ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tecentriq 840 mg concentrado para solução para perfusão
Tecentriq 1200 mg concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Tecentriq 840 mg concentrado para solução para perfusão

Um frasco para injetáveis de 14 ml de concentrado contém 840 mg de atezolizumab*.

Tecentriq 1200 mg concentrado para solução para perfusão

Um frasco para injetáveis de 20 ml de concentrado contém 1200 mg de atezolizumab*.

Após diluição (ver secção 6.6), a concentração final da solução diluída deve ser entre 3,2 e 16,8 mg/ml.

*Atezolizumab é um anticorpo monoclonal humanizado da imunoglobulina G1 anti-ligando de morte celular programada-1 (PD-L1), com alteração na fração Fc, produzido em células de ovário de hamster chinês por tecnologia de ADN recombinante.

Excipiente com efeito conhecido

Cada frasco para injetáveis de Tecentriq 840 mg contém 5,6 mg de polissorbato 20.
Cada frasco para injetáveis de Tecentriq 1200 mg contém 8 mg de polissorbato 20.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão.

Líquido límpido, incolor a ligeiramente amarelado. A solução tem um pH de 5,5 - 6,1 e uma osmolalidade de 129 - 229 mOsm/kg.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Carcinoma urotelial (CU)

Tecentriq em monoterapia é indicado para o tratamento de doentes adultos com CU localmente avançado ou metastático:

- após quimioterapia prévia contendo platina, ou
- considerados não elegíveis para tratamento com cisplatina, e cujos tumores tenham expressão de PD-L1 ≥ 5% (ver secção 5.1).

Cancro do pulmão de não-pequenas células (CPNPC) em estádio precoce

Tecentriq em monoterapia é indicado como tratamento adjuvante após ressecção completa e quimioterapia com base em platina em doentes adultos com CPNPC com elevado risco de recidiva cujos tumores têm uma expressão de PD-L1 em ≥ 50% das células tumorais (CT) e que não têm CPNPC EGFR mutado ou ALK-positivo (ver os critérios de seleção na secção 5.1).

CPNPC avançado

Tecentriq, em combinação com bevacizumab, paclitaxel e carboplatina, é indicado no tratamento de primeira linha de doentes adultos com CPNPC não escamoso metastático. Em doentes com CPNPC com mutações do EGFR ou ALK-positivo, Tecentriq, em combinação com bevacizumab, paclitaxel e carboplatina, é indicado apenas após a falha de terapêuticas-alvo adequadas (ver secção 5.1).

Tecentriq, em combinação com nab-paclitaxel e carboplatina, é indicado no tratamento de primeira linha de doentes adultos com CPNPC não escamoso metastático que não têm mutações do EGFR ou CPNPC ALK-positivo (ver secção 5.1).

Tecentriq em monoterapia é indicado no tratamento de primeira linha de doentes adultos com CPNPC metastático cujos tumores têm uma expressão de PD-L1 em ≥ 50% das CT ou em ≥ 10% das células imunes infiltrantes de tumor (CI) e que não têm CPNPC EGFR mutado ou ALK- positivo (ver secção 5.1).

Tecentriq em monoterapia é indicado para o tratamento de primeira linha de doentes adultos com CPNPC avançado que não são elegíveis para terapêutica com base em platina (ver critérios de seleção na secção 5.1).

Tecentriq em monoterapia é indicado para o tratamento de doentes adultos com CPNPC, localmente avançado ou metastático, após quimioterapia prévia. Doentes com CPNPC com mutações do EGFR ou ALK-positivo devem também ter recebido terapêuticas-alvo antes do tratamento com Tecentriq (ver secção 5.1).

Cancro do pulmão de pequenas células (CPPC)

Tecentriq, em combinação com carboplatina e etoposido, é indicado para o tratamento de primeira linha de doentes adultos com cancro do pulmão de pequenas células, doença extensa (CPPC-DE) (ver secção 5.1).

Cancro da mama triplo-negativo (TNBC)

Tecentriq em combinação com nab-paclitaxel é indicado no tratamento de doentes adultos com TNBC localmente avançado irressecável ou metastático cujos tumores tenham expressão PD-L1 ≥ 1% e não tenham recebido previamente quimioterapia para doença metastática.

Carcinoma hepatocelular (CHC)

Tecentriq, em combinação com bevacizumab, é indicado para o tratamento de doentes adultos com CHC avançado ou irressecável que não receberam tratamento sistémico prévio (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

Tecentriq deve ser iniciado e supervisionado por médicos com experiência no tratamento do cancro.

Teste de PD-L1 em doentes com CU ou TNBC ou CPNPC

Tecentriq em monoterapia

Se especificado na indicação, a seleção dos doentes para o tratamento com Tecentriq com base na expressão tumoral de PD-L1 deve ser confirmada por um teste validado (ver secções 4.1 e 5.1).

Tecentriq em terapêutica combinada

Os doentes com TNBC não tratado previamente devem ser selecionados para tratamento com base na expressão tumoral de PD-L1, confirmada por um teste validado (ver secção 5.1).

Posologia

A dose recomendada de Tecentriq é de 840 mg administrados por via intravenosa a cada duas semanas, ou 1200 mg administrados por via intravenosa a cada três semanas, **ou** 1680 mg administrados por via intravenosa a cada quatro semanas, conforme apresentado na Tabela 1.

Quando Tecentriq é administrado em terapêutica combinada, consultar também a informação completa de prescrição dos medicamentos em combinação (ver também secção 5.1).

Tabela 1: Dose recomendada para Tecentriq por administração por via intravenosa

Indicação	Dose recomendada e esquema	Duração do tratamento
Tecentriq em monoterapia		
1L CU 1L CPNPC metastático 1L CPNPC não elegível para platina	• 840 mg a cada 2 semanas ou • 1200 mg a cada 3 semanas ou • 1680 mg a cada 4 semanas	Até progressão da doença ou toxicidade não controlável
CPNPC em estádio precoce	• 840 mg a cada 2 semanas ou • 1200 mg a cada 3 semanas ou • 1680 mg a cada 4 semanas	Durante 1 ano, exceto em caso de recidiva da doença ou toxicidade inaceitável. Não foi estudada uma duração do tratamento superior a 1 ano.
2L CU 2L CPNPC	• 840 mg a cada 2 semanas ou • 1200 mg a cada 3 semanas ou • 1680 mg a cada 4 semanas	Até perda do benefício clínico ou toxicidade não controlável
Tecentriq em terapêutica combinada		
1L CPNPC não escamoso com bevacizumab, paclitaxel, e carboplatina	Fases de indução e manutenção: • 840 mg a cada 2 semanas ou • 1200 mg a cada 3 semanas ou • 1680 mg a cada 4 semanas Tecentriq deve ser administrado primeiro quando administrado no mesmo dia. Fase de indução para fármacos em combinação (quatro ou seis ciclos): Bevacizumab, paclitaxel e carboplatina são administrados a cada três semanas. Fase de manutenção (sem quimioterapia): Bevacizumab a cada 3 semanas.	Até progressão da doença ou toxicidade não controlável. Foram observadas respostas atípicas (ou seja, uma progressão inicial da doença seguida de redução do tamanho do tumor) com o tratamento continuado com Tecentriq após progressão da doença. O tratamento além da progressão da doença pode ser considerado a critério do médico.
1L CPNPC não escamoso com nab-paclitaxel e carboplatina	Fases de indução e manutenção: • 840 mg a cada 2 semanas ou • 1200 mg a cada 3 semanas ou • 1680 mg a cada 4 semanas	Até progressão da doença ou toxicidade não controlável. Foram observadas respostas

Indicação	Dose recomendada e esquema	Duração do tratamento
	Tecentriq deve ser administrado primeiro quando administrado no mesmo dia. Fase de indução para fármacos em combinação (quatro ou seis ciclos): o nab-paclitaxel e carboplatina são administrados no dia 1; adicionalmente, o nab-paclitaxel é administrado nos dias 8 e 15 de cada ciclo de 3 semanas.	atípicas (ou seja, uma progressão inicial da doença seguida de redução do tamanho do tumor) com o tratamento continuado com Tecentriq após progressão da doença. O tratamento além da progressão da doença pode ser considerado a critério do médico.
1L CPPC-DE com carboplatina e etoposido	Fases de indução e manutenção: • 840 mg a cada 2 semanas ou • 1200 mg a cada 3 semanas ou • 1680 mg a cada 4 semanas Tecentriq deve ser administrado primeiro quando administrado no mesmo dia. Fase de indução para fármacos em combinação (quatro ciclos): a carboplatina e depois o etoposido são administrados no dia 1; o etoposido também é administrado nos dias 2 e 3 de cada ciclo de 3 semanas.	Até progressão da doença ou toxicidade não controlável. Foram observadas respostas atípicas (ou seja, uma progressão inicial da doença seguida de redução do tamanho do tumor) com o tratamento continuado com Tecentriq após progressão da doença. O tratamento além da progressão da doença pode ser considerado a critério do médico.
1L TNBC localmente avançado irressecável ou metastático com nab-paclitaxel	• 840 mg a cada 2 semanas ou • 1200 mg a cada 3 semanas ou • 1680 mg a cada 4 semanas Tecentriq deve ser administrado antes do nab-paclitaxel quando administrado no mesmo dia. O nab-paclitaxel deve ser administrado a 100 mg/m^2 nos dias 1, 8 e 15 de cada ciclo de 28 dias.	Até progressão da doença ou toxicidade não controlável.
CHC avançado ou irressecável com bevacizumab	• 840 mg a cada 2 semanas ou • 1200 mg a cada 3 semanas ou • 1680 mg a cada 4 semanas Tecentriq deve ser administrado antes do bevacizumab quando administrado no mesmo dia. O bevacizumab é administrado na dose de 15 mg/kg de peso corporal (pc) a cada 3 semanas.	Até perda do benefício clínico ou toxicidade não controlável.

Atraso ou omissão de doses

Caso seja omitida uma dose planeada de Tecentriq, esta deve ser administrada tão brevemente quanto possível. O esquema posológico deve ser ajustado de modo a manter um intervalo apropriado entre doses.

Alterações de doses durante o tratamento

Não são recomendadas reduções de dose de Tecentriq.

Atraso de dose ou descontinuação (ver também secções 4.4 e 4.8)

Tabela 2: Informação de alterações de dose para Tecentriq

Reações adversas imunomediadas	**Gravidade**	**Alteração no tratamento**
Pneumonite	Grau 2	Suspender Tecentriq O tratamento pode ser retomado quando a reação melhorar para Grau 0 ou Grau 1 no prazo de 12 semanas, e os corticosteroides tiverem sido reduzidos a ≤ 10 mg de prednisona, ou equivalente, por dia
	Grau 3 ou 4	Descontinuar permanentemente Tecentriq
Hepatite em doentes sem carcinoma hepatocelular (CHC)	Grau 2: (ALT ou AST > 3 a 5 x limite superior normal [LSN] *ou* bilirrubina no sangue > 1,5 a 3 x LSN)	Suspender Tecentriq O tratamento pode ser retomado quando a reação melhorar para Grau 0 ou Grau 1 no prazo de 12 semanas, e os corticosteroides tiverem sido reduzidos a ≤ 10 mg de prednisona, ou equivalente, por dia
	Grau 3 ou 4: (ALT ou AST > 5 x LSN *ou* bilirrubina no sangue > 3 x LSN)	Descontinuar permanentemente Tecentriq
Hepatite em doentes com CHC	Se AST/ALT estiver dentro dos limites normais na *baseline* e aumentar para > 3 x a ≤ 10x LSN *ou* Se AST/ALT for > 1 a 3 x LSN na *baseline* e aumentar para > 5 x a ≤ 10 x LSN *ou* Se AST/ALT for > 3 x a ≤ 5 x LSN na baseline e aumentar para > 8 x a ≤ 10 x LSN	Suspender Tecentriq O tratamento pode ser retomado quando a reação melhorar para Grau 0 ou Grau 1 no prazo de 12 semanas, e os corticosteroides tiverem sido reduzidos a ≤ 10 mg de prednisona, ou equivalente, por dia

