Prezentul document conține informațiile aprobate referitoare la produs pentru Tecentriq, cu evidențierea modificărilor aduse de la procedura anterioară care au afectat informațiile referitoare la produs (EMA/VR/0000272433).

Mai multe informații se pot găsi pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente:

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tecentriq>

**ANEXA I**

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Tecentriq 840 mg concentrat pentru soluţie perfuzabilă

Tecentriq 1200 mg concentrat pentru soluţie perfuzabilă

**2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ**

Tecentriq 840 mg concentrat pentru soluţie perfuzabilă

Un flacon a 14 ml concentrat conţine atezolizumab 840 mg\*

Tecentriq 1200 mg concentrat pentru soluţie perfuzabilă

Un flacon a 20 ml concentrat conţine atezolizumab 1200 mg\*

După diluare (vezi pct. 6.6), concentraţia finală a soluţiei diluate trebuie să fie cuprinsă între 3,2 şi 16,8 mg/ml.

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

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare flacon de Tecentriq 840 mg conține polisorbat 20, 5,6 mg.

Fiecare flacon de Tecentriq 1200 mg conține polisorbat 20, 8 mg.

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

**3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Concentrat pentru soluţie perfuzabilă.

Lichid limpede, incolor până la galben pal. Soluția are un pH de 5,5 - 6,1 și o osmolalitate de 129 ‑ 229 mOsm/kg.

**4. DATE CLINICE**

**4.1 Indicaţii terapeutice**

Carcinomul urotelial (CU)

Tecentriq în monoterapie este indicat pentru tratamentul CU local avansat sau metastazat, la pacienţi adulţi:

• după tratament anterior cu chimioterapie cu săruri de platină, sau

• care nu sunt consideraţi eligibili pentru tratamentul cu cisplatină și ale căror tumori prezintă un nivel de expresie a PD-L1 ≥ 5% (vezi pct. 5.1).

Cancer bronho-pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC) în stadii incipiente

Tecentriq în monoterapie este indicat ca tratament adjuvant după rezecţie completă şi chimioterapie cu săruri de platină la pacienţii adulţi cu NSCLC cu un risc înalt de recurență, ale căror tumori exprimă PD-L1 pe suprafaţa a ≥ 50% din celulele tumorale (CT) și care nu au NSCLC ALK-pozitiv sau mutaţii EGFR (vezi pct. 5.1 pentru criteriile de selecție).

NSCLC avansat

Tecentriq în asociere cu bevacizumab, paclitaxel și carboplatină este indicat pentru tratamentul de linia întâi al NSCLC, fără celule scuamoase, metastazat, la pacienți adulți. La pacienţii cu NSCLC ALK-

pozitiv sau cu mutaţii EGFR, utilizarea Tecentriq în asociere cu bevacizumab, paclitaxel şi

carboplatină este indicată numai după eşecul terapiilor ţintite corespunzătoare (vezi pct. 5.1).

Tecentriq în asociere cu nab-paclitaxel și carboplatină este indicat pentru tratamentul de linia întâi al NSCLC, fără celule scuamoase, metastazat, la pacienții adulți care nu au NSCLC ALK-pozitiv sau cu mutaţii EGFR (vezi pct. 5.1).

Tecentriq în monoterapie este indicat pentru tratamentul de linia întâi al NSCLC metastazat, la pacienţi adulţi ale căror tumori exprimă PD-L1 pe suprafaţa a ≥ 50% din CT sau pe ≥ 10% din celulele imune care infiltrează tumora (CI) şi care nu prezintă NSCLC ALK-pozitiv sau mutaţii EGFR (vezi pct. 5.1).

Tecentriq în monoterapie este indicat pentru tratamentul de linia întâi al NSCLC avansat, la pacienţi adulţi care nu sunt consideraţi eligibili pentru tratamentul cu săruri de platină (vezi pct. 5.1 pentru criteriile de selecţie).

Tecentriq în monoterapie este indicat pentru tratamentul NSCLC local avansat sau metastazat, la pacienţi adulţi, după tratament anterior cu chimioterapie. Pacienților cu NSCLC ALK-pozitiv sau cu mutaţii ale EGFR trebuie, de asemenea, să li se fi administrat tratamente specifice, înaintea administrării Tecentriq (vezi pct. 5.1).

Cancer bronho-pulmonar cu celule mici (SCLC)

Tecentriq în asociere cu carboplatină şi etopozidă, este indicat pentru tratamentul de linia întâi al neoplasmului bronho-pulmonar cu celule mici în stadiu extensiv (*extensive-stage small cell lung cancer*, ES-SCLC), la pacienţi adulţi (vezi pct. 5.1).

Cancer mamar triplu negativ (TNBC)

Tecentriq în asociere cu nab-paclitaxel, este indicat pentru tratamentul TNBC nerezecabil, local avansat sau metastazat, la pacienți adulți, ale căror tumori prezintă o expresie a PD-L1 ≥ 1% și care nu au primit tratament anterior cu chimioterapie pentru boala metastatică.

Carcinom hepatocelular (HCC)

Tecentriq în asociere cu bevacizumab, este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu HCC avansat sau nerezecabil cărora nu le-a fost administrat anterior tratament sistemic (vezi pct. 5.1).

**4.2 Doze şi mod de administrare**

Tratamentul cu Tecentriq trebuie iniţiat şi supravegheat de medici cu experienţă în tratamentul cancerului.

Testarea PD-L1 pentru pacienţii având CU sau TNBC sau NSCLC

*Tecentriq în monoterapie*

Dacă este specificat în indicație, selecția pacienților pentru tratament cu Tecentriq pe baza expresiei tumorale PD-L1, trebuie confirmată printr-un test validat (vezi pct. 4.1 și 5.1).

*Tecentriq în terapie asociată*

Pacienţii cu TNBC netratat anterior trebuie selectaţi pentru tratament pe baza expresiei tumorale PD-L1, confirmată printr-un test validat (vezi pct. 5.1).

Doze

Doza recomandată de Tecentriq este fie de 840 mg, administrată intravenos la interval de două săptămâni, sau 1200 mg administrată intravenos la interval de trei săptămâni, **sau** 1680 mg administrată intravenos la interval de patru săptămâni, așa cum este prezentat în Tabelul 1.

Atunci când Tecentriq este administrat în terapie asociată, consultați și informațiile complete de prescriere pentru medicamentele utilizate în asociere (vezi și pct. 5.1).

**Tabelul 1: Doza recomandată de Tecentriq pentru administrarea intravenoasă**

| **Indicație** | **Doza recomandată și schema de administrare** | **Durata tratamentului** |
| --- | --- | --- |
| **Tecentriq în monoterapie** | |  |
| CU de L1 | • 840 mg la interval de 2 săptămâni, sau  • 1 200 mg la interval de 3 săptămâni, sau  • 1 680 mg la interval de 4 săptămâni | Până la progresia bolii sau până când toxicitatea devine imposibil de gestionat. |
| NSCLC metastazat de L1 |
| NSCLC de L1, care nu sunt consideraţi eligibili pentru tratamentul cu săruri de platină |
| NSCLC în stadii incipiente | • 840 mg la interval de 2 săptămâni, sau  • 1 200 mg la interval de 3 săptămâni, sau  • 1 680 mg la interval de 4 săptămâni | Timp de 1 an, dacă boala nu recidivează sau nu apar toxicităţi inacceptabile. Administrarea tratamentului pe o durată mai mare de 1 an nu a fost studiată. |
| CU de L2 | • 840 mg la interval de 2 săptămâni, sau  • 1 200 mg la interval de 3 săptămâni, sau  • 1 680 mg la interval de 4 săptămâni | Până la pierderea beneficiului clinic sau până când toxicitatea devine imposibil de gestionat. |
| NSCLC de L2 |
| **Tecentriq în terapie asociată** | | |
| Tratament de linia 1 pentru NSCLC, fără celule scuamoase, în asociere cu bevacizumab, paclitaxel și carboplatină | Fazele de inducție și de întreținere:  • 840 mg la interval de 2 săptămâni, sau  • 1 200 mg la interval de 3 săptămâni, sau  • 1 680 mg la interval de 4 săptămâni  Tecentriq trebuie administrat primul atunci când se dau în aceeași zi.  Faza de inducție pentru administrarea în asociere cu alte medicamente (patru sau șase cicluri):  Bevacizumab, paclitaxel și apoi carboplatina sunt administrate la interval de trei săptămâni.  Faza de întreținere (fără chimioterapie): Bevacizumab la interval de 3 săptămâni. | Până la progresia bolii sau până când toxicitatea devine imposibil de gestionat. Au fost observate răspunsuri atipice (de exemplu, o progresie inițială a bolii, urmată de reducerea dimensiunii tumorii), atunci când s-a continuat tratamentul cu Tecentriq după progresia bolii. Tratamentul după progresia bolii poate fi luat în considerare la recomandarea medicului. |
| Tratament de linia 1 pentru NSCLC, fără celule scuamoase, în asociere cu nab-paclitaxel și carboplatină | Fazele de inducție și de întreținere:  • 840 mg la interval de 2 săptămâni, sau  • 1 200 mg la interval de 3 săptămâni, sau  • 1 680 mg la interval de 4 săptămâni  Tecentriq trebuie administrat primul atunci când se dau în aceeași zi.  Faza de inducție pentru administrarea în asociere cu alte medicamente (patru sau șase cicluri):  nab-paclitaxel și carboplatina sunt administrate în ziua 1; în plus, nab-paclitaxel este administrat în zilele 8 și 15 ale fiecărui ciclu de 3 săptămâni. | Până la progresia bolii sau până când toxicitatea devine imposibil de gestionat. Au fost observate răspunsuri atipice (de exemplu, o progresie inițială a bolii, urmată de reducerea dimensiunii tumorii), atunci când s-a continuat tratamentul cu Tecentriq după progresia bolii. Tratamentul după progresia bolii poate fi luat în considerare la recomandarea medicului. |
| Tratament de linia 1 pentru ES-SCLC, în asociere cu carboplatină şi etopozidă | Fazele de inducție și de întreținere:  • 840 mg la interval de 2 săptămâni, sau  • 1 200 mg la interval de 3 săptămâni, sau  • 1 680 mg la interval de 4 săptămâni  Tecentriq trebuie administrat primul atunci când se dau în aceeași zi.  Faza de inducție pentru administrarea în asociere cu alte medicamente (patru cicluri):  Carboplatina și apoi etopozida sunt administrate în ziua 1; etopozida este, de asemenea administrată în zilele 2 și 3 ale fiecărui ciclu de 3 săptămâni. | Până la progresia bolii sau până când toxicitatea devine imposibil de gestionat. Au fost observate răspunsuri atipice (de exemplu, o progresie inițială a bolii, urmată de reducerea dimensiunii tumorii), atunci când s-a continuat tratamentul cu Tecentriq după progresia bolii. Tratamentul după progresia bolii poate fi luat în considerare la recomandarea medicului. |
| Tratament de linia 1 pentru TNBC nerezecabil, local avansat sau metastazat, în asociere cu nab-paclitaxel | • 840 mg la interval de 2 săptămâni, sau  • 1 200 mg la interval de 3 săptămâni, sau  • 1 680 mg la interval de 4 săptămâni  Tecentriq trebuie administrat înainte de nab-paclitaxel atunci când se dau în aceeași zi. Doza de nab-paclitaxel administrată este de  100 mg/ m2 în zilele 1, 8 și 15 ale fiecărui ciclu de 28 de zile. | Până la progresia bolii sau până când toxicitatea devine imposibil de gestionat. |
| HCC avansat sau nerezecabil (HCC), în asociere cu bevacizumab | • 840 mg la interval de 2 săptămâni, sau  • 1 200 mg la interval de 3 săptămâni, sau  • 1 680 mg la interval de 4 săptămâni  Tecentriq trebuie administrat înainte de bevacizumab atunci când se dau în aceeași zi. Doza de bevacizumab administrată este de  15 mg/kg greutate corporală (gc) la interval de 3 săptămâni. | Până la pierderea beneficiului clinic sau până când toxicitatea devine imposibil de gestionat. |

*Doze întârziate sau omise*

Dacă o doză de Tecentriq planificată este omisă, aceasta trebuie administrată cât mai curând posibil. Planificarea administrării trebuie modificată pentru a menţine un interval adecvat între doze.

*Modificările dozei pe durata tratamentului*

Nu se recomandă reduceri ale dozei de Tecentriq.

*Doze întârziate sau întreruperea administrării dozelor (vezi, de asemenea, pct. 4.4 şi 4.8)*

**Tabelul 2: Recomandări privind modificarea dozei pentru Tecentriq**

| **Reacţii adverse mediate-imun** | **Severitate** | **Modificarea tratamentului** |
| --- | --- | --- |
| **Pneumonită** | Grad 2 | Se amână administrarea Tecentriq  Tratamentul poate fi reluat când evenimentul se ameliorează până la Gradul 0 sau Gradul 1, într-un interval de 12 săptămâni şi corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg de prednison sau echivalent pe zi |
|  | Grad 3 sau 4 | Se opreşte definitiv tratamentul cu Tecentriq |
| **Hepatită la pacienții fără carcinom hepatocelular (HCC)** | Grad 2:  (ALT sau AST > 3 până la 5x limita superioară a valorilor normale [LSVN]  *sau*  bilirubina serică > 1,5 până la 3x LSVN) | Se amână administrarea Tecentriq  Tratamentul poate fi reluat când evenimentul se ameliorează până la gradul 0 sau gradul 1, într-un interval de 12 săptămâni şi corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg de prednison sau echivalent pe zi |
| Grad 3 sau 4:  (ALT sau AST > 5x LSVN  *sau*  bilirubina serică > 3x LSVN) | Se întrerupe definitiv tratamentul cu Tecentriq |
| **Hepatita la pacienții cu HCC** | Dacă valorile serice ale AST/ALT se încadrează inițial în limitele valorilor normale și apoi crește de la > 3x până la ≤ 10x LSVN  *sau*  Dacă valorile serice ale AST/ALT sunt inițial > 1 până la ≤ 3x LSVN și apoi cresc la > 5x până la ≤ 10x LSVN  *sau*  Dacă valorile serice ale AST/ALT sunt inițial > 3x până la ≤ 5x LSVN și apoi cresc până la > 8x până la ≤ 10x LSVN | Se amână administrarea Tecentriq  Tratamentul poate fi reluat când evenimentul se ameliorează până la gradul 0 sau gradul 1, într-un interval de 12 săptămâni şi corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg de prednison sau echivalent pe zi |
| Dacă valorile serice ale AST/ALT cresc până la > 10x LSVN  *sau*  valorile serice ale bilirubinei totale cresc până la > 3x LSVN | Se întrerupe definitiv tratamentul cu Tecentriq |
| **Colită** | Diaree de grad 2 sau 3 (creştere de ≥ 4 scaune/zi peste numărul iniţial)  *sau*  Colită simptomatică | Se amână administrarea Tecentriq  Tratamentul poate fi reluat când evenimentul se ameliorează până la gradul 0 sau gradul 1, într-un interval de 12 săptămâni şi corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg de prednison sau echivalent pe zi |
| Diaree sau colită de grad 4 (care pune viaţa în pericol; pentru care este indicată intervenţia de urgenţă) | Se întrerupe definitiv tratamentul cu Tecentriq |
| **Hipotiroidism sau hipertiroidism** | Simptomatică | Se amână administrarea Tecentriq  *Hipotiroidism:*  Tratamentul poate fi reluat când simptomele sunt controlate cu terapie de substituţie hormonală şi concentraţiile TSH scad  *Hipertiroidism:*  Tratamentul poate fi reluat când simptomele sunt controlate cu un medicament antitiroidian şi funcţia tiroidiană se îmbunătăţeşte |
| **Insuficienţă suprarenală** | Simptomatică | Se amână administrarea Tecentriq  Tratamentul poate fi reluat când simptomele se ameliorează până la gradul 0 sau gradul 1, într-un interval de 12 săptămâni şi corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg de prednison sau echivalent pe zi şi pacientul este stabil sub terapie de substituţie |
| **Hipofizită** | Grad 2 sau 3 | Se amână administrarea Tecentriq  Tratamentul poate fi reluat când simptomele se ameliorează până la gradul 0 sau gradul 1, într-un interval de 12 săptămâni şi corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg de prednison sau echivalent pe zi şi pacientul este stabil sub terapie de substituţie |
| Grad 4 | Se opreşte definitiv tratamentul cu Tecentriq |
| **Diabet zaharat de tip 1** | Hiperglicemie de grad 3 sau 4 (în condiţii de repaus alimentar > 250 mg/dl sau 13,9 mmol/l) | Se amână administrarea Tecentriq  Tratamentul poate fi reluat după obţinerea controlului metabolic prin terapie de substituție cu insulină |
| **Erupţii cutanate tranzitorii/ Reacții adverse cutanate severe** | Grad 3  sau suspiciune de Sindrom Stevens-Johnson (SSJ) sau necroliză epidermică toxică (NET)1 | Se amână administrarea Tecentriq  Tratamentul poate fi reluat când simptomele se ameliorează până la gradul 0 sau gradul 1, într-un interval de 12 săptămâni şi corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg de prednison sau echivalent pe zi |
|  | Grad 4  sau confirmarea Sindromului Stevens-Johnson (SSJ) sau a necrolizei epidermice toxice (NET)1 | Se oprește definitiv tratamentul cu Tecentriq |
| **Sindrom miastenic/miastenia gravis, sindrom Guillain-Barré, meningoencefalită** **și pareză facială** | Pareză facială de grad 1 sau 2 | Se amână administrarea Tecentriq  Tratamentul poate fi reluat când evenimentul este remis complet. Dacă evenimentul nu este remis complet în timpul amânării administrării Tecentriq, se opreşte definitiv tratamentul cu Tecentriq. |
| Toate gradele de sindrom miastenic/miastenia gravis, sindrom Guillain-Barré și meningoencefalită | Se opreşte definitiv tratamentul cu Tecentriq |
| **Mielită** | Grad 2, 3, sau 4 | Se opreşte definitiv tratamentul cu Tecentriq |
| **Pancreatită** | Concentraţii serice crescute, de grad 3 sau 4, ale amilazei sau lipazei (> 2x LSVN) sau pancreatită de grad 2 sau 3 | Se amână administrarea Tecentriq  Tratamentul poate fi reluat când concentraţiile serice ale amilazei şi lipazei se îmbunătăţesc până la gradul 0 sau gradul 1, într-un interval de 12 săptămâni sau simptomele de pancreatită s-au remis şi corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg de prednison sau echivalent pe zi |
| Pancreatită de grad 4 sau orice grad de pancreatită recurentă | Se opreşte definitiv tratamentul cu Tecentriq |
| **Miocardită** | Grad 2 sau mai mare | Se opreşte definitiv tratamentul cu Tecentriq |
| **Nefrită** | Grad 2:  (valoarea creatininei > 1,5 până la 3x valoarea iniţială sau > 1,5 până la 3x LSVN) | Se amână administrarea Tecentriq  Tratamentul poate fi reluat când simptomele se ameliorează până la gradul 0 sau gradul 1, într-un interval de 12 săptămâni şi corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg de prednison sau echivalent pe zi |
| Grad 3 sau 4:  (valoarea creatininei > 3x valoarea iniţială sau > 3x LSVN) | Se opreşte definitiv tratamentul cu Tecentriq |
| **Miozită** | Grad 2 sau 3 | Se amână administrarea Tecentriq |
| Grad 4 sau grad 3 de miozită recurentă | Se opreşte definitiv tratamentul cu Tecentriq |
| **Boli pericardice** | Pericardită de grad 1 | Se amână administrarea Tecentriq2 |
|  | Grad 2 sau mai mare | Se opreşte definitiv tratamentul cu Tecentriq |
| **Limfohistiocitoză hemofagocitară** | Suspiciune de limfohistiocitoză hemofagocitară1 | Se opreşte definitiv tratamentul cu Tecentriq |
| **Alte reacţii adverse mediate-imun** | Grad 2 sau grad 3 | Se amână până ce reacţiile adverse se ameliorează până la gradul 0-1, într-un interval de 12 săptămâni şi corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg de prednison sau echivalent pe zi. |
| Grad 4 sau grad 3 recurent | Se opreşte definitiv tratamentul cu Tecentriq (cu excepţia endocrinopatiilor care sunt controlate prin tratament de substituţie hormonală) |
| **Alte reacţii adverse** | **Severitate** | **Modificarea tratamentului** |
| **Reacţii asociate perfuziei** | Grad 1 sau 2 | Se scade viteza de perfuzare sau se întrerupe perfuzia. Tratamentul poate fi reluat când evenimentul s-a remis |
|  | Grad 3 sau 4 | Se opreşte definitiv tratamentul cu Tecentriq |

ALT = alanin aminotransferaza; AST = aspartat aminotransferaza; LSVN = limita superioară a valorilor normale.

Notă: Toxicitatea trebuie clasificată în conformitate cu versiunea curentă a Criteriilor de Terminologie Comună pentru Evenimente Adverse ale Institutului Naţional de Cancer (NCI-CTCAE).

1 Indiferent de severitate

2 Efectuați o evaluare cardiacă detaliată pentru a determina etiologia și a o gestiona în mod corespunzător

Grupe speciale de pacienţi

*Copii şi adolescenţi*

Siguranţa şi eficacitatea Tecentriq la copii şi adolescenţi cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 4.8, 5.1 şi 5.2, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele și schema terapeutică.

*Vârstnici*

Pe baza unei analize de farmacocinetică populaţională, nu este necesară ajustarea dozelor de Tecentriq

la pacienţii cu vârsta ≥ 65 ani (vezi pct. 4.8. şi 5.1).

*Pacienţi asiatici*

Din cauza incidenţei crescute a toxicităţilor hematologice observate la pacienţii asiatici în cadrul studiului IMpower150, se recomandă ca doza iniţială de paclitaxel să fie de 175 mg/m2, cu administrare la interval de trei săptămâni.

*Insuficienţă renală*

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

*Insuficienţă hepatică*

Pe baza unei analize de farmacocinetică populaţională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienţi cu insuficienţă hepatică uşoară sau moderată. Tecentriq nu a fost studiat la pacienţi cu insuficienţă hepatică severă (vezi pct. 5.2).

*Statusul de performanţă Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≥ 2*

Pacienţii cu status de performanţă ECOG ≥ 2 au fost excluşi din studiile clinice efectuate pentru indicaţiile de TNBC, ES-SCLC, din studiile cu indicaţie de terapie de linia a 2-a pentru CU și HCC (vezi pct. 4.4 şi 5.1).

Mod de administrare

Este important să fie verificate etichetele medicamentului pentru a administra pacientului forma farmaceutică adecvată (intravenoasă sau subcutanată), conform prescrierii.

Forma farmaceutică cu administrare intravenoasă a Tecentriq nu este destinată administrării pe cale subcutanată şi trebuie administrată numai prin perfuzie intravenoasă. Perfuzia nu trebuie administrată intravenos rapid sau în bolus intravenos.

Pacienţii trataţi în mod curent cu Tecentriq pe cale intravenoasă pot trece la tratament cu atezolizumab soluţie injectabilă sau invers.

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

Pentru instrucţiuni privind diluarea şi manipularea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

**4.3 Contraindicaţii**

Hipersensibilitate la atezolizumab sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1.

**4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare**

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Reacţii adverse mediate-imun

Majoritatea reacţiilor adverse mediate-imun care au apărut pe parcursul tratamentului cu atezolizumab au fost reversibile şi abordate terapeutic prin întreruperea tratamentului cu atezolizumab şi iniţierea corticoterapiei şi/sau tratamentului de susţinere. Au fost observate reacţii adverse mediate-imun care afectează mai mult de un aparat sau sistem. Reacţiile adverse mediate-imun induse de atezolizumab pot apărea după administrarea ultimei doze de atezoliumab.

În cazul reacţiilor adverse suspectate a fi mediate-imun, trebuie efectuată o evaluare completă pentru a confirma etiologia sau a exclude alte cauze. În funcţie de gradul de severitate a reacţiei adverse, administrarea atezolizumab trebuie amânată şi trebuie administrată corticoterapie. După ameliorare până la gradul ≤ 1, dozele de corticosteroid trebuie scăzute treptat pe parcursul unei perioade de cel puţin 1 lună. Pe baza datelor limitate provenite din studiile clinice efectuate la pacienţi ale căror reacţii adverse mediate-imun nu au putut fi controlate prin corticosterapie sistemică, poate fi luată în considerare administrarea altor imunosupresoare sistemice.

Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv în cazul recurenţei oricărei reacţii adverse mediate-imun de grad 3 şi în cazul oricărei reacţii adverse mediate-imun de grad 4, cu excepţia endocrinopatiilor care sunt controlate cu tratament de substituţie hormonală (vezi pct. 4.2 şi 4.8).

La pacienții cu boală autoimună preexistentă (AID), datele din studiile observaționale sugerează că, riscul de reacții adverse mediate imun apărute în urma tratamentului cu inhibitori ai punctelor de control imunitar poate fi crescut în comparație cu riscul la pacienții fără AID preexistentă. În plus, exacerbările AID asociată au fost frecvente, dar majoritatea au fost ușoare și abordabile din punct de vedere terapeutic.

*Pneumonită mediată-imun*

În studiile clinice, s-au observat cazuri de pneumonită, inclusiv cazuri letale, în asociere cu atezolizumab (vezi pct. 4.8). Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru apariţia semnelor şi simptomelor de pneumonită și ar trebui excluse alte cauze decât pneumonita mediată-imun.

Tratamentul cu atezolizumab trebuie amânat în cazul pneumonitei de grad 2 şi trebuie iniţiat tratamentul cu 1 până la 2 mg/kg greutate corporală (gc)/zi de prednison sau un echivalent. Dacă simptomele se ameliorează până la ≤ gradul 1, dozele de corticosteroid trebuie scăzute treptat pe parcursul a ≥ 1 lună. Tratamentul cu atezolizumab poate fi reluat dacă evenimentul se ameliorează până la grad ≤ 1 într-un interval de 12 săptămâni şi dacă doza de corticosteroizi a fost redusă la ≤ 10 mg prednison sau un echivalent pe zi. Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv în cazul pneumonitei de grad 3 sau 4.

*Hepatită mediată-imun*

În studiile clinice, s-au observat cazuri de hepatită, unele dintre acestea cu consecinţe letale, în asociere cu atezolizumab (vezi pct. 4.8). Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru apariţia semnelor şi simptomelor de hepatită.

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

Pentru pacienții fără HCC, tratamentul cu atezolizumab trebuie amânat dacă evenimentele de grad 2 (valorile serice ale ALT sau AST > 3 până la 5x LSVN sau ale bilirubinei > 1,5 până 3x LSVN) persistă mai mult de 5 până la 7 zile şi trebuie iniţiat tratamentul cu prednison în doză de 1 până la 2 mg/kg gc/zi sau echivalent. În cazul în care evenimentul se ameliorează până la un grad ≤1, dozele corticoterapiei trebuie scăzute treptat pe parcursul a ≥ 1 lună.

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

În cazul pacienților cu HCC, tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt dacă valorile serice ale ALT sau AST cresc la > 3 până la ≤ 10x LSVN față de valorile normale inițiale, sau ajung la valori > 5 până la ≤ 10x LSVN de la valori > 1 LSVN până la ≤ 3x LSVN la momentul inițial, sau ajung la valori > 8 la ≤ 10x LSVN de la valori > 3 LSVN la ≤ 5x LSVN la momentul inițial persistând mai mult de 5 până la 7 zile și trebuie iniţiat tratamentul cu prednison în doză de 1 până la 2 mg/kg gc/zi de prednison sau echivalent. În cazul în care evenimentul se ameliorează până la un grad ≤ 1, dozele corticoterapiei trebuie scăzute treptat pe parcursul a ≥ 1 lună.

Tratamentul cu atezolizumab poate fi reluat dacă evenimentul se ameliorează până la grad ≤ 1 într-un interval de 12 săptămâni şi dozele corticoterapiei au fost reduse până la ≤ 10 mg de prednison sau echivalent pe zi. Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv dacă valorile serice ale ALT sau AST cresc până la > 10x LSVN sau ale bilirubinei totale cresc > 3x LSVN.

*Colită mediată-imun*

În studiile clinice s-au observat cazuri de diaree sau colită în asociere cu atezolizumab (vezi pct. 4.8). Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru apariţia semnelor şi simptomelor de colită.

Tratamentul cu atezolizumab trebuie amânat în cazul diareii de grad 2 sau 3 (creştere de ≥ 4 scaune/zi peste numărul iniţial) sau al colitei (simptomatică). Trebuie iniţiat tratamentul cu prednison în doză de 1 până la 2 mg/kg gc/zi sau echivalent în cazul diareei sau colitei de grad 2, dacă simptomele persistă > 5 zile sau sunt recurente. Trebuie iniţiată corticoterapia administrată intravenos (1-2 mg/kg gc/zi de metilprednisolon sau echivalent) în cazul diareii sau colitei de grad 3. Imediat ce simptomele se ameliorează, trebuie început tratamentul cu prednison în doză de 1-2 mg/kg gc/zi sau echivalent. Dacă simptomele se ameliorează la un grad ≤ 1, corticoterapia trebuie scăzută treptat pe parcursul a ≥ 1 lună. Tratamentul cu atezolizumab poate fi reluat dacă evenimentul se ameliorează până la un grad ≤ 1 într-un interval de 12 săptămâni şi dozele de corticosteroid au fost reduse până la ≤ 10 mg de prednison sau echivalent pe zi. Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv în cazul diareei sau colitei de grad 4 (care pune viaţa în pericol; pentru care este indicată intervenţie de urgenţă). Trebuie luată în considerare potențiala complicație a perforației gastrointestinale asociate cu colita.

*Endocrinopatii mediate-imun*

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

Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru apariţia semnelor şi simptomelor de endocrinopatii. Funcţia tiroidiană trebuie monitorizată înainte de iniţierea şi periodic pe durata tratamentului cu atezolizumab. Trebuie luată în considerare conduita terapeutică adecvată în cazul pacienţilor cu valori anormale ale testelor funcţiei tiroidiene la momentul iniţial.

Pacienţii asimptomatici care au valori anormale ale testelor funcţiei tiroidiene pot fi trataţi cu atezolizumab. În cazul hipotiroidismului simptomatic, trebuie amânată administrarea atezolizumab şi trebuie iniţiată terapia de substituţie cu hormoni tiroidieni, după cum este necesar. Hipotiroidismul izolat poate fi tratat cu terapie de substituţie, fără corticoterapie. În cazul hipertiroidismului simptomatic, trebuie amânată administrarea atezolizumab şi trebuie iniţiat tratamentul cu un medicament antitiroidian, după cum este necesar. Tratamentul cu atezolizumab poate fi reluat atunci când simptomele sunt controlate şi funcţia tiroidiană se ameliorează.

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

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

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

*Meningoencefalită mediată-imun*

În studiile clinice, s-au observat cazuri de meningoencefalită în asociere cu atezolizumab (vezi pct. 4.8). Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru apariţia semnelor şi simptomelor de meningită sau encefalită.

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

*Neuropatie mediată-imun*

La pacienţii trataţi cu atezolizumab, s-au observat sindrom miastenic/miastenie gravis sau sindrom Guillain-Barré, care pot pune viaţa în pericol și pareză facială. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru apariţia semnelor şi simptomelor de neuropatie motorie și senzitivă.

În studiile clinice cu atezolizumab, s-au observat cazuri de mielită (vezi pct. 4.8). Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru apariţia semnelor şi simptomelor sugestive de mielită.

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

Tratamentul cu atezolizumab trebuie amânat în cazul parezei faciale de grad 1 sau 2 şi trebuie luată în considerare iniţierea corticoterapiei sistemice (cu prednison în doză de 1 până la 2 mg/kg gc/zi sau echivalent). Tratamentul poate fi reluat doar când evenimentul este remis complet. Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv în cazul parezei faciale de grad 3 sau grad 4, sau orice altă neuropatie care nu s-au remis complet în timpul întreruperii administrării atezolizumab.

Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv în cazul mielitei de grad 2, 3 sau 4.

*Pancreatită mediată-imun*

În studiile clinice cu atezolizumab, au fost observate cazuri de pancreatită, incluzând creşterea valorilor serice ale amilazei şi lipazei (vezi pct. 4.8). Pacienţii trebuie monitorizaţi atent pentru apariţia semnelor şi simptomelor sugestive de pancreatită acută.

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

*Miocardită mediată-imun*

S-au observat cazuri de miocardită, inclusiv cazuri letale, în asociere cu atezolizumab (vezi pct. 4.8). Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru apariţia semnelor şi simptomelor de miocardită. Miocardita poate fi, de asemenea, o manifestare clinică a miozitei și trebuie gestionată corespunzător.

Pacienții cu simptome cardiace sau cardiopulmonare trebuie evaluați pentru prezenţa posibilă a miocarditei, pentru a asigura inițierea măsurilor adecvate într-un stadiu incipient. Dacă este suspectată miocardita, tratamentul cu atezolizumab trebuie amânat, trebuie inițiată imediat corticoterapia sistemică în doză de 1 până la 2 mg/kg gc/zi de prednison sau echivalent și trebuie realizat imediat un consult cardiologic cu proceduri de diagnosticare, conform recomandărilor clinice curente. Odată ce este stabilit diagnosticul de miocardită, tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt permanent în cazul miocarditei de grad ≥ 2 (vezi pct. 4.2).

*Nefrită mediată-imun*

În studiile clinice cu atezolizumab, au fost observate cazuri de nefrită (vezi pct. 4.8). Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru modificări ale funcţiei renale.

Tratamentul cu atezolizumab trebuie amânat în cazul apariţiei nefritei de grad 2 şi trebuie luată în considerare iniţierea corticoterapiei sistemice cu prednison în doză de 1 până la 2 mg/kg gc/zi sau echivalent. Tratamentul cu atezolizumab poate fi reluat atunci când evenimentul se ameliorează până la ≤ Gradul 1, într-un interval de 12 săptămâni şi dozele corticoterapiei au fost reduse până la ≤ 10 mg de prednison sau echivalent pe zi. Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv în cazul nefritei de grad 3 sau 4.

*Miozită mediată-imun*

S-au observat cazuri de miozită, inclusiv cazuri letale, în asociere cu atezolizumab (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția semnelor și simptomelor de miozită. Pacienţii cu posibilă miozită trebuie monitorizaţi pentru apariţia semnelor de miocardită.

Dacă un pacient dezvoltă semne și simptome ale miozitei, trebuie implementată monitorizarea atentă și pacientul trimis, fără întârziere, la un specialist pentru evaluare și tratament. Tratamentul cu atezolizumab trebuie amânat în cazul miozitei de grad 2 sau 3 și trebuie inițiat tratamentul cu corticosteroizi (1 până la 2 mg/kg gc/zi de prednison sau echivalent). Dacă simptomele se ameliorează până la ≤ gradul 1, dozele corticoterapiei trebuie scăzute treptat conform indicațiilor clinice. Tratamentul cu atezolizumab poate fi reluat dacă evenimentul se ameliorează până la ≤ Gradul 1 într-un interval de 12 săptămâni și dacă doza de corticosteroizi a fost redusă la ≤ 10 mg prednison administrat oral sau un echivalent pe zi. Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv în cazul miozitei recurente de grad 4 sau 3, sau când doza de corticosteroizi nu poate fi redusă la echivalentul a ≤ 10 mg de prednison pe zi în interval de 12 săptămâni de la debutul afecțiunii.

*Reacții adverse cutanate severe mediate-imun*

La pacienții cărora li s-a administrat atezolizumab au fost raportate reacții adverse cutanate severe (RACS) mediate de sistemul imun, inclusiv cazuri de sindrom Stevens-Johnson (SSJ) și necroliză epidermică toxică (NET). Pacienții trebuie monitorizați pentru reacții cutanate severe suspectate, iar alte cauze trebuie excluse. Pentru cazurile de RACS suspectate, pacienții trebuie îndrumați către un medic specialist pentru diagnostic și abordare terapeutică ulterioară.

În funcție de severitatea reacției adverse, administrarea atezolizumab trebuie întreruptă pentru reacții cutanate de gradul 3 și trebuie inițiat tratament cu corticosteroizi sistemici în doză de 1 până la 2 mg/kg gc/zi de prednison sau alt medicament echivalent. Tratamentul cu atezolizumab poate fi reluat, dacă simptomele se ameliorează în 12 săptămâni până la < gradul 1, iar doza de

corticosteroizi a fost redusă la ≤ 10 mg de prednison sau alt echivalent, pe zi.

Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt permanent în cazul unor reacții cutanate de gradul 4, fiind necesară administrarea de corticosteroizi.

Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt în cazul suspectării SSJ sau NET. Dacă se confirmă SSJ sau NET, tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt permanent.

Se recomandă prudență la administrarea atezolizumab la un pacient care a prezentat anterior reacții adverse cutanate severe sau care pot pune viața în pericol în timpul tratamentului cu alte medicamente antineoplazice imunostimulatoare.

*Boli pericardice mediate-imun*

În cazul administrării atezolizumab au fost observate boli ale pericardului, inclusiv pericardită, efuziune pericardică și tamponadă cardiacă, unele dintre acestea cu consecinţe letale (vezi pct. 4.8). Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru apariţia semnelor şi simptomelor clinice de boli pericardice.

Tratamentul cu atezolizumab trebuie amânat în cazul pericarditei suspectate de grad 1 și trebuie inițiată imediat consultarea cardiologică cu echipa de diagnostic în conformitate cu ghidurile clinice actuale. Pentru boli suspectate pericardice de grad ≥ 2, tratamentul cu atezolizumab trebuie amânat, trebuie imediat începută iniţierea corticoterapiei sistemice în doză de 1 până la 2 mg/kg gc/zi de prednison sau echivalent și este necesară inițierea rapidă a consultării cardiologice cu lucrările de diagnosticare, conform recomandărilor clinice curente. Odată ce este stabilit diagnosticul de de eveniment de boală pericardică, tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt permanent în cazul bolilor pericardice de grad ≥ 2 (vezi pct. 4.2).

*Limfohistiocitoza hemofagocitară*

La pacienții cărora li s-a administrat atezolizumab (vezi pct. 4.8), s-a raportat limfohistiocitoză hemofagocitară (LHH), inclusiv cazuri letale. LHH trebuie luată în considerare atunci când manifestarea sindromului de eliberare de citokine este atipică sau prelungită. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor clinice ale LHH. Pentru LHH suspectată, atezolizumab trebuie întrerupt definitiv, iar pacienții trebuie trimiși la un specialist pentru diagnostic și gestionare ulterioară.

*Alte reacţii adverse mediate-imun*

Având în vedere mecanismul de acțiune al atezolizumab, pot apărea alte reacții adverse potențiale mediate-imun, inclusiv cistita neinfecțioasă.

Trebuie evaluate toate reacțiile adverse mediate-imun suspectate, pentru a exclude alte cauze. Pacienții trebuie monitorizați pentru semnele și simptomele reacțiilor adverse mediate-imun și, pe baza severității reacției, trebuie gestionați prin modificări ale tratamentului și corticosteroizi, după cum este indicat clinic (vezi pct. 4.2 și pct. 4.8).

Reacţii asociate cu perfuzia

Reacţiile asociate cu perfuzia au fost observate cu atezolizumab, inclusiv anafilaxie (vezi pct. 4.8). Viteza de perfuzare trebuie redusă sau tratamentul trebuie întrerupt la pacienţii cu reacţii asociate de grad 1 sau 2. Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv la pacienţii cu reacţii de grad 3 sau 4 asociate perfuziei. Pacienţii cu reacţii de grad 1 sau 2 asociate perfuziei pot continua tratamentul cu atezolizumab sub monitorizare atentă; poate fi luată în considerare premedicaţia cu antipiretic şi antihistaminice.

Măsuri de precauţie specifice bolii

*Utilizarea atezolizumab în asociere cu bevacizumab, paclitaxel şi carboplatină în NSCLC fără celule scuamoase, metastazat*

Înainte de a iniţia tratamentul, medicii trebuie să analizeze cu atenţie riscurile combinate ale schemei de terapie cu cele patru medicamente, atezolizumab, bevacizumab, paclitaxel şi carboplatină (vezi pct. 4.8).

*Utilizarea atezolizumab în asociere cu nab-paclitaxel în tratamentul TNBC metastazat*

Neutropenia şi neuropatia periferică care apar în timpul tratamentului cu atezolizumab şi nab-paclitaxel pot fi reversibile la întreruperea nab-paclitaxel. Medicii trebuie să consulte Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) pentru precauţiile specifice şi contraindicaţiile acestui medicament.

*Utilizarea atezolizumab în CU la pacienţii netrataţi anterior care nu sunt consideraţi eligibili pentru tratamentul cu cisplatină*

Caracteristicile iniţiale şi de prognostic ale bolii la populaţia din cohorta 1 a studiului IMvigor210 au fost, în general, comparabile cu cele ale pacienţilor din clinică care nu ar fi consideraţi eligibili pentru tratamentul cu cisplatină, dar ar fi eligibili pentru chimioterapia asociată pe bază de carboplatină. Nu există date suficiente pentru subgrupa de pacienţi care nu ar fi eligibili pentru chimioterapie; prin urmare, atezolizumab trebuie utilizat cu precauţie la aceşti pacienţi, după evaluare individuală atentă a raportului dintre potenţialele riscuri şi beneficii.

*Utilizarea atezolizumab în asociere cu bevacizumab, paclitaxel și carboplatină*

Pacienții cu NSCLC la care examinarea imagistică a evidențiat clar infiltrarea neoplazică a vaselor toracice mari sau cavitația leziunilor pulmonare au fost excluși din studiul clinic pivot IMpower150 după ce au fost înregistrate mai multe cazuri de hemoragie pulmonară letală, care este un factor de risc cunoscut al tratamentului cu bevacizumab.

În absenţa datelor, atezolizumab trebuie utilizat cu precauţie la aceste categorii de pacienţi după evaluarea atentă a raportului beneficiu-risc pentru fiecare pacient.

*Utilizarea atezolizumab în asociere cu bevacizumab, paclitaxel şi carboplatină la pacienţii EGFR+, cu NSCLC, care au prezentat progresia bolii sub tratament cu erlotinib+bevacizumab*

În studiul IMpower150, nu există date cu privire la eficacitatea atezolizumab în asociere cu bevacizumab, paclitaxel şi carboplatină la pacienţii EGFR+, care au prezentat anterior progresia bolii sub tratamentul cu erlotinib+bevacizumab.

*Utilizarea atezolizumab în asociere cu bevacizumab în HCC*

Datele de la pacienții cu HCC cu boală hepatică clasa Child-Pugh B cărora li s-a administrat atezolizumab în asociere cu bevacizumab sunt foarte limitate și în prezent nu sunt disponibile date la pacienții cu HCC cu boală hepatică clasa Child-Pugh C.

Pacienții tratați cu bevacizumab prezintă un risc crescut de hemoragie și au fost raportate cazuri de hemoragie gastro-intestinală severă, inclusiv evenimente letale, la pacienții cu HCC cărora li s-a administrat atezolizumab în asociere cu bevacizumab. La pacienții cu HCC, screening-ul și tratamentul ulterior al varicelor esofagiene trebuie efectuat conform practicii clinice înainte de începerea tratamentului combinat cu atezolizumab și bevacizumab. Bevacizumab trebuie întrerupt definitiv la pacienții care prezintă sângerări de gradul 3 sau 4 asociat tratamentului combinat. Vă rugăm să consultați Rezumatul caracteristicilor produsului bevacizumab.

Diabetul zaharat poate apărea în timpul tratamentului cu atezolizumab în asociere cu bevacizumab. Medicii trebuie să monitorizeze nivelul glicemiei înainte și periodic în timpul tratamentului cu atezolizumab în asociere cu bevacizumab, așa cum este indicat clinic.

*Utilizarea atezolizumab în monoterapie pentru tratamentul de linia întâi al NSCLC metastazat*

Medicii trebuie să ia în considerare debutul întârziat al efectelor atezolizumab, înainte de a iniţia tratamentul de linia întâi în monoterapie la pacienţi cu NSCLC. S-a observat o incidenţă mai mare a deceselor în primele 2,5 luni de la randomizare, urmată de un beneficiu în ceea ce privește supraviețuirea pe termen lung în cazul tratamentului cu atezolizumab, comparativ cu chimioterapia. Nu s-a putut identifica niciun factor specific asociat cu decesele premature (vezi pct. 5.1).

Pacienţi excluşi din studiile clinice

Au fost excluşi din studiile clinice pacienţii cu următoarele afecţiuni: boală autoimună în antecedente, pneumonită în antecedente, metastaze cerebrale active, SP ECOG ≥ 2 (excepţie pentru pacienţii cu NSCLC avansat, care nu sunt consideraţi eligibili pentru tratamentul pe bază de săruri de platină), infecţie cu HIV, hepatită B sau hepatită C (pentru pacienții fără HCC), boală cardiovasculară semnificativă şi pacienţi cu funcţie hematologică şi a organelor ţintă inadecvată. Pacienţii cărora li s-a administrat un vaccin cu virus viu atenuat în ultimele 28 zile înainte de înrolare; medicamente imunostimulatoare pe cale sistemică în ultimele 4 săptămâni sau medicamente imunosupresoare pe cale sistemică în ultimele 2 săptămâni înainte de înrolarea în studiu; antibiotice terapeutice orale sau administrate intravenos în decurs de 2 săptămâni înainte de inițierea tratamentului de studiu au fost excluși din studiile clinice.

Excipienți cu efect cunoscut

Acest medicament conține polisorbat 20. Fiecare flacon de Tecentriq 840 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă conține 5,6 mg de polisorbat 20, care este echivalent cu 0,4 mg/ml. Fiecare flacon de Tecentriq 1200 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă conține 8 mg de polisorbat 20, care este echivalent cu 0,4 mg/ml. Polisorbat 20 poate provoca reacții alergice.

Cardul pacientului

Medicul prescriptor trebuie să discute cu pacientul riscurile terapiei cu Tecentriq. Pacientului i se va înmâna Cardul pacientului şi i se va recomanda să îl aibă întotdeauna asupra sa.

**4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune**

Nu s-au efectuat studii dedicate cu atezolizumab privind interacţiunile farmacocinetice. Deoarece atezolizumab este eliminat din circulaţie prin catabolism, nu sunt de aşteptat interacţiuni medicamentoase metabolice.

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

**4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea**

Femei aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace pe durata tratamentului cu atezolizumab şi timp de 5 luni după finalizarea acestuia.

Sarcina

Nu există date provenite din utilizarea atezolizumab la femeile gravide. Nu s-au efectuat studii cu atezolizumab privind dezvoltarea şi funcţia de reproducere. Studiile la animale efectuate la modele murine de sarcină au evidenţiat că inhibarea căii PD‑L1/PD-1 poate duce la respingerea mediată-imun a fetusului în dezvoltare, provocând deces fetal (vezi pct. 5.3). Aceste rezultate indică un risc potenţial, pe baza mecanismului de acţiune, sugerând că administrarea atezolizumab în timpul sarcinii poate avea efecte dăunătoare asupra fătului, incluzând rate crescute de avort şi naştere de feţi decedaţi.

Este cunoscut faptul că imunoglobulinele umane G1 (IgG1) traversează bariera placentară, iar atezolizumab este o IgG1; prin urmare, este posibil ca atezolizumab să se transmită de la mamă la fătul în dezvoltare.

Atezolizumab nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepţia cazului în care starea clinică a femeii impune tratament cu atezolizumab.

Alăptarea

Nu se cunoaşte dacă atezolizumab se excretă în laptele uman. Atezolizumab este un anticorp monoclonal şi este de aşteptat să fie prezent în primul lapte şi ulterior în cantităţi mai mici. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuţi/sugari. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe tratamentul cu Tecentriq, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil şi beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

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

**4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje**

Tecentriq are o influenţă minoră asupra capacităţii de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienţii care prezintă fatigabilitate trebuie sfătuiţi să nu conducă vehicule şi să nu folosească utilaje până la dispariţia simptomelor (vezi pct.  4.8).

**4.8 Reacţii adverse**

Rezumatul profilului de siguranţă

Siguranţa atezolizumab administrat în monoterapie, se bazează pe datele cumulate de la 5039 pacienţi cu diverse tipuri de tumori. Cele mai frecvente reacţii adverse (> 10%) au fost fatigabilitatea (29,3%), scăderea apetitului alimentar (20,1%), erupţia cutanată tranzitorie (19,7%), greața (18,8%), tusea (18,2%), diareea (18,1%), pirexia (17,9%), dispneea (16,6%), artralgia (16,2%), pruritul (13,3%), astenia (13%), durerea de spate (12,2%), vărsăturile (11,7%), infecțiile la nivelul tractului urinar (11,0%) și cefaleea (10,2%).

Siguranța administrării atezolizumab în asociere cu alte medicamente, a fost evaluată la 4535 de pacienți cu diverse tipuri de tumori. Cele mai frecvente reacții adverse (≥ 20%) au fost anemia (36,8%), neutropenia (36,6%), greața (35,5%), fatigabilitatea (33,1%), alopecia (28,1%), erupțiile

cutanate tranzitorii (27,8%), diareea (27,6%), trombocitopenia (27,1%), constipaţia (25,8%), scăderea apetitului alimentar (24,7%) și neuropatia periferică (24,4%).

*Utilizarea atezolizumab ca tratament adjuvant pentru NSCLC*

Profilul de siguranţă a atezolizumab ca tratament adjuvant la pacienţii cu cancer bronho-pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC) (IMpower010) a fost în general concordant cu profilul de siguranţă general al utilizării în monoterapie la pacienţii cu cancer avansat. Cu toate acestea, incidența reacțiilor adverse mediate-imun la administrarea de atezolizumab în studiul IMpower010 a fost de 51,7% comparativ cu 38,4% la populaţia cumulată a pacienţilor trataţi în monoterapie pentru cancer avansat. Nu au fost identificate reacții adverse noi mediate-imun în tratamentul adjuvant.

*Utilizarea atezolizumab în asociere cu bevacizumab, paclitaxel și carboplatină*

În studiul pentru tratamentul de primă linie al NSCLC (IMpower150), o frecvenţă generală mai mare a evenimentelor adverse a fost observată la schema de terapie cu patru medicamente, atezolizumab, bevacizumab, paclitaxel şi carboplatină, comparativ cu utilizarea de atezolizumab, paclitaxel şi carboplatină, inclusiv evenimente de Gradul 3 şi 4 (63,6% comparativ cu 57,5%), evenimente de

Gradul 5 (6,1% comparativ cu 2,5%), evenimente adverse de interes deosebit pentru atezolizumab

(52,4% comparativ cu 48%), precum şi evenimente adverse care au dus la retragerea oricărui tratament de studiu (33,8% comparativ cu 13,3%). La pacienţii cărora li s-a administrat atezolizumab în asociere cu bevacizumab, paclitaxel şi carboplatină a fost raportată o creştere (≥ 5% diferenţă) a incidenţei unor simptome precum greaţă, diaree, stomatită, oboseală, pirexie, inflamaţie a mucoasei, scădere a apetitului alimentar, scădere în greutate, hipertensiune arterială şi proteinurie. Alte evenimente adverse semnificative din punct de vedere clinic care au fost observate cu o frecvenţă mai mare în braţul de tratament cu atezolizumab, bevacizumab, paclitaxel şi carboplatină au fost epistaxis, hemoptizie, accident vascular cerebral, inclusiv evenimente letale.

Detalii suplimentare cu privire la reacţiile adverse grave sunt prezentate la punctul 4.4.

Lista sub formă de tabel a reacţiilor adverse

Reacţiile adverse (RA) sunt enumerate în funcţie de clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme şi organe (ASO) şi în funcţie de frecvenţă în Tabelul 3, pentru atezolizumab administrat în monoterapie sau în terapie asociată. Reacţii adverse cunoscute că survin la administrarea separată a atezolizumab sau a schemelor de chimioterapie, pot apărea în timpul tratamentului cu aceste medicamente în asociere, chiar dacă aceste reacţii nu au fost raportate în studiile clinice cu terapie asociată. Au fost utilizate următoarele categorii de frecvenţe: foarte frecvente (≥1/10); frecvente (≥1/100 și <1/10); mai puţin frecvente (≥1/1000 şi <1/100); rare (≥1/10000 şi <1/1000); foarte rare (< 1/10000), cu frecvenţă necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvenţă, reacţiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravităţii.

**Tabelul 3: Rezumatul reacţiilor adverse apărute la pacienţi trataţi cu atezolizumab**

| **Atezolizumab în monoterapie** | | **Atezolizumab în terapia asociată** | |
| --- | --- | --- | --- |
| **Infecții și infestări** | | | |
| Foarte frecvente | infecție la nivelul tractului urinara | infecţie pulmonarăb | |
| Frecvente |  | septicemieaj | |
| **Tulburări hematologice şi limfatice** | | | |
| Foarte frecvente |  | anemie, trombocitopenied, neutropeniee, leucopenief | |
| Frecvente | trombocitopenied | limfopenieg | |
| Rare | limfohistiocitoză hemofagocitară | limfohistiocitoză hemofagocitară | |
| **Tulburări ale sistemului imunitar** | | | |
| Frecvente | reacţie asociată perfuzieih | reacţie asociată perfuzieih | |
| **Tulburări endocrine** | | | |
| Foarte frecvente |  | hipotiroidismi | |
| Frecvente | hipotiroidismi, hipertiroidismj | hipertiroidismj | |
| Mai puţin frecvente | diabet zaharatk, insuficienţă suprarenalăl, hipofizităm | hipofizităm | |
| **Tulburări metabolice şi de nutriţie** | | | |
| Foarte frecvente | scădere a apetitului alimentar | scădere a apetitului alimentar | |
| Frecvente | hipopotasemieae, hiponatremieaf,  hiperglicemie | hipopotasemieae, hiponatremieaf, hipomagneziemien | |
| **Tulburări ale sistemului nervos** | | | |
| Foarte frecvente | cefalee | neuropatie perifericăo, cefalee | |
| Frecvente | neuropatie perifericăo | sincopă, ameţeli | |
| Mai puţin frecvente | sindrom Guillain-Barrép, meningoencefalităq |  | |
| Rare | sindrom miastenicr, pareză facială, mielită | pareză facială | |
| **Tulburări oculare** | | | |
| Rare | uveită | |  |
| **Tulburări cardiace** | | | |
| Frecvente | boli pericardiceao | |  |
| Mai puţin frecvente |  | | boli pericardiceao |
| Rare | miocardităs | |  |
| **Tulburări vasculare** | | | |
| Foarte frecvente |  | | hipertensiune arterialăai |
| Frecvente | hipotensiune arterială | |  |

| **Atezolizumab în monoterapie** | | **Atezolizumab în terapia asociată** |
| --- | --- | --- |
| **Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale** | | |
| Foarte frecvente | dispnee, tuse | dispnee, tuse, rinofaringităam |
| Frecvente | pneumonităt, hipoxieag, rinofaringităam | disfonie |
| **Tulburări gastro-intestinale** | | |
| Foarte frecvente | greaţă, vărsături, diareeu | greaţă, vărsături, diareeu, constipaţie |
| Frecvente | colităv, durere abdominală, disfagie, durere orofaringianăw, xerostomie | stomatită, disgeuzie, colităv |
| Mai puţin frecvente | pancreatităx |  |
| Rare | boală celiacă | boală celiacă |
| **Tulburări hepatobiliare** | | |
| Frecvente | creştere a valorii plasmatice a AST, creştere a valorii plasmatice a ALT, hepatităy | creştere a valorii plasmatice a AST, creştere a valorii plasmatice a ALT |
| **Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat** | | |
| Foarte frecvente | erupţii cutanate tranzitoriiz, prurit | erupţii cutanate tranzitoriiz, prurit, alopecieah |
| Frecvente | xerodermieap |  |
| Mai puţin frecvente | reacții adverse cutanate severeak, psoriazisan, afecțiuni lichenoideaq | reacții adverse cutanate severeak, psoriazisan |
| Rare | pemfigoid | pemfigoid, afecțiuni lichenoideaq |
| **Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv** | | |
| Foarte frecvente | artralgie, dorsalgie | artralgie, durere musculo-scheleticăaa, dorsalgie |
| Frecvente | durere musculo-scheleticalăaa |  |
| Mai puţin frecvente | miozităab |  |
| **Tulburări renale şi ale căilor urinare** | | |
| Frecvente | creştere a valorii creatininei sanguinec | proteinurieac, creştere a valorii creatininei sanguinec |
| Mai puţin frecvente | nefrităad |  |
| Cu frecvenţă necunoscută | cistită neinfecțioasăal |  |
| **Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare** | | |
| Foarte frecvente | febră, fatigabilitate, astenie | febră, fatigabilitate, astenie, edem periferic |
| Frecvente | simptome asemănătoare gripei, frisoane |  |
| **Investigaţii diagnostice** | | |
| Frecvente |  | creştere a valorii fosfatazei alcaline sanguine |
| Mai puţin frecvente | creștere a valorii sanguine a creatinfosfokinazei |  |

a Include raportările de infecție la nivelul tractului urinar, cistită, pielonefrită, infecție de tract urinar cu *Escherichia Coli*, infecție bacteriană la nivelul tractului urinar, infecție renală, pielonefrită acută, pielonefrită cronică, pielită, abces renal, infecție de tract urinar cu streptococ, uretrită, infecție fungică de tract urinar, infecție de tract urinar cu *Pseudomonas*.

b Include raportările de pneumonie, bronşită, infecţie a tractului respirator inferior, revărsat pleural infecţios, traheobronşită, pneumonie atipică, abces pulmonar, exacerbări infecţioase ale bolii pulmonare obstructive cronice, pneumonie paracanceroasă, piopneumotorax, infecţie pleurală, pneumonie postprocedurală.

c Include raportările de creştere a valorii creatininei sanguine, hipercreatininemie.

d Include raportările de trombocitopenie imună, trombocitopenie și scădere a numărului de trombocite.

e Include raportările de neutropenie, număr scăzut de neutrofile, neutropenie febrilă, sepsis neutropenic, granulocitopenie.

f Include raportările de scădere a numărului de leucocite și leucopenie.

g Include raportările de limfopenie, scădere a numărului de limfocite.

h Include raportările privind reacția legată de perfuzie, sindromul de eliberare de citokine, hipersensibilitate, anafilaxie.

i Include raportările de rezultate pozitive la testarea pentru anticorpi anti-tiroidieni, hipotiroidism autoimun, tiroidită autoimună, valori serice scăzute ale hormonului de stimulare tiroidiană, valori serice crescute ale hormonului de stimulare tiroidiană, sindromul bolii eutiroidiene, guşă, hipotiroidism, hipotiroidism mediat imun, tiroidita mediată-imun, mixedem, hipotiroidism primar, tulburări ale tiroidei, valori scăzute ale hormonului tiroidian, valori anormale ale testelor funcţiei tiroidiene, tiroidită, tiroidită acută, valori scăzute ale tiroxinei, valori scăzute ale tiroxinei libere, valori crescute ale tiroxinei libere, valori crescute ale tiroxinei, valori scăzute ale tri-iodotironinei, valori crescute ale tri-iodotironinei, valori anormale ale tri-iodotironinei libere, valori scăzute ale tri-iodotironinei libere, valori crescute ale tri-iodotironinei libere, tiroidită silențioasă.

j Include raportările de hipertiroidism, boală Basedow, oftalmopatie endocrină, exoftalmie.

k Include raportările de diabet zaharat, diabet zaharat tip 1, cetoacidoză diabetică, cetoacidoză.

l Include raportările de insuficienţă suprarenală, valori serice scăzute ale corticotropinei, deficit de glucocorticoizi, insuficienţă suprarenală primară, insuficienţă suprarenală secundară.

m Include raportările de hipofizită, hipopituitarism, insuficienţă suprarenală secundară, tulburări de reglare a temperaturii.

n Include raportările de hipomagneziemie, scădere a valorii magneziului sanguin.

o Include raportările de neuropatie periferică, neuropatie autoimună, neuropatie periferică senzitivă, polineuropatie, herpes zoster, neuropatie periferică motorie, amiotrofie nevralgică, neuropatie periferică senzitivo-motorie, neuropatie toxică, neuropatie axonală, plexopatie lombosacrală, neuropatie artropatică, infecție la nivelul nervilor periferici, nevrită, neuropatie mediată-imun.

p Include raportările de sindrom Guillain-Barré, paralizie flască ascendentă, polineuropatie demielinizantă.

q Include raportările de encefalită, encefalită autoimună, meningită, meningită aseptică, fotofobie.

r Include raportările de miastenia gravis.

s Include raportările de miocardită, miocardită autoimună şi miocardită mediată-imun.

t Include raportările de pneumonită, infiltrare pulmonară, bronşiolită, boală pulmonară mediată-imun, pneumonită mediată-imun, boală pulmonară interstiţială, alveolită, opacitate pulmonară, fibroză pulmonară, toxicitate pulmonară, pneumonită de iradiere.

u Include raportările de diaree, urgenţă de defecare, peristaltism accelerat, hipermotilitate gastro-intestinală.

v Include raportările de colită, colită autoimună, colită ischemică, colită microscopică, colită ulcerativă, colită de deviere a tranzitului, colită eozinofilică, enterocolită mediată-imun.

w Include raportările de durere orofaringiană, disconfort orofaringian, iritație în gât.

x Include raportările de pancreatită autoimună, pancreatită, pancreatită acută, creștere a valorii plasmatice a lipazei, creştere a valorii plasmatice a amilazei.

y Include raportările de ascită, hepatită autoimună, hepatocitoliză, hepatită, hepatită acută, hepatită toxică, hepatotoxicitate, hepatită mediată-imun, tulburări hepatice, afectare hepatică indusă de medicamente, insuficienţă hepatică, steatoză hepatică, leziune hepatică, afectare hepatică, varice esofagiene sângerânde, varice esofagiene, peritonită bacteriană spontană.

z Include raportările de acnee, vezicule, dermatită, dermatită acneiformă, dermatită alergică, erupţie indusă de medicament, eczemă, eczemă infectată, eritem, eritem al pleoapei, erupţie cutanată tranzitorie la nivelul pleoapei, erupție fixă, foliculită, furunculoză, dermatită palmară, dermatită mediată-imun, vezicule la nivelul buzelor, vezicule sanguinolente în cavitatea bucală, sindrom de eritrodisestezie palmo-plantară, pemfigoid, erupţii cutanate tranzitorii, erupţii cutanate eritematoase, erupţii cutanate maculare, erupţii cutanate maculo-papuloase, erupţii cutanate de tip morbiliform, erupţii cutanate papuloase, erupții papulo-scuamoase, erupţii cutanate pruriginoase, erupţii cutanate pustuloase, erupții cutanate veziculare, dermatită scrotală, dermatită seboreică, exfoliere cutanată, toxicitate cutanată, ulcer cutanat, erupţie cutanată la locul de acces vascular.

aa Include raportările de durere musculo-scheletică, mialgie, dureri osoase.

ab Include raportările de miozită, rabdomioliză, polimialgie reumatică, dermatomiozită abces muscular, mioglobinurie, miopatie, polimiozită.

ac Include raportările de proteinurie, prezenţa proteinelor în urină, hemoglobinurie, anomalii urinare, sindrom nefrotic, albuminurie.

ad Include raportările de nefrită, nefrită autoimună, purpură Henoch-Schonlein, nefrită Henoch-Schonlein, glomerulonefrită paraneoplazică, nefrită tubulo-interstițială.

ae Include raportările de hipopotasemie, scădere a valorii potasiului sanguin.

af Include raportările de hiponatremie, scădere a valorii sodiului sanguin.

ag Include raportările de hipoxie, scădere a saturației de oxigen, scădere a PO2.

ah Include raportările de alopecie, madaroză, alopecie areată, alopecie totală, hipotricoză.

ai Include raportările de hipertensiune arterială, tensiune arterială crescută, criză hipertensivă, tensiune arterială sistolică crescută, hipertensiune diastolică, tensiune arterială inadecvat controlată, retinopatie hipertensivă, hipertensiune arterială esențială, hipertensiune ortostatică.

aj Include raportările de septicemie, șoc septic, urosepticemie, septicemie neutropenică, septicemie pulmonară, septicemie bacteriană, septicemie cauzată de klebsiella, septicemie abdominală, septicemie cauzată de candida, septicemie cauzată de escherichia, septicemie cu pseudomonas, septicemie stafilococică.

ak Include raportările de dermatită buloasă, erupție exfoliativă, eritem poliform, dermatită exfoliativă, dermatită exfoliativă generalizată, erupție cutanată toxică, sindromul Stevens-Johnson, reacție adversă la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice, necroliză epidermică toxică, vasculită cutanată.

al Include raportările de cistită neinfecțioasă și cistită mediată-imun.

am Include raportările de rinofaringită, congestie nazală și rinoree.

an Include raportările de psoriazis, dermatită psoriaziformă.

ao Include raportările de pericardită, efuziune pericardică, tamponadă cardiacă și pericardită constrictivă.

ap Include raportările de xerodermie.

aq Include raportările de keratoză lichenoidă, lichen scleros și lichen plan.

Descrierea reacţiilor adverse selectate

Datele de mai jos reflectă informațiile cu privire la reacțiile adverse semnificative pentru atezolizumab administrat în monoterapie în cadrul studiilor clinice (vezi pct. 5.1). Sunt prezentate detalii referitoare la reacțiile adverse semnificative pentru atezolizumab la administrarea în asociere, în cazurile în care au fost observate diferențe clinic relevante comparativ cu administrarea atezolizumab în monoterapie. Recomandările privind conduita terapeutică pentru aceste reacţii adverse sunt descrise la pct. 4.2 şi 4.4.

*Pneumonită mediată-imun*

Pneumonita a survenit la 3,0% (151/5039) dintre pacienţii trataţi cu atezolizumab în monoterapie. Dintre acești pacienţi, trei au prezentat evenimente letale. Intervalul de timp median până la debut a fost de 3,7 luni (interval: 3 zile până la 29,8 luni). Durata mediană a fost de 1,7 luni (interval: 0 zile până la 27,8+ luni; + denotă o valoare cenzurată). Pneumonita a condus la oprirea tratamentului cu atezolizumab la 41 pacienţi (0,8%). Pneumonita care a necesitat administrarea de corticoterapie a survenit la 1,8% (92/5039) dintre pacienţii trataţi cu atezolizumab în monoterapie.

*Hepatită mediată-imun*

Hepatita a survenit la 1,7% (88/5039) dintre pacienţii trataţi cu atezolizumab în monoterapie. Dintre cei 88 de pacienţi, trei au prezentat evenimente letale. Intervalul de timp median până la debut a fost de 1,4 luni (interval: 0 zile până la 26,3 luni). Durata mediană a fost de 1 lună (interval: 0 zile până la 52,1+ luni; + denotă o valoare cenzurată). Hepatita a dus la oprirea tratamentului cu atezolizumab la 46 pacienţi (0,9%). Hepatita care a necesitat administrarea de corticoterapie a survenit la

2,6% (130/5039) dintre pacienţii trataţi cu atezolizumab în monoterapie.

*Colită mediată-imun*

Colita a survenit la 1,2% (62/5039) dintre pacienţii trataţi cu atezolizumab în monoterapie. Intervalul de timp median până la debut a fost de 4,5 luni (interval: 15 zile până la 36,4 luni). Durata mediană a fost de 1,4 luni (interval: 3 zile până la 50,2+ luni; + denotă o valoare cenzurată). Colita a dus la oprirea tratamentului cu atezolizumab la 24 pacienţi (0,5%). Colita care a necesitat administrarea de corticoterapie a survenit la 0,6% (30/5039) dintre pacienţii trataţi cu atezolizumab în monoterapie.

*Endocrinopatii mediate-imun*

*Tulburări tiroidiene*

Hipotiroidismul a survenit la 8,5% (427/5039) dintre pacienţii trataţi cu atezolizumab în monoterapie. Intervalul de timp median până la debut a fost de 4,2 luni (interval: 0 zile până la 38,5 luni). Hipotiroidismul a survenit la 17,4% (86/495) dintre pacienţii trataţi cu atezolizumab în monoterapie ca tratament adjuvant pentru NSCLC. Intervalul de timp median până la debut a fost de 4,0 luni (interval: 22 zile până la 11,8 luni).

