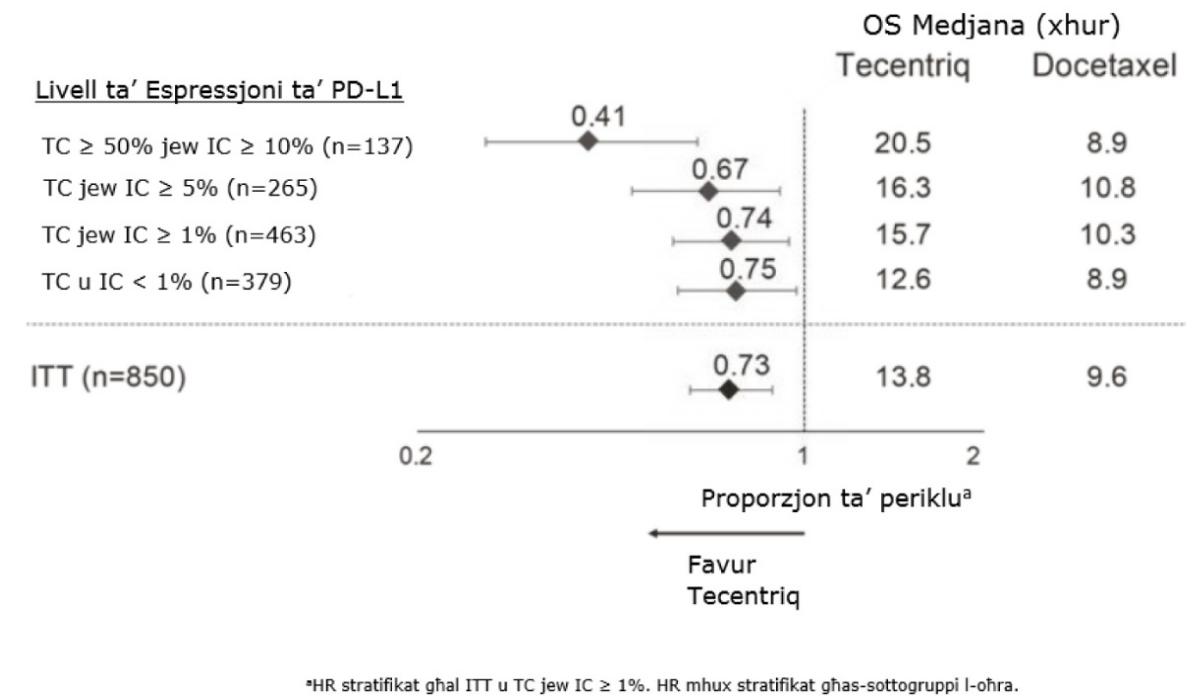
\*\*\* Abbażi ta' stimi Kaplan-Meier



**Figura 14: Kurva Kaplan-Meier ghas-sopravivenza globali fil-popolazzjoni tal-analiżi primarja (il-pazjenti kollha rreġistrati) (OAK)**



**Figura 15: 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' wġiġh fis-sider irrappurtat mill-pazjenti kif imkejje permezz ta' EORTC QLQ-LC13 b'atezolizumab imqabbel ma' docetaxel (HR ta' 0.71, CI ta' 95%: 0.49, 1.05; medjan mhux milhug fl-ebda wiehed mill-gruppi). Iż-żmien sa deterjorament ta' sintomi oħra ta' kanċer tal-pulmun (jiġifieri soġhla, qtugħ ta' nifs, u wġiġh fid-driegħ/spalla) kif imkejja permezz ta' EORTC QLQ-LC13 kien simili bejn atezolizumab u docetaxel. Dawn ir-riżultati għandhom jiġu interpretati b'kawtela minhabba 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 wiehed, internazzjonali, randomised, open-label, POPLAR, twestaq 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/m<sup>2</sup> 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-istologija. Analizi 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-ġhoti fil-vini*

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

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

Il-pazjenti kienu esklużi jekk kellhom metastasi fis-CNS attiva jew mhux ittrattata; storja ta' mard awtoimmuni, ġhoti ta' vaċċin ħaj u attenwat fi żmien 4 ġimgħat qabel ir-*randomisation*; ġhoti ta' prodotti mediċinali immunosoppressivi sistemici fi żmien ġimgħa qabel ir-*randomisation*. Valutazzjonijiet tat-tumur twestqu 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 twestqu kull 6 ġimgħat sal-waqfien tat-trattament.

Ġew irreġistrati total ta' 403 pazjenti u kienu *randomised* (1:1) biex jirċievu wiehed mill-korsijiet ta' trattament deskritti fit-Tabella 17. *Randomisation* ġiet stratifikata skont is-sess, l-istat ta' eżekuzzjoni ta' ECOG, u l-preżenza ta' metastasi fil-moħħ.

**Tabella 17: Korsijiet ta' trattament fil-vini (IMpower133)**

| <b>Kors ta' trattament</b> | <b>Induzzjoni<br/>(Erba' Ċikli ta' 21 Jum)</b>   | <b>Manteniment<br/>(Ċikli ta' 21 Jum)</b> |
|----------------------------|--|---|
| A                          | atezolizumab (1 200 mg) <sup>a</sup> + carboplatin (AUC 5) <sup>b</sup><br>+ etoposide (100 mg/m <sup>2</sup> ) <sup>b,c</sup> | atezolizumab (1 200 mg) <sup>a</sup>      |
| B                          | placebo + carboplatin (AUC 5) <sup>b</sup> + etoposide<br>(100 mg/m <sup>2</sup> ) <sup>b,c</sup>                              | placebo                                   |

<sup>a</sup> Atezolizumab ingħata sat-telf tal-benefiċċju kliniku kif stmat mill-investigatur

<sup>b</sup> Carboplatin u etoposide ngħataw sat-tlestija ta' 4 ċikli, jew sa marda progressiva jew tossiċità mhux aċċettabbli, skont liema sseħh l-ewwel

<sup>c</sup> Etoposide ngħata fil-jiem 1, 2 u 3 ta' kull ċiklu

Il-karatteristiċi demografici 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'  $\geq 75$  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%).

Fiz-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 18. Kurvi Kaplan-Meier għal OS u PFS huma ppreżentati fil-Figuri 16 u 17. Id-data għal pazjenti b'metastasi fil-moħħ hija wisq limitata biex jinsiltu konkluzjonijiet dwar din il-popolazzjoni.

**Tabella 18: Sommarju tal-effikaċja (IMpower133)**

| <b>Punti finali ewlenin tal-effikaċja</b>             | <b>Grupp A</b><br>(Atezolizumab + carboplatin + etoposide) | <b>Grupp B</b><br>(Placebo + carboplatin + etoposide) |
|---|--|---|
| <b>Punti finali koprimarji</b>                        |  |   |
| <b>Analiżi ta' OS*</b>                                | n=201  | n=202   |
| Nru ta' mwiet (%)                                     | 142 (70.6%)  | 160 (79.2%)   |
| Žmien 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  |
| <b>PFS stmata mill-investigatur (RECIST v1.1) **</b>  | 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 (%)                                    | 30.9   | 22.4  |
| PFS ta' 12-il xahar (%)                               | 12.6   | 5.4   |
| <b>Punti finali ohra</b>                              |  |   |
| <b>ORR stmata mill-investigatur (RECIST 1.1) ** ^</b> | 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%)   |
| <b>DOR stmat mill-investigatur (RECIST 1.1) ** ^</b>  | 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

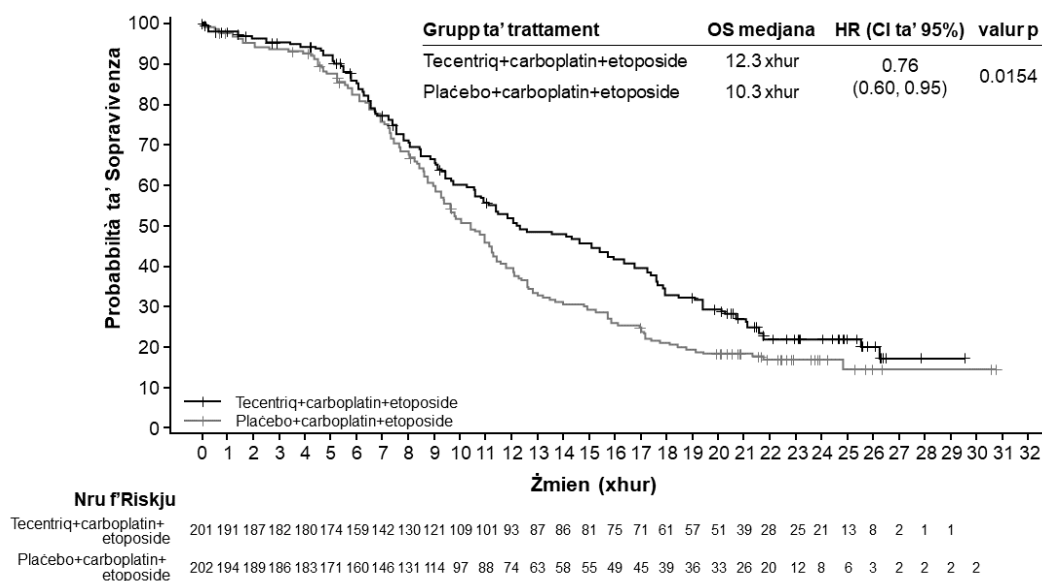
\* Analiżi finali esploratorja ta' OS fiż-żmien tal-waqfien kliniku fl-24 ta' Jannar 2019