Reações adversas imunomediadas	Gravidade	Alteração no tratamento
	Se AST/ALT aumentar para > 10 x LSN *ou* bilirrubina total aumentar para > 3 x LSN	Descontinuar permanentemente Tecentriq
Colite	Diarreia de Grau 2 ou 3 (aumento de ≥ 4 dejeções/dia em relação à *baseline*) *ou* Colite Sintomática	Suspender Tecentriq O tratamento pode ser retomado quando a reação melhorar para Grau 0 ou Grau 1 no prazo de 12 semanas, e os corticosteroides tiverem sido reduzidos a ≤ 10 mg de prednisona, ou equivalente, por dia
	Diarreia ou Colite de Grau 4 (risco de vida; indicada intervenção urgente)	Descontinuar permanentemente Tecentriq
Hipotiroidismo ou hipertiroidismo	Sintomático	Suspender Tecentriq *Hipotiroidismo:* O tratamento pode ser retomado quando os sintomas estiverem controlados por terapêutica de substituição da hormona tiroideia e os níveis de TSH estiverem a diminuir *Hipertiroidismo:* O tratamento pode ser retomado quando os sintomas estiverem controlados por um medicamento antitiroideu e a função tiroideia estiver a recuperar
Insuficiência suprarrenal	Sintomática	Suspender Tecentriq O tratamento pode ser retomado quando a reação melhorar para Grau 0 ou Grau 1 no prazo de 12 semanas, e os corticosteroides tiverem sido reduzidos a ≤ 10 mg de prednisona, ou equivalente, por dia, e o doente estiver estável com a terapêutica de substituição

Reações adversas imunomediadas	Gravidade	Alteração no tratamento
Hipofisite	Grau 2 ou 3	Suspender Tecentriq O tratamento pode ser retomado quando a reação melhorar para Grau 0 ou Grau 1 no prazo de 12 semanas, e os corticosteroides tiverem sido reduzidos a ≤ 10 mg de prednisona, ou equivalente, por dia, e o doente estiver estável com a terapêutica de substituição
	Grau 4	Descontinuar permanentemente Tecentriq
Diabetes *mellitus* Tipo 1	Hiperglicemia de Grau 3 ou 4 (glucose em jejum > 250 mg/dL ou 13,9 mmol/L)	Suspender Tecentriq O tratamento pode ser retomado quando o controlo metabólico for alcançado com uma terapêutica de substituição de insulina
Erupção cutânea/reações adversas cutâneas graves	Grau 3 ou suspeita de síndrome de Stevens-Johnson (SJS) ou de necrólise epidérmica tóxica (NET)[1]	Suspender Tecentriq O tratamento pode ser retomado quando os sintomas melhorarem para Grau 0 ou Grau 1 no prazo de 12 semanas e os corticosteroides tiverem sido reduzidos a ≤ 10 mg de prednisona, ou equivalente, por dia
	Grau 4 ou confirmação de síndrome de Stevens-Johnson (SJS) ou de necrólise epidérmica tóxica (NET)[1]	Descontinuar permanentemente Tecentriq
Síndrome miasténica/miastenia *gravis*, síndrome de Guillain-Barré, meningoencefalite e paresia facial	Paresia facial de Grau 1 ou 2	Suspender Tecentriq O tratamento pode ser retomado se o acontecimento se resolver totalmente. Se o acontecimento não se resolver totalmente durante a suspensão de Tecentriq, descontinuar permanentemente Tecentriq
	Todos os Graus de síndrome miasténica/miastenia gravis, síndrome de Guillain-Barré e meningoencefalite ou paresia facial de Grau 3 ou 4	Descontinuar permanentemente Tecentriq

Reações adversas imunomediadas	Gravidade	Alteração no tratamento
Mielite	Grau 2, 3 ou 4	Descontinuar permanentemente Tecentriq
Pancreatite	Níveis de amílase ou lípase no soro de Grau 3 ou 4 (> 2 x LSN) ou pancreatite de Grau 2 ou 3	Suspender Tecentriq O tratamento pode ser retomado quando os níveis de amílase ou lípase no soro melhorarem para Grau 0 ou Grau 1 no prazo de 12 semanas, ou os sintomas de pancreatite tiverem acabado, e os corticosteroides tiverem sido reduzidos a ≤ 10 mg de prednisona, ou equivalente, por dia.
	Pancreatite de Grau 4 ou qualquer outro grau de pancreatite recorrente	Descontinuar permanentemente Tecentriq
Miocardite	Grau 2 ou superior	Descontinuar permanentemente Tecentriq
Nefrite	Grau 2: (nível de creatinina > 1,5 a 3,0 x *baseline* ou > 1,5 a 3,0 x LSN)	Suspender Tecentriq O tratamento pode ser retomado quando o acontecimento melhorar para Grau 0 ou Grau 1 dentro de 12 semanas e os corticosteroides tiverem sido reduzidos a ≤ 10 mg de prednisona ou equivalente, por dia
	Grau 3 ou 4: (nível de creatinina > 3,0 x *baseline* ou > 3,0 x LSN)	Descontinuar permanentemente Tecentriq
Miosite	Grau 2 ou 3	Suspender Tecentriq
	Grau 4 ou miosite recorrente de Grau 3	Descontinuar permanentemente Tecentriq
Afeções pericárdicas	Pericardite de Grau 1	Suspender Tecentriq[2]
	Grau 2 ou superior	Descontinuar permanentemente Tecentriq
Linfohistiocitose hemofagocítica	Suspeita de linfohistiocitose hemofagocítica[1]	Descontinuar permanentemente Tecentriq
Outras reações adversas imunomediadas	Grau 2 ou Grau 3	Suspender até que as reações adversas recuperem para Grau 0-1 dentro de 12 semanas, e os corticosteroides tiverem sido reduzidos a ≤ 10 mg de prednisona ou equivalente, por dia
	Grau 4 ou Grau 3 recorrente	Descontinuar permanentemente Tecentriq (exceto no caso de endocrinopatias controladas com hormonas de substituição)
Outras reações adversas	**Gravidade**	**Alteração no tratamento**

Reações adversas imunomediadas	Gravidade	Alteração no tratamento
Reações relacionadas com a perfusão	Grau 1 ou 2	Reduzir a taxa de perfusão ou interromper. O tratamento pode ser retomado quando o acontecimento se resolver
	Grau 3 ou 4	Descontinuar permanentemente Tecentriq

ALT = alanina aminotransferase; AST = aspartato aminotransferase; LSN = limite superior do normal.
Nota: A toxicidade deve ser classificada com recurso à versão atual dos Critérios de Terminologia Comuns para as Reações Adversas do *National Cancer Institute* (NCI-CTCAE).
[1] Independentemente da gravidade
[2] Efetuar uma avaliação cardíaca detalhada para determinar a etiologia e gerir adequadamente

Populações especiais

População pediátrica

A segurança e eficácia de Tecentriq em crianças ou adolescentes com idade inferior a 18 anos não foram estabelecidas. Os dados atualmente disponíveis são descritos nas secções 4.8, 5.1 e 5.2, contudo não pode ser efetuada uma recomendação relativa a uma posologia.

Idosos

Com base na análise de farmacocinética populacional, não é necessário ajuste de dose em doentes com ≥ 65 anos de idade (ver secções 4.8 e 5.1).

Doentes asiáticos

Devido ao aumento de toxicidades hematológicas observadas em doentes asiáticos no IMpower150, é recomendado que a dose inicial de paclitaxel seja de 175 mg/m^2 a cada três semanas.

Compromisso renal

Com base na análise de farmacocinética populacional, não é necessário ajuste de dose em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado (ver secção 5.2). Os dados relativos a doentes com compromisso renal grave são demasiado limitados para que se possam tirar conclusões acerca desta população.

Compromisso hepático

Com base na análise de farmacocinética populacional, não é necessário ajuste de dose em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado. Tecentriq não foi estudado em doentes com compromisso hepático grave (ver secção 5.2).

Performance status Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≥ 2

Doentes com *performance status* ECOG ≥ 2 foram excluídos dos ensaios clínicos em TNBC, CPPC-DE, 2ª linha em CU e CHC (ver secções 4.4 e 5.1).

Modo de administração

É importante verificar os rótulos do medicamento para garantir que está a ser administrada ao doente a formulação correta (intravenosa ou subcutânea), conforme prescrita.

A formulação intravenosa de Tecentriq não se destina à administração subcutânea e deve ser administrada apenas por perfusão intravenosa. As perfusões não podem ser administradas por injeção intravenosa rápida ou bólus.

Os doentes que atualmente se encontram a receber Tecentriq intravenoso podem mudar para atezolizumab solução injetável ou vice-versa.

A dose inicial de Tecentriq intravenoso deve ser administrada durante 60 minutos. Se a primeira perfusão for bem tolerada, todas as perfusões subsequentes podem ser administradas durante 30 minutos.

Para instruções acerca da diluição e manuseamento do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade ao atezolizumab ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Reações adversas imunomediadas

A maioria das reações adversas imunomediadas que ocorreram durante o tratamento com atezolizumab foram reversíveis com a interrupção de atezolizumab e iniciação de tratamento com corticosteroides e/ou cuidados de suporte. Foram observadas reações adversas imunomediadas afetando mais de um sistema de órgãos. Podem ocorrer reações adversas imunomediadas com atezolizumab após a última dose de atezolizumab.

Para suspeitas de reações adversas imunomediadas, deve ser feita uma avaliação rigorosa para confirmar a etiologia ou excluir outras causas. Com base na gravidade da reação adversa, o tratamento com atezolizumab deve ser suspenso e devem ser administrados corticosteroides. Após melhoria para Grau ≤ 1, os corticosteroides devem ser reduzidos ao longo de ≥ 1 mês. Com base em dados limitados de ensaios clínicos em doentes cujas reações adversas imunomediadas não puderam ser controladas com a administração de corticosteroides sistémicos, pode ser considerada a administração de outros imunossupressores sistémicos.

Atezolizumab tem de ser descontinuado permanentemente para qualquer reação adversa imunomediada de Grau 3 que recorra e para qualquer reação adversa imunomediada de Grau 4, exceto para as endocrinopatias que são controladas com hormonas de substituição (ver secções 4.2 e 4.8).

Em doentes com doença autoimune (DAI) preexistente, os dados provenientes de estudos observacionais sugerem que o risco de reações adversas imunomediadas após terapêutica com inibidores de *checkpoints* imunológicos pode estar aumentado em comparação com o risco em doentes sem DAI preexistente. Além disso, observaram-se frequentemente exacerbações da DAI subjacente, mas a maioria foram ligeiras e controláveis.

Pneumonite imunomediada

Foram observados casos de pneumonite, incluindo casos fatais, em ensaios clínicos com atezolizumab (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas de pneumonite e devem ser excluídas outras causas para além da pneumonite imunomediada.

O tratamento com atezolizumab deve ser suspenso perante pneumonite de Grau 2, e deve iniciar-se tratamento com 1-2 mg/kg de peso corporal (pc)/dia de prednisona, ou equivalente. Se os sintomas melhorarem para ≤ Grau 1, os corticosteroides devem ser reduzidos ao longo de ≥ 1 mês. O tratamento com atezolizumab pode ser retomado se o acontecimento melhorar para ≤ Grau 1 no prazo de 12 semanas, e os corticosteroides tiverem sido reduzidos a ≤ 10 mg de prednisona, ou equivalente, por dia. O tratamento com atezolizumab deve ser permanentemente descontinuado perante pneumonite de Grau 3 ou 4.

Hepatite imunomediada

Foram observados casos de hepatite, alguns levando a resultados fatais, em ensaios clínicos com atezolizumab (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas de hepatite.

Aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT) e bilirrubina devem ser monitorizadas antes do início do tratamento, periodicamente durante o tratamento com atezolizumab e conforme indicado com base na avaliação clínica.

Para doentes sem CHC, o tratamento com atezolizumab deve ser suspenso se acontecimentos de Grau 2 (ALT ou AST > 3 a 5 x LSN ou bilirrubina no sangue > 1,5 a 3 x LSN) persistirem por mais de 5 a 7 dias, e deve iniciar-se tratamento com 1 a 2 mg/kg pc/dia de prednisona, ou equivalente. Se o acontecimento melhorar para ≤ Grau 1, os corticosteroides devem ser reduzidos ao longo de ≥ 1 mês.

O tratamento com atezolizumab pode ser retomado se o acontecimento melhorar para ≤ Grau 1 no prazo de 12 semanas e os corticosteroides tiverem sido reduzidos a ≤ 10 mg de prednisona, ou equivalente, por dia. O tratamento com atezolizumab deve ser permanentemente descontinuado para acontecimentos de Grau 3 ou Grau 4 (ALT ou AST > 5,0 x LSN ou bilirrubina no sangue > 3 x LSN).