Hipertiroidismul a survenit la 2,4% (121/5039) dintre pacienţii trataţi cu atezolizumab în monoterapie. Intervalul de timp median până la debut a fost de 2,7 luni (interval: 0 zile până la 24,3 luni). Hiperiroidismul a survenit la 6,5% (32/495) dintre pacienţii trataţi cu atezolizumab în monoterapie ca tratament adjuvant pentru NSCLC. Intervalul de timp median până la debut a fost de 2,8 luni (interval: 1 zi până la 9,9 luni).

*Insuficiență suprarenală*

Insuficienţa suprarenală a survenit la 0,5% (25/5039) dintre pacienţii trataţi cu atezolizumab în monoterapie. Intervalul de timp median până la debut a fost de 6,2 luni (interval: 3 zile până la 21,4 luni). Insuficienţa suprarenală a dus la oprirea tratamentului cu atezolizumab la 5 pacienți (0,1%). Insuficienţa suprarenală care a necesitat administrarea de corticoterapie a survenit la 0,4% (20/5039) dintre pacienţii trataţi cu atezolizumab în monoterapie.

*Hipofizită*

Hipofizita a survenit la 0,2% (9/5039) dintre pacienţii trataţi cu atezolizumab în monoterapie. Intervalul de timp median până la debut a fost de 5,3 luni (interval: 21 zile până la 13,7 luni). Șase pacienți (0,1%) au necesitat administrarea de corticoterapie şi tratamentul cu atezolizumab a fost oprit la 1 pacient (< 0,1%).

Hipofizita a survenit la 1,4% (15/1093) dintre pacienții trataţi cu atezolizumab în asociere cu paclitaxel, urmat de atezolizumab, “dose-dense”cu doxorubicină sau epirubicină și ciclofosfamidă. Intervalul de timp median până la debut a fost de 3,8 luni (interval: 2,4 până la 10,7 luni). Unsprezece pacienți (1,0%) au necesitat administrarea de corticoterapie. Tratamentul cu atezolizumab a fost oprit la 7 pacienţi (0,6%).

Hipofizita a survenit la 0,8% (3/393) dintre pacienții tratați cu atezolizumab în asociere cu bevacizumab, paclitaxel și carboplatină. Intervalul de timp median până la debut a fost de 7,7 luni (interval: 5,0 până la 8,8 luni). La doi pacienți a fost necesară administrarea de corticoterapie.

Hipofizita a survenit la 0,4% (2/473) dintre pacienții tratați cu atezolizumab în asociere cu nab‑paclitaxel și carboplatină. Intervalul de timp median până la debut a fost de 5,2 luni (interval: 5,1 până la 5,3 luni). Ambii pacienți au necesitat administrarea de corticoterapie.

*Diabet zaharat*

Diabetul zaharat a survenit la 0,6% (30/5039) dintre pacienţii trataţi cu atezolizumab în monoterapie. Intervalul de timp median până la debut a fost de 5,5 luni (interval: 3 zile până la 29,0 luni). Diabetul zaharat a dus la oprirea tratamentului cu atezolizumab la < 0,1% pacienţi (3/5039). Patru pacienţi

(< 0,1%) au necesitat administrarea de corticoterapie.

Diabetul zaharat a survenit la 2,0% (10/493) dintre pacienții cu HCC care au primit tratament cu atezolizumab în asociere cu bevacizumab. Intervalul de timp median până la debutul bolii a fost de 4,4 luni (interval: 1,2 luni până la 8,3 luni). Nu s-au raportat cazuri de diabet zaharat care să impună întreruperea tratamentului cu atezolizumab.

*Meningoencefalită mediată-imun*

Meningoencefalita a survenit la 0,4% (22/5039) dintre pacienţii trataţi cu atezolizumab în monoterapie. Timpul median până la debut a fost de 15 zile (interval: 0 zile până la 12,5 luni). Durata mediană a fost de 24 de zile (interval: 6 zile până la 14,5+ luni; + denotă o valoare cenzurată).

Meningoencefalita care a necesitat administrarea de corticoterapie a survenit la 0,2% (12/5039) dintre pacienții tratați cu atezolizumab și la opt pacienți (0,2%) tratamentul cu atezolizumab a fost oprit.

*Neuropatii mediate-imun*

*Sindromul Guillain-Barré şi polineuropatia demielinizantă*

Sindromul Guillain-Barré şi polineuropatia demielinizantă au survenit la 0,1% (6/5039) dintre pacienţii tratați cu atezolizumab în monoterapie. Intervalul de timp median până la debut a fost de 4,1 luni (interval: 18 zile până la 8,1 luni). Durata mediană a fost de 8,0 luni (interval: 18 zile până la 24,5+ luni; + denotă o valoare cenzurată). Sindromul Guillain-Barré a dus la oprirea tratamentului cu atezolizumab la 1 pacient (< 0,1%). Sindromul Guillain-Barré care a necesitat administrarea de corticoterapie a survenit la < 0,1% (3/5039) dintre pacienţii tratați cu atezolizumab în monoterapie.

*Pareză facială mediată-imun*

Pareza facială a survenit la < 0,1% (1/5039) dintre pacienţii trataţi cu atezolizumab în monoterapie. Intervalul de timp până la debut a fost de 29 zile. Durata a fost de 1,1 luni. Evenimentul nu a necesitat administrarea de corticoterapie și nu a a condus la oprirea tratamentului cu atezolizumab.

*Mielită mediată-imun*

Mielita a survenit la < 0,1% (1/5039) dintre pacienţii trataţi cu atezolizumab în monoterapie. Intervalul de timp până la debut a fost de 3 zile. Evenimentul a necesitat administrarea de corticoterapie dar nu a a condus la oprirea tratamentului cu atezolizumab.

*Sindrom miastenic*

Miastenia gravis a survenit la < 0,1% (2/5039) dintre pacienţi (inclusiv un caz letal), care au fost trataţi cu atezolizumab în monoterapie. Intervalul de timp median până la debut a fost de 2,6 luni (interval: 1,2 luni până la 4 luni).

*Pancreatită mediată-imun*

Pancreatita, incluzând creşterea valorilor serice ale amilazei şi lipazei, a survenit la 0,8% (40/5039) dintre pacienţii trataţi cu atezolizumab în monoterapie. Intervalul de timp median până la debut a fost de 5 luni (interval: 0 zile până la 24,8 luni). Durata mediană a fost de 24 zile (interval: 3 zile până la 40,4+ luni; + denotă o valoare cenzurată). Pancreatita a dus la oprirea tratamentului cu atezolizumab la 3 pacienţi (< 0,1%). Pancreatita care a necesitat administrarea de corticoterapie a survenit la 0,2%

(8/5039) dintre pacienţii trataţi cu atezolizumab în monoterapie.

*Miocardită mediată-imun*

Miocardita a survenit la < 0,1% (5/5039) dintre pacienţii tratați cu atezolizumab în monoterapie. Dintre cei 5 pacienţi, unul a prezentat un eveniment letal în tratamentul adjuvant pentru NSCLC. Intervalul de timp median până la debut a fost de 3,7 luni (interval: 1,5 până la 4,9 luni). Durata mediană a fost de 14 zile (interval: 12 zile până la 2,8 luni). Miocardita a determinat întreruperea tratamentului cu atezolizumab la 3 pacienţi (< 0,1%). Trei pacienţi (< 0,1%) au necesitat administrarea de corticoterapie.

*Nefrită mediată-imun*

Nefrita a survenit la 0,2% (11/5039) dintre pacienţii trataţi cu atezolizumab. Intervalul de timp median până la debut a fost de 5,1 luni (interval: 3 zile până la 17,5 luni). Nefrita a dus la oprirea tratamentului cu atezolizumab la 5 pacienţi (≤ 0,1%). Cinci pacienți (< 0,1%) au necesitat corticoterapie.

*Miozita mediată-imun*

Miozita s-a observat la 0,6% (32/5039) dintre pacienții cărora li s-a administrat atezolizumab în monoterapie. Intervalul de timp median până la debut a fost de 3,5 luni (interval: 12 zile până la 11,5 luni). Intervalul de timp median a fost de 3,2 luni (interval: 9 zile până la 51,1+ luni; + denotă o valoare cenzurată). Miozita a dus la întreruperea tratamentului cu atezolizumab la 6 pacienţi (0,1%). Zece pacienți (0,2%) au necesitat administrarea de corticosteroizi.

*Reacții adverse cutanate severe mediate-imun*

Reacții adverse cutanate severe (RACS) au apărut la 0,6% (30/5039) dintre pacienții care au primit atezolizumab în monoterapie. Dintre cei 30 de pacienţi, unul a prezentat un eveniment letal. Intervalul de timp median până la debut a fost de 4,8 luni (interval: 3 zile până la 15,5 luni). Intervalul de timp median a fost de 2,4 luni (interval: 1 zi până la 37,5+ luni; + denotă o valoare cenzurată). RACS au determinat întreruperea tratamentului cu atezolizumab în cazul a 3 pacienţi (< 0,1%). RACS care necesitau utilizarea unor corticosteroizi sistemici au apărut la 0,2% (9/5039) dintre pacienții care au primit atezolizumab în monoterapie.

*Boli pericardice mediate-imun*

Boli pericardice s-au observat la 1% (49/5039) dintre pacienții cărora li s-a administrat atezolizumab în monoterapie. Intervalul de timp median până la debut a fost de 1,4 luni (interval: 6 zile până la 17,5 luni). Intervalul de timp median până la apariția reacțiilor adverse a fost de 2,5 luni (interval: 0 zile până la 51,5+ luni; + denotă o valoare cenzurată). Bolile pericardice au determinat întreruperea tratamentului cu Tecentriq la 3 pacienți (< 0,1%). Boli pericardice care au necesitat administrarea de corticoterapie au apărut la 0,2% (7/5039) dintre pacienți.

*Efectele asupra clasei de inhibitori ai punctelor de control imunitar*

În cursul tratamentului cu alți inhibitori ai punctelor de control imunitar, s-au raportat cazuri cu următoarele reacții adverse, care ar putea apărea și în cursul tratamentului cu atezolizumab: insuficiență pancreatică exocrină.

*Imunogenitate*

În mai multe studii clinice de fază II și III, 13,1% până la 54,1% dintre pacienți au dezvoltat anticorpi anti‑medicament (AAM) induși de tratament. Pacienții care au dezvoltat AAM induși de tratament au avut tendința de a prezenta caracteristici generale de sănătate și de boală mai reduse la începutul tratamentului. Aceste dezechilibre ale caracteristicilor de boală și de sănătate de la începutul tratamentului pot determina confuzii în interpretarea analizelor FC, eficacității și siguranței. Au fost efectuate analize exploratorii care ajustează dezechilibrele caracteristicilor stării de sănătate și de boală de la momentul inițial, pentru a evalua efectul AAM asupra eficacității. Aceste analize nu au exclus o posibilă atenuare a beneficiului eficacității la pacienții care au dezvoltat AAM, comparativ cu pacienții care nu au dezvoltat AAM. Timpul mediu până la debutul apariției AAM a variat de la 3 săptămâni la 5 săptămâni.

În mai multe seturi de date cumulate de la pacienţii trataţi cu atezolizumab în monoterapie (N=3460) şi în terapii asociate (N=2285), au fost observate următoarele incidenţe ale reacțiilor adverse (AE) la pacienții AAM pozitiv, comparativ cu pacienții AAM negativ, respectiv: AE de Grad 3-4, 46,2% versus 39,4%, reacţii adverse grave (SAE) 39,6% versus 33,3%, AE care au dus la retragerea tratamentului 8,5% versus 7,8% (pentru monoterapie); AE de Grad 3-4, 63,9% versus 60,9%, SAE 43,9% versus 35,6%, AE care au dus la retragerea tratamentului 22,8% versus 18,4% (pentru terapia asociată). Cu toate acestea, datele disponibile nu permit formularea unor concluzii ferme referitoare la posibilele modele ale reacțiilor adverse.

*Copii şi adolescenţi*

Siguranța administrării atezolizumab la copii și adolescenți nu a fost stabilită. Într-un studiu clinic cu 69 de pacienți copii și adolescenți (<18 ani) nu s-au observat semnale noi de siguranță și profilul de siguranță a fost comparabil cu cel al adulților.

*Vârstnici*

Nu au fost observate diferenţe generale în ceea ce priveşte siguranţa la pacienţii cu vârsta < 65, 65-74 și 75-84 ani, care au fost trataţi cu atezolizumab în monoterapie. Datele pentru pacienții cu vârsta ≥ 85 de ani nu au fost suficiente pentru a formula concluzii semnificative pentru această populație.

În studiul IMpower150, vârsta ≥ 65 ani s-a asociat cu riscul crescut de apariţie a evenimentelor adverse la pacienţii trataţi cu atezolizumab în asociere cu bevacizumab, carboplatină şi paclitaxel.

În studiile IMpower150, IMpower133 și IMpower110, datele pentru pacienţii cu vârsta ≥ 75 ani nu au fost suficiente pentru a formula concluzii. În studiul IPSOS, la pacienții cu NSCLC care nu sunt consideraţi eligibili pentru tratamentul de L1 cu săruri de platină, nu au existat diferențe generale în profilul de siguranță pentru tratamentul cu atezolizumab de L1 în monoterapie între subgrupele de vârstă ale pacienților.

Raportarea reacţiilor adverse suspectate

Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată prin intermediul sistemului naţional de raportare, astfel cum este menţionat în [Anexa V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx).

**4.9 Supradozaj**

Nu sunt disponibile informaţii privind supradozajul cu atezolizumab.

În caz de supradozaj, pacienţii trebuie monitorizaţi cu atenţie pentru depistarea semnelor sau simptomelor de reacţii adverse şi se va institui imediat tratamentul simptomatic adecvat.

**5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE**

**5.1 Proprietăţi farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: Agenţi antineoplazici, anticorpi monoclonali și conjugați anticorpi medicament, inhibitori PD-1/PDL-1 (proteina 1/ligandul 1 cu rol în controlul morții celulare programate), codul ATC: L01FF05.

Mecanism de acţiune

Ligandul 1 cu rol în controlul morţii celulare programate (PD‑L1) poate fi exprimat pe suprafaţa celulelor tumorale şi/sau celulelor imune care infiltrează tumora şi poate contribui la inhibarea răspunsului imunitar antitumoral în micromediul tumoral. Legarea PD-L1 de receptorii PD-1 şi B7.1 prezenţi pe suprafaţa limfocitelor T şi celulelor prezentatoare de antigen suprimă activitatea citotoxică a limfocitelor T, proliferarea limfocitelor T şi producţia de citokine.

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

Eficacitate clinică şi siguranţă

*Carcinomul urotelial*

*IMvigor211 (GO29294): Studiu clinic în CU local avansat sau metastazat la pacienţi adulţi după tratament anterior cu chimioterapie*

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

În total, au fost înrolaţi 931 pacienţi. Pacienţii au fost randomizaţi (1:1) pentru a li se administra fie atezolizumab, fie chimioterapie. Randomizarea a fost stratificată în funcţie de chimioterapie (vinflunină versus taxan), statusul expresiei PD-L1 la nivelul CI (< 5% versus ≥ 5%), numărul factorilor prognostici de risc (0 versus 1-3) şi prezenţa metastazelor hepatice (da versus nu). Factorii prognostici de risc au inclus timpul < 3 luni de la administrarea anterioară a chimioterapiei, statusul de performanţă ECOG > 0 şi concentraţia hemoglobinei< 10 g/dl.

Atezolizumab a fost administrat în doză fixă de 1200 mg prin perfuzie intravenoasă la interval de 3 săptămâni. Nu a fost permisă reducerea dozei. Pacienţii au fost trataţi până la pierderea beneficiului clinic, aşa cum a fost evaluat de către investigator sau până la apariţia toxicităţii inacceptabile. Vinflunina a fost administrată în doză de 320 mg/m2 prin perfuzie intravenoasă în ziua 1 a fiecărui ciclu de 3 săptămâni până la progresia bolii sau apariţia toxicităţii inacceptabile. Paclitaxel a fost administrat în doză de 175 mg/m2 prin perfuzie intravenoasă cu durata de 3 ore în ziua 1 a fiecărui ciclu de 3 săptămâni până la progresia bolii sau apariţia toxicităţii inacceptabile. Docetaxel a fost administrat în doză de 75 mg/m2 prin perfuzie intravenoasă în ziua 1 a fiecărui ciclu de 3 săptămâni până la progresia bolii sau apariţia toxicităţii inacceptabile. Pentru toţi pacienţii trataţi, durata mediană a tratamentului a fost de 2,8 luni pentru pacienţii din braţul tratat cu atezolizumab, de 2,1 luni pentru pacienţii din braţele tratate cu vinflunină şi paclitaxel şi de 1,6 luni pentru cei din braţul tratat cu docetaxel.

Caracteristicile demografice şi caracteristicile bolii la momentul iniţial al analizei populaţionale primare au fost bine echilibrate între braţele de tratament. Vârsta mediană a fost de 67 ani (interval: 31 până la 88) şi 77,1% dintre pacienţi au fost bărbaţi. Majoritatea pacienţilor au fost caucazieni (72,1%), 53,9% dintre pacienţii din braţul tratat cu chimioterapie au fost trataţi cu vinflunină, 71,4% dintre pacienţi au avut cel puţin un factor de risc de prognostic nefavorabil şi 28,8% au avut metastaze hepatice la momentul iniţial. Scorul de performanţă ECOG la momentul iniţial a fost 0 (45,6%) sau 1 (54,4%). Vezica urinară a fost localizarea pentru tumora primară la 71,1% dintre pacienţi şi 25,4% dintre pacienţi au avut CU al tractului urinar superior. O proporţie de 24,2% dintre

pacienţi care primiseră anterior numai terapie adjuvantă sau neoadjuvantă pe bază de săruri de platină au avut progresie a bolii într-un interval de 12 luni.

Criteriul principal de evaluare a eficacităţii în cadrul studiului IMvigor211 a fost supravieţuirea generală (SG). Criteriile secundare de evaluare a eficacităţii, aşa cum a fost evaluată de către investigator, utilizând Criteriile de Evaluare a Răspunsului în Tumorile Solide (RECIST, *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) versiunea 1.1, au fost rata de răspuns obiectiv (RRO), supravieţuirea fără progresia bolii (SFP) şi durata răspunsului (DR). Comparaţiile în ceea ce priveşte SG între braţul de tratament şi cel de control în cadrul populaţiilor CI2/3, CI1/2/3 şi ITT (în intenţie de tratament, de exemplu toţi pacienţii eligibili netestaţi) au fost evaluate utilizând o procedură ierarhică cu secvenţă fixă bazată pe un test stratificat log rank la un nivel de semnificaţie bilateral de 5% după cum urmează: pasul 1) populaţia CI2/3; pasul 2) populaţia CI1/2/3; pasul 3) populaţia alcătuită din toţi pacienţii eligibili netestaţi. Rezultatele privind SG pentru fiecare dintre paşii 2 şi 3 au putut fi evaluate oficial pentru semnificaţia statistică numai dacă rezultatul obţinut la pasul anterior a fost semnificativ statistic.

Durata mediană a urmăririi privind supravieţuirea a fost de 17 luni. Analiza primară a studiului IMvigor211 nu şi-a atins obiectivul principal privind SG. Atezolizumab nu a demonstrat un beneficiu semnificativ statistic privind supravieţuirea, comparativ cu chimioterapia la pacienţii cu CU local avansat sau metastazat trataţi anterior. În ceea ce priveşte ordinea evaluării ierarhice specificată anterior, populaţia CI2/3 a fost testată prima, cu o valoare a RR în ceea ce priveşte SG de 0,87 (IÎ 95%: 0,63; 1,21; SG mediană de 11,1 luni comparativ cu 10,6 luni pentru atezolizumab şi, respectiv chimioterapie). Valoarea p stratificată log rank a fost de 0,41 şi, prin urmare, rezultatele sunt considerate fără semnificaţie statistică la această populaţie de pacienţi. În consecinţă, nu au putut fi efectuate teste dedicate privind semnificaţia statistică pentru SG la nivelul populaţiei CI1/2/3 sau la nivelul populaţiei alcătuite din toţi pacienţii eligibili netestaţi, iar rezultatele acestor analize sunt considerate exploratorii. Rezultatele cheie în populaţia alcătuită din toţi pacienţii eligibili netestaţi sunt rezumate în Tabelul 4. Curba Kaplan-Meier pentru SG în populaţia alcătuită din toţi pacienţii eligibili netestaţi este prezentată în Figura 1.

O analiză exploratorie a supraviețuirii actualizată a fost realizată cu o durată medie a perioadei de urmărire a supraviețuirii de 34 luni în cazul populației ITT. Supraviețuirea globală medie a fost de 8,6 luni (95% IÎ: 7,8; 9,6) în brațul cu atezolizumab și de 8 luni (95% IÎ: 7,2; 8,6) în brațul cu chimioterapie, cu o rată a riscului de 0,82 (95% IÎ: 0,71; 0,94). În conformitate cu tendința observată în analiza primară pentru ratele de supraviețuire globală de 12 luni, rate de supraviețuire globală numeric mai mari de 24 luni și 30 luni au fost observate la pacienții din brațul cu atezolizumab

comparativ cu brațul cu chimioterapie la populația ITT (*Intenție de Tratament*). Procentul pacienților în viață la 24 luni (estimare KM) a fost de 12,7% în brațul cu chimioterapie și de 22,5% în brațul cu atezolizumab; iar la 30 luni (estimare KM), a fost de 9,8% în brațul cu chimioterapie și 18,1% în brațul cu atezolizumab.

**Tabelul 4: Rezumatul privind eficacitatea la toţi pacienţii eligibili netestaţi ( IMvigor211)**

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

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

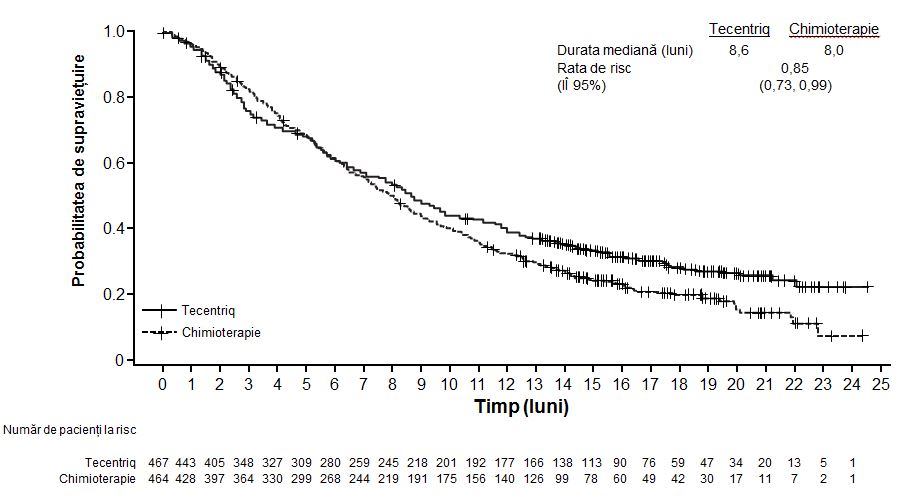
\* O analiză a SG la toţi pacienţii eligibili netestaţi a fost realizată pe baza testului stratificat log-rank şi rezultatul este furnizat numai în scop descriptiv (p=0,0378); conform analizei ierarhice specificată anterior, valoarea p pentru analiza SG la populaţia alcătuită din toţi pacienţii eligibili netestaţi nu poate fi considerată semnificativă statistic.

ǂ Stratificaţi în funcţie de chimioterapie (vinflunină versus taxan), statusul privind IÎ (<5% versus ≥ 5%), numărul factorilor prognostici de risc (0 versus 1-3) şi prezenţa metastazelor hepatice (da versus nu).

\*\* Pe baza estimării estimării Kaplan-Meier

\*\*\* Răspunsurile erau prezente la 63% dintre respondenţi în grupul de tratament cu atezolizumab şi la 21% dintre respondenţi în grupul cu chimioterapie.

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



*IMvigor210 (GO29293): Studiu clinic cu un singur braţ efectuat la pacienţi cu carcinom urotelial netrataţi anterior care nu sunt eligibili pentru terapia cu cisplatină şi la pacienţi cu carcinom urotelial căror li s-a administrat anterior chimioterapie*

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

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

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

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

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

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

A fost efectuată o analiză actualizată cu o durată mediană de urmărire a supravieţuirii de 17,2 luni pentru cohorta 1, care este prezentată rezumativ în Tabelul 5. Mediana DR nu a fost atinsă în niciunul dintre subgrupurile cu expresie PD-L1 şi nici la toţi pacienţii eligibili netestaţi.

**Tabelul 5**: **Rezumatul datelor actualizate privind eficacitatea (cohorta 1 a studiului IMvigor210)**

| **Criteriul de evaluare a eficacităţii** | **Expresia PD‑L1 de**  **≥ 5% în CI** | **Expresia PD‑L1 de**  **≥ 1% în CI** | **Toţi pacienţii eligibili netestaţi** |
| --- | --- | --- | --- |
| ***RRO (evaluare IRF; RECIST v1.1)*** | n = 32 | n = 80 | n = 119 |
| Număr de pacienţi cu răspuns (%) | 9 (28,1%) | 19 (23,8%) | 27 (22,7%) |
| IÎ 95% | 13,8; 46,8 | 15,0; 34,6 | 15,5; 31,3 |
| Număr de pacienţi cu răspuns complet (%)  IÎ 95% | 4 (12,5%)  (3,5; 29,0) | 8 (10,0%)  (4,4; 18,8) | 11 (9,2%)  (4,7; 15,9) |
| Număr de pacienţi cu răspuns parţial (%)  IÎ 95% | 5 (15,6%)  (5,3; 32,8) | 11 (13,8%)  (7,1; 23,3) | 16 (13,4%)  (7,9; 20,9) |
| ***DR (evaluare IRF; RECIST v1.1)*** | n = 9 | n = 19 | n = 27 |
| Pacienţi cu eveniment (%) | 3 (33,3%) | 5 (26,3%) | 8 (29,6%) |
| Valoarea mediană (luni) (IÎ 95%) | NE (11,1; NE) | NE (NE) | NE (14,1; NE) |
| ***SFP (evaluare IRF; RECIST v1.1)*** | n = 32 | n = 80 | n = 119 |
| Pacienţi cu eveniment (%) | 24 (75,0%) | 59 (73,8%) | 88 (73,9%) |
| Valoarea mediană (luni) (IÎ 95%) | 4,1 (2,3; 11,8) | 2,9 (2.1; 5,4) | 2,7 (2,1; 4,2) |
| ***SG*** | n = 32 | n = 80 | n = 119 |
| Pacienţi cu eveniment (%) | 18 (56,3%) | 42 (52,5%) | 59 (49,6%) |
| Valoarea mediană (luni) (IÎ 95%) | 12,3 (6,0; NE) | 14,1 (9,2; NE) | 15,9 (10,4; NE) |
| Rata SG la 1 an (%) | 52,4% | 54,8% | 57,2% |

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

La momentul analizei finale pentru cohorta 1, pacienții au avut un timp mediu de urmărire a supraviețuirii de 96,4 luni. SG mediană a fost de 12,3 luni (IÎ 95%: 6,0, 49,8) la pacienții cu expresie a PD L1 ≥ 5% (pacienți care sunt incluși în indicația terapeutică).

În cohorta 2, criteriile coprincipale de evaluare a eficacităţii au fost reprezentate de RRO confirmată, aşa cum a fost evaluată de către IRF utilizând criteriile RECIST v.1.1 şi RRO evaluată de către investigator conform criteriilor RECIST modificate (mRECIST). Aceasta a inclus 310 pacienţi trataţi cu atezolizumab 1200 mg administrat în perfuzie intravenoasă la interval de 3 săptămâni, până la pierderea beneficiului clinic. Analiza primară a cohortei 2 a fost efectuată când toţi pacienţii au avut cel puţin 24 săptămâni de urmărire. Studiul a atins obiectivele coprincipale în cohorta 2, demonstrând RRO semnificative statistic, evaluate de IRF conform RECIST v1.1 şi evaluate de investigator conform mRECIST, comparativ cu rata de răspuns prespecificată de 10% din grupul de control istoric.

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

Rata SG la 12 luni a fost de 37% la toţi pacienţii eligibili netestaţi.

La momentul analizei finale pentru cohorta 2, pacienții au avut un timp mediu de urmărire a supraviețuirii de 46,2 luni. SG mediană a fost de 11,9 luni (IÎ 95%: 9,0, 22,8) la pacienții cu expresie a PD L1 ≥ 5%, 9,0 luni (IÎ 95%: 7,1, 11,1) la pacienții cu expresie a PD L1 ≥ 1% și 7,9 luni (IÎ 95%: 6,7, 9,3) la toți pacienţii eligibili netestaţi.

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

Un studiu clinic de fază III, multicentric, randomizat, controlat cu placebo, în regim parţial orb (doar brațele A și C), IMvigor130, a fost efectuat pentru a evalua eficacitatea şi siguranţa atezolizumab + chimioterapie pe bază de săruri de platină (de exemplu, fie cisplatină sau carboplatină cu gemcitabină), brațul A sau atezolizumab în monoterapie (brațul B, braț deschis), comparativ cu placebo + chimioterapie pe bază de săruri de platina (brațul C), la pacienții prezentând CU avansat local sau metastazat, cărora nu li s-a administrat anterior tratament sistemic pentru boală metastazată. Criteriile

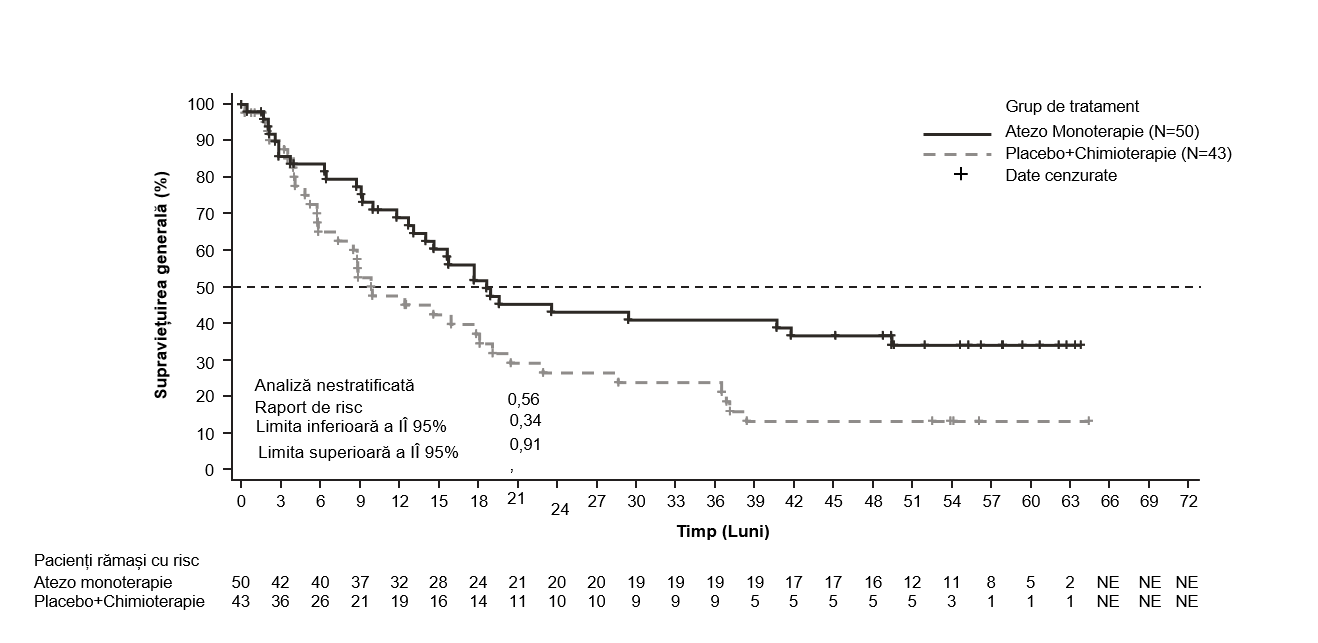
co-principale de evaluare a eficacităţii au fost supravieţuirea fără progresia bolii (SFP) în brațul A comparativ cu brațul C şi supravieţuirea generală (SG) în brațul A comparativ cu brațul C și apoi brațul B comparativ cu brațul C, analizată în mod ierarhic. Supravieţuirea generală nu a fost semnificativă din punct de vedere statistic în cazul comparării brațului A cu brațul C, prin urmare, nu s-a putut efectua nicio testare formală suplimentară conform ordinii evaluării ierarhice predefinite.

Pe baza unei recomandări a Comitetului de Monitorizare Independentă a Datelor (CMID), în urma unei revizuiri timpurii a datelor legate de supraviețuire, înrolarea pacienților cu tumori au avut o expresie scăzută a PD-L1 (mai puțin de 5% colorație a celulelor imune pozitivă pentru PD-L1 prin imunohistochimie utilizând testul VENTANA PD-L1 (SP142) în braţul de tratament cu atezolizumab în monoterapie a fost oprită după ce s-a observat scăderea ratei de supraviețuire generală pentru acest subgrup la o analiză timpurie neplanificată; acest lucru s-a întâmplat însă după ce marea majoritate a pacienţilor fuseseră deja înrolaţi.

Dintre cei 719 pacienți înrolați în brațul de tratament cu atezolizumab în monoterapie (n=360) și în brațul cu administrare exclusivă a chimioterapiei (n=359), 50 și, respectiv, 43 de pacienți nu au fost eligibili pentru cisplatină conform criteriilor Galsky și au avut tumori cu expresie crescută a PD-L1

(≥ 5% au avut o colorație a celulelor imune pozitivă pentru PD-L1 prin imunohistochimie, utilizând testul VENTANA PD-L1 [SP142]). Într-o analiză exploratorie la acest subgrup de pacienți, RR nestratificat pentru SG a fost de 0,56 (IÎ 95%: 0,34, 0,91). SG mediană a fost de 18,6 luni (IÎ 95%: 14,0, 49,4) în brațul cu atezolizumab în monoterapie comparativ cu 10,0 luni (IÎ 95%: 7,4, 18,1) în brațul cu administrare exclusivă a chimioterapiei (a se vedea Figura 2).

**Figura 2 Graficul Kaplan-Meier pentru supravieţuirea generală la pacienţii neeligibili pentru terapia cu cisplatină, ale căror tumori au nivel crescut de expresie PD-L1 (braţul B comparativ cu braţul C)**

**

*Cancerul bronho-pulmonar altul decât cu celule mici*

*Tratamentul adjuvant al NSCLC în stadii incipiente*

*IMpower010 (GO29527): Studiu de fază III randomizat la pacienţi cu NSCLC ale căror tumori au fost rezecate după chimioterapia pe bază de cisplatină*

A fost efectuat un studiu de fază III, randomizat, deschis, multicentric, GO29527 (IMpower010) pentru evaluarea eficacităţii şi siguranţei administrării atezolizumab ca tratament adjuvant la pacienţii cu NSCLC în stadiile IB (tumori ≥ 4 cm) – IIIA (conform sistemului de stadializare propus de Uniunea pentru Controlul Internaţional al Cancerului/Comisia Americană Mixtă pentru Cancer, ediţia a 7-a).

Următoarele criterii de selecție definesc pacienții cu risc crescut de recurență care sunt incluși în indicația terapeutică și reflectă populația de pacienți cu stadiul II – IIIA, conform sistemului de stadializare, ediția a 7-a:

Dimensiune tumorală ≥ 5 cm; sau tumori de orice dimensiune, însoțite de statusul N1 sau N2; sau tumori care sunt invazive la nivelul structurilor toracice (invadează direct pleura parietală, peretele toracic, diafragma, nervul frenic, pleura mediastinală, pericardul parietal, mediastinul, inima, vasele mari, traheea, nervul recurent laringian, esofagul, corpul vertebral, carina); sau tumori care implică bronhia principală < 2 cm distal faţă de carină, dar fără invazia carinei; sau tumorilor care sunt asociate cu atelectazie sau pneumonie obstructivă a întregului plămân; sau tumori cu nodul(i) separați în același lob sau în lob pulmonar ipsilateral, diferit de cel în care se află tumora primara.

Studiul nu a inclus pacienți cu status N2 cu tumori care invadează mediastinul, inima, vasele mari, traheea, nervul recurent laringian, esofagul, corpul vertebral, carina sau cu nodul(i) tumorali separați într-un lob pulmonar ipsilateral diferit.

În total, 1280 pacienţi înrolaţi fuseseră supuşi intervenţiei de rezecţie completă a tumorii şi erau eligibili pentru a li se administra până la 4 cicluri de chimioterapie cu cisplatină. Schemele de

chimioterapie pe bază de cisplatină sunt prezentate în Tabelul 6.

**Tabelul 6. Schemele de chimioterapie adjuvantă (IMpower010)**

|  |  |
| --- | --- |
| **Chimioterapie pe bază de cisplatină:**  cisplatină în doză de 75 mg/m2 intravenos, în ziua 1 a fiecărui ciclu de 21 de zile, împreună cu unul dintre următoarele regimuri de tratament | Vinorelbină 30 mg/m2 intravenos, în zilele 1 şi 8 |
| Docetaxel 75 mg/m2 intravenos, în ziua 1 |
| Gemcitabină 1250 mg/m2 intravenos, în zilele 1 şi 8 |
| Pemetrexed 500 mg/m2 intravenos, în ziua 1 (fără celule scuamoase) |

După finalizarea chimioterapiei pe bază de cisplatină (până la patru cicluri), au fost randomizaţi, în total, 1005 pacienţi în raport de 1:1 pentru a li se administra atezolizumab (braţul A) sau tratamentul de susţinere optim (TSO) (braţul B). Atezolizumab a fost administrat în doză fixă de 1200 mg prin perfuzie intravenoasă la intervale de 3 săptămâni, până la 16 cicluri, cu excepţia cazurilor în care boala a recidivat sau au survenit toxicităţi inacceptabile. Randomizarea a fost stratificată în funcţie de sex, stadiul bolii, încadrarea histologică şi expresia PD-L1.

Pacienţii au fost excluşi din studiu dacă aveau boli autoimune în antecedente; li se administrase un vaccin cu virus viu atenuat în ultimele 28 de zile înainte de randomizare; urmaseră tratament cu agenţi imunostimulatori sistemici în ultimele 4 săptămâni sau cu medicamente imunosupresoare sistemice în ultimele 2 săptămâni dinainte de randomizare. Evaluările tumorale s-au efectuat la începutul fazei de randomizare şi la fiecare 4 luni în primul an după ziua 1 a ciclului 1, după aceea la fiecare 6 luni până în anul al cincilea şi, ulterior, anual.

Caracteristicile demografice şi caracteristicile iniţiale ale bolii la nivelul populaţiei ITT au fost bine echilibrate între braţele de tratament. Vârsta mediană a fost de 62 de ani (interval de vârstă: 26-84 ani) şi 67% dintre pacienţi erau de sex masculin. Majoritatea pacienţilor erau fumători sau foşti fumători (78%), iar statutul de performanţă ECOG iniţial al pacienţilor era 0 (55%) sau 1 (44%). În total, 12% dintre pacienţi aveau boală în stadiul IB, 47% în stadiul II şi 41% în stadiul IIIA. Proporţia pacienţilor cu tumori care exprimau PD-L1 pe suprafaţa a ≥ 1% şi ≥ 50% din CT, comform testului VENTANA PD-L1 (SP263), a fost de 55% şi, respectiv, de 26%.

Parametrul principal de evaluare a eficacităţii a fost supravieţuirea fără progresia bolii (SFB) conform evaluării investigatorului. SFB a fost definită prin intervalul de timp de la data randomizării la data apariţiei oricăruia dintre evenimentele următoare: prima recidivă documentată a bolii, un nou NSCLC primar sau decesul de orice cauză, oricare dintre aceste evenimente a survenit primul. Obiectivul de eficacitate principal a fost evaluarea SFB la nivelul populaţiei cu boală în stadiile II – IIIA şi expresie PD-L1 pe suprafaţa a ≥ 1% din CT. Principalele obiective de eficacitate secundare au fost evaluarea SFB la pacienţii cu boală în stadiile II – IIIA şi expresie PD-L1 pe suprafaţa a ≥ 50% din CT şi supravieţuirea generală (SG) în rândul populaţiei ITT.

La momentul efectuării analizei intermediare a SFB, studiul a întrunit criteriul de eficacitate principal. În cadrul analizei pentru pacienţii cu boală în stadiile II – IIIA şi expresie PD-L1 pe suprafaţa a ≥ 50% din CT (n=209), fără mutații EGFR sau mutații conformaționale ALK s-a observat o îmbunătăţire a SFB în braţul de tratament cu atezolizumab comparativ cu braţul tratat cu TSO. Rezultatele au fost consistente la momentul efectuării analizei finale a SFB, cu perioada mediană de monitorizare de 65 de luni.

Principalele rezultate cu privire la eficacitatea SFB și SG pentru populaţia cu boală în stadiile II – IIIA şi expresie PD-L1 pe ≥ 50% din CT, fără mutații EGFR sau mutații conformaționale ALK sunt prezentate rezumativ în Tabelul 7. Curba Kaplan-Meier pentru SFB este prezentată în Figura 3.

**Tabelul 7. Rezumatul rezultatelor privind eficacitatea la populaţia de pacienţi cu boală în stadiile II-IIIA şi expresie PD-L1 pe ≥ 50% din CT (IMpower010), fără mutații EGFR sau mutații conformaționale ALK**

| **Criteriu de evaluare a eficacităţii** | **Braţul A**  (atezolizumab) | **Braţul B**  (Tratamentul de susţinere optim) | |
| --- | --- | --- | --- |
| ***SFB evaluată de investigator\**** | n=106 | n=103 | |
| Nr. de evenimente (%) | 34 (32,1%) | 55 (53,4%) | |
| Durata mediană a SFB (luni) | NE | 42,9 | |
| IÎ 95% | (NE) | (32,0, NE) | |
| Raport de risc stratificatǂ (IÎ 95%) | 0,52 (0,33, 0,80) | | |
| ***SG\**** | n=106 | | n=103 |
| Nr. de evenimente (%) | 22 (20,8%) | | 41 (39,8%) |
| Durata mediană a SFB (luni) | NE | | 87,1 |
| IÎ 95% | (NE) | | (72,0, NE) |
| Raport de risc stratificatǂ (IÎ 95%) | 0,47 (0,28, 0,80) | | |

SFB = supravieţuirea fără boală; IÎ = interval de încredere; NE = nu se poate estima

\* Analiza actualizată a SFB și SG la data limită pentru colectarea datelor din studiu de 26 ianuarie 2024

ǂ Stratificată în funcţie de stadiul bolii, sex și încadrarea histologică.

**Figura 3: Curba Kaplan-Meier pentru supravieţuirea fără boală la populaţia cu tumori în stadiile II - IIIA ce exprimă PD-L1 pe ≥ 50% din CT (IMpower010) fără mutații EGFR sau mutații conformaționale ALK**

****

Îmbunătăţirea SFB observată în braţul cu atezolizumab comparativ cu TSO a fost demonstrată în mod consecvent în majoritatea subgrupurilor prespecificate din cadrul populaţiei cu boală în stadiile

II **–** IIIA şi expresie PD-L1 pe ≥ 50% din CT, fără mutații EGFR sau mutații conformaționale ALK, inclusiv la pacienţii cu NSCLC fără celule scuamoase (RR nestratificat de 0,40, IÎ 95%: 0,23, 0,70; SFB mediană NE comparativ cu 36,8 luni) şi NSCLC cu celule scuamoase (RR nestratificat de 0,67,

IÎ 95%: 0,34, 1,32; SFB mediană nu poate fi estimată).

*Tratamentul de linia întâi al NSCLC avansat*

*IMpower150 (GO29436): Studiu de fază III randomizat la pacienți cu NSCLC fără celule scuamoase, metastazat, netratați anterior cu chimioterapie, care a evaluat administrarea în asociere cu paclitaxel și carboplatină, împreună cu sau fără bevacizumab*

A fost efectuat un studiu de fază III, randomizat, deschis, multicentric, internațional, IMpower150 pentru evaluarea eficacității și siguranței administrării atezolizumab în asociere cu paclitaxel și carboplatină, împreună cu sau fără bevacizumab, la pacienți cu NSCLC fără celule scuamoase, metastazat, care nu fuseseră anterior tratați cu chimioterapie.

Au fost excluși din studiu pacienții cu antecedente de boli autoimune, administrare a unui vaccin cu virus viu atenuat în ultimele 28 zile anterior randomizării, administrare de medicamente imunostimulatoare sistemice în ultimele 4 săptămâni sau de imunosupresoare sistemice în ultimele 2 săptămâni înainte de randomizare, metastaze cerebrale active sau netratate, infiltrare tumorală clară a vaselor toracice mari sau leziuni pulmonare cavitare clare, evidențiate pe radiografii. Evaluările tumorale au fost efectuate la interval de 6 săptămâni în primele 48 de săptămâni, după prima zi a ciclului 1 și la interval de 9 săptămâni după aceea. Au fost evaluate specimene de țesut tumoral pentru a testa expresia PD-L1 pe celulele tumorale (CT) și pe celulele imune infiltrante ale tumorii (CI), iar rezultatele au fost utilizate pentru definirea subgrupurilor de expresie PD-L1 în vederea analizelor prezentate mai jos.

În total, au fost înrolați 1202 pacienți, care au fost randomizaţi (1:1:1) pentru a li se administra una dintre schemele de tratament descrise în Tabelul 8. Randomizarea a fost stratificată în funcție de sex, prezența metastazelor hepatice și statusul expresiei PD-L1 la nivelul CT şi CI.

**Tabelul 8: Schemele de tratament intravenos (IMpower150)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Schemă de**  **tratament** | **Inducţie**  **(patru sau șase cicluri de 21 de zile)** | **Întreținere**  **(cicluri de 21 de zile)** |
| A | atezolizumaba (1200 mg) + paclitaxel (200 mg/m2)b,c + carboplatinăc (ASC 6) | atezolizumaba (1200 mg) |
| B | atezolizumaba (1200 mg) + bevacizumabd (15 mg/kg gc) + paclitaxel (200 mg/m2)b,c + carboplatinăc (ASC 6) | atezolizumaba (1200 mg)  + bevacizumabd (15 mg/kg gc) |
| C | bevacizumabd (15 mg/kg gc) + paclitaxel (200 mg/m2)b,c + carboplatinăc (ASC 6) | bevacizumabd (15 mg/kg gc) |

a Atezolizumab se administrează până la pierderea beneficiului clinic, conform evaluării efectuate de investigator

b Doza inițială de paclitaxel pentru pacienții de rasă/etnie asiatică a fost de 175 mg/m2 din cauza nivelului general crescut de toxicități hematologice la pacienții din ţările asiatice, comparativ cu cei din ţările non-asiatice.

c Paclitaxelul și carboplatina se administrează până la finalizarea a 4 sau 6 cicluri, sau până la progresia bolii, apariția toxicității inacceptabile, oricare dintre aceste evenimente survine primul.

d Bevacizumab se administrează până la progresia bolii sau apariția toxicității inacceptabile.

Caracteristicile demografice şi caracteristicile bolii la momentul inițial ale populației de studiu au fost bine echilibrate între brațele de tratament. Vârsta mediană a fost de 63 de ani (interval: 31 până la 90) și 60% dintre pacienți au fost bărbați. Majoritatea pacienților au fost caucazieni (82%). Aproximativ 10% dintre pacienți au avut mutație cunoscută EGFR, 4% au avut mutații conformaționale ALK cunoscute, 14% au avut metastaze hepatice la momentul inițial și majoritatea pacienților erau fumători sau foști fumători (80%). Scorul de performanță ECOG la momentul inițial a fost 0 (43%) sau 1 (57%). O proporţie de 51% dintre pacienţi prezentau tumori cu nivel de expresie PD-L1 ≥ 1% pe CT sau ≥ 1% pe CI şi 49% pacienţi aveau tumori cu nivel de expresie PD-L1 < 1% pe CT şi < 1% pe CI.

La momentul realizării analizei finale privind SFP, pacienții fuseseră urmăriți pe o perioadă mediană de 15,3 luni. Populaţia ITT, incluzând pacienții cu mutații EGFR sau mutații conformaționale ALK care ar fi trebuit să fie tratați anterior cu inhibitori de tirozin-kinază, a demonstrat o îmbunătățire semnificativă clinic a SFP în brațul B comparativ cu brațul A (RR de 0,61, IÎ 95%: 0,52, 0,72; SFP mediană de 8,3 luni versus 6,8 luni).

La momentul realizării analizei intermediare privind SG, pacienții fuseseră urmăriți o perioadă mediană de 19,7 luni. Rezultatele esențiale ale acestei analize, precum şi cele ale analizei datelor actualizate privind SFP la nivelul populaţiei ITT sunt rezumate în Tabelele 9 şi 10. Curba Kaplan-Meier pentru SG în populația ITT este prezentată în Figura 4. Figura 5 prezintă succint rezultatele cu privire la SG din populația ITT și subgrupurile de expresie PD-L1. În Figurile 6 și 7 sunt prezentate,

de asemenea, rezultatele actualizate privind SFP.

**Tabelul 9: Rezumatul datelor actualizate privind eficacitatea la nivelul populaţiei ITT (IMpower150)**

| **Criteriul de evaluare a eficacității** | **Brațul A**  **(Atezolizumab + Paclitaxel + Carboplatină)** | **Brațul B**  **(Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatină)** | | | **Brațul C**  **(Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatină)** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Criterii secundare#** |  |  | | |  |
| ***SFP evaluată de investigator (RECIST v1.1)\**** | n = 402 | n = 400 | | | n = 400 |
| Nr. de evenimente (%) | 330 (82,1%) | 291 (72,8%) | | | 355 (88,8%) |
| Durata mediană a SFP (luni) | 6,7 | 8,4 | | | 6,8 |
| IÎ 95% | (5,7, 6,9) | (8,0, 9,9) | | | (6,0, 7,0) |
| Raport de risc stratificat‡^ (IÎ 95%)  Valoare p1,2 | 0,91 (0,78, 1,06)  0,2194 | | 0,59 (0,50, 0,69)  < 0,0001 | --- | |
| SFP la 12 luni (%) | 24 | 38 | | | 20 |
| ***Analiza intermediară a SG\**** | n = 402 | n = 400 | | | n = 400 |
| Nr. de decese (%)  Timp median până la evenimente (luni)  IÎ 95% | 206 (51,2%)  19,5  (16,3, 21,3) | 192 (48,0%)  19,8  (17,4, 24,2) | | | 230 (57,5%)  14,9  (13,4, 17,1) |
| Raport de risc stratificat‡^ (IÎ 95%)  Valoare p1,2 | 0,85 (0,71, 1,03)  0,0983 | 0,76 (0,63, 0,93)  0,006 | | | --- |
| SG la 6 luni (%) | 84 | 85 | | | 81 |
| SG la 12 luni (%) | 66 | 68 | | | 61 |
| ***Cel mai bun răspuns total, conform evaluării investigatorului3\* (RECIST 1.1)*** | n = 401 | n = 397 | | | n = 393 |
| Număr de pacienți cu răspuns (%) | 163 (40,6%) | 224 (56,4%) | | | 158 (40,2%) |
| IÎ 95% | (35,8, 45,6) | (51,4, 61,4) | | | (35,3, 45,2) |
| Nr. de pacienți cu răspuns complet (%) | 8 (2,0%) | 11 (2,8%) | | | 3 (0,8%) |
| Nr. de pacienți cu răspuns parțial (%) | 155 (38,7%) | 213 (53,7%) | | | 155 (39,4%) |
| ***DR evaluată de investigator\* (RECIST v1.1)*** | n = 163 | n = 224 | | | n = 158 |
| Valoarea mediană în luni | 8,3 | 11,5 | | | 6,0 |
| IÎ 95% | (7,1, 11,8) | (8,9, 15,7) | | | (5,5, 6,9) |

# Criteriile principale privind eficacitatea au fost SFP şi SG şi au fost analizate la nivelul populaţiei ITT de tip sălbatic (TS), de exemplu excluzând pacienţii cu mutaţii EGFR sau rearanjări ALK.

1 Pe baza testului log-rank stratificat

2 Trebuie menţionat cu titlu informativ; la nivelul populaţiei ITT comparaţiile dintre braţele B şi C, precum şi între braţele A şi C, nu au fost testate formal conform ordinii ierarhice din analiza prespecificată

3 Cel mai bun răspuns total pentru răspunsul complet și răspunsul parțial

‡Stratificat în funcție de sex, prezența metastazelor hepatice și expresia PD-L1 în CT și CI

^ Braţul C este grupul de comparaţie pentru toate raporturile de risc

\* Analiza actualizată a SFP şi analiza intermediară a SG la data limită pentru colectarea datelor din studiu de 22 ianuarie 2018

SFP=supraviețuirea fără progresie; RECIST= Criteriile pentru evaluarea răspunsului în tumorile solide v1.1

IÎ=interval de încredere; DR=durata răspunsului; SG=supraviețuirea generală

**Tabelul 10: Rezumatul datelor actualizate privind eficacitatea pentru braţul A comparativ cu braţul B la nivelul populaţiei ITT (IMpower150)**

| **Criteriul de evaluare a eficacităţii** | **Braţul A**  **(Atezolizumab + Paclitaxel + Carboplatină)** | **Braţul B**  **(Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatină)** |
| --- | --- | --- |
| ***SFP evaluată de către investigator (RECIST v1.1)\**** | n = 402 | n = 400 |
| Număr de evenimente (%) | 330 (82,1%) | 291 (72,8%) |
| Durata mediană a SFP (luni) | 6,7 | 8,4 |
| IÎ 95% | (5,7, 6,9) | (8,0, 9,9) |
| Raport de risc stratificat ‡^(IÎ 95%)  Valoare p1,2 | 0,67 (0,57, 0,79)  < 0,0001 | |
| ***Analiza intermediară a SG\**** | n = 402 | n = 400 |
| Număr de decese (%)  Timp median până la evenimente (luni)  IÎ 95% | 206 (51,2%)  19,5  (16,3, 21,3) | 192 (48,0%)  19,8  (17,4, 24,2) |
| Raport de risc stratificat‡^ (IÎ 95%)  Valoare p1,2 | 0,90 (0,74, 1,10)  0,3000 | |

1 Pe baza testului test log-rank stratificat

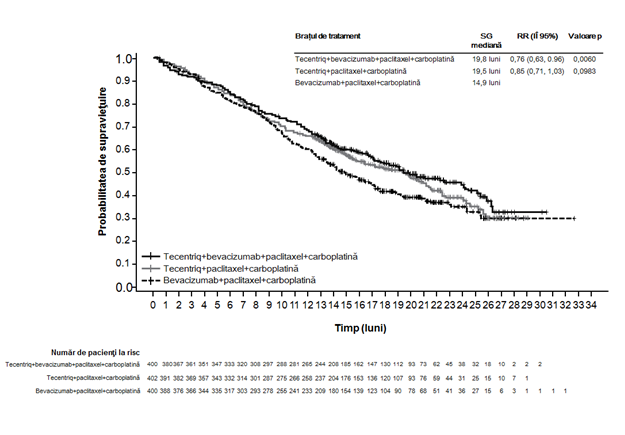
2 Trebuie menţionat cu titlu informativ că, la nivelul populaţiei ITT, comparaţiile dintre braţele A şi B nu au fost incluse în ierarhia analizei prespecificate

‡ Stratificare în funcţie de sex, prezenţa metastazelor hepatice şi nivelul expresiei PD-L1 pe CT şi CI

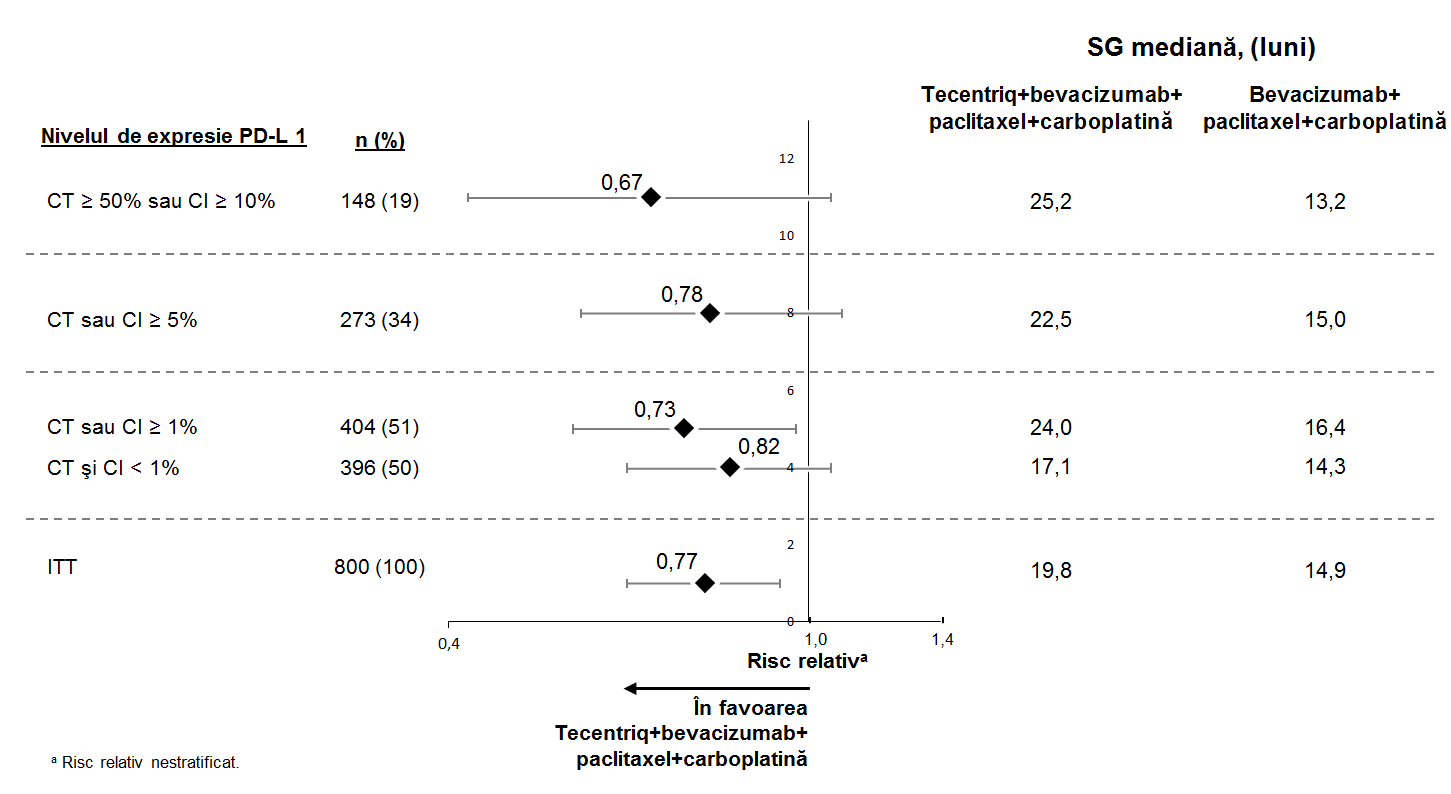
\* Analiza actualizată a SFP şi analiza intermediară a SG la data limită pentru colectarea datelor din studiu de 22 ianuarie 2018

^ Braţul A este grupul de comparaţie pentru toate raporturile de risc

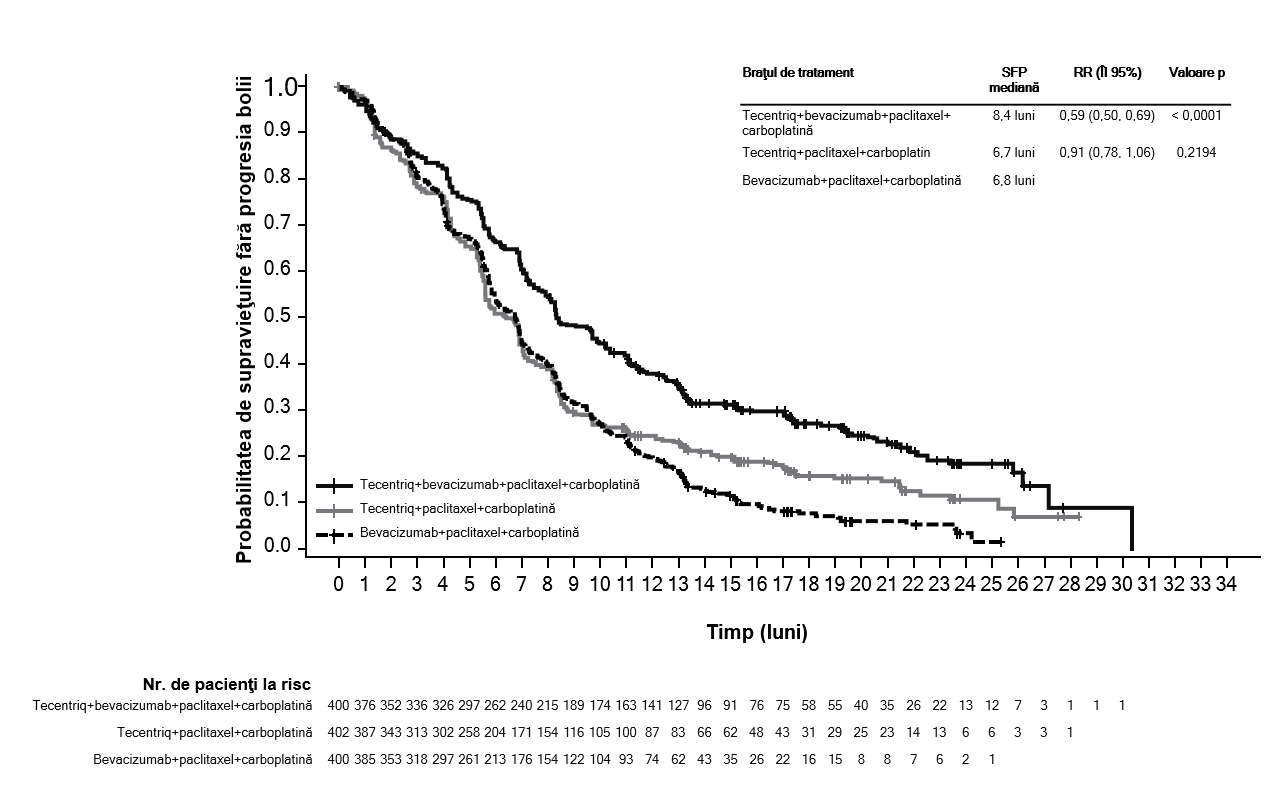
**Figura 4: Curba Kaplan-Meier pentru supraviețuirea generală la nivelul populaţiei ITT (IMpower150)**

****

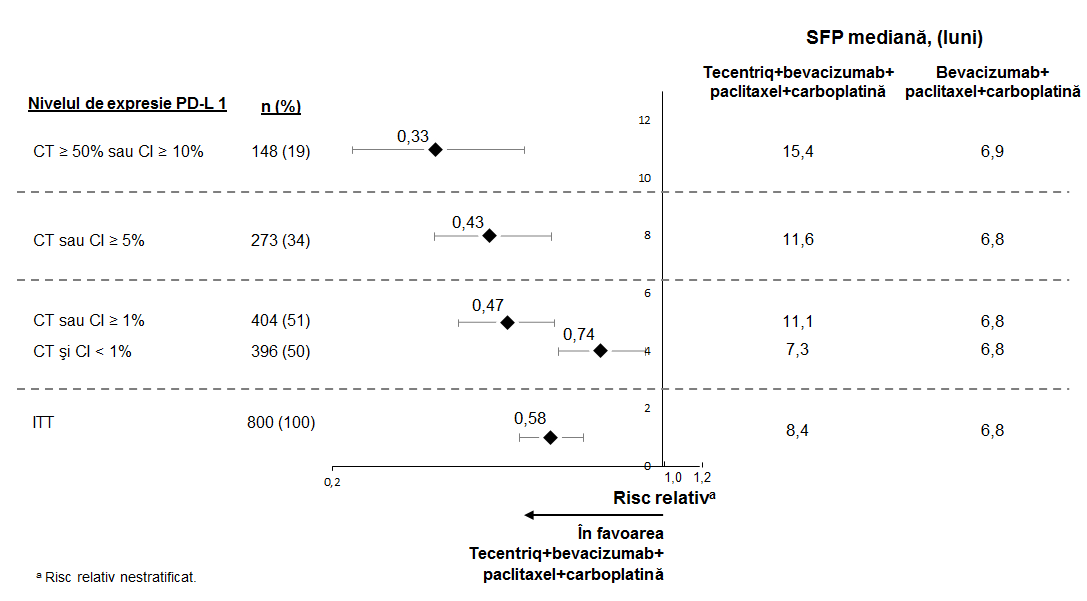
**Figura 5: Diagrama supraviețuirii generale în funcție de expresia PD-L1, în Brațul B comparativ cu brațul C din populația ITT (IMpower150)**



**Figura 6: Curba Kaplan-Meier pentru SFP la nivelul populaţiei ITT (IMpower150)**



**Figura 7: Diagrama supraviețuirii fără progresia bolii în funcție de expresia PD-L1, în brațul B comparativ cu brațul C din populația ITT (IMpower150)**



În braţul B comparativ cu braţul C, analizele prespecificate pe subgrupuri din cadrul analizei intermediare a SG au evidențiat o îmbunătăţire a SG pentru pacienții cu mutații EGFR sau mutații conformaționale ALK (raport de risc [RR] de 0,54, IÎ 95%: 0,29; 1,03; SG mediană nu a fost atinsă versus 17,5 luni) și metastaze hepatice (RR de 0,52, IÎ 95%: 0,33; 0,82; SG mediană 13,3 versus 9,4 luni). Au fost evidențiate, de asemenea, îmbunătățiri ale SFP la pacienții cu mutații EGFR sau mutații conformaționale ALK (RR de 0,55, IÎ 95%: 0,35; 0,87; SFP mediană 10,0 versus 6,1 luni) și metastaze hepatice (RR de 0,41, IÎ 95%: 0,26; 0,62; SFP mediană 8,2 versus 5,4 luni). Rezultatele SG au fost similare în cazul subgrupurilor de pacienţi cu vârste < 65 ani şi, respectiv **≥** 65 ani. Datele pentru pacienţii cu vârsta ≥ 75 ani sunt insuficiente pentru a permite formularea unor concluzii la această populaţie de pacienţi. Nu s-a planificat o testare statistică formală pentru niciuna dintre analizele de subgrup.

*IMpower130 (GO29537):* *Studiu de fază III randomizat la pacienți cu NSCLC fără celule scuamoase, metastazat, netratați anterior cu chimioterapie, care a evaluat administrarea în asociere cu nab‑paclitaxel și carboplatină*

A fost efectuat un studiu de fază III, randomizat, deschis, GO29537 (IMpower130) pentru evaluarea eficacității și siguranței administrării atezolizumab în asociere cu nab-paclitaxel și carboplatină, la pacienți cu NSCLC fără celule scuamoase, metastazat, care nu fuseseră anterior tratați cu chimioterapie. Pacienții cu mutații EGFR sau mutații conformaționale ALK ar fi trebuit tratați anterior cu inhibitori de tirozin-kinază.

Pacienții au fost stadializați conform American Joint Committee on Cancer (AJCC) ediția a 7-a. Au fost excluși din studiu pacienții având antecedente de boli autoimune, administrare a unui vaccin cu virus viu atenuat în ultimele 28 zile anterior randomizării, administrare de medicamente imunostimulatoare în ultimele 4 săptămâni sau de medicamente imunosupresoare sistemice în ultimele 2 săptămâni înainte de randomizare, și metastaze cerebrale active sau netratate. Pacienții tratați anterior cu agoniști ai CD137 sau cu terapii pentru blocarea punctelor de control imun (anticorpi terapeutici anti-PD-1 și anti‑PD‑L1) nu au fost eligibili. Cu toate acestea, pacienții tratați anterior anti-CTLA-4 au putut fi înrolați, cu condiția ca ultima doză să fi fost administrată cu cel puțin 6 săptămâni anterior randomizării, și să nu fi avut în antecedente evenimente adverse severe mediate-imun la anti-CTLA-4 (NCI CTCAE gradele 3 și 4). Evaluările tumorale au fost efectuate la interval de 6 săptămâni în primele 48 de săptămâni după Ciclul 1 și la interval de 9 săptămâni după aceea. Au fost evaluate

specimene de țesut tumoral pentru a testa expresia PD-L1 pe celulele tumorale (CT) și pe celulele imune infiltrante ale tumorii (CI), iar rezultatele au fost utilizate pentru definirea subgrupurilor de expresie PD-L1 în vederea analizelor prezentate mai jos.