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

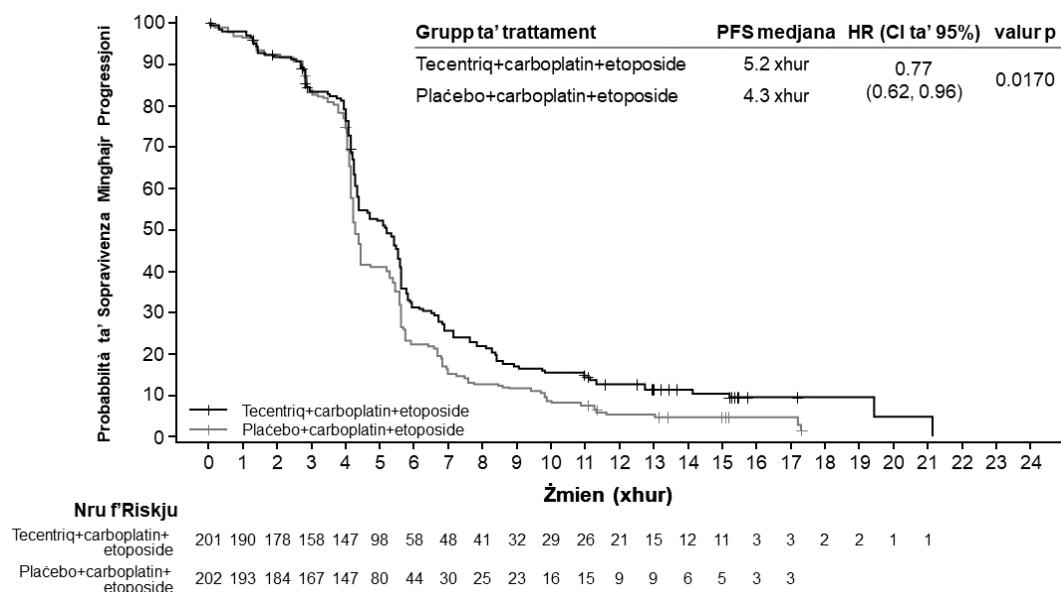
\*\*\* Għal skopijiet deskrittivi biss

^ ORR u DOR ikkonfermati huma punti finali esploratorji

**Figura 16: Kurva Kaplan-Meier għal sopravivenza globali (IMpower133)**



**Figura 17: Kurva Kaplan-Meier ghal sopravivenza minghajr progressjoni (IMpower133)**



Kanċer tas-sider triple-negative

*Formulazzjoni għall-ghoti fil-vini*

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

Studju ta' fażi III, *double-blind*, b'żewġ gruppi, b'aktar minn ċentru wiehed, internazzjonali, *randomised* u kkontrollat bil-plaċebo, IMpassion130, twestaq 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 rċevew kimoterapija qabel għal marda metastatika. Il-pazjenti kellhom ikunu eliġibbli għal taxane bħala monoterapija (jiġifieri nuqqas ta' progressjoni klinika mgħaġġla, metastasi fil-vixxi 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 sistemici fi żmien 4 ġimgħat jew prodotti mediċinali immunosoppressivi sistemici fi żmien ġimagħtejn qabel ir-*randomisation*; metastasi fil-moħħ mhux ittrattata, sintomatika jew dipendenti fuq il-kortikosteroidi. Valutazzjonijiet tat-tumur twettqu kull 8 ġimgħat ( $\pm 1$  ġimgħa) għall-ewwel 12-il xahar wara ċ-Ċiklu 1, il-jum 1 u kull 12-il ġimgħa ( $\pm 1$  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.  $\geq 1\%$  tal-erja tat-tumur) evalwati permezz tal-Analizi 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/m<sup>2</sup>) 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 demografici 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'  $\geq 1\%$ , 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'  $\geq 1\%$  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'  $\geq 1\%$  skont RECIST v1.1 kif ukoll sopravivenza globali (OS - *overall survival*) fil-popolazzjoni ITT u f'pazjenti b'espressjoni ta' PD-L1 ta'  $\geq 1\%$ . 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'  $\geq 1\%$  fiż-żmien tal-analiżi finali għal PFS b'segwitu medjan tas-sopravivenza ta' 13-il xahar huma mogħtija fil-qosor fit-Tabella 19 b'kurvi Kaplan-Meier għal PFS fil-Figura 18. 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'  $\geq 1\%$  b'segwitu medjan ta' 19.12-il xahar. Ir-riżultati tal-OS huma ppreżentati fit-Tabella 19 u l-kurvi Kaplan-Meier fil-Figura 18. 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'  $\geq 1\%$ , 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 placebo 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' placebo flimkien ma' nab-paclitaxel (n=11) (HR 1.40; CI ta' 95% 0.57, 3.44).

**Tabella 19 - Sommarju tal-effikaċja f'pazjenti b'espressjoni ta' PD-L1 ta'  $\geq 1\%$  (IMpassion130)**

| <b>Punti finali ewlenin tal-effikaċja</b>   | <b>Atezolizumab + nab-paclitaxel</b> | <b>Plaċebo + nab-paclitaxel</b> |
|---|--------------------------------------|---------------------------------|
| <b><i>Punti finali primarji tal-effikaċja</i></b>   | <b>n=185</b>                         | <b>n=184</b>                    |
| <b><i>PFS stmata mill-investigatur (RECIST v1.1) – Analizi primarja<sup>3</sup></i></b>               |                                      |                                 |
| 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 p <sup>1</sup>  | < 0.0001                             |                                 |
| PFS ta' 12-il xahar (%)   | 29.1                                 | 16.4                            |
| <b><i>PFS stmata mill-investigatur (RECIST v1.1) – Analizi esploratorja aġġornata<sup>4</sup></i></b> |                                      |                                 |
| 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 p <sup>1</sup>  | < 0.0001                             |                                 |
| PFS ta' 12-il xahar (%)   | 30.3                                 | 17.3                            |
| <b><i>OS <sup>1,2,5</sup></i></b>   |                                      |                                 |
| 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)                    |                                 |
| <b><i>Punti finali sekondarji u esploratorji</i></b>  |                                      |                                 |
| <b><i>ORR stmata mill-investigatur (RECIST 1.1)<sup>3</sup></i></b>                                   | <b>n=185</b>                         | <b>n=183</b>                    |
| 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%)                      |
| <b><i>DOR stmat mill-investigatur<sup>3</sup></i></b>   | <b>n=109</b>                         | <b>n=78</b>                     |
| 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'  $\geq 1\%$  ma kinux ittestjati formalment, skont il-ġerarkija tal-analizi 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

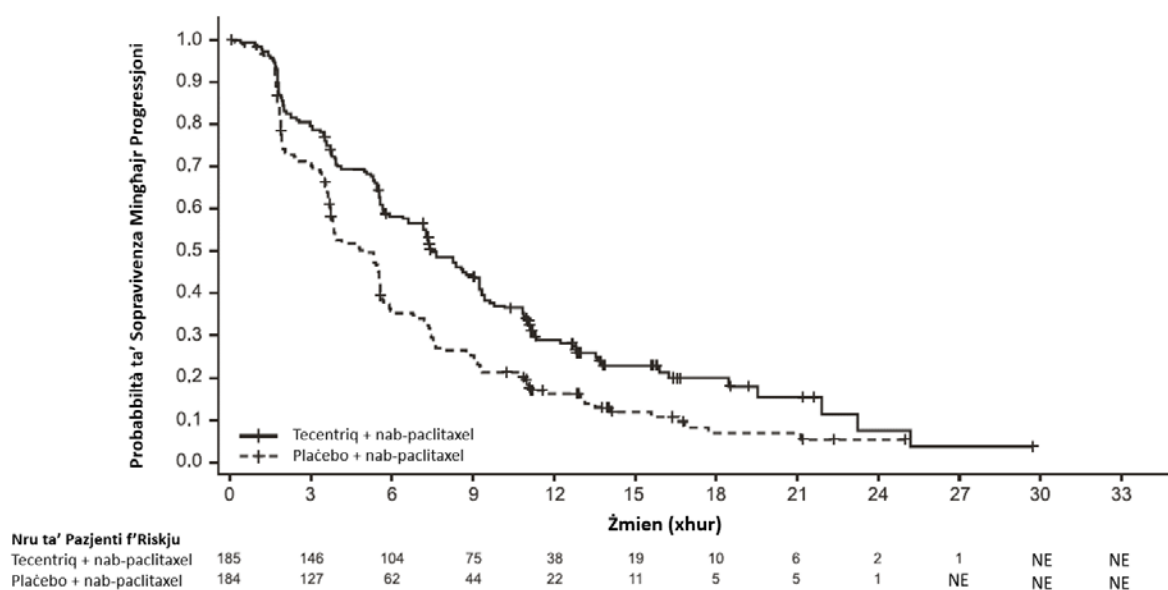
4. Skont analiżi esploratorja għal PFS fiż-żmien tal-waqfien kliniku fit-2 ta' Jannar 2019

5. Skont analiżi finali għal OS fiż-żmien tal-waqfien kliniku fl-14 ta' April 2020

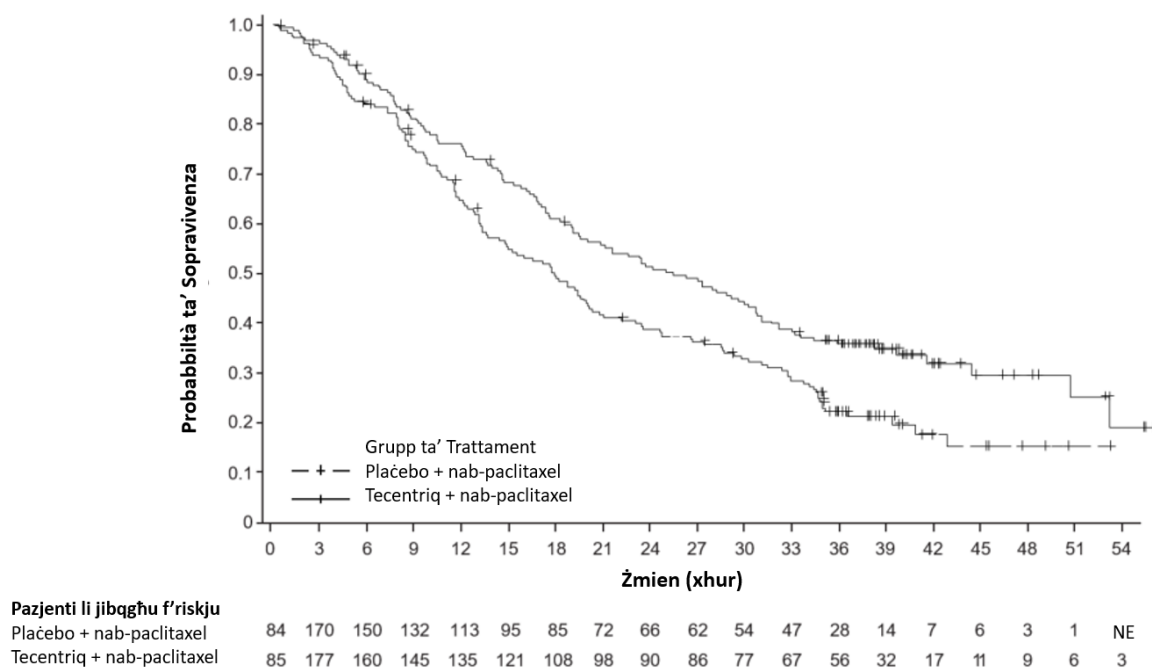
‡ Stratifikat skont il-preżenza ta' metastasi fil-fwied, u skont trattament b'taxane minn qabel.