Para doentes com CHC, o tratamento com atezolizumab deve ser suspenso se a ALT ou AST aumentar para > 3 a ≤ 10 x LSN dos limites normais na *baseline*, ou > 5 a ≤ 10 x LSN a partir de > 1 LSN a ≤ 3 x LSN na *baseline* ou > 8 a ≤ 10 x LSN a partir de > 3 ULN a ≤ 5 x LSN na *baseline* e persiste por mais de 5 a 7 dias, e deve iniciar-se tratamento com 1 a 2 mg/kg pc/dia de prednisona ou equivalente. Se ocorrer melhoria para ≤ Grau 1, os corticosteroides devem ser reduzidos ao longo de ≥ 1 mês.

O tratamento com atezolizumab pode ser retomado se ocorrer melhoria para ≤ Grau 1 no prazo de 12 semanas, e os corticosteroides tiverem sido reduzidos para ≤ 10 mg de prednisona, ou equivalente, por dia. O tratamento com atezolizumab deve ser permanentemente descontinuado se a ALT ou AST aumentar para > 10 x LSN ou a bilirrubina total aumentar > 3 x LSN.

Colite imunomediada

Foram observados casos de diarreia ou colite em ensaios clínicos com atezolizumab (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas de colite.

O tratamento com atezolizumab deve ser suspenso para diarreia de Grau 2 ou 3 (aumento de ≥ 4 dejeções/dia em relação à *baseline*) ou colite (sintomática). Para diarreia ou colite de Grau 2, se os sintomas persistirem > 5 dias ou recorrerem, deve ser iniciado tratamento com 1 a 2 mg/kg pc/dia de prednisona, ou equivalente. Para diarreia ou colite de Grau 3, deve ser iniciado tratamento com corticosteroides por via intravenosa (1 a 2 mg/kg pc/dia de metilprednisolona ou equivalente). Quando os sintomas melhorarem, deve ser iniciado tratamento com 1 a 2 mg/kg pc/dia de prednisona, ou equivalente. Se os sintomas melhorarem para ≤ Grau 1, os corticosteroides devem ser reduzidos ao

longo de ≥ 1 mês. O tratamento com atezolizumab pode ser retomado se o acontecimento melhorar para ≤ Grau 1 no prazo de 12 semanas, e os corticosteroides tiverem sido reduzidos a ≤ 10 mg de prednisona, ou equivalente, por dia. O tratamento com atezolizumab deve ser permanentemente descontinuado para diarreia ou colite de Grau 4 (risco de vida; indicada intervenção urgente). Deve ter-se em consideração a potencial complicação de perfuração gastrointestinal associada à colite.

Endocrinopatias imunomediadas

Foram observados hipotiroidismo, hipertiroidismo, insuficiência suprarrenal, hipofisite e diabetes *mellitus* tipo 1, incluindo cetoacidose diabética, em ensaios clínicos com atezolizumab (ver secção 4.8).

Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas de endocrinopatias. A função tiroideia deve ser monitorizada antes e periodicamente durante o tratamento com atezolizumab. Deve ser considerado um controlo apropriado de doentes com testes de função tiroideia alterados na *baseline*.

Doentes assintomáticos com testes de função tiroideia alterados podem receber tratamento com atezolizumab. Para hipotiroidismo sintomático, o tratamento com atezolizumab deve ser suspenso e iniciada terapêutica de substituição da hormona tiroideia conforme necessário. O hipotiroidismo isolado pode ser controlado com terapêutica de substituição e sem corticosteroides. Para hipertiroidismo sintomático, o tratamento com atezolizumab deve ser suspenso e iniciado um medicamento antitiroideu, conforme necessário. O tratamento com atezolizumab pode ser retomado quando os sintomas estiverem controlados e a função tiroideia estiver a recuperar.

Para insuficiência suprarrenal sintomática, o tratamento com atezolizumab deve ser suspenso e iniciado tratamento com corticosteroides por via intravenosa (1 a 2 mg/kg pc/dia de metilprednisolona ou equivalente). Quando os sintomas melhorarem, o tratamento deve ser continuado com 1 a 2 mg/kg pc/dia de prednisona, ou equivalente. Se os sintomas melhorarem para ≤ Grau 1, os corticosteroides devem ser reduzidos ao longo de ≥ 1 mês. O tratamento pode ser retomado quando o acontecimento melhorar para ≤ Grau 1 no prazo de 12 semanas e os corticosteroides tiverem sido reduzidos a ≤ 10 mg de prednisona, ou equivalente, por dia, e o doente estiver estável com a terapêutica de substituição (se requerida).

Para hipofisite de Grau 2 ou Grau 3, o tratamento com atezolizumab deve ser suspenso e iniciado tratamento com corticosteroides por via intravenosa (1 a 2 mg/kg pc/dia de metilprednisolona ou equivalente), e iniciada terapêutica de substituição hormonal conforme necessário. Quando os sintomas melhorarem, o tratamento deve ser continuado com 1 a 2 mg/kg pc/dia de prednisona, ou equivalente. Se os sintomas melhorarem para ≤ Grau 1, os corticosteroides devem ser reduzidos ao longo de ≥ 1 mês. O tratamento pode ser retomado se o acontecimento melhorar para ≤ Grau 1 no prazo de 12 semanas e os corticosteroides tiverem sido reduzidos a ≤ 10 mg de prednisona, ou equivalente, por dia, e o doente estiver estável com a terapêutica de substituição (se requerida). O tratamento com atezolizumab deve ser permanentemente descontinuado para hipofisite de Grau 4.

Deve ser iniciado tratamento com insulina para diabetes *mellitus* tipo 1. O tratamento com atezolizumab deve ser suspenso para hiperglicemias de ≥ Grau 3 (glucose em jejum > 250 mg/dL ou 13,9 mmol/L). O tratamento com atezolizumab pode ser retomado quando o controlo metabólico for alcançado com uma terapêutica de substituição de insulina.

Meningoencefalite imunomediada

Foi observada meningoencefalite em ensaios clínicos com atezolizumab (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas de meningite ou encefalite.

O tratamento com atezolizumab deve ser permanentemente descontinuado para qualquer grau de meningite ou encefalite. Deve ser iniciado tratamento com corticosteroides por via intravenosa (1 a 2 mg/kg pc/dia de metilprednisolona ou equivalente). Quando os sintomas melhorarem, o tratamento deve ser continuado com 1 a 2 mg/kg pc/dia de prednisona, ou equivalente.

Neuropatias imunomediadas

Foram observadas síndrome miasténica/miastenia *gravis* ou síndrome de Guillain-Barré, que podem colocar a vida em risco, e paresia facial em doentes a receber tratamento com atezolizumab. Os doentes devem ser monitorizados quanto a sintomas de neuropatia motora e sensorial (ver também "Síndrome de sobreposição de miocardite-miosite-miastenia *gravis* imunomediada" nesta secção).

Foi observada mielite em ensaios clínicos com atezolizumab (ver secção 4.8). Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados quanto a sinais e sintomas sugestivos de mielite.

O tratamento com atezolizumab deve ser permanentemente descontinuado para qualquer grau de síndrome miasténica/miastenia *gravis* ou síndrome de Guillain-Barré. Deve ser considerado iniciar corticosteroides sistémicos (numa dose de 1 a 2 mg/kg pc/dia de prednisona, ou equivalente).

O tratamento com atezolizumab deve ser suspenso para paresia facial de Grau 1 ou 2, e deve ser considerado tratamento com corticosteroides sistémicos (1 a 2 mg/kg pc/dia de prednisona ou equivalente). O tratamento pode ser retomado apenas se o acontecimento se resolver totalmente. O tratamento com atezolizumab deve ser permanentemente descontinuado para paresia facial de Grau 3 ou Grau 4 ou qualquer outra neuropatia que não se resolva totalmente durante a suspensão de atezolizumab.

O tratamento com atezolizumab deve ser permanentemente descontinuado para mielite de Grau 2, 3 ou 4.

Pancreatite imunomediada

Foi observada pancreatite, incluindo elevações dos níveis séricos de amílase e lípase, em ensaios clínicos com atezolizumab (ver secção 4.8). Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados quanto a sinais e sintomas que sejam sugestivos de pancreatite aguda.

O tratamento com atezolizumab deve ser suspenso para elevações dos níveis séricos de amílase ou lípase de Grau ≥ 3 (> 2 x LSN) ou pancreatite de Grau 2 ou 3, e deve ser iniciado tratamento com corticosteroides por via intravenosa (1 a 2 mg/kg pc/dia de metilprednisolona ou equivalente). Quando os sintomas melhorarem, o tratamento deve ser continuado com 1 a 2 mg/kg pc/dia de prednisona, ou equivalente. O tratamento com atezolizumab pode ser retomado quando os níveis séricos de amílase e lípase melhorarem para ≤ Grau 1 no prazo de 12 semanas, ou os sintomas de pancreatite tiverem acabado, e os corticosteroides tiverem sido reduzidos a ≤ 10 mg de prednisona, ou equivalente, por dia. O tratamento com atezolizumab deve ser permanentemente descontinuado para pancreatite de Grau 4 ou qualquer grau de pancreatite recorrente.

Miocardite imunomediada

Foram observados casos de miocardite, incluindo casos fatais, em doentes tratados com atezolizumab (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas de miocardite (ver também "Síndrome de sobreposição de miocardite-miosite-miastenia *gravis* imunomediada" nesta secção).

Doentes com sintomas cardíacos ou cardiopulmonares devem ser avaliados quanto ao potencial diagnóstico de miocardite, para garantir o início das medidas apropriadas numa fase precoce. Em caso de suspeita de miocardite deve suspender-se o tratamento com atezolizumab, iniciar-se tratamento imediato com corticosteroides por via sistémica numa dose de 1 a 2 mg/kg pc/dia de prednisona ou equivalente e efetuar consulta imediata de cardiologia com investigação diagnóstica de acordo com as orientações clínicas atuais. Uma vez estabelecido o diagnóstico de miocardite, e perante uma miocardite de Grau ≥ 2, o tratamento com atezolizumab deve ser permanentemente descontinuado (ver secção 4.2).

Nefrite imunomediada

Foi observada nefrite em ensaios clínicos com atezolizumab (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados quanto a alterações na função renal.

O tratamento com atezolizumab deve ser suspenso perante nefrite de Grau 2, e o tratamento com corticosteroides sistémicos numa dose de 1 a 2 mg/kg pc/dia de prednisona ou equivalente deve ser iniciado. O tratamento com atezolizumab pode ser retomado se o acontecimento melhorar para ≤ Grau 1 dentro de 12 semanas e os corticosteroides tiverem sido reduzidos a ≤ 10 mg de prednisona ou equivalente, por dia. O tratamento com atezolizumab deve ser permanentemente descontinuado perante nefrite de Grau 3 ou 4.

Miosite imunomediada

Foram observados casos de miosite, incluindo casos fatais com atezolizumab (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas de miosite (ver também "Síndrome de sobreposição de miocardite-miosite-miastenia *gravis* imunomediada" nesta secção).

Caso um doente desenvolva sinais e sintomas de miosite, deve ser implementada uma monitorização cuidadosa, e o doente deve ser referenciado atempadamente para um especialista para avaliação e tratamento. O tratamento com atezolizumab deve ser suspenso para miosite de Grau 2 ou 3 e o tratamento com corticosteroides (1 a 2 mg/kg pc/dia de prednisona ou equivalente) deve ser iniciado. Se os sintomas melhorarem para ≤ Grau 1, reduzir os corticosteroides conforme indicado clinicamente. O tratamento com atezolizumab pode ser retomado se o acontecimento melhorar para ≤ Grau 1 dentro de 12 semanas, e os corticosteroides tiverem sido reduzidos a ≤ 10 mg de prednisona oral ou equivalente por dia. O tratamento com atezolizumab deve ser permanentemente descontinuado perante miosite de Grau 4 ou miosite recorrente de Grau 3, ou quando não for possível reduzir a dose de corticosteroide para o equivalente a ≤ 10 mg de prednisona por dia nas 12 semanas após o aparecimento.