Pacienții, inclusiv cei cu mutații EGFR sau mutații conformaționale ALK, au fost înrolați și randomizaţi în raport de 2:1 pentru a li se administra una dintre schemele de tratament descrise în Tabelul 11. Randomizarea a fost stratificată în funcție de sex, prezența metastazelor hepatice și statusul expresiei PD-L1 la nivelul CT şi CI. Pacienții cărora li s-a administrat schema de tratament B au putut trece la administrarea de atezolizumab în monoterapie în urma progresiei bolii.

**Tabelul 11: Schemele de tratament intravenos (IMpower130)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Schemă de tratament** | **Inducţie**  **(patru sau șase cicluri de 21 de zile)** | **Întreținere**  **(cicluri de 21 de zile)** |
| A | Atezolizumab (1200 mg)a + nab-paclitaxel (100 mg/m2)b,c + carboplatină (ASC 6)c | Atezolizumab (1200 mg)a |
| B | Nab-paclitaxel (100 mg/m2)b,c + carboplatină (ASC 6)c | Cel mai bun tratament de susținere sau pemetrexed |

a Atezolizumab se administrează până la pierderea beneficiului clinic, conform evaluării efectuate de investigator

b Nab-paclitaxel se administrează în zilele 1, 8 și 15 ale fiecărui ciclu

c Nab-paclitaxel și carboplatina se administrează până la finalizarea a 4-6 cicluri, sau până la progresia bolii sau apariția toxicității inacceptabile, oricare dintre aceste evenimente survine primul

Caracteristicile demografice și caracteristicile bolii la momentul inițial ale populației de studiu, definită ca populație ITT-TS (n=679) au fost bine echilibrate între brațele de tratament. Vârsta mediană a fost de 64 de ani (interval: 18 până la 86). Majoritatea pacienților au fost bărbați (59%) şi caucazieni (90%). 14,7% dintre pacienți prezentau metastaze hepatice la momentul inițial, și cei mai mulți pacienți erau fumători sau foști fumători (90%). Majoritatea pacienților aveau un scor de performanță ECOG 1 (59%) și tumori cu nivel de expresie PD-L1 <1% (aproximativ 52%) la momentul inițial. Din cei 107 de pacienți din brațul B care au avut un status de răspuns pentru boala stabilă, răspuns parţial sau răspuns complet după terapia de inducție, 40 au fost trecuţi pe terapie de întreținere cu pemetrexed.

Analiza primară a fost realizată la toți pacienții, excluzându-i pe cei cu mutații EGFR sau mutații conformaționale ALK, definiți ca populație ITT-TS (n=679). Pacienții au avut o durată mediană a urmăririi privind supraviețuirea de 18,6 luni și au prezentat SG și SFP îmbunătățite cu atezolizumab, nab-paclitaxel și carboplatină comparativ cu grupul de control. Rezultatele esențiale sunt rezumate în Tabelul 12, iar curbele Kaplan‑Meier pentru SG și SFP sunt prezentate în Figurile 8 și 10. Rezultatele exploratorii ale SG și SFP în funcție de expresia PD-L1, sunt prezentate în Figurile 9 și 11. Pacienții cu metastaze hepatice nu au prezentat SFP sau SG îmbunătățite în urma administrării de atezolizumab, nab-paclitaxel și carboplatină, comparativ cu administrarea de nab-paclitaxel și carboplatină (RR 0,93, IÎ 95%: 0,59, 1,47 pentru SFP, respectiv RR 1,04, IÎ 95%: 0,63, 1,72 pentru SG).

La 59% dintre pacienții din brațul tratat cu nab-paclitaxel și carboplatină li s-a administrat orice tip de imunoterapie oncologică după progresia bolii, care include atezolizumab ca tratament cross-over (41% dintre toți pacienții), comparativ cu 7,3% dintre pacienții din brațul tratat cu atezolizumab, nab‑paclitaxel și carboplatină.

Într-o analiză exploratorie cu o perioadă de urmărire mai lungă (timp median: 24,1 luni), SG mediană pentru ambele brațe a rămas neschimbată, comparativ cu analiza primară, cu RR = 0,82 (IÎ 95%: 0,67, 1,01).

**Tabelul 12: Rezumatul datelor privind eficacitatea din analiza populațională primară în studiul IMpower130 (populaţia ITT-TS)**

| **Criterii de evaluare a eficacității** | **Brațul A**  **Atezolizumab + nab‑paclitaxel + carboplatină** | **Brațul B**  **Nab‑paclitaxel + carboplatină** |
| --- | --- | --- |
| **Criterii co-principale** |  |  |
| ***SG*** | n=451 | n=228 |
| Număr de decese (%) | 226 (50,1%) | 131 (57,5%) |
| Timp median până la evenimente (luni) | 18,6 | 13,9 |
| IÎ 95% | (16,0, 21,2) | (12,0, 18,7) |
| Raport de risc stratificat‡ (IÎ 95%) | 0,79 (0,64, 0,98) | |
| valoare p | 0,033 | |
| SG la 12 luni (%) | 63 | 56 |
| ***SFP evaluată de către investigator (RECIST v1.1***) | n=451 | n=228 |
| Număr de evenimente (%) | 347 (76,9%) | 198 (86,8%) |
| Durata mediană a SFP (luni) | 7,0 | 5,5 |
| IÎ 95% | (6,2, 7,3) | (4,4, 5,9) |
| Raport de risc stratificat‡ (IÎ 95%) | 0,64 (0,54, 0,77) | |
| valoare p | < 0,0001 | |
| SFP la 12 luni (%) | 29% | 14% |
| **Alte criterii** |  |  |
| ***RRO evaluată de către investigator (RECIST v1.1)^*** | n=447 | n=226 |
| Număr de pacienți cu răspuns (%) | 220 (49,2%) | 72 (31,9%) |
| IÎ 95% | (44,5, 54,0) | (25,8, 38,4) |
| Număr de pacienți cu răspuns complet (%) | 11 (2,5%) | 3 (1,3%) |
| Număr de pacienți cu răspuns parțial (%) | 209 (46,8%) | 69 (30,5%) |
| ***DR confirmată evaluată de investigator (RECIST 1.1)^*** | n=220 | n=72 |
| Valoarea mediană în luni | 8,4 | 6,1 |
| IÎ 95% | (6,9, 11,8) | (5,5, 7,9) |

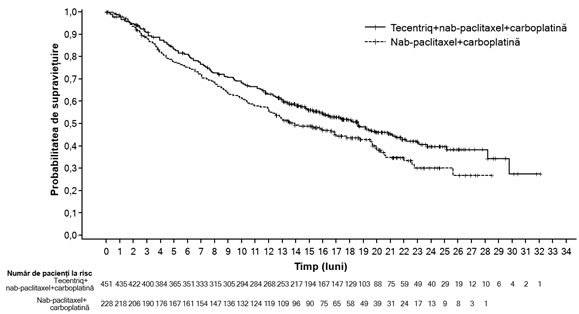
‡ Stratificat în funcție de sex și statusul expresiei PD-L1 la nivelul CT și CI

^ ROO și DR confirmate sunt criterii exploratorii

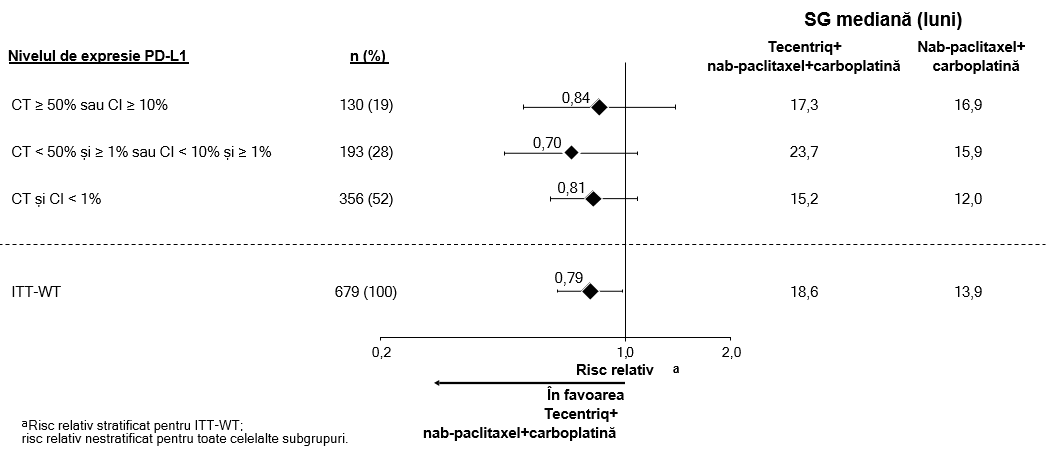
SFP=supraviețuire fără progresie; RECIST= Criteriile pentru evaluarea răspunsului în tumorile solide v1.1;

IÎ=interval de încredere; RRO=rata de răspuns obiectiv; DR=durata răspunsului; SG=supraviețuirea generală

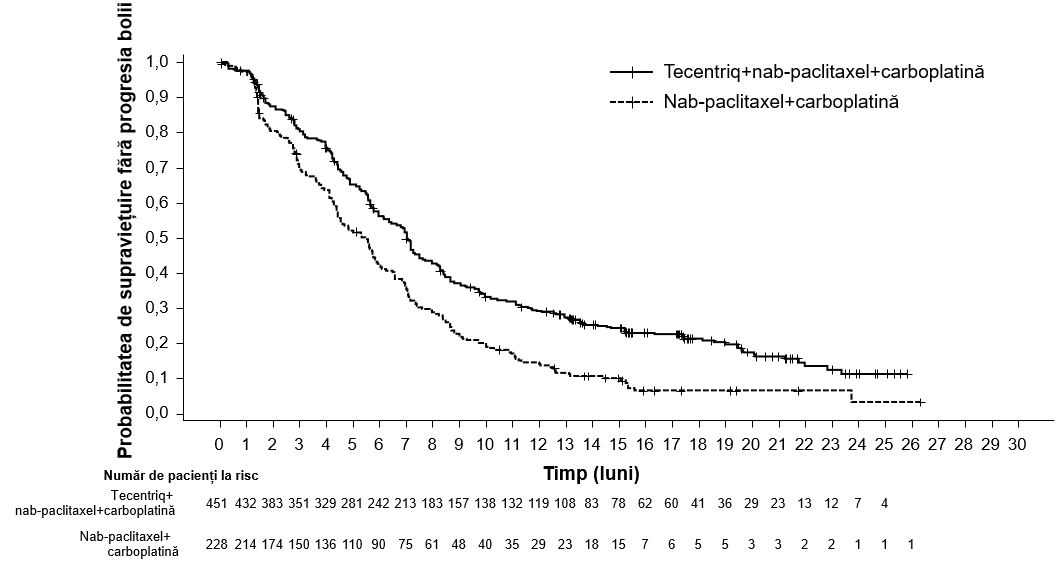
**Figura 8: Curbele Kaplan-Meier privind supraviețuirea generală (IMpower130)**



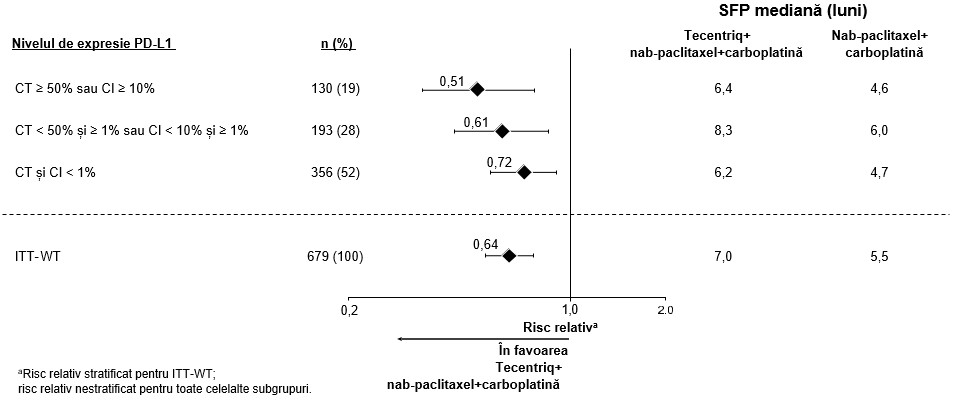
**Figura 9: Diagrama supraviețuirii generale în funcție de expresia PD-L1 (IMpower130)**



**Figura 10: Curbele Kaplan-Meier privind supraviețuirea fără progresia bolii (IMpower130)**



**Figura 11: Diagrama supraviețuirii fără progresia bolii în funcție de expresia PD-L1 (IMpower130)**



*IMpower 110 (GO29431): Studiu de fază III randomizat la pacienţi cu NSCLC metastazat, netratat anterior cu chimioterapie*

A fost efectuat un studiu de fază III, randomizat, deschis, multicentric, IMpower110, pentru evaluarea eficacităţii şi siguranţei atezolizumab la pacienţi cu NSCLC metastazat, netratat anterior cu chimioterapie. Pacienţii cu expresie PD-L1 ≥ 1% pe CT (coloraţie a ≥ 1% dintre celulele tumorale pentru PD-L1) sau ≥ 1% pe CI (celule imune care infiltrează tumora, colorate PD-L1 care acoperă ≥1% din aria tumorii) pe baza unui test VENTANA PD-L1 (SP142).

Au fost randomizaţi, în total, 572 de pacienţi în proporţie de 1:1 pentru a li se administra atezolizumab (braţul A) sau chimioterapie (braţul B). Atezolizumab a fost administrat în doză fixă de 1200 mg prin perfuzie intravenoasă, la interval de 3 săptămâni, până la pierderea beneficiului clinic, conform evaluării investigatorului sau până la apariţia toxicităţilor inacceptabile. Schemele de chimioterapie sunt descrise în Tabelul 13. Randomizarea a fost stratificată în funcție de sex, statusul de performanţă

ECOG, încadrarea histologică a tumorii și statusul expresiei PD-L1 pe CT şi CI.

**Tabelul 13: Schemele de tratament intravenos cu chimioterapie (IMpower110)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Schema de tratament** | **Inducţie**  **(patru sau şase cicluri de 21 de zile)** | **Întreţinere**  **(cicluri de 21 de zile)** |
| B (cancer fără celule scuamoase) | Cisplatinăa (75 mg/m²) + pemetrexeda (500 mg/m²) SAU carboplatinăa (ASC 6) + pemetrexeda (500 mg/m²) | Pemetrexedb,d (500 mg/m²) |
| B (cancer cu celule scuamoase) | Cisplatinăa (75 mg/m²) + gemcitabinăa,c (1250 mg/m2) SAU carboplatinăa (ASC 5) + gemcitabinăa,c (1000 mg/m2) | Cel mai bun tratament de susţinere |

a Cisplatina, carboplatina, pemetrexedul şi gemcitabina sunt administrate până la finalizarea a 4 sau 6 cicluri, până la progresia bolii sau până la apariţia toxicităţii inacceptabile

b Pementrexed se administrează ca tratament de întreţinere la interval de 21 de zile până la progresia bolii sau până la apariţia toxicităţii inacceptabile

c Gemcitabina se administrează în zilele 1 şi 8 ale fiecărui ciclu

d Nu a fost permisă trecerea de la braţul cu tratament de control (chimioterapie pe bază de săruri de platină) la braţul de tratament cu atezolizumab (braţul A)

Pacienţii au fost excluşi din studiu dacă aveau istoric de boli autoimune, administrare de vaccin cu virus viu sau atenuat în interval de 28 de zile anterior randomizării, administrare de agenţi imunostimulatori sistemici în ultimele 4 săptămâni sau de medicamente imunosupresoare sistemice în ultimele 2 săptămâni dinainte de randomizare, metastaze la nivel SNC active sau netratate. Evaluările tumorale au fost efectuate la interval de 6 săptămâni în primele 48 de săptămâni după ziua 1 a ciclului 1 şi ulterior la interval de 9 săptămâni.

Caracteristicile demografice şi caracteristicile bolii la momentul inițial la pacienţii cu expresie PD-L1 ≥1 % pe CT sau ≥1 % pe CI, care nu prezintă mutaţii la nivelul EGFR sau rearanjări ALK (n=554) au fost bine echilibrate între braţele de tratament. Vârsta mediană a fost de 64,5 ani (interval: 30 până la 87) și 70% dintre pacienți au fost bărbați. Majoritatea pacienților au fost caucazieni (84 %) şi asiatici (14%). Majoritatea pacienţilor erau fumători sau foști fumători (87%), iar statusul de performanţă ECOG al pacienţilor a fost 0 (36%) sau 1 (64%). În total, 69% dintre pacienţi aveau cancer fără celule scuamoase şi 31% dintre pacienţi aveau cancer scuamos. Caracteristicile demografice şi caracteristicile bolii la momentul inițial la pacienţii cu nivel înalt de expresie PD-L1 (PD-L1 ≥ 50 % pe CT sau ≥10% pe CI), care nu prezintă mutaţii la nivelul EGFR sau rearanjări ALK (n=205) au fost în general reprezentative pentru populaţia generală a studiului şi au fost bine echilibrate între braţele de tratament.

Criteriul de evaluare principal a fost supravieţuirea globală (SG). La momentul efectuării analizei intermediare a SG, pacienţii cu nivel înalt de expresie PD-L1 care nu prezentau mutaţii EGFR sau rearanjări ALK (n=205) şi care au fost randomizaţi la tratament cu atezolizumab (braţul A) au prezentat o îmbunătăţire semnificativă din punct de vedere statistic, comparativ cu cei trataţi cu chimioterapie (braţul B) (RR de 0,59, IÎ 95%: 0,40; 0,89; SG mediană de 20,2 luni comparativ cu 13,1 luni), cu o valoare p bidirecţională de 0,0106. Durata mediană de urmărire a supravieţuirii la pacienţi cu nivel înalt de expresie a PD-L1 a fost de 15,7 luni.

La o analiză exploratorie a SG cu o perioadă mai îndelungată de urmărire (mediana: 31,3 luni) pentru aceşti pacienţi, mediana SG pentru atezolizumab a rămas neschimbată, comparativ cu analiza intermediară a SG (20,2 luni) şi a fost de 14,7 luni pentru braţul de tratament cu chimioterapie (RR de 0,76, IÎ 95 %: 0,54, 1,09). Principalele rezultate ale analizei exploratorii sunt rezumate în Tabelul 14. Curbele Kaplan-Meier pentru SG şi SFP la pacienţii cu nivel înalt de expresie a PD-L1 sunt prezentate în Figurile 12 şi 13. La un procent mai mare dintre pacienţii din braţul de tratament cu atezolizumab (16/107, 15,0%), comparativ cu cei din braţul de tratament cu chimioterapie (10/98, 10,2%) a survenit decesul în primele 2,5 luni. Nu s-a putut identifica niciun factor de risc asoociat cu decesele premature.

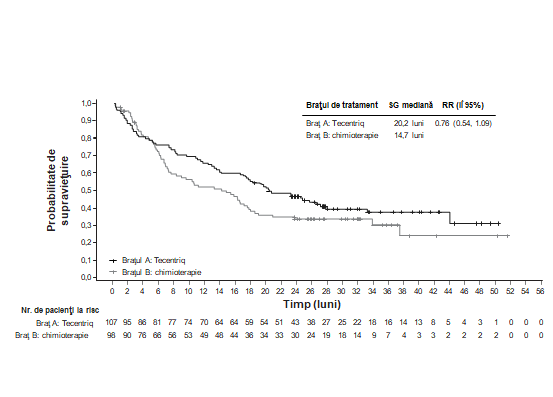
**Tabelul 14: Rezumatul datelor privind eficacitatea la pacienţi cu nivel înalt de expresie a PD-L1 ≥ 50% pe TC sau ≥ 10% pe CI (IMpower110)**

| **Criteriul de evaluare a eficacității** | **Braţul A**  (atezolizumab) | | **Braţul B**  (chimioterapie) |
| --- | --- | --- | --- |
| ***Criteriu principal*** |  | |  |
| ***Supravieţuirea globală*** | n = 107 | | n = 98 |
| Nr. de decese (%) | 64 (59,8%) | | 64 (65,3%) |
| Timp median până la evenimente (luni) | 20,2 | | 14,7 |
| IÎ 95% | (17,2, 27,9) | | (7,4, 17,7) |
| Raport de risc stratificat‡ (IÎ 95%) | 0,76 (0,54, 1,09) | | |
| SG la 12 luni (%) | 66,1 | | 52,3 |
| ***Criterii secundare*** |  | |  |
| ***SFP evaluată de investigator (RECIST v1.1****)* | n = 107 | | n = 98 |
| Nr. de evenimente (%) | 82 (76,6%) | | 87 (88,8%) |
| Durata mediană a SFP (luni) | 8,2 | | 5,0 |
| IÎ 95% | (6,8, 11,4) | | (4,2, 5,7) |
| Raport de risc stratificat‡ (IÎ 95%) | 0,59 (0,43, 0,81) | | |
| SFP la 12 luni (%) | 39,2 | 19,2 | |
| ***RRO evaluată de investigator (RECIST 1.1)*** | n = 107 | | n = 98 |
| Nr. de pacienţi cu răspuns (%) | 43 (40,2%) | | 28 (28,6%) |
| IÎ 95% | (30,8, 50,1) | | (19,9, 38,6) |
| Nr. de pacienţi cu răspuns complet (%) | 1 (0,9%) | | 2 (2,0%) |
| Nr. de pacienţi cu răspuns parţial (%) | 42 (39,3%) | | 26 (26,5%) |
| ***DR evaluată de investigator (RECIST 1.1)*** | n = 43 | | n = 28 |
| Valoarea mediană în luni | 38,9 | | 8,3 |
| IÎ 95% | (16,1, NE) | | (5,6, 11,0) |

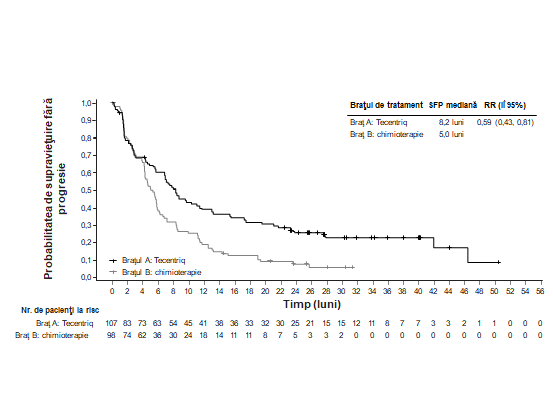
‡ Stratificat în funcţie de sex şi statusul de performanţă ECOG (0 vs. 1)

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

**Figura 12: Curba Kaplan-Meier pentru supravieţuirea globală la pacienţii cu nivel înalt de expresie PD-L1, de** **≥ 50% pe TC sau ≥ 10% pe CI (IMpower110)**

****

**Figura 13: Curba Kaplan-Meier pentru supravieţuirea fără progresia bolii la pacienţi cu nivel înalt de expresie a PD-L1, de** **≥ 50% peTC sau ≥ 10% pe CI (IMpower110)**

**Îmbunătăţirea SG observată în braţul de tratament cu atezolizumab, comparativ cu braţul de tratament cu chimioterapie a fost consecvent prezentă la toate subgrupurile de pacienţi cu nivel înalt de expresie a PD-L1, inclusiv la pacienţii cu NSCLC non-scuamos (raport de risc [RR] de 0,62, IÎ 95%: 0,40, 0,96; SG mediană de 20,2 luni, comparativ cu SG 10,5 luni) şi cu NSCLC scuamos (RR de 0,56, IÎ 95%: 0,23, 1,37; SG mediană nu a fost atinsă, comparativ cu SG 15,3 luni). Datele pentru pacienţii cu vârsta ≥ 75 ani şi pacienţii care nu au fost niciodată fumători sunt prea limitate pentru formularea unor concluzii în cazul acestor grupuri.

*Studiul IPSOS (MO29872): Studiu clinic de fază III randomizat la pacienţi cu NSCLC* *metastazat sau local avansat nerezecabil, netratat anterior, care nu sunt consideraţi eligibili pentru chimioterapia cu săruri de platină*

Un studiu clinic controlat de fază III, deschis, randomizat, MO29872 (IPSOS), a fost efectuat pentru a evalua eficacitatea şi siguranţa atezolizumab, comparativ cu schema chimioterapică cu un singur agent (vinorelbină sau gemcitabină, la alegerea investigatorului) la pacienți netratați anterior, cu NSCLC avansat sau recurent (stadiul IIIB [conform AJCC ediția a 7-a] care nu sunt receptivi la tratamentul multimodal) sau metastazat (stadiul IV), care nu au fost considerați eligibili pentru chimioterapia cu săruri de platină.

Următoarele criterii de selecție definesc pacienții nu au fost considerați eligibili pentru chimioterapia cu săruri de platină, care sunt incluși în indicația terapeutică: pacienți cu vârsta > 80 de ani sau cu un status de performanță (SP) ECOG de 3 sau pacienți cu un SP 2 ECOG în asociere cu comorbidități relevante sau de vârstă înaintată (≥ 70 de ani) în asociere cu comorbidități relevante. Comorbiditățile relevante sunt legate de tulburări cardiace, tulburări ale sistemului nervos, tulburări psihice, tulburări vasculare, tulburări renale, tulburări metabolice și de nutriție sau tulburări pulmonare care contraindică tratamentul cu terapie pe bază de săruri de platină, conform evaluării medicului curant.

Studiul a exclus pacienții cu vârsta mai mică de 70 de ani care prezentau un SP ECOG de 0 sau 1; pacienții cu metastaze la nivelul SNC active sau netratate; administrarea vaccinului viu, atenuat, cu 4 săptămâni anterior randomizării; administrarea medicamentelor imunostimulatoare sistemice sau imunosupresoare sistemice cu 4 săptămâni anterior randomizării. Pacienții cu mutații EGFR sau rearanjamente ALK au fost, de asemenea, excluși din studiu. Pacienții au fost eligibili indiferent de statusul PD-L1 tumoral.

Pacienții au fost randomizați în raport de 2:1 pentru a li se administra fie atezolizumab (Brațul A), fie chimioterapie (Brațul B). Atezolizumab a fost administrat în doză fixă de 1 200 mg prin perfuzie intravenoasă la interval de 3 săptămâni. Schemele de chimioterapie sunt descrise în Tabelul 15. Tratamentul a fost administrat până la progresia bolii utilizând criteriile RECIST v1.1 sau toxicitatea inacceptabilă. Randomizarea a fost stratificată în funcție de histologie (scuamos/non-scuamos), expresia PD-L1 (statutul PD-L1 IHC măsurat prin testul VENTANA PD-L1 (SP142): TC3 sau IC3 versus TC0/1/2 și IC0/1/2, versus necunoscut) și metastaze cerebrale (da/nu).

**Tabelul 15: Schemele de tratament (IPSOS)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Schemă de tratament** | |  |
| A | Atezolizumab 1 200 mg prin perfuzie intravenoasă în ziua 1 a fiecărui ciclu de 21 de zile. | |
| B | Vinorelbină: perfuzie intravenoasă în doză de 25-30 mg/m2 sau administrare orală în doză de 60-80 mg/m2 în zilele 1 şi 8 ale fiecărui ciclu de 21 de zile sau în zilele 1, 8 și 15 ale fiecărui ciclu de 28 de zile sau administrare săptămânală sau  Gemcitabină: perfuzie intravenoasă în doză de 1 000-1 250 mg/m2 în zilele 1 şi 8 ale fiecărui ciclu de 21 de zile sau sau în zilele 1, 8 și 15 ale fiecărui ciclu de 28 de zile. | |

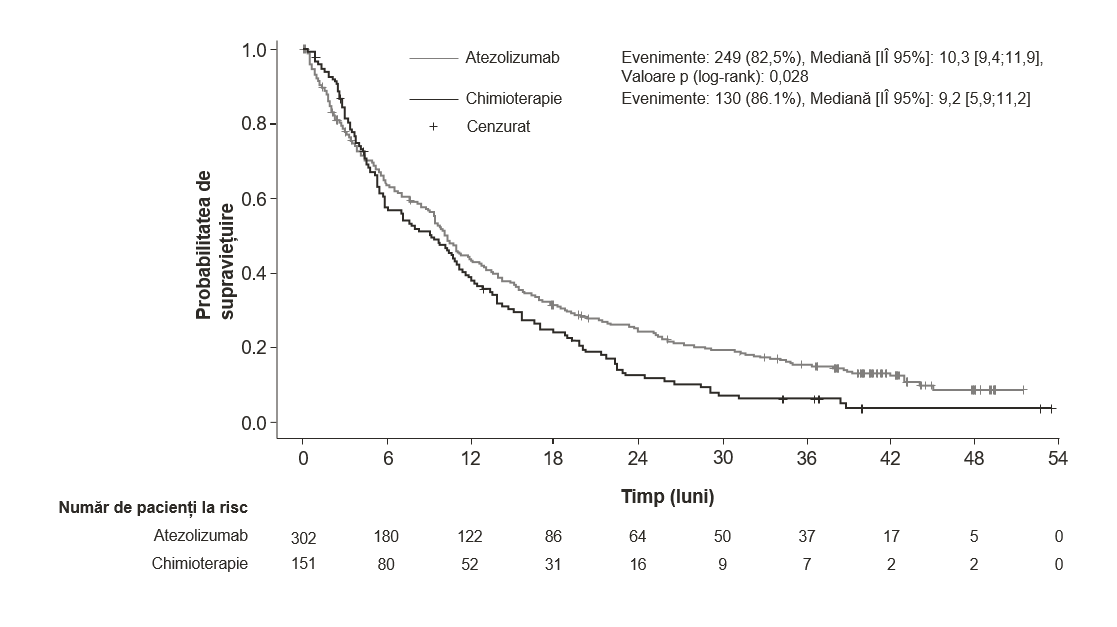
În total, 453 de pacienți au fost înrolați în studiu (populația ITT). Populația a cuprins predominant pacienții albi (65,8%) și bărbați (72,4%). Vârsta mediană a pacienților a fost de 75 de ani și 72,8% dintre pacienți aveau vârsta de 70 de ani sau peste. Proporția pacienților cu SP ECOG de 0, 1, 2 și 3 a fost de 1,5%, 15%, 75,9% și, respectiv, 7,5%. În general, 13,7% dintre pacienți aveau boală în stadiul IIIB care nu era adecvată pentru tratamentul multimodal și 86,3% aveau boală în stadiul IV. Procentul de pacienți care au avut tumori cu expresie PD-L1 TC < 1%, 1-49% și ≥ 50%, așa cum a fost măsurat prin testul VENTANA PD-L1 (SP263) a fost de 46,8%, 28,7% și, respectiv, 16,6%, în timp ce 7,9% dintre pacienți au avut o stare necunoscută a expresiei PD-L1.

Criteriul final de evaluare primar al studiului a fost supraviețuirea generală (SG). La momentul analizei finale a SG, perioada mediană de monitorizare a fost de 41,0 luni. Rezultatele privind eficacitatea sunt prezentate în Tabelul 16 și Figura 14.

**Tabelul 16: Rezumatul datelor actualizate privind eficacitatea pentru pacienții cu NSCLC, care nu sunt consideraţi eligibili pentru chimioterapia cu săruri de platină (IPSOS)**

| **Criteriu de evaluare a eficacităţii** | **Atezolizumab**  **(n = 302)** | **Chimioterapie**  **(n = 151)** | |
| --- | --- | --- | --- |
| ***Criterii primare*** | | | |
| ***SG*** | | | |
| Nr. de evenimente (%) | 249 (82,5%) | 130 (86,1%) | |
| Timp median până la evenimente (luni) (IÎ 95%) | 10,3 (9,4, 11,9) | 9,2 (5,9, 11,2) | |
| Raport de risc stratificat (IÎ 95%) ǂ | 0.,78 (0,63, 0,97) | | |
| Valoare p (testul Log-rank stratificat) | p = 0,028 | | |
| ***Criterii secundare*** | | | |
| ***SFP evaluată de investigator (RECIST 1.1)*** | | | |
| Nr. de evenimente (%) | 276 (91,4%) | | 138 (91,4%) |
| Durata mediană a SFP (luni) (IÎ 95%) | 4,2 (3,7, 5,5) | | 4,0 (2,9, 5,4) |
| Raport de risc stratificat (IÎ 95%) ǂ | 0,87 (0,70, 1,07) | | |
| ***RRO (RECIST 1.1)*** |  | |  |
| Nr. confirmat de pacienți cu răspuns (%) | 51 (16,9%) | | 12 (7,9%) |
| ***DR (RECIST 1.1)*** |  | |  |
| Valoarea mediană în luni (IÎ 95%) | 14,0 (8,1, 20,3) | | 7,8 (4,8, 9,7) |
| IÎ = interval de încredere; DR = durata răspunsului; RRO = rata de răspuns obiectiv; SG = supraviețuirea generală; SFP = supraviețuirea fără progresie; RECIST= Criteriile pentru evaluarea răspunsului în tumorile solide v1.1.  ǂ Raport de risc estimat și IÎ 95% obținute pe baza modelului Cox cu grupul de tratament ca și covariabilă. Pentru analiza stratificată, au fost adăugate ca factori de stratificare, subtipul histologic, statutul PD-L1 IHC și metastazele cerebrale (da/nu). | | | |

**Figura 14: Curba Kaplan-Meier pentru supraviețuirea generală la pacienții cu NSCLC, care nu sunt consideraţi eligibili pentru tratamentul cu săruri de platină (IPSOS)**

****

*Tratamentul de linia a doua al NSCLC*

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

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

În total, au fost înrolaţi 1225 pacienţi şi în conformitate cu planul de analiză, primii 850 pacienţi randomizaţi au fost incluşi în analiza de eficacitate primară. Randomizarea a fost stratificată în funcţie de statusul expresiei PD‑L1 la nivelul CI, de numărul schemelor anterioare de chimioterapie şi de profilul histologic. Pacienţii au fost randomizaţi (1:1) pentru a li se administra atezolizumab sau docetaxel.

Atezolizumab a fost administrat în doză fixă de 1200 mg prin perfuzie intravenoasă la interval de 3 săptămâni. Nu a fost permisă reducerea dozei. Pacienţii au fost trataţi până la pierderea beneficiului clinic, aşa cum a fost evaluat de către investigator. Docetaxel a fost administrat în doză de 75 mg/m2 prin perfuzie intravenoasă în ziua 1 a fiecărui ciclu de 3 săptămâni, până la progresia bolii. Pentru toţi pacienţii trataţi, durata mediană a tratamentului a fost de 2,1 luni pentru pacienţii din braţul tratat cu docetaxel şi de 3,4 luni pentru cei din braţul tratat cu atezolizumab.

Caracteristicile demografice şi caracteristicile bolii la momentul iniţial al analizei populaţionale primare au fost bine echilibrate între braţele de tratament. Vârsta mediană a fost de 64 ani (interval: 33 până la 85) şi 61% dintre pacienţi au fost bărbaţi. Majoritatea pacienţilor au fost caucazieni (70%). Aproximativ trei sferturi dintre pacienţi au avut histologie cu aspect non-scuamos (74%), 10% au avut mutaţie cunoscută EGFR, 0,2% au avut mutaţii conformaţionale ALK cunoscute, 10% au avut metastaze SNC la momentul iniţial şi majoritatea pacienţilor erau fumători sau foşti fumători (82%). Scorul de performanţă ECOG la momentul iniţial a fost 0 (37%) sau 1 (63%). În total, 75% dintre pacienţi au fost trataţi anterior cu o singură schemă terapeutică pe bază de săruri de platină.

Criteriul principal de evaluare a eficacităţii a fost SG. Rezultatele principale ale acestui studiu cu o durată mediană de urmărire a supravieţuirii de 21 luni sunt prezentate rezumativ în Tabelul 17. Curbele Kaplan-Meier pentru SG în populaţia ITT sunt prezentate în Figura 15. Figura 16 rezumă rezultatele SG în subgrupurile ITT şi PD-L1, demonstrând beneficiul de SG cu atezolizumab în toate subgrupurile, incluzându-le pe cele cu expresie PD-L1 < 1% la nivelul CT şi CI.

**Tabelul 17: Rezumatul datelor privind eficacitatea din analiza populaţională primară (toţi pacienţii eligibili netestaţi)\* (OAK)**

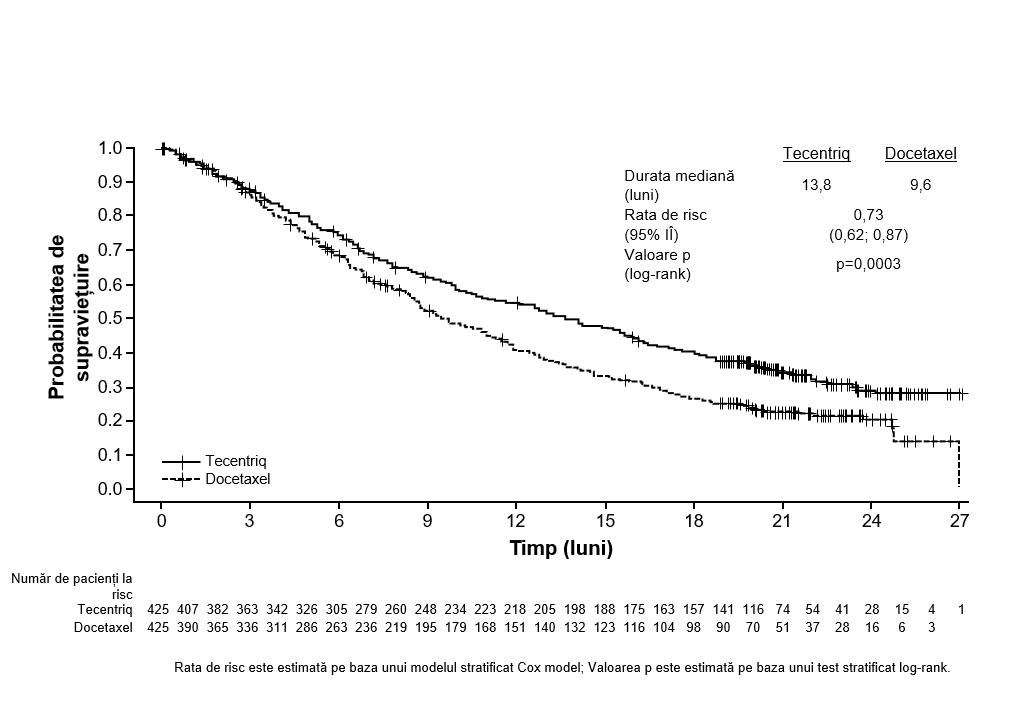
| **Criteriul de evaluare a eficacităţii** | | **Atezolizumab**  **(n = 425)** | **Docetaxel**  **(n = 425)** |
| --- | --- | --- | --- |
| ***Criteriul principal de evaluare a eficacităţii*** | | |  |
| ***SG*** | |  |  |
| Număr de decese (%) | | 271 (64%) | 298 (70%) |
| Timp median până la evenimente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

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

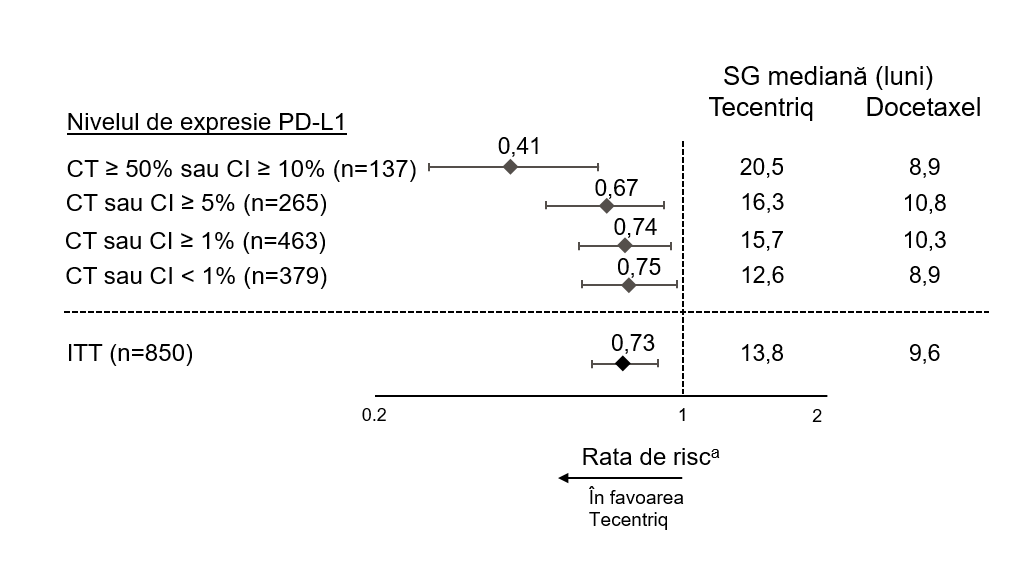
\*Populaţia vizată de analiza primară constând din primii 850 pacienţi randomizaţi   
ǂStratificat în funcţie de expresia PD-L1 în celule imunitare infiltrante ale tumorii, numărul de regimuri anterioare de chimioterapie şi histologie

\*\* Pe baza testului log-rank stratificat

\*\*\* Pe baza estimărilor Kaplan Meier

**Figura 15: Curba Kaplan-Meier pentru supravieţuirea generală în populaţia vizată de analiza primară (toţi pacienții eligibili netestaţi) (OAK)**

**Figura 16: Diagrama supravieţuirii generale în funcţie de expresia PD-L1 la nivelul populaţiei vizate de analiza primară (OAK)**



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

A fost observată o îmbunătăţire a SG cu atezolizumab, comparativ cu docetaxel, atât la pacienţii cu NSCLC non-scuamos (raport de risc [RR] de 0,73, IÎ 95%: 0,60; 0,89; SG mediană de 15,6 comparativ cu 11,2 luni pentru atezolizumab şi, respectiv, docetaxel), cât şi la pacienţii cu NSCLC

scuamos (RR de 0,73, IÎ 95%: 0,54; 0,98; SG mediană de 8,9 comparativ cu 7,7 luni pentru

atezolizumab şi, respectiv, docetaxel). Îmbunătăţirea observată a SG a fost demonstrată în mod consecvent în subgrupurile de pacienţi, incluzând pacienţii cu metastaze cerebrale la momentul iniţial (RR de 0,54, IÎ 95%: 0,31; 0,94; SG mediană de 20,1 luni pentru atezolizumab, comparativ cu 11,9 luni pentru docetaxel) şi pacienţi care nu au fost niciodată fumători (RR de 0,71, IÎ 95%: 0,47; 1,08; SG mediană de 16,3 vs. 12,6 luni pentru atezolizumab şi, respectiv, docetaxel). Cu toate acestea, pacienţii cu mutaţii EGFR nu au prezentat îmbunătăţiri ale SG cu atezolizumab, comparativ cu docetaxel (RR de 1,24, IÎ 95%: 0,71; 2,18; SG mediană de 10,5 comparativ cu 16,2 luni pentru atezolizumab şi, respectiv, docetaxel).

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

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

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

*Neoplasmul bronho-pulmonar cu celule mici*

*IMpower133 (GO30081): studiu de fază I/III randomizat, de evaluare a asocierii cu carboplatină şi etopozidă la pacienţi cu SCLC în stadiu extensiv, netrataţi anterior cu chimioterapie*

A fost derulat un studiu de fază I/III, randomizat, multicentric, dublu-orb, controlat cu placebo, IMpower133, pentru evaluarea eficacităţii şi siguranţei atezolizumab în asociere cu carboplatină şi etopozidă la pacienţi cu ES-SCLC, netrataţi anterior cu chimioterapie.

Pacienţii au fost excluşi din studiu dacă prezentau metastaze active sau netratate la nivelul SNC; boli autoimune în antecedente; li se efectuaseră vaccinuri vii atenuate în ultimele 4 săptămâni înainte de randomizare; li se administraseră medicamente imunosupresoare sistemice în interval de 1 săptămână înainte de randomizare. Evaluările tumorale au fost efectuate la intervale de 6 săptămâni în primele 48 de săptămâni după ziua 1 a ciclului 1 şi ulterior la intervale de 9 săptămâni. În cazul pacienţilor care au îndeplinit criteriile stabilite şi care au fost de acord să fie trataţi după progresia bolii, evaluările tumorale au fost efectuate la intervale de 6 săptămâni până la întreruperea tratamentului.

Au fost înrolaţi, în total, 403 pacienţi, care au fost randomizaţi (1:1) pentru a primi una dintre schemele de tratament prezentate în Tabelul 18. Randomizarea a fost stratificată în funcţie de sex, statusul de performanţă ECOG şi prezenţa metastazelor cerebrale.

**Tabelul 18: Schema de tratament intravenos (IMpower133)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Schemă de tratament** | **Inducţie**  **(patru cicluri de 21 de zile)** | **Întreținere**  **(cicluri de 21 de zile)** |
| A | atezolizumab (1200 mg)a + carboplatină (ASC 5)b + etopozidă (100 mg/m2)b,c | atezolizumab (1200 mg)a |
| B | placebo + carboplatină (ASC 5)b + etopozidă (100 mg/m2)b,c | placebo |

a Atezolizumab a fost administrat până la pierderea beneficiului clinic, conform evaluării efectuate de investigator

b Carboplatina şi etopozida au fost administrate până la finalizarea a 4 cicluri, sau până la progresia bolii sau apariția toxicității inacceptabile, oricare dintre aceste evenimente survine primul

c Etopozida a fost administrată în ziua 1, 2 şi 3 a fiecărui ciclu.

Caracteristicile demografice şi caracteristicile bolii la momentul inițial ale populaţiei de studiu au fost bine echilibrate între braţele de tratament. Vârsta mediană a fost de 64 de ani (interval: 26 până la 90 ani), 10% dintre pacienţi având vârsta ≥75 ani. Majoritatea pacienţilor erau bărbaţi (65%), de rasă caucaziană (80%) şi 9% prezentau metastaze cerebrale şi cei mai mulţi dintre pacienţi erau sau fuseseră fumători (97%). Scorul de performanţă ECOG iniţial a fost 0 (35%) sau 1 (65%).

La momentul efectuării analizei primare, pacienţii fuseseră monitorizaţi din punct de vedere al supravieţuirii pe o perioadă mediană de 13,9 luni. A fost observată o îmbunătăţire semnificativ statistică a SG în cazul tratamentului cu atezolizumab în asociere cu carboplatină şi etopozidă, comparativ cu braţul de control (RR de 0,70, IÎ 95%: 0,54, 0,91; SG mediană de 12,3 luni versus 10,3 luni). Într-o analiză exploratorie a SG cu perioadă de monitorizare mai lungă (durata mediană: 22,9 luni), SG mediană pentru ambele braţe de tratament a rămas nemodificată, comparativ cu analiza interimară a SG primară. Rezultatele SFP, RRO şi DR din analiza primară, precum şi rezultatele analizei finale exploratorie a SG sunt rezumate în Tabelul 19. Curbele Kaplan-Meier pentru SG şi SFP sunt prezentate în Figurile 17 şi 18. Datele provenite de la pacienţi cu metastaze cerebrale sunt prea limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienţi.

**Tabelul 19: Rezumatul datelor privind eficacitatea (IMpower133)**

| **Criteriile principale de evaluare a eficacității** | **Brațul A**  (Atezolizumab + carboplatină + etopozidă) | **Brațul B**  (Placebo + carboplatină + etopozidă) |
| --- | --- | --- |
| ***Criterii primare*** |  |  |
| ***Analiza SG\**** | n = 201 | n = 202 |
| Nr. de decese (%)  Timp median până la evenimente (luni)  IÎ 95% | 142 (70,6%)  12,3  (10,8, 15,8) | 160 (79,2%)  10,3  (9,3, 11,3) |
| Raport de risc stratificat‡ (IÎ 95%)  Valoare p | 0,76 (0,60, 0,95)  0,0154\*\*\* | |
| SG la 12 luni (%) | 51,9 | 39,0 |
| ***SFP evaluată de investigator (RECIST v1.1)\*\**** | n = 201 | n = 202 |
| Nr. de evenimente (%)  Durata mediană a SFP (luni)  IÎ 95% | 171 (85,1%)  5,2  (4,4, 5,6) | 189 (93,6%)  4,3  (4,2, 4,5) |
| Raport de risc stratificat‡ (IÎ 95%)  Valoare p  SFP la 6 luni (%)  SFP la 12 luni (%) | 0,77 (0,62, 0,96)  0,0170 | |
| 30,9 | 22,4 |
| 12,6 | 5,4 |
| ***Alte criterii*** | | |
| ***RRO evaluat de către investigator (RECIST v1.1)\*\*^*** | n = 201 | n = 202 |
| Număr de pacienți cu răspuns (%) | 121 (60,2%) | 130 (64,4%) |
| IÎ 95% | (53,1, 67,0) | (57,3, 71,0) |
| Nr. de pacienți cu răspuns complet (%) | 5 (2,5%) | 2 (1,0%) |
| Nr. de pacienți cu răspuns parțial (%) | 116 (57,7%) | 128 (63,4%) |
| ***DR evaluată de către investigator (RECIST v1.1)\*\*^*** | n = 121 | n = 130 |
| Valoarea mediană în luni | 4,2 | 3,9 |
| IÎ 95% | (4,1, 4,5) | (3,1, 4,2) |

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

‡ Stratificaţi în funcţie de sex și scorul de performanţă ECOG

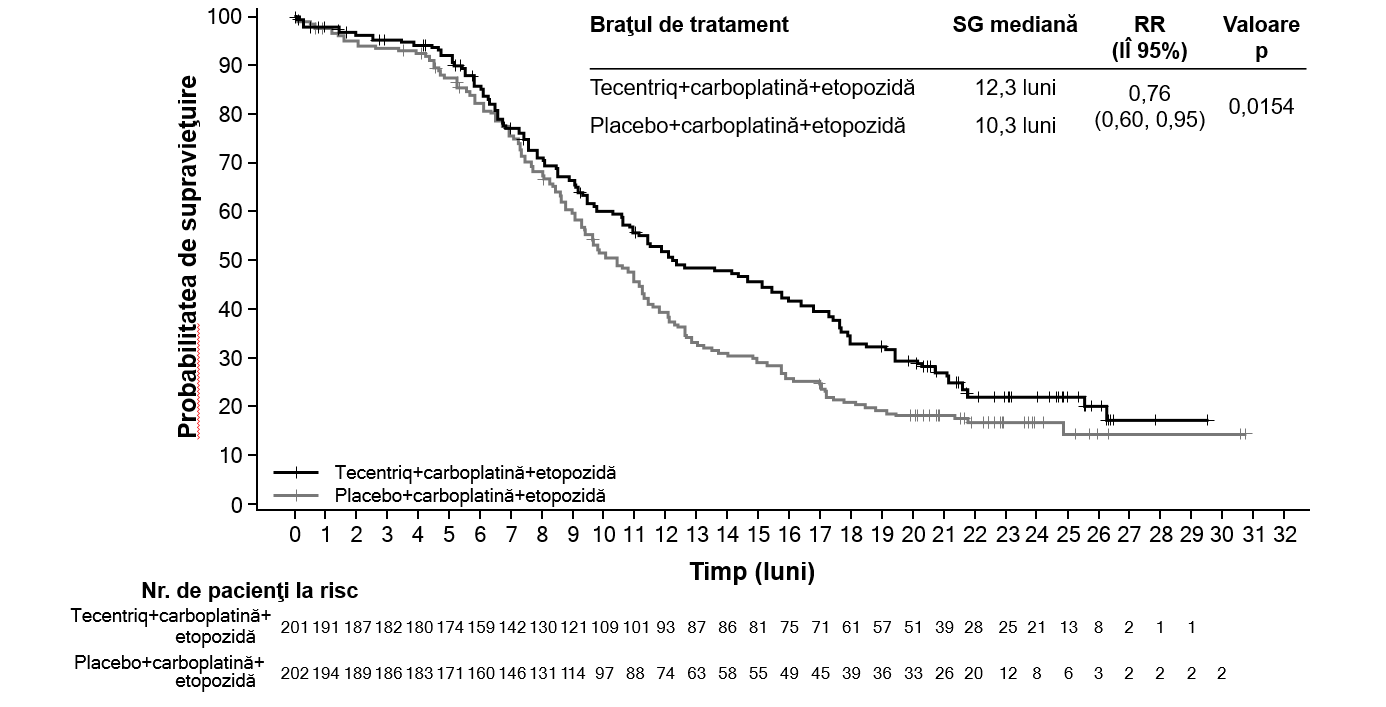
\* SG exploratorie finală la data limită pentru colectarea datelor din studiu de 24 Ianuarie 2019

\*\* Analiza SFP, RRO şi DR la data limită pentru colectarea datelor din studiu de 24 Aprilie 2018

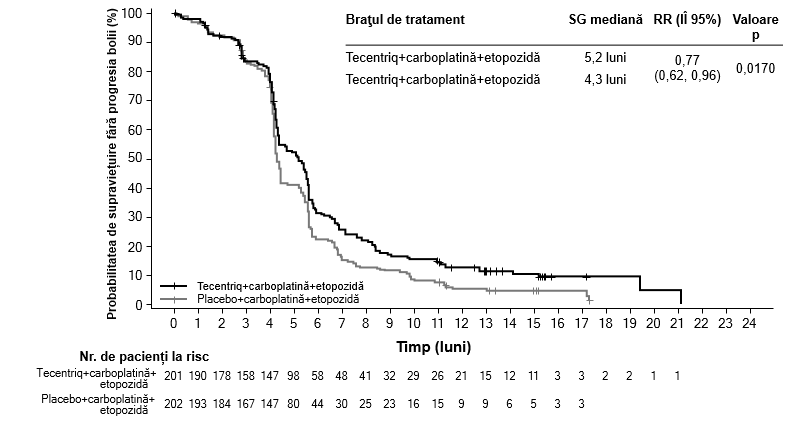
\*\*\* Doar pentru scopuri descriptive

^ RRO și DR confirmate sunt criterii exploratorii

**Figura 17: Curba Kaplan-Meier privind supravieţuirea generală (IMpower133)**



**Figura 18: Curba Kaplan-Meier privind supravieţuirea fără progresia bolii (IMpower133)**



*Cancer mamar triplu negativ*

*IMpassion130 (WO29522): Studiu de fază III randomizat la pacienți cu TNBC local avansat sau metastazat netratați anterior pentru boala metastatică*

Un studiu clinic de fază III, dublu-orb, cu două brațe, multicentric, internațional, randomizat, controlat cu placebo, IMpassion130, a fost efectuat pentru a evalua eficacitatea și siguranța atezolizumab în asociere cu nab-paclitaxel, la pacienții cu TNBC nerezecabil, local avansat sau metastazat, care nu au primit anterior chimioterapie pentru boala metastatică. Pacienții au trebuit să fie eligibili pentru administrarea de taxan în monoterapie (de exemplu, absența progresiei clinice rapide, a metastazelor viscerale care pun viața în pericol, sau necesitatea controlului rapid al simptomelor și/sau bolii) și au

fost excluși dacă primiseră anterior chimioterapie neoadjuvantă sau adjuvantă în ultimele 12 luni, dacă

aveau boli autoimune în antecedente; dacă li s-a administrat un vaccin viu atenuat în ultimele 4 săptămâni dinaintea randomizării, dacă li s-au administrat imunostimulatoare sistemice în ultimele 4 săptămâni sau medicamente imunosupresoare sistemice în ultimele 2 săptămâni dinaintea randomizării; sau dacă aveau metastaze cerebrale netratate, simptomatice sau dependente de corticosteroizi. Evaluările tumorale au fost efectuate la fiecare 8 săptămâni (± 1 săptămână) în primele 12 luni după Ciclul 1, ziua 1 și la fiecare 12 săptămâni (± 1 săptămână) după aceea.

În total, au fost înrolați 902 pacienți, stratificați în funcție de prezența metastazelor hepatice, de tratamentul anterior cu taxan și de statusul expresiei PD-L1 la nivelul celulelor imune care infiltrează tumora (CI) (celule imune care infiltrează tumora [CI] colorate cu PD-L1 <1% din aria tumorală comparativ cu ≥1% din aria tumorală) evaluat cu Testul VENTANA PD-L1 (SP142).

Pacienții au fost randomizați pentru a li se administra fie atezolizumab 840 mg, fie placebo prin perfuzii intravenoase în zilele 1 și 15 ale fiecărui ciclu de 28 zile, plus nab-paclitaxel (100 mg/m2) prin perfuzie intravenoasă în zilele 1, 8 și 15 ale fiecărui ciclu de 28 zile. Pacienții au primit tratamentul până la progresia bolii evidențiată pe radiografii conform RECIST v1.1, sau până la apariția toxicității inacceptabile. Numărul median al ciclurilor de tratament a fost de 7 pentru atezolizumab şi de 6 pentru nab-paclitaxel, în fiecare braţ de tratament.

Caracteristicile demografice și caracteristicile bolii la momentul inițial ale populației de studiu au fost bine echilibrate între brațele de tratament. Majoritatea pacienților au fost femei (99,6%), 67,5% au fost caucazieni și 17,8% asiatici. Vârsta mediană a fost de 55 de ani (interval: 20 până la 86). Scorul de performanță ECOG la momentul inițial a fost 0 (58,4%) sau 1 (41,3%). În total, 41% din pacienții înrolați prezentau un nivel de expresie PD-L1 ≥ 1%, 27% aveau metastaze hepatice și 7% metastaze cerebrale asimptomatice la momentul inițial. Aproximativ jumătate din pacienți primiseră tratament (neo)adjuvant cu taxan (51%) sau antraciclină (54%). Caracteristicile demografice și caracteristicile tumorii la momentul inițial ale pacienților cu un nivel de expresie PD-L1 ≥ 1% au fost în general reprezentative pentru populația mai largă de studiu.

Criteriile coprincipale de evaluare a eficacității au fost supraviețuirea fără progresia bolii (SFP) evaluată de investigator în cadrul populației ITT și la pacienții cu un nivel de expresie PD-L1 ≥ 1%. Criteriile secundare de evaluare a eficacității au fost rata de răspuns obiectiv (RRO) și durata răspunsului (DR) utilizând RECIST v1.1.

Rezultatele privind SFP, RRO și DR în cadrul IMpassion130 la pacienții cu un nivel de expresie PD‑L1 ≥ 1% la momentul analizei finale pentru SFP, cu o monitorizare mediană privind supraviețuirea de 13 luni sunt prezentate în Tabelul 20, iar curbele Kaplan-Meier privind SFP sunt prezentate în Figura 19. Pacienții cu un nivel de expresie PD‑L1 <1% nu au prezentat o SFP îmbunătățită când atezolizumab a fost administrat în asociere cu nab-paclitaxel (RR de 0,94, IÎ 95% 0,78, 1,13).

Analiza finală a SG a fost efectuată la pacienții cu un nivel de expresie PD‑L1 ≥ 1%, cu o monitorizare mediană de 19,12 luni. Rezultatele privind SG fiind prezentate în Tabelul 20, iar curba Kaplan-Meier în Figura 20. Pacienții cu un nivel de expresie PD‑L1 < 1% nu au prezentat o SG îmbunătățită când atezolizumab a fost administrat în asociere cu nab-paclitaxel (RR de 1,02, IÎ 95% 0,84, 1,24).

La pacienţii cu un nivel de expresie PD-L1 ≥ 1%, au fost realizate analize exploratorii ale subgrupului, explorând tratamentul anterior (neo)adjuvant, mutaţia BRCA1/2 şi metastazele cerebrale asimptomatice la momentul iniţial.

La pacienţii care au primit tratament anterior (neo)adjuvant (n=242), rata de risc pentru SFP primară (finală) a fost de 0,79 şi de 0,77 pentru SG finală, în timp ce la pacienţii care nu au primit tratament anterior (neo)adjuvant OS (n=127), rata de risc pentru SFP primară (finală) a fost de 0,44 şi de 0,54 pentru SG finală.

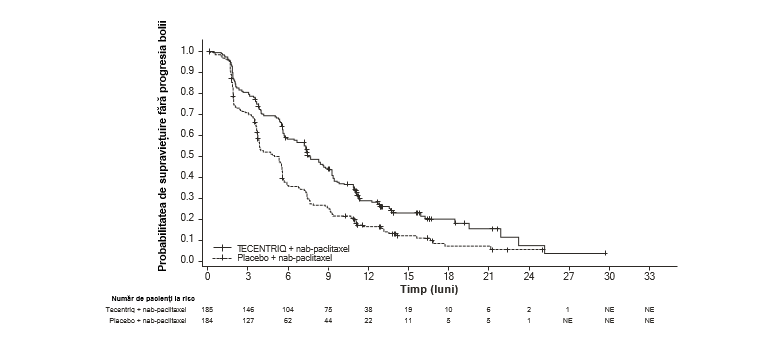
În studiul clinic IMpassion130, din cei 614 pacienţi testaţi, 89 (15%) prezintă mutaţii patogene BRCA1/2. Din subgrupul mutant PD-L1+/BRCA1/2, 19 pacienţi au primit atezolizumab plus nab-paclitaxel iar 26 pacienţi placebo plus nab-paclitaxel. Pe baza analizelor exploratorii şi a confirmării mărimii mici a eşantionului, prezenţa mutaţiei BRCA1/2 nu pare să afecteze beneficiul clinic al SFP pentru atezolizumab şi nab-paclitaxel.

Nu au existat dovezi ale eficacităţii la pacienţii cu metastazele cerebrale asimptomatice la momentul inițial, desi numărul pacienţilor trataţi a fost mic; SFP mediană a fost de 2,2 luni în braţul tratat cu atezolizumab plus nab-paclitaxel (n=15) comparativ cu 5,6 luni în braţul tratat cu placebo plus nab-paclitaxel arm (n=11) (RR 1,40; IÎ 95% 0,57, 3,44).

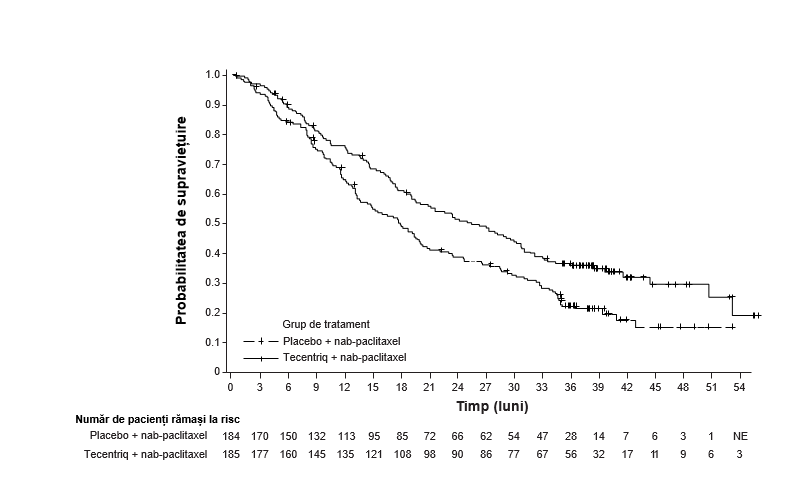
**Tabelul 20: Rezumatul privind eficacitatea la pacienții cu un nivel de expresie PD-L1 ≥1% (IMpassion130)**

| **Criterii cheie de evaluare a eficacității** | **Atezolizumab**  **+ nab-paclitaxel** | | **Placebo**  **+ nab-paclitaxel** | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| ***Criterii principale de evaluare a eficacității*** | n=185 | | n=184 | |
| **SFP evaluată de către investigator (RECIST v1.1) – Analiza primară3** | | | | |  |
| Număr de evenimente (%) | 138 (74,6%) | | 157 (85,3%) | |
| Durata mediană a SFP (luni) | 7,5 | | 5,0 | |
| IÎ 95% | (6,7, 9,2) | | (3,8, 5,6) | |
| Raport de risc stratificat‡ (IÎ 95%) | 0,62 (0,49, 0,78) | | | |
| valoarea p1 | <0,0001 | | | |
| SFP la 12 luni (%) | 29,1 | | 16,4 | |
| **SFP evaluată de către investigator (RECIST v1.1) – Analiza exploratorie actualizată4** | | | | |
| Număr de evenimente (%) | 149 (80,5%) | | 163 (88,6%) | |
| Durata mediană a SFP (luni) | 7,5 | | 5,3 | |
| IÎ 95% | (6,7, 9,2) | | (3,8, 5,6) | |
| Raport de risc stratificat‡ (IÎ 95%) | 0,63 (0,50-0,80) | | | |
| valoarea p1 | <0,0001 | | | |
| SFP la 12 luni (%) | 30,3 | | 17,3 | |
| **SG 1,2,5** |  | |  | |
| Număr de decese (%) | 120 (64,9%) | | 139 (75,5%) | |
| Timp median până la evenimente (luni) | 25,4 | | 17,9 | |
| IÎ 95% | (19,6, 30,7) | | (13,6, 20,3) | |
| Raport de risc stratificat‡ (IÎ 95%) | 0,67 (0,53, 0,86) | | | |
| ***Criterii secundare și exploratorii*** | | | | |
| **RRO evaluat de către investigator (RECIST 1.1)3** | | n=185 | | n=183 |
| Număr de pacienți cu răspuns (%) | | 109 (58,9%) | | 78 (42,6%) |
| IÎ 95% | | (51,5, 66,1) | | (35,4, 50,1) |
| Număr de pacienți cu răspuns complet (%) | | 19 (10,3%) | | 2 (1,1%) |
| Număr de pacienți cu răspuns parțial (%) | | 90 (48,6%) | | 76 (41,5%) |
| Număr de boli stabile | | 38 (20,5%) | | 49 (26,8%) |
| **DR evaluată de către investigator3** | | n=109 | | n=78 |
| Valoarea mediană în luni | | 8,5 | | 5,5 |
| ÎI 95% | | (7,3, 9,7) | | (3,7, 7,1) |
| 1. Pe baza testului stratificat log-rank. 2. Comparațiile SG între brațele de tratament la pacienții cu un nivel de expresie PD-L1 ≥1% nu au fost testate formal conform ordinii ierarhice din analiza prespecificată. 3. Per analiza finală pentru SFP, RRO, DR şi pentru prima analiză interimară a SG, la data limită pentru colectarea datelor din studiu de 17 Aprilie 2018 4. Per analiza exploratorie a SFP la data limită pentru colectarea datelor din studiu de 02 Ianuarie 2019 5. Per analiza finală a SG la data limită pentru colectarea datelor din studiu de 14 Aprilie 2020   ‡ Stratificat în funcție de prezența metastazelor hepatice și de tratamentul anterior cu taxan.  SFP=supraviețuirea fără progresie; RECIST=Criteriile pentru evaluarea răspunsului în tumorile solide v1.1; IÎ=interval de încredere; RRO=rata de răspuns obiectiv; DR=durata răspunsului; SG=supraviețuirea generală; NE=nu se poate estima | | | | |

**Figura 19: Curba Kaplan-Meier privind supraviețuirea fără progresie la pacienții cu un nivel de expresie PD-L1 ≥ 1% (IMpassion130)**



**Figura 20: Curba Kaplan-Meier privind supraviețuirea generală la pacienții cu un nivel de expresie PD-L1 ≥ 1% (IMpassion130)**



Timpul până la deteriorare (o scădere susţinută cu ≥ 10-puncte faţă de scorul iniţial) a pacientului cu starea raportată de sănătate generală/calitatea vieții asociată cu sănătatea (HRQoL), evaluate cu ajutorul EORTC QLQ-C30, a fost similar în fiecare grup de tratament, indicând faptul că, toţi pacienţii și-au menținut HRQoL iniţială pentru o durată de timp comparabilă.