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 18: Kurva Kaplan-Meier ghas-sopravivenza minghajr progressjoni f'pazjenti b'espresjoni ta' PD-L1 ta'  $\geq 1\%$  (IMpassion130)**



**Figura 19: Kurva Kaplan-Meier ghas-sopravivenza globali f'pazjenti b'espresjoni ta' PD-L1 ta'  $\geq 1\%$  (IMpassion130)**



Iż-żmien sa deterjorament (tnaqis sostnut ta'  $\geq 10$  punti mill-puntegġ fil-linja bażi) tal-istat tas-saħħa globali/kwalità tal-hajja relatata mas-saħħa rrapportati 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-ġhoti 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*

Twettag 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 avanzata lokalment jew metastatika u/jew li ma tistax titneħħa permezz 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,  $\alpha$ -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 (inkluzi 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' variči fis-6 xhur ta' qabel it-trattament, u kienu esklużi jekk kellhom fsada mill-variči fis-6 xhur ta' qabel it-trattament, variči 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, ġhoti ta' vaċċin ħaj u attenwat fi żmien 4 ġimgħat qabel ir-randomisation; ġhoti ta' sustanzi immunostimolatorji sistemici fi żmien 4 ġimgħat jew prodotti mediċinali immunosoppressivi sistemici fi żmien ġimgħatejn 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 demografici 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-kumplement tad-dinja. Madwar 75% tal-pazjenti kellhom invażjoni makrovaskulari u/jew firxa ekstraepatika u 37% kellhom AFP fil-linja bażi ta'  $\geq 400$  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 C fi 22% tal-pazjenti, u marda mhux virali f'31% tal-pazjenti. HCC kienet ikkategorizzata bħala stadju C 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 ogġettiv (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 20.

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).

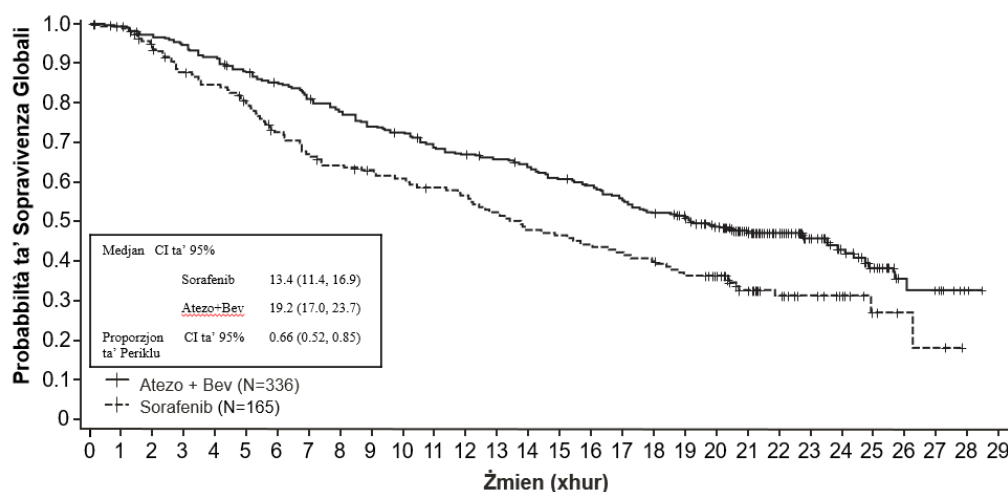
L-ORR stmata minn IRF skont RECIST v1.1 kienet ta' 29.8% (CI ta' 95%: 24.8, 35.0) fil-grupp ta' atezolizumab + bevacizumab u ta' 11.3% (CI ta' 95%: 6.9, 17.3) fil-grupp ta' sorafenib. It-tul medjan ta' rispons (DOR - *duration of response*) permezz ta' valutazzjoni minn IRF skont RECIST v1.1 f'persuni 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 20 u 21, rispettivament.

**Tabella 20: Sommarju tal-effikaċja (analizi primarja ta' IMbrave150)**

| <b>Punti finali ewlenin tal-effikaċja</b>   | <b>Atezolizumab + Bevacizumab</b> | <b>Sorafenib</b>  |
|---|-----------------------------------|-------------------|
| <b>OS</b>   | 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 <sup>‡</sup><br>(CI ta' 95%)   |                                   | 0.58 (0.42, 0.79) |
| valur p <sup>1</sup>  |                                   | 0.0006            |
| OS ta' 6 xhur (%)   | 84.8%                             | 72.3%             |
| <b>PFS stmata minn IRF, RECIST</b>  | n=336                             | n=165             |
| <b>1.1</b>  |                                   |                   |
| 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 <sup>‡</sup><br>(CI ta' 95%)   |                                   | 0.59 (0.47, 0.76) |
| valur p <sup>1</sup>  |                                   | <0.0001           |
| PFS ta' 6 xhur  | 54.5%                             | 37.2%             |
| <b>ORR stmata minn IRF, RECIST</b>  | n=326                             | n=159             |
| <b>1.1</b>  |                                   |                   |
| Nru ta' persuni kkonfermati li rrispondew (%)   | 89 (27.3%)                        | 19 (11.9%)        |
| CI ta' 95%  | (22.5, 32.5)                      | (7.4, 18.0)       |
| valur p <sup>2</sup>  |                                   | <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%)        |
| <b>DOR stmat minn IRF, RECIST 1.1</b>   | 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+)      |
| <b>ORR stmata minn IRF, HCC mRECIST</b>   | 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 p <sup>2</sup>  |                                   | <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%)        |
| <b>DOR stmat minn IRF, HCC mRECIST</b>  | 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+)      |
| <sup>‡</sup> Stratifikat skont ir-reġjun ġeografiku (l-Asja minbarra l-Ġappun vs. il-kumpliment 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<br>2. Valuri p nominali abbażi ta' test Cochran-Mantel-Haenszel fuq żewġ naħat<br>+ Jindika valur iċċensurat<br>PFS=progression-free survival ( <i>sopravivenza mingħajr progressjoni</i> ); RECIST=Response Evaluation Criteria in Solid Tumors ( <i>Kriterji ta' Evalwazzjoni tar-Rispons f' Tumuri Solidi</i> ) v1.1; HCC mRECIST = Modified RECIST Assessment for Hepatocellular Carcinoma ( <i>Valutazzjoni skont RECIST Immodifikata għal Karċinoma Epatocellulari</i> ); CI=confidence interval ( <i>intervall ta' kunfidenza</i> ); ORR=objective response rate ( <i>rata ta' rispons oggettiv</i> ); DOR=duration of response ( <i>tul tar-rispons</i> ); OS=overall survival ( <i>sopravivenza globali</i> ); NE=not estimable ( <i>ma jistax jiġi stmat</i> ) |                                   |                   |

**Figura 20: Kurva Kaplan-Meier ghal OS fil-popolazzjoni ITT (analizi aġġornata ta' IMbrave150)**

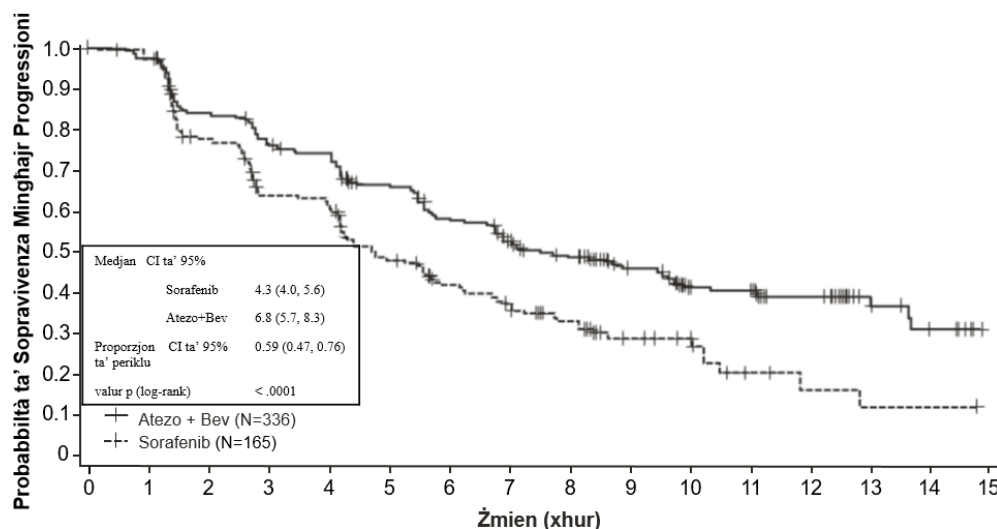


**Nru ta' Pazjenti f'Riskju**

|             |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |    |    |    |    |    |    |    |
|-------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Atezo + Bev | 336 | 329 | 320 | 312 | 302 | 288 | 276 | 263 | 252 | 240 | 233 | 221 | 214 | 209 | 202 | 192 | 186 | 175 | 164 | 156 | 134 | 105 | 80 | 57 | 42 | 24 | 12 | 11 | 2  | NE |
| Sorafenib   | 165 | 158 | 144 | 133 | 128 | 119 | 106 | 96  | 92  | 88  | 85  | 81  | 78  | 72  | 66  | 64  | 61  | 58  | 55  | 49  | 44  | 32  | 24 | 18 | 12 | 7  | 3  | 2  | NE | NE |

Il-proporzjon ta' periklu huwa minn analizi stratifikata. Il-fatturi ta' stratifikazzjoni jinkludu r-reġjun geografiku (l-Asja minbarra l-Gappun vs. il-kumplement tad-dinja), invażjoni makrovaskulari u/jew firxa ekstrapatika (prezenza vs. assenza) u AFP (<400 vs. >=400 ng/ml) meta twettaq l-ittestjar skont l-xRS.

**Figura 21: Kurva Kaplan-Meier ghal IRF-PFS skont RECIST v1.1 fil-popolazzjoni ITT (analizi primarja ta' IMbrave150)**



**Nru ta' Pazjenti f'Riskju**

|             |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |    |    |    |    |   |    |
|-------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|---|----|
| Atezo + Bev | 336 | 322 | 270 | 243 | 232 | 201 | 169 | 137 | 120 | 74 | 50 | 46 | 34 | 11 | 7 | NE |
| Sorafenib   | 165 | 148 | 109 | 84  | 80  | 57  | 44  | 34  | 27  | 15 | 9  | 4  | 2  | 1  | 1 | NE |

Il-proporzjon ta' periklu u l-valur p huma minn analizi stratifikata.