Reações adversas cutâneas imunomediadas graves

Foram notificadas reações adversas cutâneas imunomediadas graves (SCARs), incluindo casos de síndrome de Stevens-Johnson (SJS) e de necrólise epidérmica tóxica (NET), em doentes a receber atezolizumab. Os doentes devem ser monitorizados para reações cutâneas graves suspeitas e devem ser excluídas outras causas. Em caso de suspeita de SCARs, os doentes devem ser referenciados para um especialista para diagnóstico e gestão complementares.

Com base na gravidade da reação adversa, o atezolizumab deve ser suspenso no caso de reações cutâneas de Grau 3 e deve ser iniciado tratamento com corticosteroides sistémicos numa dose de 1 a 2 mg/kg pc/dia de prednisona ou equivalente. O tratamento com atezolizumab pode ser retomado se o acontecimento melhorar para ≤ Grau 1 dentro de 12 semanas, e os corticosteroides tiverem sido reduzidos para ≤ 10 mg de prednisona, ou equivalente, por dia. O tratamento com atezolizumab deve ser permanentemente descontinuado no caso de reações cutâneas de Grau 4, e devem ser administrados corticosteroides.

O atezolizumab deve ser suspenso nos doentes com suspeita de SJS ou de NET. Para a SJS ou NET confirmada, o atezolizumab deve ser descontinuado permanentemente.

Deve ter-se precaução quando se considera a utilização de atezolizumab num doente que teve anteriormente uma reação adversa cutânea grave ou potencialmente fatal num tratamento anterior com outros fármacos anticancerígenos imunoestimuladores.

Afeções pericárdicas imunomediadas

Têm sido observadas afeções pericárdicas com atezolizumab, incluindo pericardite, derrame pericárdico e tamponamento cardíaco, algumas das quais com consequências fatais (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas clínicos de afeções pericárdicas.

Em caso de suspeita de pericardite de Grau 1, o tratamento com atezolizumab deve ser interrompido e deve ser imediatamente iniciada uma avaliação cardiológica para diagnóstico de acordo com as orientações clínicas atuais. Em caso de suspeita de afeções pericárdicas de Grau ≥ 2, o tratamento com atezolizumab deve ser suspenso, deve ser imediatamente instituído o tratamento com corticosteroides sistémicos numa dose de 1 a 2 mg/kg pc/dia de prednisona ou equivalente e deve ser imediatamente iniciada uma avaliação cardiológica para diagnóstico de acordo com as orientações clínicas atuais. Uma vez estabelecido o diagnóstico de um acontecimento de afeção pericárdica, o tratamento com atezolizumab tem que ser permanentemente interrompido para afeções pericárdicas de grau ≥ 2 (ver seção 4.2).

Linfohistiocitose hemofagocítica

Foi notificada linfohistiocitose hemofagocítica (LHF), incluindo casos fatais, em doentes tratados com atezolizumab (ver secção 4.8). A LHF deve ser considerada quando a apresentação da síndrome de libertação de citocinas é atípica ou prolongada. Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas clínicos de LHF. Em caso de suspeita de LHF, atezolizumab deve ser permanentemente descontinuado e os doentes devem ser referenciados para um especialista para diagnóstico e tratamento adicionais.

Síndrome de sobreposição de miocardite-miosite-miastenia gravis imunomediada

No contexto pós-comercialização e em ensaios clínicos com atezolizumab, foram observados casos de síndrome de sobreposição de miocardite-miosite-miastenia *gravis* (manifestada como uma sobreposição de duas ou das três condições referidas), alguns com desfecho fatal. É essencial uma identificação atempada e um tratamento agressivo para reduzir a morbilidade associada e o risco de mortalidade.

É importante reconhecer a sobreposição de sintomas, que pode complicar o diagnóstico e o tratamento e representar um maior risco de mortalidade. Os doentes que apresentem sinais ou sintomas de uma condição devem também ser monitorizados quanto às outras duas condições e ser tratados conforme clinicamente indicado. Consulte a secção 4.2, Tabela 2, para obter orientações sobre a alteração das doses recomendadas para as condições individuais (miocardite, miosite, miastenia *gravis*) e cumpra as recomendações mais rigorosas.

Outras reações adversas imunomediadas

Tendo em conta o mecanismo de ação do atezolizumab, podem ocorrer outras potenciais reações adversas imunomediadas, incluindo cistite não infeciosa, uveíte e anemia hemolítica autoimune.

Avaliar todas as suspeitas de reações adversas imunomediadas para excluir outras causas. Os doentes devem ser monitorizados relativamente a sinais e sintomas de reações adversas imunomediadas e, com base na gravidade da reação, tratados com modificações do tratamento e corticosteroides, conforme clinicamente indicado (ver secção 4.2 e secção 4.8).

Reações relacionadas com a perfusão

Foram observadas reações relacionadas com a perfusão com atezolizumab, incluindo anafilaxia (ver secção 4.8). A taxa de perfusão deve ser reduzida, ou o tratamento deve ser interrompido, em doentes com reações relacionadas com a perfusão de Grau 1 ou 2. Atezolizumab deve ser permanentemente descontinuado em doentes com reações relacionadas com a perfusão de Grau 3 ou 4. Doentes com reações relacionadas com a perfusão de Grau 1 ou 2 podem continuar a receber tratamento com atezolizumab com monitorização apertada; pode ser considerada pré-medicação com antipiréticos e anti-histamínicos.

Precauções específicas da doença

Utilização de atezolizumab em combinação com bevacizumab, paclitaxel e carboplatina no cancro do CPNPC não escamoso metastático

Os médicos devem considerar cuidadosamente os riscos combinados de um esquema de quatro fármacos com atezolizumab, bevacizumab, paclitaxel e carboplatina antes de iniciar o tratamento (ver secção 4.8).

Utilização de atezolizumab em combinação com nab-paclitaxel no TNBC metastático

A neutropenia e neuropatias periféricas que ocorrem durante o tratamento com atezolizumab e nab-paclitaxel podem ser reversíveis com interrupções de nab-paclitaxel. Os médicos devem consultar o resumo das características do medicamento (RCM) de nab-paclitaxel para precauções e contraindicações específicas deste medicamento.

Utilização de atezolizumab em doentes com CU sem tratamento prévio que não são considerados elegíveis para tratamento com cisplatina

A condição de base e as características de prognóstico da doença na população da Coorte 1 do estudo IMvigor210 foram, em geral, comparáveis aos doentes que na prática clínica não são considerados elegíveis para tratamento com cisplatina, mas seriam elegíveis para quimioterapia baseada em carboplatina em associação. Não há dados suficientes para o subgrupo de doentes que seria inapto (*unfit*) para qualquer quimioterapia, como tal, atezolizumab deve ser utilizado com precaução nestes doentes, após avaliação cuidadosa do potencial balanço de benefícios e riscos para cada doente individualmente.

Utilização de atezolizumab em combinação com bevacizumab, paclitaxel e carboplatina

Os doentes com CPNPC com infiltração tumoral evidente nos grandes vasos torácicos, ou com cavitação evidente das lesões pulmonares, conforme observado por imagiologia, foram excluídos do ensaio clínico principal IMpower150 após a ocorrência de vários casos de hemorragia pulmonar fatal, um fator de risco conhecido do tratamento com bevacizumab.

Na ausência de dados, atezolizumab deve ser utilizado com precaução nestas populações, após avaliação cuidadosa do balanço de benefícios e riscos para o doente.

Utilização de atezolizumab em combinação com bevacizumab, paclitaxel e carboplatina em doentes EGFR+ com CPNPC que progrediram com erlotinib+bevacizumab

No estudo IMpower150, não existem dados sobre a eficácia de atezolizumab em combinação com bevacizumab, paclitaxel e carboplatina em doentes EGFR+ que progrediram anteriormente com erlotinib+bevacizumab.

Utilização de atezolizumab em combinação com bevacizumab no CHC

Os dados de doentes com CHC com doença hepática Child-Pugh B tratados com atezolizumab em combinação com bevacizumab são muito limitados e atualmente não existem dados disponíveis em doentes com CHC com doença hepática Child-Pugh C.

Os doentes tratados com bevacizumab apresentam um risco aumentado de hemorragia e foram notificados casos de hemorragia gastrointestinal grave, incluindo acontecimentos fatais, em doentes com carcinoma CHC tratados com atezolizumab em associação com bevacizumab. Em doentes com CHC, o rastreio e o tratamento subsequente das varizes esofágicas devem ser realizados conforme a prática clínica antes do início do tratamento com a combinação de atezolizumab e bevacizumab. O bevacizumab deve ser descontinuado permanentemente em doentes que apresentem hemorragia de Grau 3 ou 4 com o tratamento em combinação. Consulte o Resumo das Características do Medicamento de bevacizumab.

Pode ocorrer *diabetes mellitus* durante o tratamento com atezolizumab em combinação com bevacizumab. Os médicos devem monitorizar os níveis de glicose no sangue antes e periodicamente durante o tratamento com atezolizumab em combinação com bevacizumab, conforme indicado clinicamente.

Utilização de atezolizumab em monoterapia para o tratamento de primeira linha do CPNPC metastático

Os médicos devem ter em consideração o aparecimento tardio do efeito de atezolizumab antes de iniciar o tratamento de primeira linha em monoterapia em doentes com CPNPC. Observou-se um número superior de mortes no período de 2,5 meses após a aleatorização seguido por um benefício na sobrevivência a longo prazo com atezolizumab em comparação com quimioterapia. Não foi possível identificar qualquer fator específico associado às mortes precoces (ver secção 5.1).

Doentes excluídos dos ensaios clínicos

Foram excluídos dos ensaios clínicos doentes com as seguintes condições: história de doença autoimune, história de pneumonite, metástases cerebrais ativas, PS ECOG ≥ 2 (exceto doentes com CPNPC avançado não elegíveis para terapêutica com base em platina), infeção por VIH, hepatite B ou hepatite C (para doentes sem CHC), doença cardiovascular significativa e doentes com funções hematológicas ou dos órgãos-alvo inadequadas. Foram excluídos dos ensaios clínicos doentes a quem foram administradas vacinas vivas atenuadas até 28 dias antes da entrada no estudo; agentes imunoestimulantes sistémicos até 4 semanas ou medicamentos imunossupressores sistémicos até 2 semanas antes da entrada no estudo; terapêutica oral ou IV com antibióticos até 2 semanas antes do início do tratamento em estudo.

Excipientes com efeito conhecido

Este medicamento contém polissorbato 20. Cada frasco para injetáveis de Tecentriq 840 mg concentrado para solução para perfusão contém 5,6 mg de polissorbato 20, que é equivalente a 0,4 mg/ml. Cada frasco para injetáveis de Tecentriq 1200 mg concentrado para solução para perfusão contém 8 mg de polissorbato 20, que é equivalente a 0,4 mg/ml. O polissorbato 20 pode causar reações alérgicas.

Cartão do doente

O prescritor deve discutir com o doente os riscos do tratamento com Tecentriq. Deve ser dado ao doente o cartão do doente e instrui-lo a trazer sempre o cartão.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos farmacocinéticos formais de interação com atezolizumab. Dado que atezolizumab é eliminado da circulação por catabolismo, não são esperadas quaisquer interações metabólicas entre fármacos.

O uso de corticosteroides sistémicos ou imunossupressores deve ser evitado antes de iniciar o tratamento com atezolizumab devido à sua potencial interferência com a atividade farmacodinâmica e eficácia de atezolizumab. No entanto, podem ser usados corticosteroides sistémicos ou outros imunossupressores para tratar reações adversas imunomediadas após início do tratamento com atezolizumab (ver secção 4.4).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contracetivos eficazes durante e por 5 meses após terminarem o tratamento com atezolizumab.

Gravidez

Não existem dados sobre a utilização de atezolizumab em mulheres grávidas. Não foram realizados estudos sobre o desenvolvimento e reprodução com atezolizumab. Estudos em animais demonstraram que o bloqueio da sinalização do PD-L1/PD-1 em modelos de gravidez de murino pode levar à rejeição imunomediada do desenvolvimento fetal resultando em morte fetal (ver secção 5.3). Com base no seu mecanismo de ação, estes resultados indicam um risco potencial do tratamento com atezolizumab durante a gravidez poder causar danos ao feto, incluindo aumento da taxa de aborto ou de nado-morto.

Sabe-se que as imunoglobulinas humanas G1 (IgG1) atravessam a barreira placentária e atezolizumab é uma IgG1; como tal, atezolizumab tem o potencial de ser transmitido da mãe para o feto em desenvolvimento.