*Carcinom hepatocelular*

*IMbrave150 (YO40245): Studiu randomizat de fază III la pacienții cu HCC nerezecabil care nu au primit tratament sistemic anterior, în asociere cu bevacizumab*

Un studiu clinic de fază III, randomizat, multicentric, internațional, deschis, IMbrave150, a fost efectuat pentru a evalua eficacitatea şi siguranţa atezolizumab în asociere cu bevacizumab, la pacienții cu HCC local avansat sau metastazat și/sau nerezecabil, care nu au primit tratament sistemic anterior. Un număr total de 501 pacienți au fost randomizați (2:1) pentru a primi fie atezolizumab (1200 mg) și 15 mg/kg gc bevacizumab la fiecare 3 săptămâni administrat în soluție perfuzabilă intravenoasă sau sorafenib 400 mg administrat oral de două ori pe zi. Randomizarea a fost stratificată în funcție de regiunea geografică, invazia macrovasculară și/sau răspândirea extrahepatică, α-fetoproteina inițială (AFP) și situația performanței ECOG. Pacienții din ambele brațe au primit tratament până la pierderea beneficiului clinic sau apariția toxicității inacceptabile. Pacienții pot întrerupe tratamentul fie cu atezolizumab, fie cu bevacizumab (de ex., din cauza evenimentelor adverse) și pot continua tratamentul cu un singur agent până la pierderea beneficiului clinic sau apariția toxicității inacceptabile asociate cu un singur agent.

Au fost înrolați în cadrul studiului adulți a căror boală nu se încadra în faza incipientă sau a progresat după terapii chirurgicale și/sau locoregionale, era de tip Child-Pugh A, ECOG 0/1 și care nu au primit tratament sistemic anterior. Sângerarea (inclusiv evenimentele fatale) este o reacție adversă cunoscută în cazul administrării tratamentului cu bevacizumab, iar sângerarea gastro-intestinală superioară reprezintă o complicație frecventă, care pune viața în pericol pacienților cu HCC. Astfel, pacienților li s-a solicitat să fie evaluați în ceea ce privește prezența varicelor în decurs de 6 luni înainte de tratament și au fost excluși dacă prezentau sângerare variceală în decurs de 6 luni înainte de tratament,

varice netratate sau tratate incomplet, cu sângerare sau cu risc ridicat de sângerare. Pentru pacienții cu hepatită B activă, s-a administrat obligatoriu ADN VHB <500 UI/mL în decurs de 28 de zile înainte de inițierea tratamentului de studiu și un tratament anti-VHB standard cu cel puțin 14 zile înainte de începerea studiului și pe durata studiului.

Pacienții au fost, de asemenea, excluși dacă au prezentat ascită moderată sau severă; antecedente de encefalopatie hepatică; HCC fibrolamelar cunoscut; HCC sarcomatoid, colangiocarcinom mixt și HCC; co-infecție activă a VHB și VHC; istoric de boală autoimună; administrarea unui vaccin viu atenuat în decurs de 4 săptămâni înainte de randomizare; administrarea de agenți imunostimulatori sistemici în decurs de 4 săptămâni sau medicamente imunosupresoare sistemice în decurs de 2 săptămâni înainte de randomizare; metastaze cerebrale netratate sau dependente de corticosteroizi. Evaluările tumorale au fost efectuate la fiecare 6 săptămâni în primele 54 de săptămâni după ciclul 1, ziua 1, apoi la fiecare 9 săptămâni după aceea.

Caracteristicile demografice și caracteristicile bolii la momentul inițial ale populației de studiu au fost bine echilibrate între brațele de tratament. Vârsta mediană a fost de 65 de ani (interval: 26 până la 88 de ani) și 83% dintre pacienţi au fost bărbați. Majoritatea pacienților erau asiatici (57%) și albi (35%). 40% provin din Asia (cu excepția Japoniei), în timp ce 60% provin din restul lumii. Aproximativ 75% dintre pacienți au prezentat invazie macrovasculară și/sau răspândire extrahepatică și 37% au avut o AFP inițială ≥ 400 ng/ml. Scorul de performanţă ECOG la momentul iniţial a fost 0 (62%) sau 1 (38%). Principalii factori de risc pentru dezvoltarea HCC au fost infecția cu virusul hepatitei B la 48% dintre pacienți, infecția cu virusul hepatitei C la 22% dintre pacienți și boala non-virală la 31% dintre pacienți. HCC a fost clasificat, conform Clinicii pentru tratarea cancerului hepatic din Barcelona (*Barcelona Clinic Liver Cancer - BCLC*) ca stadiu C la 82% dintre pacienți, stadiul B la 16% dintre pacienți și stadiul A la 3% dintre pacienți.

Obiectivele co-principale de eficacitate au fost SG și SFP-evaluare IRF, utilizând criteriile RECIST v1.1). La momentul analizei primare, pacienții aveau un timp mediu de urmărire a ratei de supraviețuire de 8,6 luni. Datele au demonstrat o îmbunătățire semnificativă statistic a SG și SFP, evaluată de IRF utilizând criteriile RECIST v1.1 cu atezolizumab + bevacizumab comparativ cu sorafenib. O îmbunătățire semnificativă statistic a fost, de asemenea, observată în rata de răspuns obiectiv (RRO) confirmată de IRF utilizând criteriile RECIST v1.1 și HCC utilizând criteriile RECIST modificate (mRECIST). Rezultatele cheie ale eficacității din analiza primară sunt rezumate în Tabelul 21.

O analiză descriptivă actualizată a eficacității a fost efectuată cu o durată mediană de urmărire a supravieţuirii de 15,6 luni. Supraviețuirea globală medie a fost de 19,2 luni (95% IÎ: 17,0, 23,7) în brațul cu atezolizumab + bevacizumab versus 13,4 luni (95% IÎ: 11,4, 16,9) în brațul cu sorafenib cu o RR de 0,66 (95% IÎ: 0,52, 0,85). Durata mediană a SFP evaluată de IRF utilizând criteriile RECIST v1.1 a fost de 6,9 luni (95% IÎ: 5,8, 8,6) în brațul cu atezolizumab + bevacizumab versus 4,3 luni (95% IÎ: 4,0, 5,6) ) în brațul cu sorafenib cu o RR de 0,65 (95% IÎ: 0,53, 0,81).

RRO, evaluată de IRF utilizând criteriile RECIST v1.1 a fost de 29,8% (95% IÎ: 24,8, 35,0) în brațul cu atezolizumab + bevacizumab și de 11,3% (95% IÎ: 6,9, 17,3) în brațul cu sorafenib. Durata mediană a răspunsului (DR) evaluată de IRF utilizând criteriile RECIST v1.1 la pacienţii confirmaţi cu răspuns

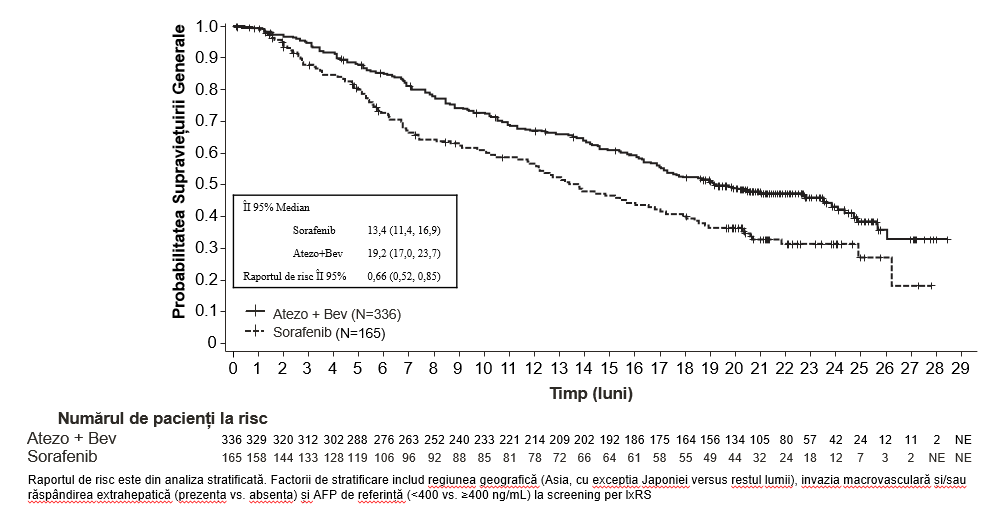
a fost de 18,1 luni (95% IÎ: 14,6, NE) în brațul cu atezolizumab + bevacizumab comparativ cu 14,9 luni (95% IÎ: 4,9, 17,0) în brațul cu sorafenib.

Curbele Kaplan-Meier pentru SG (analiza actualizată) și SFP (analiza primară) sunt prezentate în Figurile 21 și, respectiv, 22.

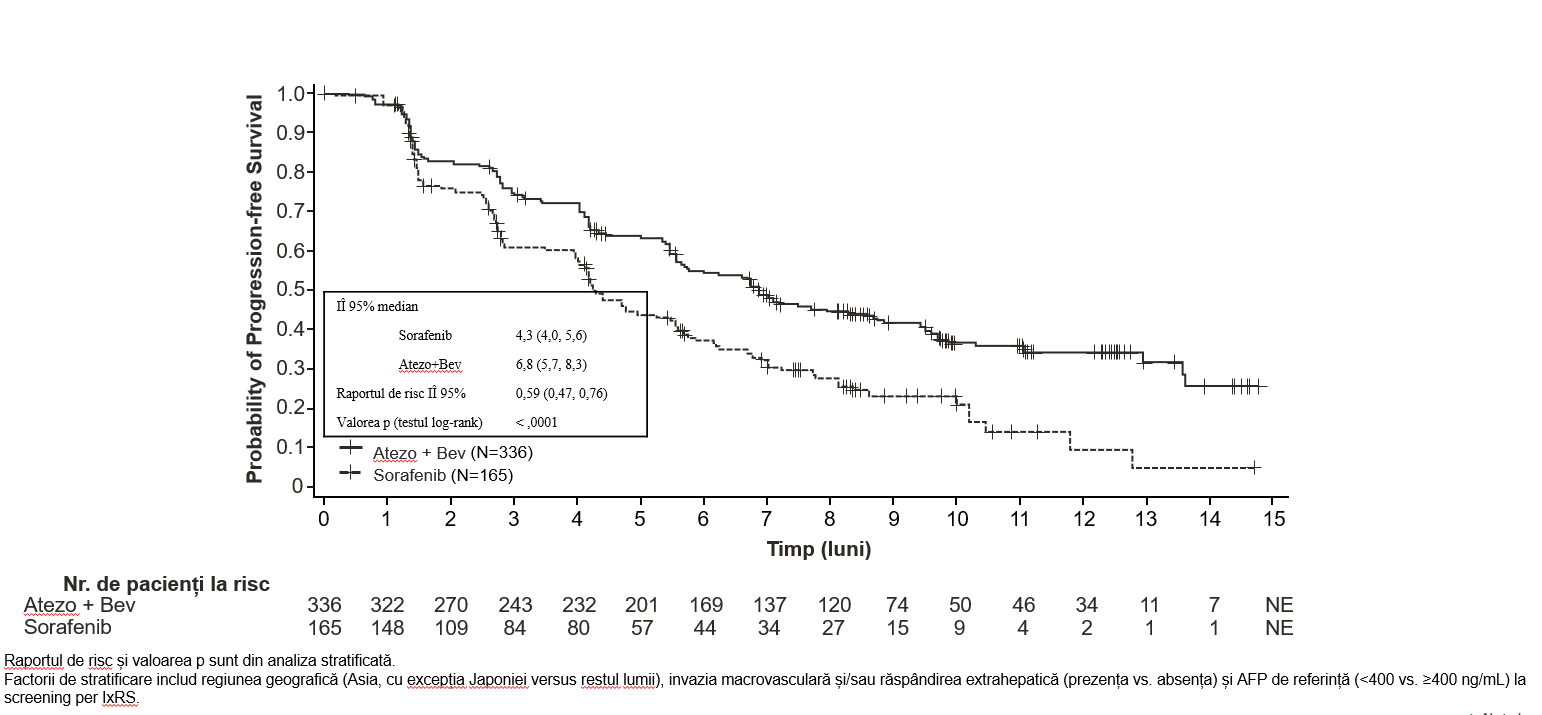
**Tabelul 21: Rezumatul privind eficacitatea (IMbrave150 analiza primară)**

| **Criterii cheie de evaluare a eficacității** | **Atezolizumab + Bevacizumab** | **Sorafenib** |
| --- | --- | --- |
| **SG** | n=336 | n=165 |
| Număr de decese (%) | 96 (28,6%) | 65 (39,4%) |
| Timp median până la evenimente (luni) | NE | 13,2 |
| IÎ 95% | (NE, NE) | (10,4, NE) |
| Raport de risc stratificat (IÎ 95%) | 0,58 (0,42, 0,79) | |
| valoarea p1 | 0,0006 | |
| SG la 6 luni (%) | 84,8% | 72,3% |
| **SFP evaluată de către IRF, RECIST 1.1** | n=336 | n=165 |
| Număr de evenimente (%) | 197 (58,6%) | 109 (66,1%) |
| Durata mediană a SFP (luni) | 6,8 | 4,3 |
| IÎ 95% | (5,8, 8,3) | (4,0, 5,6) |
| Raport de risc stratificat (IÎ 95%) | 0,59 (0,47, 0,76) | |
| valoarea p1 | <0,0001 | |
| SFP la 6 luni | 54,5% | 37,2% |
| **RRO evaluată de către IRF, RECIST 1.1** | n=326 | n=159 |
| Număr de pacienţi confirmaţi cu răspuns (%) | 89 (27,3%) | 19 (11,9%) |
| IÎ 95% | (22,5, 32,5) | (7,4, 18,0) |
| valoarea p2 | <0,0001 | |
| Nr. de pacienți cu răspuns complet (%) | 18 (5,5%) | 0 |
| Nr. de pacienți cu răspuns parțial (%) | 71 (21,8%) | 19 (11,9%) |
| Număr de boli stabile (%) | 151 (46,3%) | 69 (43,4%) |
| **DR evaluată de către IRF, RECIST 1.1** | n=89 | n=19 |
| Valoarea mediană în luni | NE | 6,3 |
| IÎ 95% | (NE, NE) | (4,7, NE) |
| Interval (luni) | (1,3+, 13,4+) | (1,4+, 9,1+) |
| **RRO, HCC evaluate de către IRF, mRECIST** | n=325 | n=158 |
| Număr de pacienţi confirmaţi cu răspuns | 108 (33,2%) | 21 (13,3%) |
| IÎ 95% | (28,1, 38,6) | (8,4, 19,6) |
| valoarea p2 | <0,0001 | |
| Nr. de pacienți cu răspuns complet (%) | 33 (10,2%) | 3 (1,9%) |
| Nr. de pacienți cu răspuns parțial (%) | 75 (23,1%) | 18 (11,4%) |
| Număr de boli stabile (%) | 127 (39,1%) | 66 (41,8%) |
| **DR, HCC evaluate de către IRF, mRECIST** | n=108 | n=21 |
| Valoarea mediană în luni | NE | 6,3 |
| IÎ 95% | (NE, NE) | (4,9, NE) |
| Interval (luni) | (1,3+, 13,4+) | (1,4+, 9,1+) |
| ‡ Stratificat în funcție de regiunea geografică (Asia, cu excepția Japoniei versus restul lumii), invazia macrovasculară și/sau răspândirea extrahepatică (prezența vs. absența) și AFP de referință (<400 vs. ≥400 ng/mL)  1. Pe baza testului log-rank stratificat dublu  2. Valoarea nominală p, bazată pe testul dublu Cochran-Mantel-Haenszel  + Denotă o valoare cenzurată  SFP=supravieţuirea fără progresie; RECIST= Criteriile pentru evaluarea răspunsului în tumorile solide v1.1; HCC mRECIST=Evaluare RECIST modificată pentru carcinomul hepatocelular; IÎ=interval de încredere; RRO= rata de răspuns obiectiv; DR=durata răspunsului; SG=supravieţuirea generală; NE=nu se poate estima | | |

**Figura 21*:* Curba Kaplan-Meier pentru SG în cadrul populației ITT (IMbrave150 analiza actualizată)**



**Figura 22: Curba Kaplan-Meier pentru IRF-PFS per RECIST v1.1 în cadrul populației ITT (IMbrave150 analiza primară)**



Eficacitatea la vârstnici

Nu au fost observate diferenţe generale în ceea ce priveşte eficacitatea la pacienţii cu vârsta ≥ 65 ani şi pacienţii mai tineri care au fost trataţi cu atezolizumab în monoterapie. În studiul IMpower150,

vârsta ≥ 65 ani s-a asociat cu un efect diminuat al atezolizumab, la pacienţii care au primit atezolizumab în asociere cu carboplatină şi paclitaxel.

În studiile IMpower150, IMpower133 și IMpower110, datele pentru pacienţii cu vârsta ≥ 75 ani nu sunt suficiente pentru a formula concluzii pentru această populaţie.

Copii şi adolescenţi

Un studiu clinic deschis, multicentric, de fază timpurie, a fost efectuat la pacienți copii, adolescenți

(< 18 ani, n=69) și adulți tineri (18-30 ani, n=18) cu tumori solide recidivate sau în progresie, precum și cu limfom Hodgkin și non-Hodgkin, pentru a evalua siguranța și farmacocinetica atezolizumab. Pacienții au fost tratați cu 15 mg/kg atezolizumab administrat intravenos, o dată la 3 săptămâni (vezi pct. 5.2)

**5.2 Proprietăţi farmacocinetice**

Expunerea la atezolizumab a crescut direct proporţional cu doza pentru intervalul de doze cuprins între 1 mg/kg gc şi 20 mg/kg gc incluzând doza fixă de 1200 mg administrată la interval de 3 săptămâni. O analiză populaţională care a inclus 472 pacienţi a descris farmacocinetica atezolizumab pentru intervalul de doze: 1 până la 20 mg/kg gc, cu un model de dispoziţie liniară cu două compartimente, cu eliminare de ordinul întâi. Proprietăţile farmacocinetice ale atezolizumab 840 mg administrat intravenos la fiecare 2 săptămâni, ale atezolizumab 1200 mg administrat la fiecare 3 săptămâni și ale atezolizumab 1680 mg administrat la fiecare 4 săptămâni sunt similare; se așteaptă să fie atinse expuneri totale comparabile cu toate aceste trei scheme de dozare. O analiză de farmacocinetică populaţională sugerează că starea de echilibru este obţinută după 6 până la 9 săptămâni de administrare în doze multiple. Acumularea sistemică în ceea ce priveşte aria de sub curba concentraţiei plasmatice în funcţie de timp, concentraţia plasmatică maximă şi concentraţia plasmatică minimă a fost de 1,91, 1,46 şi, respectiv, 2,75 ori.

Absorbţie

Atezolizumab se administrează sub formă de perfuzie intravenoasă.

Distribuţie

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

Metabolizare

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

Eliminare

Conform unei analize farmacocinetice populaţionale, clearance-ul atezolizumab este de 0,200 l/zi şi timpul de înjumătăţire plasmatică terminal este, în mod obişnuit, de 27 zile.

Grupe speciale de pacienţi

Pe baza analizei FC populaţionale şi a analizei relaţiei expunere-răspuns, vârsta (21-89 ani), regiunea, etnia, insuficienţa renală, insuficienţa hepatică uşoară, nivelul expresiei PD-L1 sau statusul de performanţă ECOG nu au niciun efect asupra farmacocineticii atezolizumab. Greutatea corporală, sexul, statusul pozitiv al AAM, concentraţiile albuminei şi încărcătura tumorală au un efect semnificativ statistic, dar nu relevant din punct de vedere clinic asupra farmacocineticii atezolizumab. Nu se recomandă ajustarea dozei.

*Vârstnici*

Nu s-au efectuat studii cu atezolizumab la pacienţi vârstnici. Efectul vârstei asupra farmacocineticii atezolizumab a fost evaluat într-o analiză de farmacocinetică populaţională. Vârsta nu a fost identificată ca fiind o covariabilă semnificativă cu influenţă asupra farmacocineticii pe baza intervalului de vârstă al pacienţilor de 21-89 ani (n=472) şi vârsta mediană de 62 ani. Nu a fost observată o diferenţă semnificativă clinic a farmacocineticii atezolizumab între pacienţii cu vârsta

< 65 ani (n=274), pacienţii cu vârsta cuprinsă între 65−75 ani (n=152) şi pacienţii cu vârsta >75 ani (n=46) (vezi pct. 4.2).

*Copii şi adolescenţi*

Rezultatele farmacocinetice dintr-un studiu clinic deschis, multicentric, de fază timpurie, care a fost realizat la pacienți copii, adolescenți (< 18 ani, n=69) și adulți tineri (18-30 ani, n=18), arată că, clearance-ul și volumul de distribuție al atezolizumab au fost comparabile între pacienții copii și adolescenți cărora li s-au administrat atezolizumab 15 mg/kg gc și adulții tineri cărora li s-a administrat atezolizumab 1200 mg o dată la 3 săptămâni, atunci când a fost normalizat în funcție de greutatea corporală, expunerea având tendință de scădere la pacienții copii și adolescenți, proporțional cu scăderea greutății corporale. Aceste diferențe nu au fost asociate cu o scădere a concentrațiilor de atezolizumab sub expunerea terapeutică țintă. Datele pentru copii cu vârsta < 2 ani sunt limitate, astfel că nu se pot stabili concluzii definitive.

*Insuficienţă renală*

Nu s-au efectuat studii speciale cu atezolizumab la pacienţi cu insuficienţă renală. Într-o analiză de farmacocinetică populaţională, nu au fost observate diferenţe importante clinic în ceea ce priveşte clearance-ul atezolizumab la pacienţi cu insuficienţă renală uşoară (rata de filtrare glomerulară estimată [RFGe] 60 ‑ 89 ml/min/1,73 m2; n=208) sau moderată (RFGe 30 ‑ 59 ml/min/1,73 m2; n=116), comparativ cu pacienţii cu funcţie renală normală (RFGe mai mare sau egală cu 90 ml/min/1,73 m2; n=140). Doar câţiva pacienţi au avut insuficienţă renală severă (RFGe 15 ‑ 29 ml/min/1,73 m2; n=8) (vezi pct. 4.2). Efectul insuficienţei renale severe asupra farmacocineticii atezolizumab nu este cunoscut.

*Insuficienţă hepatică*

Nu s-au efectuat studii speciale cu atezolizumab la pacienţi cu insuficienţă hepatică. Într-o analiză de farmacocinetică populaţională, nu au fost observate diferenţe importante clinic în ceea ce priveşte clearance-ul atezolizumab la pacienţi cu insuficienţă hepatică uşoară (bilirubina ≤ LSVN şi AST > LSVN sau bilirubina > 1,0x până la 1,5x LSVN şi orice valoare a AST) sau insuficienţă hepatică moderată (bilirubina > 1,5x până la 3x LSVN şi orice valoare a AST) comparativ cu pacienții cu o funcție hepatică normală (bilirubina ≤ LSVN și AST ≤ LSVN). Nu sunt disponibile date la pacienţi cu insuficienţă hepatică severă (bilirubina > 3x LSVN și orice valoare AST). Insuficienţa hepatică a fost definită pe baza criteriilor de disfuncţie hepatică ale Institutului Naţional de Cancer – Grupul de lucru pentru insuficiența organelor (NCI- ODWG) (vezi pct. 4.2). Efectul insuficienţei hepatice severe (bilirubina ≥ 3x LSVN şi orice valori ale AST) asupra farmacocineticii atezolizumab nu este cunoscut.

**5.3 Date preclinice de siguranţă**

Carcinogenitate

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

Mutagenitate

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

Fertilitate

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

Teratogenitate

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

**6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE**

**6.1 Lista excipienţilor**

L-histidină

Acid acetic glacial

Sucroză

Polisorbat 20 (E 432)

Apă pentru preparate injectabile

**6.2 Incompatibilităţi**

În absenţa unor studii de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepţia celor menţionate la pct. 6.6.

**6.3 Perioada de valabilitate**

Flacon nedeschis

3 ani

Soluţie diluată

Stabilitatea chimică şi fizică în uz a fost demonstrată pentru cel mult 24 de ore la temperaturi

≤ 30 °C şi pentru cel mult 30 de zile la 2 °C – 8 °C din momentul pregătirii.

Din punct de vedere microbiologic, soluţia preparată pentru perfuzare trebuie utilizată imediat. Dacă nu este utilizată imediat, perioada de timp şi condiţiile de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului şi, în mod normal nu trebuie să depăşească 24 ore, la temperaturi de

2 °C – 8 °C sau 8 ore la temperatura camerei (≤ 25 °C), doar dacă diluarea s-a efectuat în condiții de asepsie controlate și validate.

**6.4 Precauţii speciale pentru păstrare**

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C).

A nu se congela.

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

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

**6.5 Natura şi conţinutul ambalajului**

Flacon din sticlă de tip I cu dop din cauciuc butilic și un capac detașabil de plastic de culoare gri sau albastru marin, conţinând 14 ml sau 20 ml concentrat pentru soluţie perfuzabilă.

Cutie cu un flacon.

**6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor şi alte instrucţiuni de manipulare**

Tecentriq nu conţine niciun conservat antimicrobian sau agenţi bacteriostatici şi trebuie pregătit de către un profesionist în domeniul sănătăţii, utilizând o tehnică aseptică pentru a asigura sterilitatea soluţiilor preparate. Pentru prepararea Tecentriq trebuie să se utilizeze un ac și o seringă, ambele sterile.

Prepararea, manipularea și depozitarea în condiţii aseptice

La prepararea perfuziei trebuie asigurată manipularea în condiţii aseptice. Prepararea trebuie:

• să fie realizată în condiții aseptice de către personal instruit în conformitate cu regulile de bună practică, mai ales în ceea ce privește prepararea în condiții aseptice a medicamentelor cu administrare parenterală.

• să fie efectuată într-o hotă cu flux laminar sau într-o incintă de siguranță biologică, luând măsuri de precauție standard pentru manipularea substanţelor intravenoase în condiții de siguranță.

• să fie urmată de o depozitare adecvată a soluției preparate pentru perfuzie intravenoasă, pentru a asigura menținerea în condiții aseptice.

A nu se agita.

Instrucţiuni privind diluarea

Pentru doza recomandată de 840 mg: se extrag din flacon paisprezece ml Tecentriq concentrat şi se diluează într-o pungă de perfuzie din policlorură de vinil (PVC), poliolefină (PO), polietilenă (PE) sau polipropilenă (PP), conţinând soluţie de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile.

Pentru doza recomandată de 1200 mg: se extrag din flacon douăzeci ml Tecentriq concentrat şi se diluează într-o pungă de perfuzie din policlorură de vinil (PVC), poliolefină (PO), polietilenă (PE) sau polipropilenă (PP), conţinând soluţie de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile.

Pentru doza recomandată de 1680 mg: se extrag din 2 flacoane de Tecentriq 840 mg concentrat douăzeci şi opt ml Tecentriq concentrat şi se diluează într-o pungă de perfuzie din policlorură de vinil (PVC), poliolefină (PO), polietilenă (PE) sau polipropilenă (PP), conţinând soluţie de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile.

După diluare, concentraţia finală a soluţiei diluate trebuie să fie cuprinsă între 3,2 şi 16,8 mg/ml.

Punga trebuie întoarsă uşor pentru a amesteca soluţia, astfel încât să se evite formarea spumei. După pregătirea soluţiei perfuzabile, aceasta trebuie administrată imediat (vezi pct. 6.3).

Medicamentele cu administrare parenterală trebuie inspectate vizual pentru a depista prezenţa particulelor şi a modificărilor de culoare înainte de administrare. Dacă se observă prezenţa particulelor sau a modificărilor de culoare, soluţia nu trebuie utilizată.

Nu au fost observate incompatibilităţi între Tecentriq şi pungile pentru perfuzie intravenoasă din PVC, PO, PE sau PP, ale căror suprafeţe vin în contact cu medicamentul. În plus, nu au fost observate incompatibilităţi între membranele filtrului încorporat compus din polietersulfonă sau polisulfonă şi seturile de perfuzie şi alte instrumente utilizate pentru perfuzare şi compuse din PVC, PE, polibutadienă sau polieteruretan. Utilizarea membranelor filtrului încorporat este opţională.

A nu se administra simultan cu alte medicamente, prin aceeaşi linie de perfuzie.

Eliminarea

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

**7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Germania

**8. NUMERELE AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

EU/1/17/1220/001

EU/1/17/1220/002

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI**

Data primei autorizări: 21 Septembrie 2017

Data ultimei reautorizări: 25 Aprilie 2022

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

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

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Tecentriq 1875 mg soluție injectabilă

**2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ**

Un flacon a 15 ml soluție injectabilă conţine atezolizumab 1875 mg.

Fiecare ml de soluție conţine 125 mg de atezolizumab.

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

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare flacon de Tecentriq 1875 mg conține polisorbat 20, 9 mg.

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

**3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Soluție injectabilă.

Lichid limpede, incolor până la galben pal. Soluția are un pH de 5,5 - 6,1 și o osmolalitate de

359 - 459 mOsm/kg.

**4. DATE CLINICE**

**4.1 Indicaţii terapeutice**

Carcinomul urotelial (CU)

Tecentriq în monoterapie este indicat pentru tratamentul CU local avansat sau metastazat, la pacienţi adulţi:

• după tratament anterior cu chimioterapie cu săruri de platină, sau

• care nu sunt consideraţi eligibili pentru tratamentul cu cisplatină și ale căror tumori prezintă un nivel de expresie a PD-L1 ≥ 5% (vezi pct. 5.1).

Cancer bronho-pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC) în stadii incipiente

Tecentriq în monoterapie este indicat ca tratament adjuvant după rezecţie completă şi chimioterapie cu săruri de platină la pacienţii adulţi cu NSCLC cu un risc înalt de recurență, ale căror tumori exprimă PD-L1 pe suprafaţa a ≥ 50% din celulele tumorale (CT) și care nu au NSCLC ALK-pozitiv sau mutaţii EGFR (vezi pct. 5.1 pentru criteriile de selecție).

NSCLC avansat

Tecentriq în asociere cu bevacizumab, paclitaxel și carboplatină este indicat pentru tratamentul de linia întâi al NSCLC, fără celule scuamoase, metastazat, la pacienți adulți. La pacienţii cu NSCLC ALK-

pozitiv sau cu mutaţii EGFR, utilizarea Tecentriq în asociere cu bevacizumab, paclitaxel şi

carboplatină este indicată numai după eşecul terapiilor ţintite corespunzătoare (vezi pct. 5.1).

Tecentriq în asociere cu nab-paclitaxel și carboplatină este indicat pentru tratamentul de linia întâi al NSCLC, fără celule scuamoase, metastazat, la pacienții adulți care nu au NSCLC ALK-pozitiv sau cu mutaţii EGFR (vezi pct. 5.1).

Tecentriq în monoterapie este indicat pentru tratamentul de linia întâi al NSCLC metastazat, la pacienţi adulţi ale căror tumori exprimă PD-L1 pe suprafaţa a ≥ 50% din CT sau pe ≥ 10% din celulele imune care infiltrează tumora (CI) şi care nu prezintă NSCLC ALK-pozitiv sau mutaţii EGFR (vezi pct. 5.1).

Tecentriq în monoterapie este indicat pentru tratamentul de linia întâi al NSCLC avansat, la pacienţi adulţi care nu sunt consideraţi eligibili pentru tratamentul cu săruri de platină (vezi pct. 5.1 pentru criteriile de selecţie).

Tecentriq în monoterapie este indicat pentru tratamentul NSCLC local avansat sau metastazat, la pacienţi adulţi, după tratament anterior cu chimioterapie. Pacienților cu NSCLC ALK-pozitiv sau cu mutaţii ale EGFR trebuie, de asemenea, să li se fi administrat tratamente specifice, înaintea administrării Tecentriq (vezi pct. 5.1).

Cancer bronho-pulmonar cu celule mici (SCLC)

Tecentriq în asociere cu carboplatină şi etopozidă, este indicat pentru tratamentul de linia întâi al neoplasmului bronho-pulmonar cu celule mici în stadiu extensiv (*extensive-stage small cell lung cancer*, ES-SCLC), la pacienţi adulţi (vezi pct. 5.1).

Cancer mamar triplu negativ (TNBC)

Tecentriq în asociere cu nab-paclitaxel, este indicat pentru tratamentul TNBC nerezecabil, local avansat sau metastazat, la pacienți adulți, ale căror tumori prezintă o expresie a PD-L1 ≥ 1% și care nu au primit tratament anterior cu chimioterapie pentru boala metastatică.

Carcinom hepatocelular (HCC)

Tecentriq în asociere cu bevacizumab, este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu HCC avansat sau nerezecabil cărora nu le-a fost administrat anterior tratament sistemic (vezi pct. 5.1).

**4.2 Doze şi mod de administrare**

Tratamentul cu Tecentriq trebuie iniţiat şi supravegheat de medici cu experienţă în tratamentul cancerului.

Pacienţii trataţi în mod curent cu atezolizumab pe cale intravenoasă pot trece la tratamentul cu Tecentriq soluţie injectabilă și invers.

Testarea PD-L1 pentru pacienţii având CU sau TNBC sau NSCLC

*Tecentriq în monoterapie*

Dacă este specificat în indicație, selecția pacienților pentru tratament cu Tecentriq pe baza expresiei tumorale PD-L1, trebuie confirmată printr-un test validat (vezi pct. 4.1 și 5.1).

*Tecentriq în terapie asociată*

Pacienţii cu TNBC netratat anterior trebuie selectaţi pentru tratament pe baza expresiei tumorale PD-L1, confirmată printr-un test validat (vezi pct. 5.1).

Doze

Doza recomandată de Tecentriq soluţie injectabilă este de 1875 mg administrată la fiecare trei săptămâni, așa cum este prezentat în Tabelul 1.

Atunci când Tecentriq este administrat în terapie asociată, consultați și informațiile complete de prescriere pentru medicamentele utilizate în asociere (vezi și pct. 5.1).

**Tabelul 1: Doza recomandată de Tecentriq pentru administrarea subcutanată**

| **Indicație** | **Doza recomandată și schema de administrare** | **Durata tratamentului** |
| --- | --- | --- |
| **Tecentriq în monoterapie** | |  |
| CU de L1 | 1 875 mg la fiecare 3 săptămâni | Până la progresia bolii sau până când toxicitatea devine imposibil de gestionat. |
| NSCLC metastazat de L1 |
| NSCLC de L1, care nu sunt consideraţi eligibili pentru tratamentul cu săruri de platină |
| NSCLC în stadii incipiente | 1 875 mg la fiecare 3 săptămâni | Timp de 1 an, dacă boala nu recidivează sau nu apar toxicităţi inacceptabile. Administrarea tratamentului pe o durată mai mare de 1 an nu a fost studiată. |
| CU de L2 | 1 875 mg la fiecare 3 săptămâni | Până la pierderea beneficiului clinic sau până când toxicitatea devine imposibil de gestionat. |
| NSCLC de L2 |
| **Tecentriq în terapie asociată** | | |
| Tratament de linia 1 pentru NSCLC, fără celule scuamoase, în asociere cu bevacizumab, paclitaxel și carboplatină | Fazele de inducție și de întreținere:  1 875 mg la fiecare 3 săptămâni  Tecentriq trebuie administrat primul atunci când se dau în aceeași zi.  Faza de inducție pentru administrarea în asociere cu alte medicamente (patru sau șase cicluri):  Bevacizumab, paclitaxel și apoi carboplatina sunt administrate la interval de trei săptămâni.  Faza de întreținere (fără chimioterapie): Bevacizumab la interval de 3 săptămâni. | Până la progresia bolii sau până când toxicitatea devine imposibil de gestionat. Au fost observate răspunsuri atipice (de exemplu, o progresie inițială a bolii, urmată de reducerea dimensiunii tumorii), atunci când s-a continuat tratamentul cu Tecentriq după progresia bolii. Tratamentul după progresia bolii poate fi luat în considerare la recomandarea medicului. |
| Tratament de linia 1 pentru NSCLC, fără celule scuamoase, în asociere cu nab-paclitaxel și carboplatină | Fazele de inducție și de întreținere:  1 875 mg la fiecare 3 săptămâni  Tecentriq trebuie administrat primul atunci când se dau în aceeași zi.  Faza de inducție pentru administrarea în asociere cu alte medicamente (patru sau șase cicluri): nab-paclitaxel și carboplatina sunt administrate în ziua 1; în plus, nab-paclitaxel este administrat în zilele 8 și 15 ale fiecărui ciclu de 3 săptămâni. | Până la progresia bolii sau până când toxicitatea devine imposibil de gestionat. Au fost observate răspunsuri atipice (de exemplu, o progresie inițială a bolii, urmată de reducerea dimensiunii tumorii), atunci când s-a continuat tratamentul cu Tecentriq după progresia bolii. Tratamentul după progresia bolii poate fi luat în considerare la recomandarea medicului. |
| Tratament de linia 1 pentru ES-SCLC, în asociere cu carboplatină şi etopozidă | Fazele de inducție și de întreținere:  1 875 mg la fiecare 3 săptămâni  Tecentriq trebuie administrat primul atunci când se dau în aceeași zi.  Faza de inducție pentru administrarea în asociere cu alte medicamente (patru cicluri): Carboplatina și apoi etopozida sunt administrate în ziua 1; etopozida este, de asemenea administrată în zilele 2 și 3 ale fiecărui ciclu de 3 săptămâni. | Până la progresia bolii sau până când toxicitatea devine imposibil de gestionat. Au fost observate răspunsuri atipice (de exemplu, o progresie inițială a bolii, urmată de reducerea dimensiunii tumorii), atunci când s-a continuat tratamentul cu Tecentriq după progresia bolii. Tratamentul după progresia bolii poate fi luat în considerare la recomandarea medicului. |
| Tratament de linia 1 pentru TNBC nerezecabil, local avansat sau metastazat, în asociere cu nab-paclitaxel | 1 875 mg la fiecare 3 săptămâni  Tecentriq trebuie administrat înainte de nab-paclitaxel atunci când se dau în aceeași zi. Doza de nab-paclitaxel administrată este de 100 mg/ m2 în zilele 1, 8 și 15 ale fiecărui ciclu de 28 de zile. | Până la progresia bolii sau până când toxicitatea devine imposibil de gestionat. |
| HCC avansat sau nerezecabil (HCC), în asociere cu bevacizumab | 1875 mg la fiecare 3 săptămâni  Tecentriq trebuie administrat înainte de bevacizumab atunci când se dau în aceeași zi. Doza de bevacizumab administrată este de 15 mg/kg greutate corporală (gc) la interval de 3 săptămâni. | Până la pierderea beneficiului clinic sau până când toxicitatea devine imposibil de gestionat. |

*Doze întârziate sau omise*

Dacă o doză de Tecentriq planificată este omisă, aceasta trebuie administrată cât mai curând posibil. Planificarea administrării trebuie modificată pentru a menţine un interval adecvat între doze.

*Modificările dozei pe durata tratamentului*

Nu se recomandă reduceri ale dozei de Tecentriq.

*Doze întârziate sau întreruperea administrării dozelor (vezi, de asemenea, pct. 4.4 şi 4.8)*

**Tabelul 2: Recomandări privind modificarea dozei pentru Tecentriq**

| **Reacţii adverse mediate-imun** | **Severitate** | **Modificarea tratamentului** |
| --- | --- | --- |
| **Pneumonită** | Grad 2 | Se amână administrarea Tecentriq  Tratamentul poate fi reluat când evenimentul se ameliorează până la Gradul 0 sau Gradul 1, într-un interval de 12 săptămâni şi corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg de prednison sau echivalent pe zi |
|  | Grad 3 sau 4 | Se opreşte definitiv tratamentul cu Tecentriq |
| **Hepatită la pacienții fără carcinom hepatocelular (HCC)** | Grad 2:  (ALT sau AST > 3 până la 5x limita superioară a valorilor normale [LSVN]  *sau*  bilirubina serică > 1,5 până la 3x LSVN) | Se amână administrarea Tecentriq  Tratamentul poate fi reluat când evenimentul se ameliorează până la gradul 0 sau gradul 1, într-un interval de 12 săptămâni şi corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg de prednison sau echivalent pe zi |
| Grad 3 sau 4:  (ALT sau AST > 5x LSVN  *sau*  bilirubina serică > 3x LSVN) | Se întrerupe definitiv tratamentul cu Tecentriq |
| **Hepatita la pacienții cu HCC** | Dacă valorile serice ale AST/ALT se încadrează inițial în limitele valorilor normale și apoi crește de la > 3x până la ≤ 10x LSVN  *sau*  Dacă valorile serice ale AST/ALT sunt inițial > 1 până la ≤ 3x LSVN și apoi cresc la > 5x până la ≤ 10x LSVN  *sau*  Dacă valorile serice ale AST/ALT sunt inițial > 3x până la ≤ 5x LSVN și apoi cresc până la > 8x până la ≤ 10x LSVN | Se amână administrarea Tecentriq  Tratamentul poate fi reluat când evenimentul se ameliorează până la gradul 0 sau gradul 1, într-un interval de 12 săptămâni şi corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg de prednison sau echivalent pe zi |
| Dacă valorile serice ale AST/ALT cresc până la > 10x LSVN  *sau*  valorile serice ale bilirubinei totale cresc până la > 3x LSVN | Se întrerupe definitiv tratamentul cu Tecentriq |
| **Colită** | Diaree de grad 2 sau 3 (creştere de ≥ 4 scaune/zi peste numărul iniţial)  *sau*  Colită simptomatică | Se amână administrarea Tecentriq  Tratamentul poate fi reluat când evenimentul se ameliorează până la gradul 0 sau gradul 1, într-un interval de 12 săptămâni şi corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg de prednison sau echivalent pe zi |
| Diaree sau colită de grad 4 (care pune viaţa în pericol; pentru care este indicată intervenţia de urgenţă) | Se întrerupe definitiv tratamentul cu Tecentriq |
| **Hipotiroidism sau hipertiroidism** | Simptomatică | Se amână administrarea Tecentriq  *Hipotiroidism:*  Tratamentul poate fi reluat când simptomele sunt controlate cu terapie de substituţie hormonală şi concentraţiile TSH scad  *Hipertiroidism:*  Tratamentul poate fi reluat când simptomele sunt controlate cu un medicament antitiroidian şi funcţia tiroidiană se îmbunătăţeşte |
| **Insuficienţă suprarenală** | Simptomatică | Se amână administrarea Tecentriq  Tratamentul poate fi reluat când simptomele se ameliorează până la gradul 0 sau gradul 1, într-un interval de 12 săptămâni şi corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg de prednison sau echivalent pe zi şi pacientul este stabil sub terapie de substituţie |
| **Hipofizită** | Grad 2 sau 3 | Se amână administrarea Tecentriq  Tratamentul poate fi reluat când simptomele se ameliorează până la gradul 0 sau gradul 1, într-un interval de 12 săptămâni şi corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg de prednison sau echivalent pe zi şi pacientul este stabil sub terapie de substituţie |
| Grad 4 | Se opreşte definitiv tratamentul cu Tecentriq |
| **Diabet zaharat de tip 1** | Hiperglicemie de grad 3 sau 4 (în condiţii de repaus alimentar > 250 mg/dl sau 13,9 mmol/l) | Se amână administrarea Tecentriq  Tratamentul poate fi reluat după obţinerea controlului metabolic prin terapie de substituție cu insulină |
| **Erupţii cutanate tranzitorii/ Reacții adverse cutanate severe** | Grad 3  sau suspiciune de Sindrom Stevens-Johnson (SSJ) sau necroliză epidermică toxică (NET)1 | Se amână administrarea Tecentriq  Tratamentul poate fi reluat când simptomele se ameliorează până la gradul 0 sau gradul 1, într-un interval de 12 săptămâni şi corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg de prednison sau echivalent pe zi |
|  | Grad 4  sau confirmarea Sindromului Stevens-Johnson (SSJ) sau a necrolizei epidermice toxice (NET)1 | Se oprește definitiv tratamentul cu Tecentriq |
| **Sindrom miastenic/miastenia gravis, sindrom Guillain-Barré, meningoencefalită** **și pareză facială** | Pareză facială de grad 1 sau 2 | Se amână administrarea Tecentriq  Tratamentul poate fi reluat când evenimentul este remis complet. Dacă evenimentul nu este remis complet în timpul amânării administrării Tecentriq, se opreşte definitiv tratamentul cu Tecentriq. |
| Toate gradele de sindrom miastenic/miastenia gravis, sindrom Guillain-Barré și meningoencefalită | Se opreşte definitiv tratamentul cu Tecentriq |
| **Mielită** | Grad 2, 3, sau 4 | Se opreşte definitiv tratamentul cu Tecentriq |
| **Pancreatită** | Concentraţii serice crescute, de grad 3 sau 4, ale amilazei sau lipazei (> 2x LSVN) sau pancreatită de grad 2 sau 3 | Se amână administrarea Tecentriq  Tratamentul poate fi reluat când concentraţiile serice ale amilazei şi lipazei se îmbunătăţesc până la gradul 0 sau gradul 1, într-un interval de 12 săptămâni sau simptomele de pancreatită s-au remis şi corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg de prednison sau echivalent pe zi |
| Pancreatită de grad 4 sau orice grad de pancreatită recurentă | Se opreşte definitiv tratamentul cu Tecentriq |
| **Miocardită** | Grad 2 sau mai mare | Se opreşte definitiv tratamentul cu Tecentriq |
| **Nefrită** | Grad 2:  (valoarea creatininei > 1,5 până la 3x valoarea iniţială sau > 1,5 până la 3x LSVN) | Se amână administrarea Tecentriq  Tratamentul poate fi reluat când simptomele se ameliorează până la gradul 0 sau gradul 1, într-un interval de 12 săptămâni şi corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg de prednison sau echivalent pe zi |
| Grad 3 sau 4:  (valoarea creatininei > 3x valoarea iniţială sau > 3x LSVN) | Se opreşte definitiv tratamentul cu Tecentriq |
| **Miozită** | Grad 2 sau 3 | Se amână administrarea Tecentriq |
| Grad 4 sau grad 3 de miozită recurentă | Se opreşte definitiv tratamentul cu Tecentriq |
| **Boli pericardice** | Pericardită de grad 1 | Se amână administrarea Tecentriq2 |
|  | Grad 2 sau mai mare | Se opreşte definitiv tratamentul cu Tecentriq |
| **Limfohistiocitoză hemofagocitară** | Suspiciune de limfohistiocitoză hemofagocitară1 | Se opreşte definitiv tratamentul cu Tecentriq |
| **Alte reacţii adverse mediate-imun** | Grad 2 sau grad 3 | Se amână până ce reacţiile adverse se ameliorează până la gradul 0-1, într-un interval de 12 săptămâni şi corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg de prednison sau echivalent pe zi. |
| Grad 4 sau grad 3 recurent | Se opreşte definitiv tratamentul cu Tecentriq (cu excepţia endocrinopatiilor care sunt controlate prin tratament de substituţie hormonală) |
| **Alte reacţii adverse** | **Severitate** | **Modificarea tratamentului** |
| **Reacţii asociate perfuziei** | Grad 1 sau 2 | Se scade viteza de injectare sau se întrerupe injectarea. Tratamentul poate fi reluat când evenimentul s-a remis |
|  | Grad 3 sau 4 | Se opreşte definitiv tratamentul cu Tecentriq |

ALT = alanin aminotransferaza; AST = aspartat aminotransferaza; LSVN = limita superioară a valorilor normale.

Notă: Toxicitatea trebuie clasificată în conformitate cu versiunea curentă a Criteriilor de Terminologie Comună pentru Evenimente Adverse ale Institutului Naţional de Cancer (NCI-CTCAE).

1 Indiferent de severitate

2 Efectuați o evaluare cardiacă detaliată pentru a determina etiologia și a o gestiona în mod corespunzător

Grupe speciale de pacienţi

*Copii şi adolescenţi*

Siguranţa şi eficacitatea Tecentriq la copii şi adolescenţi cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Datele disponibile în prezent pentru atezolizumab administrat intravenos sunt descrise la pct. 4.8, 5.1 şi 5.2, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele și schema terapeutică.

*Vârstnici*

Pe baza unei analize de farmacocinetică populaţională, nu este necesară ajustarea dozelor de Tecentriq

la pacienţii cu vârsta ≥ 65 ani (vezi pct. 4.8. şi 5.1).

*Pacienţi asiatici*

Din cauza incidenţei crescute a toxicităţilor hematologice observate la pacienţii asiatici în cadrul studiului IMpower150, se recomandă ca doza iniţială de paclitaxel să fie de 175 mg/m2, cu administrare la interval de trei săptămâni.

*Insuficienţă renală*

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

*Insuficienţă hepatică*

Pe baza unei analize de farmacocinetică populaţională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienţi cu insuficienţă hepatică uşoară sau moderată. Tecentriq nu a fost studiat la pacienţi cu insuficienţă hepatică severă (vezi pct. 5.2).

*Statusul de performanţă Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≥ 2*

Pacienţii cu status de performanţă ECOG ≥ 2 au fost excluşi din studiile clinice efectuate pentru indicaţiile de TNBC, ES-SCLC, din studiile cu indicaţie de terapie de linia a 2-a pentru CU și HCC (vezi pct. 4.4 şi 5.1).

Mod de administrare

Este important să fie verificate etichetele medicamentului pentru a administra pacientului forma farmaceutică adecvată (intravenoasă sau subcutanată), conform prescrierii.

Tecentriq soluţie injectabilă nu este destinată administrării pe cale intravenoasă şi trebuie administrată numai prin injectare subcutanată.

Anterior administrării, soluţia de Tecentriq soluţie injectabilă trebuie scoasă de la frigider şi lăsată să ajungă la temperatura camerei. Pentru instrucţiuni privind utilizarea şi manipularea Tecentriq soluţie injectabilă, consultaţi punctul 6.6.

Se vor administra 15 ml de Tecentriq soluţie injectabilă pe cale subcutanată, în coapsă, pe parcursul a aproximativ 7 minute. Se recomandă utilizarea unui set pentru perfuzie subcutanată (de ex. ac cu aripioare/în fluture). NU se va administra pacientului volumul rezidual din tubulatură.

Locul injectării trebuie alternat numai între coapsa stângă şi cea dreaptă. Noile injecţii trebuie administrate la distanţă de minimum 2,5 cm de locul injectării anterioare şi niciodată în zonele în care pielea este roșie, învinețită, sensibilă sau întărită. Pe parcursul tratamentului cu Tecentriq soluţie injectabilă este de preferat ca injectarea altor medicamente pentru administrare subcutanată să se facă în locuri diferite.

**4.3 Contraindicaţii**

Hipersensibilitate la atezolizumab sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1.

**4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare**

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Reacţii adverse mediate-imun

Majoritatea reacţiilor adverse mediate-imun care au apărut pe parcursul tratamentului cu atezolizumab au fost reversibile şi abordate terapeutic prin întreruperea tratamentului cu atezolizumab şi iniţierea corticoterapiei şi/sau tratamentului de susţinere. Au fost observate reacţii adverse mediate-imun care afectează mai mult de un aparat sau sistem. Reacţiile adverse mediate-imun induse de atezolizumab pot apărea după administrarea ultimei doze de atezoliumab.

În cazul reacţiilor adverse suspectate a fi mediate-imun, trebuie efectuată o evaluare completă pentru a confirma etiologia sau a exclude alte cauze. În funcţie de gradul de severitate a reacţiei adverse, administrarea atezolizumab trebuie amânată şi trebuie administrată corticoterapie. După ameliorare până la gradul ≤ 1, dozele de corticosteroid trebuie scăzute treptat pe parcursul unei perioade de cel puţin 1 lună. Pe baza datelor limitate provenite din studiile clinice efectuate la pacienţi ale căror reacţii adverse mediate-imun nu au putut fi controlate prin corticosterapie sistemică, poate fi luată în considerare administrarea altor imunosupresoare sistemice.

Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv în cazul recurenţei oricărei reacţii adverse mediate-imun de grad 3 şi în cazul oricărei reacţii adverse mediate-imun de grad 4, cu excepţia endocrinopatiilor care sunt controlate cu tratament de substituţie hormonală (vezi pct. 4.2 şi 4.8).

La pacienții cu boală autoimună preexistentă (AID), datele din studiile observaționale sugerează că, riscul de reacții adverse mediate imun apărute în urma tratamentului cu inhibitori ai punctelor de control imunitar poate fi crescut în comparație cu riscul la pacienții fără AID preexistentă. În plus, exacerbările AID asociată au fost frecvente, dar majoritatea au fost ușoare și abordabile din punct de vedere terapeutic.

*Pneumonită mediată-imun*

În studiile clinice, s-au observat cazuri de pneumonită, inclusiv cazuri letale, în asociere cu atezolizumab (vezi pct. 4.8). Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru apariţia semnelor şi simptomelor de pneumonită și ar trebui excluse alte cauze decât pneumonita mediată-imun.

Tratamentul cu atezolizumab trebuie amânat în cazul pneumonitei de grad 2 şi trebuie iniţiat tratamentul cu 1 până la 2 mg/kg greutate corporală (gc)/zi de prednison sau un echivalent. Dacă simptomele se ameliorează până la ≤ gradul 1, dozele de corticosteroid trebuie scăzute treptat pe parcursul a ≥ 1 lună. Tratamentul cu atezolizumab poate fi reluat dacă evenimentul se ameliorează până la grad ≤ 1 într-un interval de 12 săptămâni şi dacă doza de corticosteroizi a fost redusă la ≤ 10 mg prednison sau un echivalent pe zi. Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv în cazul pneumonitei de grad 3 sau 4.

*Hepatită mediată-imun*

În studiile clinice, s-au observat cazuri de hepatită, unele dintre acestea cu consecinţe letale, în asociere cu atezolizumab (vezi pct. 4.8). Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru apariţia semnelor şi simptomelor de hepatită.

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

Pentru pacienții fără HCC, tratamentul cu atezolizumab trebuie amânat dacă evenimentele de grad 2 (valorile serice ale ALT sau AST > 3 până la 5x LSVN sau ale bilirubinei > 1,5 până 3x LSVN) persistă mai mult de 5 până la 7 zile şi trebuie iniţiat tratamentul cu prednison în doză de 1 până la 2 mg/kg gc/zi sau echivalent. În cazul în care evenimentul se ameliorează până la un grad ≤1, dozele corticoterapiei trebuie scăzute treptat pe parcursul a ≥ 1 lună.

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

În cazul pacienților cu HCC, tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt dacă valorile serice ale ALT sau AST cresc la > 3 până la ≤ 10x LSVN față de valorile normale inițiale, sau ajung la valori > 5 până la ≤ 10x LSVN de la valori > 1 LSVN până la ≤ 3x LSVN la momentul inițial, sau ajung la valori > 8 la ≤ 10x LSVN de la valori > 3 LSVN la ≤ 5x LSVN la momentul inițial persistând mai mult de 5 până la 7 zile și trebuie iniţiat tratamentul cu prednison în doză de 1 până la 2 mg/kg gc/zi de prednison sau echivalent. În cazul în care evenimentul se ameliorează până la un grad ≤ 1, dozele corticoterapiei trebuie scăzute treptat pe parcursul a ≥ 1 lună.

Tratamentul cu atezolizumab poate fi reluat dacă evenimentul se ameliorează până la grad ≤ 1 într-un interval de 12 săptămâni şi dozele corticoterapiei au fost reduse până la ≤ 10 mg de prednison sau echivalent pe zi. Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv dacă valorile serice ale ALT sau AST cresc până la > 10x LSVN sau ale bilirubinei totale cresc > 3x LSVN.

*Colită mediată-imun*

În studiile clinice s-au observat cazuri de diaree sau colită în asociere cu atezolizumab (vezi pct. 4.8). Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru apariţia semnelor şi simptomelor de colită.

Tratamentul cu atezolizumab trebuie amânat în cazul diareii de grad 2 sau 3 (creştere de ≥ 4 scaune/zi peste numărul iniţial) sau al colitei (simptomatică). Trebuie iniţiat tratamentul cu prednison în doză de 1 până la 2 mg/kg gc/zi sau echivalent în cazul diareei sau colitei de grad 2, dacă simptomele persistă > 5 zile sau sunt recurente. Trebuie iniţiată corticoterapia administrată intravenos (1-2 mg/kg gc/zi de metilprednisolon sau echivalent) în cazul diareii sau colitei de grad 3. Imediat ce simptomele se ameliorează, trebuie început tratamentul cu prednison în doză de 1-2 mg/kg gc/zi sau echivalent. Dacă simptomele se ameliorează la un grad ≤ 1, corticoterapia trebuie scăzută treptat pe parcursul a ≥ 1 lună. Tratamentul cu atezolizumab poate fi reluat dacă evenimentul se ameliorează până la un grad ≤ 1 într-un interval de 12 săptămâni şi dozele de corticosteroid au fost reduse până la ≤ 10 mg de prednison sau echivalent pe zi. Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv în cazul diareei sau colitei de grad 4 (care pune viaţa în pericol; pentru care este indicată intervenţie de urgenţă). Trebuie luată în considerare potențiala complicație a perforației gastrointestinale asociate cu colita.

*Endocrinopatii mediate-imun*

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

Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru apariţia semnelor şi simptomelor de endocrinopatii. Funcţia tiroidiană trebuie monitorizată înainte de iniţierea şi periodic pe durata tratamentului cu atezolizumab. Trebuie luată în considerare conduita terapeutică adecvată în cazul pacienţilor cu valori anormale ale testelor funcţiei tiroidiene la momentul iniţial.

Pacienţii asimptomatici care au valori anormale ale testelor funcţiei tiroidiene pot fi trataţi cu atezolizumab. În cazul hipotiroidismului simptomatic, trebuie amânată administrarea atezolizumab şi trebuie iniţiată terapia de substituţie cu hormoni tiroidieni, după cum este necesar. Hipotiroidismul izolat poate fi tratat cu terapie de substituţie, fără corticoterapie. În cazul hipertiroidismului simptomatic, trebuie amânată administrarea atezolizumab şi trebuie iniţiat tratamentul cu un medicament antitiroidian, după cum este necesar. Tratamentul cu atezolizumab poate fi reluat atunci când simptomele sunt controlate şi funcţia tiroidiană se ameliorează.

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

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

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

*Meningoencefalită mediată-imun*

În studiile clinice, s-au observat cazuri de meningoencefalită în asociere cu atezolizumab (vezi pct. 4.8). Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru apariţia semnelor şi simptomelor de meningită sau encefalită.

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

*Neuropatie mediată-imun*

La pacienţii trataţi cu atezolizumab, s-au observat sindrom miastenic/miastenie gravis sau sindrom Guillain-Barré, care pot pune viaţa în pericol și pareză facială. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru apariţia semnelor şi simptomelor de neuropatie motorie și senzitivă.

În studiile clinice cu atezolizumab, s-au observat cazuri de mielită (vezi pct. 4.8). Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru apariţia semnelor şi simptomelor sugestive de mielită.

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

Tratamentul cu atezolizumab trebuie amânat în cazul parezei faciale de grad 1 sau 2 şi trebuie luată în considerare iniţierea corticoterapiei sistemice (cu prednison în doză de 1 până la 2 mg/kg gc/zi sau echivalent). Tratamentul poate fi reluat doar când evenimentul este remis complet. Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv în cazul parezei faciale de grad 3 sau grad 4, sau orice altă neuropatie care nu s-au remis complet în timpul întreruperii administrării atezolizumab.

Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv în cazul mielitei de grad 2, 3 sau 4.

*Pancreatită mediată-imun*

În studiile clinice cu atezolizumab, au fost observate cazuri de pancreatită, incluzând creşterea valorilor serice ale amilazei şi lipazei (vezi pct. 4.8). Pacienţii trebuie monitorizaţi atent pentru apariţia

semnelor şi simptomelor sugestive de pancreatită acută.

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

*Miocardită mediată-imun*

S-au observat cazuri de miocardită, inclusiv cazuri letale, în asociere cu atezolizumab (vezi pct. 4.8). Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru apariţia semnelor şi simptomelor de miocardită. Miocardita poate fi, de asemenea, o manifestare clinică a miozitei și trebuie gestionată corespunzător.

Pacienții cu simptome cardiace sau cardiopulmonare trebuie evaluați pentru prezenţa posibilă a miocarditei, pentru a asigura inițierea măsurilor adecvate într-un stadiu incipient. Dacă este suspectată miocardita, tratamentul cu atezolizumab trebuie amânat, trebuie inițiată imediat corticoterapia sistemică în doză de 1 până la 2 mg/kg gc/zi de prednison sau echivalent și trebuie realizat imediat un consult cardiologic cu proceduri de diagnosticare, conform recomandărilor clinice curente. Odată ce este stabilit diagnosticul de miocardită, tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt permanent în cazul miocarditei de grad ≥ 2 (vezi pct. 4.2).

*Nefrită mediată-imun*

În studiile clinice cu atezolizumab, au fost observate cazuri de nefrită (vezi pct. 4.8). Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru modificări ale funcţiei renale.

Tratamentul cu atezolizumab trebuie amânat în cazul apariţiei nefritei de grad 2 şi trebuie luată în considerare iniţierea corticoterapiei sistemice cu prednison în doză de 1 până la 2 mg/kg gc/zi sau echivalent. Tratamentul cu atezolizumab poate fi reluat atunci când evenimentul se ameliorează până la ≤ Gradul 1, într-un interval de 12 săptămâni şi dozele corticoterapiei au fost reduse până la ≤ 10 mg de prednison sau echivalent pe zi. Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv în cazul nefritei de grad 3 sau 4.

*Miozită mediată-imun*

S-au observat cazuri de miozită, inclusiv cazuri letale, în asociere cu atezolizumab (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția semnelor și simptomelor de miozită. Pacienţii cu posibilă miozită trebuie monitorizaţi pentru apariţia semnelor de miocardită.

Dacă un pacient dezvoltă semne și simptome ale miozitei, trebuie implementată monitorizarea atentă și pacientul trimis, fără întârziere, la un specialist pentru evaluare și tratament. Tratamentul cu atezolizumab trebuie amânat în cazul miozitei de grad 2 sau 3 și trebuie inițiat tratamentul cu corticosteroizi (1 până la 2 mg/kg gc/zi de prednison sau echivalent). Dacă simptomele se ameliorează până la ≤ gradul 1, dozele corticoterapiei trebuie scăzute treptat conform indicațiilor clinice. Tratamentul cu atezolizumab poate fi reluat dacă evenimentul se ameliorează până la ≤ Gradul 1 într-un interval de 12 săptămâni și dacă doza de corticosteroizi a fost redusă la ≤ 10 mg prednison administrat oral sau un echivalent pe zi. Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv în cazul miozitei recurente de grad 4 sau 3, sau când doza de corticosteroizi nu poate fi redusă la echivalentul a ≤ 10 mg de prednison pe zi în interval de 12 săptămâni de la debutul afecțiunii.

*Reacții adverse cutanate severe mediate-imun*

La pacienții cărora li s-a administrat atezolizumab au fost raportate reacții adverse cutanate severe (RACS) mediate de sistemul imun, inclusiv cazuri de sindrom Stevens-Johnson (SSJ) și necroliză epidermică toxică (NET). Pacienții trebuie monitorizați pentru reacții cutanate severe suspectate, iar alte cauze trebuie excluse. Pentru cazurile de RACS suspectate, pacienții trebuie îndrumați către un medic specialist pentru diagnostic și abordare terapeutică ulterioară.

În funcție de severitatea reacției adverse, administrarea atezolizumab trebuie întreruptă pentru reacții cutanate de gradul 3 și trebuie inițiat tratament cu corticosteroizi sistemici în doză de 1 până la 2 mg/kg gc/zi de prednison sau alt medicament echivalent. Tratamentul cu atezolizumab poate fi reluat, dacă simptomele se ameliorează în 12 săptămâni până la < gradul 1, iar doza de

corticosteroizi a fost redusă la ≤ 10 mg de prednison sau alt echivalent, pe zi.

Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt permanent în cazul unor reacții cutanate de gradul 4, fiind necesară administrarea de corticosteroizi.

Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt în cazul suspectării SSJ sau NET. Dacă se confirmă SSJ sau NET, tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt permanent.

Se recomandă prudență la administrarea atezolizumab la un pacient care a prezentat anterior reacții adverse cutanate severe sau care pot pune viața în pericol în timpul tratamentului cu alte medicamente antineoplazice imunostimulatoare.

*Boli pericardice mediate-imun*

În cazul administrării atezolizumab au fost observate boli ale pericardului, inclusiv pericardită, efuziune pericardică și tamponadă cardiacă, unele dintre acestea cu consecinţe letale (vezi pct. 4.8). Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru apariţia semnelor şi simptomelor clinice de boli pericardice.

Tratamentul cu atezolizumab trebuie amânat în cazul pericarditei suspectate de grad 1 și trebuie inițiată imediat consultarea cardiologică cu echipa de diagnostic în conformitate cu ghidurile clinice actuale. Pentru boli suspectate pericardice de grad ≥ 2, tratamentul cu atezolizumab trebuie amânat, trebuie imediat începută iniţierea corticoterapiei sistemice în doză de 1 până la 2 mg/kg gc/zi de prednison sau echivalent și este necesară inițierea rapidă a consultării cardiologice cu lucrările de diagnosticare, conform recomandărilor clinice curente. Odată ce este stabilit diagnosticul de de eveniment de boală pericardică, tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt permanent în cazul bolilor pericardice de grad ≥ 2 (vezi pct. 4.2).

*Limfohistiocitoza hemofagocitară*

La pacienții cărora li s-a administrat atezolizumab (vezi pct. 4.8), s-a raportat limfohistiocitoză hemofagocitară (LHH), inclusiv cazuri letale. LHH trebuie luată în considerare atunci când manifestarea sindromului de eliberare de citokine este atipică sau prelungită. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor clinice ale LHH. Pentru LHH suspectată, atezolizumab trebuie întrerupt definitiv, iar pacienții trebuie trimiși la un specialist pentru diagnostic și gestionare ulterioară.

*Alte reacţii adverse mediate-imun*

Având în vedere mecanismul de acțiune al atezolizumab, pot apărea alte reacții adverse potențiale mediate-imun, inclusiv cistita neinfecțioasă.

Trebuie evaluate toate reacțiile adverse mediate-imun suspectate, pentru a exclude alte cauze. Pacienții trebuie monitorizați pentru semnele și simptomele reacțiilor adverse mediate-imun și, pe baza severității reacției, trebuie gestionați prin modificări ale tratamentului și corticosteroizi, după cum este indicat clinic (vezi pct. 4.2 și pct. 4.8).

Reacţii asociate cu perfuzia

Reacţiile asociate cu perfuzia au fost observate cu atezolizumab, inclusiv anafilaxie (vezi pct. 4.8). Viteza de injectare trebuie redusă sau injectarea trebuie întreruptă la pacienţii cu reacţii asociate de grad 1 sau 2. Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv la pacienţii cu reacţii de grad 3 sau 4 asociate perfuziei. Pacienţii cu reacţii de grad 1 sau 2 asociate perfuziei pot continua tratamentul cu atezolizumab sub monitorizare atentă; poate fi luată în considerare premedicaţia cu antipiretic şi antihistaminice.

Măsuri de precauţie specifice bolii

*Utilizarea atezolizumab în asociere cu bevacizumab, paclitaxel şi carboplatină în NSCLC fără celule scuamoase, metastazat*

Înainte de a iniţia tratamentul, medicii trebuie să analizeze cu atenţie riscurile combinate ale schemei de terapie cu cele patru medicamente, atezolizumab, bevacizumab, paclitaxel şi carboplatină (vezi pct. 4.8).

*Utilizarea atezolizumab în asociere cu nab-paclitaxel în tratamentul TNBC metastazat*

Neutropenia şi neuropatia periferică care apar în timpul tratamentului cu atezolizumab şi nab-paclitaxel pot fi reversibile la întreruperea nab-paclitaxel. Medicii trebuie să consulte Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) pentru precauţiile specifice şi contraindicaţiile acestui medicament.