Il-fatturi ta' stratifikazzjoni jinkludu r-reġjun geografiku (l-Asja minbarra l-Gappun vs. il-kumplement tad-dinja), invażjoni makrovaskulari u/jew firxa ekstrapatika (prezenza vs. assenza) u AFP (<400 vs. >=400 ng/ml) meta twettaq l-ittestjar skont l-xRS.

Effikaċja fl-anzjani

Ma giet osservata l-ebda differenza globali fl-effikaċja bejn pazjenti b'età ta'  $\geq 65$  sena u pazjenti iżgħar li kienu qed jirċievu atezolizumab bħala monoterapija. Fl-istudju IMpower150, età ta'  $\geq 65$  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'  $\geq 75$  sena hija wisq limitata biex jinsiltu konkluzjonijiet dwar din il-popolazzjoni.

## Popolazzjoni pedjatrika

### Formulazzjoni għall-ghoti fil-vini

Twettag studju ta' faži bikrija, b'aktar minn centru wieħed u *open-label* f'pazjenti pedjatriki (< 18-il sena, n=69) u żgħażaġh (18-30 sena, n=18) b'tumuri solidi li reġġhu hargu 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-ghoti taht il-ġilda

Ma twettag l-ebda studju ddedikat ta' Tecentriq soluzzjoni għall-injezzjoni f'pazjenti pedjatriki.

## 5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-metriki tal-esponiment imbassar mill-mudell għal atezolizumab wara l-ghoti ta' 1 875 mg Q3W Tecentriq taht il-ġilda u atezolizumab fil-vini (1 200 mg Q3W) fl-istudju IMscin001 jidhru fit-Tabella 21.

Is-C<sub>through</sub> tač-čiklu 1 ta' atezolizumab (jiġifieri qabel id-doža tač-čiklu 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 tač-čiklu 1 minn 0 sa 21 jum (AUC<sub>0-21jum</sub>) 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-C<sub>through</sub> u l-AUC imbassra mill-mudell fi stat fiss kienu komparabbli għal Tecentriq taht il-ġilda u atezolizumab fil-vini (ara Tabella 21). Analizi farmakokinetika tissuggerixxi li l-istat fiss jintlaħaq wara 6 sa 9 ġimgħat ta' dožaġġ multiplu.

**Tabella 21: Esponiment imbassar mill-mudell għal atezolizumab (medja ġeometrika bil-5-95 perçentil) wara għoti taht il-ġilda jew fil-vini ta' atezolizumab**

| Parametru   | Tecentriq Taht il-Ġilda | Atezolizumab fil-Vini |
|---|-------------------------|-----------------------|
| C <sub>trough</sub> fi stat fiss <sup>a</sup><br>(mcg/mL) | 205<br>(70.3 – 427)     | 179<br>(98.4 – 313)   |
| AUC fi stat fiss <sup>a</sup><br>(mcg/mL•jum)             | 6163<br>(2561 – 11340)  | 6107<br>(3890 – 9334) |

<sup>a</sup> Esponiment imbassar mill-mudell abbaži ta' analiži tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni

## Assorbiment

Tecentriq soluzzjoni għall-injezzjoni jingħata bhala injezzjoni taht il-ġilda.

Abbaži tal-analiži PK tal-popolazzjoni ta' *data* ta' Čiklu 1 mill-porzjon randomised tal-istudju IMscin001 il-bijodisponibbiltà assoluta kienet ta' 61% u r-rata ta' assorbiment tal-ewwel ordni (K<sub>a</sub>) hija ta' 0.37 (1/jum).

Il-medja ġeometrika tal-konçentrazzjoni massima fis-serum (C<sub>max</sub>) ta' atezolizumab kienet ta' 189 mcg/mL u ž-žmien medjan sal-konçentrazzjoni massima fis-serum (T<sub>max</sub>) kien ta' 4.5 ijiem.

### Distribuzzjoni

Analizi 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-metabolizmu ta' atezolizumab ma ġiex studjat b'mod dirett. L-antikorpi fil-bieċa l-kbira jiġu mnehhija permezz ta' katabolizmu.

### Eliminazzjoni

Analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni tindika li t-tnehhija 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-analizi dwar ir-rispons għall-esponiment, l-età (21-89 sena), ir-reġjun, l-etnicità, 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'analizi 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 wiehed ta' fażi bikrija, b'aktar minn ċentru wiehed u *open-label* li twettaq f'pazjenti pedjatriċi (< 18-il sena, n = 69) u żgħażaġh (18 - 30 sena, n = 18), juru li t-tnehhija 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 żgħażaġh 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-koncentrazzjonijiet 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 hafif (rata stmata ta' filtrazzjoni mill-glomeruli [eGFR - *estimated glomerular filtration rate*] 60 sa 89 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>; n = 208) jew, moderat (eGFR 30 sa 59 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>; n = 116) meta mqabbla ma' pazjenti b' funzjoni normali tal-kliewi (eGFR akbar minn jew ugwali għal 90 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>; n = 140). Ftit pazjenti biss kellhom indeboliment sever tal-kliewi (eGFR 15 sa 29 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>; 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 hafif (eGFR 60 sa 89 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>; n = 111) jew moderat (eGFR 30 sa 59 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>; n = 32) meta mqabbla ma' pazjenti b' funzjoni normali tal-kliewi (eGFR akbar minn jew ugwali għal 90 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>; 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 hafif 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' Hidma 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 karcinogeniku ta' atezolizumab.

### Mutaġenicità

Ma twettqux studji dwar mutaġenicità 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 tossicità 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 menstrwali irregolari u nuqqas ta' corpora lutea li jkunu għadhom kif ġew iffurmati fl-ovarji li kienu reversibbli. Ma kienx hemm effett fuq l-organi riproduttivi maskili.

### Teratogenicità

Ma twettqux studji b' atezolizumab dwar ir-riproduzzjoni jew it-teratogenicità 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 tossiċità fuq l-embriju u l-fetu fil-ġrieden b'esponiment sistemiku għoli iżda ma wrew l-ebda potenzjal teratoġeniku.

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

Hyaluronidase rikombinanti uman (rHuPH20)  
L-histidine  
Acetic acid  
L-methionine  
Polysorbate 20  
Sucrose  
Ilma għall-injezzjonijiet

### **6.2 Inkompatibiltajiet**

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn.

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

#### Kunjett mhux miftuħ

Sentejn.

#### 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 aseptiċi 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-ħgieġ Tip I b'tapp tal-lastku butyl u sigill tal-aluminju b'għatu tal-plastik vjola *flip-off* li jkun fih 15 mL ta' soluzzjoni għall-injezzjoni.

Pakkett ta' kunjett wiehed.

## 6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

### Preparazzjoni tas-siringa

Tecentriq soluzzjoni għall-injezzjoni għandu jiġi spezzjonat viżwalment biex jiġi żgurati 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. Thawwadhiex.

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.

- Ohrog il-kunjett mill-ħażna fil-frigġ u halli s-soluzzjoni tilhaq 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 wahhal sett għall-infuzjoni taht il-ġilda (eż. bil-ġwienah/tat-tip butterfly) li jkun fih labra għall-injezzjoni tal-istainless steel 23-25G. Uża sett għall-infuzjoni SC b'volum residwu miżmum li MA JAQBIZX 0.5 mL għall-ġhoti.
- Ipprajmja l-pajp tal-infuzjoni taht il-ġilda bis-soluzzjoni tal-prodott mediċinali biex tneħhi l-arja mill-pajp tal-infuzjoni u ieqaf qabel ma l-fluwidu jilhaq il-labra.
- Ara li s-siringa jkun fiha 15 mL eżatt tas-soluzzjoni wara li tipprajmja u tneħhi kwalunkwe volum żejjed mis-siringa.
- Agħti immedjatement biex tevita li tinstadd il-labra. M'GĦANDEKX taħzen is-siringa ppreparata li tkun tqabbdet mas-sett għall-infuzjoni SC digà pprajmjat.

Jekk id-doża ma tingħatax immedjatement, irreferi għal "Ħażna tas-siringa" hawn taht.

### Ħażna tas-siringa

- Jekk id-doża mhux ser tingħata immedjatement, 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-infuzjoni taht il-ġilda. Aqla' l-labra tat-trasferiment u minflokha wahhal għatu li jagħlaq is-siringa. M'GĦANDEKX tqabbdet sett għall-infuzjoni taht il-ġilda meta taħzinha.
- Jekk is-siringa hija maħżuna fi frigġ, halli s-siringa tilhaq it-temperatura ambjentali qabel l-ġhoti.

### 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 GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Il-Ġermanja

**8. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID 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>.

## **ANNEX II**

- A. MANIFATTURI TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDICINALI**

**A. MANIFATTURI TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifatturi tas-sustanza bijoloġika attiva

F. Hoffmann-La Roche AG  
Grenzacherstrasse 124  
4070 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'ricetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

**C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

• **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati 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 ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

- **Mizuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

Qabel it-tqeghid fis-suq ta' Tecentriq f'kull Stat Membru, id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq (MAH - *marketing authorisation holder*) għandu jaqbel dwar il-kontenut u d-disinn tal-programm edukattiv, inkluż mezz ta' komunikazzjoni, modalitajiet ta' distribuzzjoni, u kull aspekt 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-infuzjoni, 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 jiehdu hsiebhom 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 jitrattahom 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 Ipofofite)
  - Newropatiji Medjati mill-Immunità (Sindrome ta' Guillain-Barre, Sindrome Majastenika/Majastenja Gravis, Parezi tal-Wiċċ)
  - Majelite Medjata mill-Immunità
  - Meningoencefalite Medjata mill-Immunità
  - Mijokardite Medjata mill-Immunità
  - Nefrite Medjata mill-Immunità
  - Mijosite Medjata mill-Immunità
  - Disturbi Perikardijaċi Medjati mill-Immunità
  - Limfoistjoċitozi emofagoċitika
  - Reazzjonijiet Relatati mal-Infuzjoni
- 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 jitrattaw lilhom infushom.
- Tfakkira biex iġġorru l-Kartuna għall-Pazjent f'kull hin u biex juruwha lill-professjonisti tal-kura tas-saħħa kollha li jistgħu jitrattawhom.
- Il-kartuna għandha tteġġeg 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 jitrattaw il-pazjent fi kwalunkwe hin, inkluż f'kondizzjonijiet ta' emerġenza, li l-pazjent qed juża Tecentriq.