Atezolizumab não deve ser utilizado durante a gravidez a não ser que a situação clínica da mulher requeira tratamento com atezolizumab.

Amamentação

Desconhece-se se atezolizumab é excretado no leite humano. Atezolizumab é um anticorpo monoclonal e é esperado que esteja presente no colostro e em níveis reduzidos posteriormente. Não pode ser excluído um risco para os recém-nascidos/lactentes. Deve ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação do tratamento com Tecentriq tendo em consideração o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Não estão disponíveis dados clínicos sobre os possíveis efeitos do atezolizumab na fertilidade. Não foram realizados estudos de toxicidade para o desenvolvimento e reprodução com o atezolizumab; contudo, com base num estudo de toxicidade de dose repetida à semana 26, atezolizumab teve um efeito nos ciclos menstruais com uma AUC estimada de aproximadamente 6 vezes a AUC em doentes

a receber a dose recomendada e foi reversível (ver secção 5.3). Não houve efeitos nos órgãos reprodutores masculinos.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Tecentriq sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Doentes que sintam fadiga devem ser aconselhados a não conduzir e utilizar máquinas até desaparecimento dos sintomas (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A segurança de atezolizumab em monoterapia é baseada nos dados agrupados de 5039 doentes com múltiplos tipos de tumor. As reações adversas mais frequentes (> 10%) foram fadiga (29,3%), diminuição do apetite (20,1%), erupção cutânea (19,7%), náuseas (18,8%), tosse (18,2%), diarreia (18,1%), pirexia (17,9%), dispneia (16,6%), artralgia (16,2%), prurido (13,3%), astenia (13%), dorsalgia (12,2%), vómitos (11,7%), infeção do trato urinário (11%) e cefaleia (10,2%).

A segurança de atezolizumab, administrado em combinação com outros medicamentos, foi avaliada em 4535 doentes com múltiplos tipos de tumor. As reações adversas mais frequentes (≥ 20%) foram anemia (36,8%), neutropenia (36,6%), náuseas (35,5%), fadiga (33,1%), alopecia (28,1%), erupção cutânea (27,8%), diarreia (27,6%), trombocitopenia (27,1%), obstipação (25,8%), diminuição do apetite (24,7%) e neuropatia periférica (24,4%).

Utilização de atezolizumab no CPNPC em contexto adjuvante

O perfil de segurança de atezolizumab no contexto adjuvante na população de doentes com cancro do pulmão de não-pequenas células (CPNPC) (IMpower010) foi geralmente consistente com o perfil de segurança global agrupado do tratamento em monoterapia em contexto avançado. Ainda assim, a incidência de reações adversas imunomediadas de atezolizumab no IMpower010 foi de 51,7%, em comparação com 38,4% na população agrupada do tratamento em monoterapia com doença avançada. Não foram identificadas novas reações adversas imunomediadas em contexto adjuvante.

Utilização de atezolizumab em combinação com bevacizumab, paclitaxel e carboplatina

No estudo de primeira linha em CPNPC (IMpower150), foi observada uma maior frequência global de acontecimentos adversos no esquema de quatro fármacos de atezolizumab, bevacizumab, paclitaxel e carboplatina em comparação com atezolizumab, paclitaxel e carboplatina, incluindo acontecimentos de Grau 3 e 4 (63,6% comparado a 57,5%), acontecimentos de Grau 5 (6,1% comparados a 2,5%), acontecimentos adversos de especial interesse para atezolizumab (52,4% comparado a 48,0%), assim como acontecimentos adversos que levaram à descontinuação de qualquer tratamento do estudo (33,8 % em comparação com 13,3%). Náuseas, diarreia, estomatite, fadiga, pirexia, inflamação da mucosa, diminuição do apetite, diminuição do peso, hipertensão e proteinúria tiveram uma notificação superior (diferença ≥5%) nos doentes tratados com atezolizumab em combinação com bevacizumab, paclitaxel e carboplatina. Outros acontecimentos adversos clinicamente significativos observados com maior frequência no braço de atezolizumab, bevacizumab, paclitaxel e carboplatina foram epistaxis, hemoptise, acidente vascular cerebral, incluindo acontecimentos fatais.

São fornecidos mais detalhes sobre reações adversas graves na secção 4.4.

Lista tabelar de reações adversas

As reações adversas (RAs) são apresentadas por classes de sistemas de órgãos (*system organ class*, SOC) e por categorias de frequência da base de dados MedDRA na Tabela 3 para atezolizumab administrado em monoterapia ou em terapêutica combinada. As reações adversas que se sabe ocorrerem com o atezolizumab ou com quimioterapias administradas isoladamente podem ocorrer durante o tratamento com estes medicamentos em associação, mesmo que estas reações não tenham sido notificadas em ensaios clínicos com terapêutica combinada. Foram usadas as seguintes categorias de frequência: muito frequentes (≥ 1/10); frequentes (≥ 1/100 a < 1/10); pouco frequentes (≥ 1/1000 a < 1/100); raras (≥ 1/10 000 a < 1/1000); muito raras (< 1/10 000), desconhecida (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 3: Resumo de reações adversas que ocorreram em doentes tratados com atezolizumab

Atezolizumab em monoterapia		**Atezolizumab em terapêutica combinada**
Infeções e infestações		
Muito frequentes	infeções do trato urinário[a]	infeção pulmonar[b]
Frequentes		sépsis[aj]
Raras	infeção por citomegalovírus	infeção por citomegalovírus
Doenças do sangue e do sistema linfático		
Muito frequentes	anemia[aw]	anemia[aw], trombocitopenia[d], neutropenia[e], leucopenia[f]
Frequentes	trombocitopenia[d], neutropenia[e]	linfopenia[g]
Raras	linfohistiocitose hemofagocítica,	linfohistiocitose hemofagocítica, anemia

Atezolizumab em monoterapia		Atezolizumab em terapêutica combinada
	anemia hemolítica autoimune[av]	hemolítica autoimune[av]
Doenças do sistema imunitário		
Frequentes	reação relacionada com a perfusão[h]	reação relacionada com a perfusão[h]
Raras	sarcoidose[ar]	
Doenças endócrinas		
Muito frequentes		hipotiroidismo[i]
Frequentes	hipotiroidismo[i], hipertiroidismo[j]	hipertiroidismo[j]
Pouco frequentes	diabetes mellitus[k], insuficiência suprarrenal[l], hipofisite[m]	hipofisite[m]
Doenças do metabolismo e da nutrição		
Muito frequentes	diminuição do apetite	diminuição do apetite
Frequentes	hipocaliemia[ae], hiponatremia[af], hiperglicemia, hipoalbuminemia, hipofosfatemia, hipocalcemia	hipocaliemia[ae], hiponatremia[af], hipomagnesemia[n], hipoalbuminemia, hipofosfatemia, hipocalcemia
Doenças do sistema nervoso		
Muito frequentes	cefaleia	neuropatia periférica[o], cefaleia
Frequentes	neuropatia periférica[o]	síncope, tonturas
Pouco frequentes	síndrome de Guillain-Barré[p], meningoencefalite[q]	
Raras	síndrome miasténica[r], paresia facial, mielite	paresia facial
Afeções oculares		
Pouco frequentes	uveíte[as]	
Raras		uveíte[as]
Doenças cardíacas		
Frequentes	afeções pericárdicas[ao]	
Pouco frequentes		afeções pericárdicas[ao]
Raras	miocardite[s]	
Vasculopatias		
Muito frequentes		hipertensão[ai]
Frequentes	hipotensão	

Atezolizumab em monoterapia		Atezolizumab em terapêutica combinada
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		
Muito frequentes	dispneia, tosse	dispneia, tosse, nasofaringite[am]
Frequentes	pneumonite[t], hipoxia[ag], nasofaringite[am]	disfonia
Doenças gastrointestinais		
Muito frequentes	náuseas, vómitos, diarreia[u]	náuseas, vómitos, diarreia[u], obstipação
Frequentes	colite[v], dor abdominal, disfagia, dor orofaríngea[w], xerostomia	estomatite, disgeusia, colite[v]
Pouco frequentes	pancreatite[x]	
Raros	doença celíaca	doença celíaca
Afeções hepatobiliares		
Frequentes	AST aumentada, ALT aumentada, hepatite[y]	AST aumentada, ALT aumentada
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		
Muito frequentes	erupção cutânea[z], prurido	erupção cutânea[z], prurido, alopecia[ah]
Frequentes	pele seca[ap]	
Pouco frequentes	reações adversas cutâneas graves[ak], psoríase[an], afeções do tipo líquen[aq]	reações adversas cutâneas graves[ak], psoríase[an]
Raras	penfigoide	penfigoide, afeções do tipo líquen[aq]
Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos		
Muito frequentes	artralgia, dorsalgia	artralgia, dor musculosquelética[aa], dorsalgia
Frequentes	dor musculosquelética[aa], artrite[at]	artrite[at]
Pouco frequentes	miosite[ab], tenossinovite[au]	tenossinovite[au]
Doenças renais e urinárias		
Frequentes	creatinemia aumentada[c]	proteinuria[ac] , creatinemia aumentada[c]
Pouco frequentes	nefrite[ad]	
Desconhecida	cistite não infeciosa[al]	
Perturbações gerais e alterações no local de administração		
Muito frequentes	pirexia, fadiga, astenia	pirexia, fadiga, astenia, edema periférico
Frequentes	estado gripal, arrepios	
Exames complementares de diagnóstico		
Frequentes	gama-glutamiltransferase aumentada	fosfatase alcalina no sangue aumentada, gama-glutamiltransferase aumentada

Atezolizumab em monoterapia		Atezolizumab em terapêutica combinada
Pouco frequentes	creatina fosfoquinase no sangue aumentada	