*Utilizarea atezolizumab în CU la pacienţii netrataţi anterior care nu sunt consideraţi eligibili pentru tratamentul cu cisplatină*

Caracteristicile iniţiale şi de prognostic ale bolii la populaţia din cohorta 1 a studiului IMvigor210 au fost, în general, comparabile cu cele ale pacienţilor din clinică care nu ar fi consideraţi eligibili pentru tratamentul cu cisplatină, dar ar fi eligibili pentru chimioterapia asociată pe bază de carboplatină. Nu există date suficiente pentru subgrupa de pacienţi care nu ar fi eligibili pentru chimioterapie; prin urmare, atezolizumab trebuie utilizat cu precauţie la aceşti pacienţi, după evaluare individuală atentă a raportului dintre potenţialele riscuri şi beneficii.

*Utilizarea atezolizumab în asociere cu bevacizumab, paclitaxel și carboplatină*

Pacienții cu NSCLC la care examinarea imagistică a evidențiat clar infiltrarea neoplazică a vaselor toracice mari sau cavitația leziunilor pulmonare au fost excluși din studiul clinic pivot IMpower150 după ce au fost înregistrate mai multe cazuri de hemoragie pulmonară letală, care este un factor de risc cunoscut al tratamentului cu bevacizumab.

În absenţa datelor, atezolizumab trebuie utilizat cu precauţie la aceste categorii de pacienţi după evaluarea atentă a raportului beneficiu-risc pentru fiecare pacient.

*Utilizarea atezolizumab în asociere cu bevacizumab, paclitaxel şi carboplatină la pacienţii EGFR+, cu NSCLC, care au prezentat progresia bolii sub tratament cu erlotinib+bevacizumab*

În studiul IMpower150, nu există date cu privire la eficacitatea atezolizumab în asociere cu bevacizumab, paclitaxel şi carboplatină la pacienţii EGFR+, care au prezentat anterior progresia bolii sub tratamentul cu erlotinib+bevacizumab.

*Utilizarea atezolizumab în asociere cu bevacizumab în HCC*

Datele de la pacienții cu HCC cu boală hepatică clasa Child-Pugh B cărora li s-a administrat atezolizumab în asociere cu bevacizumab sunt foarte limitate și în prezent nu sunt disponibile date la pacienții cu HCC cu boală hepatică clasa Child-Pugh C.

Pacienții tratați cu bevacizumab prezintă un risc crescut de hemoragie și au fost raportate cazuri de hemoragie gastro-intestinală severă, inclusiv evenimente letale, la pacienții cu HCC cărora li s-a administrat atezolizumab în asociere cu bevacizumab. La pacienții cu HCC, screening-ul și tratamentul ulterior al varicelor esofagiene trebuie efectuat conform practicii clinice înainte de începerea tratamentului combinat cu atezolizumab și bevacizumab. Bevacizumab trebuie întrerupt definitiv la pacienții care prezintă sângerări de gradul 3 sau 4 asociat tratamentului combinat. Vă rugăm să consultați Rezumatul caracteristicilor produsului bevacizumab.

Diabetul zaharat poate apărea în timpul tratamentului cu atezolizumab în asociere cu bevacizumab. Medicii trebuie să monitorizeze nivelul glicemiei înainte și periodic în timpul tratamentului cu atezolizumab în asociere cu bevacizumab, așa cum este indicat clinic.

*Utilizarea atezolizumab în monoterapie pentru tratamentul de linia întâi al NSCLC metastazat*

Medicii trebuie să ia în considerare debutul întârziat al efectelor atezolizumab, înainte de a iniţia tratamentul de linia întâi în monoterapie la pacienţi cu NSCLC. S-a observat o incidenţă mai mare a deceselor în primele 2,5 luni de la randomizare, urmată de un beneficiu în ceea ce privește supraviețuirea pe termen lung în cazul tratamentului cu atezolizumab, comparativ cu chimioterapia. Nu s-a putut identifica niciun factor specific asociat cu decesele premature (vezi pct. 5.1).

Pacienţi excluşi din studiile clinice

Au fost excluşi din studiile clinice pacienţii cu următoarele afecţiuni: boală autoimună în antecedente, pneumonită în antecedente, metastaze cerebrale active, SP ECOG ≥ 2 (excepţie pentru pacienţii cu NSCLC avansat, care nu sunt consideraţi eligibili pentru tratamentul pe bază de săruri de platină), infecţie cu HIV, hepatită B sau hepatită C (pentru pacienții fără HCC), boală cardiovasculară semnificativă şi pacienţi cu funcţie hematologică şi a organelor ţintă inadecvată. Pacienţii cărora li s-a administrat un vaccin cu virus viu atenuat în ultimele 28 zile înainte de înrolare; medicamente imunostimulatoare pe cale sistemică în ultimele 4 săptămâni sau medicamente imunosupresoare pe cale sistemică în ultimele 2 săptămâni înainte de înrolarea în studiu; antibiotice terapeutice orale sau administrate intravenos în decurs de 2 săptămâni înainte de inițierea tratamentului de studiu au fost excluși din studiile clinice.

Excipienți cu efect cunoscut

Acest medicament conține polisorbat 20. Fiecare flacon de Tecentriq 1875 mg soluție injectabilă conține 9 mg de polisorbat 20, care este echivalent cu 0,6 mg/ml. Polisorbat 20 poate provoca reacții alergice.

Cardul pacientului

Medicul prescriptor trebuie să discute cu pacientul riscurile terapiei cu Tecentriq. Pacientului i se va înmâna Cardul pacientului şi i se va recomanda să îl aibă întotdeauna asupra sa.

**4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune**

Nu s-au efectuat studii dedicate cu atezolizumab privind interacţiunile farmacocinetice. Deoarece atezolizumab este eliminat din circulaţie prin catabolism, nu sunt de aşteptat interacţiuni medicamentoase metabolice.

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

**4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea**

Femei aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace pe durata tratamentului cu atezolizumab şi timp de 5 luni după finalizarea acestuia.

Sarcina

Nu există date provenite din utilizarea atezolizumab la femeile gravide. Nu s-au efectuat studii cu atezolizumab privind dezvoltarea şi funcţia de reproducere. Studiile la animale efectuate la modele murine de sarcină au evidenţiat că inhibarea căii PD‑L1/PD-1 poate duce la respingerea mediată-imun a fetusului în dezvoltare, provocând deces fetal (vezi pct. 5.3). Aceste rezultate indică un risc potenţial, pe baza mecanismului de acţiune, sugerând că administrarea atezolizumab în timpul sarcinii poate avea efecte dăunătoare asupra fătului, incluzând rate crescute de avort şi naştere de feţi decedaţi.

Este cunoscut faptul că imunoglobulinele umane G1 (IgG1) traversează bariera placentară, iar atezolizumab este o IgG1; prin urmare, este posibil ca atezolizumab să se transmită de la mamă la fătul în dezvoltare.

Atezolizumab nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepţia cazului în care starea clinică a femeii impune tratament cu atezolizumab.

Alăptarea

Nu se cunoaşte dacă atezolizumab se excretă în laptele uman. Atezolizumab este un anticorp monoclonal şi este de aşteptat să fie prezent în primul lapte şi ulterior în cantităţi mai mici. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuţi/sugari. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe tratamentul cu Tecentriq, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil şi beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

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

**4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje**

Tecentriq are o influenţă minoră asupra capacităţii de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienţii care prezintă fatigabilitate trebuie sfătuiţi să nu conducă vehicule şi să nu folosească utilaje până la dispariţia simptomelor (vezi pct.  4.8).

**4.8 Reacţii adverse**

Rezumatul profilului de siguranţă

Siguranţa atezolizumab administrat în monoterapie, se bazează pe datele cumulate de la 5039 pacienţi cu diverse tipuri de tumori, la care s-a administrat atezolizumab intravenos și 247 pacienţi cu NSCLC la care s-a administrat atezolizumab subcutanat. Cele mai frecvente reacţii adverse (> 10%) au fost fatigabilitatea (29,3%), scăderea apetitului alimentar (20,1%), erupţia cutanată tranzitorie (19,7%), greața (18,8%), tusea (18,2%), diareea (18,1%), pirexia (17,9%), dispneea (16,6%), artralgia (16,2%), pruritul (13,3%), astenia (13%), durerea de spate (12,2%), vărsăturile (11,7%), infecțiile la nivelul tractului urinar (11,0%) și cefaleea (10,2%).

Siguranța administrării atezolizumab intravenos în asociere cu alte medicamente, a fost evaluată la 4535 de pacienți cu diverse tipuri de tumori. Cele mai frecvente reacții adverse (≥ 20%) au fost anemia (36,8%), neutropenia (36,6%), greața (35,5%), fatigabilitatea (33,1%), alopecia (28,1%), erupțiile

cutanate tranzitorii (27,8%), diareea (27,6%), trombocitopenia (27,1%), constipaţia (25,8%), scăderea apetitului alimentar (24,7%) și neuropatia periferică (24,4%).

Profilul de siguranţă al Tecentriq soluție injectabilă a fost în general similar cu profilul de siguranţă cunoscut al formei farmaceutice cu administrare intravenoasă, fiind înregistrată în plus o reacţie adversă reprezentată de reacţia la locul injectării (4,5% în braţul de tratament cu Tecentriq soluție injectabilă, comparativ cu 0% în cel cu atezolizumab intravenos).

*Utilizarea atezolizumab ca tratament adjuvant pentru NSCLC*

Profilul de siguranţă a atezolizumab ca tratament adjuvant la pacienţii cu cancer bronho-pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC) (IMpower010) a fost în general concordant cu profilul de siguranţă general al utilizării în monoterapie la pacienţii cu cancer avansat. Cu toate acestea, incidența reacțiilor adverse mediate-imun la administrarea de atezolizumab în studiul IMpower010 a fost de 51,7% comparativ cu 38,4% la populaţia cumulată a pacienţilor trataţi în monoterapie pentru cancer avansat. Nu au fost identificate reacții adverse noi mediate-imun în tratamentul adjuvant.

*Utilizarea atezolizumab în asociere cu bevacizumab, paclitaxel și carboplatină*

În studiul pentru tratamentul de primă linie al NSCLC (IMpower150), o frecvenţă generală mai mare a evenimentelor adverse a fost observată la schema de terapie cu patru medicamente, atezolizumab, bevacizumab, paclitaxel şi carboplatină, comparativ cu utilizarea de atezolizumab, paclitaxel şi carboplatină, inclusiv evenimente de Gradul 3 şi 4 (63,6% comparativ cu 57,5%), evenimente de

Gradul 5 (6,1% comparativ cu 2,5%), evenimente adverse de interes deosebit pentru atezolizumab

(52,4% comparativ cu 48%), precum şi evenimente adverse care au dus la retragerea oricărui tratament de studiu (33,8% comparativ cu 13,3%). La pacienţii cărora li s-a administrat atezolizumab în asociere cu bevacizumab, paclitaxel şi carboplatină a fost raportată o creştere (≥ 5% diferenţă) a incidenţei unor simptome precum greaţă, diaree, stomatită, oboseală, pirexie, inflamaţie a mucoasei, scădere a apetitului alimentar, scădere în greutate, hipertensiune arterială şi proteinurie. Alte evenimente adverse semnificative din punct de vedere clinic care au fost observate cu o frecvenţă mai mare în braţul de tratament cu atezolizumab, bevacizumab, paclitaxel şi carboplatină au fost epistaxis, hemoptizie, accident vascular cerebral, inclusiv evenimente letale.

Detalii suplimentare cu privire la reacţiile adverse grave sunt prezentate la punctul 4.4.

Lista sub formă de tabel a reacţiilor adverse

Reacţiile adverse (RA) sunt enumerate în funcţie de clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme şi organe (ASO) şi în funcţie de frecvenţă în Tabelul 3, pentru atezolizumab (intravenos și subcutanat) administrat în monoterapie sau în terapie asociată. Reacţii adverse cunoscute că survin la administrarea separată a atezolizumab sau a schemelor de chimioterapie, pot apărea în timpul tratamentului cu aceste medicamente în asociere, chiar dacă aceste reacţii nu au fost raportate în studiile clinice cu terapie asociată. Au fost utilizate următoarele categorii de frecvenţe: foarte frecvente (≥1/10); frecvente (≥1/100 și <1/10); mai puţin frecvente (≥1/1000 şi <1/100); rare (≥1/10000 şi <1/1000); foarte rare (< 1/10000), cu frecvenţă necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvenţă, reacţiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravităţii.

**Tabelul 3: Rezumatul reacţiilor adverse apărute la pacienţi trataţi cu atezolizumab**

| **Atezolizumab în monoterapie** | | **Atezolizumab în terapia asociată** |
| --- | --- | --- |
| **Infecții și infestări** | | |
| Foarte frecvente | infecție la nivelul tractului urinara | infecţie pulmonarăb |
| Frecvente |  | septicemieaj |
| **Tulburări hematologice şi limfatice** | | |
| Foarte frecvente |  | anemie, trombocitopenied, neutropeniee, leucopenief |
| Frecvente | trombocitopenied | limfopenieg |
| Rare | limfohistiocitoză hemofagocitară | limfohistiocitoză hemofagocitară |
| **Tulburări ale sistemului imunitar** | | |
| Frecvente | reacţie asociată perfuzieih | reacţie asociată perfuzieih |
| **Tulburări endocrine** | | |
| Foarte frecvente |  | hipotiroidismi |
| Frecvente | hipotiroidismi,  hipertiroidismj | hipertiroidismj |
| Mai puţin frecvente | diabet zaharatk, insuficienţă suprarenalăl, hipofizităm | hipofizităm |
| **Tulburări metabolice şi de nutriţie** | | |
| Foarte frecvente | scădere a apetitului alimentar | scădere a apetitului alimentar |
| Frecvente | hipopotasemieae, hiponatremieaf,  hiperglicemie | hipopotasemieae, hiponatremieaf, hipomagneziemien |
| **Tulburări ale sistemului nervos** | | |
| Foarte frecvente | cefalee | neuropatie perifericăo, cefalee |
| Frecvente | neuropatie perifericăo | sincopă, ameţeli |
| Mai puţin frecvente | sindrom Guillain-Barrép, meningoencefalităq |  |
| Rare | sindrom miastenicr, pareză facială, mielită | pareză facială |
| **Tulburări oculare** | | |
| Rare | uveită |  |
| **Tulburări cardiace** | | |
| Frecvente | boli pericardiceao |  |
| Mai puţin frecvente |  | boli pericardiceao |
| Rare | miocardităs |  |
| **Tulburări vasculare** | | |
| Foarte frecvente |  | hipertensiune arterialăai |
| Frecvente | hipotensiune arterială |  |

| **Atezolizumab în monoterapie** | | **Atezolizumab în terapia asociată** |
| --- | --- | --- |
| **Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale** | | |
| Foarte frecvente | dispnee, tuse | dispnee, tuse, rinofaringităam |
| Frecvente | pneumonităt, hipoxieag, rinofaringităam | disfonie |
| **Tulburări gastro-intestinale** | | |
| Foarte frecvente | greaţă, vărsături, diareeu | greaţă, vărsături, diareeu, constipaţie |
| Frecvente | colităv, durere abdominală, disfagie, durere orofaringianăw, xerostomie | stomatită, disgeuzie, colităv |
| Mai puţin frecvente | pancreatităx |  |
| Rare | boală celiacă | boală celiacă |
| **Tulburări hepatobiliare** | | |
| Frecvente | creştere a valorii plasmatice a AST, creştere a valorii plasmatice a ALT, hepatităy | creştere a valorii plasmatice a AST, creştere a valorii plasmatice a ALT |
| **Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat** | | |
| Foarte frecvente | erupţii cutanate tranzitoriiz, prurit | erupţii cutanate tranzitoriiz, prurit, alopecieah |
| Frecvente | xerodermieaq |  |
| Mai puţin frecvente | reacții adverse cutanate severeak, psoriazisan, afecțiuni lichenoidear | reacții adverse cutanate severeak, psoriazisan |
| Rare | pemfigoid | pemfigoid, afecțiuni lichenoidear |
| **Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv** | | |
| Foarte frecvente | artralgie, dorsalgie | artralgie, durere musculo-scheleticăaa, dorsalgie |
| Frecvente | durere musculo-scheleticalăaa |  |
| Mai puţin frecvente | miozităab |  |
| **Tulburări renale şi ale căilor urinare** | | |
| Frecvente | creştere a valorii creatininei sanguinec | proteinurieac, creştere a valorii creatininei sanguinec |
| Mai puţin frecvente | nefrităad |  |
| Cu frecvenţă necunoscută | cistită neinfecțioasăal |  |
| **Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare** | | |
| Foarte frecvente | febră, fatigabilitate, astenie | febră, fatigabilitate, astenie, edem periferic |
| Frecvente | simptome asemănătoare gripei, frisoane, reacție la locul injectăriiap |  |
| **Investigaţii diagnostice** | | |
| Frecvente |  | creştere a valorii fosfatazei alcaline sanguine |
| Mai puţin frecvente | creștere a valorii sanguine a creatinfosfokinazei |  |

a Include raportările de infecție la nivelul tractului urinar, cistită, pielonefrită, infecție de tract urinar cu *Escherichia Coli*, infecție bacteriană la nivelul tractului urinar, infecție renală, pielonefrită acută, pielonefrită cronică, pielită, abces renal, infecție de tract urinar cu streptococ, uretrită, infecție fungică de tract urinar, infecție de tract urinar cu *Pseudomonas*.

b Include raportările de pneumonie, bronşită, infecţie a tractului respirator inferior, revărsat pleural infecţios, traheobronşită, pneumonie atipică, abces pulmonar, exacerbări infecţioase ale bolii pulmonare obstructive cronice, pneumonie paracanceroasă, piopneumotorax, infecţie pleurală, pneumonie postprocedurală.

c Include raportările de creştere a valorii creatininei sanguine, hipercreatininemie.

d Include raportările de trombocitopenie imună, trombocitopenie și scădere a numărului de trombocite.

e Include raportările de neutropenie, număr scăzut de neutrofile, neutropenie febrilă, sepsis neutropenic, granulocitopenie.

f Include raportările de scădere a numărului de leucocite și leucopenie.

g Include raportările de limfopenie, scădere a numărului de limfocite.

h Include raportările privind reacția legată de perfuzie, sindromul de eliberare de citokine, hipersensibilitate, anafilaxie.

i Include raportările de rezultate pozitive la testarea pentru anticorpi anti-tiroidieni, hipotiroidism autoimun, tiroidită autoimună, valori serice scăzute ale hormonului de stimulare tiroidiană, valori serice crescute ale hormonului de stimulare tiroidiană, sindromul bolii eutiroidiene, guşă, hipotiroidism, hipotiroidism mediat imun, tiroidita mediată-imun, mixedem, hipotiroidism primar, tulburări ale tiroidei, valori scăzute ale hormonului tiroidian, valori anormale ale testelor funcţiei tiroidiene, tiroidită, tiroidită acută, valori scăzute ale tiroxinei, valori scăzute ale tiroxinei libere, valori crescute ale tiroxinei libere, valori crescute ale tiroxinei, valori scăzute ale tri-iodotironinei, valori crescute ale tri-iodotironinei, valori anormale ale tri-iodotironinei libere, valori scăzute ale tri-iodotironinei libere, valori crescute ale tri-iodotironinei libere, tiroidită silențioasă.

j Include raportările de hipertiroidism, boală Basedow, oftalmopatie endocrină, exoftalmie.

k Include raportările de diabet zaharat, diabet zaharat tip 1, cetoacidoză diabetică, cetoacidoză.

l Include raportările de insuficienţă suprarenală, valori serice scăzute ale corticotropinei, deficit de glucocorticoizi, insuficienţă suprarenală primară, insuficienţă suprarenală secundară.

m Include raportările de hipofizită, hipopituitarism, insuficienţă suprarenală secundară, tulburări de reglare a temperaturii.

n Include raportările de hipomagneziemie, scădere a valorii magneziului sanguin.

o Include raportările de neuropatie periferică, neuropatie autoimună, neuropatie periferică senzitivă, polineuropatie, herpes zoster, neuropatie periferică motorie, amiotrofie nevralgică, neuropatie periferică senzitivo-motorie, neuropatie toxică, neuropatie axonală, plexopatie lombosacrală, neuropatie artropatică, infecție la nivelul nervilor periferici, nevrită, neuropatie mediată-imun.

p Include raportările de sindrom Guillain-Barré, paralizie flască ascendentă, polineuropatie demielinizantă.

q Include raportările de encefalită, encefalită autoimună, meningită, meningită aseptică, fotofobie.

r Include raportările de miastenia gravis.

s Include raportările de miocardită, miocardită autoimună şi miocardită mediată-imun.

t Include raportările de pneumonită, infiltrare pulmonară, bronşiolită, boală pulmonară mediată-imun, pneumonită mediată-imun, boală pulmonară interstiţială, alveolită, opacitate pulmonară, fibroză pulmonară, toxicitate pulmonară, pneumonită de iradiere.

u Include raportările de diaree, urgenţă de defecare, peristaltism accelerat, hipermotilitate gastro-intestinală.

v Include raportările de colită, colită autoimună, colită ischemică, colită microscopică, colită ulcerativă, colită de deviere a tranzitului, colită eozinofilică, enterocolită mediată-imun.

w Include raportările de durere orofaringiană, disconfort orofaringian, iritație în gât.

x Include raportările de pancreatită autoimună, pancreatită, pancreatită acută, creștere a valorii plasmatice a lipazei, creştere a valorii plasmatice a amilazei.

y Include raportările de ascită, hepatită autoimună, hepatocitoliză, hepatită, hepatită acută, hepatită toxică, hepatotoxicitate, hepatită mediată-imun, tulburări hepatice, afectare hepatică indusă de medicamente, insuficienţă hepatică, steatoză hepatică, leziune hepatică, afectare hepatică, varice esofagiene sângerânde, varice esofagiene, peritonită bacteriană spontană.

z Include raportările de acnee, vezicule, dermatită, dermatită acneiformă, dermatită alergică, erupţie indusă de medicament, eczemă, eczemă infectată, eritem, eritem al pleoapei, erupţie cutanată tranzitorie la nivelul pleoapei, erupție fixă, foliculită, furunculoză, dermatită palmară, dermatită mediată-imun, vezicule la nivelul buzelor, vezicule sanguinolente în cavitatea bucală, sindrom de eritrodisestezie palmo-plantară, pemfigoid, erupţii cutanate tranzitorii, erupţii cutanate eritematoase, erupţii cutanate maculare, erupţii cutanate maculo-papuloase, erupţii cutanate papuloase, erupţii cutanate de tip morbiliform, erupții papulo-scuamoase, erupţii cutanate pruriginoase, erupţii cutanate pustuloase, erupții cutanate veziculare, dermatită scrotală, dermatită seboreică, exfoliere cutanată, toxicitate cutanată, ulcer cutanat, erupţie cutanată la locul de acces vascular.

aa Include raportările de durere musculo-scheletică, mialgie, dureri osoase.

ab Include raportările de miozită, rabdomioliză, polimialgie reumatică, dermatomiozită abces muscular, mioglobinurie, miopatie, polimiozită.

ac Include raportările de proteinurie, prezenţa proteinelor în urină, hemoglobinurie, anomalii urinare, sindrom nefrotic, albuminurie.

ad Include raportările de nefrită, nefrită autoimună, purpură Henoch-Schonlein, nefrită Henoch-Schonlein, glomerulonefrită paraneoplazică, nefrită tubulo-interstițială.

ae Include raportările de hipopotasemie, scădere a valorii potasiului sanguin.

af Include raportările de hiponatremie, scădere a valorii sodiului sanguin.

ag Include raportările de hipoxie, scădere a saturației de oxigen, scădere a PO2.

ah Include raportările de alopecie, madaroză, alopecie areată, alopecie totală, hipotricoză.

ai Include raportările de hipertensiune arterială, tensiune arterială crescută, criză hipertensivă, tensiune arterială sistolică crescută, hipertensiune diastolică, tensiune arterială inadecvat controlată, retinopatie hipertensivă, hipertensiune arterială esențială, hipertensiune ortostatică.

aj Include raportările de septicemie, șoc septic, urosepticemie, septicemie neutropenică, septicemie pulmonară, septicemie bacteriană, septicemie cauzată de klebsiella, septicemie abdominală, septicemie cauzată de candida, septicemie cauzată de escherichia, septicemie cu pseudomonas, septicemie stafilococică.

ak Include raportările de dermatită buloasă, erupție exfoliativă, eritem poliform, dermatită exfoliativă, dermatită exfoliativă generalizată, erupție cutanată toxică, sindromul Stevens-Johnson, reacție adversă la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice, necroliză epidermică toxică, vasculită cutanată.

al Include raportările de cistită neinfecțioasă și cistită mediată-imun.

am Include raportările de rinofaringită, congestie nazală și rinoree.

an Include raportările de psoriazis, dermatită psoriaziformă.

ao Include raportările de pericardită, efuziune pericardică, tamponadă cardiacă și pericardită constrictivă.

ap Raportată într-un studiu din afara setului de date cumulate (privind administrarea subcutanată). Frecvenţa se bazează pe expunerea la Tecentriq soluție injectabilă din studiile IMscin001 și IMscin002 şi include cazurile raportate de reacţie la locul injectării, durere la locul injectării, eritem la locul injectării şi reacţie cutanată tranzitorie la locul injectării.

aq Include raportările de xerodermie.

aq Include raportările de keratoză lichenoidă, lichen scleros și lichen plan.

Descrierea reacţiilor adverse selectate

Datele de mai jos reflectă informațiile cu privire la reacțiile adverse semnificative pentru atezolizumab administrat în monoterapie în cadrul studiilor clinice (vezi pct. 5.1). Sunt prezentate detalii referitoare la reacțiile adverse semnificative pentru atezolizumab la administrarea în asociere, în cazurile în care au fost observate diferențe clinic relevante comparativ cu administrarea atezolizumab în monoterapie. Recomandările privind conduita terapeutică pentru aceste reacţii adverse sunt descrise la pct. 4.2 şi 4.4.

*Pneumonită mediată-imun*

Pneumonita a survenit la 3,0% (151/5039) dintre pacienţii trataţi cu atezolizumab în monoterapie. Dintre acești pacienţi, trei au prezentat evenimente letale. Intervalul de timp median până la debut a fost de 3,7 luni (interval: 3 zile până la 29,8 luni). Durata mediană a fost de 1,7 luni (interval: 0 zile până la 27,8+ luni; + denotă o valoare cenzurată). Pneumonita a condus la oprirea tratamentului cu atezolizumab la 41 pacienţi (0,8%). Pneumonita care a necesitat administrarea de corticoterapie a survenit la 1,8% (92/5039) dintre pacienţii trataţi cu atezolizumab în monoterapie.

*Hepatită mediată-imun*

Hepatita a survenit la 1,7% (88/5039) dintre pacienţii trataţi cu atezolizumab în monoterapie. Dintre cei 88 de pacienţi, trei au prezentat evenimente letale. Intervalul de timp median până la debut a fost de 1,4 luni (interval: 0 zile până la 26,3 luni). Durata mediană a fost de 1 lună (interval: 0 zile până la 52,1+ luni; + denotă o valoare cenzurată). Hepatita a dus la oprirea tratamentului cu atezolizumab la 46 pacienţi (0,9%). Hepatita care a necesitat administrarea de corticoterapie a survenit la 2,6% (130/5039) dintre pacienţii trataţi cu atezolizumab în monoterapie.

*Colită mediată-imun*

Colita a survenit la 1,2% (62/5039) dintre pacienţii trataţi cu atezolizumab în monoterapie. Intervalul de timp median până la debut a fost de 4,5 luni (interval: 15 zile până la 36,4 luni). Durata mediană a fost de 1,4 luni (interval: 3 zile până la 50,2+ luni; + denotă o valoare cenzurată). Colita a dus la oprirea tratamentului cu atezolizumab la 24 pacienţi (0,5%). Colita care a necesitat administrarea de corticoterapie a survenit la 0,6% (30/5039) dintre pacienţii trataţi cu atezolizumab în monoterapie.

*Endocrinopatii mediate-imun*

*Tulburări tiroidiene*

Hipotiroidismul a survenit la 8,5% (427/5039) dintre pacienţii trataţi cu atezolizumab în monoterapie. Intervalul de timp median până la debut a fost de 4,2 luni (interval: 0 zile până la 38,5 luni). Hipotiroidismul a survenit la 17,4% (86/495) dintre pacienţii trataţi cu atezolizumab în monoterapie ca tratament adjuvant pentru NSCLC. Intervalul de timp median până la debut a fost de 4,0 luni (interval: 22 zile până la 11,8 luni).

Hipertiroidismul a survenit la 2,4% (121/5039) dintre pacienţii trataţi cu atezolizumab în monoterapie. Intervalul de timp median până la debut a fost de 2,7 luni (interval: 0 zile până la 24,3 luni). Hipertiroidismul a survenit la 6,5% (32/495) dintre pacienţii trataţi cu atezolizumab în monoterapie ca tratament adjuvant pentru NSCLC. Intervalul de timp median până la debut a fost de 2,8 luni (interval: 1 zi până la 9,9 luni).

*Insuficiență suprarenală*

Insuficienţa suprarenală a survenit la 0,5% (25/5039) dintre pacienţii trataţi cu atezolizumab în monoterapie. Intervalul de timp median până la debut a fost de 6,2 luni (interval: 3 zile până la 21,4 luni). Insuficienţa suprarenală a dus la oprirea tratamentului cu atezolizumab la 5 pacienţi (0,1%). Insuficienţa suprarenală care a necesitat administrarea de corticoterapie a survenit la 0,4% (20/5039) dintre pacienţii trataţi cu atezolizumab în monoterapie.

*Hipofizită*

Hipofizita a survenit la 0,2% (9/5039) dintre pacienţii trataţi cu atezolizumab în monoterapie. Intervalul de timp median până la debut a fost de 5,3 luni (interval: 21 zile până la 13,7 luni). Șase pacienți (0,1%) au necesitat administrarea de corticoterapie şi tratamentul cu atezolizumab a fost oprit la 1 pacient (< 0,1%).

Hipofizita a survenit la 1,4% (15/1093) dintre pacienții trataţi cu atezolizumab în asociere cu paclitaxel, urmat de atezolizumab, “dose-dense”cu doxorubicină sau epirubicină și ciclofosfamidă. Intervalul de timp median până la debut a fost de 3,8 luni (interval: 2,4 până la 10,7 luni). Unsprezece pacienți (1,0%) au necesitat administrarea de corticoterapie. Tratamentul cu atezolizumab a fost oprit la 7 pacienţi (0,6%).

Hipofizita a survenit la 0,8% (3/393) dintre pacienții tratați cu atezolizumab în asociere cu bevacizumab, paclitaxel și carboplatină. Intervalul de timp median până la debut a fost de 7,7 luni (interval: 5,0 până la 8,8 luni). La doi pacienți a fost necesară administrarea de corticoterapie.

Hipofizita a survenit la 0,4% (2/473) dintre pacienții tratați cu atezolizumab în asociere cu nab‑paclitaxel și carboplatină. Intervalul de timp median până la debut a fost de 5,2 luni (interval: 5,1 până la 5,3 luni). Ambii pacienți au necesitat administrarea de corticoterapie.

*Diabet zaharat*

Diabetul zaharat a survenit la 0,6% (30/5039) dintre pacienţii trataţi cu atezolizumab în monoterapie. Intervalul de timp median până la debut a fost de 5,5 luni (interval: 3 zile până la 29,0 luni). Diabetul zaharat a dus la oprirea tratamentului cu atezolizumab la < 0,1% pacienţi (3/5039). Patru pacienţi

(< 0,1%) au necesitat administrarea de corticoterapie.

Diabetul zaharat a survenit la 2,0% (10/493) dintre pacienții cu HCC care au primit tratament cu atezolizumab în asociere cu bevacizumab. Intervalul de timp median până la debutul bolii a fost de 4,4 luni (interval: 1,2 luni până la 8,3 luni). Nu s-au raportat cazuri de diabet zaharat care să impună întreruperea tratamentului cu atezolizumab.

*Meningoencefalită mediată-imun*

Meningoencefalita a survenit la 0,4% (22/5039) dintre pacienţii trataţi cu atezolizumab în monoterapie. Timpul median până la debut a fost de 15 zile (interval: 0 zile până la 12,5 luni). Durata mediană a fost de 24 de zile (interval: 6 zile până la 14,5+ luni; + denotă o valoare cenzurată).

Meningoencefalita care a necesitat administrarea de corticoterapie a survenit la 0,2% (12/5039) dintre pacienții tratați cu atezolizumab și la opt pacienți (0,2%) tratamentul cu atezolizumab a fost oprit.

*Neuropatii mediate-imun*

*Sindromul Guillain-Barré şi polineuropatia demielinizantă*

Sindromul Guillain-Barré şi polineuropatia demielinizantă au survenit la 0,1% (6/5039) dintre pacienţii tratați cu atezolizumab în monoterapie. Intervalul de timp median până la debut a fost de 4,1 luni (interval: 18 zile până la 8,1 luni). Durata mediană a fost de 8,0 luni (interval: 18 zile până la 24,5+ luni; + denotă o valoare cenzurată). Sindromul Guillain-Barré a dus la oprirea tratamentului cu atezolizumab la 1 pacient (< 0,1%). Sindromul Guillain-Barré care a necesitat administrarea de corticoterapie a survenit la < 0,1% (3/5039) dintre pacienţii tratați cu atezolizumab în monoterapie.

*Pareză facială mediată-imun*

Pareza facială a survenit la < 0,1% (1/5039) dintre pacienţii trataţi cu atezolizumab în monoterapie. Intervalul de timp până la debut a fost de 29 zile. Durata a fost de 1,1 luni. Evenimentul nu a necesitat administrarea de corticoterapie și nu a a condus la oprirea tratamentului cu atezolizumab.

*Mielită mediată-imun*

Mielita a survenit la < 0,1% (1/5039) dintre pacienţii trataţi cu atezolizumab în monoterapie. Intervalul de timp până la debut a fost de 3 zile. Evenimentul a necesitat administrarea de corticoterapie dar nu a a condus la oprirea tratamentului cu atezolizumab.

*Sindrom miastenic*

Miastenia gravis a survenit la < 0,1% (2/5039) dintre pacienţi (inclusiv un caz letal), care au fost trataţi cu atezolizumab în monoterapie. Intervalul de timp median până la debut a fost de 2,6 luni (interval: 1,2 luni până la 4 luni).

*Pancreatită mediată-imun*

Pancreatita, incluzând creşterea valorilor serice ale amilazei şi lipazei, a survenit la 0,8% (40/5039) dintre pacienţii trataţi cu atezolizumab în monoterapie. Intervalul de timp median până la debut a fost de 5 luni (interval: 0 zile până la 24,8 luni). Durata mediană a fost de 24 zile (interval: 3 zile până la 40,4+ luni; + denotă o valoare cenzurată). Pancreatita a dus la oprirea tratamentului cu atezolizumab la 3 pacienţi (< 0,1%). Pancreatita care a necesitat administrarea de corticoterapie a survenit la 0,2% (8/5039) dintre pacienţii trataţi cu atezolizumab în monoterapie.

*Miocardită mediată-imun*

Miocardita a survenit la < 0,1% (5/5039) dintre pacienţii tratați cu atezolizumab în monoterapie. Dintre cei 5 pacienţi, unul a prezentat un eveniment letal în tratamentul adjuvant pentru NSCLC. Intervalul de timp median până la debut a fost de 3,7 luni (interval: 1,5 până la 4,9 luni). Durata mediană a fost de 14 zile (interval: 12 zile până la 2,8 luni). Miocardita a determinat întreruperea tratamentului cu atezolizumab la 3 pacienţi (< 0,1%). Trei pacienţi (< 0,1%) au necesitat administrarea de corticoterapie.

*Nefrită mediată-imun*

Nefrita a survenit la  0,2% (11/5039) dintre pacienţii trataţi cu atezolizumab. Intervalul de timp median până la debut a fost de 5,1 luni (interval: 3 zile până la 17,5 luni). Nefrita a dus la oprirea tratamentului cu atezolizumab la 5 pacienţi (0,1%). Cinci pacienți (< 0,1%) au necesitat corticoterapie.

*Miozita mediată-imun*

Miozita s-a observat la 0,6% (32/5039) dintre pacienții cărora li s-a administrat atezolizumab în monoterapie. Intervalul de timp median până la debut a fost de 3,5 luni (interval: 12 zile până la 11,5 luni). Intervalul de timp median a fost de 3,2 luni (interval: 9 zile până la 51,1+ luni; + denotă o valoare cenzurată). Miozita a dus la întreruperea tratamentului cu atezolizumab la 6 pacienţi (0,1%). Zece pacienți (0,2%) au necesitat administrarea de corticosteroizi.

*Reacții adverse cutanate severe mediate-imun*

Reacții adverse cutanate severe (RACS) au apărut la 0,6% (30/5039) dintre pacienții care au primit atezolizumab în monoterapie. Dintre cei 30 de pacienţi, unul a prezentat un eveniment letal. Intervalul de timp median până la debut a fost de 4,8 luni (interval: 3 zile până la 15,5 luni). Intervalul de timp median a fost de 2,4 luni (interval: 1 zi până la 37,5+ luni; + denotă o valoare cenzurată). RACS au determinat întreruperea tratamentului cu atezolizumab în cazul a 3 pacienţi (< 0,1%). RACS care necesitau utilizarea unor corticosteroizi sistemici au apărut la 0,2% (9/5039) dintre pacienții care au primit atezolizumab în monoterapie.

*Boli pericardice mediate-imun*

Boli pericardice s-au observat la 1% (49/5039) dintre pacienții cărora li s-a administrat atezolizumab în monoterapie. Intervalul de timp median până la debut a fost de 1,4 luni (interval: 6 zile până la 17,5 luni). Intervalul de timp median până la apariția reacțiilor adverse a fost de 2,5 luni (interval: 0 zile până la 51,5+ luni; + denotă o valoare cenzurată). Bolile pericardice au determinat întreruperea tratamentului cu Tecentriq la 3 pacienți (< 0,1%). Boli pericardice care au necesitat administrarea de corticoterapie au apărut la 0,2% (7/5039) dintre pacienți.

*Efectele asupra clasei de inhibitori ai punctelor de control imunitar*

În cursul tratamentului cu alți inhibitori ai punctelor de control imunitar, s-au raportat cazuri cu următoarele reacții adverse, care ar putea apărea și în cursul tratamentului cu atezolizumab: insuficiență pancreatică exocrină.

*Imunogenitate*

Forma farmaceutică cu administrare subcutanată

În studiul IMscin001, incidenţa apariţiei anticorpilor anti-atezolizumab pe durata tratamentului la pacienţii trataţi cu Tecentriq subcutanat şi intravenos a fost comparabilă (19,5% [43/221] şi, respectiv, 13,9% [15/108]), după o durată mediană de 2,8 luni de tratament. Incidenţa apariţiei anticorpilor anti-rHuPH20 pe durata tratamentului la pacienţii trataţi cu Tecentriq subcutanat a fost de 5,4% (12/224). Relevanţa clinică a apariţiei anticorpilor anti-rHuPH20 după tratamentul cu Tecentriq soluție injectabilă nu este cunoscută.

Forma farmaceutică cu administrare intravenoasă

În mai multe studii clinice de fază II și III, 13,1% până la 54,1% dintre pacienți au dezvoltat anticorpi anti‑medicament (AAM) induși de tratament. Pacienții care au dezvoltat AAM induși de tratament au avut tendința de a prezenta caracteristici generale de sănătate și de boală mai reduse la începutul tratamentului. Aceste dezechilibre ale caracteristicilor de boală și de sănătate de la începutul tratamentului pot determina confuzii în interpretarea analizelor FC, eficacității și siguranței. Au fost efectuate analize exploratorii care ajustează dezechilibrele caracteristicilor stării de sănătate și de boală de la momentul inițial, pentru a evalua efectul AAM asupra eficacității. Aceste analize nu au exclus o posibilă atenuare a beneficiului eficacității la pacienții care au dezvoltat AAM, comparativ cu pacienții care nu au dezvoltat AAM. Timpul mediu până la debutul apariției AAM a variat de la 3 săptămâni la 5 săptămâni.

În mai multe seturi de date cumulate de la pacienţii trataţi cu atezolizumab în monoterapie (N=3460) şi în terapii asociate (N=2285), au fost observate următoarele incidenţe ale reacțiilor adverse (AE) la pacienții AAM pozitiv, comparativ cu pacienții AAM negativ, respectiv: AE de Grad 3-4, 46,2% versus 39,4%, reacţii adverse grave (SAE) 39,6% versus 33,3%, AE care au dus la retragerea tratamentului 8,5% versus 7,8% (pentru monoterapie); AE de Grad 3-4, 63,9% versus 60,9%, SAE 43,9% versus 35,6%, AE care au dus la retragerea tratamentului 22,8% versus 18,4% (pentru terapia asociată). Cu toate acestea, datele disponibile nu permit formularea unor concluzii ferme referitoare la posibilele modele ale reacțiilor adverse.

Copii şi adolescenţi

Siguranța administrării atezolizumab la copii și adolescenți nu a fost stabilită. Într-un studiu clinic cu 69 de pacienți copii și adolescenți (<18 ani) nu s-au observat semnale noi de siguranță și profilul de siguranță a fost comparabil cu cel al adulților.

Vârstnici

Nu au fost observate diferenţe generale în ceea ce priveşte siguranţa la pacienţii cu vârsta < 65, 65-74 și 75-84 ani care au fost trataţi cu atezolizumab în monoterapie. Datele pentru pacienții cu vârsta ≥ 85 de ani nu au fost suficiente pentru a formula concluzii semnificative pentru această populație.

În studiul IMpower150, vârsta ≥ 65 ani s-a asociat cu riscul crescut de apariţie a evenimentelor adverse la pacienţii trataţi cu atezolizumab în asociere cu bevacizumab, carboplatină şi paclitaxel.

În studiile IMpower150, IMpower133, IMpower110 și IMscin001, datele pentru pacienţii cu vârsta ≥ 75 ani nu au fost suficiente pentru a formula concluzii. În studiul IPSOS, la pacienții cu NSCLC care nu sunt consideraţi eligibili pentru tratamentul de L1 cu săruri de platină, nu au existat diferențe generale în profilul de siguranță pentru tratamentul cu atezolizumab de L1 în monoterapie între subgrupele de vârstă ale pacienților.

Raportarea reacţiilor adverse suspectate

Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată prin intermediul sistemului naţional de raportare, astfel cum este menţionat în [Anexa V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx).

**4.9 Supradozaj**

Nu sunt disponibile informaţii privind supradozajul cu atezolizumab.

În caz de supradozaj, pacienţii trebuie monitorizaţi cu atenţie pentru depistarea semnelor sau simptomelor de reacţii adverse şi se va institui imediat tratamentul simptomatic adecvat.

**5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE**

**5.1 Proprietăţi farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: Agenţi antineoplazici, anticorpi monoclonali și conjugați anticorpi medicament, inhibitori PD-1/PDL-1 (proteina 1/ligandul 1 cu rol în controlul morții celulare programate), codul ATC: L01FF05.

Tecentriq soluție injectabilă conţine substanţa activă atezolizumab care asigură efectul terapeutic al acestui medicament, precum şi hialuronidază umană recombinantă (rHuPH20), o enzimă utilizată pentru a creşte dispersia şi absorbţia substanţelor coformulate atunci când acestea sunt administrate subcutanat.

Mecanism de acţiune

Ligandul 1 cu rol în controlul morţii celulare programate (PD‑L1) poate fi exprimat pe suprafaţa celulelor tumorale şi/sau celulelor imune care infiltrează tumora şi poate contribui la inhibarea răspunsului imunitar antitumoral în micromediul tumoral. Legarea PD-L1 de receptorii PD-1 şi B7.1 prezenţi pe suprafaţa limfocitelor T şi celulelor prezentatoare de antigen suprimă activitatea citotoxică a limfocitelor T, proliferarea limfocitelor T şi producţia de citokine.

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

Eficacitate clinică şi siguranţă

*Carcinomul urotelial*

*Forma farmaceutică cu administrare intravenoasă*

*IMvigor211 (GO29294): Studiu clinic în CU local avansat sau metastazat la pacienţi adulţi după tratament anterior cu chimioterapie*

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

În total, au fost înrolaţi 931 pacienţi. Pacienţii au fost randomizaţi (1:1) pentru a li se administra fie atezolizumab, fie chimioterapie. Randomizarea a fost stratificată în funcţie de chimioterapie (vinflunină versus taxan), statusul expresiei PD-L1 la nivelul CI (< 5% versus ≥ 5%), numărul factorilor prognostici de risc (0 versus 1-3) şi prezenţa metastazelor hepatice (da versus nu). Factorii prognostici de risc au inclus timpul < 3 luni de la administrarea anterioară a chimioterapiei, statusul de performanţă ECOG > 0 şi concentraţia hemoglobinei< 10 g/dl.

Atezolizumab a fost administrat în doză fixă de 1200 mg prin perfuzie intravenoasă la interval de 3 săptămâni. Nu a fost permisă reducerea dozei. Pacienţii au fost trataţi până la pierderea beneficiului clinic, aşa cum a fost evaluat de către investigator sau până la apariţia toxicităţii inacceptabile. Vinflunina a fost administrată în doză de 320 mg/m2 prin perfuzie intravenoasă în ziua 1 a fiecărui ciclu de 3 săptămâni până la progresia bolii sau apariţia toxicităţii inacceptabile. Paclitaxel a fost administrat în doză de 175 mg/m2 prin perfuzie intravenoasă cu durata de 3 ore în ziua 1 a fiecărui ciclu de 3 săptămâni până la progresia bolii sau apariţia toxicităţii inacceptabile. Docetaxel a fost administrat în doză de 75 mg/m2 prin perfuzie intravenoasă în ziua 1 a fiecărui ciclu de 3 săptămâni până la progresia bolii sau apariţia toxicităţii inacceptabile. Pentru toţi pacienţii trataţi, durata mediană a tratamentului a fost de 2,8 luni pentru pacienţii din braţul tratat cu atezolizumab, de 2,1 luni pentru pacienţii din braţele tratate cu vinflunină şi paclitaxel şi de 1,6 luni pentru cei din braţul tratat cu docetaxel.

Caracteristicile demografice şi caracteristicile bolii la momentul iniţial al analizei populaţionale primare au fost bine echilibrate între braţele de tratament. Vârsta mediană a fost de 67 ani (interval: 31 până la 88) şi 77,1% dintre pacienţi au fost bărbaţi. Majoritatea pacienţilor au fost caucazieni (72,1%), 53,9% dintre pacienţii din braţul tratat cu chimioterapie au fost trataţi cu vinflunină, 71,4% dintre pacienţi au avut cel puţin un factor de risc de prognostic nefavorabil şi 28,8% au avut metastaze hepatice la momentul iniţial. Scorul de performanţă ECOG la momentul iniţial a fost 0 (45,6%) sau 1 (54,4%). Vezica urinară a fost localizarea pentru tumora primară la 71,1% dintre pacienţi şi 25,4% dintre pacienţi au avut CU al tractului urinar superior. O proporţie de 24,2% dintre

pacienţi care primiseră anterior numai terapie adjuvantă sau neoadjuvantă pe bază de săruri de platină au avut progresie a bolii într-un interval de 12 luni.

Criteriul principal de evaluare a eficacităţii în cadrul studiului IMvigor211 a fost supravieţuirea generală (SG). Criteriile secundare de evaluare a eficacităţii, aşa cum a fost evaluată de către investigator, utilizând Criteriile de Evaluare a Răspunsului în Tumorile Solide (RECIST, *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) versiunea 1.1, au fost rata de răspuns obiectiv (RRO), supravieţuirea fără progresia bolii (SFP) şi durata răspunsului (DR). Comparaţiile în ceea ce priveşte SG între braţul de tratament şi cel de control în cadrul populaţiilor CI2/3, CI1/2/3 şi ITT (în intenţie de tratament, de exemplu toţi pacienţii eligibili netestaţi) au fost evaluate utilizând o procedură ierarhică cu secvenţă fixă bazată pe un test stratificat log rank la un nivel de semnificaţie bilateral de 5% după cum urmează: pasul 1) populaţia CI2/3; pasul 2) populaţia CI1/2/3; pasul 3) populaţia alcătuită din toţi pacienţii eligibili netestaţi. Rezultatele privind SG pentru fiecare dintre paşii 2 şi 3 au putut fi evaluate oficial pentru semnificaţia statistică numai dacă rezultatul obţinut la pasul anterior a fost semnificativ statistic.

Durata mediană a urmăririi privind supravieţuirea a fost de 17 luni. Analiza primară a studiului IMvigor211 nu şi-a atins obiectivul principal privind SG. Atezolizumab nu a demonstrat un beneficiu semnificativ statistic privind supravieţuirea, comparativ cu chimioterapia la pacienţii cu CU local avansat sau metastazat trataţi anterior. În ceea ce priveşte ordinea evaluării ierarhice specificată anterior, populaţia CI2/3 a fost testată prima, cu o valoare a raportului de risc (RR) în ceea ce priveşte SG de 0,87 (IÎ 95%: 0,63; 1,21; SG mediană de 11,1 luni comparativ cu 10,6 luni pentru atezolizumab şi, respectiv chimioterapie). Valoarea p stratificată log rank a fost de 0,41 şi, prin urmare, rezultatele sunt considerate fără semnificaţie statistică la această populaţie de pacienţi. În consecinţă, nu au putut fi efectuate teste dedicate privind semnificaţia statistică pentru SG la nivelul populaţiei CI1/2/3 sau la nivelul populaţiei alcătuite din toţi pacienţii eligibili netestaţi, iar rezultatele acestor analize sunt considerate exploratorii. Rezultatele cheie în populaţia alcătuită din toţi pacienţii eligibili netestaţi sunt rezumate în Tabelul 4. Curba Kaplan-Meier pentru SG în populaţia alcătuită din toţi pacienţii eligibili netestaţi este prezentată în Figura 1.

O analiză exploratorie a supraviețuirii actualizată a fost realizată cu o durată medie a perioadei de urmărire a supraviețuirii de 34 luni în cazul populației ITT. Supraviețuirea globală medie a fost de 8,6 luni (95% IÎ: 7,8; 9,6) în brațul cu atezolizumab și de 8 luni (95% IÎ: 7,2; 8,6) în brațul cu chimioterapie, cu o rată a riscului de 0,82 (95% IÎ: 0,71; 0,94). În conformitate cu tendința observată în analiza primară pentru ratele de supraviețuire globală de 12 luni, rate de supraviețuire globală numeric mai mari de 24 luni și 30 luni au fost observate la pacienții din brațul cu atezolizumab

comparativ cu brațul cu chimioterapie la populația ITT (*Intenție de Tratament*). Procentul pacienților în viață la 24 luni (estimare KM) a fost de 12,7% în brațul cu chimioterapie și de 22,5% în brațul cu atezolizumab; iar la 30 luni (estimare KM), a fost de 9,8% în brațul cu chimioterapie și 18,1% în brațul cu atezolizumab.

**Tabelul 4: Rezumatul privind eficacitatea la toţi pacienţii eligibili netestaţi ( IMvigor211)**

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

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

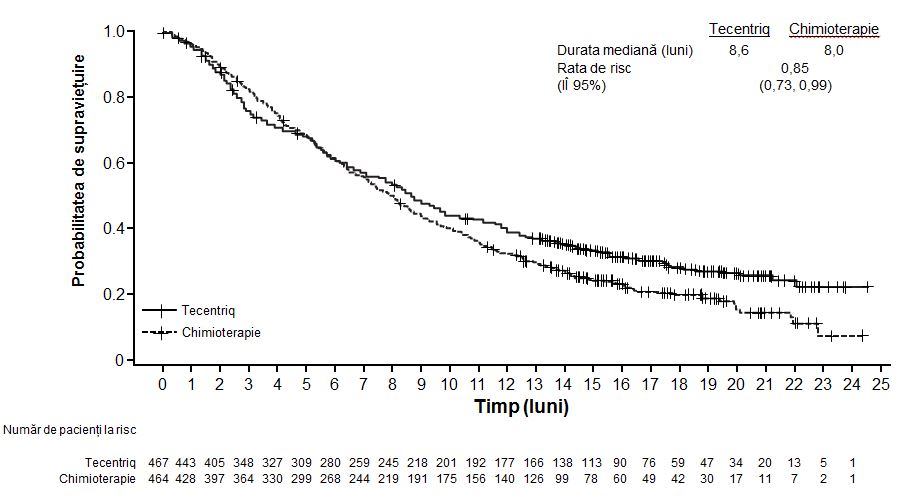
\* O analiză a SG la toţi pacienţii eligibili netestaţi a fost realizată pe baza testului stratificat log-rank şi rezultatul este furnizat numai în scop descriptiv (p=0,0378); conform analizei ierarhice specificată anterior, valoarea p pentru analiza SG la populaţia alcătuită din toţi pacienţii eligibili netestaţi nu poate fi considerată semnificativă statistic.

ǂ Stratificaţi în funcţie de chimioterapie (vinflunină versus taxan), statusul privind IÎ (<5% versus ≥ 5%), numărul factorilor prognostici de risc (0 versus 1-3) şi prezenţa metastazelor hepatice (da versus nu).

\*\* Pe baza estimării estimării Kaplan-Meier

\*\*\* Răspunsurile erau prezente la 63% dintre respondenţi în grupul de tratament cu atezolizumab şi la 21% dintre respondenţi în grupul cu chimioterapie.

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



*IMvigor210 (GO29293): Studiu clinic cu un singur braţ efectuat la pacienţi cu carcinom urotelial netrataţi anterior care nu sunt eligibili pentru terapia cu cisplatină şi la pacienţi cu carcinom urotelial căror li s-a administrat anterior chimioterapie*

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

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

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

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

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

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

A fost efectuată o analiză actualizată cu o durată mediană de urmărire a supravieţuirii de 17,2 luni pentru cohorta 1, care este prezentată rezumativ în Tabelul 5. Mediana DR nu a fost atinsă în niciunul dintre subgrupurile cu expresie PD-L1 şi nici la toţi pacienţii eligibili netestaţi.

**Tabelul 5**: **Rezumatul datelor actualizate privind eficacitatea (cohorta 1 a studiului IMvigor210)**

| **Criteriul de evaluare a eficacităţii** | **Expresia PD‑L1 de**  **≥ 5% în CI** | **Expresia PD‑L1 de**  **≥ 1% în CI** | **Toţi pacienţii eligibili netestaţi** |
| --- | --- | --- | --- |
| ***RRO (evaluare IRF; RECIST v1.1)*** | n = 32 | n = 80 | n = 119 |
| Număr de pacienţi cu răspuns (%) | 9 (28,1%) | 19 (23,8%) | 27 (22,7%) |
| IÎ 95% | 13,8; 46,8 | 15,0; 34,6 | 15,5; 31,3 |
| Număr de pacienţi cu răspuns complet (%)  IÎ 95% | 4 (12,5%)  (3,5; 29,0) | 8 (10,0%)  (4,4; 18,8) | 11 (9,2%)  (4,7; 15,9) |
| Număr de pacienţi cu răspuns parţial (%)  IÎ 95% | 5 (15,6%)  (5,3; 32,8) | 11 (13,8%)  (7,1; 23,3) | 16 (13,4%)  (7,9; 20,9) |
| ***DR (evaluare IRF; RECIST v1.1)*** | n = 9 | n = 19 | n = 27 |
| Pacienţi cu eveniment (%) | 3 (33,3%) | 5 (26,3%) | 8 (29,6%) |
| Valoarea mediană (luni) (IÎ 95%) | NE (11,1; NE) | NE (NE) | NE (14,1; NE) |
| ***SFP (evaluare IRF; RECIST v1.1)*** | n = 32 | n = 80 | n = 119 |
| Pacienţi cu eveniment (%) | 24 (75,0%) | 59 (73,8%) | 88 (73,9%) |
| Valoarea mediană (luni) (IÎ 95%) | 4,1 (2,3; 11,8) | 2,9 (2.1; 5,4) | 2,7 (2,1; 4,2) |
| ***SG*** | n = 32 | n = 80 | n = 119 |
| Pacienţi cu eveniment (%) | 18 (56,3%) | 42 (52,5%) | 59 (49,6%) |
| Valoarea mediană (luni) (IÎ 95%) | 12,3 (6,0; NE) | 14,1 (9,2; NE) | 15,9 (10,4; NE) |
| Rata SG la 1 an (%) | 52,4% | 54,8% | 57,2% |

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

La momentul analizei finale pentru cohorta 1, pacienții au avut un timp mediu de urmărire a supraviețuirii de 96,4 luni. SG mediană a fost de 12,3 luni (IÎ 95%: 6,0, 49,8) la pacienții cu expresie a PD L1 ≥ 5% (pacienți care sunt incluși în indicația terapeutică).

În cohorta 2, criteriile coprincipale de evaluare a eficacităţii au fost reprezentate de RRO confirmată, aşa cum a fost evaluată de către IRF utilizând criteriile RECIST v.1.1 şi RRO evaluată de către investigator conform criteriilor RECIST modificate (mRECIST). Aceasta a inclus 310 pacienţi trataţi cu atezolizumab 1200 mg administrat în perfuzie intravenoasă la interval de 3 săptămâni, până la pierderea beneficiului clinic. Analiza primară a cohortei 2 a fost efectuată când toţi pacienţii au avut cel puţin 24 săptămâni de urmărire. Studiul a atins obiectivele coprincipale în cohorta 2, demonstrând RRO semnificative statistic, evaluate de IRF conform RECIST v1.1 şi evaluate de investigator conform mRECIST, comparativ cu rata de răspuns prespecificată de 10% din grupul de control istoric.

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

Rata SG la 12 luni a fost de 37% la toţi pacienţii eligibili netestaţi.

La momentul analizei finale pentru cohorta 2, pacienții au avut un timp mediu de urmărire a supraviețuirii de 46,2 luni. SG mediană a fost de 11,9 luni (IÎ 95%: 9,0, 22,8) la pacienții cu expresie a PD L1 ≥ 5%, 9,0 luni (IÎ 95%: 7,1, 11,1) la pacienții cu expresie a PD L1 ≥ 1% și 7,9 luni (IÎ 95%: 6,7, 9,3) la toți pacienţii eligibili netestaţi.

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

Un studiu clinic de fază III, multicentric, randomizat, controlat cu placebo, în regim parţial orb (doar brațele A și C), IMvigor130, a fost efectuat pentru a evalua eficacitatea şi siguranţa atezolizumab + chimioterapie pe bază de săruri de platină (de exemplu, fie cisplatină sau carboplatină cu gemcitabină), brațul A sau atezolizumab în monoterapie (brațul B, braț deschis), comparativ cu placebo + chimioterapie pe bază de săruri de platina (brațul C), la pacienții prezentând CU avansat local sau metastazat, cărora nu li s-a administrat anterior tratament sistemic pentru boală metastazată. Criteriile

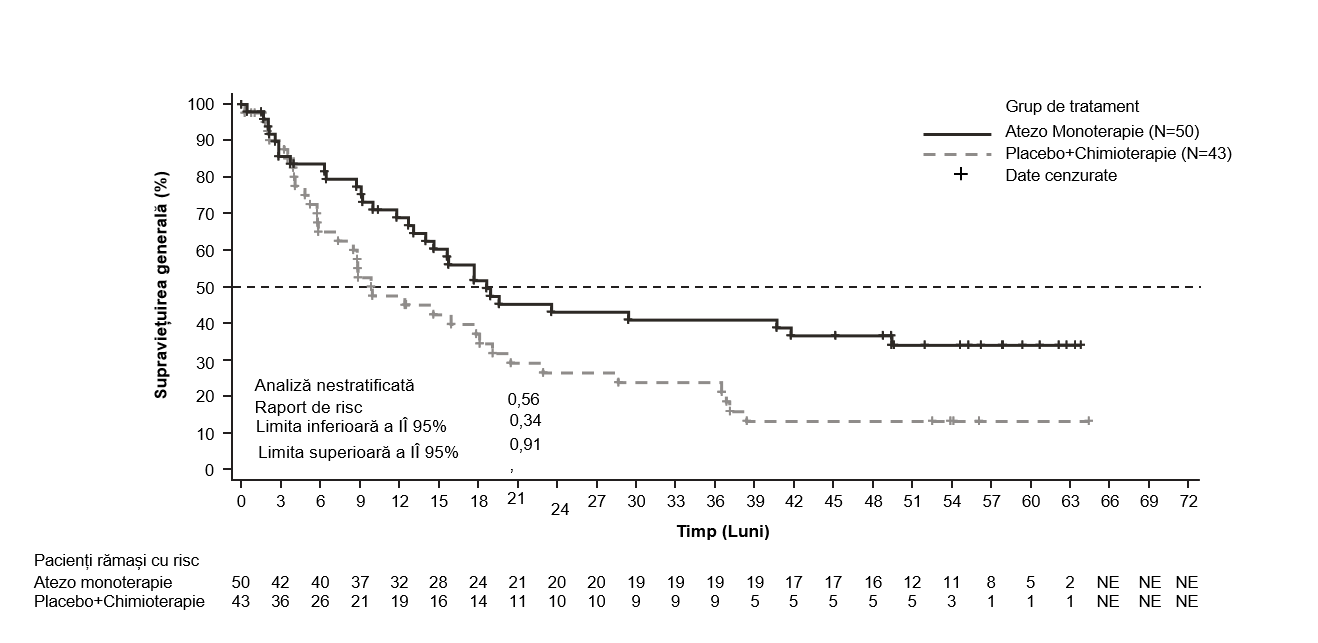
co-principale de evaluare a eficacităţii au fost supravieţuirea fără progresia bolii (SFP) în brațul A comparativ cu brațul C şi supravieţuirea generală (SG) în brațul A comparativ cu brațul C și apoi brațul B comparativ cu brațul C, analizată în mod ierarhic. Supravieţuirea generală nu a fost semnificativă din punct de vedere statistic în cazul comparării brațului A cu brațul C, prin urmare, nu s-a putut efectua nicio testare formală suplimentară conform ordinii evaluării ierarhice predefinite.

Pe baza unei recomandări a Comitetului de Monitorizare Independentă a Datelor (CMID), în urma unei revizuiri timpurii a datelor legate de supraviețuire, înrolarea pacienților cu tumori au avut o expresie scăzută a PD-L1 (mai puțin de 5% colorație a celulelor imune pozitivă pentru PD-L1 prin imunohistochimie utilizând testul VENTANA PD-L1 (SP142) în braţul de tratament cu atezolizumab în monoterapie a fost oprită după ce s-a observat scăderea ratei de supraviețuire generală pentru acest subgrup la o analiză timpurie neplanificată; acest lucru s-a întâmplat însă după ce marea majoritate a pacienţilor fuseseră deja înrolaţi.

Dintre cei 719 pacienți înrolați în brațul de tratament cu atezolizumab în monoterapie (n=360) și în brațul cu administrare exclusivă a chimioterapiei (n=359), 50 și, respectiv, 43 de pacienți nu au fost eligibili pentru cisplatină conform criteriilor Galsky și au avut tumori cu expresie crescută a PD-L1

(≥ 5% au avut o colorație a celulelor imune pozitivă pentru PD-L1 prin imunohistochimie, utilizând testul VENTANA PD-L1 [SP142]). Într-o analiză exploratorie la acest subgrup de pacienți, RR nestratificat pentru SG a fost de 0,56 (IÎ 95%: 0,34, 0,91). SG mediană a fost de 18,6 luni (IÎ 95%: 14,0, 49,4) în brațul cu atezolizumab în monoterapie comparativ cu 10,0 luni (IÎ 95%: 7,4, 18,1) în brațul cu administrare exclusivă a chimioterapiei (a se vedea Figura 2).

**Figura 2 Graficul Kaplan-Meier pentru supravieţuirea generală la pacienţii neeligibili pentru terapia cu cisplatină, ale căror tumori au nivel crescut de expresie PD-L1 (braţul B comparativ cu braţul C)**

**

*Cancerul bronho-pulmonar altul decât cu celule mici*

*Tratamentul adjuvant al NSCLC în stadii incipiente*

*Forma farmaceutică cu administrare intravenoasă*

*IMpower010 (GO29527): Studiu de fază III randomizat la pacienţi cu NSCLC ale căror tumori au fost rezecate după chimioterapia pe bază de cisplatină*

A fost efectuat un studiu de fază III, randomizat, deschis, multicentric, GO29527 (IMpower010) pentru evaluarea eficacităţii şi siguranţei administrării atezolizumab ca tratament adjuvant la pacienţii cu NSCLC în stadiile IB (tumori ≥ 4 cm) – IIIA (conform sistemului de stadializare propus de Uniunea pentru Controlul Internaţional al Cancerului/Comisia Americană Mixtă pentru Cancer, ediţia a 7-a).

Următoarele criterii de selecție definesc pacienții cu risc crescut de recurență care sunt incluși în indicația terapeutică și reflectă populația de pacienți cu stadiul II – IIIA, conform sistemului de stadializare, ediția a 7-a:

Dimensiune tumorală ≥ 5 cm; sau tumori de orice dimensiune, însoțite de statusul N1 sau N2; sau tumori care sunt invazive la nivelul structurilor toracice (invadează direct pleura parietală, peretele toracic, diafragma, nervul frenic, pleura mediastinală, pericardul parietal, mediastinul, inima, vasele mari, traheea, nervul recurent laringian, esofagul, corpul vertebral, carina); sau tumori care implică bronhia principală < 2 cm distal faţă de carină, dar fără invazia carinei; sau tumorilor care sunt asociate cu atelectazie sau pneumonie obstructivă a întregului plămân; sau tumori cu nodul(i) separați în același lob sau în lob pulmonar ipsilateral, diferit de cel în care se află tumora primara.

Studiul nu a inclus pacienți cu status N2 cu tumori care invadează mediastinul, inima, vasele mari, traheea, nervul recurent laringian, esofagul, corpul vertebral, carina sau cu nodul(i) tumorali separați într-un lob pulmonar ipsilateral diferit.

În total, 1280 pacienţi înrolaţi fuseseră supuşi intervenţiei de rezecţie completă a tumorii şi erau eligibili pentru a li se administra până la 4 cicluri de chimioterapie cu cisplatină. Schemele de

chimioterapie pe bază de cisplatină sunt prezentate în Tabelul 6.

**Tabelul 6. Schemele de chimioterapie adjuvantă (IMpower010)**

|  |  |
| --- | --- |
| **Chimioterapie pe bază de cisplatină:**  cisplatină în doză de 75 mg/m2 intravenos, în ziua 1 a fiecărui ciclu de 21 de zile, împreună cu unul dintre următoarele regimuri de tratament | Vinorelbină 30 mg/m2 intravenos, în zilele 1 şi 8 |
| Docetaxel 75 mg/m2 intravenos, în ziua 1 |
| Gemcitabină 1250 mg/m2 intravenos, în zilele 1 şi 8 |
| Pemetrexed 500 mg/m2 intravenos, în ziua 1 (fără celule scuamoase) |

După finalizarea chimioterapiei pe bază de cisplatină (până la patru cicluri), au fost randomizaţi, în total, 1005 pacienţi în raport de 1:1 pentru a li se administra atezolizumab (braţul A) sau tratamentul de susţinere optim (TSO) (braţul B). Atezolizumab a fost administrat în doză fixă de 1200 mg prin perfuzie intravenoasă la intervale de 3 săptămâni, până la 16 cicluri, cu excepţia cazurilor în care boala a recidivat sau au survenit toxicităţi inacceptabile. Randomizarea a fost stratificată în funcţie de sex, stadiul bolii, încadrarea histologică şi expresia PD-L1.

Pacienţii au fost excluşi din studiu dacă aveau boli autoimune în antecedente; li se administrase un vaccin cu virus viu atenuat în ultimele 28 de zile înainte de randomizare; urmaseră tratament cu agenţi imunostimulatori sistemici în ultimele 4 săptămâni sau cu medicamente imunosupresoare sistemice în ultimele 2 săptămâni dinainte de randomizare. Evaluările tumorale s-au efectuat la începutul fazei de randomizare şi la fiecare 4 luni în primul an după ziua 1 a ciclului 1, după aceea la fiecare 6 luni până în anul al cincilea şi, ulterior, anual.