**ANNES III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTAR**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA****KARTUNA TA' BARRA****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Tecentriq 840 mg koncentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni  
atezolizumab

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA**

Kull kunjett ta' 14 mL ta' koncentrat fih 840 mg atezolizumab  
Wara d-dilwizzjoni, il-koncentrazzjoni 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. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Koncentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni  
840 mg/14 mL  
Kunjett wiehed

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Għall-użu ġol-vini wara d-dilwizzjoni.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL****7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

Thawwadx il-kunjett.

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS



**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Aħżen fi friġġ.  
Tagħmlux fil-friza.  
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-TQEGHID FIS-SUQ**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Il-Ġermanja

**12. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/17/1220/002

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**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

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN**  
**KUNJETT**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA**

Tecentriq 840 mg koncentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni  
atezolizumab  
Użu għal ġol-vini

**2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA**

Għall-użu ġol-vini wara d-dilwizzjoni.

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI**

840 mg/14 mL

**6. OHRAJN**

**TAGHRIF LI GHANDU 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. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni  
1 200 mg/20 mL  
Kunjett wiehed

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Għall-użu ġol-vini wara d-dilwizzjoni.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA  
JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

Thawwadx il-kunjett.

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Ahżen fi friġġ.  
Tagħmlux fil-friza.  
Żomm il-kunnett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Il-Ġermanja

**12. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/17/1220/001

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**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

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN**  
**KUNJETT**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA**

Tecentriq 1 200 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni  
atezolizumab  
Użu għal ġol-vini

**2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA**

Għall-użu ġol-vini wara d-dilwizzjoni.

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI**

1 200 mg/20 mL

**6. OHRAJN**

**TAGHRIF LI GHANDU 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**

Kunnett wiehed 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. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Soluzzjoni għall-injezzjoni

1 875 mg/15 mL

Kunnett wiehed

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu  
Għall-użu taħt il-ġilda biss

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

Thawwadx il-kunnett.

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Aħżen fi friġġ.  
Tagħmlux fil-friza.  
Żomm il-kunnett 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-TQEGHID FIS-SUQ**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Il-Ġermanja

**12. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/17/1220/003

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**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

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN  
KUNJETT**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA**

Tecentriq 1 875 mg soluzzjoni għall-injezzjoni  
atezolizumab  
Għall-użu taht il-gilda biss

**2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA**

Għall-użu taht il-gilda biss

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI**

1 875 mg/15 mL

**6. OHRAJN**



## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## 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.
- 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 mhux 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 msejjaħ antikorpji 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-bużzieqa 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 hareġ 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 kirurgija u kimoterapija. It-trattament wara kirurgija 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 jahdem Tecentriq

Tecentriq jahdem 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 allergiku 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-immunodeficijenza umana (HIV) jew sindromu akkwizit ta' deficijenza 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 jstimulaw is-sistema immuni tiegħek
- ingħatajt mediċini biex irażżnu s-sistema immuni tiegħek
- ingħatajt vacċin 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 oġħla 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 ġimġhat 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 soġħla ġdida jew li qed taggrava, qtugħ ta' nifs, u uġiġħ fis-sider
- infjammazzjoni tal-fwied (epatite): sintomi jistgħu jinkludu sfurija tal-ġilda jew tal-ġhajnejn, dardir, rimettar, fsada jew tbengil, awrina skura, u uġiġħ fl-istonku
- infjammazzjoni tal-intestini (kolite): sintomi jistgħu jinkludu dijarea (purgar mahlul jew artab), demm fl-ippurgar, u uġiġħ fl-istonku
- infjammazzjoni tat-tirojde, tal-glandoli adrenali u tal-glandola pitwitarja (ipotiroidiżmu, ipertiroidiżmu, insufficijenza adrenali jew ipofisite): sintomi jistgħu jinkludu għeja, telf ta' piż,

zieda fil-piż, bidla fil-burdata, telf ta' xagħar, stitikezza, sturdament, uġiġh ta' ras, zieda fl-ghatx, zieda fil-moġhdija tal-awrina u bidliet fil-vista

- dijabete tip 1, inkluż problema serja, xi drabi ta' periklu għall-hajja, minħabba aċidu fid-demmm magħmul mid-dijabete (ketoaċidozi dijabetika): sintomi jistgħu jinkludu thossok aktar bil-ġuħ jew bil-ghatx mis-soltu, htieġa li tghaddi l-awrina aktar ta' spiss, telf ta' piż, thossok għajjen jew ikollok diffikultà biex tahseb b'mod ċar, nifs li jkollu riha helwa jew ta' frott, toghma helwa jew ta' metall f'halqek, jew l-awrina jew l-għaraq tiegħek ikollhom riha differenti, dardir jew rimettar, uġiġh fl-istonku, u nifs fil-fond jew mghaġġel
- infjammazzjoni tal-moħħ (encefalite) jew infjammazzjoni tal-membrana madwar in-nerv li jghaddi minn gos-sinla tad-dahar u l-moħħ (meningite): sintomi jistgħu jinkludu ebusija fl-ghonq, uġiġh ta' ras, deni, tertir, rimettar, sensitività tal-ghajnejn għad-dawl, konfużjoni u nghan
- infjammazzjoni jew problemi tan-nervituri (newropatija): sintomi jistgħu jinkludu dghufija fil-muskoli tad-dirġajn u tar-riglejn, jew fil-muskoli tal-wicċ, tara doppju, diffikultajiet biex titkellem u tomghod, tneimm, u tingiż fl-idejn u s-saqajn
- infjammazzjoni tas-sinla tad-dahar (majelite): sintomi jistgħu jinkludu wġiġh, sensazzjonijiet mhux normali bħal tneimm, tingiż, kesha jew hruq, dghufija fid-dirġajn jew fir-riglejn, u problemi tal-bużzieqa tal-awrina u tal-imsaren
- infjammazzjoni tal-frixa (pankreatite): sintomi jistgħu jinkludu wġiġh addominali, dardir u rimettar
- infjammazzjoni tal-muskolu tal-qalb (mijokardite): sintomi jistgħu jinkludu qtugħ ta' nifs, tnaqqis fit-tolleranza tal-eżercizzju, thossok għajjen, uġiġh fis-sider, nefha fl-ghokiesi jew fis-saqajn, taħbit tal-qalb irregolari, u hass hazin
- infjammazzjoni tal-kliewi (nefrite); sintomi jistgħu jinkludu bidliet fl-ammont u l-kulur tal-awrina, uġiġh fil-pelvi, u nefha tal-ġisem u jistgħu jwasslu għal insufficjenza tal-kliewi
- infjammazzjoni tal-muskoli (mijosite); sintomi jistgħu jinkludu dghufija fil-muskoli, gheja kbira wara li timxi jew wara li tkun bilwieqfa, titfixkel meta timxi jew taqa', u diffikultà biex tibla' jew biex tiehu n-nifs
- reazzjonijiet severi assoċjati mal-infużjoni (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-immieher, 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 wġiġh 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, nefha fl-ghokiesi, fis-saqajn jew fl-addome, qtugħ ta' nifs, gheja, u hass hazin
- kondizzjoni fejn is-sistema immuni tipproduċi wisq ċelluli li jiġġieldu l-infezzjoni msejha istjoċiti u limfoċiti li jistgħu jikkawżaw diversi sintomi (limfoistjoċitozi emofagoċitika): is-sintomi jistgħu jinkludu fwied u/jew milsa mkabbra, raxx fil-ġilda, tkabbir tal-glandoli limfatiċi, problemi biex tiehu 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'medicini oħra. It-tabib tiegħek jista':

- Jagħtik medicini oħra biex jipprevjeni komplikazzjonijiet u jnaqqas s-sintomi.
- Itawwal iż-żmien qabel jagħtik id-doża li jmisssek 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-demmm matul it-trattament tiegħek.

## **Tfal u adolexxenti**

Din il-medicina 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 treda, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tieħu din il-medicina.
- 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 imwielta 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.

## **Treddigh**

Mhuwiex magħruf jekk Tecentriq jgħaddix fil-ħalib tas-sider. Staqsi lit-tabib tiegħek jekk għandekx twaqqaf it-treddigh jew jekk għandekx twaqqaf it-trattament b'Tecentriq.

## **Sewqan u thaddim ta' magni**

Tecentriq għandu effett żgħir fuq il-ħila tiegħek biex issuq u thaddem magni. Jekk thossok għajjen, issuqx u tużax magni qabel thossok aħjar.

## **3. Kif jingħata Tecentriq**

Inti se tingħata Tecentriq minn tabib b'esperjenza fit-trattament tal-kanċer fi sptar jew klinika.

### **Kemm jingħata Tecentriq**

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**

Tecentriq jingħata bħala dripp fil-vina (infużjoni fil-vini).

L-ewwel infużjoni tiegħek se tingħata fuq medda ta' 60 minuta.

- It-tabib tiegħek se jimmonitorja 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 titef doża ta' Tecentriq**

Jekk titef appuntament, għamel iehor minnufih. Biex it-trattament ikun kompletament effettiv, huwa importanti hafna li tkompli tiehu l-infużjonijiet.

## **Jekk tieqaf tircievi 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-medicina.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-infermier tiegħek.

## **4. Effetti sekondarji possibbli**

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

**Għid lit-tabib tiegħek minnufih** jekk tinnota xi wiehed mill-effetti sekondarji ta' hawn taht jew jekk dawn jaggravaw. Dawn jistghu jseħhu gimghat jew xhur wara l-aħhar doża tiegħek. Tippruvax tikkura lilek innifsek b'medicini oħra.