[a] Inclui casos de infeção do trato urinário, cistite, pielonefrite, infeção do trato urinário por escherichia, infeção bacteriana do trato urinário, infeção renal, pielonefrite aguda, pielonefrite crónica, pielite, abcesso renal, infeção do trato urinário estreptocócica, uretrite, infeção fúngica do trato urinário, infeção do trato urinário por pseudomonas.
[b] Inclui casos de pneumonia, bronquite, infeção do trato respiratório inferior, derrame pleural infecioso, traqueobronquite, pneumonia atípica, abcesso pulmonar, exacerbação infeciosa da doença obstrutiva crónica das vias aéreas, pneumonia paraneoplásica, piopneumotórax, infeção pleural, pneumonia pós-procedimento.
[c] Inclui casos de creatininemia aumentada, hipercreatininemia.
[d] Inclui casos de trombocitopenia imunitária (notificados em estudos externos ao conjunto de dados agrupados), trombocitopenia, contagem de plaquetas diminuída.
[e] Inclui casos de neutropenia, contagem de neutrófilos diminuída, neutropenia febril, sépsis neutropénica e granulocitopenia.
[f] Inclui casos de diminuição da contagem de glóbulos brancos, leucopenia.
[g] Inclui casos de linfopenia, número de linfócitos diminuído.
[h] Inclui casos de reações relacionadas com a perfusão, síndrome de libertação de citocinas, hipersensibilidade, anafilaxia.
[i] Inclui casos de anticorpos antitiroideus positivos, hipotiroidismo autoimune, tiroidite autoimune, diminuição da hormona estimulante da tiroide no sangue, aumento da hormona estimulante da tiroide no sangue, síndrome de doença eutiroide, bócio, hipotiroidismo, hipotiroidismo imunitário, tiroidite imunomediada, mixedema, hipotiroidismo primário, doença da tiroide, diminuição das hormonas da tiroide, testes de função tiroideia alterados, tiroidite, tiroidite aguda, tiroxina diminuída, tiroxina livre diminuída, tiroxina livre aumentada, tiroxina aumentada, tri-iodotironina diminuída, tri-iodotironina aumentada, tri-iodotironina livre alterada, tri-iodotironina livre diminuída, tri-iodotironina livre aumentada, tiroidite silenciosa.
[j] Inclui casos de hipertiroidismo, doença de Basedow, oftalmopatia endócrina e exoftalmia.
[k] Inclui casos de diabetes *mellitus*, diabetes *mellitus* tipo 1, cetoacidose diabética, cetoacidose.
[l] Inclui casos de insuficiência suprarrenal, diminuição da corticotropina no sangue, deficiência glucocorticoide, insuficiência suprarrenal primária, insuficiência adrenocortical secundária.
[m] Inclui casos de hipofisite, hipopituitarismo, insuficiência adrenocortical secundária, perturbação da regulação da temperatura.
[n] Inclui casos de hipomagnesemia e magnésio no sangue diminuído.
[o] Inclui casos de neuropatia periférica, neuropatia autoimune, neuropatia periférica sensitiva, polineuropatia, *herpes zoster*, neuropatia periférica motora, amiotrofia nevrálgica, neuropatia sensoriomotora periférica, neuropatia tóxica, neuropatia axonal, plexopatia lombo-sagrada, artropatia neuropática, infeção de nervo periférico, neurite, neuropatia imunomediada.
[p] Inclui casos de síndrome de Guillain-Barré, paralisia flácida ascendente, polineuropatia desmielinizante.
[q] Inclui casos de encefalite, encefalite autoimune, meningite, meningite asséptica, fotofobia.
[r] Inclui casos de miastenia gravis.
[s] Inclui casos de miocardite, miocardite autoimune e miocardite imunomediada.
[t] Inclui casos de pneumonite, infiltração pulmonar, bronquiolite, doença pulmonar imunomediada, pneumonite imunomediada, doença pulmonar intersticial, alveolite, opacidade pulmonar, fibrose pulmonar, toxicidade pulmonar, pneumonite rádica.
[u] Inclui casos de diarreia, defecação frequente, defecação imperiosa, hipermotilidade gastrointestinal.
[v] Inclui casos de colite, colite autoimune, colite isquémica, colite microscópica, colite ulcerosa, colite diverticular, colite eosinofílica, enterocolite imunomediada.
[w] Inclui casos de dor orofaríngea, desconforto orofaríngeo, irritação da garganta.
[x] Inclui casos de pancreatite autoimune, pancreatite, pancreatite aguda, elevação da lípase, elevação da amílase.
[y] Inclui casos de ascite, hepatite autoimune, citólise hepática, hepatite, hepatite aguda, hepatite tóxica, hepatotoxicidade, hepatite imunomediada, afeção hepática, lesão hepática induzida por fármacos, insuficiência hepática, esteatose hepática, lesão hepática, dano hepático, hemorragia de varizes esofágicas, varizes esofágicas, peritonite bacteriana espontânea.
[z] Inclui casos de acne, vesículas, dermatite, dermatite acneiforme, dermatite alérgica, erupção medicamentosa, eczema, eczema impetiginado, eritema, eritema da pálpebra, erupção cutânea da pálpebra, erupção fixa, foliculite, furúnculo, dermatite da mão, dermatite imunomediada, vesícula labial, vesicula oral sanguinolenta, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, penfigoide, erupção cutânea, erupção cutânea eritematosa, erupção cutânea maculosa, erupção cutânea maculo-papulosa, erupção cutânea morbiliforme, erupção cutânea papulosa, erupção papuloescamosa, erupção cutânea pruriginosa, erupção cutânea pustulosa, erupção cutânea vesicular,

dermatite escrotal, dermatite seborreica, esfoliação cutânea, toxicidade cutânea, úlcera cutânea, erupção cutânea no local do acesso vascular.
[aa] Inclui casos de dor musculosquelética, mialgia, dor óssea.
[ab] Inclui casos de miosite, rabdomiólise, polimialgia reumática, dermatomiosite, abcesso muscular, presença de mioglobina na urina, miopatia, polimiosite.
[ac] Inclui casos de proteinúria, presença de proteínas na urina, hemoglobinúria, anormalidade da urina, síndrome nefrótica, albuminúria.
[ad] Inclui casos de nefrite, nefrite autoimune, nefrite de púrpura de Henoch-Schonlein, glomerulonefrite paraneoplásica, nefrite tubulointersticial.
[ae] Inclui casos de hipocalemia, diminuição de potássio no sangue.
[af] Inclui casos de hiponatremia, diminuição de sódio no sangue.
[ag] Inclui casos de hipoxia, diminuição da saturação de oxigénio, diminuição da pO2.
[ah] Inclui casos de alopecia, madarose, alopecia areata, alopecia total, hipotricose.
[ai] Inclui casos de hipertensão, pressão arterial aumentada, crise hipertensiva, pressão arterial sistólica aumentada, hipertensão diastólica, pressão arterial controlada inadequadamente, retinopatia hipertensiva, nefropatia hipertensiva, hipertensão essencial, hipertensão ortostática.
[aj] Inclui casos de sépsis, choque séptico, urosépsis, sépsis neutropénica, sépsis pulmonar, sépsis bacteriana, sépsis por klebsiella, sépsis abdominal, sépsis por cândida, sépsis por escherichia, sépsis por pseudomona, sépsis estafilocócica.
[ak] Inclui casos de dermatite bolhosa, erupção cutânea esfoliativa, eritema multiforme, dermatite esfoliativa, dermatite esfoliativa generalizada, erupção cutânea tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos, necrólise epidérmica tóxica, vasculite cutânea.
[al] Inclui casos de cistite não infeciosa e cistite imunomediada.
[am] Inclui casos de nasofaringite, congestão nasal e rinorreia.
[an] Inclui casos de psoríase, dermatite psoriasiforme.
[ao] Inclui casos de pericardite, derrame pericárdico, tamponamento cardíaco e pericardite constritiva.
[ap] Inclui casos de pele seca, xerose.
[aq] Inclui casos de queratose liquenoide, líquen escleroso e líquen plano.
[ar] Inclui casos de sarcoidose, sarcoidose pulmonar e sarcoidose de nódulo linfático.
[as] Inclui casos de uveíte, iridociclite e irite.
[at] Inclui casos de artrite, tumefação articular, osteoartrite, artrite reumatoide, poliartrite, osteoartrite vertebral, artrite autoimune, artrite imunomediada, espondilite, derrame articular, artropatia, oligoartrite, doença reumática.
[au] Inclui casos de tendinite, dor de tendão, tenossinovite e sinovite.
[av] Inclui casos de anemia hemolítica autoimune, anemia hemolítica.
[aw] Inclui casos de anemia, concentração de hemoglobina diminuída e número de eritrócitos diminuído.

Descrição de reações adversas selecionadas

Os dados abaixo refletem a informação sobre reações adversas significativas de atezolizumab em monoterapia em ensaios clínicos (ver secção 5.1). Os detalhes das reações adversas significativas de atezolizumab quando administrado em associação são apresentados se forem observadas diferenças clinicamente relevantes em comparação com atezolizumab em monoterapia. As normas orientadoras de monitorização destas reações adversas estão descritas nas secções 4.2 e 4.4.

Pneumonite imunomediada

Ocorreu pneumonite em 3,0% (151/5039) dos doentes tratados com atezolizumab em monoterapia. Destes, três tiveram acontecimentos fatais. A mediana de tempo para o aparecimento foi de 3,7 meses (intervalo: 3 dias a 29,8 meses). A mediana de duração foi de 1,7 (intervalo: 0 dias a 27,8+ meses; + indica um valor censurado). A pneumonite levou à descontinuação de atezolizumab em 41 (0,8%) doentes. Ocorreu pneumonite que exigiu o uso de corticosteroides em 1,8% (92/5039) dos doentes tratados com atezolizumab em monoterapia.

Hepatite imunomediada

Ocorreu hepatite em 1,7% (88/5039) dos doentes tratados com atezolizumab em monoterapia. Dos 88 doentes, três sofreram um acontecimento fatal. A mediana de tempo para o aparecimento foi de 1,4 meses (intervalo: 0 dias a 26,3 meses). A mediana de duração foi de 1 mês (intervalo: 0 dias a 52,1+ meses; + indica um valor censurado). A hepatite levou à descontinuação de atezolizumab em 46

(0,9%) doentes. Ocorreu hepatite que exigiu o uso de corticosteroides em 2,6% (130/5039) dos doentes tratados com atezolizumab em monoterapia.

Colite imunomediada

Ocorreu colite em 1,2% (62/5039) dos doentes tratados com atezolizumab em monoterapia. A mediana de tempo para o aparecimento foi de 4,5 meses (intervalo: 15 dias a 36,4 meses). A mediana de duração foi de 1,4 meses (intervalo: 3 dias a 50,2+ meses; + indica um valor censurado). A colite levou à descontinuação de atezolizumab em 24 (0,5%) doentes. Ocorreu colite que exigiu o uso de corticosteroides em 0,6% (30/5039) dos doentes tratados com atezolizumab em monoterapia.

Endocrinopatias imunomediadas

Doenças da tiroide

Ocorreu hipotiroidismo em 8,5% (427/5039) dos doentes tratados com atezolizumab em monoterapia. A mediana de tempo para o aparecimento foi de 4,2 meses (intervalo: 0 dias a 38,5 meses). Ocorreu hipotiroidismo em 17,4% (86/495) dos doentes tratados com atezolizumab em monoterapia em contexto adjuvante no CPNPC. A mediana de tempo para o aparecimento foi de 4,0 meses (intervalo: 22 dias a 11,8 meses).

Ocorreu hipertiroidismo em 2,4% (121/5039) dos doentes tratados com atezolizumab em monoterapia. A mediana de tempo para o aparecimento foi de 2,7 meses (intervalo: 0 dias a 24,3 meses). Ocorreu hipertiroidismo em 6,5% (32/495) dos doentes tratados com atezolizumab em monoterapia em contexto adjuvante no CPNPC. A mediana de tempo para o aparecimento foi de 2,8 meses (intervalo: 1 dia a 9,9 meses).

Insuficiência suprarrenal

Ocorreu insuficiência suprarrenal em 0,5% (25/5039) dos doentes tratados com atezolizumab em monoterapia. A mediana de tempo para o aparecimento foi de 6,2 meses (intervalo: 3 dias a 21,4 meses). A insuficiência suprarrenal levou à descontinuação de atezolizumab em 5 (0,1%) doentes. Ocorreu insuficiência suprarrenal que exigiu o uso de corticosteroides em 0,4% (20/5039) dos doentes tratados com atezolizumab em monoterapia.

Hipofisite

Ocorreu hipofisite em 0,2% (9/5039) dos doentes tratados com atezolizumab em monoterapia. A mediana do tempo para o aparecimento foi 5,3 meses (intervalo: 21 dias a 13,7 meses). Seis (0,1%) doentes necessitaram da utilização de corticosteroides e o tratamento com atezolizumab foi descontinuado em 1 (< 0,1%) doente.

Ocorreu hipofisite em 1,4% (15/1093) dos doentes tratados com atezolizumab em combinação com paclitaxel seguido de atezolizumab, doxorrubicina ou epirrubicina em dose densa e ciclofosfamida. A mediana do tempo para o aparecimento foi de 3,8 meses (intervalo: 2,4 a 10,7 meses). Onze doentes (1,0%) necessitaram da utilização de corticosteroides. O tratamento com atezolizumab foi descontinuado em 7 (0,6%) doentes.

A hipofisite ocorreu em 0,8% (3/393) dos doentes tratados com atezolizumab com bevacizumab, paclitaxel e carboplatina. A mediana do tempo para o aparecimento foi de 7,7 meses (intervalo: 5,0 a 8,8 meses). Dois doentes necessitaram do uso de corticosteroides.

A hipofisite ocorreu em 0,4% (2/473) dos doentes tratados com atezolizumab em combinação com nab-paclitaxel e carboplatina. A mediana de tempo para o aparecimento foi de 5,2 meses (intervalo: 5,1 a 5,3 meses). Ambos os doentes necessitaram do uso de corticosteroides.

Diabetes mellitus

Ocorreu diabetes mellitus em 0,6% (30/5039) dos doentes tratados com atezolizumab em monoterapia. A mediana do tempo para o aparecimento foi de 5,5 meses (intervalo: 3 dias a 29,0 meses). A diabetes mellitus levou à descontinuação de atezolizumab em < 0,1% (3/5039) doentes. Quatro (< 0,1%) doentes necessitaram de corticosteroides.

Ocorreu diabetes mellitus em 2,0% (10/493) dos doentes com CHC tratados com atezolizumab em combinação com bevacizumab. A mediana do tempo para o aparecimento foi de 4,4 meses (intervalo: 1,2 meses a 8,3 meses). Nenhum acontecimento de diabetes mellitus levou à descontinuação do atezolizumab.