Caracteristicile demografice şi caracteristicile iniţiale ale bolii la nivelul populaţiei ITT au fost bine echilibrate între braţele de tratament. Vârsta mediană a fost de 62 de ani (interval de vârstă: 26-84 ani) şi 67% dintre pacienţi erau de sex masculin. Majoritatea pacienţilor erau fumători sau foşti fumători (78%), iar statutul de performanţă ECOG iniţial al pacienţilor era 0 (55%) sau 1 (44%). În total, 12% dintre pacienţi aveau boală în stadiul IB, 47% în stadiul II şi 41% în stadiul IIIA. Proporţia pacienţilor cu tumori care exprimau PD-L1 pe suprafaţa a ≥ 1% şi ≥ 50% din CT, comform testului VENTANA PD-L1 (SP263), a fost de 55% şi, respectiv, de 26%.

Parametrul principal de evaluare a eficacităţii a fost supravieţuirea fără progresia bolii (SFB) conform evaluării investigatorului. SFB a fost definită prin intervalul de timp de la data randomizării la data apariţiei oricăruia dintre evenimentele următoare: prima recidivă documentată a bolii, un nou NSCLC primar sau decesul de orice cauză, oricare dintre aceste evenimente a survenit primul. Obiectivul de eficacitate principal a fost evaluarea SFB la nivelul populaţiei cu boală în stadiile II - IIIA şi expresie PD-L1 pe suprafaţa a ≥ 1% din CT. Principalele obiective de eficacitate secundare au fost evaluarea SFB la pacienţii cu boală în stadiile II - IIIA şi expresie PD-L1 pe suprafaţa a ≥ 50% din CT şi supravieţuirea generală (SG) în rândul populaţiei ITT.

La momentul efectuării analizei intermediare a SFB, studiul a întrunit criteriul de eficacitate principal. În cadrul analizei pentru pacienţii cu boală în stadiile II – IIIA şi expresie PD-L1 pe suprafaţa a ≥ 50% din CT (n=209), fără mutații EGFR sau mutații conformaționale ALK s-a observat o îmbunătăţire a SFB în braţul de tratament cu atezolizumab comparativ cu braţul tratat cu TSO. Rezultatele au fost consistente la momentul efectuării analizei finale a SFB, cu perioada mediană de monitorizare de 65 de luni.

Principalele rezultate cu privire la eficacitatea SFB și SG pentru populaţia cu boală în stadiile II – IIIA şi expresie PD-L1 pe ≥ 50% din CT, fără mutații EGFR sau mutații conformaționale ALK sunt prezentate rezumativ în Tabelul 7. Curba Kaplan-Meier pentru SFB este prezentată în Figura 3.

**Tabelul 7. Rezumatul rezultatelor privind eficacitatea la populaţia de pacienţi cu boală în stadiile II-IIIA şi expresie PD-L1 pe ≥ 50% din CT (IMpower010), fără mutații EGFR sau mutații conformaționale ALK**

| **Criteriu de evaluare a eficacităţii** | **Braţul A**  (atezolizumab) | **Braţul B**  (Tratamentul de susţinere optim) | |
| --- | --- | --- | --- |
| ***SFB evaluată de investigator\**** | n=106 | n=103 | |
| Nr. de evenimente (%) | 34 (32,1%) | 55 (53,4%) | |
| Durata mediană a SFB (luni) | NE | 42,9 | |
| IÎ 95% | (NE) | (32,0, NE) | |
| Raport de risc stratificatǂ (IÎ 95%) | 0,52 (0,33, 0,80) | | |
| ***SG\**** | n=106 | | n=103 |
| Nr. de evenimente (%) | 22 (20,8%) | | 41 (39,8%) |
| Durata mediană a SFB (luni) | NE | | 87,1 |
| IÎ 95% | (NE) | | (72,0, NE) |
| Raport de risc stratificatǂ (IÎ 95%) | 0,47 (0,28, 0,80) | | |
|  |  | | |

SFB = supravieţuirea fără boală; IÎ = interval de încredere; NE = nu se poate estima

\* Analiza actualizată a SFB și SG la data limită pentru colectarea datelor din studiu de 26 ianuarie 2024

ǂ Stratificată în funcţie de stadiul bolii, sex și încadrarea histologică.

**Figura 3: Curba Kaplan-Meier pentru supravieţuirea fără boală la populaţia cu tumori în stadiile II - IIIA ce exprimă PD-L1 pe ≥ 50% din CT (IMpower010) fără mutații EGFR sau mutații conformaționale ALK**

****

Îmbunătăţirea SFB observată în braţul cu atezolizumab comparativ cu TSO a fost demonstrată în mod consecvent în majoritatea subgrupurilor prespecificate din cadrul populaţiei cu boală în stadiile

II **–** IIIA şi expresie PD-L1 pe ≥ 50% din CT, fără mutații EGFR sau mutații conformaționale ALK, inclusiv la pacienţii cu NSCLC fără celule scuamoase (RR nestratificat de 0,40, IÎ 95%: 0,23, 0,70; SFB mediană NE comparativ cu 36,8 luni) şi NSCLC cu celule scuamoase (RR nestratificat de 0,67, IÎ 95%: 0,34, 1,32; SFB mediană nu poate fi estimată).

*Tratamentul de linia întâi al NSCLC avansat*

*Forma farmaceutică cu administrare intravenoasă*

*IMpower150 (GO29436): Studiu de fază III randomizat la pacienți cu NSCLC fără celule scuamoase, metastazat, netratați anterior cu chimioterapie, care a evaluat administrarea în asociere cu paclitaxel și carboplatină, împreună cu sau fără bevacizumab*

A fost efectuat un studiu de fază III, randomizat, deschis, multicentric, internațional, IMpower150 pentru evaluarea eficacității și siguranței administrării atezolizumab în asociere cu paclitaxel și carboplatină, împreună cu sau fără bevacizumab, la pacienți cu NSCLC fără celule scuamoase, metastazat, care nu fuseseră anterior tratați cu chimioterapie.

Au fost excluși din studiu pacienții cu antecedente de boli autoimune, administrare a unui vaccin cu virus viu atenuat în ultimele 28 zile anterior randomizării, administrare de medicamente imunostimulatoare sistemice în ultimele 4 săptămâni sau de imunosupresoare sistemice în ultimele 2 săptămâni înainte de randomizare, metastaze cerebrale active sau netratate, infiltrare tumorală clară a vaselor toracice mari sau leziuni pulmonare cavitare clare, evidențiate pe radiografii. Evaluările tumorale au fost efectuate la interval de 6 săptămâni în primele 48 de săptămâni, după prima zi a ciclului 1 și la interval de 9 săptămâni după aceea. Au fost evaluate specimene de țesut tumoral pentru a testa expresia PD-L1 pe celulele tumorale (CT) și pe celulele imune infiltrante ale tumorii (CI), iar rezultatele au fost utilizate pentru definirea subgrupurilor de expresie PD-L1 în vederea analizelor prezentate mai jos.

În total, au fost înrolați 1202 pacienți, care au fost randomizaţi (1:1:1) pentru a li se administra una dintre schemele de tratament descrise în Tabelul 8. Randomizarea a fost stratificată în funcție de sex, prezența metastazelor hepatice și statusul expresiei PD-L1 la nivelul CT şi CI.

**Tabelul 8: Schemele de tratament intravenos (IMpower150)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Schemă de**  **tratament** | **Inducţie**  **(patru sau șase cicluri de 21 de zile)** | **Întreținere**  **(cicluri de 21 de zile)** |
| A | atezolizumaba (1200 mg) + paclitaxel (200 mg/m2)b,c + carboplatinăc (ASC 6) | atezolizumaba (1200 mg) |
| B | atezolizumaba (1200 mg) + bevacizumabd (15 mg/kg gc) + paclitaxel (200 mg/m2)b,c + carboplatinăc (ASC 6) | atezolizumaba (1200 mg)  + bevacizumabd (15 mg/kg gc) |
| C | bevacizumabd (15 mg/kg gc) + paclitaxel (200 mg/m2)b,c + carboplatinăc (ASC 6) | bevacizumabd (15 mg/kg gc) |

a Atezolizumab se administrează până la pierderea beneficiului clinic, conform evaluării efectuate de investigator

b Doza inițială de paclitaxel pentru pacienții de rasă/etnie asiatică a fost de 175 mg/m2 din cauza nivelului general crescut de toxicități hematologice la pacienții din ţările asiatice, comparativ cu cei din ţările non-asiatice.

c Paclitaxelul și carboplatina se administrează până la finalizarea a 4 sau 6 cicluri, sau până la progresia bolii, apariția toxicității inacceptabile, oricare dintre aceste evenimente survine primul.

d Bevacizumab se administrează până la progresia bolii sau apariția toxicității inacceptabile.

Caracteristicile demografice şi caracteristicile bolii la momentul inițial ale populației de studiu au fost bine echilibrate între brațele de tratament. Vârsta mediană a fost de 63 de ani (interval: 31 până la 90) și 60% dintre pacienți au fost bărbați. Majoritatea pacienților au fost caucazieni (82%). Aproximativ 10% dintre pacienți au avut mutație cunoscută EGFR, 4% au avut mutații conformaționale ALK cunoscute, 14% au avut metastaze hepatice la momentul inițial și majoritatea pacienților erau fumători sau foști fumători (80%). Scorul de performanță ECOG la momentul inițial a fost 0 (43%) sau 1 (57%). O proporţie de 51% dintre pacienţi prezentau tumori cu nivel de expresie PD-L1 ≥ 1% pe CT sau ≥ 1% pe CI şi 49% pacienţi aveau tumori cu nivel de expresie PD-L1 < 1% pe CT şi < 1% pe CI.

La momentul realizării analizei finale privind SFP, pacienții fuseseră urmăriți pe o perioadă mediană de 15,3 luni. Populaţia ITT, incluzând pacienții cu mutații EGFR sau mutații conformaționale ALK care ar fi trebuit să fie tratați anterior cu inhibitori de tirozin-kinază, a demonstrat o îmbunătățire semnificativă clinic a SFP în brațul B comparativ cu brațul A (RR de 0,61, IÎ 95%: 0,52, 0,72; SFP mediană de 8,3 luni versus 6,8 luni).

La momentul realizării analizei intermediare privind SG, pacienții fuseseră urmăriți o perioadă mediană de 19,7 luni. Rezultatele esențiale ale acestei analize, precum şi cele ale analizei datelor actualizate privind SFP la nivelul populaţiei ITT sunt rezumate în Tabelele 9 şi 10. Curba Kaplan-Meier pentru SG în populația ITT este prezentată în Figura 4. Figura 5 prezintă succint rezultatele cu privire la SG din populația ITT și subgrupurile de expresie PD-L1. În Figurile 6 și 7 sunt prezentate,

de asemenea, rezultatele actualizate privind SFP.

**Tabelul 9: Rezumatul datelor actualizate privind eficacitatea la nivelul populaţiei ITT (IMpower150)**

| **Criteriul de evaluare a eficacității** | **Brațul A**  **(Atezolizumab + Paclitaxel + Carboplatină)** | **Brațul B**  **(Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatină)** | | | **Brațul C**  **(Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatină)** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Criterii secundare#** |  |  | | |  |
| ***SFP evaluată de investigator (RECIST v1.1)\**** | n = 402 | n = 400 | | | n = 400 |
| Nr. de evenimente (%) | 330 (82,1%) | 291 (72,8%) | | | 355 (88,8%) |
| Durata mediană a SFP (luni) | 6,7 | 8,4 | | | 6,8 |
| IÎ 95% | (5,7, 6,9) | (8,0, 9,9) | | | (6,0, 7,0) |
| Raport de risc stratificat‡^ (IÎ 95%)  Valoare p1,2 | 0,91 (0,78, 1,06)  0,2194 | | 0,59 (0,50, 0,69)  < 0,0001 | --- | |
| SFP la 12 luni (%) | 24 | 38 | | | 20 |
| ***Analiza intermediară a SG\**** | n = 402 | n = 400 | | | n = 400 |
| Nr. de decese (%)  Timp median până la evenimente (luni)  IÎ 95% | 206 (51,2%)  19,5  (16,3, 21,3) | 192 (48,0%)  19,8  (17,4, 24,2) | | | 230 (57,5%)  14,9  (13,4, 17,1) |
| Raport de risc stratificat‡^ (IÎ 95%)  Valoare p1,2 | 0,85 (0,71, 1,03)  0,0983 | 0,76 (0,63, 0,93)  0,006 | | | --- |
| SG la 6 luni (%) | 84 | 85 | | | 81 |
| SG la 12 luni (%) | 66 | 68 | | | 61 |
| ***Cel mai bun răspuns total, conform evaluării investigatorului3\* (RECIST 1.1)*** | n = 401 | n = 397 | | | n = 393 |
| Număr de pacienți cu răspuns (%) | 163 (40,6%) | 224 (56,4%) | | | 158 (40,2%) |
| IÎ 95% | (35,8, 45,6) | (51,4, 61,4) | | | (35,3, 45,2) |
| Nr. de pacienți cu răspuns complet (%) | 8 (2,0%) | 11 (2,8%) | | | 3 (0,8%) |
| Nr. de pacienți cu răspuns parțial (%) | 155 (38,7%) | 213 (53,7%) | | | 155 (39,4%) |
| ***DR evaluată de investigator\* (RECIST v1.1)*** | n = 163 | n = 224 | | | n = 158 |
| Valoarea mediană în luni | 8,3 | 11,5 | | | 6,0 |
| IÎ 95% | (7,1, 11,8) | (8,9, 15,7) | | | (5,5, 6,9) |

# Criteriile principale privind eficacitatea au fost SFP şi SG şi au fost analizate la nivelul populaţiei ITT de tip sălbatic (TS), de exemplu excluzând pacienţii cu mutaţii EGFR sau rearanjări ALK.

1 Pe baza testului log-rank stratificat

2 Trebuie menţionat cu titlu informativ; la nivelul populaţiei ITT comparaţiile dintre braţele B şi C, precum şi între braţele A şi C, nu au fost testate formal conform ordinii ierarhice din analiza prespecificată

3 Cel mai bun răspuns total pentru răspunsul complet și răspunsul parțial

‡Stratificat în funcție de sex, prezența metastazelor hepatice și expresia PD-L1 în CT și CI

^ Braţul C este grupul de comparaţie pentru toate raporturile de risc

\* Analiza actualizată a SFP şi analiza intermediară a SG la data limită pentru colectarea datelor din studiu de 22 ianuarie 2018

SFP=supraviețuirea fără progresie; RECIST= Criteriile pentru evaluarea răspunsului în tumorile solide v1.1

IÎ=interval de încredere; DR=durata răspunsului; SG=supraviețuirea generală

**Tabelul 10: Rezumatul datelor actualizate privind eficacitatea pentru braţul A comparativ cu braţul B la nivelul populaţiei ITT (IMpower150)**

| **Criteriul de evaluare a eficacităţii** | **Braţul A**  **(Atezolizumab + Paclitaxel + Carboplatină)** | **Braţul B**  **(Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatină)** |
| --- | --- | --- |
| ***SFP evaluată de către investigator (RECIST v1.1)\**** | n = 402 | n = 400 |
| Număr de evenimente (%) | 330 (82,1%) | 291 (72,8%) |
| Durata mediană a SFP (luni) | 6,7 | 8,4 |
| IÎ 95% | (5,7, 6,9) | (8,0, 9,9) |
| Raport de risc stratificat ‡^(IÎ 95%)  Valoare p1,2 | 0,67 (0,57, 0,79)  < 0,0001 | |
| ***Analiza intermediară a SG\**** | n = 402 | n = 400 |
| Număr de decese (%)  Timp median până la evenimente (luni)  IÎ 95% | 206 (51,2%)  19,5  (16,3, 21,3) | 192 (48,0%)  19,8  (17,4, 24,2) |
| Raport de risc stratificat‡^ (IÎ 95%)  Valoare p1,2 | 0,90 (0,74, 1,10)  0,3000 | |

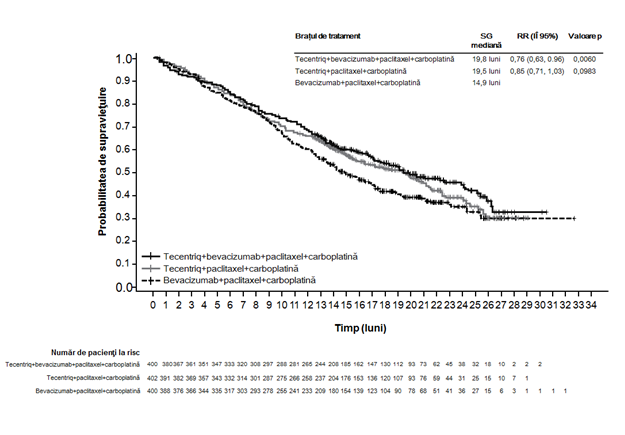
1 Pe baza testului test log-rank stratificat

2 Trebuie menţionat cu titlu informativ că, la nivelul populaţiei ITT, comparaţiile dintre braţele A şi B nu au fost incluse în ierarhia analizei prespecificate

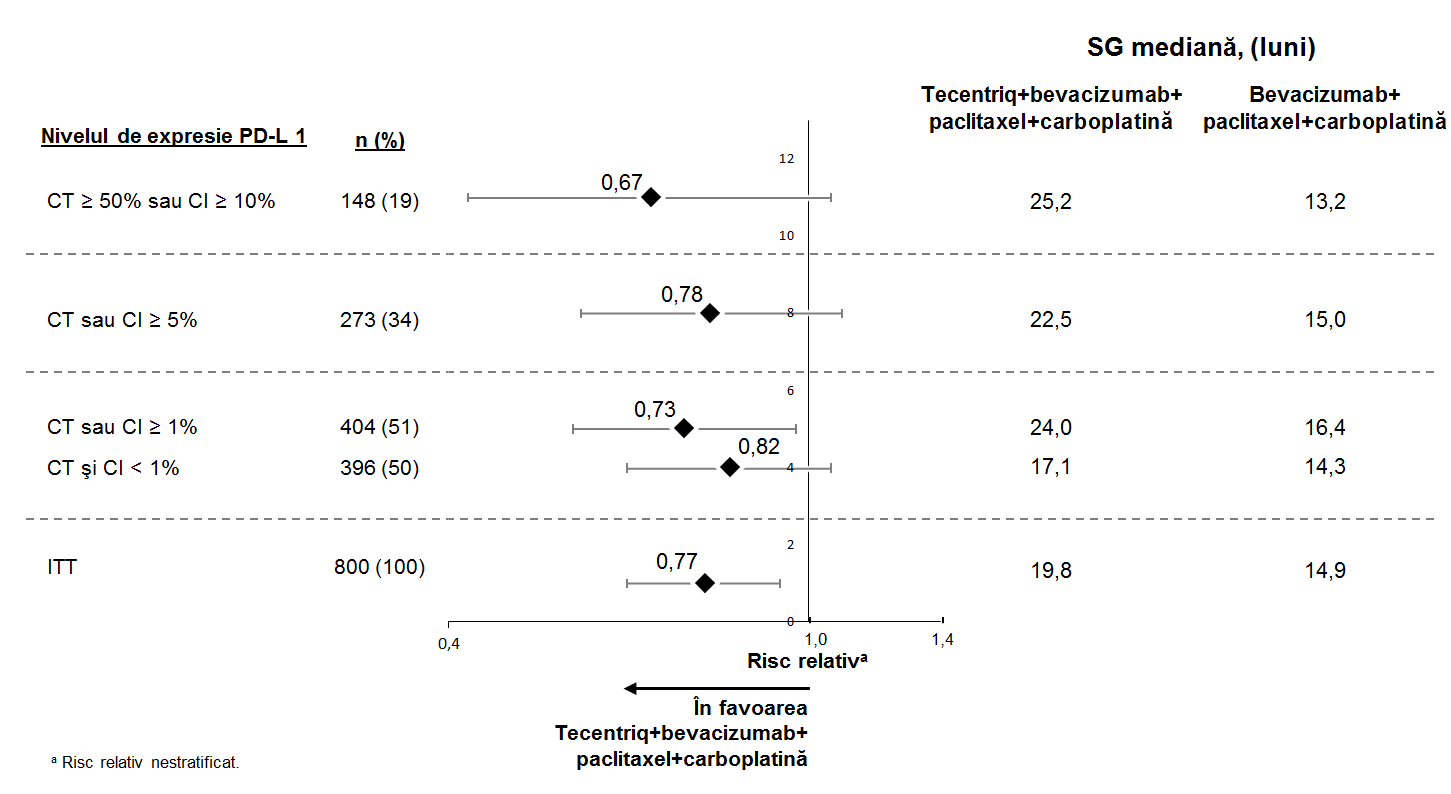
‡ Stratificare în funcţie de sex, prezenţa metastazelor hepatice şi nivelul expresiei PD-L1 pe CT şi CI

\* Analiza actualizată a SFP şi analiza intermediară a SG la data limită pentru colectarea datelor din studiu de 22 ianuarie 2018

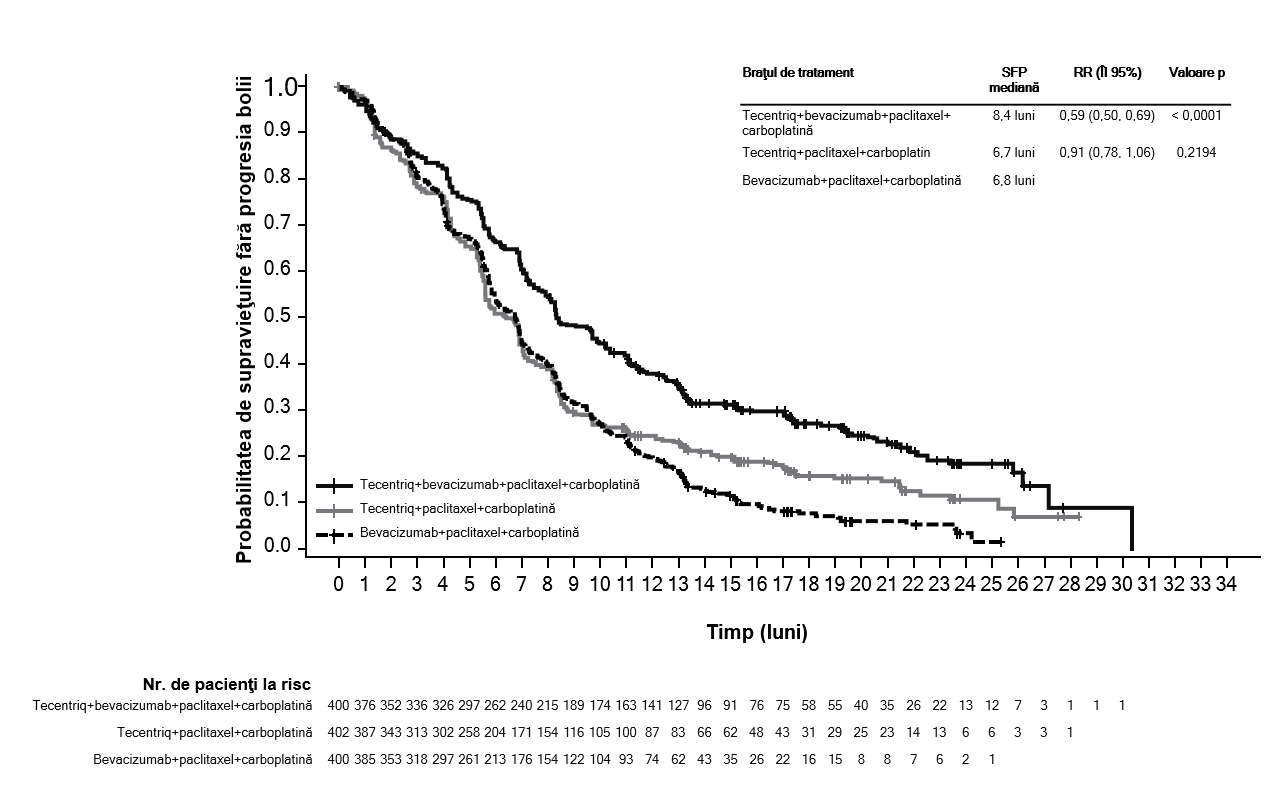
^ Braţul A este grupul de comparaţie pentru toate raporturile de risc

**Figura 4: Curba Kaplan-Meier pentru supraviețuirea generală la nivelul populaţiei ITT (IMpower150)**

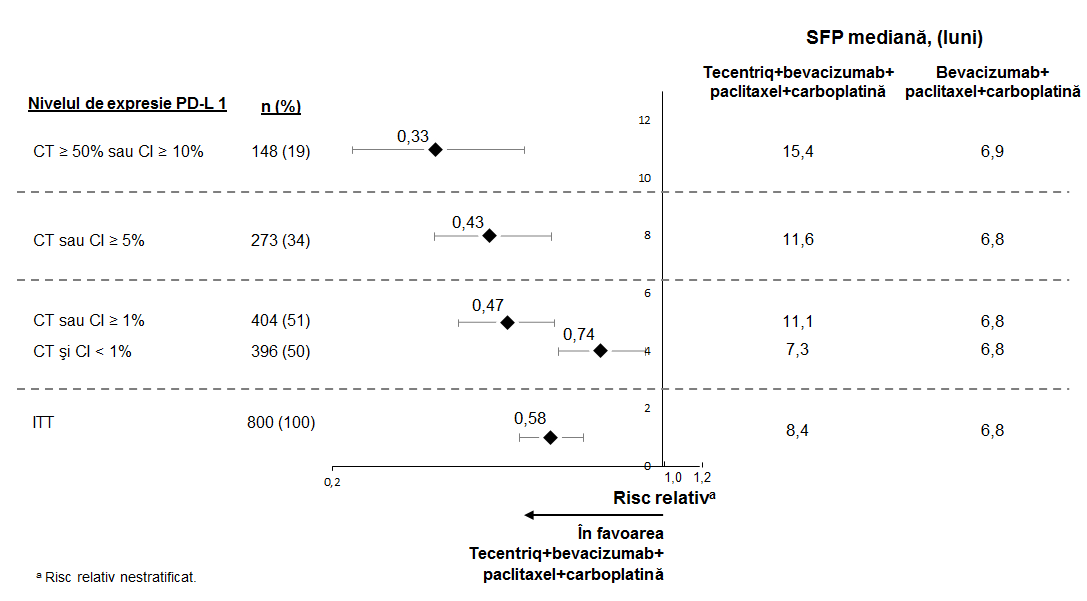
**Figura 5: Diagrama supraviețuirii generale în funcție de expresia PD-L1, în Brațul B comparativ cu brațul C din populația ITT (IMpower150)**



**Figura 6: Curba Kaplan-Meier pentru SFP la nivelul populaţiei ITT (IMpower150)**



**Figura 7: Diagrama supraviețuirii fără progresia bolii în funcție de expresia PD-L1, în brațul B comparativ cu brațul C din populația ITT (IMpower150)**



În braţul B comparativ cu braţul C, analizele prespecificate pe subgrupuri din cadrul analizei intermediare a SG au evidențiat o îmbunătăţire a SG pentru pacienții cu mutații EGFR sau mutații conformaționale ALK (raport de risc [RR] de 0,54, IÎ 95%: 0,29; 1,03; SG mediană nu a fost atinsă versus 17,5 luni) și metastaze hepatice (RR de 0,52, IÎ 95%: 0,33; 0,82; SG mediană 13,3 versus 9,4 luni). Au fost evidențiate, de asemenea, îmbunătățiri ale SFP la pacienții cu mutații EGFR sau mutații conformaționale ALK (RR de 0,55, IÎ 95%: 0,35; 0,87; SFP mediană 10,0 versus 6,1 luni) și metastaze hepatice (RR de 0,41, IÎ 95%: 0,26; 0,62; SFP mediană 8,2 versus 5,4 luni). Rezultatele SG au fost similare în cazul subgrupurilor de pacienţi cu vârste < 65 ani şi, respectiv **≥** 65 ani. Datele pentru pacienţii cu vârsta ≥ 75 ani sunt insuficiente pentru a permite formularea unor concluzii la această populaţie de pacienţi. Nu s-a planificat o testare statistică formală pentru niciuna dintre analizele de subgrup.

*IMpower130 (GO29537):* *Studiu de fază III randomizat la pacienți cu NSCLC fără celule scuamoase, metastazat, netratați anterior cu chimioterapie, care a evaluat administrarea în asociere cu nab‑paclitaxel și carboplatină*

A fost efectuat un studiu de fază III, randomizat, deschis, GO29537 (IMpower130) pentru evaluarea eficacității și siguranței administrării atezolizumab în asociere cu nab-paclitaxel și carboplatină, la pacienți cu NSCLC fără celule scuamoase, metastazat, care nu fuseseră anterior tratați cu chimioterapie. Pacienții cu mutații EGFR sau mutații conformaționale ALK ar fi trebuit tratați anterior cu inhibitori de tirozin-kinază.

Pacienții au fost stadializați conform American Joint Committee on Cancer (AJCC) ediția a 7-a. Au fost excluși din studiu pacienții având antecedente de boli autoimune, administrare a unui vaccin cu virus viu atenuat în ultimele 28 zile anterior randomizării, administrare de medicamente imunostimulatoare în ultimele 4 săptămâni sau de medicamente imunosupresoare sistemice în ultimele 2 săptămâni înainte de randomizare, și metastaze cerebrale active sau netratate. Pacienții tratați anterior cu agoniști ai CD137 sau cu terapii pentru blocarea punctelor de control imun (anticorpi terapeutici anti-PD-1 și anti‑PD‑L1) nu au fost eligibili. Cu toate acestea, pacienții tratați anterior anti-CTLA-4 au putut fi înrolați, cu condiția ca ultima doză să fi fost administrată cu cel puțin 6 săptămâni anterior randomizării, și să nu fi avut în antecedente evenimente adverse severe mediate-imun la anti-CTLA-4 (NCI CTCAE gradele 3 și 4). Evaluările tumorale au fost efectuate la interval de 6 săptămâni în primele 48 de săptămâni după Ciclul 1 și la interval de 9 săptămâni după aceea. Au fost evaluate

specimene de țesut tumoral pentru a testa expresia PD-L1 pe celulele tumorale (CT) și pe celulele imune infiltrante ale tumorii (CI), iar rezultatele au fost utilizate pentru definirea subgrupurilor de expresie PD-L1 în vederea analizelor prezentate mai jos.

Pacienții, inclusiv cei cu mutații EGFR sau mutații conformaționale ALK, au fost înrolați și randomizaţi în raport de 2:1 pentru a li se administra una dintre schemele de tratament descrise în Tabelul 11. Randomizarea a fost stratificată în funcție de sex, prezența metastazelor hepatice și statusul expresiei PD-L1 la nivelul CT şi CI. Pacienții cărora li s-a administrat schema de tratament B au putut trece la administrarea de atezolizumab în monoterapie în urma progresiei bolii.

**Tabelul 11: Schemele de tratament intravenos (IMpower130)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Schemă de tratament** | **Inducţie**  **(patru sau șase cicluri de 21 de zile)** | **Întreținere**  **(cicluri de 21 de zile)** |
| A | Atezolizumab (1200 mg)a + nab-paclitaxel (100 mg/m2)b,c + carboplatină (ASC 6)c | Atezolizumab (1200 mg)a |
| B | Nab-paclitaxel (100 mg/m2)b,c + carboplatină (ASC 6)c | Cel mai bun tratament de susținere sau pemetrexed |

a Atezolizumab se administrează până la pierderea beneficiului clinic, conform evaluării efectuate de investigator

b Nab-paclitaxel se administrează în zilele 1, 8 și 15 ale fiecărui ciclu

c Nab-paclitaxel și carboplatina se administrează până la finalizarea a 4-6 cicluri, sau până la progresia bolii sau apariția toxicității inacceptabile, oricare dintre aceste evenimente survine primul

Caracteristicile demografice și caracteristicile bolii la momentul inițial ale populației de studiu, definită ca populație ITT-TS (n=679) au fost bine echilibrate între brațele de tratament. Vârsta mediană a fost de 64 de ani (interval: 18 până la 86). Majoritatea pacienților au fost bărbați (59%) şi caucazieni (90%). 14,7% dintre pacienți prezentau metastaze hepatice la momentul inițial, și cei mai mulți pacienți erau fumători sau foști fumători (90%). Majoritatea pacienților aveau un scor de performanță ECOG 1 (59%) și tumori cu nivel de expresie PD-L1 <1% (aproximativ 52%) la momentul inițial. Din cei 107 de pacienți din brațul B care au avut un status de răspuns pentru boala stabilă, răspuns parţial sau răspuns complet după terapia de inducție, 40 au fost trecuţi pe terapie de întreținere cu pemetrexed.

Analiza primară a fost realizată la toți pacienții, excluzându-i pe cei cu mutații EGFR sau mutații conformaționale ALK, definiți ca populație ITT-TS (n=679). Pacienții au avut o durată mediană a urmăririi privind supraviețuirea de 18,6 luni și au prezentat SG și SFP îmbunătățite cu atezolizumab, nab-paclitaxel și carboplatină comparativ cu grupul de control. Rezultatele esențiale sunt rezumate în Tabelul 12, iar curbele Kaplan‑Meier pentru SG și SFP sunt prezentate în Figurile 8 și 10. Rezultatele exploratorii ale SG și SFP în funcție de expresia PD-L1, sunt prezentate în Figurile 9 și 11. Pacienții cu metastaze hepatice nu au prezentat SFP sau SG îmbunătățite în urma administrării de atezolizumab, nab-paclitaxel și carboplatină, comparativ cu administrarea de nab-paclitaxel și carboplatină (RR 0,93, IÎ 95%: 0,59, 1,47 pentru SFP, respectiv RR 1,04, IÎ 95%: 0,63, 1,72 pentru SG).

La 59% dintre pacienții din brațul tratat cu nab-paclitaxel și carboplatină li s-a administrat orice tip de imunoterapie oncologică după progresia bolii, care include atezolizumab ca tratament cross-over (41% dintre toți pacienții), comparativ cu 7,3% dintre pacienții din brațul tratat cu atezolizumab, nab‑paclitaxel și carboplatină.

Într-o analiză exploratorie cu o perioadă de urmărire mai lungă (timp median: 24,1 luni), SG mediană pentru ambele brațe a rămas neschimbată, comparativ cu analiza primară, cu RR = 0,82 (IÎ 95%: 0,67, 1,01).

**Tabelul 12: Rezumatul datelor privind eficacitatea din analiza populațională primară în studiul IMpower130 (populaţia ITT-TS)**

| **Criterii de evaluare a eficacității** | **Brațul A**  **Atezolizumab + nab‑paclitaxel + carboplatină** | **Brațul B**  **Nab‑paclitaxel + carboplatină** |
| --- | --- | --- |
| **Criterii co-principale** |  |  |
| ***SG*** | n=451 | n=228 |
| Număr de decese (%) | 226 (50,1%) | 131 (57,5%) |
| Timp median până la evenimente (luni) | 18,6 | 13,9 |
| IÎ 95% | (16,0, 21,2) | (12,0, 18,7) |
| Raport de risc stratificat‡ (IÎ 95%) | 0,79 (0,64, 0,98) | |
| valoare p | 0,033 | |
| SG la 12 luni (%) | 63 | 56 |
| ***SFP evaluată de către investigator (RECIST v1.1***) | n=451 | n=228 |
| Număr de evenimente (%) | 347 (76,9%) | 198 (86,8%) |
| Durata mediană a SFP (luni) | 7,0 | 5,5 |
| IÎ 95% | (6,2, 7,3) | (4,4, 5,9) |
| Raport de risc stratificat‡ (IÎ 95%) | 0,64 (0,54, 0,77) | |
| valoare p | < 0,0001 | |
| SFP la 12 luni (%) | 29% | 14% |
| **Alte criterii** |  |  |
| ***RRO evaluată de către investigator (RECIST v1.1)^*** | n=447 | n=226 |
| Număr de pacienți cu răspuns (%) | 220 (49,2%) | 72 (31,9%) |
| IÎ 95% | (44,5, 54,0) | (25,8, 38,4) |
| Număr de pacienți cu răspuns complet (%) | 11 (2,5%) | 3 (1,3%) |
| Număr de pacienți cu răspuns parțial (%) | 209 (46,8%) | 69 (30,5%) |
| ***DR confirmată evaluată de investigator (RECIST 1.1)^*** | n=220 | n=72 |
| Valoarea mediană în luni | 8,4 | 6,1 |
| IÎ 95% | (6,9, 11,8) | (5,5, 7,9) |

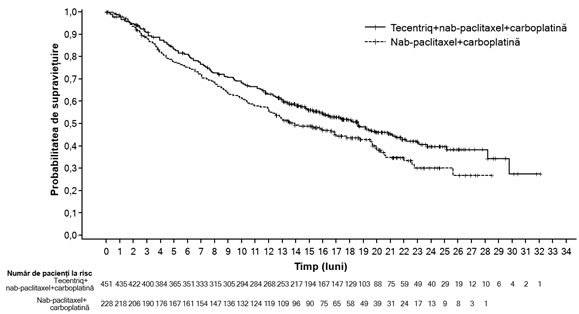
‡ Stratificat în funcție de sex și statusul expresiei PD-L1 la nivelul CT și CI

^ ROO și DR confirmate sunt criterii exploratorii

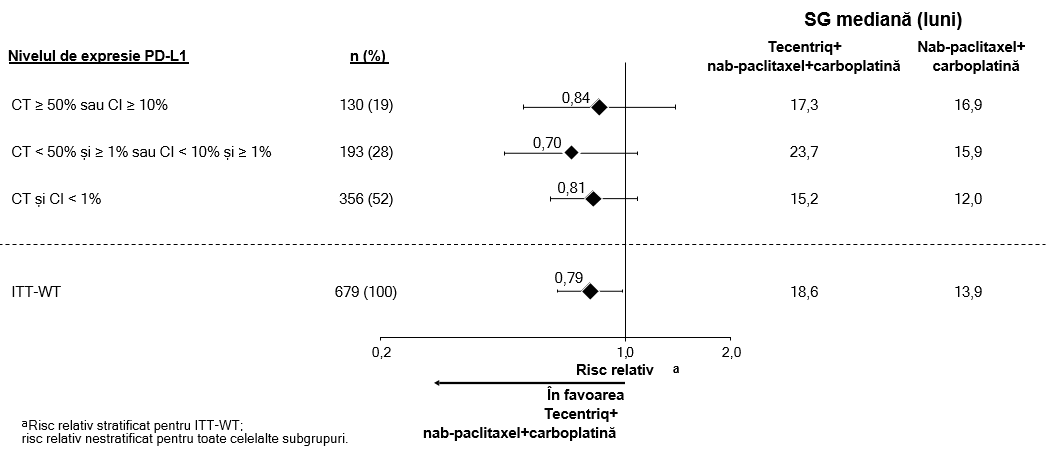
SFP=supraviețuire fără progresie; RECIST= Criteriile pentru evaluarea răspunsului în tumorile solide v1.1;

IÎ=interval de încredere; RRO=rata de răspuns obiectiv; DR=durata răspunsului; SG=supraviețuirea generală

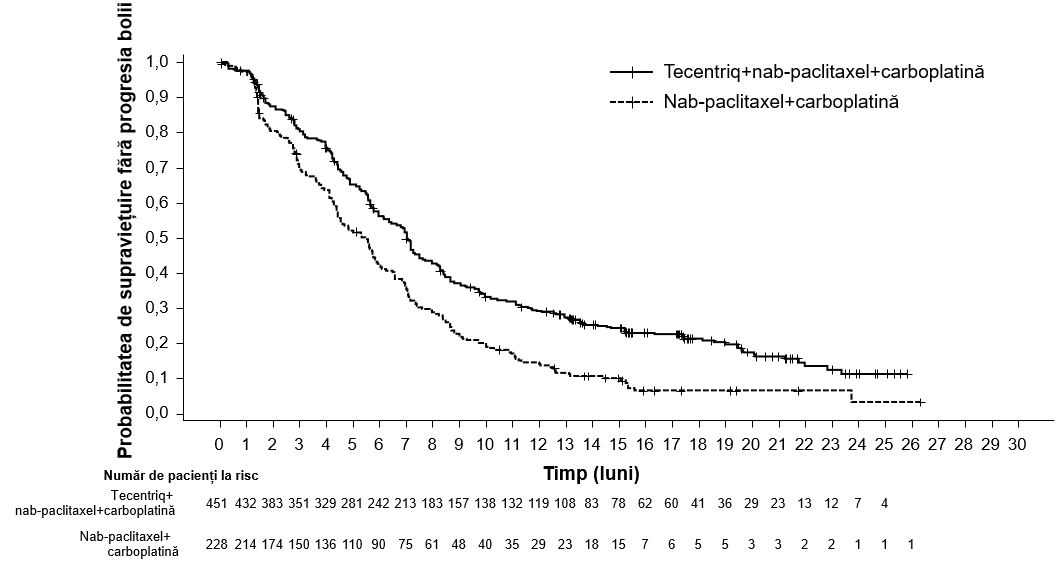
**Figura 8: Curbele Kaplan-Meier privind supraviețuirea generală (IMpower130)**



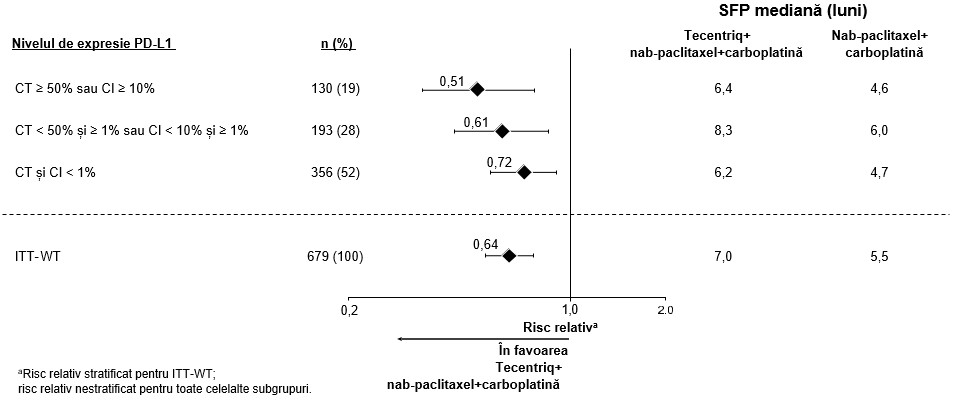
**Figura 9: Diagrama supraviețuirii generale în funcție de expresia PD-L1 (IMpower130)**



**Figura 10: Curbele Kaplan-Meier privind supraviețuirea fără progresia bolii (IMpower130)**



**Figura 11: Diagrama supraviețuirii fără progresia bolii în funcție de expresia PD-L1 (IMpower130)**



*IMpower 110 (GO29431): Studiu de fază III randomizat la pacienţi cu NSCLC metastazat, netratat anterior cu chimioterapie*

A fost efectuat un studiu de fază III, randomizat, deschis, multicentric, IMpower110, pentru evaluarea eficacităţii şi siguranţei atezolizumab la pacienţi cu NSCLC metastazat, netratat anterior cu chimioterapie. Pacienţii cu expresie PD-L1 ≥ 1% pe CT (coloraţie a ≥ 1% dintre celulele tumorale pentru PD-L1) sau ≥ 1% pe CI (celule imune care infiltrează tumora, colorate PD-L1 care acoperă ≥1% din aria tumorii) pe baza unui test VENTANA PD-L1 (SP142).

Au fost randomizaţi, în total, 572 de pacienţi în proporţie de 1:1 pentru a li se administra atezolizumab (braţul A) sau chimioterapie (braţul B). Atezolizumab a fost administrat în doză fixă de 1200 mg prin perfuzie intravenoasă, la interval de 3 săptămâni, până la pierderea beneficiului clinic, conform evaluării investigatorului sau până la apariţia toxicităţilor inacceptabile. Schemele de chimioterapie sunt descrise în Tabelul 13. Randomizarea a fost stratificată în funcție de sex, statusul de performanţă

ECOG, încadrarea histologică a tumorii și statusul expresiei PD-L1 pe CT şi CI.

**Tabelul 13: Schemele de tratament intravenos cu chimioterapie (IMpower110)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Schema de tratament** | **Inducţie**  **(patru sau şase cicluri de 21 de zile)** | **Întreţinere**  **(cicluri de 21 de zile)** |
| B (cancer fără celule scuamoase) | Cisplatinăa (75 mg/m²) + pemetrexeda (500 mg/m²) SAU carboplatinăa (ASC 6) + pemetrexeda (500 mg/m²) | Pemetrexedb,d (500 mg/m²) |
| B (cancer cu celule scuamoase) | Cisplatinăa (75 mg/m²) + gemcitabinăa,c (1250 mg/m2) SAU carboplatinăa (ASC 5) + gemcitabinăa,c (1000 mg/m2) | Cel mai bun tratament de susţinere |

a Cisplatina, carboplatina, pemetrexedul şi gemcitabina sunt administrate până la finalizarea a 4 sau 6 cicluri, până la progresia bolii sau până la apariţia toxicităţii inacceptabile

b Pementrexed se administrează ca tratament de întreţinere la interval de 21 de zile până la progresia bolii sau până la apariţia toxicităţii inacceptabile

c Gemcitabina se administrează în zilele 1 şi 8 ale fiecărui ciclu

d Nu a fost permisă trecerea de la braţul cu tratament de control (chimioterapie pe bază de săruri de platină) la braţul de tratament cu atezolizumab (braţul A)

Pacienţii au fost excluşi din studiu dacă aveau istoric de boli autoimune, administrare de vaccin cu virus viu sau atenuat în interval de 28 de zile anterior randomizării, administrare de agenţi imunostimulatori sistemici în ultimele 4 săptămâni sau de medicamente imunosupresoare sistemice în ultimele 2 săptămâni dinainte de randomizare, metastaze la nivel SNC active sau netratate. Evaluările tumorale au fost efectuate la interval de 6 săptămâni în primele 48 de săptămâni după ziua 1 a ciclului 1 şi ulterior la interval de 9 săptămâni.

Caracteristicile demografice şi caracteristicile bolii la momentul inițial la pacienţii cu expresie PD-L1 ≥1 % pe CT sau ≥1 % pe CI, care nu prezintă mutaţii la nivelul EGFR sau rearanjări ALK (n=554) au fost bine echilibrate între braţele de tratament. Vârsta mediană a fost de 64,5 ani (interval: 30 până la 87) și 70% dintre pacienți au fost bărbați. Majoritatea pacienților au fost caucazieni (84%) şi asiatici (14%). Majoritatea pacienţilor erau fumători sau foști fumători (87%), iar statusul de performanţă ECOG al pacienţilor a fost 0 (36%) sau 1 (64%). În total, 69% dintre pacienţi aveau cancer fără celule scuamoase şi 31% dintre pacienţi aveau cancer scuamos. Caracteristicile demografice şi caracteristicile bolii la momentul inițial la pacienţii cu nivel înalt de expresie PD-L1 (PD-L1 ≥ 50 % pe CT sau ≥10% pe CI), care nu prezintă mutaţii la nivelul EGFR sau rearanjări ALK (n=205) au fost în general reprezentative pentru populaţia generală a studiului şi au fost bine echilibrate între braţele de tratament.

Criteriul de evaluare principal a fost SG. La momentul efectuării analizei intermediare a SG, pacienţii cu nivel înalt de expresie PD-L1 care nu prezentau mutaţii EGFR sau rearanjări ALK (n=205) şi care au fost randomizaţi la tratament cu atezolizumab (braţul A) au prezentat o îmbunătăţire semnificativă din punct de vedere statistic, comparativ cu cei trataţi cu chimioterapie (braţul B) (RR de 0,59, IÎ 95%: 0,40; 0,89; SG mediană de 20,2 luni comparativ cu 13,1 luni), cu o valoare p bidirecţională de 0,0106. Durata mediană de urmărire a supravieţuirii la pacienţi cu nivel înalt de expresie a PD-L1 a fost de 15,7 luni.

La o analiză exploratorie a SG cu o perioadă mai îndelungată de urmărire (mediana: 31,3 luni) pentru aceşti pacienţi, mediana SG pentru atezolizumab a rămas neschimbată, comparativ cu analiza intermediară a SG (20,2 luni) şi a fost de 14,7 luni pentru braţul de tratament cu chimioterapie (RR de 0,76, IÎ 95 %: 0,54, 1,09). Principalele rezultate ale analizei exploratorii sunt rezumate în Tabelul 14. Curbele Kaplan-Meier pentru SG şi SFP la pacienţii cu nivel înalt de expresie a PD-L1 sunt prezentate în Figurile 12 şi 13. La un procent mai mare dintre pacienţii din braţul de tratament cu atezolizumab (16/107, 15,0%), comparativ cu cei din braţul de tratament cu chimioterapie (10/98, 10,2%) a survenit decesul în primele 2,5 luni. Nu s-a putut identifica niciun factor de risc asoociat cu decesele premature.

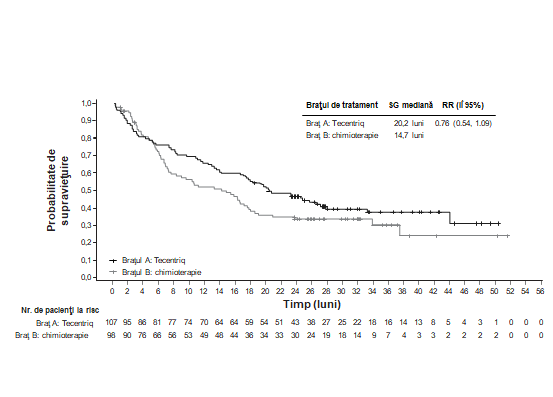
**Tabelul 14: Rezumatul datelor privind eficacitatea la pacienţi cu nivel înalt de expresie a PD-L1 ≥ 50% pe TC sau ≥ 10% pe CI (IMpower110)**

| **Criteriul de evaluare a eficacității** | **Braţul A**  (atezolizumab) | | **Braţul B**  (chimioterapie) |
| --- | --- | --- | --- |
| ***Criteriu principal*** |  | |  |
| ***Supravieţuirea globală*** | n = 107 | | n = 98 |
| Nr. de decese (%) | 64 (59,8%) | | 64 (65,3%) |
| Timp median până la evenimente (luni) | 20,2 | | 14,7 |
| IÎ 95% | (17,2, 27,9) | | (7,4, 17,7) |
| Raport de risc stratificat‡ (IÎ 95%) | 0,76 (0,54, 1,09) | | |
| SG la 12 luni (%) | 66,1 | | 52,3 |
| ***Criterii secundare*** |  | |  |
| ***SFP evaluată de investigator (RECIST v1.1****)* | n = 107 | | n = 98 |
| Nr. de evenimente (%) | 82 (76,6%) | | 87 (88,8%) |
| Durata mediană a SFP (luni) | 8,2 | | 5,0 |
| IÎ 95% | (6,8, 11,4) | | (4,2, 5,7) |
| Raport de risc stratificat‡ (IÎ 95%) | 0,59 (0,43, 0,81) | | |
| SFP la 12 luni (%) | 39,2 | 19,2 | |
| ***RRO evaluată de investigator (RECIST 1.1)*** | n = 107 | | n = 98 |
| Nr. de pacienţi cu răspuns (%) | 43 (40,2%) | | 28 (28,6%) |
| IÎ 95% | (30,8, 50,1) | | (19,9, 38,6) |
| Nr. de pacienţi cu răspuns complet (%) | 1 (0,9%) | | 2 (2,0%) |
| Nr. de pacienţi cu răspuns parţial (%) | 42 (39,3%) | | 26 (26,5%) |
| ***DR evaluată de investigator (RECIST 1.1)*** | n = 43 | | n = 28 |
| Valoarea mediană în luni | 38,9 | | 8,3 |
| IÎ 95% | (16,1, NE) | | (5,6, 11,0) |

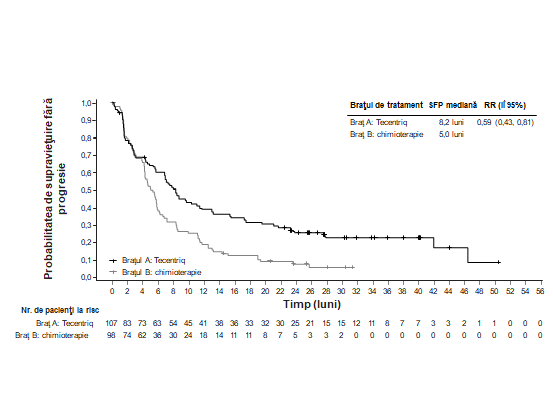
‡ Stratificat în funcţie de sex şi statusul de performanţă ECOG (0 vs. 1)

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

**Figura 12: Curba Kaplan-Meier pentru supravieţuirea globală la pacienţii cu nivel înalt de expresie PD-L1, de** **≥ 50% pe TC sau ≥ 10% pe CI (IMpower110)**

****

**Figura 13: Curba Kaplan-Meier pentru supravieţuirea fără progresia bolii la pacienţi cu nivel înalt de expresie a PD-L1, de** **≥ 50% peTC sau ≥ 10% pe CI (IMpower110)**

**Îmbunătăţirea SG observată în braţul de tratament cu atezolizumab, comparativ cu braţul de tratament cu chimioterapie a fost consecvent prezentă la toate subgrupurile de pacienţi cu nivel înalt de expresie a PD-L1, inclusiv la pacienţii cu NSCLC non-scuamos (raport de risc [RR] de 0,62, IÎ 95%: 0,40, 0,96; SG mediană de 20,2 luni, comparativ cu SG 10,5 luni) şi cu NSCLC scuamos (RR de 0,56, IÎ 95%: 0,23, 1,37; SG mediană nu a fost atinsă, comparativ cu SG 15,3 luni). Datele pentru pacienţii cu vârsta ≥ 75 ani şi pacienţii care nu au fost niciodată fumători sunt prea limitate pentru formularea unor concluzii în cazul acestor grupuri.

*Studiul IPSOS (MO29872): Studiu clinic de fază III randomizat la pacienţi cu NSCLC* *metastazat sau local avansat nerezecabil, netratat anterior, care nu sunt consideraţi eligibili pentru chimioterapia cu săruri de platină*

Un studiu clinic controlat de fază III, deschis, randomizat, MO29872 (IPSOS), a fost efectuat pentru a evalua eficacitatea şi siguranţa atezolizumab, comparativ cu schema chimioterapică cu un singur agent (vinorelbină sau gemcitabină, la alegerea investigatorului) la pacienți netratați anterior, cu NSCLC avansat sau recurent (stadiul IIIB [conform AJCC ediția a 7-a] care nu sunt receptivi la tratamentul multimodal) sau metastazat (stadiul IV), care nu au fost considerați eligibili pentru chimioterapia cu săruri de platină.

Următoarele criterii de selecție definesc pacienții nu au fost considerați eligibili pentru chimioterapia cu săruri de platină, care sunt incluși în indicația terapeutică: pacienți cu vârsta > 80 de ani sau cu un status de performanță (SP) ECOG de 3 sau pacienți cu un SP 2 ECOG în asociere cu comorbidități relevante sau de vârstă înaintată (≥ 70 de ani) în asociere cu comorbidități relevante. Comorbiditățile relevante sunt legate de tulburări cardiace, tulburări ale sistemului nervos, tulburări psihice, tulburări vasculare, tulburări renale, tulburări metabolice și de nutriție sau tulburări pulmonare care contraindică tratamentul cu terapie pe bază de săruri de platină, conform evaluării medicului curant.

Studiul a exclus pacienții cu vârsta mai mică de 70 de ani care prezentau un SP ECOG de 0 sau 1; pacienții cu metastaze la nivelul SNC active sau netratate; administrarea vaccinului viu, atenuat, cu 4 săptămâni anterior randomizării; administrarea medicamentelor imunostimulatoare sistemice sau imunosupresoare sistemice cu 4 săptămâni anterior randomizării. Pacienții cu mutații EGFR sau rearanjamente ALK au fost, de asemenea, excluși din studiu. Pacienții au fost eligibili indiferent de statusul PD-L1 tumoral.

Pacienții au fost randomizați în raport de 2:1 pentru a li se administra fie atezolizumab (Brațul A), fie chimioterapie (Brațul B). Atezolizumab a fost administrat în doză fixă de 1 200 mg prin perfuzie intravenoasă la interval de 3 săptămâni. Schemele de chimioterapie sunt descrise în Tabelul 15. Tratamentul a fost administrat până la progresia bolii utilizând criteriile RECIST v1.1 sau toxicitatea inacceptabilă. Randomizarea a fost stratificată în funcție de histologie (scuamos/non-scuamos), expresia PD-L1 (statutul PD-L1 IHC măsurat prin testul VENTANA PD-L1 (SP142): TC3 sau IC3 versus TC0/1/2 și IC0/1/2, versus necunoscut) și metastaze cerebrale (da/nu).

**Tabelul 15: Schemele de tratament (IPSOS)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Schemă de tratament** | |  |
| A | Atezolizumab 1 200 mg prin perfuzie intravenoasă în ziua 1 a fiecărui ciclu de 21 de zile. | |
| B | Vinorelbină: perfuzie intravenoasă în doză de 25-30 mg/m2 sau administrare orală în doză de 60-80 mg/m2 în zilele 1 şi 8 ale fiecărui ciclu de 21 de zile sau în zilele 1, 8 și 15 ale fiecărui ciclu de 28 de zile sau administrare săptămânală sau  Gemcitabină: perfuzie intravenoasă în doză de 1 000-1 250 mg/m2 în zilele 1 şi 8 ale fiecărui ciclu de 21 de zile sau sau în zilele 1, 8 și 15 ale fiecărui ciclu de 28 de zile. | |

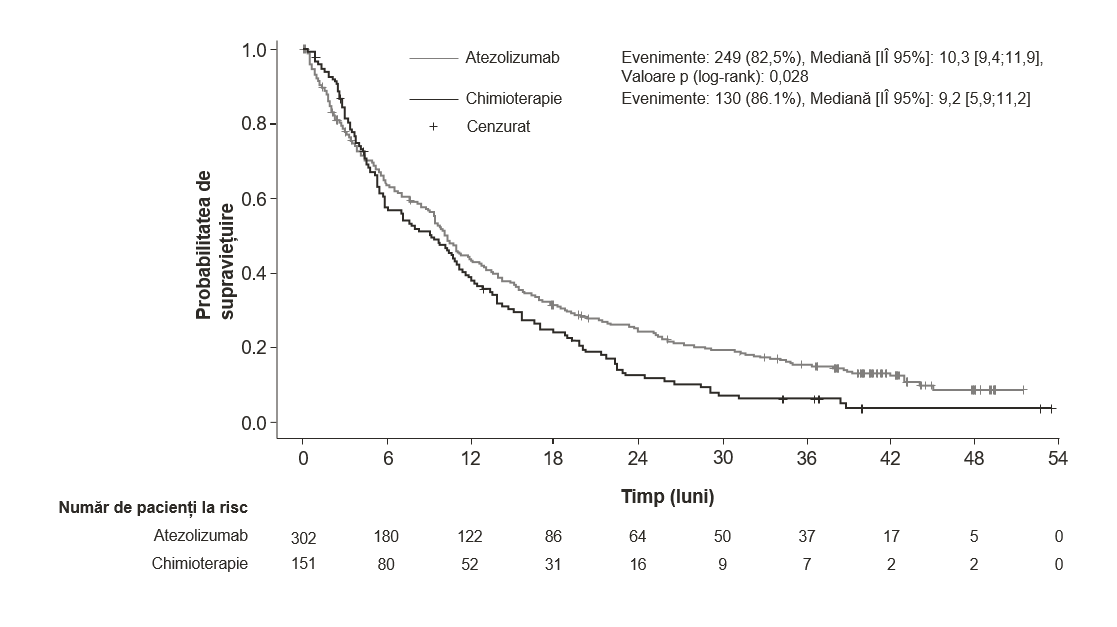
În total, 453 de pacienți au fost înrolați în studiu (populația ITT). Populația a cuprins predominant pacienții albi (65,8%) și bărbați (72,4%). Vârsta mediană a pacienților a fost de 75 de ani și 72,8% dintre pacienți aveau vârsta de 70 de ani sau peste. Proporția pacienților cu SP ECOG de 0, 1, 2 și 3 a fost de 1,5%, 15%, 75,9% și, respectiv, 7,5%. În general, 13,7% dintre pacienți aveau boală în stadiul IIIB care nu era adecvată pentru tratamentul multimodal și 86,3% aveau boală în stadiul IV. Procentul de pacienți care au avut tumori cu expresie PD-L1 TC < 1%, 1-49% și ≥ 50%, așa cum a fost măsurat prin testul VENTANA PD-L1 (SP263) a fost de 46,8%, 28,7% și, respectiv, 16,6%, în timp ce 7,9% dintre pacienți au avut o stare necunoscută a expresiei PD-L1.

Criteriul final de evaluare primar al studiului a fost supraviețuirea generală (SG). La momentul analizei finale a SG, perioada mediană de monitorizare a fost de 41,0 luni. Rezultatele privind eficacitatea sunt prezentate în Tabelul 16 și Figura 14.

**Tabelul 16: Rezumatul datelor actualizate privind eficacitatea pentru pacienții cu NSCLC, care nu sunt consideraţi eligibili pentru chimioterapia cu săruri de platină (IPSOS)**

| **Criteriu de evaluare a eficacităţii** | **Atezolizumab**  **(n = 302)** | **Chimioterapie**  **(n = 151)** | |
| --- | --- | --- | --- |
| ***Criterii primare*** | | | |
| ***SG*** | | | |
| Nr. de evenimente (%) | 249 (82,5%) | 130 (86,1%) | |
| Timp median până la evenimente (luni) (IÎ 95%) | 10,3 (9,4, 11,9) | 9,2 (5,9, 11,2) | |
| Raport de risc stratificat (IÎ 95%) ǂ | 0.,78 (0,63, 0,97) | | |
| Valoare p (testul Log-rank stratificat) | p = 0,028 | | |
| ***Criterii secundare*** | | | |
| ***SFP evaluată de investigator (RECIST 1.1)*** | | | |
| Nr. de evenimente (%) | 276 (91,4%) | | 138 (91,4%) |
| Durata mediană a SFP (luni) (IÎ 95%) | 4,2 (3,7, 5,5) | | 4,0 (2,9, 5,4) |
| Raport de risc stratificat (IÎ 95%) ǂ | 0,87 (0,70, 1,07) | | |
| ***RRO (RECIST 1.1)*** |  | |  |
| Nr. confirmat de pacienți cu răspuns (%) | 51 (16,9%) | | 12 (7,9%) |
| ***DR (RECIST 1.1)*** |  | |  |
| Valoarea mediană în luni (IÎ 95%) | 14,0 (8,1, 20,3) | | 7,8 (4,8, 9,7) |
| IÎ = interval de încredere; DR = durata răspunsului; RRO = rata de răspuns obiectiv; SG = supraviețuirea generală; SFP = supraviețuirea fără progresie; RECIST= Criteriile pentru evaluarea răspunsului în tumorile solide v1.1.  ǂ Raport de risc estimat și IÎ 95% obținute pe baza modelului Cox cu grupul de tratament ca și covariabilă. Pentru analiza stratificată, au fost adăugate ca factori de stratificare, subtipul histologic, statutul PD-L1 IHC și metastazele cerebrale (da/nu). | | | |

**Figura 14: Curba Kaplan-Meier pentru supraviețuirea generală la pacienții cu NSCLC, care nu sunt consideraţi eligibili pentru tratamentul cu săruri de platină (IPSOS)**

****

*Tratamentul de linia a doua al NSCLC*

*Forma farmaceutică cu administrare subcutanată*

*IMscin001 (BP40657): Studiu randomizat de fază Ib/III la pacienţi cu NSCLC avansat local sau metastazat, trataţi anterior cu chimioterapie ce conţine săruri de platină*

A fost derulat un studiu de fază Ib/III, deschis, multicentric, internaţional, randomizat, BP40657 (IMscin001), pentru evaluarea farmacocineticii, eficacităţii şi siguranţei Tecentriq cu administrare subcutanată comparativ cu atezolizumab administrat intravenos la pacienţii cu NSCLC avansat local sau metastazat care nu au fost expuşi anterior la imunoterapie antineoplazică şi la care a eşuat tratamentul anterior cu chimioterapie pe bază de săruri de platină. IMscin001 a fost planificat să demonstreze non-inferioritatea atezolizumab din punct de vedere al Cmin în ciclul 1 (anterior administrării dozei din ciclul 2) şi al ASC prezise pe baza modelului din ziua 0 până în ziua 21 a ciclului de tratament pentru atezolizumab subcutanat, comparativ cu atezolizumab cu administrare intravenoasă (criteriu de evaluare primar). Criteriile secundare de evaluare au inclus eficacitatea [SFP, RRO, SG, DR] şi siguranţa.

În partea a 2-a (faza III) au fost înrolaţi, în total, 371 de pacienţi care au fost randomizaţi 2:1 pentru a li se administra fie doze de 1875 mg de Tecentriq subcutanat Q3W, fie doze de 1200 mg de atezolizumab intravenos Q3W. Nu a fost permisă reducerea dozelor.

Pacenţii au fost excluşi din studiu dacă aveau în antecedente boli autoimune; metastaze cerebrale active sau dependente de corticoterapie, administrare de vaccin viu, atenuat, în ultimele 4 săptămâni înainte de randomizare; administrare de medicamente imunostimulatoare sistemice în ultimele 4 săptămâni sau de medicamente imunosupresoare în ultimele 2 săptămâni înainte de randomizare.

Vârsta mediană a pacienţilor a fost de 64 ani (interval: 27 până la 85 ani), iar 69% dintre pacienţi erau de sex masculin. Pacienţii erau în majoritate de rasă caucaziană (67%). Aproximativ două treimi dintre pacienţi (65%) aveau cancer fără celule scuamoase, 5% prezentau o mutaţie EGFR cunoscută, 2% aveau rearanjări ALK, 40% aveau tumori PD-L1 pozitive (expresie pe ≥1% din CT şi/sau pe ≥1% din CI), 16% aveau metastaze SNC inactive la momentul iniţial, 26% aveau un SP ECOG de 0,74% aveau SP ECOG de 1 şi majoritatea pacienţilor erau fumători sau foşti fumători (70%). La 80% se administrase o schemă terapeutică anterioară.

La momentul realizării analizei primare, perioada mediană de urmărire a SG era de 4,7 luni şi rezultatele privind SG nu erau mature. Existau 86 (35%) decese în braţul de tratament cu Tecentriq subcutanat şi 37 (30%) decese în cel de tratament cu atezolizumab intravenos. La 9 luni de la analiza primară s-a efectuat o analiză post hoc a datelor actualizate, după o perioadă mediană de urmărire a supravieţuirii de 9,5 luni. Rezultatele analizei actualizate cu privire la eficacitate sunt prezentate în Tabelul 17 de mai jos.

**Tabel 17: Rezumatul analizelor actualizate privind eficacitatea (IMscin001)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Criteriu de evaluare a eficacităţii** | **Tecentriq subcutanat** | **Tecentriq intravenos** |
| ***RRO evaluată de investigator (RECIST v1.1)\**** | n = 245 | n = 124 |
| Număr de pacienţi confirmați cu răspuns (%) | 27 (11,0%) | 13 (10,5%) |
| IÎ 95 % | (7,39, 15,63) | (5,70, 17,26) |
| ***SFP evaluată de investigator (RECIST v1.1)\**** | n = 247 | n = 124 |
| Număr de evenimente (%) | 219 (88,7%) | 107 (86,3%) |
| Durata mediană (luni) (IÎ 95 %) | 2,8 (2,7, 4,1) | 2,9 (1,8, 4,2) |
| **SG\*** | n = 247 | n = 124 |
| Număr de evenimente (%) | 144 (58,3%) | 79 (63,7%) |
| Durată mediană (luni) (IÎ 95 %) | 10,7 (8,5, 13,8) | 10,1 (7,5, 12,1) |

IÎ = interval de încredere; RRO = rata de răspuns obiectiv; SG = supraviețuirea generală; SFP = supravieţuirea fără progresia bolii; RECIST = Criteriile de evaluare a răspunsului în tumorile solide, v1.1

\* analize descriptive

*Forma farmaceutică cu administrare intravenoasă*

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

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

În total, au fost înrolaţi 1225 pacienţi şi în conformitate cu planul de analiză, primii 850 pacienţi randomizaţi au fost incluşi în analiza de eficacitate primară. Randomizarea a fost stratificată în funcţie de statusul expresiei PD‑L1 la nivelul CI, de numărul schemelor anterioare de chimioterapie şi de profilul histologic. Pacienţii au fost randomizaţi (1:1) pentru a li se administra atezolizumab sau docetaxel.