### **Tecentriq użat wahdu**

L-effetti sekondarji li ġejjin kienu rrapportati fi provi kliniċi b'Tecentriq użat wahdu:

**Komuni hafna:** jistghu jaffettwaw aktar minn persuna wahda minn kull 10

- deni
- dardir
- rimettar
- thossok għajjien/a hafna u bla ebda enerġija (għeja kbira)
- nuqqas ta' enerġija
- ħakk fil-ġilda
- dijarea
- uġiġh fil-ġogi
- raxx
- telf ta' aptit
- qtuġh ta' nifs
- infezzjoni fl-apparat tal-awrina
- uġiġh fid-dahar
- sogħla
- uġiġh ta' ras

**Komuni:** jistghu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 10

- infjammazzjoni tal-pulmun (pulmonite)
- livelli baxxi ta' ossiġnu, li jistghu jikkawżaw qtuġh ta' nifs bħala konsegwenza ta' pulmuni infjammati (nuqqas ta' ossiġnu fit-tessuti)
- uġiġh fl-istonku
- uġiġh fil-muskoli u fl-għadam
- infjammazzjoni tal-fwied
- zieda fl-enzimi tal-fwied (muriġa mit-testijiet), li tista' tkun sinjal ta' fwied infjammati
- diffikultà biex tibra'
- testijiet tad-demmi li juru livelli baxxi ta' potassium (ipokalimja) jew ta' sodium (iponatrimija)
- pressjoni baxxa

- glandola tat-tirojde mhux attiva biżżejjed (ipotiroidiżmu)
- reazzjoni allergika (reazzjoni relatata mal-infużjoni, sensitività eċċessiva jew anafilassi)
- marda tixbah lill-influenza
- sirdat
- infjammazzjoni tal-imsaren
- għadd ta' plejtlits baxx, li jista' jżid il-probabbiltà li titbengel jew li joħroġlok id-demmm
- livell għoli ta' zokkor fid-demmm
- riħ komuni (nażofaringite)
- uġiġħ fil-ħalq u fil-griżmejn, jew ħalq xott
- ġilda xotta
- test tal-kliewi mhux normali (ħsara possibbli fil-kliewi)
- glandola tat-tirojde attiva żżejjed (ipertiroidiżmu)
- infjammazzjoni tal-borża tal-qalb b'akkumulazzjoni ta' fluwidu fil-borża (f'xi każijiet) (disturbi perikardijaci)

**Mhux komuni:** jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100

- infjammazzjoni tal-frixa
- tneħħim jew paralisi, li jistgħu jkunu sinjali tas-sindrome ta' Guillain-Barré
- infjammazzjoni tal-membrana madwar in-nerv li jgħaddi minn ġos-sinla tad-dahar u l-moħħ
- livelli baxxi ta' ormoni adrenali
- dijabete tip 1 (inkluża ketoacidożi 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-immieħer, tal-gerżuma jew taż-żona ġenitali li jistgħu jkunu severi (reazzjonijiet severi tal-ġilda)

**Rari:** jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 1,000

- infjammazzjoni tal-muskolu tal-qalb
- majastinja gravis, marda li tista' tikkawża dgħufija fil-muskoli
- infjammazzjoni tal-glandola pitwitarja li tinsab fil-baži tal-moħħ
- infjammazzjoni tal-għajn (uveite)
- limfoistjoċitozi emofagoċitika, kondizzjoni fejn is-sistema immuni tipproduċi wisq ċelluli li jiġġieldu l-infezzjoni msejħa istjoċiti u limfoċiti li jistgħu jikkawżaw diversi sintomi
- infjammazzjoni tas-sinla tad-dahar (majelite)
- dgħufija tan-nervituri u l-muskoli tal-wiċċ (pareži tal-wiċċ)

**Effetti sekondarji oħra li ġew irrappurtati** (mhux magħrufa: ma tistax tittieħed stima mid-*data* disponibbli):

- infjammazzjoni tal-bużżejqa tal-awrina; is-sinjali u s-sintomi jistgħu jinkludu li tgħaddi l-awrina b' mod frekwenti u/jew ikollok uġiġħ meta tgħaddi l-awrina, urġenza biex tgħaddi l-awrina, demm fl-awrina, uġiġħ jew pressjoni fil-parti t'isfel tal-addome

### **Tecentriq użat flimkien ma' mediċini kontra l-kanċer**

L-effetti sekondarji li ġejjin kienu rrapportati fi provi kliniċi meta Tecentriq jingħata flimkien ma' mediċini kontra l-kanċer:

**Komuni hafna:** jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10

- numru baxx ta' ċelluli ħomor tad-demmm, li jista' jikkawża għeja u qtugħ ta' nifs
- għadd baxx ta' ċelluli bojod tad-demmm b'deni jew mingħajru, li jista' jżid ir-riskju ta' infezzjoni (newtopenija, lewkopenija)
- għadd baxx ta' plejtlits, li jista' jżid il-probabbiltà li titbengel jew li joħroġlok id-demmm (tromboċitopenija)
- stitikezza

- ħsara fin-nervituri li tista' tirriżulta f'possibbiltà ta' tneimm, ugigh, u/jew ma tkunx tista' tiççaqlaq jew tbatu biex tagħmel dan (newropatija periferali)
- glandola tat-tirojde mhux attiva biżżejjed (ipotirojdiżmu)
- telf ta' aptit
- qtugħ ta' nifs
- dijarea
- dardir
- ħakk fil-ġilda
- raxx
- ugigh fil-ġogi
- thossok għajjen/a ħafna (gheja kbira)
- deni
- ugigh ta' ras
- sogħla
- ugigh fil-muskoli u fl-ghadam
- rimettar
- ugigh fid-dahar
- nuqqas ta' enerġija
- infezzjoni fil-pulmun
- riħ komuni (nażofaringite)
- telf ta' xagħar
- pressjoni tad-demem għolja
- nefħa fid-dirgħajn jew fir-riġlejn

**Komuni:** jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10

- testijiet tad-demem li juru livelli baxxi ta' potassium (ipokalimja) jew ta' sodium (iponatrimija)
- infjammazzjoni tal-ħalq jew tax-xofftejn
- lehen maħnuq (disfonja)
- livelli baxxi ta' magnesium (ipomanjesimja), li jistgħu jikkawżaw dgħufija u bughawwieġ fil-muskoli, tneimm u wġigh fid-dirgħajn u r-riġlejn
- proteina fl-awrina (proteinurja)
- ħass ħażin
- zieda fl-enzimi tal-fwied (muriya mit-testijiet), li tista' tkun sinjal ta' fwied infjamm
- bidliet fis-sens tat-togħma (disġewżja)
- tnaqqis fin-numru ta' limfoċiti (tip ta' ċelluli bojod tad-demem), li huwa assoċjat ma' zieda fir-riskju ta' infezzjoni
- test tal-kliewi mhux normali (possibbiltà ta' ħsara fil-kliewi)
- glandola tat-tirojde attiva żżejjed (ipertirojdiżmu)
- sturdament
- reazzjonijiet relatati mal-infuzjoni
- infezzjoni severa fid-demem (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-immieher, 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)

**Rari:** jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 1,000

- limfoistjoċitozi 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 (pareži tal-wiċċ)



Jekk tinnota xi wiehed mill-effetti sekondarji ta' hawn fuq jew jekk dawn imorru għall-aġar, 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](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

## **5. Kif taħzen 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-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u t-tikketta tal-kunjett wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar gurnata 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 ( $\leq 25$  °C), sakemm id-dilwizzjoni ma tkunx saret f'kondizzjonijiet asettiċi kkontrollati u vvalidati.
- Tużax jekk din il-medicina tkun imdardra, ikollha bidla fil-kulur jew ikun fiha xi frak.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

## **6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra**

### **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-koncentrazzjoni 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 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-ħġieg wiehed.

### **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  
D-79639  
Grenzach-Wyhlen  
Il-Ġermanja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

### **België/Belgique/Belgien**

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

### **България**

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

### **Česká republika**

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

### **Danmark**

Roche Pharmaceuticals A/S  
Tlf: +45 - 36 39 99 99

### **Deutschland**

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

### **Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

### **Ελλάδα**

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

### **España**

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

### **France**

Roche  
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

### **Lietuva**

UAB "Roche Lietuva"  
Tel: +370 5 2546799

### **Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

### **Magyarország**

Roche (Magyarország) Kft.  
Tel: +36 - 1 279 4500

### **Malta**

(See Ireland)

### **Nederland**

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

### **Norge**

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

### **Österreich**

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

### **Polska**

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

### **Portugal**

Roche Farmacêutica Química, Lda  
Tel: +351 - 21 425 70 00

**Hrvatska**

Roche d.o.o.  
Tel: +385 1 4722 333

**Ireland**

Roche Products (Ireland) Ltd.  
Tel: +353 (0) 1 469 0700

**Ísland**

Roche Pharmaceuticals A/S  
c/o Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 6 7039831

**România**

Roche România S.R.L.  
Tel: +40 21 206 47 01

**Slovenija**

Roche farmacevtska družba d.o.o.  
Tel: +386 - 1 360 26 00

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**

**Sorsi ohra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <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 jingibdu erbatax-il mL ta' konċentrat ta' Tecentriq mill-kunnett 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 jingibdu għoxrin mL ta' konċentrat ta' Tecentriq mill-kunnett 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 jingibdu 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 giet osservata l-ebda inkompatibbiltà bejn Tecentriq u boroż tal-infużjoni fil-vina b'ucuħ f'kuntatt mal-prodott tal-PVC, tal-PO, tal-PE, jew tal-PP. Barra minn hekk, ma giet osservata l-ebda inkompatibbiltà mar-rit tal-filtru fil-pajp magħmula minn polyethersulfone jew polysulfone, u settijiet tal-infużjoni u għajnuniet ohra 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'  $\leq 30^{\circ}\text{C}$  u sa 30 jum f'temperatura ta'  $2^{\circ}\text{C}$  sa  $8^{\circ}\text{C}$  mill-hin tal-preparazzjoni.

Mill-aspett mikrobijoloġiku, is-soluzzjoni għall-infużjoni ppreparata għandha tintuża immedjatament. Jekk ma tintużax immedjatament, il-hinijiet u l-kondizzjonijiet ta' hażna waqt l-użu u qabel l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent u normalment ma jkunux ta' aktar minn 24 siegħa f'temperatura ta'  $2^{\circ}\text{C}$  sa  $8^{\circ}\text{C}$  jew 8 sigħat f'temperatura ambjentali ( $\leq 25^{\circ}\text{C}$ ), sakemm id-dilwizzjoni ma tkunx saret f'kondizzjonijiet asettingati kkontrollati u vvalidati.

### Metodu ta' kif għandu jingħata

Tecentriq huwa għal użu fil-vini. L-infużjonijiet m'għandhomx jingħataw bhala *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 ohra minn gewwa l-istess pajp tal-infużjoni.

## Rimi

Ir-reġa ta' Tcentriq 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-liġġiet lokali.

## Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent

### Tecentriq 1 875 mg soluzzjoni għall-injezzjoni atezolizumab

**Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tinghata din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.**

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-infermier tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellew lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhux 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 tinghata Tecentriq
3. Kif jinghata 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 medicina kontra l-kanċer li fih is-sustanza attiva atezolizumab.

- Din tagħmel parti minn grupp ta' medicini msejja antikorpi monoklonali.
- Antikorp monoklonali huwa tip ta' proteina maħsuba biex tagħraf u teħel ma' mira specifika fil-gisem.
- 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-bużzieqa 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-gisem jew ikun hareġ mill-ġdid wara trattament preċedenti.

Il-pazjenti jistgħu jirċievu Tecentriq meta l-kanċer tal-pulmun tagħhom ma jkunx infirex għal partijiet oħra tal-gisem u t-trattament ser jinghata wara kirurgija u kimoterapija. It-trattament wara kirurgija jissejjaħ terapija awżiljarja.

Tecentriq jista' jinghata flimkien ma' medicini oħra kontra l-kanċer. Huwa importanti li inti taqra wkoll il-fuljetti ta' tagħrif għall-medicini l-oħra kontra l-kanċer li tista' tkun qed tirċievi. Jekk għandek xi mistoqsijiet dwar dawn il-medicini, staqsi lit-tabib tiegħek.

## Kif jahdem Tecentriq

Tecentriq jahdem billi jehel ma' proteina speċifika fil-ġisem tiegħek imsejha *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 jehel 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 allergiku 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 (imsejha pulmonite)
- għandek jew kellek infezzjoni virali kronika tal-fwied, inklużi epatite B (HBV) jew epatite Ċ (HCV)
- għandek infezzjoni bil-virus tal-immunodeficijenza umana (HIV) jew sindromu akkwizit ta' deficijenza fl-immunità (AIDS)
- għandek marda kardjovaskulari (tal-qalb) sinifikanti jew disturbi fid-demem jew ħsara f'organu minħabba fluss mhux adegwat tad-demem
- kellek effetti sekondarji serji minħabba terapija oħra tal-antikorpi li jgħinu lis-sistema immuni tiegħek tiġġieled il-kanċer
- ingħatajt mediċini biex jstimulaw is-sistema immuni tiegħek
- ingħatajt mediċini biex irażżnu s-sistema immuni tiegħek
- ingħatajt vacċin 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 jsehħu ġimghat jew xhur wara l-aħħar doża tiegħek. Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk tinnota xi wieħed mis-sintomi ta' hawn taht:

- infjammazzjoni tal-pulmun (pulmonite): sintomi jistgħu jinkludu sogħla ġdida jew li qed taggrava, qtugħ ta' nifs, u uġiġħ fis-sider
- infjammazzjoni tal-fwied (epatite): sintomi jistgħu jinkludu sfurija tal-ġilda jew tal-ġhajnejn, dardir, rimettar, fsada jew tbengil, awrina skura, u uġiġħ fl-istonku
- infjammazzjoni tal-intestini (kolite): sintomi jistgħu jinkludu dijarea (purgar mahlul jew artab), demm fl-ippurgar, u uġiġħ fl-istonku
- infjammazzjoni tat-tirojde, tal-glandoli adrenali u tal-glandola pitwitarja (ipotirojdiżmu, ipertirojdiżmu, insufficijenza adrenali jew ipofisite): sintomi jistgħu jinkludu għeja, telf ta' piż,

zieda fil-piż, bidla fil-burdata, telf ta' xagħar, stitikezza, sturdament, uġiġh ta' ras, zieda fl-ghatx, zieda fil-moġhdija tal-awrina u bidliet fil-vista

- dijabete tip 1, inkluż problema serja, xi drabi ta' periklu għall-hajja, minħabba aċidu fid-demmm magħmul mid-dijabete (ketoacidozi dijabetika): sintomi jistgħu jinkludu thossok aktar bil-ġuħ jew bil-ghatx mis-soltu, hteġa li tghaddi l-awrina aktar ta' spiss, telf ta' piż, thossok għajjen jew ikollok diffikultà biex tahseb b'mod ċar, nifs li jkollu riha helwa jew ta' frott, toghma helwa jew ta' metall f'halqek, jew l-awrina jew l-għaraq tiegħek ikollhom riha differenti, dardir jew rimettar, uġiġh fl-istonku, u nifs fil-fond jew mghaġġel
- infjammazzjoni tal-moħħ (encefalite) jew infjammazzjoni tal-membrana madwar in-nerv li jghaddi minn gos-sinla tad-dahar u l-moħħ (meningite): sintomi jistgħu jinkludu ebusija fl-ghonq, uġiġh ta' ras, deni, tertir, rimettar, sensitività tal-ghajnejn għad-dawl, konfużjoni u nghan
- infjammazzjoni jew problemi tan-nervituri (newropatija): sintomi jistgħu jinkludu dghufija fil-muskoli tad-dirghajn u tar-riglejn, jew fil-muskoli tal-wicċ, tara doppju, diffikultajiet biex titkellem u tomghod, tneimm, u tingiż fl-idejn u s-saqajn
- infjammazzjoni tas-sinla tad-dahar (majelite): sintomi jistgħu jinkludu wġiġh, sensazzjonijiet mhux normali bħal tneimm, tingiż, kesha jew hruq, dghufija fid-dirghajn jew fir-riglejn, u problemi tal-bużzieqa tal-awrina u tal-imsaren
- infjammazzjoni tal-frixa (pankreatite): sintomi jistgħu jinkludu wġiġh addominali, dardir u rimettar
- infjammazzjoni tal-muskolu tal-qalb (mijokardite): sintomi jistgħu jinkludu qtugħ ta' nifs, tnaqqis fit-tolleranza tal-eżercizzju, thossok għajjen, uġiġh fis-sider, nefha fl-ghokiesi jew fis-saqajn, tahbit tal-qalb irregolari, u hass hazin
- infjammazzjoni tal-kliewi (nefrite); sintomi jistgħu jinkludu bidliet fl-ammont u l-kulur tal-awrina, uġiġh fil-pelvi, u nefha tal-ġisem u jistgħu jwasslu għal insufficjenza tal-kliewi
- infjammazzjoni tal-muskoli (mijosite); sintomi jistgħu jinkludu dghufija fil-muskoli, gheja kbira wara li timxi jew wara li tkun bilwieqfa, titfixkel meta timxi jew taqa', u diffikultà biex tibla' jew biex tiehu n-nifs
- reazzjonijiet severi assoċjati mal-infużjoni (avvenimenti li jseħhu 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-immieher, 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 wġiġh 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, tahbit tal-qalb irregolari, nefha fl-ghokiesi, fis-saqajn jew fl-addome, qtugħ ta' nifs, gheja, u hass hazin
- kondizzjoni fejn is-sistema immuni tipproduċi wisq ċelluli li jiġġieldu l-infezzjoni msejha istjoċiti u limfoċiti li jistgħu jikkawżaw diversi sintomi (limfoistjoċitozi emofagoċitika): is-sintomi jistgħu jinkludu fwied u/jew milsa mkabbra, raxx fil-ġilda, tkabbir tal-glandoli limfatiċi, problemi biex tiehu 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'medicini oħra. It-tabib tiegħek jista':

- Jagħtik medicini oħra biex jipprevjeni komplikazzjonijiet u jnaqqas s-sintomi.
- Itawwal iż-żmien qabel jagħtik id-doża li jmisssek ta' Tecentriq.
- Iwaqqaf it-trattament tiegħek b'Tecentriq.

## Testijiet u kontrolli

Qabel it-trattament tiegħek, it-tabib tiegħek se jiċċekkja s-sahha ġenerali tiegħek. Inti se jkollok ukoll testijiet tad-demmm matul it-trattament tiegħek.



## **Tfal u adolexxenti**

Din il-medicina 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 treda, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tieħu din il-medicina.
- 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 imwielta 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.

## **Treddigh**

Mhuwiex magħruf jekk Tecentriq jgħaddix fil-halib tas-sider. Staqsi lit-tabib tiegħek jekk għandekx twaqqaf it-treddigh jew jekk għandekx twaqqaf it-trattament b'Tecentriq.

## **Sewqan u thaddim ta' magni**

Tecentriq għandu effett żgħir fuq il-ħila tiegħek biex issuq u thaddem magni. Jekk thossok għajjen, issuqx u tużax magni qabel thossok aħjar.

## **3. Kif jingħata Tecentriq**

Inti se tingħata Tecentriq minn tabib b'esperjenza fit-trattament tal-kanċer.

### **Kemm jingħata Tecentriq**

Id-doża rakkomandata ta' Tecentriq soluzzjoni għall-injezzjoni hija ta' 1 875 mg kull tliet ġimgħat.

### **Kif jingħata Tecentriq**

Tecentriq jingħata bhala 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 cm 'il bogħod minn kwalunkwe post preċedenti tal-injezzjoni), u fejn il-ġilda ma tkunx ħamra, imbengla, sensittiva jew iebes
- 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 titef doża ta' Tecentriq**

Jekk titef appuntament, għamel iehor minnufih. Biex it-trattament ikun kompletament effettiv, huwa importanti ħafna li tkompli tiegħu l-infuzjonijiet.

## **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-medicina.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-infermier tiegħek.

## **4. Effetti sekondarji possibbli**

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

**Għid lit-tabib tiegħek minnufih** jekk tinnota xi wiehed mill-effetti sekondarji ta' hawn taht jew jekk dawn jaggravaw. Dawn jistgħu jseħħu ġimgħat jew xhur wara l-aħħar doża tiegħek. Tippruvax tikkura lilek innifsek b'medicini oħra.