Meningoencefalite imunomediada

Ocorreu meningoencefalite em 0,4% (22/5039) dos doentes tratados com atezolizumab em monoterapia. A mediana do tempo para o aparecimento foi 15 dias (intervalo: 0 dias a 12,5 meses). A mediana da duração foi de 24 dias (intervalo: 6 dias a 14,5+ meses; + indica um valor censurado).

Ocorreu meningoencefalite que exigiu o uso de corticosteroides em 0,2% (12/5039) dos doentes tratados com atezolizumab, e oito doentes (0,2%) descontinuaram atezolizumab.

Neuropatias imunomediadas

Síndrome de Guillain-Barré e polineuropatia desmielinizante

Ocorreram síndrome de Guillain-Barré e polineuropatia desmielinizante em 0,1% (6/5039) dos doentes tratados com atezolizumab em monoterapia. A mediana de tempo para o aparecimento foi de 4,1 meses (intervalo: 18 dias a 8,1 meses). A mediana de duração foi 8,0 meses (variou de 18 dias a 24,5+ meses; + indica um valor censurado). A síndrome de Guillain-Barré levou à descontinuação de atezolizumab em 1 (< 0,1%) doente. Ocorreu síndrome de Guillain-Barré que exigiu o uso de corticosteroides em < 0,1% (3/5039) dos doentes tratados com atezolizumab em monoterapia.

Paresia facial imunomediada

Ocorreu paresia facial em < 0,1% (1/5039) dos doentes que receberam atezolizumab em monoterapia. O tempo para o aparecimento foi de 29 dias. A duração foi de 1,1 meses. O acontecimento não exigiu a utilização de corticosteroides e não conduziu à descontinuação do atezolizumab.

Mielite imunomediada

Ocorreu mielite em < 0,1% (1/5039) dos doentes que receberam atezolizumab em monoterapia. O tempo para o aparecimento foi de 3 dias. O acontecimento exigiu a utilização de corticosteroides, mas não conduziu à descontinuação do atezolizumab.

Síndrome miasténica

Ocorreu miastenia gravis em < 0,1% (2/5039) dos doentes tratados (incluindo 1 caso fatal) com atezolizumab em monoterapia. A mediana do tempo para o aparecimento foi de 2,6 meses (intervalo: 1,2 meses a 4 meses).

Pancreatite imunomediada

Ocorreu pancreatite, incluindo amílase aumentada e lípase aumentada, em 0,8% (40/5039) dos doentes tratados com atezolizumab em monoterapia. A mediana de tempo para o aparecimento foi 5 meses (intervalo: 0 dias a 24,8 meses). A mediana de duração foi 24 dias (intervalo: 3 dias a 40,4+ meses; + indica um valor censurado). A pancreatite levou à descontinuação do atezolizumab em 3 (< 0,1%) doentes. Ocorreu pancreatite que exigiu o uso de corticosteroides em 0,2% (8/5039) dos doentes tratados com atezolizumab em monoterapia.

Miocardite imunomediada

Ocorreu miocardite em < 0,1% (5/5039) dos doentes tratados com atezolizumab em monoterapia. Dos 5 doentes, um doente teve um acontecimento fatal em contexto de tratamento adjuvante do CPNPC. A mediana do tempo para o aparecimento foi de 3,7 meses (intervalo: 1,5 a 4,9 meses). A mediana da duração foi 14 dias (intervalo: 12 dias a 2,8 meses). A miocardite levou à descontinuação do atezolizumab em 3 (< 0,1%) doentes. Três (< 0,1%) doentes necessitaram do uso de corticosteroides.

Nefrite imunomediada

Ocorreu nefrite em 0,2% (11/5039) dos doentes tratados com atezolizumab. A mediana do tempo para o aparecimento foi de 5,1 meses (intervalo: 3 dias a 17,5 meses). A nefrite levou à descontinuação do atezolizumab em 5 (≤ 0,1%) doentes. Cinco (0,1%) doentes necessitaram do uso de corticosteroides.

Miosite imunomediada

Ocorreu miosite em 0,6% (32/5039) dos doentes tratados com atezolizumab em monoterapia. A mediana do tempo para o aparecimento foi de 3,5 meses (intervalo: 12 dias a 11,5 meses). A mediana de duração foi 3,2 meses (intervalo: 9 dias a 51,1+ meses; + indica um valor censurado). A miosite levou à descontinuação de atezolizumab em 6 (0,1%) doentes. Dez (0,2%) doentes necessitaram de corticosteroides.

Reações adversas cutâneas graves imunomediadas

Ocorreram reações adversas cutâneas graves (SCAR) em 0,6% (30/5039) dos doentes tratados com atezolizumab em monoterapia. Dos 30 doentes, 1 experienciou um acontecimento fatal. A mediana do tempo para o aparecimento foi de 4,8 meses (intervalo: 3 dias a 15,5 meses). A mediana da duração foi 2,4 meses (intervalo: 1 dia a 37,5+ meses; + indica um valor censurado). As SCARs levaram à descontinuação do atezolizumab em 3 (< 0,1%) doentes. As SCARs que exigiram o uso de corticosteroides sistémicos ocorreram em 0,2% (9/5039) dos doentes tratados com atezolizumab em monoterapia.

Afeções pericárdicas imunomediadas

Ocorreram afeções pericárdicas em 1% (49/5039) dos doentes que receberam atezolizumab em monoterapia. A mediana do tempo até ao início foi 1,4 meses (intervalo: 6 dias a 17,5 meses). A mediana da duração foi 2,5 meses (intervalo: 0 a 51,5+ meses; + indica um valor censurado). As afeções pericárdicas levaram à descontinuação de Tecentriq em 3 (< 0,1%) doentes. As afeções pericárdicas que exigiram o uso de corticosteroides ocorreram em 0,2% (7/5039) dos doentes.

Efeitos de classe dos inibidores de checkpoints *imunológicos*

Durante o tratamento com outros inibidores de *checkpoints* imunológicos, foram notificados casos das seguintes reações adversas que também podem ocorrer durante o tratamento com atezolizumab: insuficiência pancreática exócrina.

Imunogenicidade

Nos vários estudos de fase II e III, 13,1% a 54,1% dos doentes desenvolveram anticorpos antifármaco (AAFs) emergentes do tratamento. Os doentes que desenvolveram AAFs emergentes do tratamento apresentaram tendencialmente características gerais de saúde e doença mais precárias na *baseline*. Esses desequilíbrios nas características de saúde e doença na *baseline* podem confundir a interpretação das análises farmacocinéticas (PK), de eficácia e segurança. Foram efetuadas análises exploratórias ajustando os desequilíbrios nas características de saúde e doença na *baseline* para avaliar o efeito de AAFs na eficácia. Essas análises não excluíram a possível atenuação do benefício da eficácia em doentes que desenvolveram AAFs em comparação com doentes que não desenvolveram AAF. A mediana do tempo para o aparecimento de AAFs variou de 3 semanas a 5 semanas.

Em conjuntos de dados agrupados de doentes tratados com atezolizumab em monoterapia (N=3.460) e com terapêutica combinada (N=2285), foram observadas as seguintes taxas de acontecimentos adversos (AAs) na população positiva para AAFs em comparação com a população negativa para AAFs, respetivamente: AAs de Grau 3-4 46,2% vs. 39,4%, Acontecimentos Adversos Graves (AAGs) 39,6% vs. 33,3%, AAs que levaram à descontinuação do tratamento 8,5% vs 7,8% (para monoterapia); AAs de Grau 3-4 63,9% vs. 60,9%, AAGs 43,9% vs. 35,6%, AAs que levaram à descontinuação do tratamento 22,8% vs 18,4% (para terapêutica combinada). No entanto, os dados disponíveis não permitem tirar conclusões firmes sobre possíveis padrões de reações adversas.

População pediátrica

A segurança de atezolizumab em crianças e adolescentes não foi estabelecida. Não foram observados novos sinais de segurança num estudo clínico com 69 doentes pediátricos (<18 anos) e o perfil de segurança foi comparável ao dos adultos.

Idosos

Não foram observadas diferenças globais na segurança entre doentes com idade < 65 anos, 65-74 anos e 75-84 anos em tratamento com atezolizumab em monoterapia. Os dados para doentes com idade ≥ 85 anos são demasiado limitados para tirar conclusões significativas sobre essa população.

No estudo IMpower150, a idade ≥ 65 foi associada a um risco aumentado de desenvolver acontecimentos adversos em doentes em tratamento com atezolizumab em associação com bevacizumab, carboplatina e paclitaxel. Nos estudos IMpower150, IMpower133 e IMpower110, os dados para doentes com idade ≥ 75 anos foram demasiado limitados para tirar conclusões. No estudo IPSOS em doentes com CPNPC em primeira linha não elegíveis para platina, não se observaram diferenças globais no perfil de segurança de atezolizumab em monoterapia em primeira linha entre os subgrupos de doentes definidos de acordo com a idade.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante. Isto permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do:

Sítio da internet: http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram (preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:
Direção de Gestão do Risco de Medicamentos
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53
1749-004 Lisboa
Tel: +351 21 798 73 73
Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)
E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Não existe informação de sobredosagem com atezolizumab.

Em caso de sobredosagem, os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados quanto a sinais ou sintomas de reações adversas, e instituído tratamento sintomático adequado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: agentes antineoplásicos, anticorpos monoclonais e conjugados anticorpo-fármaco, inibidores PD-1/PD-L1 (proteína de morte celular programada 1/ligando de morte celular programada 1). Código ATC: L01FF05.

Mecanismo de ação

O ligando de morte celular programada 1 (PD-L1) pode expressar-se em células tumorais e/ou células imunomediadas que infiltram o tumor, e pode contribuir para a inibição da resposta imunomediada antitumoral no microambiente do tumor. A ligação do PD-L1 aos recetores PD-1 e B7.1 encontrados nas células T e células apresentadoras de antigénios suprime a atividade citotóxica das células T, a proliferação de células T e a produção de citocinas.

Atezolizumab é um anticorpo monoclonal humanizado da imunoglobulina G1(Ig G1), com alteração na região Fc, que se liga diretamente ao PD-L1 e fornece um duplo bloqueio dos recetores PD-1 e B7.1, desencadeando uma resposta imunomediada mediada pela inibição PD-1/PD-L1, incluindo a reativação da resposta imunomediada antitumoral sem induzir a citotoxicidade celular dependente de anticorpos. Atezolizumab poupa a interação PD-1/PD-L2 permitindo a continuação dos sinal inibitórios mediados pelo PD-1/PD-L2.

Eficácia e segurança clínicas

Carcinoma urotelial

IMvigor211 (GO29294): Ensaio clínico aleatorizado em doentes com CU localmente avançado ou metastático previamente tratados com quimioterapia

Um ensaio clínico de fase III, multicêntrico, internacional, aleatorizado (IMvigor211), foi realizado para avaliar a eficácia e segurança de atezolizumab em comparação com quimioterapia (escolhida pelo investigador entre vinflunina, docetaxel ou paclitaxel) em doentes com CU localmente avançado ou metastático que progrediram durante ou após um regime contendo platina. Foram excluídos deste estudo doentes que tivessem história de doença autoimune, metástases cerebrais ativas ou dependentes de corticosteroides; lhes tivesse sido administrada uma vacina viva atenuada até 28 dias antes da entrada no estudo; e lhes tivessem sido administrados agentes imunoestimulantes sistémicos até 4 semanas ou medicamentos imunossupressores sistémicos até 2 semanas antes da entrada no estudo. Foram realizadas avaliações tumorais a cada 9 semanas nas primeiras 54 semanas, e a cada 12 semanas posteriormente. A expressão de PD-L1 nas células imunitárias que infiltram o tumor (CI) foi

avaliada prospetivamente em amostras tumorais e os resultados foram usados para definir subgrupos de expressão de PD-L1 para as análises descritas abaixo.

O estudo incluiu um total de 931 doentes. Os doentes foram aleatorizados (1:1) para receber ou atezolizumab ou quimioterapia. A aleatorização foi estratificada por quimioterapia (vinflunina vs taxanos), nível de expressão de PD-L1 em células imunitárias CI (< 5% vs ≥ 5%), número de fatores prognósticos de risco (0 vs. 1-3), e metástases hepáticas (sim vs não). Os fatores prognósticos de risco incluíram tempo desde a quimioterapia anterior < 3 meses, *performance status* ECOG > 0 e hemoglobina < 10 g/dL.