Atezolizumab a fost administrat în doză fixă de 1200 mg prin perfuzie intravenoasă la interval de 3 săptămâni. Nu a fost permisă reducerea dozei. Pacienţii au fost trataţi până la pierderea beneficiului clinic, aşa cum a fost evaluat de către investigator. Docetaxel a fost administrat în doză de 75 mg/m2 prin perfuzie intravenoasă în ziua 1 a fiecărui ciclu de 3 săptămâni, până la progresia bolii. Pentru toţi pacienţii trataţi, durata mediană a tratamentului a fost de 2,1 luni pentru pacienţii din braţul tratat cu docetaxel şi de 3,4 luni pentru cei din braţul tratat cu atezolizumab.

Caracteristicile demografice şi caracteristicile bolii la momentul iniţial al analizei populaţionale primare au fost bine echilibrate între braţele de tratament. Vârsta mediană a fost de 64 ani (interval: 33 până la 85) şi 61% dintre pacienţi au fost bărbaţi. Majoritatea pacienţilor au fost caucazieni (70%). Aproximativ trei sferturi dintre pacienţi au avut histologie cu aspect non-scuamos (74%), 10% au avut mutaţie cunoscută EGFR, 0,2% au avut mutaţii conformaţionale ALK cunoscute, 10% au avut metastaze SNC la momentul iniţial şi majoritatea pacienţilor erau fumători sau foşti fumători (82%). Scorul de performanţă ECOG la momentul iniţial a fost 0 (37%) sau 1 (63%). În total, 75% dintre pacienţi au fost trataţi anterior cu o singură schemă terapeutică pe bază de săruri de platină.

Criteriul principal de evaluare a eficacităţii a fost SG. Rezultatele principale ale acestui studiu cu o durată mediană de urmărire a supravieţuirii de 21 luni sunt prezentate rezumativ în Tabelul 18. Curbele Kaplan-Meier pentru SG în populaţia ITT sunt prezentate în Figura 15. Figura 16 rezumă rezultatele SG în subgrupurile ITT şi PD-L1, demonstrând beneficiul de SG cu atezolizumab în toate subgrupurile, incluzându-le pe cele cu expresie PD-L1 < 1% la nivelul CT şi CI.

**Tabelul 18: Rezumatul datelor privind eficacitatea din analiza populaţională primară (toţi pacienţii eligibili netestaţi)\* (OAK)**

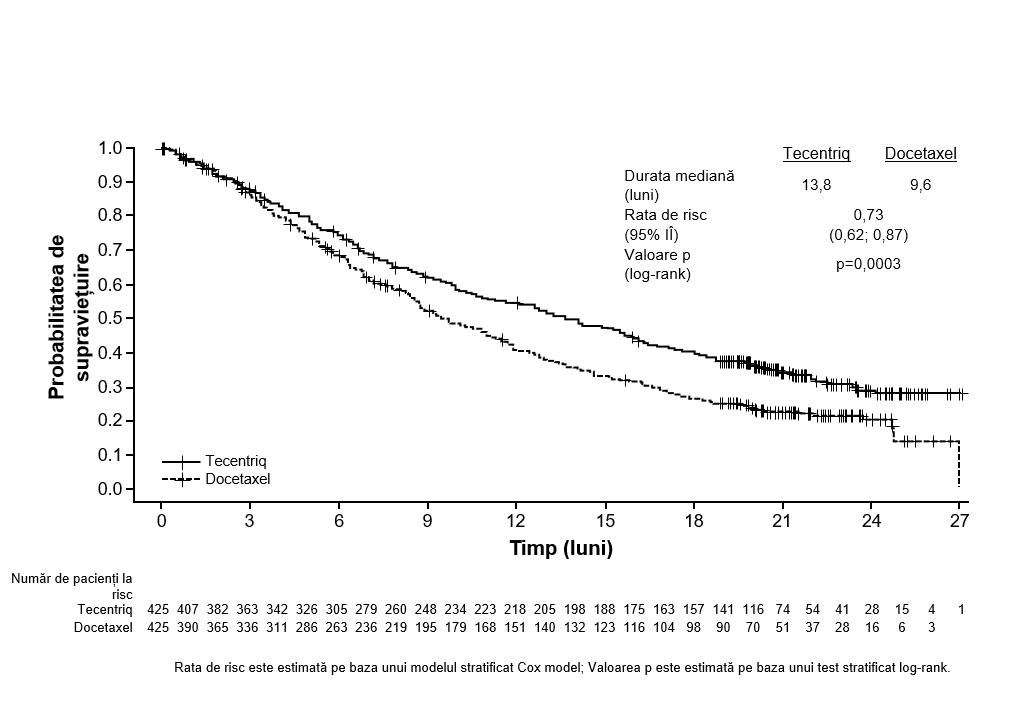
| **Criteriul de evaluare a eficacităţii** | | **Atezolizumab**  **(n = 425)** | **Docetaxel**  **(n = 425)** |
| --- | --- | --- | --- |
| ***Criteriul principal de evaluare a eficacităţii*** | | |  |
| ***SG*** | |  |  |
| Număr de decese (%) | | 271 (64%) | 298 (70%) |
| Timp median până la evenimente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

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

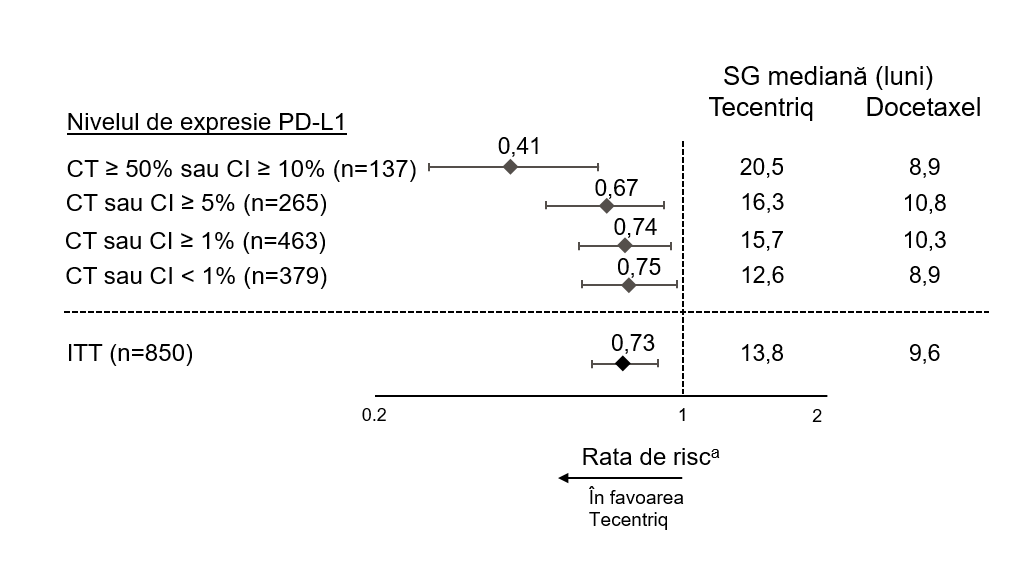
\*Populaţia vizată de analiza primară constând din primii 850 pacienţi randomizaţi   
ǂStratificat în funcţie de expresia PD-L1 în celule imunitare infiltrante ale tumorii, numărul de regimuri anterioare de chimioterapie şi histologie

\*\* Pe baza testului log-rank stratificat

\*\*\* Pe baza estimărilor Kaplan Meier

**Figura 15: Curba Kaplan-Meier pentru supravieţuirea generală în populaţia vizată de analiza primară (toţi pacienții eligibili netestaţi) (OAK)**

**Figura 16: Diagrama supravieţuirii generale în funcţie de expresia PD-L1 la nivelul populaţiei vizate de analiza primară (OAK)a**



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

A fost observată o îmbunătăţire a SG cu atezolizumab, comparativ cu docetaxel, atât la pacienţii cu NSCLC non-scuamos (raport de risc [RR] de 0,73, IÎ 95%: 0,60; 0,89; SG mediană de 15,6 comparativ cu 11,2 luni pentru atezolizumab şi, respectiv, docetaxel), cât şi la pacienţii cu NSCLC

scuamos (RR de 0,73, IÎ 95%: 0,54; 0,98; SG mediană de 8,9 comparativ cu 7,7 luni pentru

atezolizumab şi, respectiv, docetaxel). Îmbunătăţirea observată a SG a fost demonstrată în mod consecvent în subgrupurile de pacienţi, incluzând pacienţii cu metastaze cerebrale la momentul iniţial (RR de 0,54, IÎ 95%: 0,31; 0,94; SG mediană de 20,1 luni pentru atezolizumab, comparativ cu 11,9 luni pentru docetaxel) şi pacienţi care nu au fost niciodată fumători (RR de 0,71, IÎ 95%: 0,47; 1,08; SG mediană de 16,3 vs. 12,6 luni pentru atezolizumab şi, respectiv, docetaxel). Cu toate acestea, pacienţii cu mutaţii EGFR nu au prezentat îmbunătăţiri ale SG cu atezolizumab, comparativ cu docetaxel (RR de 1,24, IÎ 95%: 0,71; 2,18; SG mediană de 10,5 comparativ cu 16,2 luni pentru atezolizumab şi, respectiv, docetaxel).

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

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

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

*Neoplasmul bronho-pulmonar cu celule mici*

*Forma farmaceutică cu administrare intravenoasă*

*IMpower133 (GO30081): studiu de fază I/III randomizat, de evaluare a asocierii cu carboplatină şi etopozidă la pacienţi cu SCLC în stadiu extensiv, netrataţi anterior cu chimioterapie*

A fost derulat un studiu de fază I/III, randomizat, multicentric, dublu-orb, controlat cu placebo, IMpower133, pentru evaluarea eficacităţii şi siguranţei atezolizumab în asociere cu carboplatină şi etopozidă la pacienţi cu ES-SCLC, netrataţi anterior cu chimioterapie.

Pacienţii au fost excluşi din studiu dacă prezentau metastaze active sau netratate la nivelul SNC; boli autoimune în antecedente; li se efectuaseră vaccinuri vii atenuate în ultimele 4 săptămâni înainte de randomizare; li se administraseră medicamente imunosupresoare sistemice în interval de 1 săptămână înainte de randomizare. Evaluările tumorale au fost efectuate la intervale de 6 săptămâni în primele 48 de săptămâni după ziua 1 a ciclului 1 şi ulterior la intervale de 9 săptămâni. În cazul pacienţilor care au îndeplinit criteriile stabilite şi care au fost de acord să fie trataţi după progresia bolii, evaluările tumorale au fost efectuate la intervale de 6 săptămâni până la întreruperea tratamentului.

Au fost înrolaţi, în total, 403 pacienţi, care au fost randomizaţi (1:1) pentru a primi una dintre schemele de tratament prezentate în Tabelul 19. Randomizarea a fost stratificată în funcţie de sex, statusul de performanţă ECOG şi prezenţa metastazelor cerebrale.

**Tabelul 19: Schema de tratament intravenos (IMpower133)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Schemă de tratament** | **Inducţie**  **(patru cicluri de 21 de zile)** | **Întreținere**  **(cicluri de 21 de zile)** |
| A | atezolizumab (1200 mg)a + carboplatină (ASC 5)b + etopozidă (100 mg/m2)b,c | atezolizumab (1200 mg)a |
| B | placebo + carboplatină (ASC 5)b + etopozidă (100 mg/m2)b,c | placebo |

a Atezolizumab a fost administrat până la pierderea beneficiului clinic, conform evaluării efectuate de investigator

b Carboplatina şi etopozida au fost administrate până la finalizarea a 4 cicluri, sau până la progresia bolii sau apariția toxicității inacceptabile, oricare dintre aceste evenimente survine primul

c Etopozida a fost administrată în ziua 1, 2 şi 3 a fiecărui ciclu.

Caracteristicile demografice şi caracteristicile bolii la momentul inițial ale populaţiei de studiu au fost bine echilibrate între braţele de tratament. Vârsta mediană a fost de 64 de ani (interval: 26 până la 90 ani), 10% dintre pacienţi având vârsta ≥75 ani. Majoritatea pacienţilor erau bărbaţi (65%), de rasă caucaziană (80%) şi 9% prezentau metastaze cerebrale şi cei mai mulţi dintre pacienţi erau sau fuseseră fumători (97%). Scorul de performanţă ECOG iniţial a fost 0 (35%) sau 1 (65%).

La momentul efectuării analizei primare, pacienţii fuseseră monitorizaţi din punct de vedere al supravieţuirii pe o perioadă mediană de 13,9 luni. A fost observată o îmbunătăţire semnificativ statistică a SG în cazul tratamentului cu atezolizumab în asociere cu carboplatină şi etopozidă, comparativ cu braţul de control (RR de 0,70, IÎ 95%: 0,54, 0,91; SG mediană de 12,3 luni versus 10,3 luni). Într-o analiză exploratorie a SG cu perioadă de monitorizare mai lungă (durata mediană: 22,9 luni), SG mediană pentru ambele braţe de tratament a rămas nemodificată, comparativ cu analiza interimară a SG primară. Rezultatele SFP, RRO şi DR din analiza primară, precum şi rezultatele analizei finale exploratorie a SG sunt rezumate în Tabelul 20. Curbele Kaplan-Meier pentru SG şi SFP sunt prezentate în Figurile 17 şi 18. Datele provenite de la pacienţi cu metastaze cerebrale sunt prea limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienţi.

**Tabelul 20: Rezumatul datelor privind eficacitatea (IMpower133)**

| **Criteriile principale de evaluare a eficacității** | **Brațul A**  (Atezolizumab + carboplatină + etopozidă) | **Brațul B**  (Placebo + carboplatină + etopozidă) |
| --- | --- | --- |
| ***Criterii primare*** |  |  |
| ***Analiza SG\**** | n = 201 | n = 202 |
| Nr. de decese (%)  Timp median până la evenimente (luni)  IÎ 95% | 142 (70,6%)  12,3  (10,8, 15,8) | 160 (79,2%)  10,3  (9,3, 11,3) |
| Raport de risc stratificat‡ (IÎ 95%)  Valoare p | 0,76 (0,60, 0,95)  0,0154\*\*\* | |
| SG la 12 luni (%) | 51,9 | 39,0 |
| ***SFP evaluată de investigator (RECIST v1.1)\*\**** | n = 201 | n = 202 |
| Nr. de evenimente (%)  Durata mediană a SFP (luni)  IÎ 95% | 171 (85,1%)  5,2  (4,4, 5,6) | 189 (93,6%)  4,3  (4,2, 4,5) |
| Raport de risc stratificat‡ (IÎ 95%)  Valoare p  SFP la 6 luni (%)  SFP la 12 luni (%) | 0,77 (0,62, 0,96)  0,0170 | |
| 30,9 | 22,4 |
| 12,6 | 5,4 |
| ***Alte criterii*** | | |
| ***RRO evaluat de către investigator (RECIST v1.1)\*\*^*** | n = 201 | n = 202 |
| Număr de pacienți cu răspuns (%) | 121 (60,2%) | 130 (64,4%) |
| IÎ 95% | (53,1, 67,0) | (57,3, 71,0) |
| Nr. de pacienți cu răspuns complet (%) | 5 (2,5%) | 2 (1,0%) |
| Nr. de pacienți cu răspuns parțial (%) | 116 (57,7%) | 128 (63,4%) |
| ***DR evaluată de către investigator (RECIST v1.1)\*\*^*** | n = 121 | n = 130 |
| Valoarea mediană în luni | 4,2 | 3,9 |
| IÎ 95% | (4,1, 4,5) | (3,1, 4,2) |

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

‡ Stratificaţi în funcţie de sex și scorul de performanţă ECOG

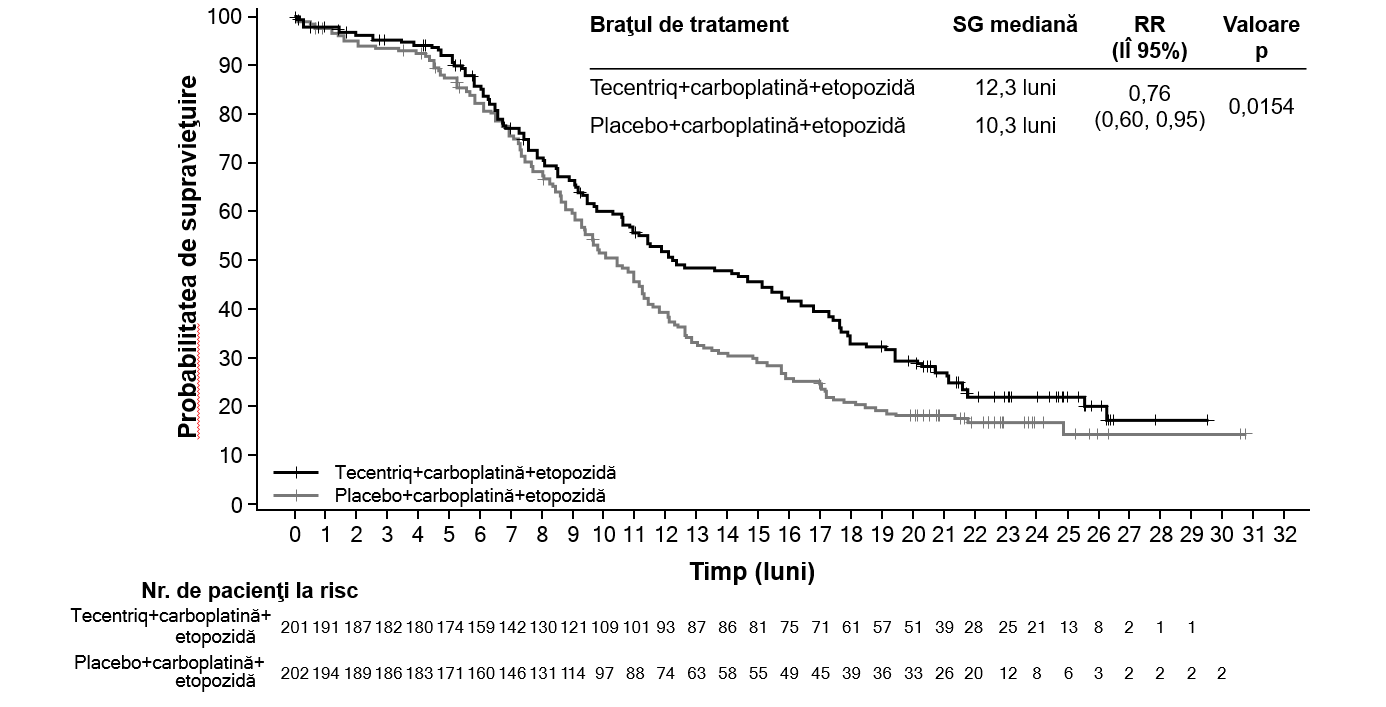
\* SG exploratorie finală la data limită pentru colectarea datelor din studiu de 24 Ianuarie 2019

\*\* Analiza SFP, RRO şi DR la data limită pentru colectarea datelor din studiu de 24 Aprilie 2018

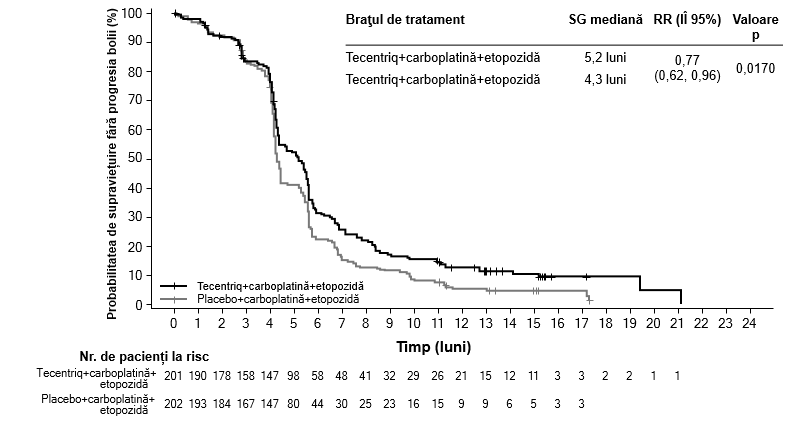
\*\*\* Doar pentru scopuri descriptive

^ RRO și DR confirmate sunt criterii exploratorii

**Figura 17: Curba Kaplan-Meier privind supravieţuirea generală (IMpower133)**



**Figura 18: Curba Kaplan-Meier privind supravieţuirea fără progresia bolii (IMpower133)**



*Cancer mamar triplu negativ*

*Forma farmaceutică cu administrare intravenoasă*

*IMpassion130 (WO29522): Studiu de fază III randomizat la pacienți cu TNBC local avansat sau metastazat netratați anterior pentru boala metastatică*

Un studiu clinic de fază III, dublu-orb, cu două brațe, multicentric, internațional, randomizat, controlat cu placebo, IMpassion130, a fost efectuat pentru a evalua eficacitatea și siguranța atezolizumab în asociere cu nab-paclitaxel, la pacienții cu TNBC nerezecabil, local avansat sau metastazat, care nu au primit anterior chimioterapie pentru boala metastatică. Pacienții au trebuit să fie eligibili pentru administrarea de taxan în monoterapie (de exemplu, absența progresiei clinice rapide, a metastazelor

viscerale care pun viața în pericol, sau necesitatea controlului rapid al simptomelor și/sau bolii) și au

fost excluși dacă primiseră anterior chimioterapie neoadjuvantă sau adjuvantă în ultimele 12 luni, dacă

aveau boli autoimune în antecedente; dacă li s-a administrat un vaccin viu atenuat în ultimele 4 săptămâni dinaintea randomizării, dacă li s-au administrat imunostimulatoare sistemice în ultimele 4 săptămâni sau medicamente imunosupresoare sistemice în ultimele 2 săptămâni dinaintea randomizării; sau dacă aveau metastaze cerebrale netratate, simptomatice sau dependente de corticosteroizi. Evaluările tumorale au fost efectuate la fiecare 8 săptămâni (± 1 săptămână) în primele 12 luni după Ciclul 1, ziua 1 și la fiecare 12 săptămâni (± 1 săptămână) după aceea.

În total, au fost înrolați 902 pacienți, stratificați în funcție de prezența metastazelor hepatice, de tratamentul anterior cu taxan și de statusul expresiei PD-L1 la nivelul celulelor imune care infiltrează tumora (CI) (celule imune care infiltrează tumora [CI] colorate cu PD-L1 <1% din aria tumorală comparativ cu ≥1% din aria tumorală) evaluat cu Testul VENTANA PD-L1 (SP142).

Pacienții au fost randomizați pentru a li se administra fie atezolizumab 840 mg, fie placebo prin perfuzii intravenoase în zilele 1 și 15 ale fiecărui ciclu de 28 zile, plus nab-paclitaxel (100 mg/m2) prin perfuzie intravenoasă în zilele 1, 8 și 15 ale fiecărui ciclu de 28 zile. Pacienții au primit tratamentul până la progresia bolii evidențiată pe radiografii conform RECIST v1.1, sau până la apariția toxicității inacceptabile. Numărul median al ciclurilor de tratament a fost de 7 pentru atezolizumab şi de 6 pentru nab-paclitaxel, în fiecare braţ de tratament.

Caracteristicile demografice și caracteristicile bolii la momentul inițial ale populației de studiu au fost bine echilibrate între brațele de tratament. Majoritatea pacienților au fost femei (99,6%), 67,5% au fost caucazieni și 17,8% asiatici. Vârsta mediană a fost de 55 de ani (interval: 20 până la 86). Scorul de performanță ECOG la momentul inițial a fost 0 (58,4%) sau 1 (41,3%). În total, 41% din pacienții înrolați prezentau un nivel de expresie PD-L1 ≥ 1%, 27% aveau metastaze hepatice și 7% metastaze cerebrale asimptomatice la momentul inițial. Aproximativ jumătate din pacienți primiseră tratament (neo)adjuvant cu taxan (51%) sau antraciclină (54%). Caracteristicile demografice și caracteristicile tumorii la momentul inițial ale pacienților cu un nivel de expresie PD-L1 ≥ 1% au fost în general reprezentative pentru populația mai largă de studiu.

Criteriile coprincipale de evaluare a eficacității au fost supraviețuirea fără progresia bolii (SFP) evaluată de investigator în cadrul populației ITT și la pacienții cu un nivel de expresie PD-L1 ≥ 1%. Criteriile secundare de evaluare a eficacității au fost rata de răspuns obiectiv (RRO) și durata răspunsului (DR) utilizând RECIST v1.1.

Rezultatele privind SFP, RRO și DR în cadrul IMpassion130 la pacienții cu un nivel de expresie PD‑L1 ≥ 1% la momentul analizei finale pentru SFP, cu o monitorizare mediană privind supraviețuirea de 13 luni sunt prezentate în Tabelul 21, iar curbele Kaplan-Meier privind SFP sunt prezentate în Figura 19. Pacienții cu un nivel de expresie PD‑L1 <1% nu au prezentat o SFP îmbunătățită când atezolizumab a fost administrat în asociere cu nab-paclitaxel (RR de 0,94, IÎ 95% 0,78, 1,13).

Analiza finală a SG a fost efectuată la pacienții cu un nivel de expresie PD‑L1 ≥ 1%, cu o monitorizare mediană de 19,12 luni. Rezultatele privind SG fiind prezentate în Tabelul 21, iar curba Kaplan-Meier în Figura 20. Pacienții cu un nivel de expresie PD‑L1 < 1% nu au prezentat o SG îmbunătățită când atezolizumab a fost administrat în asociere cu nab-paclitaxel (RR de 1,02, IÎ 95% 0,84, 1,24).

La pacienţii cu un nivel de expresie PD-L1 ≥ 1%, au fost realizate analize exploratorii ale subgrupului, explorând tratamentul anterior (neo)adjuvant, mutaţia BRCA1/2 şi metastazele cerebrale asimptomatice la momentul iniţial.

La pacienţii care au primit tratament anterior (neo)adjuvant (n=242), rata de risc pentru SFP primară (finală) a fost de 0,79 şi de 0,77 pentru SG finală, în timp ce la pacienţii care nu au primit tratament anterior (neo)adjuvant OS (n=127), rata de risc pentru SFP primară (finală) a fost de 0,44 şi de 0,54 pentru SG finală.

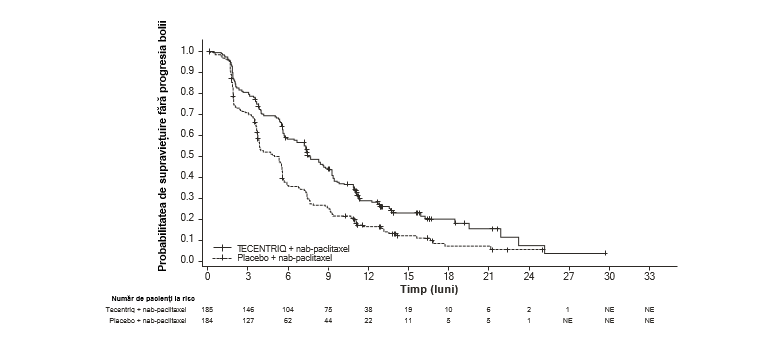
În studiul clinic IMpassion130, din cei 614 pacienţi testaţi, 89 (15%) prezintă mutaţii patogene BRCA1/2. Din subgrupul mutant PD-L1+/BRCA1/2, 19 pacienţi au primit atezolizumab plus nab-paclitaxel iar 26 pacienţi placebo plus nab-paclitaxel. Pe baza analizelor exploratorii şi a confirmării mărimii mici a eşantionului, prezenţa mutaţiei BRCA1/2 nu pare să afecteze beneficiul clinic al SFP pentru atezolizumab şi nab-paclitaxel.

Nu au existat dovezi ale eficacităţii la pacienţii cu metastazele cerebrale asimptomatice la momentul inițial, desi numărul pacienţilor trataţi a fost mic; SFP mediană a fost de 2,2 luni în braţul tratat cu atezolizumab plus nab-paclitaxel (n=15) comparativ cu 5,6 luni în braţul tratat cu placebo plus nab-paclitaxel arm (n=11) (RR 1,40; IÎ 95% 0,57, 3,44).

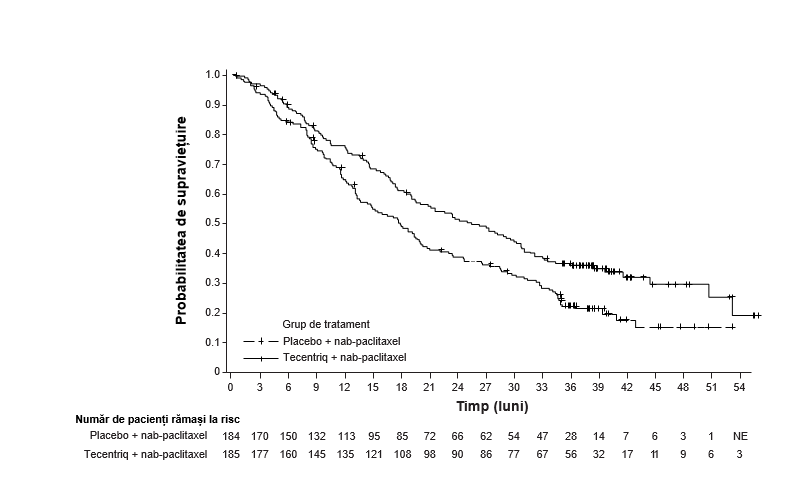
**Tabelul 21: Rezumatul privind eficacitatea la pacienții cu un nivel de expresie PD-L1 ≥1% (IMpassion130)**

| **Criterii cheie de evaluare a eficacității** | **Atezolizumab**  **+ nab-paclitaxel** | | **Placebo**  **+ nab-paclitaxel** | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| ***Criterii principale de evaluare a eficacității*** | n = 185 | | n = 184 | |
| ***SFP evaluată de către investigator (RECIST v1.1) – Analiza primară3*** | | | | |  |
| Număr de evenimente (%) | 138 (74,6%) | | 157 (85,3%) | |
| Durata mediană a SFP (luni) | 7,5 | | 5,0 | |
| IÎ 95% | (6,7, 9,2) | | (3,8, 5,6) | |
| Raport de risc stratificat‡ (IÎ 95%) | 0,62 (0,49, 0,78) | | | |
| valoarea p1 | <0,0001 | | | |
| SFP la 12 luni (%) | 29,1 | | 16,4 | |
| ***SFP evaluată de către investigator (RECIST v1.1) – Analiza exploratorie actualizată4*** | | | | |
| Număr de evenimente (%) | 149 (80,5%) | | 163 (88,6%) | |
| Durata mediană a SFP (luni) | 7,5 | | 5,3 | |
| IÎ 95% | (6,7, 9,2) | | (3,8, 5,6) | |
| Raport de risc stratificat‡ (IÎ 95%) | 0,63 (0,50-0,80) | | | |
| valoarea p1 | <0,0001 | | | |
| SFP la 12 luni (%) | 30,3 | | 17,3 | |
| ***SG 1,2,5*** |  | |  | |
| Număr de decese (%) | 120 (64,9%) | | 139 (75,5%) | |
| Timp median până la evenimente (luni) | 25,4 | | 17,9 | |
| IÎ 95% | (19,6, 30,7) | | (13,6, 20,3) | |
| Raport de risc stratificat‡ (IÎ 95%) | 0,67 (0,53, 0,86) | | | |
| ***Criterii secundare și exploratorii*** | | | | |
| ***RRO evaluat de către investigator (RECIST 1.1)3*** | | n=185 | | n=183 |
| Număr de pacienți cu răspuns (%) | | 109 (58,9%) | | 78 (42,6%) |
| IÎ 95% | | (51,5, 66,1) | | (35,4, 50,1) |
| Număr de pacienți cu răspuns complet (%) | | 19 (10,3%) | | 2 (1,1%) |
| Număr de pacienți cu răspuns parțial (%) | | 90 (48,6%) | | 76 (41,5%) |
| Număr de boli stabile | | 38 (20,5%) | | 49 (26,8%) |
| ***DR evaluată de către investigator3*** | | n=109 | | n=78 |
| Valoarea mediană în luni | | 8,5 | | 5,5 |
| ÎI 95% | | (7,3, 9,7) | | (3,7, 7,1) |
| 1. Pe baza testului stratificat log-rank. 2. Comparațiile SG între brațele de tratament la pacienții cu un nivel de expresie PD-L1 ≥1% nu au fost testate formal conform ordinii ierarhice din analiza prespecificată. 3. Per analiza finală pentru SFP, RRO, DR şi pentru prima analiză interimară a SG, la data limită pentru colectarea datelor din studiu de 17 Aprilie 2018 4. Per analiza exploratorie a SFP la data limită pentru colectarea datelor din studiu de 02 Ianuarie 2019 5. Per analiza finală a SG la data limită pentru colectarea datelor din studiu de 14 Aprilie 2020   ‡ Stratificat în funcție de prezența metastazelor hepatice și de tratamentul anterior cu taxan.  SFP=supraviețuirea fără progresie; RECIST=Criteriile pentru evaluarea răspunsului în tumorile solide v1.1; IÎ=interval de încredere; RRO=rata de răspuns obiectiv; DR=durata răspunsului; SG=supraviețuirea generală; NE=nu se poate estima | | | | |

**Figura 19: Curba Kaplan-Meier privind supraviețuirea fără progresie la pacienții cu un nivel de expresie PD-L1 ≥ 1% (IMpassion130)**



**Figura 20: Curba Kaplan-Meier privind supraviețuirea generală la pacienții cu un nivel de expresie PD-L1 ≥ 1% (IMpassion130)**



Timpul până la deteriorare (o scădere susţinută cu ≥ 10-puncte faţă de scorul iniţial) a pacientului cu starea raportată de sănătate generală/calitatea vieții asociată cu sănătatea (HRQoL), evaluate cu ajutorul EORTC QLQ-C30, a fost similar în fiecare grup de tratament, indicând faptul că, toţi pacienţii și-au menținut HRQoL iniţială pentru o durată de timp comparabilă.

*Carcinom hepatocelular*

*Forma farmaceutică cu administrare intravenoasă*

*IMbrave150 (YO40245): Studiu randomizat de fază III la pacienții cu HCC nerezecabil care nu au primit tratament sistemic anterior, în asociere cu bevacizumab*

Un studiu clinic de fază III, randomizat, multicentric, internațional, deschis, IMbrave150, a fost efectuat pentru a evalua eficacitatea şi siguranţa atezolizumab în asociere cu bevacizumab, la pacienții cu HCC local avansat sau metastazat și/sau nerezecabil, care nu au primit tratament sistemic anterior. Un număr total de 501 pacienți au fost randomizați (2:1) pentru a primi fie atezolizumab (1200 mg) și 15 mg/kg gc bevacizumab la fiecare 3 săptămâni administrat în soluție perfuzabilă intravenoasă sau sorafenib 400 mg administrat oral de două ori pe zi. Randomizarea a fost stratificată în funcție de regiunea geografică, invazia macrovasculară și/sau răspândirea extrahepatică, α-fetoproteina inițială (AFP) și situația performanței ECOG. Pacienții din ambele brațe au primit tratament până la pierderea beneficiului clinic sau apariția toxicității inacceptabile. Pacienții pot întrerupe tratamentul fie cu atezolizumab, fie cu bevacizumab (de ex., din cauza evenimentelor adverse) și pot continua tratamentul cu un singur agent până la pierderea beneficiului clinic sau apariția toxicității inacceptabile asociate cu un singur agent.

Au fost înrolați în cadrul studiului adulți a căror boală nu se încadra în faza incipientă sau a progresat după terapii chirurgicale și/sau locoregionale, era de tip Child-Pugh A, ECOG 0/1 și care nu au primit tratament sistemic anterior. Sângerarea (inclusiv evenimentele fatale) este o reacție adversă cunoscută în cazul administrării tratamentului cu bevacizumab, iar sângerarea gastro-intestinală superioară reprezintă o complicație frecventă, care pune viața în pericol pacienților cu HCC. Astfel, pacienților li s-a solicitat să fie evaluați în ceea ce privește prezența varicelor în decurs de 6 luni înainte de tratament și au fost excluși dacă prezentau sângerare variceală în decurs de 6 luni înainte de tratament,

varice netratate sau tratate incomplet, cu sângerare sau cu risc ridicat de sângerare. Pentru pacienții cu hepatită B activă, s-a administrat obligatoriu ADN VHB <500 UI/mL în decurs de 28 de zile înainte de inițierea tratamentului de studiu și un tratament anti-VHB standard cu cel puțin 14 zile înainte de începerea studiului și pe durata studiului.

Pacienții au fost, de asemenea, excluși dacă au prezentat ascită moderată sau severă; antecedente de encefalopatie hepatică; HCC fibrolamelar cunoscut; HCC sarcomatoid, colangiocarcinom mixt și HCC; co-infecție activă a VHB și VHC; istoric de boală autoimună; administrarea unui vaccin viu atenuat în decurs de 4 săptămâni înainte de randomizare; administrarea de agenți imunostimulatori sistemici în decurs de 4 săptămâni sau medicamente imunosupresoare sistemice în decurs de 2 săptămâni înainte de randomizare; metastaze cerebrale netratate sau dependente de corticosteroizi. Evaluările tumorale au fost efectuate la fiecare 6 săptămâni în primele 54 de săptămâni după ciclul 1, ziua 1, apoi la fiecare 9 săptămâni după aceea.

Caracteristicile demografice și caracteristicile bolii la momentul inițial ale populației de studiu au fost bine echilibrate între brațele de tratament. Vârsta mediană a fost de 65 de ani (interval: 26 până la 88 de ani) și 83% dintre pacienţi au fost bărbați. Majoritatea pacienților erau asiatici (57%) și albi (35%). 40% provin din Asia (cu excepția Japoniei), în timp ce 60% provin din restul lumii. Aproximativ 75% dintre pacienți au prezentat invazie macrovasculară și/sau răspândire extrahepatică și 37% au avut o AFP inițială ≥ 400 ng/ml. Scorul de performanţă ECOG la momentul iniţial a fost 0 (62%) sau 1 (38%). Principalii factori de risc pentru dezvoltarea HCC au fost infecția cu virusul hepatitei B la 48% dintre pacienți, infecția cu virusul hepatitei C la 22% dintre pacienți și boala non-virală la 31% dintre pacienți. HCC a fost clasificat, conform Clinicii pentru tratarea cancerului hepatic din Barcelona (*Barcelona Clinic Liver Cancer - BCLC*) ca stadiu C la 82% dintre pacienți, stadiul B la 16% dintre pacienți și stadiul A la 3% dintre pacienți.

Obiectivele co-principale de eficacitate au fost SG și SFP-evaluare IRF, utilizând criteriile RECIST v1.1). La momentul analizei primare, pacienții aveau un timp mediu de urmărire a ratei de supraviețuire de 8,6 luni. Datele au demonstrat o îmbunătățire semnificativă statistic a SG și SFP, evaluată de IRF utilizând criteriile RECIST v1.1 cu atezolizumab + bevacizumab comparativ cu sorafenib. O îmbunătățire semnificativă statistic a fost, de asemenea, observată în rata de răspuns obiectiv (RRO) confirmată de IRF utilizând criteriile RECIST v1.1 și HCC utilizând criteriile RECIST modificate (mRECIST). Rezultatele cheie ale eficacității din analiza primară sunt rezumate în Tabelul 22.

O analiză descriptivă actualizată a eficacității a fost efectuată cu o durată mediană de urmărire a supravieţuirii de 15,6 luni. Supraviețuirea globală medie a fost de 19,2 luni (95% IÎ: 17,0, 23,7) în brațul cu atezolizumab + bevacizumab versus 13,4 luni (95% IÎ: 11,4, 16,9) în brațul cu sorafenib cu o RR de 0,66 (95% IÎ: 0,52, 0,85). Durata mediană a SFP evaluată de IRF utilizând criteriile RECIST v1.1 a fost de 6,9 luni (95% IÎ: 5,8, 8,6) în brațul cu atezolizumab + bevacizumab versus 4,3 luni (95% IÎ: 4,0, 5,6) ) în brațul cu sorafenib cu o RR de 0,65 (95% IÎ: 0,53, 0,81).

RRO, evaluată de IRF utilizând criteriile RECIST v1.1 a fost de 29,8% (95% IÎ: 24,8, 35,0) în brațul cu atezolizumab + bevacizumab și de 11,3% (95% IÎ: 6,9, 17,3) în brațul cu sorafenib. Durata mediană a răspunsului (DR) evaluată de IRF utilizând criteriile RECIST v1.1 la pacienţii confirmaţi cu răspuns

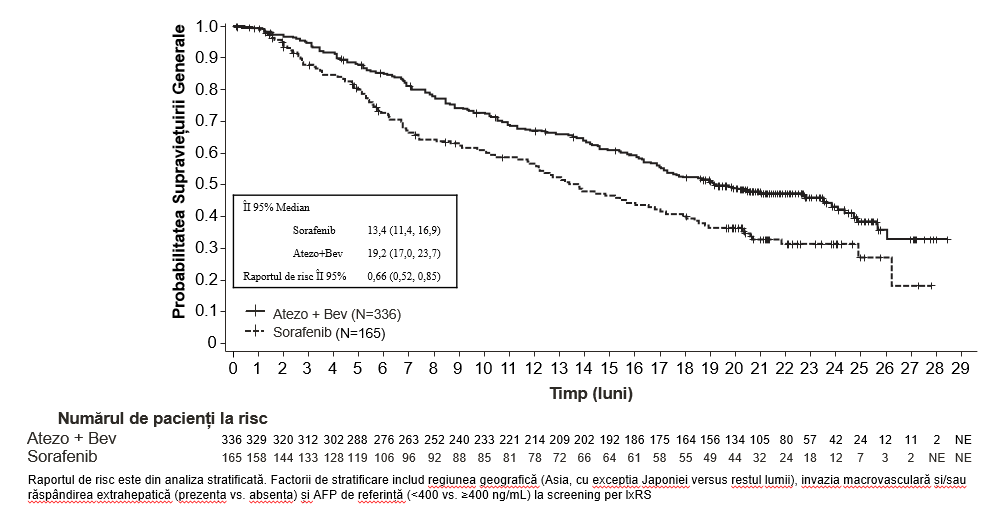
a fost de 18,1 luni (95% IÎ: 14,6, NE) în brațul cu atezolizumab + bevacizumab comparativ cu 14,9 luni (95% IÎ: 4,9, 17,0) în brațul cu sorafenib.

Curbele Kaplan-Meier pentru SG (analiza actualizată) și SFP (analiza primară) sunt prezentate în Figurile 21 și, respectiv, 22.

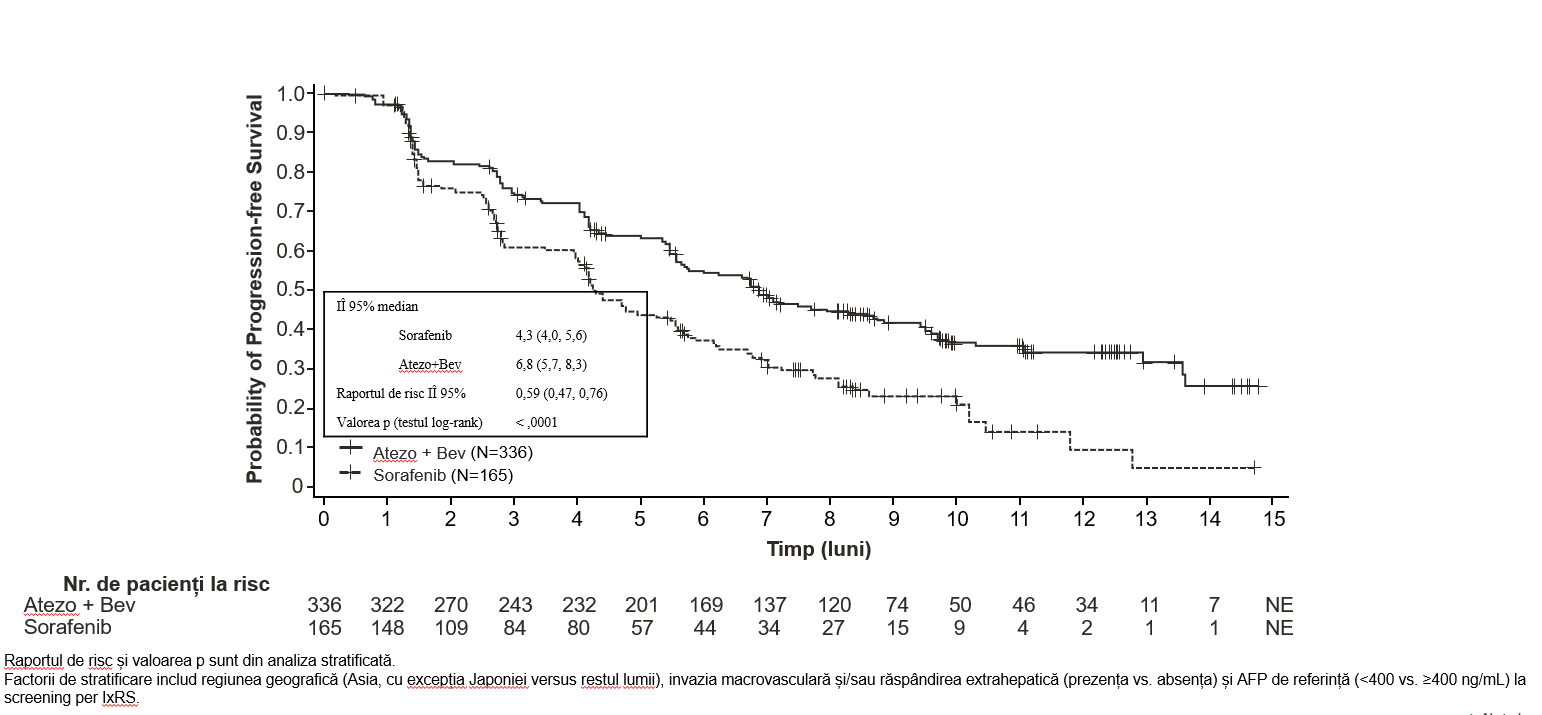
**Tabelul 22: Rezumatul privind eficacitatea (IMbrave150 analiza primară)**

| **Criterii cheie de evaluare a eficacității** | **Atezolizumab + Bevacizumab** | **Sorafenib** |
| --- | --- | --- |
| ***SG*** | n = 336 | n = 165 |
| Număr de decese (%) | 96 (28,6%) | 65 (39,4%) |
| Timp median până la evenimente (luni) | NE | 13,2 |
| IÎ 95% | (NE, NE) | (10,4, NE) |
| Raport de risc stratificat (IÎ 95%) | 0,58 (0,42, 0,79) | |
| valoarea p1 | 0,0006 | |
| SG la 6 luni (%) | 84,8% | 72,3% |
| ***SFP evaluată de către IRF, RECIST 1.1*** | n = 336 | n = 165 |
| Număr de evenimente (%) | 197 (58,6%) | 109 (66,1%) |
| Durata mediană a SFP (luni) | 6,8 | 4,3 |
| IÎ 95% | (5,8, 8,3) | (4,0, 5,6) |
| Raport de risc stratificat (IÎ 95%) | 0,59 (0,47, 0,76) | |
| valoarea p1 | <0,0001 | |
| SFP la 6 luni | 54,5% | 37,2% |
| ***RRO evaluată de către IRF, RECIST 1.1*** | n = 326 | n = 159 |
| Număr de pacienţi confirmaţi cu răspuns (%) | 89 (27,3%) | 19 (11,9%) |
| IÎ 95% | (22,5, 32,5) | (7,4, 18,0) |
| valoarea p2 | <0,0001 | |
| Nr. de pacienți cu răspuns complet (%) | 18 (5,5%) | 0 |
| Nr. de pacienți cu răspuns parțial (%) | 71 (21,8%) | 19 (11,9%) |
| Număr de boli stabile (%) | 151 (46,3%) | 69 (43,4%) |
| ***DR evaluată de către IRF, RECIST 1.1*** | n = 89 | n = 19 |
| Valoarea mediană în luni | NE | 6,3 |
| IÎ 95% | (NE, NE) | (4,7, NE) |
| Interval (luni) | (1,3+, 13,4+) | (1,4+, 9,1+) |
| ***RRO, HCC evaluate de către IRF, mRECIST*** | n = 325 | n = 158 |
| Număr de pacienţi confirmaţi cu răspuns | 108 (33,2%) | 21 (13,3%) |
| IÎ 95% | (28,1, 38,6) | (8,4, 19,6) |
| valoarea p2 | <0,0001 | |
| Nr. de pacienți cu răspuns complet (%) | 33 (10,2%) | 3 (1,9%) |
| Nr. de pacienți cu răspuns parțial (%) | 75 (23,1%) | 18 (11,4%) |
| Număr de boli stabile (%) | 127 (39,1%) | 66 (41,8%) |
| ***DR, HCC evaluate de către IRF, mRECIST*** | n = 108 | n= 21 |
| Valoarea mediană în luni | NE | 6,3 |
| IÎ 95% | (NE, NE) | (4,9, NE) |
| Interval (luni) | (1,3+, 13,4+) | (1,4+, 9,1+) |
| ‡ Stratificat în funcție de regiunea geografică (Asia, cu excepția Japoniei versus restul lumii), invazia macrovasculară și/sau răspândirea extrahepatică (prezența vs. absența) și AFP de referință (<400 vs. ≥400 ng/mL)  1. Pe baza testului log-rank stratificat dublu  2. Valoarea nominală p, bazată pe testul dublu Cochran-Mantel-Haenszel  + Denotă o valoare cenzurată  SFP=supravieţuirea fără progresie; RECIST= Criteriile pentru evaluarea răspunsului în tumorile solide v1.1; HCC mRECIST=Evaluare RECIST modificată pentru carcinomul hepatocelular; IÎ=interval de încredere; RRO= rata de răspuns obiectiv; DR=durata răspunsului; SG=supravieţuirea generală; NE=nu se poate estima | | |

**Figura 21*:* Curba Kaplan-Meier pentru SG în cadrul populației ITT (IMbrave150 analiza actualizată)**



**Figura 22: Curba Kaplan-Meier pentru IRF-PFS per RECIST v1.1 în cadrul populației ITT (IMbrave150 analiza primară)**



Eficacitatea la vârstnici

Nu au fost observate diferenţe generale în ceea ce priveşte eficacitatea la pacienţii cu vârsta ≥ 65 ani şi pacienţii mai tineri care au fost trataţi cu atezolizumab în monoterapie. În studiul IMpower150,

vârsta ≥ 65 ani s-a asociat cu un efect diminuat al atezolizumab, la pacienţii care au primit atezolizumab în asociere cu carboplatină şi paclitaxel.

În studiile IMpower150, IMpower133, IMpower110 și IMscin001, datele pentru pacienţii cu vârsta ≥ 75 ani nu sunt suficiente pentru a formula concluzii pentru această populaţie.

Copii şi adolescenţi

*Forma farmaceutică cu administrare intravenoasă*

Un studiu clinic deschis, multicentric, de fază timpurie, a fost efectuat la pacienți copii, adolescenți

(< 18 ani, n=69) și adulți tineri (18-30 ani, n=18) cu tumori solide recidivate sau în progresie, precum și cu limfom Hodgkin și non-Hodgkin, pentru a evalua siguranța și farmacocinetica atezolizumab. Pacienții au fost tratați cu 15 mg/kg atezolizumab administrat intravenos, o dată la 3 săptămâni (vezi pct. 5.2).

*Forma farmaceutică cu administrare subcutanată*

Nu s-au efectuat studii specifice cu Tecentriq soluție injectabilă la pacienţii copii şi adolescenţi.

**5.2 Proprietăţi farmacocinetice**

Valorile prezise de model ale expunerii la atezolizumab după administrarea Tecentriq subcutanat în doze de 1875 mg la intervale de 3 săptămâni şi a atezolizumab pe cale intravenoasă (1200 mg Q3W) în studiul IMscin001 sunt prezentate în Tabelul 23.

Cmin obţinutăîn ciclul 1 pentru atezolizumab (adică anterior administrării dozei din ciclul 2) au demonstrat non-inferioritatea atezolizumab din Tecentriq soluție injectabilă comparativ cu atezolizumab administrat intravenos, cu un raport al mediilor geometrice (RMG) de 1,05 (IÎ 90%: 0,88–1,24).

Valorile prezise de model ale RMG în ciclul 1, pentru ASC, din ziua 0 până în ziua 21 (ASC0-21zile) a fost de 0,87 (IÎ 90%: 0,83–0,92).

Valoarea maximă a ratei de acumulare sistemică după administrarea de Tecentriq soluție injectabilă în doză de 1875 mg Q3W este de 2,2.

Valorile prezise de model ale Cmin şi ASC la starea de echilibru au fost comparabile pentru Tecentriq subcutanat şi atezolizumab intravenos (vezi Tabelul 23). Rezultatele unei analize farmacocinetice sugerează că starea de echilibru este atinsă după 6 până la 9 săptămâni de administrare de doze multiple.

**Tabelul 23:** **Expunerea prezisă de model pentru atezolizumab (media geometrică, percentilele 5-95) după administrarea pe cale subcutanată sau intravenoasă a atezolizumab**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Parametru** | **Tecentriq subcutanat** | **Atezolizumab intravenos** |
| Cmin la starea de echilibrua  (mcg/ml) | 205  (70,3 – 427) | 179  (98,4 – 313) |
| ASC la starea de echilibrua  (mcg/ml•zi) | 6163  (2561 – 11340) | 6107  (3890 – 9334) |

a Expunere prezisă de model pe baza analizei farmacocinetice populaţionale.

Absorbţie

Tecentriq soluție injectabilă se administrează sub formă de injecţie subcutanată.

Pe baza analizei FC populaționale a datelor din Ciclul 1 din porțiunea randomizată a studiului IMscin001, biodisponibilitatea absolută a fost de 61%, iar rata de absorbție de ordinul întâi ((Ka) este de 0,37 (1/zi).

Media geometrică a concentraţiilor serice maxime de atezolizumab (Cmax) a fost de 189 mcg/ml şi intervalul median de timp până la atingerea concentraţiei serice maxime (Tmax) a fost de 4,5 zile.

Distribuţie

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

Metabolizare

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

Eliminare

Conform unei analize farmacocinetice populaţionale, clearance-ul atezolizumab este de 0,200 l/zi şi timpul de înjumătăţire plasmatică terminal este, în mod obişnuit, de 27 zile.

Grupe speciale de pacienţi

Pe baza analizei FC populaţionale şi a analizei relaţiei expunere-răspuns, vârsta (21-89 ani), regiunea, etnia, insuficienţa renală, insuficienţa hepatică uşoară, nivelul expresiei PD-L1 sau statusul de performanţă ECOG nu au niciun efect asupra farmacocineticii atezolizumab. Greutatea corporală, sexul, statusul pozitiv al AAM, concentraţiile albuminei şi încărcătura tumorală au un efect semnificativ statistic, dar nu relevant din punct de vedere clinic asupra farmacocineticii atezolizumab. Nu se recomandă ajustarea dozei.

*Vârstnici*

Nu s-au efectuat studii cu atezolizumab la pacienţi vârstnici. Efectul vârstei asupra farmacocineticii atezolizumab a fost evaluat într-o analiză de FC populaţională. Vârsta nu a fost identificată ca fiind o covariabilă semnificativă cu influenţă asupra FC atezolizumab administrat intravenos la pacienți din intervalul de vârstă al pacienţilor de 21-89 ani (n=472) şi cu vârsta mediană de 62 ani. Nu a fost observată o diferenţă semnificativă clinic a farmacocineticii atezolizumab între pacienţii cu vârsta

< 65 ani (n=274), pacienţii cu vârsta cuprinsă între 65−75 ani (n=152) şi pacienţii cu vârsta >75 ani (n=46) (vezi pct. 4.2).

Nu s-a observat nicio diferenţă relevantă clinic în ceea ce priveşte FC atezolizumab administrat subcutanat între pacienţii cu vârsta < 65 ani (n = 138), pacienţii cu vârsta între 65 - 75 ani (n = 89) şi pacienţii cu vârsta > 75 ani (n = 19).

*Copii şi adolescenţi*

Rezultatele farmacocinetice dintr-un studiu clinic deschis, multicentric, de fază timpurie, care a fost realizat la pacienți copii, adolescenți (< 18 ani, n = 69) și adulți tineri (18-30 ani, n = 18), arată că, clearance-ul și volumul de distribuție al atezolizumab administrat intravenos au fost comparabile între pacienții copii și adolescenți cărora li s-au administrat atezolizumab 15 mg/kg gc și adulții tineri cărora li s-a administrat atezolizumab 1200 mg administrat intravenos o dată la 3 săptămâni, atunci când a fost normalizat în funcție de greutatea corporală, expunerea având tendință de scădere la pacienții copii și adolescenți, proporțional cu scăderea greutății corporale. Aceste diferențe nu au fost asociate cu o scădere a concentrațiilor de atezolizumab sub expunerea terapeutică țintă. Datele pentru copii cu vârsta < 2 ani sunt limitate, astfel că nu se pot stabili concluzii definitive.

Nu s-au efectuat studii dedicate cu Tecentriq soluție injectabilă la pacienţi copii şi adolescenţi.

*Insuficienţă renală*

Nu s-au efectuat studii speciale cu atezolizumab la pacienţi cu insuficienţă renală. Într-o analiză de farmacocinetică populaţională, nu au fost observate diferenţe importante clinic în ceea ce priveşte clearance-ul atezolizumab administrat intravenos la pacienţi cu insuficienţă renală uşoară (rata de filtrare glomerulară estimată [RFGe] 60 ‑ 89 ml/min/1,73 m2; n=208) sau moderată (RFGe 30 ‑ 59 ml/min/1,73 m2; n=116), comparativ cu pacienţii cu funcţie renală normală (RFGe mai mare sau egală cu 90 ml/min/1,73 m2; n=140). Doar câţiva pacienţi au avut insuficienţă renală severă (RFGe 15 ‑ 29 ml/min/1,73 m2; n=8) (vezi pct. 4.2). Efectul insuficienţei renale severe asupra farmacocineticii atezolizumab nu este cunoscut.

Nu s-au constatat diferenţe relevante clinic în ceea ce priveşte clearance-ul atezolizumab administrat subcutanat între pacienţii cu insuficienţă renală uşoară (RFGe 60 - 89 ml/min/1,73 m2; n = 111) sau moderată (RFGe de 30 până la 59 ml/min/1,73 m2; n = 32) şi cei cu funcţie renală în parametrii normali (RFGe mai mare sau egală cu 90 ml/min/1,73 m2; n = 103).

*Insuficienţă hepatică*

Nu s-au efectuat studii speciale cu atezolizumab la pacienţi cu insuficienţă hepatică. Într-o analiză de farmacocinetică populaţională, nu au fost observate diferenţe importante clinic în ceea ce priveşte clearance-ul atezolizumab administrat intravenos sau subcutanat la pacienţi cu insuficienţă hepatică uşoară (bilirubina ≤ LSVN şi AST > LSVN sau bilirubina > 1,0 × până la 1,5 × LSVN şi orice valoare a AST) sau insuficienţă hepatică moderată (bilirubina > 1,5x până la 3x LSVN şi orice valoare a AST) comparativ cu pacienții cu o funcție hepatică normală (bilirubina ≤ LSVN și AST ≤ LSVN). Nu sunt disponibile date la pacienţi cu insuficienţă hepatică severă (bilirubina > 3x LSVN și orice valoare AST). Insuficienţa hepatică a fost definită pe baza criteriilor de disfuncţie hepatică ale Institutului Naţional de Cancer – Grupul de lucru pentru insuficiența organelor (NCI- ODWG) (vezi pct. 4.2). Efectul insuficienţei hepatice severe (bilirubina ≥ 3 × LSVN şi orice valori ale AST) asupra farmacocineticii atezolizumab nu este cunoscut.

**5.3 Date preclinice de siguranţă**

Carcinogenitate

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

Mutagenitate

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

Fertilitate

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

Teratogenitate

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

Forma farmaceutică cu administrare subcutanată

Hialuronidaza este prezentă în majoritatea ţesuturilor din organismul uman. Datele non-clinice pentru hialuronidaza umană recombinantă nu relevă riscuri speciale pentru om pe baza studiilor convenţionale evaluând toxicitatea după doze repetate care au inclus criterii farmacologice de evaluare a siguranţei. Studiile care au evaluat efectele toxice ale rHuPH20 asupra funcţiei de reproducere au evidenţiat toxicităţi embrio-fetale la şoarece la expuneri sistemice mari, dar nu au indicat un potenţial teratogen.

**6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE**

**6.1 Lista excipienţilor**

Hialuronidază umană recombinantă (rHuPH20)

L-histidină

Acid acetic

L-metionină

Polisorbat 20 (E 432)

Sucroză

Apă pentru preparate injectabile

**6.2 Incompatibilităţi**

În absenţa unor studii de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

**6.3 Perioada de valabilitate**

Flacon nedeschis

3 ani.

Seringa pregătită pentru administrare

Odată transferată din flacon în seringă, soluţia de Tecentriq soluție injectabilă este stabilă fizic şi chimic, din momentul pregătirii, timp de până la 30 de zile la temperaturi cuprinse între 2°C şi 8°C şi timp de până la 8 ore la temperaturi de ≤ 30°C, la lumină difuză.

Din punct de vedere microbiologic, soluţia trebuie utilizată imediat ce a fost transferată din flacon în seringă, deoarece medicamentul nu conţine conservanţi antimicrobieni sau agenţi bacteriostatici. Dacă nu este utilizată imediat, intervalul şi condiţiile de păstrare după deschiderea flaconului şi înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului şi nu trebuie să depăşească în mod normal 24 de ore la temperaturi de 2°C până la 8°C, cu excepţia cazului în care pregătirea s-a efectuat în condiţii aseptice controlate şi validate.

**6.4 Precauţii speciale pentru păstrare**

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela.

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

Pentru condiţiile de păstrare după pregătirea seringii, vezi pct. 6.3.

**6.5 Natura şi conţinutul ambalajului**

Flacon din sticlă de tip I cu dop din cauciuc butilic și sigiliu din aluminiu cu un capac detașabil de plastic de culoare violet, conţinând 15 ml de soluţie injectabilă.

Cutie cu un flacon.

**6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor şi alte instrucţiuni de manipulare**

Pregătirea seringii

Tecentriq soluție injectabilă trebuie verificat vizual înainte de administrare pentru a vă asigura că nu conţine particule sau nu prezintă modificări de culoare.

Tecentriq soluție injectabilă este o soluţie gata preparată pentru utilizare, care NU trebuie diluată sau amestecată cu alte medicamente. A nu se agita.

Tecentriq soluţie injectabilă este destinat utilizării unice şi trebuie preparat de un profesionist în domeniul sănătăţii.

Nu au fost observate incompatibilităţi între Tecentriq soluție injectabilă şi polipropilenă (PP), policarbonat (PC), oţel inoxidabil (SS), policlorură de vinil (PVC şi poliuretani (PU).

Tecentriq soluţie injectabilă nu conţine conservanţi antimicrobieni sau agenţi bacteriostatici.

**•** Se scoate flaconul de la frigider şi se lasă soluţia să ajungă la temperatura camerei.

**•** Se extrage întregul conţinut al flaconului de Tecentriq soluţie injectabilă cu ajutorul unei seringi sterile şi a unui ac de transfer (se recomandă calibrul 18G).

**•** Se detaşează acul de transfer şi se ataşează un set de perfuzie pentru administrare subcutanată (de ex. în fluture/cu aripioare) dotat cu un ac de calibrul 23-25G din oţel inoxidabil pentru injecţii. Setul de perfuzie subcutanată trebuie configurat astfel încât volumul rezidual să NU depăşească 0,5 ml la administrare.

**•** Se introduce soluţie de medicament în linia de perfuzie pentru administrare subcutanată pentru a elimina aerul şi se opreşte înainte ca lichidul să ajungă la ac.

**•** Se verifică ca seringa să conţină exact 15 ml de soluţie de medicament după pregătirea liniei de perfuzie şi eliminarea volumului în exces din seringă.

**•** Se administrează imediat pentru a evita înfundarea acului. A NU se păstra seringa cu soluţie care a fost ataşată la setul de perfuzie subcutanată deja pregătit pentru administrare.

Dacă doza nu este administrată imediat, consultaţi informaţiile despre “Păstrarea seringii” de mai jos.

Păstrarea seringii

**•** Dacă nu se intenţionează administrarea imediată a dozei, utilizați o tehnică aseptică pentru a extrage întregul conţinut de Tecentriq soluţie injectabilă din flacon pentru a acoperi volumul dozei (15 ml) şi volumul necesar pentru pregătirea setului de perfuzie pentru administrare subcutanată. Se înlocuieşte acul de transfer cu cu un capac de închidere a seringii. A NU se păstra seringa cu soluţie care a fost ataşată la setul de perfuzie subcutanată.

**•** Dacă seringa este păstrată la frigider, aceasta va fi lăsată să ajungă la temperatura camerei înainte de administrare.

Eliminarea

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

**7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Germania

**8. NUMĂRUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

EU/1/17/1220/003

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI**

Data primei autorizări: 21 Septembrie 2017

Data ultimei reautorizări: 25 Aprilie 2022

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

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

**ANEXA II**

**A. FABRICANȚII SUBSTANŢEI BIOLOGIC ACTIVE ŞI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

**B. CONDIŢII ŞI RESTRICŢII PRIVIND FURNIZAREA ŞI UTILIZAREA**

**C. ALTE CONDIŢII ŞI CERINŢE ALE AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

**D. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ŞI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANȚII SUBSTANŢEI BIOLOGIC ACTIVE ŞI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele şi adresa fabricanților substanţei biologic active

F. Hoffmann-La Roche AG  
Grenzacherstrasse 124  
4058 Basel  
ELVEŢIA

și

Roche Diagnostics GmbH

Nonnenwald 2

82377 Penzberg

GERMANIA

Numele şi adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND FURNIZAREA ŞI UTILIZAREA

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

C. ALTE CONDIŢII ŞI CERINŢE ALE AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

**• Rapoartele periodice actualizate privind siguranţa (RPAS)**

Cerinţele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referinţă şi frecvenţe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menţionată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE şi orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ŞI EFICACE A MEDICAMENTULUI

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

Deţinătorul Autorizaţiei de Punere pe Piaţă (DAPP) se angajează să efectueze activităţile şi intervenţiile de farmacovigilenţă necesare detaliate în PMR aprobat şi prezentat în modulul 1.8.2 al autorizaţiei de punere pe piaţă şi orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

• la cererea Agenţiei Europene pentru Medicamente;

• la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informaţii noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilenţă sau de reducere la minimum a riscului).

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

Înaintea lansării Tecentriq în fiecare Stat Membru, Deţinătorul Autorizaţiei de Punere pe Piaţă (DAPP) va conveni împreună cu autoritatea naţională competentă asupra conţinutului şi formatului unui program educaţional, inclusiv asupra canalelor de comunicare, modului de diseminare şi asupra altor aspecte ale programului.

Obiectivul principal al programului educational este de creștere a conștientizării şi de furnizare de informaţii privind semnele şi simptomele unor importante riscuri identificate ale administrării atezolizumab, incluzând anumite reacţii adverse mediate-imun şi reacţiile asociate perfuziei şi cum pot fi acestea controlate.

DAPP trebuie să se asigure că în fiecare Stat Membru în care se comercializează Tecentriq, toţi profesioniştii din domeniul sănătăţii şi pacienţii/persoanele care îi îngrijesc, despre care se anticipează că vor prescrie, elibera sau utiliza Tecentriq, au acces la/vor primi pachetul educaţional, care conţine:

• Cardul pacientului

**Cardul pacientului** trebuie să includă următoarele elemente cheie:

• O scurtă introducere despre atezolizumab (indicaţii şi scopul acestui material)

• Informaţia că atezolizumab poate provoca reacţii adverse grave în timpul sau după terminarea tratamentului, care trebuie tratate imediat.