### **Tecentriq użat wahdu**

L-effetti sekondarji li ġejjin kienu rrapportati fi provi kliniċi b'Tecentriq użat wahdu:

**Komuni ħafna** (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna wahda minn kull 10):

- deni
- dardir
- rimettar
- thossok għajjen/a ħafna u bla ebda enerġija (għeja kbira)
- nuqqas ta' enerġija
- ħakk fil-ġilda
- dijarea
- uġiġh fil-ġogi
- raxx
- telf ta' aptit
- qtugħ ta' nifs
- infezzjoni fl-apparat tal-awrina
- uġiġh fid-dahar
- sogħla
- uġiġh ta' ras

**Komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna wahda 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)
- uġiġh fl-istonku
- uġiġh fil-muskoli u fl-għadam
- infjammazzjoni tal-fwied
- zieda fl-enzimi tal-fwied (muriġa mit-testijiet), li tista' tkun sinjal ta' fwied infjammatt
- diffikultà biex tibra'
- testijiet tad-demem li juru livelli baxxi ta' potassium (ipokalimja) jew ta' sodium (iponatrimija)
- pressjoni baxxa

- glandola tat-tirojde mhux attiva biżżejjed (ipotiroidiżmu)
- reazzjoni allergika (reazzjoni relatata mal-infużjoni, sensitività eċċessiva jew anafilassi)
- marda tixbah lill-influenza
- sirdat
- infjammazzjoni tal-imsaren
- għadd ta' plejtlits baxx, li jista' jżid il-probabbiltà li titbengel jew li johroglok id-demmm
- livell għoli ta' zokkor fid-demmm
- riħ komuni (nażofaringite)
- uġiġħ fil-ħalq u fil-griżmejn, jew ħalq xott
- ġilda xotta
- test tal-kliewi mhux normali (ħsara possibbli fil-kliewi)
- glandola tat-tirojde attiva żżejjed (ipertiroidiżmu)
- infjammazzjoni tal-borża tal-qalb b' akkumulazzjoni ta' fluwidu fil-borża (f' xi każijiet) (disturbi perikardijaci)
- reazzjoni lokali fis-sit tal-injezzjoni

**Mhux komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100):

- infjammazzjoni tal-frixa
- tneħħim jew paralisi, li jistgħu jkunu sinjali tas-sindrome ta' Guillain-Barré
- infjammazzjoni tal-membrana madwar in-nerv li jgħaddi minn ġos-sinla tad-dahar u l-moħħ
- livelli baxxi ta' ormoni adrenali
- dijabete tip 1 (inkluzja ketoacidozi 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-immieħer, tal-gerżuma jew taż-żona ġenitali li jistgħu jkunu severi (reazzjonijiet severi tal-ġilda)

**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-glandola pitwitarja li tinsab fil-baži tal-moħħ
- infjammazzjoni tal-għajn (uveite)
- limfoistjoċitozi emofagoċitika, kondizzjoni fejn is-sistema immuni tipproduċi wisq ċelluli li jiġġieldu l-infezzjoni msejħa istjoċiti u limfoċiti li jistgħu jikkawżaw diversi sintomi
- infjammazzjoni tas-sinla tad-dahar (majelite)
- dgħufija tan-nervituri u l-muskoli tal-wiċċ (pareži tal-wiċċ)

**Effetti sekondarji ohra li ġew irrappurtati bi frekwenza mhux magħrufa** (ma tistax tittieħed stima mid-*data* disponibbli):

- infjammazzjoni tal-bużżeqqa tal-awrina; is-sinjali u s-sintomi jistgħu jinkludu li tgħaddi l-awrina b' mod frekwenti u/jew ikollok uġiġħ meta tgħaddi l-awrina, urġenza biex tgħaddi l-awrina, demm fl-awrina, uġiġħ jew pressjoni fil-parti t'isfel tal-addome

**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-demmm, li jista' jikkawża għeja u qtuġħ ta' nifs
- għadd baxx ta' ċelluli bojod tad-demmm b' deni jew mingħajru, li jista' jżid ir-riskju ta' infezzjoni (newtopenija, lewkopenija)
- għadd baxx ta' plejtlits, li jista' jżid il-probabbiltà li titbengel jew li johroglok id-demmm (tromboċitopenija)

- stitikezza
- ħsara fin-nervituri li tista' tirriżulta f'possibbiltà ta' tnevmnim, ugigh, u/jew ma tkunx tista' tiççaqlaq jew tbatu biex tagħmel dan (newropatija periferali)
- glandola tat-tirojde mhux attiva biżżejjed (ipotirojdiżmu)
- telf ta' aptit
- qtugh ta' nifs
- dijarea
- dardir
- ħakk fil-ġilda
- raxx
- ugigh fil-ġogi
- thossok għajjen/a ħafna (gheja kbira)
- deni
- ugigh ta' ras
- sogħla
- ugigh fil-muskoli u fl-ghadam
- rimettar
- ugigh fid-dahar
- nuqqas ta' enerġija
- infezzjoni fil-pulmun
- riħ komuni (nażofaringite)
- telf ta' xagħar
- pressjoni tad-demmi għolja
- nefha fid-dirgħajn jew fir-riġlejn

**Komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10):

- testijiet tad-demmi li juru livelli baxxi ta' potassium (ipokalimja) jew ta' sodium (iponatrimija)
- infjammazzjoni tal-ħalq jew tax-xofftejn
- lehen maħnuq (disfonja)
- livelli baxxi ta' magnesium (ipomanjesimja), li jistgħu jikkawżaw dgħufija u bugħawwieġ fil-muskoli, tnevmnim u wġigh fid-dirgħajn u r-riġlejn
- proteina fl-awrina (proteinurja)
- ħass ħażin
- zieda fl-enzimi tal-fwied (muriya mit-testijiet), li tista' tkun sinjal ta' fwied infjammat
- bidliet fis-sens tat-togħma (disġewżja)
- tnaqqis fin-numru ta' limfoċiti (tip ta' ċelluli bojod tad-demmi), li huwa assoċjat ma' zieda 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
- infezzjoni severa fid-demmi (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-immieher, tal-gerżuma jew taż-zona 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)

**Rari** (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 1,000):

- limfoistjoċitozi 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 (parezi tal-wiċċ)

Jekk tinnota xi wiehed mill-effetti sekondarji ta' hawn fuq jew jekk dawn imorru għall-aghbar, għid lit-tabib tiegħek minnufih.

### **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellew 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](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

## **5. Kif taħzen 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-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u t-tikketta tal-kunjett wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-ahħar gurnata ta' dak ix-xahar.
- Ahżen fi friġġ (2 °C - 8 °C). Tagħmlux fil-friża.
- Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.
- Tużax jekk din il-medicina tkun imdardra, ikollha bidla fil-kulur jew ikun fiha xi frak.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-mizuri 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 wiehed 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, 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-ħgieġ wiehed.

### **Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Il-Ġermanja

### **Manifattur**

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

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

**België/Belgique/Belgien**

N.V. Roche S.A.

Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

**България**

Рош България ЕООД

Тел: +359 2 818 44 44

**Česká republika**

Roche s. r. o.

Tel: +420 - 2 20382111

**Danmark**

Roche Pharmaceuticals A/S

Tlf: +45 - 36 39 99 99

**Deutschland**

Roche Pharma AG

Tel: +49 (0) 7624 140

**Eesti**

Roche Eesti OÜ

Tel: + 372 - 6 177 380

**Ελλάδα**

Roche (Hellas) A.E.

Τηλ: +30 210 61 66 100

**España**

Roche Farma S.A.

Tel: +34 - 91 324 81 00

**France**

Roche

Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

**Hrvatska**

Roche d.o.o.

Tel: +385 1 4722 333

**Ireland**

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0) 1 469 0700

**Ísland**

Roche Pharmaceuticals A/S

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

**Italia**

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

**Lietuva**

UAB "Roche Lietuva"

Tel: +370 5 2546799

**Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

**Magyarország**

Roche (Magyarország) Kft.

Tel: +36 - 1 279 4500

**Malta**

(See Ireland)

**Nederland**

Roche Nederland B.V.

Tel: +31 (0) 348 438050

**Norge**

Roche Norge AS

Tlf: +47 - 22 78 90 00

**Österreich**

Roche Austria GmbH

Tel: +43 (0) 1 27739

**Polska**

Roche Polska Sp.z o.o.

Tel: +48 - 22 345 18 88

**Portugal**

Roche Farmacêutica Química, Lda

Tel: +351 - 21 425 70 00

**România**

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

**Slovenija**

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

**Slovenská republika**

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

**Suomi/Finland**

Roche Oy

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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

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

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 6 7039831

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**

**Sorsi ohra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>

---

## **It-tagħrif li jmiss qed jingħata għall-professionisti tal-kura tas-saħħa biss:**

Biex tevita żbalji fl-għoti tal-medicina, 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'GHANDHIEX tiġi dilwita jew imħallta ma' prodotti mediċinali oħra.

Tecentriq soluzzjoni għall-injezzjoni huwa għall-użu ta' darba biss u għandu jiġi ppreparat minn professionist tal-kura tas-saħħa.

Ma gewx 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-medicina ma fiha l-ebda preservattiv kontra l-mikrobi jew sustanzi batterjostatiċi.

- Oħroġ il-kunjett mill-ħażna fil-frigġ u halli s-soluzzjoni tilhaq 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 wahhal sett għall-infużjoni SC (eż. bil-ġwienah/tat-tip butterfly) li jkun fih labra għall-injezzjoni tal-instainless 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 tneħhi l-arja mill-pajp tal-infużjoni u ieqaf qabel ma l-fluwidu jilhaq il-labra.
- Ara li s-siringa jkun fiha 15 mL eżatt tas-soluzzjoni wara li tipprajmja u tneħhi kwalunkwe volum żejjed mis-siringa.
- Agħti immedjatament biex tevita li tinstadd il-labra. M'GHANDEKX taħzen is-siringa ppreparata li tkun tqabbdet mas-sett għall-infużjoni SC digà pprajmjat.

Jekk id-doża ma tingħatax immedjatament, irreferi għal “Ħażna tas-siringa” hawn taħt.

### Ħażna tas-siringa

- Jekk ma jintużax immedjatament, il-hinijiet 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 asettivi 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 wahhal għatu li jagħlaq is-siringa. M'GHANDEKX tqabbdet sett għall-infużjoni taħt il-ġilda meta taħzinha.
- 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-hin tal-preparazzjoni.
- Jekk is-siringa hija maħżuna fi frigġ, halli s-siringa tilhaq 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-ġhoti, oħroġ Tecentriq soluzzjoni għall-injezzjoni mill-frigġ u halli s-soluzzjoni tilhaq 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-ġwienah/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 godda għandhom jingħataw mill-inqas 2.5 cm mis-sit preċedenti u qatt m'għandhom jingħataw f'postijiet fejn il-ġilda tkun hamra, imbengla, sensitiva, jew iebsa. Matul il-kors tat-trattament bil-formulazzjoni għall-ġhoti taħt il-ġilda ta' Tecentriq, prodotti mediċinali oħra għall-ġhoti taħt il-ġilda preferibbilment għandhom jiġu injettati f'siti differenti.

### Rimi

Ir-reġa 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.