• Descrierea principalelor semne şi simptome ale următoarelor probleme de siguranţă şi reamintirea importanţei de a comunica imediat medicului său curant dacă simptomele apar, persist sau se agravează:

- Hepatita mediată-imun

- Pneumonita mediată-imun

- Colita mediată-imun

- Pancreatita mediată-imun

- Endocrinopatii mediate-imun (diabet zaharat de tip 1, hipotiroidism, hipertiroidism, insuficienţă suprarenală şi hipofizită)

- Neuropatii mediate-imun (sindrom Guillain-Barré, sindrom miastenic/miastenie gravis, pareza facială)

- Mielita mediată-imun

- Meningoencefalită mediată-imun

- Miocardită mediată-imun

- Nefrită mediată-imun

- Miozită mediată-imun

- Limfohistiocitoză hemofagocitară

- Boli pericardice mediate-imun

- Reacţii asociate perfuziei

• Mesajul de atenţionare pentru pacienţi privind importanţa de a-l contacta imediat pe medicul lor în cazul apariţiei oricăror semne şi simptome dintre cele listate şi de a nu încerca să se trateze singuri.

• Importanţa purtării permanente a Cardului pacientului şi a prezentării acestuia oricărui profesionist din domeniul sănătăţii care l-ar putea trata.

• Cardul conţine, de asemenea, solicitarea de a menţiona datele de contact ale medicului şi de a include un mesaj de atenţionare pentru profesioniştii din domeniul sănătăţii care tratează pacienţii, inclusiv în condiţii de urgenţă, că pacientul este tratat cu Tecentriq.

**ANEXA III**

**ETICHETAREA ŞI PROSPECTUL**

**A.** ETICHETAREA

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Tecentriq 840 mg concentrat pentru soluţie perfuzabilă

atezolizumab

**2. DECLARAREA SUBSTANŢEI ACTIVE**

Un flacon a 14 ml concentrat conţine atezolizumab 840 mg.

După diluare, concentraţia finală a soluţiei diluate trebuie să fie cuprinsă între 3,2 şi 16,8 mg/ml.

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

Excipienţi: L-histidină, acid acetic glacial, sucroză, polisorbat 20, apă pentru preparate injectabile

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

Concentrat pentru soluţie perfuzabilă

840 mg/14 ml

1 flacon

**5. MODUL ŞI CALEA DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Pentru administrare intravenoasă după diluare.

**6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

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

A nu se agita flaconul

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

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

**10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Germania

**12. NUMĂRUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

EU/1/17/1220/002

**13. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informaţiei în Braille.

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conţine identificatorul unic

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC

SN

NN

**MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**FLACON**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ŞI CALEA DE ADMINISTRARE**

Tecentriq 840 mg concentrat pentru soluţie perfuzabilă

atezolizumab

Administrare intravenoasă

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

Pentru administrare intravenoasă după diluare

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**5. CONŢINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

840 mg/14 ml

**6. ALTE INFORMAŢII**

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Tecentriq 1200 mg concentrat pentru soluţie perfuzabilă

atezolizumab

**2. DECLARAREA SUBSTANŢEI ACTIVE**

Un flacon a 20 ml concentrat conţine atezolizumab 1200 mg

După diluare, concentraţia finală a soluţiei diluate trebuie să fie cuprinsă între 3,2 şi 16,8 mg/ml.

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

Excipienţi: L-histidină, acid acetic glacial, sucroză, polisorbat 20, apă pentru preparate injectabile

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

Concentrat pentru soluţie perfuzabilă

1200 mg/20 ml

1 flacon

**5. MODUL ŞI CALEA DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Pentru administrare intravenoasă după diluare.

**6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

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

A nu se agita flaconul.

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

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

**10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Germania

**12. NUMĂRUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

EU/1/17/1220/001

**13. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informaţiei în Braille.

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conţine identificatorul unic

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC

SN

NN

**MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**FLACON**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ŞI CALEA DE ADMINISTRARE**

Tecentriq 1200 mg concentrat pentru soluţie perfuzabilă

atezolizumab

Administrare intravenoasă

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

Pentru administrare intravenoasă după diluare

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**5. CONŢINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

1200 mg/20 ml

**6. ALTE INFORMAŢII**

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Tecentriq 1875 mg soluție injectabilă

atezolizumab

**2. DECLARAREA SUBSTANŢEI ACTIVE**

Un flacon conţine atezolizumab 1875 mg în 15 ml de soluție.

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

Excipienţi: hialuronidază umană recombinantă (rHuPH20), L-histidină, acid acetic, L-metionină, polisorbat 20, sucroză, apă pentru preparate injectabile

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

Soluție injectabilă

1875 mg/15 ml

1 flacon

**5. MODUL ŞI CALEA DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare

Numai pentru administrare subcutanată

**6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor

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

A nu se agita flaconul

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

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

**10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Germania

**12. NUMĂRUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

EU/1/17/1220/003

**13. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informaţiei în Braille.

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conţine identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC

SN

NN

**MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**FLACON**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ŞI CALEA DE ADMINISTRARE**

Tecentriq 1875 mg soluție injectabilă

atezolizumab

Numai pentru administrare subcutanată

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

Numai pentru administrare subcutanată

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**5. CONŢINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

1875 mg/15 ml

**6. ALTE INFORMAŢII**

**B.** PROSPECTUL

**Prospect: Informaţii pentru pacient**

**Tecentriq 840 mg concentrat pentru soluţie perfuzabilă**

**Tecentriq 1200 mg concentrat pentru soluţie perfuzabilă**

atezolizumab

**Citiţi cu atenţie şi în întregime acest prospect înainte de a vi se administra acest medicament deoarece conţine informaţii importante pentru dumneavoastră.**

• Păstraţi acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiţi.

• Este important să păstrați Cardul pacientului cu dumneavoastră pe durata tratamentului.

• Dacă aveţi orice întrebări suplimentare, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

• Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. Vezi pct.4.

**Ce găsiţi în acest prospect**

1. Ce este Tecentriq şi pentru ce se utilizează

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

3. Cum se administrează Tecentriq

4. Reacţii adverse posibile

5. Cum se păstrează Tecentriq

6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

**1. Ce este Tecentriq şi pentru ce se utilizează**

**Ce este Tecentriq**

Tecentriq este un medicament împotriva cancerului care conţine substanţa activă atezolizumab.

• Aceasta aparţine unui grup de medicamente numit anticorpi monoclonali.

• Un anticorp monoclonal este un tip de proteină conceput să recunoască şi să atace o ţintă specifică din organismul dumneavoastră.

• Acest anticorp vă poate ajuta sistemul imunitar să lupte împotriva cancerului.

**Pentru ce se utilizează Tecentriq**

Tecentriq se utilizează la adulţi, pentru a trata:

• Un tip de cancer de vezică urinară, numit carcinom urotelial

• Un tip de cancer de plămâni, numit cancer bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici

• Un tip de cancer de plămâni, numit cancer bronho-pulmonar cu celule mici

• Un tip de cancer de sân, numit cancer mamar triplu negativ

• Un tip de cancer al ficatului, numit carcinom hepatocelular

Pacienții pot primi Tecentriq când cancerul s-a răspândit în alte părți ale organismului sau când a revenit după tratamentul anterior.

Pacienţii pot primi Tecentriq când cancerul nu s-a răspândit la alte părţi ale organismului, iar tratamentul li se va administra după intervenţia chirurgicală şi chimioterapie. Tratamentul care se administrează după intervenţia chirurgicală este numit tratament adjuvant.

Tecentriq poate fi administrat în asociere cu alte medicamente împotriva cancerului. Este important să citiți și prospectul celorlalte medicamente împotriva cancerului pe care este posibil să le primiți. Dacă aveți întrebări cu privire la aceste medicamente, adresați-vă medicului dumneavoastră.

**Cum acţionează Tecentriq**

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

**2. Ce trebuie să ştiţi înainte să vi se administreze Tecentriq**

**Nu trebuie să vi se administreze Tecentriq**

• dacă sunteţi alergic la atezolizumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

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

**Atenţionări şi precauţii**

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

• aveţi o boală autoimună (o afecţiune în care organismul atacă celulele proprii)

• cancerul de care suferiţi s-a răspândit la nivelul creierului

• aveţi orice antecedente de inflamaţie la nivelul plămânilor (numită pneumonită)

• aveţi sau aţi avut infecţie cronică virală a ficatului, incluzând hepatită B (VHB) sau hepatită C (VHC)

• aveţi infecţie cu virusul imunodeficienţei umane (HIV) sau sindrom al imunodeficienţei dobândite (SIDA)

• aveți o boală cardiovasculară (la inimă) semnificativă sau tulburări ale sângelui sau leziuni ale organelor din cauza fluxului sanguin inadecvat

• aţi avut reacţii adverse grave din cauza altor terapii cu anticorpi monoclonali care ajută sistemul dumneavoastră imunitar să lupte împotriva cancerului

• vi s-au administrat medicamente care să stimuleze sistemul dumneavoastră imunitar

• vi s-au administrat medicamente care să inhibe sistemul dumneavoastră imunitar

• vi s-a administrat un vaccin cu virus viu atenuat

• vi s-au administrat medicamente pentru tratamentul infecțiilor (antibiotice) în ultimele două săptămâni

Tecentriq acționează asupra sistemului dumneavoastră imunitar. Poate provoca inflamație în anumite părți ale corpului. Riscul de apariție a acestor reacții adverse în cazul dumneavoastră poate fi mai mare dacă aveți deja o boală autoimună (o afecțiune în care organismul atacă propriile celule). De asemenea, puteți prezenta pusee frecvente ale bolii autoimune, care în majoritatea cazurilor, sunt ușoare.

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

Tecentriq poate cauza unele reacţii adverse despre care trebuie îl informați imediat pe medicul dumneavoastră. Acestea pot să survină după săptămâni sau luni de la administrarea ultimei doze. Spuneţi imediat medicului dumneavoastră dacă observaţi oricare dintre simptomele de mai jos:

• inflamaţie la nivelul plămânului (pneumonită): simptomele pot include tuse nou apărută sau agravată, scurtare a respiraţiei şi durere în piept

• inflamaţie la nivelul ficatului (hepatită): simptomele pot include îngălbenirea pielii sau a ochilor, greaţă, vărsături, sângerări sau vânătăi, urină închisă la culoare şi durere la nivelul stomacului

• inflamaţie la nivelul intestinului (colită): simptomele pot include diaree (scaune apoase, nelegate sau moi), sânge în scaun şi durere la nivelul stomacului

• inflamaţie la nivelul tiroidei, glandelor suprarenale şi hipofizei (hipotiroidism, hipertiroidism, insuficienţă suprarenală sau hipofizită): simptomele pot include oboseală, pierdere în greutate, creştere în greutate, modificări ale dispoziţiei, cădere a părului, constipaţie, ameţeli, dureri de cap, senzaţie intensă de sete, frecvenţă crescută a urinărilor şi tulburări de vedere

• diabet zaharat de tip 1, incluzând o problemă gravă, care uneori poate pune viața în pericol, din cauza prezenţei unui acid produs de diabet în sânge (cetoacidoză diabetică): simptomele pot include senzaţie mai accentuată decât în mod normal de foame sau sete, nevoie de a urina mai des, pierdere în greutate, senzaţie de oboseală sau dificultate de a gândi clar, respirație cu miros dulceag sau fructat, un gust dulce sau metalic în gură sau un miros diferit al urinei sau transpirației, greață sau vărsături, durere de stomac și respirație profundă sau rapidă

• inflamaţie la nivelul creierului (encefalită) sau inflamaţie a membranei din jurul măduvei spinării şi a creierului (meningită): simptomele pot include rigiditate la nivelul gâtului, dureri de cap, febră, frisoane, vărsături, sensibilitate a ochilor la lumină, confuzie şi somnolenţă

• inflamaţie sau probleme la nivelul nervilor (neuropatie): simptomele pot include slăbiciune a mușchilor brațelor și picioarelor, sau ai mușchilor feței, vedere dublă, dificultăți în vorbire și masticație, amorţeală și furnicături la nivelul mâinilor şi picioarelor

• inflamație a măduvei spinării (mielită): simptomele pot include durere, senzații anormale cum ar fi amorţeală, furnicături, senzație de frig sau arsură, slăbiciune la nivelul brațelor sau picioarelor și probleme ale vezicii urinare și intestinului

• inflamaţie la nivelul pancreasului (pancreatită): simptomele pot include dureri abdominale, greaţă şi vărsături

• inflamaţie a muşchiului inimii (miocardită): simptomele pot include scurtare a respiraţiei, scădere a rezistenţei la efort, senzaţie de oboseală, durere în piept, umflare a gleznelor sau picioarelor, bătăi neregulate ale inimii şi leşin

• inflamaţie a rinichilor (nefrită); simptomele pot include modificări ale producţiei şi culorii urinei, durere pelvină şi umflare a corpului şi care poate duce la insuficienţă renală

• inflamație a mușchilor (miozita); simptomele pot include slăbiciunea mușchilor, oboseală după mersul pe jos sau statul în picioare, alunecare sau cădere și dificultăți la înghițiere sau la respirație

• reacţii severe asociate perfuziei, inclusiv reacții alergice grave (evenimente care apar pe parcursul administrării perfuziei sau în decurs de o zi de la administrarea perfuziei) pot include febră, frisoane, scurtare a respiraţiei şi înroşire a feţei.

• reacții adverse cutanate severe (RACS); care pot include erupţie trecătoare pe piele, mâncărimi, vezicule pe piele, descuamare a pielii sau leziuni pe piele și/sau ulcerații în gură sau ulcerații la nivelul mucoasei nazale, din gât sau zona genitală.

**•** inflamaţie a sacului inimii cu acumulare de lichid în sac (în unele cazuri) (boli ale pericardului): simptomele sunt similare cu cele ale miocarditei și pot include durere în piept (de obicei în partea din față a pieptului, ascuțită și agravată de respirație profundă și care se ameliorează când vă ridicați și vă aplecați înainte în cazul inflamației sacului inimii), tuse, bătăi neregulate ale inimii, umflarea gleznelor, picioarelor sau abdomenului, senzația de lipsă de aer, oboseală și leșin

**•** o afecțiune în care sistemul imunitar produce prea multe celule, care luptă împotriva infecțiilor numite histiocite și limfocite, putând provoca diverse simptome (limfohistiocitoză hemofagocitară): simptomele pot include ficat mărit și/sau splină mărită, erupție trecătoare pe piele, ganglioni limfatici inflamaţi, dificultăţi de respirație, vânătăi care apar cu uşurinţă, anomalii ale rinichilor și probleme ale inimii.

Dacă observaţi oricare dintre simptomele de mai sus, spuneţi imediat medicului dumneavoastră.

Nu încercaţi să vă trataţi cu alte medicamente. Medicul dumneavoastră poate:

• să vă administreze alte medicamente pentru a preveni complicaţiile şi a reduce simptomele.

• să amâne administrarea următoarei doze de Tecentriq.

• opri tratamentul dumneavoastră cu Tecentriq.

**Analize şi consultaţii**

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

**Copii şi adolescenţi**

Acest medicament nu trebuie administrat la copii sau adolescenţi cu vârsta sub 18 ani. Acest lucru este determinat de faptul că siguranța și eficacitatea Tecentriq nu au fost stabilite la această grupă de vârstă.

**Tecentriq împreună cu alte medicamente**

Spuneţi medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă luaţi, aţi luat recent sau s-ar putea să luaţi orice alte medicamente. Acestea includ medicamente obţinute fără prescripţie medicală, inclusiv preparate pe bază de plante medicinale.

**Sarcina şi contracepţia**

• Dacă sunteţi gravidă sau alăptaţi, credeţi că aţi putea fi gravidă sau intenţionaţi să aveţi un copil, cereţi sfatul medicului dumneavoastră înainte de a lua acest medicament.

• Nu vi se va administra Tecentriq dacă sunteţi gravidă, cu excepţia cazului în care medicul dumneavoastră consideră că este necesar. Acest lucru este necesar deoarece nu se cunosc efectele Tecentriq la gravide – este posibil ca acesta să aibă efecte dăunătoare asupra copilului dumneavoastră nenăscut.

• Dacă puteţi rămâne gravidă, trebuie să utilizaţi măsuri contraceptive eficace:

- pe durata tratamentului cu Tecentriq şi

- timp de 5 luni după administrarea ultimei doze.

• Spuneţi medicului dumneavoastră dacă rămâneţi gravidă pe durata tratamentului cu Tecentriq.

**Alăptarea**

Nu se cunoaşte dacă Tecentriq trece în laptele matern. Întrebaţi-l pe medicul dumneavoastră dacă trebuie să opriţi alăptarea sau trebuie să opriţi tratamentul cu Tecentriq.

**Conducerea vehiculelor şi folosirea utilajelor**

Tecentriq are o influenţă minoră asupra capacităţii dumneavoastră de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje. Dacă vă simţiţi obosit(ă), nu conduceţi vehicule până nu vă simţiţi mai bine.

**Tecentriq conține Polisorbat (E 432)**

Tecentriq 840 mg conține 5,6 mg polisorbat 20 per fiecare doză de 14 ml, care este echivalent cu 0,4 mg/ml. Tecentriq 1200 mg conține 8,0 mg polisorbat 20 per fiecare doză de 20 ml, care este echivalent cu 0,4 mg/ml. Polisorbații pot determina reacții alergice. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți orice fel de alergie cunoscută.

**Cardul pacientului**

Informații importante din acest prospect pot fi găsite în Cardul pacientului, care v-a fost înmânat de către medicul dumneavoastră. Este important să păstrați acest Card al pacientului cu dumneavoastră și să-l arătați partenerului dumneavoastră sau persoanei care vă îngrijește.

**3. Cum se administrează Tecentriq**

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

Există două tipuri diferite (forme de prezentare) de Tecentriq:

* una este administrată prin perfuzie într-o venă (perfuzie intravenoasă)
* cealaltă se administrează sub formă de injecţie sub piele (injecţie subcutanată)

Medicul dumneavoastră poate lua în considerare să vă treacă de la tratamentul cu Tecentriq cu utilizare intravenoasă la cel cu Tecentriq cu administrare subcutanată (şi invers), dacă este considerat potrivit pentru dumneavoastră.

**Ce doză de Tecentriq cu utilizare intravenoasă vi se va administra**

Doza recomandată este, fie de:

• 840 miligrame (mg) la interval de două săptămâni, sau

• 1200 miligrame (mg) la interval de trei săptămâni, sau

• 1680 miligrame (mg) la interval de patru săptămâni.

**Cum se administrează Tecentriq cu utilizare intravenoasă**

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

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

• Medicul dumneavoastră vă va supraveghea cu atenţie pe durata primei perfuzii.

• Dacă nu prezentaţi o reacţie la perfuzie pe durata administrării primei perfuzii, următoarele perfuzii vi se vor administra pe durata a 30 minute.

**Cât durează tratamentul**

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

**Dacă omiteţi o doză de Tecentriq**

Dacă omiteţi o programare, faceţi alta imediat. Pentru ca tratamentul să fie pe deplin eficace, este foarte important să continuaţi administrarea perfuziilor.

**Dacă încetaţi să utilizaţi Tecentriq**

Nu opriţi tratamentul cu Tecentriq, cu excepţia cazului în care aţi discutat acest lucru cu medicul dumneavoastră, deoarece oprirea tratamentului poate opri efectul medicamentului.

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

**4. Reacţii adverse posibile**

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

**Spuneţi imediat medicului dumneavoastră** dacă observaţi oricare dintre reacţiile adverse de mai jos sau dacă acestea se agravează. Acestea pot să survină după săptămâni sau luni de la administrarea ultimei doze. Nu încercaţi să vă trataţi cu alte medicamente.

**Tecentriq administrat în monoterapie**

Următoarele reacţii adverse au fost raportate în studiile clinice cu Tecentriq administrat singur:

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

• febră

• greaţă

• vărsături

• senzaţie foarte puternică de oboseală cu lipsă de energie (fatigabilitate)

• lipsă de energie

• mâncărime a pielii

• diaree

• dureri la nivelul articulaţiilor

• erupţii trecătoare pe piele

• pierdere a poftei de mâncare

• scurtare a respiraţiei

• infecţii ale tractului urinar

• durere de spate

• tuse

• durere de cap

**Frecvente:** pot afecta până la 1 din 10 persoane

• inflamaţie la nivelul plămânilor (pneumonită)

• niveluri scăzute de oxigen, care pot provoca scurtare a respiraţiei ca o consecinţă a inflamaţiei de la nivelul plămânilor (hipoxie)

• dureri de stomac

• durere la nivelul muşchilor şi oaselor

• inflamaţie la nivelul ficatului

• valori crescute ale enzimelor hepatice (indicate prin teste de sânge), care pot fi un semn al inflamaţiei ficatului

• dificultate la înghiţire

• analize de sânge care arată concentraţii scăzute ale potasiului (hipopotasemie) sau sodiului (hiponatremie)

• tensiune arterială mică (hipotensiune arterială)

• scădere a funcţiei glandei tiroide (hipotiroidism)

• reacții legate de perfuzia cu acest medicament (reacţie legată de perfuzie, hipersensibilitate, sindrom de eliberare de citokine sau anafilaxie)

• simptome asemănătoare gripei

• frisoane

• inflamaţie la nivelul intestinelor

• scădere a numărului trombocitelor, ceea ce vă poate face mai predispus la învineţire şi sângerare (trombocitopenie)

• concentraţie mare de zahăr în sânge

• răceală obişnuită (rinofaringită)

• durere la nivelul gurii și în gât sau uscăciunea gurii

• uscăciunea pielii

• valori anormale ale testelor funcției renale (posibile leziuni renale)

• creștere a funcției glandei tiroide (hipertiroidism)

• inflamaţie a sacului inimii cu acumulare de lichid în sac (în unele cazuri) (boli ale pericardului)

• leziuni ale nervilor care pot cauza amorțeală, durere și/sau pierderea funcției motorie (neuropatie periferică)

**Mai puţin frecvente:** pot afecta până la 1 din 100 persoane

• inflamaţie la nivelul pancreasului

• amorţeli sau paralizie, care pot fi semne ale sindromului ‘Guillain Barré’

• inflamaţie la nivelul membranei din jurul măduvei spinării şi creierului

• concentraţii scăzute ale hormonilor glandei suprarenale

• diabet zaharat de tip 1 (inclusiv cetoacidoză diabetică)

• inflamaţie a mușchilor (miozită)

• pete roşii, uscate, scuamoase de piele îngroşată (psoriazis)

• inflamaţie a rinichilor

• mâncărimi, vezicule pe piele, descuamare a pielii sau leziuni pe piele și/sau ulcerații în gură sau la nivelul mucoasei nazale, din zona genitală sau din gât, care pot fi severe (reacții cutanate severe)

• inflamaţie a glandei pituitare situată la baza creierului

• creștere a valorii sanguine a creatinfosfokinazei (indicată prin teste), care poate fi un semn al inflamației mușchilor sau inimii

• modificări la nivelul oricărei regiuni a pielii și/sau zonei genitale care sunt asociate cu uscăciune, subțiere, mâncărime și durere (afecțiuni lichenoide)

**Rare:** pot afecta până la 1 din 1000 persoane

• inflamaţie a muşchiului inimii

• miastenia gravis, o boală care provoacă slăbiciune a muşchilor

• inflamaţie a ochiului (uveită)

• limfohistiocitoză hemofagocitară, o afecțiune în care sistemul imunitar produce prea multe celule care luptă împotriva infecțiilor numite histiocite și limfocite, putând provoca diverse simptome

• inflamație a măduvei spinării (mielită)

• slăbiciune a mușchilor și nervilor de la nivelul feței (pareză facială)

• boală celiacă (caracterizată prin simptome precum dureri de stomac, diaree și balonare după consumul de alimente care conțin gluten)

**Alte reacții adverse care au fost raportate cu** **frecvență necunoscută (**care nu poate fi estimată din datele disponibile):

• inflamație a vezicii urinare; semnele și simptomele pot include urinări frecvente și/sau dureroase, nevoie imperioasă de a urina, sânge în urină, durere sau presiune în abdomenul inferior

**•** lipsa sau reducerea enzimelor digestive produse de pancreas (insuficiență pancreatică exocrină)

**Tecentriq administrat în asociere cu medicamente împotriva cancerului**

Următoarele reacții adverse au fost raportate în studiile clinice, atunci când Tecentriq este administrat în asociere cu un medicament împotriva cancerului:

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

• scădere a numărului de celule roșii din sânge, ceea ce poate cauza stări de oboseală și dificultăți la respirație

• scădere a numărului de celule albe din sânge, însoțită sau nu de febră, ceea ce poate crește riscul de infecție (neutropenie, leucopenie)

• scădere a numărului de trombocite, ceea ce vă poate face mai predispus la învineţire şi sângerare (trombocitopenie)

• constipație

• leziuni ale nervilor, care pot cauza senzație de amorțeală, durere și/sau pierdere a funcției motorii (neuropatie periferică)

• glandă tiroidă subactivă (hipotiroidism)

• pierdere a poftei de mâncare

• dificultăţi la respiraţie

• diaree

• greaţă

• mâncărimi ale pielii

• erupţie trecătoare pe piele

• durere la nivelul articulaţiilor

• senzaţie intensă de oboseală (fatigabilitate)

• febră

• durere de cap

• tuse

• dureri la nivelul muşchilor şi oaselor

• vărsături

• durere de spate

• lipsă de energie

• infecţie a plămânilor

• răceală obişnuită (rinofaringită)

• căderea părului

• tensiune arterială mare (hipertensiune arterială)

• umflături la nivelul membrelor superioare și inferioare

**Frecvente:** pot afecta până la 1 din 10 persoane

• teste de sânge care prezintă valori scăzute ale concentraţiilor potasiului (hipopotasemie) sau sodiului (hiponatremie)

• inflamaţie la nivelul gurii sau buzelor

• voce răguşită (disfonie)

• scădere a concentraţiei de magneziu din sânge (hipomagneziemie), ceea ce poate cauza stări de slăbiciune și crampe musculare, amorțeală și durere la nivelul mâinilor și picioarelor

• prezenţa proteinelor în urină (proteinurie)

• inflamație a intestinelor

• leşin

• creşteri ale valorilor enzimelor (evidenţiate în teste), care pot fi semne ale inflamării ficatului

• alterare a simţului gustului (disgeuzie)

• scăderea numărului de limfocite (un tip de celule sanguine albe), care este asociată cu un risc ridicat de infecţii

• valori anormale ale testelor funcției renale (posibile leziuni renale)

• glandă tiroidă hiperactivă (hipertiroidism)

• amețeală

• reacții legate de perfuzia cu acest medicament (reacție legată de perfuzie, hipersensibilitate, sindrom de eliberare de citokine sau anafilaxie)

• infecție severă în sânge (septicemie)

**Mai puţin frecvente:** pot afecta până la 1 din 100 persoane

• pete roşii, uscate, scuamoase de piele îngroşată (psoriazis)

• mâncărimi, vezicule pe piele, descuamare a pielii sau leziuni pe piele și/sau ulcerații în gură sau la nivelul mucoasei nazale, din zona genitală sau din gât, care pot fi severe (reacții cutanate severe)

• inflamaţie a sacului inimii cu acumulare de lichid în sac (în unele cazuri) (boli ale pericardului)

• inflamaţie a glandei pituitare situată la baza creierului

**Rare:** pot afecta până la 1 din 1000 persoane

• limfohistiocitoză hemofagocitară, o afecțiune în care sistemul imunitar produce prea multe celule care luptă împotriva infecțiilor numite histiocite și limfocite, putând provoca diverse simptome

• slăbiciune a mușchilor și nervilor de la nivelul feței (pareză facială)

**•** boală celiacă (caracterizată prin simptome precum dureri de stomac, diaree și balonare după consumul de alimente care conțin gluten)

• modificări la nivelul oricărei regiuni a pielii și/sau zonei genitale care sunt asociate cu uscăciune, subțiere, mâncărime și durere (afecțiuni lichenoide)

**Alte reacții adverse care au fost raportate cu** **frecvență necunoscută (**care nu poate fi estimată din datele disponibile):

**•** lipsa sau reducerea enzimelor digestive produse de pancreas (insuficiență pancreatică exocrină)

Dacă observaţi oricare dintre reacţiile adverse de mai sus sau dacă acestea se agravează, spuneţi imediat medicului dumneavoastră.

**Raportarea reacţiilor adverse**

Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. De asemenea, puteţi raporta reacţiile adverse direct prin intermediul sistemului naţional de raportare, așa cum este menţionat în [Anexa V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx). Raportând reacţiile adverse, puteţi contribui la furnizarea de informaţii suplimentare privind siguranţa acestui medicament.

**5. Cum se păstrează Tecentriq**

Tecentriq va fi păstrat de către profesioniştii din domeniul sănătăţii în spital sau în clinică, în următoarele condiţii:

• Nu utilizaţi acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie şi eticheta flaconului după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

• A se păstra la frigider (2 oC ‑ 8 oC). A nu se congela.

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

• Soluţia diluată nu trebuie păstrată mai mult de 24 ore la temperaturi de 2 °C până la 8 °C sau 8 ore la temperatura camerei (≤ 25 °C), doar dacă diluarea s-a efectuat în condiții de asepsie controlate și validate.

• Nu utilizaţi dacă acest medicament este tulbure, prezintă modificări de culoare sau conţine particule.

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

**6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii**

**Ce conţine Tecentriq**

• Substanţa activă este atezolizumab. Fiecare ml conţine atezolizumab 60 mg.   
Fiecare flacon de 14 ml conţine atezolizumab 840 mg.

Fiecare flacon de 20 ml conţine atezolizumab 1200 mg.

• După diluare, concentraţia finală a soluţiei diluate trebuie să fie cuprinsă între 3,2 şi 16,8 mg/ml.

• Celelalte componente sunt L-histidină, acid acetic glacial, sucroză, polisorbat 20 (E 432) (vezi pct. 2 “Tecentriq conține Polisorbat”) şi apă pentru preparate injectabile.

**Cum arată Tecentriq şi conţinutul ambalajului**

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

Tecentriq este disponibil în cutie cu un flacon.

**Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Germania

**Fabricantul**

Roche Pharma AG

Emil-Barell-Strasse 1

79639

Grenzach-Wyhlen

Germania

Pentru orice informaţii referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactaţi reprezentanţa locală a deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă:

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien,**  **Luxembourg/Luxemburg**  N.V. Roche S.A.  België/Belgique/Belgien  Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11 | **Lietuva**  UAB “Roche Lietuva”  Tel: +370 5 2546799 |
| **България**  Рош България ЕООД  Тел: +359 2 818 44 44 | **Magyarország**  Roche (Magyarország) Kft.  Tel: +36 - 1 279 4500 |
| **Česká republika**  Roche s. r. O.  Tel: +420 - 2 20382111 | **Nederland**  Roche Nederland B.V.  Tel: +31 (0) 348 438050 |
| **Danmark**  Roche Pharmaceuticals A/S  Tlf: +45 - 36 39 99 99 | **Norge**  Roche Norge AS  Tlf: +47 - 22 78 90 00 |
| **Deutschland**  Roche Pharma AG  Tel: +49 (0) 7624 140 | **Österreich**  Roche Austria GmbH  Tel: +43 (0) 1 27739 |
| **Eesti**  Roche Eesti OÜ  Tel: + 372 - 6 177 380 | **Polska**  Roche Polska Sp.z o.o.  Tel: +48 - 22 345 18 88 |
| **Ελλάδα, Κύπρος**  Roche (Hellas) A.E.  Ελλάδα  Τηλ: +30 210 61 66 100 | **Portugal**  Roche Farmacêutica Química, Lda  Tel: +351 - 21 425 70 00 |
| **España**  Roche Farma S.A.  Tel: +34 - 91 324 81 00 | **România**  Roche România S.R.L.  Tel: +40 21 206 47 01 |
| **France**  Roche  Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00 | **Slovenija**  Roche farmacevtska družba d.o.o.  Tel: +386 - 1 360 26 00 |
| **Hrvatska**  Roche d.o.o.  Tel: +385 1 4722 333 | **Slovenská republika**  Roche Slovensko, s.r.o.  Tel: +421 - 2 52638201 |
| **Ireland, Malta**  Roche Products (Ireland) Ltd.  Ireland/L-Irlanda  Tel: +353 (0) 1 469 0700 | **Suomi/Finland**  Roche Oy  Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500 |
| **Ísland**  Roche Pharmaceuticals A/S  c/o Icepharma hf  Sími: +354 540 8000 | **Sverige**  Roche AB  Tel: +46 (0) 8 726 1200 |
| **Italia**  Roche S.p.A.  Tel: +39 - 039 2471 |  |
|  |  |
| **Latvija**  Roche Latvija SIA  Tel: +371 - 6 7039831 |  |
|  |  |

**Acest prospect a fost revizuit în**

**Alte surse de informaţii**

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

*------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------*

**Următoarele informaţii sunt destinate numai profesioniştilor din domeniul sănătăţii:**

Instrucţiuni privind diluarea

Pentru doza recomandată de 840 mg: se extrag din flacon paisprezece ml Tecentriq concentrat şi se diluează într-o pungă de perfuzie din policlorură de vinil (PVC), poliolefină (PO), polietilenă (PE) sau polipropilenă (PP), conţinând soluţie de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile.

Pentru doza recomandată de 1200 mg: se extrag din flacon douăzeci ml Tecentriq concentrat şi se diluează într-o pungă de perfuzie din policlorură de vinil (PVC), poliolefină (PO), polietilenă (PE) sau polipropilenă (PP), conţinând soluţie de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile.

Pentru doza recomandată de 1680 mg: se extrag din 2 flacoane de Tecentriq 840 mg concentrat douăzeci şi opt ml şi se diluează într-o pungă de perfuzie din policlorură de vinil (PVC), poliolefină (PO), polietilenă (PE) sau polipropilenă (PP), conţinând soluţie de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile.

După diluare, concentraţia finală a soluţiei diluate trebuie să fie cuprinsă între 3,2 şi 16,8 mg/ml. Punga trebuie întoarsă uşor, pentru a amesteca soluţia, astfel încât să se evite formarea spumei. După pregătirea soluţiei perfuzabile, aceasta trebuie administrată imediat.

Medicamentele cu administrare parenterală trebuie inspectate vizual pentru a depista prezenţa particulelor şi a modificărilor de culoare înainte de administrare. Dacă se observă prezenţa particulelor sau a modificărilor de culoare, soluţia nu trebuie utilizată.

Nu au fost observate incompatibilităţi între Tecentriq şi pungile pentru perfuzie intravenoasă din PVC, PO, PE sau PP, ale căror suprafeţe vin în contact cu produsul. În plus, nu au fost observate incompatibilităţi între membranele filtrului încorporat compus din polietersulfonă sau polisulfonă şi seturile de perfuzie şi alte instrumente utilizate pentru perfuzare, fabricate din PVC, PE, polibutadienă sau polieteruretan. Utilizarea membranelor filtrului încorporat este opţională.

Soluţie diluată

Stabilitatea chimică şi fizică în uz a fost demonstrată pentru cel mult 24 de ore la temperaturi

≤ 30 °C şi pentru cel mult 30 de zile la 2 °C până la 8 °C din momentul pregătirii.

Din punct de vedere microbiologic, soluţia preparată pentru perfuzare trebuie utilizată imediat. Dacă nu este utilizată imediat, perioada de timp şi condiţiile de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului şi, în mod normal nu trebuie să depăşească 24 ore, la temperaturi de

2 °C până la 8 °C sau 8 ore la temperatura camerei (≤ 25 °C), doar dacă diluarea s-a efectuat în condiții de asepsie controlate și validate.

Mod de administrare

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

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

Nu administraţi simultan cu alte medicamente, prin aceeaşi linie de perfuzie.

Eliminare

Eliberarea Tecentriq în mediul înconjurător trebuie minimizată. Orice medicament neutilizat sau

material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

**Prospect: Informaţii pentru pacient**

**Tecentriq 1875 mg soluție injectabilă**

atezolizumab

**Citiţi cu atenţie şi în întregime acest prospect înainte de a vi se administra acest medicament deoarece conţine informaţii importante pentru dumneavoastră.**

• Păstraţi acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiţi.

• Este important să păstrați Cardul pacientului cu dumneavoastră pe durata tratamentului.

• Dacă aveţi orice întrebări suplimentare, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

• Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. Vezi pct.4.

**Ce găsiţi în acest prospect**

1. Ce este Tecentriq şi pentru ce se utilizează

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

3. Cum se administrează Tecentriq

4. Reacţii adverse posibile

5. Cum se păstrează Tecentriq

6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

**1. Ce este Tecentriq şi pentru ce se utilizează**

**Ce este Tecentriq**

Tecentriq este un medicament împotriva cancerului care conţine substanţa activă atezolizumab.

• Aceasta aparţine unui grup de medicamente numit anticorpi monoclonali.

• Un anticorp monoclonal este un tip de proteină conceput să recunoască şi să atace o ţintă specifică din organismul dumneavoastră.

• Acest anticorp vă poate ajuta sistemul imunitar să lupte împotriva cancerului.

**Pentru ce se utilizează Tecentriq**

Tecentriq se utilizează la adulţi, pentru a trata:

• Un tip de cancer de vezică urinară, numit carcinom urotelial

• Un tip de cancer de plămâni, numit cancer bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici

• Un tip de cancer de plămâni, numit cancer bronho-pulmonar cu celule mici

• Un tip de cancer de sân, numit cancer mamar triplu negativ

• Un tip de cancer al ficatului, numit carcinom hepatocelular

Pacienții pot primi Tecentriq când cancerul s-a răspândit în alte părți ale organismului sau când a revenit după tratamentul anterior.

Pacienţii pot primi Tecentriq când cancerul nu s-a răspândit la alte părţi ale organismului, iar tratamentul li se va administra după intervenţia chirurgicală şi chimioterapie. Tratamentul care se administrează după intervenţia chirurgicală este numit tratament adjuvant.

Tecentriq poate fi administrat în asociere cu alte medicamente împotriva cancerului. Este important să citiți și prospectul celorlalte medicamente împotriva cancerului pe care este posibil să le primiți. Dacă aveți întrebări cu privire la aceste medicamente, adresați-vă medicului dumneavoastră.

**Cum acţionează Tecentriq**

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

**2. Ce trebuie să ştiţi înainte să vi se administreze Tecentriq**

**Nu trebuie să vi se administreze Tecentriq**

• dacă sunteţi alergic la atezolizumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

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

**Atenţionări şi precauţii**

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

• aveţi o boală autoimună (o afecţiune în care organismul atacă celulele proprii)

• cancerul de care suferiţi s-a răspândit la nivelul creierului

• aveţi orice antecedente de inflamaţie la nivelul plămânilor (numită pneumonită)

• aveţi sau aţi avut infecţie cronică virală a ficatului, incluzând hepatită B (VHB) sau hepatită C (VHC)

• aveţi infecţie cu virusul imunodeficienţei umane (HIV) sau sindrom al imunodeficienţei dobândite (SIDA)

• aveți o boală cardiovasculară (la inimă) semnificativă sau tulburări ale sângelui sau leziuni ale organelor din cauza fluxului sanguin inadecvat

• aţi avut reacţii adverse grave din cauza altor terapii cu anticorpi monoclonali care ajută sistemul dumneavoastră imunitar să lupte împotriva cancerului

• vi s-au administrat medicamente care să stimuleze sistemul dumneavoastră imunitar

• vi s-au administrat medicamente care să inhibe sistemul dumneavoastră imunitar

• vi s-a administrat un vaccin cu virus viu atenuat

• vi s-au administrat medicamente pentru tratamentul infecțiilor (antibiotice) în ultimele două săptămâni

Tecentriq acționează asupra sistemului dumneavoastră imunitar. Poate provoca inflamație în anumite părți ale corpului. Riscul de apariție a acestor reacții adverse în cazul dumneavoastră poate fi mai mare dacă aveți deja o boală autoimună (o afecțiune în care organismul atacă propriile celule). De asemenea, puteți prezenta pusee frecvente ale bolii autoimune, care în majoritatea cazurilor, sunt ușoare.

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

Tecentriq poate cauza unele reacţii adverse despre care trebuie îl informați imediat pe medicul dumneavoastră. Acestea pot să survină după săptămâni sau luni de la administrarea ultimei doze. Spuneţi imediat medicului dumneavoastră dacă observaţi oricare dintre simptomele de mai jos:

• inflamaţie la nivelul plămânului (pneumonită): simptomele pot include tuse nou apărută sau agravată, scurtare a respiraţiei şi durere în piept

• inflamaţie la nivelul ficatului (hepatită): simptomele pot include îngălbenirea pielii sau a ochilor, greaţă, vărsături, sângerări sau vânătăi, urină închisă la culoare şi durere la nivelul stomacului

• inflamaţie la nivelul intestinului (colită): simptomele pot include diaree (scaune apoase, nelegate sau moi), sânge în scaun şi durere la nivelul stomacului

• inflamaţie la nivelul tiroidei, glandelor suprarenale şi hipofizei (hipotiroidism, hipertiroidism, insuficienţă suprarenală sau hipofizită): simptomele pot include oboseală, pierdere în greutate, creştere în greutate, modificări ale dispoziţiei, cădere a părului, constipaţie, ameţeli, dureri de cap, senzaţie intensă de sete, frecvenţă crescută a urinărilor şi tulburări de vedere

• diabet zaharat de tip 1, incluzând o problemă gravă, care uneori poate pune viața în pericol, din cauza prezenţei unui acid produs de diabet în sânge (cetoacidoză diabetică): simptomele pot include senzaţie mai accentuată decât în mod normal de foame sau sete, nevoie de a urina mai des, pierdere în greutate, senzaţie de oboseală sau dificultate de a gândi clar, respirație cu miros dulceag sau fructat, un gust dulce sau metalic în gură sau un miros diferit al urinei sau transpirației, greață sau vărsături, durere de stomac și respirație profundă sau rapidă

• inflamaţie la nivelul creierului (encefalită) sau inflamaţie a membranei din jurul măduvei spinării şi a creierului (meningită): simptomele pot include rigiditate la nivelul gâtului, dureri de cap, febră, frisoane, vărsături, sensibilitate a ochilor la lumină, confuzie şi somnolenţă

• inflamaţie sau probleme la nivelul nervilor (neuropatie): simptomele pot include slăbiciune a mușchilor brațelor și picioarelor, sau ai mușchilor feței, vedere dublă, dificultăți în vorbire și masticație, amorţeală și furnicături la nivelul mâinilor şi picioarelor

• inflamație a măduvei spinării (mielită): simptomele pot include durere, senzații anormale cum ar fi amorţeală, furnicături, senzație de frig sau arsură, slăbiciune la nivelul brațelor sau picioarelor și probleme ale vezicii urinare și intestinului

• inflamaţie la nivelul pancreasului (pancreatită): simptomele pot include dureri abdominale, greaţă şi vărsături

• inflamaţie a muşchiului inimii (miocardită): simptomele pot include scurtare a respiraţiei, scădere a rezistenţei la efort, senzaţie de oboseală, durere în piept, umflare a gleznelor sau picioarelor, bătăi neregulate ale inimii şi leşin

• inflamaţie a rinichilor (nefrită); simptomele pot include modificări ale producţiei şi culorii urinei, durere pelvină şi umflare a corpului şi care poate duce la insuficienţă renală

• inflamație a mușchilor (miozita); simptomele pot include slăbiciunea mușchilor, oboseală după mersul pe jos sau statul în picioare, alunecare sau cădere și dificultăți la înghițiere sau la respirație

• reacţii severe asociate injecției, inclusiv reacții alergice grave (evenimente care apar pe parcursul administrării injecției sau în decurs de o zi de la administrarea injecției): pot include febră, frisoane, scurtare a respiraţiei şi înroşire a feţei.

• reacții adverse cutanate severe (RACS); care pot include erupţie trecătoare pe piele, mâncărimi, vezicule pe piele, descuamare a pielii sau leziuni pe piele și/sau ulcerații în gură sau ulcerații la nivelul mucoasei nazale, din gât sau zona genitală.

**•** inflamaţie a sacului inimii cu acumulare de lichid în sac (în unele cazuri) (boli ale pericardului): simptomele sunt similare cu cele ale miocarditei și pot include durere în piept (de obicei în partea din față a pieptului, ascuțită și agravată de respirație profundă și care se ameliorează când vă ridicați și vă aplecați înainte în cazul inflamației sacului inimii), tuse, bătăi neregulate ale inimii, umflarea gleznelor, picioarelor sau abdomenului, senzația de lipsă de aer, oboseală și leșin

**•** o afecțiune în care sistemul imunitar produce prea multe celule, care luptă împotriva infecțiilor numite histiocite și limfocite, putând provoca diverse simptome (limfohistiocitoză hemofagocitară): simptomele pot include ficat mărit și/sau splină mărită, erupție trecătoare pe piele, ganglioni limfatici inflamaţi, dificultăţi de respirație, vânătăi care apar cu uşurinţă, anomalii ale rinichilor și probleme ale inimii.

Dacă observaţi oricare dintre simptomele de mai sus, spuneţi imediat medicului dumneavoastră.

Nu încercaţi să vă trataţi cu alte medicamente. Medicul dumneavoastră poate:

• să vă administreze alte medicamente pentru a preveni complicaţiile şi a reduce simptomele.

• să amâne administrarea următoarei doze de Tecentriq.

• opri tratamentul dumneavoastră cu Tecentriq.

**Analize şi consultaţii**

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

**Copii şi adolescenţi**

Acest medicament nu trebuie administrat la copii sau adolescenţi cu vârsta sub 18 ani. Acest lucru este determinat de faptul că siguranța și eficacitatea Tecentriq nu au fost stabilite la această grupă de vârstă.

**Tecentriq împreună cu alte medicamente**

Spuneţi medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă luaţi, aţi luat recent sau s-ar putea să luaţi orice alte medicamente. Acestea includ medicamente obţinute fără prescripţie medicală, inclusiv preparate pe bază de plante medicinale.

**Sarcina şi contracepţia**

• Dacă sunteţi gravidă sau alăptaţi, credeţi că aţi putea fi gravidă sau intenţionaţi să aveţi un copil, cereţi sfatul medicului dumneavoastră înainte de a lua acest medicament.

• Nu vi se va administra Tecentriq dacă sunteţi gravidă, cu excepţia cazului în care medicul dumneavoastră consideră că este necesar. Acest lucru este necesar deoarece nu se cunosc efectele Tecentriq la gravide – este posibil ca acesta să aibă efecte dăunătoare asupra copilului dumneavoastră nenăscut.

• Dacă puteţi rămâne gravidă, trebuie să utilizaţi măsuri contraceptive eficace:

- pe durata tratamentului cu Tecentriq şi

- timp de 5 luni după administrarea ultimei doze.

• Spuneţi medicului dumneavoastră dacă rămâneţi gravidă pe durata tratamentului cu Tecentriq.

**Alăptarea**

Nu se cunoaşte dacă Tecentriq trece în laptele matern. Întrebaţi-l pe medicul dumneavoastră dacă trebuie să opriţi alăptarea sau trebuie să opriţi tratamentul cu Tecentriq.

**Conducerea vehiculelor şi folosirea utilajelor**

Tecentriq are o influenţă minoră asupra capacităţii dumneavoastră de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje. Dacă vă simţiţi obosit(ă), nu conduceţi vehicule până nu vă simţiţi mai bine.

**Tecentriq conține Polisorbat (E 432)**

Acest medicament conține 9 mg polisorbat 20 per fiecare doză de 15 ml, care este echivalent cu 0,6 mg/ml. Polisorbații pot determina reacții alergice. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți orice fel de alergie cunoscută.

**Cardul pacientului**

Informații importante din acest prospect pot fi găsite în Cardul pacientului, care v-a fost înmânat de către medicul dumneavoastră. Este important să păstrați acest Card al pacientului cu dumneavoastră și să-l arătați partenerului dumneavoastră sau persoanei care vă îngrijește.

**3. Cum se administrează Tecentriq**

Vi se va administra Tecentriq de către un medic cu experienţă în tratamentul cancerului.

Există două tipuri diferite (forme de prezentare) de Tecentriq:

* una este administrată prin perfuzie într-o venă (perfuzie intravenoasă)
* cealaltă se administrează sub formă de injecţie sub piele (injecţie subcutanată)

Medicul dumneavoastră poate lua în considerare să vă treacă de la tratamentul cu Tecentriq cu utilizare subcutanată la cel cu Tecentriq cu administrare intravenoasă (şi invers), dacă este considerat potrivit pentru dumneavoastră.

**Ce doză de Tecentriq cu utilizare subcutanată vi se va administra**

Doza recomandată de Tecentriq soluție injectabilă este de 1875 mg la fiecare trei săptămâni.

**Cum se administrează Tecentriq cu utilizare subcutanată**

Tecentriq se administrează sub formă de injecţie sub piele (injecţie subcutanată).

**•** Injecţiile vor fi administrate în coapsă pe parcursul a aproximativ 7 minute

**•** Locul injectării va fi alternat între coapsa stângă şi cea dreaptă

**•** Medicul dumneavoastră sau asistenta se va asigura că fiecare injecţie este administrată într-un loc diferit (la cel puţin 2,5 cm distanţă de locul injecţiei anterioare) şi în zone în care pielea nu este roşie, cu vânătăi, sensibilă sau tare

**•** Pentru administrarea altor medicamente trebuie folosite alte locuri de injectare.

**Cât durează tratamentul**

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

**Dacă omiteţi o doză de Tecentriq**

Dacă omiteţi o programare, faceţi alta imediat. Pentru ca tratamentul să fie pe deplin eficace, este foarte important să continuaţi administrarea injecției.

**Dacă încetaţi să utilizaţi Tecentriq**

Nu opriţi tratamentul cu Tecentriq, cu excepţia cazului în care aţi discutat acest lucru cu medicul dumneavoastră, deoarece oprirea tratamentului poate opri efectul medicamentului.

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

**4. Reacţii adverse posibile**

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

**Spuneţi imediat medicului dumneavoastră** dacă observaţi oricare dintre reacţiile adverse de mai jos sau dacă acestea se agravează. Acestea pot să survină după săptămâni sau luni de la administrarea ultimei doze. Nu încercaţi să vă trataţi cu alte medicamente.

**Tecentriq administrat în monoterapie**

Următoarele reacţii adverse au fost raportate în studiile clinice cu Tecentriq administrat singur:

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

• febră

• greaţă

• vărsături

• senzaţie foarte puternică de oboseală cu lipsă de energie (fatigabilitate)

• lipsă de energie

• mâncărime a pielii

• diaree

• dureri la nivelul articulaţiilor

• erupţii trecătoare pe piele

• pierdere a poftei de mâncare

• scurtare a respiraţiei

• infecţii ale tractului urinar

• durere de spate

• tuse

• durere de cap

**Frecvente** (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

• inflamaţie la nivelul plămânilor (pneumonită)

• niveluri scăzute de oxigen, care pot provoca scurtare a respiraţiei ca o consecinţă a inflamaţiei de la nivelul plămânilor (hipoxie)

• dureri de stomac

• durere la nivelul muşchilor şi oaselor

• inflamaţie la nivelul ficatului

• valori crescute ale enzimelor hepatice (indicate prin teste de sânge), care pot fi un semn al inflamaţiei ficatului

• dificultate la înghiţire

• analize de sânge care arată concentraţii scăzute ale potasiului (hipopotasemie) sau sodiului (hiponatremie)

• tensiune arterială mică (hipotensiune arterială)

• scădere a funcţiei glandei tiroide (hipotiroidism)

• reacţii legate de perfuzia cu acest medicament (reacţie legată de perfuzie, hipersensibilitate, sindrom de eliberare de citokine sau anafilaxie)

• simptome asemănătoare gripei

• frisoane

• inflamaţie la nivelul intestinelor

• scădere a numărului trombocitelor, ceea ce vă poate face mai predispus la învineţire şi sângerare (trombocitopenie)

• concentraţie mare de zahăr în sânge

• răceală obişnuită (rinofaringită)

• durere la nivelul gurii și în gât sau uscăciunea gurii

• uscăciunea pielii

• valori anormale ale testelor funcției renale (posibile leziuni renale)

• creștere a funcției glandei tiroide (hipertiroidism)

• inflamaţie a sacului inimii cu acumulare de lichid în sac (în unele cazuri) (boli ale pericardului)

• reacție locală la locul injectării

• leziuni ale nervilor care pot cauza amorțeală, durere și/sau pierderea funcției motorie (neuropatie periferică)

**Mai puţin frecvente** (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

• inflamaţie la nivelul pancreasului

• amorţeli sau paralizie, care pot fi semne ale sindromului ‘Guillain Barré’

• inflamaţie la nivelul membranei din jurul măduvei spinării şi creierului

• concentraţii scăzute ale hormonilor glandei suprarenale

• diabet zaharat de tip 1 (inclusiv cetoacidoză diabetică)

• inflamaţie a mușchilor (miozită)

• pete roşii, uscate, scuamoase de piele îngroşată (psoriazis)

• inflamaţie a rinichilor

• mâncărimi, vezicule pe piele, descuamare a pielii sau leziuni pe piele și/sau ulcerații în gură sau la nivelul mucoasei nazale, din zona genitală sau din gât, care pot fi severe (reacții cutanate severe)

• inflamaţie a glandei pituitare situată la baza creierului

• creștere a valorii sanguine a creatinfosfokinazei (indicată prin teste), care poate fi un semn al inflamației mușchilor sau inimii

• modificări la nivelul oricărei regiuni a pielii și/sau zonei genitale care sunt asociate cu uscăciune, subțiere, mâncărime și durere (afecțiuni lichenoide)

**Rare** (pot afecta până la 1 din 1000 persoane):

• inflamaţie a muşchiului inimii

• miastenia gravis, o boală care provoacă slăbiciune a muşchilor

• inflamaţie a ochiului (uveită)

• limfohistiocitoză hemofagocitară, o afecțiune în care sistemul imunitar produce prea multe celule care luptă împotriva infecțiilor numite histiocite și limfocite, putând provoca diverse simptome

• inflamație a măduvei spinării (mielită)

• slăbiciune a mușchilor și nervilor de la nivelul feței (pareză facială)

**•** boală celiacă (caracterizată prin simptome precum dureri de stomac, diaree și balonare după consumul de alimente care conțin gluten)

**Alte reacții adverse care au fost raportate cu frecvență necunoscută** (care nu poate fi estimată din datele disponibile):

• inflamație a vezicii urinare; semnele și simptomele pot include urinări frecvente și/sau dureroase, nevoie imperioasă de a urina, sânge în urină, durere sau presiune în abdomenul inferior

**•** lipsa sau reducerea enzimelor digestive produse de pancreas (insuficiență pancreatică exocrină)

**Tecentriq administrat în asociere cu medicamente împotriva cancerului**

Următoarele reacții adverse au fost raportate în studiile clinice, atunci când Tecentriq este administrat în asociere cu un medicament împotriva cancerului:

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

• scădere a numărului de celule roșii din sânge, ceea ce poate cauza stări de oboseală și dificultăți la respirație

• scădere a numărului de celule albe din sânge, însoțită sau nu de febră, ceea ce poate crește riscul de infecție (neutropenie, leucopenie)

• scădere a numărului de trombocite, ceea ce vă poate face mai predispus la învineţire şi sângerare (trombocitopenie)

• constipație

• leziuni ale nervilor, care pot cauza senzație de amorțeală, durere și/sau pierdere a funcției motorii (neuropatie periferică)

• glandă tiroidă subactivă (hipotiroidism)

• pierdere a poftei de mâncare

• dificultăţi la respiraţie

• diaree

• greaţă

• mâncărimi ale pielii

• erupţie trecătoare pe piele

• durere la nivelul articulaţiilor

• senzaţie intensă de oboseală (fatigabilitate)

• febră

• durere de cap

• tuse

• dureri la nivelul muşchilor şi oaselor

• vărsături

• durere de spate

• lipsă de energie

• infecţie a plămânilor

• răceală obişnuită (rinofaringită)

• căderea părului

• tensiune arterială mare (hipertensiune arterială)

• umflături la nivelul membrelor superioare și inferioare

**Frecvente** (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

• teste de sânge care prezintă valori scăzute ale concentraţiilor potasiului (hipopotasemie) sau sodiului (hiponatremie)

• inflamaţie la nivelul gurii sau buzelor

• voce răguşită (disfonie)

• scădere a concentraţiei de magneziu din sânge (hipomagneziemie), ceea ce poate cauza stări de slăbiciune și crampe musculare, amorțeală și durere la nivelul mâinilor și picioarelor

• prezenţa proteinelor în urină (proteinurie)

• inflamație a intestinelor

• leşin

• creşteri ale valorilor enzimelor (evidenţiate în teste), care pot fi semne ale inflamării ficatului

• alterare a simţului gustului (disgeuzie)

• scăderea numărului de limfocite (un tip de celule sanguine albe), care este asociată cu un risc ridicat de infecţii

• valori anormale ale testelor funcției renale (posibile leziuni renale)

• glandă tiroidă hiperactivă (hipertiroidism)

• amețeală

• reacții legate de perfuzia cu acest medicament (reacție legată de perfuzie, hipersensibilitate, sindrom de eliberare de citokine sau anafilaxie)

• infecție severă în sânge (septicemie)

**Mai puţin frecvente** (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

• pete roşii, uscate, scuamoase de piele îngroşată (psoriazis)

• mâncărimi, vezicule pe piele, descuamare a pielii sau leziuni pe piele și/sau ulcerații în gură sau la nivelul mucoasei nazale, din zona genitală sau din gât, care pot fi severe (reacții cutanate severe)

• inflamaţie a sacului inimii cu acumulare de lichid în sac (în unele cazuri) (boli ale pericardului)

• inflamaţie a glandei pituitare situată la baza creierului

**Rare** (pot afecta până la 1 din 1000 persoane):

• limfohistiocitoză hemofagocitară, o afecțiune în care sistemul imunitar produce prea multe celule care luptă împotriva infecțiilor numite histiocite și limfocite, putând provoca diverse simptome

• slăbiciune a mușchilor și nervilor de la nivelul feței (pareză facială)

**•** boală celiacă (caracterizată prin simptome precum dureri de stomac, diaree și balonare după consumul de alimente care conțin gluten)

* modificări la nivelul oricărei regiuni a pielii și/sau zonei genitale care sunt asociate cu uscăciune, subțiere, mâncărime și durere (afecțiuni lichenoide)

**Alte reacții adverse care au fost raportate cu frecvență necunoscută** (care nu poate fi estimată din

datele disponibile):

**•** lipsa sau reducerea enzimelor digestive produse de pancreas (insuficiență pancreatică exocrină)

Dacă observaţi oricare dintre reacţiile adverse de mai sus sau dacă acestea se agravează, spuneţi imediat medicului dumneavoastră.

**Raportarea reacţiilor adverse**

Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. De asemenea, puteţi raporta reacţiile adverse direct prin intermediul sistemului naţional de raportare, așa cum este menţionat în [Anexa V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx). Raportând reacţiile adverse, puteţi contribui la furnizarea de informaţii suplimentare privind siguranţa acestui medicament.

**5. Cum se păstrează Tecentriq**

Tecentriq va fi păstrat de către profesioniştii din domeniul sănătăţii în spital sau în clinică, în următoarele condiţii:

• Nu utilizaţi acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie şi eticheta flaconului după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

• A se păstra la frigider (2 oC ‑ 8 oC). A nu se congela.

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

• Nu utilizaţi dacă acest medicament este tulbure, prezintă modificări de culoare sau conţine particule.

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

**6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii**

**Ce conţine Tecentriq**

• Substanţa activă este atezolizumab. Fiecare ml conţine atezolizumab 125 mg.   
Un flacon de 15 ml soluție conţine atezolizumab 1875 mg.

• Celelalte componente sunt L-histidină, L-metionină, acid acetic, sucroză, polisorbat 20 (E 432) (vezi pct. 2 “Tecentriq conține Polisorbat”), hialuronidază umană recombinantă (rHuPH20) și apă pentru preparate injectabile.

**Cum arată Tecentriq şi conţinutul ambalajului**

Tecentriq este o soluție injectabilă. Acesta este un lichid limpede, incolor până la galben pal.

Tecentriq este disponibil în cutie cu un flacon.

**Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Germania

**Fabricantul**

Roche Pharma AG

Emil-Barell-Strasse 1

79639

Grenzach-Wyhlen

Germania

Pentru orice informaţii referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactaţi reprezentanţa locală a deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă:

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg**  N.V. Roche S.A.  België/Belgique/Belgien  Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11 | **Lietuva**  UAB “Roche Lietuva”  Tel: +370 5 2546799 |
| **България**  Рош България ЕООД  Тел: +359 2 818 44 44 | **Magyarország**  Roche (Magyarország) Kft.  Tel: +36 - 1 279 4500 |
| **Česká republika**  Roche s. r. O.  Tel: +420 - 2 20382111 | **Nederland**  Roche Nederland B.V.  Tel: +31 (0) 348 438050 |
| **Danmark**  Roche Pharmaceuticals A/S  Tlf: +45 - 36 39 99 99 | **Norge**  Roche Norge AS  Tlf: +47 - 22 78 90 00 |
| **Deutschland**  Roche Pharma AG  Tel: +49 (0) 7624 140 | **Österreich**  Roche Austria GmbH  Tel: +43 (0) 1 27739 |
| **Eesti**  Roche Eesti OÜ  Tel: + 372 - 6 177 380 | **Polska**  Roche Polska Sp.z o.o.  Tel: +48 - 22 345 18 88 |
| **Ελλάδα, Κύπρος**  Roche (Hellas) A.E.  **Ελλάδα**  Τηλ: +30 210 61 66 100 | **Portugal**  Roche Farmacêutica Química, Lda  Tel: +351 - 21 425 70 00 |
| **España**  Roche Farma S.A.  Tel: +34 - 91 324 81 00 | **România**  Roche România S.R.L.  Tel: +40 21 206 47 01 |
| **France**  Roche  Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00 | **Slovenija**  Roche farmacevtska družba d.o.o.  Tel: +386 ‑ 1 360 26 00 |
| **Hrvatska**  Roche d.o.o.  Tel: +385 1 4722 333 | **Slovenská republika**  Roche Slovensko, s.r.o.  Tel: +421 - 2 52638201 |
| **Ireland, Malta**  Roche Products (Ireland) Ltd.  Ireland/L-Irlanda  Tel: +353 (0) 1 469 0700 | **Suomi/Finland**  Roche Oy  Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500 |
| **Ísland**  Roche Pharmaceuticals A/S  c/o Icepharma hf  Sími: +354 540 8000 | **Sverige**  Roche AB  Tel: +46 (0) 8 726 1200 |
| **Italia**  Roche S.p.A.  Tel: +39 - 039 2471 |  |
|  |  |
| **Latvija**  Roche Latvija SIA  Tel: +371 - 6 7039831 |  |
|  |  |

**Acest prospect a fost revizuit în**

**Alte surse de informaţii**

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

*------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------*

**Următoarele informaţii sunt destinate numai profesioniştilor din domeniul sănătăţii:**

Pentru a preveni erorile de medicaţie, este important să fie verificate etichetele medicamentului pentru a administra pacientului forma farmaceutică adecvată (intravenoasă sau subcutanată), conform prescrierii.

Tecentriq soluție injectabilă trebuie verificat vizual înainte de administrare pentru a vă asigura că nu conţine particule sau nu prezintă modificări de culoare.

Tecentriq soluție injectabilă este o soluţie gata preparată pentru utilizare, care NU trebuie diluată sau amestecată cu alte medicamente.

Tecentriq soluţie injectabilă este destinat utilizării unice şi trebuie preparată de un profesionist în domeniul sănătăţii.

Nu au fost observate incompatibilităţi între Tecentriq soluție injectabilă şi polipropilenă (PP), policarbonat (PC), oţel inoxidabil (SS), policlorură de vinil (PVC şi poliuretani (PU).

Pregătirea seringii

Din punct de vedere microbiologic, Tecentriq soluție injectabilă trebuie utilizat imediat după ce a fost transferat din flacon în seringă, deoarece nu conţine conservanţi antimicrobieni sau agenţi bacteriostatici.

**•** Se scoate flaconul de la frigider şi se lasă soluţia să ajungă la temperatura camerei.

**•** Se extrage întregul conţinut al flaconului de Tecentriq soluţie injectabilă cu ajutorul unei seringi sterile şi a unui ac de transfer (se recomandă calibrul 18G).

**•** Se detaşează acul de transfer şi se ataşează un set de perfuzie pentru administrare subcutanată (de ex. în fluture/cu aripioare) dotat cu un ac de calibrul 23-25G din oţel inoxidabil pentru injecţii. Setul de perfuzie s.c. trebuie configurat astfel încât volumul rezidual să NU depăşească 0,5 ml la administrare.

**•** Se introduce soluţie de medicament în linia de perfuzie pentru administrare subcutanată pentru a elimina aerul şi se opreşte înainte ca lichidul să ajungă la ac.

**•** Se verifică ca seringa să conţină exact 15 ml de soluţie de medicament după pregătirea liniei de perfuzie şi eliminarea volumului în exces din seringă.

**•** Se administrează imediat pentru a evita înfundarea acului. A NU se păstra seringa cu soluţie care a fost ataşată la setul de perfuzie subcutanată deja pregătit pentru administrare.

Dacă doza nu este administrată imediat, consultaţi informaţiile despre “Păstrarea seringii” de mai jos.

Păstrarea seringii

**•** Dacă nu este utilizată imediat, intervalele şi condiţiile de păstrare după deschiderea flaconului şi înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului şi nu trebuie în mod normal să depăşească 24 de ore la temperaturi de 2°C până la 8°C, cu excepţia cazului în care pregătirea

s-a efectuat în condiţii aseptice controlate şi validate.

**•** Dacă nu se intenţionează administrarea imediată a dozei, se utilizează o tehnică aseptică pentru a extrage întregul conţinut de Tecentriq soluţie injectabilă din flacon pentru a acoperi volumul dozei (15 ml) şi volumul necesar pentru pregătirea setului de perfuzie pentru administrare subcutanată. Se înlocuieşte acul de transfer cu cu un capac de închidere a seringii. A NU se păstra seringa cu soluţie care a fost ataşată la setul de perfuzie subcutanată.

**•** Din momentul pregătirii, seringa poate fi păstrată timp de până la 30 de zile la 2 °C - 8 °C şi până la 8 ore la temperaturi ≤ 30 °C, la lumină difuză.

**•** Dacă seringa este păstrată la frigider, aceasta va fi lăsată să ajungă la temperatura camerei înainte de administrare.

Mod de administrare

Tecentriq soluţie injectabilă nu este indicată administrării pe cale intravenoasă şi trebuie administrată numai prin injectare subcutanată.

Anterior administrării, Tecentriq soluţie injectabilă trebuie scoasă de la frigider şi lăsată să ajungă la temperatura camerei. Pentru instrucţiuni privind utilizarea şi manipularea Tecentriq soluţie injectabilă, consultaţi punctul 6.6 din RCP.

Se vor administra 15 ml de Tecentriq soluţie injectabilă pe cale subcutanată, în coapsă, pe parcursul a aproximativ 7 minute. Se recomandă utilizarea unui set pentru perfuzie subcutanată (de ex. ac cu aripioare/în fluture). NU se va administra pacientului volumul rezidual din tubulatură.

Locul injectării trebuie alternat numai între coapsa stângă şi cea dreaptă. Noile injecţii trebuie administrate la distanţă de minimum 2,5 cm de locul injectării anterioare şi niciodată în zonele în care pielea este roșie, învinețită, sensibilă sau întărită. Pe parcursul tratamentului cu Tecentriq soluţie injectabilă este de preferat ca injectarea altor medicamente pentru administrare subcutanată să se facă în locuri diferite.

Eliminare

Eliberarea Tecentriq în mediul înconjurător trebuie minimizată. Orice medicament neutilizat sau

material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.