Foi administrada uma dose fixa de 1200 mg de atezolizumab por perfusão intravenosa a cada 3 semanas. Não era permitida redução da dose de atezolizumab. Os doentes foram tratados até perda de benefício clínico conforme avaliado pelo investigador ou toxicidade inaceitável. Foram administrados 320 mg/m^2 de vinflunina por perfusão intravenosa no dia 1 de cada ciclo de 3 semanas até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Foram administrados 175 mg/m^2 de paclitaxel por perfusão intravenosa durante 3 horas no dia 1 de cada ciclo de 3 semanas até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Foram administrados 75 mg/m^2 de docetaxel por perfusão intravenosa no dia 1 de cada ciclo de 3 semanas até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Para todos os doentes tratados, a duração mediana do tratamento foi 2,8 meses para o braço de atezolizumab, 2,1 meses para os braços de vinflunina e paclitaxel e 1,6 meses para o braço de docetaxel.

As características demográficas e da doença na condição de base da análise primária da população foram bem distribuídas entre os braços de tratamento. A mediana de idades foi 67 anos (intervalo: 31 a 88), e 77,1% dos doentes eram do sexo masculino. A maioria dos doentes eram caucasianos (72,1%), 53,9% dos doentes no braço de quimioterapia receberam vinflunina, 71,4% dos doentes tinham pelo menos um fator de risco de mau prognóstico e 28,8% tinham metástases hepáticas como condição de base. O *performance status* ECOG foi de 0 (45,6%) ou 1 (54,4%) como condição de base. O local primário do tumor foi a bexiga para 71,1% dos doentes e 25,4% dos doentes tinham carcinoma do trato urotelial superior. 24,2% dos doentes apenas receberam tratamento prévio com um regime de quimioterapia adjuvante ou neo-adjuvante contendo platina e progrediram após 12 meses.

O objetivo primário de eficácia do IMvigor211 foi a sobrevivência global (*overall survival,* OS). Os objetivos secundários de eficácia foram a taxa de resposta objetiva (*objective response rate,* ORR), sobrevivência livre de progressão (*progression-free survival*, PFS), e duração da resposta (*duration of response*, DOR) avaliadas pelo investigador de acordo com os Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos (*Response Evaluation Criteria in Solid*, RECIST) v1.1. As comparações relativamente à OS entre o braço de tratamento e o braço de controlo dentro das populações CI2/3, CI1/2/3, e ITT (*intention-to-treat*, isto é, em todos os participantes) foram avaliadas usando um procedimento de sequência fixa hierárquico baseado num teste de *log-rank* estratificado em níveis bilaterais de 5% como se refere a seguir: etapa 1) população CI2/3; etapa 2) população CI1/2/3; etapa 3) grupo de todos os participantes. Os resultados de OS para cada uma das etapas 2 e 3 apenas podiam ser formalmente analisados para significância estatística se o resultado da etapa anterior fosse estatisticamente significativo.

A duração mediana de seguimento de sobrevivência foi 17 meses. A análise primária do estudo IMvigor211 não alcançou o seu objetivo primário de OS. Atezolizumab não demonstrou benefício estatisticamente significativo a nível da sobrevivência comparativamente à quimioterapia em doentes com CU localmente avançado ou metastático previamente tratados. Pela ordem pré-definida do teste hierárquico, a população CI2/3 foi analisada primeiro, com um HR (*hazard ratio*) de OS de 0,87 (IC 95%: 0,63; 1,21; OS mediana de 11,1 vs. 10,6 meses para atezolizumab e quimioterapia, respetivamente). O valor-p do teste de log-rank estratificado foi 0,41 e como tal os resultados não são considerados estatisticamente significativos nesta população. Em consequência, não puderam ser realizados análises formais de significância estatística da OS nas populações CI1/2/3 e no grupo de todos os participantes, e os resultados dessas análises seriam considerados exploratórios. Os principais resultados no grupo de todos os participantes são sumarizados na Tabela 4. A curva de Kaplan-Meier da OS no grupo de todos os participantes é apresentada na Figura 1.

Foi efetuada uma análise exploratória atualizada de sobrevivência com uma duração mediana de seguimento de 34 meses na população ITT. A OS mediana foi de 8,6 meses (IC 95%: 7,8; 9,6) no braço de atezolizumab e 8,0 meses (IC 95%: 7,2; 8,6) no braço da quimioterapia com um *hazard ratio* de 0,82 (IC 95%: 0,71; 0,94). Consistente com a tendência observada na análise primária para taxas de OS aos 12 meses, foram observadas taxas de OS aos 24 e 30 meses numericamente superiores para doentes no braço de atezolizumab em comparação com o braço de quimioterapia na população ITT. A percentagem de doentes vivos aos 24 meses (estimativa de KM) foi de 12,7% no braço da quimioterapia e 22,5% no braço de atezolizumab; e aos 30 meses (estimativa de KM) foi de 9,8% no braço da quimioterapia e 18,1% no braço de atezolizumab.

Tabela 4 Resumo de eficácia no grupo de todos os participantes (IMvigor211)

Objetivo de eficácia	**Atezolizumab (n = 467)**	**Quimioterapia (n = 464)**
Objetivo Primário de Eficácia		
OS*		
N.º de mortes (%)	324 (69,4%)	350 (75,4%)
Mediana de tempo para acontecimentos (meses)	8,6	8,0
IC 95%	7,8; 9,6	7,2; 8,6
Hazard ratio estratificado[‡] (IC 95%)	0,85 (0,73; 0,99)	
OS a 12 meses (%)**	39,2%	32,4%
Objetivos secundários e exploratórios		
PFS avaliada pelo Investigador (RECIST v1.1)		
N.º de acontecimentos (%)	407 (87,2%)	410 (88,4%)
Duração mediana da PFS (meses)	2,1	4,0
IC 95%	2,1; 2,2	3,4; 4,2
Hazard ratio estratificado (IC 95%)	1,10 (0,95; 1,26)	
ORR avaliada pelo Investigador (RECIST v1.1)	n = 462	n = 461
N.º de respondedores confirmados (%)	62 (13,4%)	62 (13,4%)
IC 95%	10,45; 16,87	10,47; 16,91
N.º de respostas completas (%)	16 (3,5%)	16 (3,5%)
N.º de respostas parciais (%)	46 (10,0%)	46 (10,0%)
N.º de doenças estáveis (%)	92 (19,9%)	162 (35,1%)
DOR avaliada pelo Investigador (RECIST v1.1)	n = 62	n = 62
Mediana em meses***	21,7	7,4
IC 95%	13,0; 21,7	6,1; 10,3

IC = intervalo de confiança; DOR = duração da resposta; ORR = taxa de resposta objetiva; OS = sobrevivência global; PFS = sobrevivência livre de progressão; RECIST = Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos v1.1.

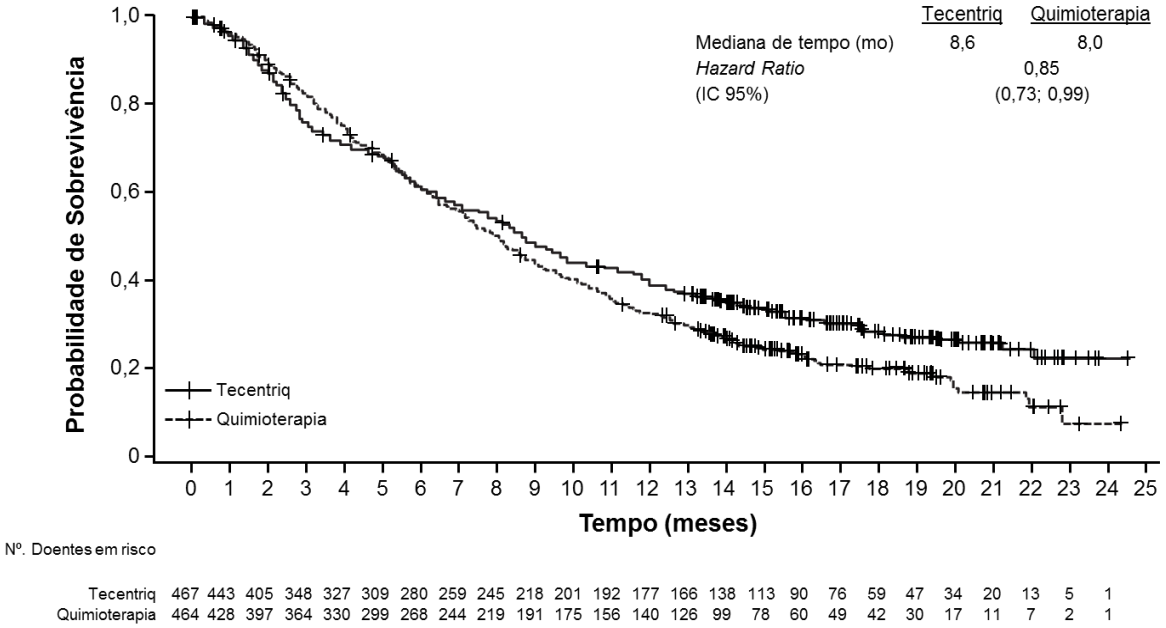
* Foi efetuada uma análise da OS com base no teste de *log-rank* estratificado no grupo de todos os participantes e o resultado é fornecido apenas para fins descritivos (p=0,0378); de acordo com uma análise hierárquica pré-definida; o valor-p para a análise da OS no grupo de todos os participantes não pode ser considerado estatisticamente significativo.

[‡] Estratificado por quimioterapia (vinflunina vs taxanos), nível de CI (<5% vs ≥ 5%), número de fatores prognósticos de risco (0 vs 1-3), e metástases hepáticas (sim vs não).

** Baseado na estimativa de Kaplan-Meier

*** As respostas estavam em curso em 63% dos respondedores no braço de atezolizumab e em 21% dos respondedores no braço da quimioterapia.

Figura 1: Curva de Kaplan-Meier da sobrevivência global (IMvigor211)



IMvigor210 (GO29293): Ensaio clínico de braço único em doentes com carcinoma urotelial sem tratamento prévio que não são elegíveis para tratamento com cisplatina e em doentes com carcinoma urotelial previamente tratados com quimioterapia

Um ensaio clínico de fase II, multicêntrico, internacional, com duas coortes, de braço único, IMvigor210, avaliou doentes com CU localmente avançado ou metastático (também conhecido como carcinoma urotelial da bexiga).

O estudo incluiu um total de 438 doentes, divididos em duas coortes. A Coorte 1 incluiu doentes com CU localmente avançado ou metastático sem tratamento prévio que não eram elegíveis ou inaptos (*unfit*) para quimioterapia baseada em cisplatina ou cuja doença progrediu pelo menos 12 meses após tratamento com um regime de quimioterapia adjuvante ou neo-adjuvante contendo platina. A Coorte 2 incluiu doentes que receberam pelo menos um regime de quimioterapia baseada em platina para o CU localmente avançado ou metastático ou cuja doença progrediu até 12 meses de tratamento com um regime de quimioterapia adjuvante ou neo-adjuvante contendo platina.

Na Coorte 1, 119 doentes foram tratados com 1200 mg de atezolizumab por perfusão intravenosa a cada 3 semanas até progressão da doença. A mediana de idades foi 73 anos. A maioria dos doentes eram do sexo masculino (81%), e a maioria dos doentes eram caucasianos (91%).

A Coorte 1 incluiu 45 doentes (38%) com *performance status* ECOG de 0, 50 doentes (42%) com *performance status* ECOG de 1 e 24 doentes (20%) com *performance status* ECOG de 2, 35 doentes (29%) com nenhum fator de risco Bajorin (*performance status* ECOG ≥ 2 e metástases viscerais), 66 doentes (56%) com um fator de risco Bajorin e 18 doentes (15%) com dois fatores de risco Bajorin, 84 doentes (71%) com função renal insuficiente (taxa de filtração glomerular [TFG] < 60 ml/min), e 25 doentes (21%) com metástases hepáticas.

O objetivo primário de eficácia para a Coorte 1 foi a taxa de resposta objetiva (*objective response rate,* ORR) confirmada conforme definido por um CRI usando os critérios RECIST v1.1.

A análise primária foi realizada quando todos os doentes tinham pelo menos 24 semanas de seguimento. A duração mediana de tratamento foi 15,0 semanas e a duração mediana de seguimento de sobrevivência foi 8,5 meses em todos os participantes. Foram demonstradas ORR clinicamente relevantes avaliadas por CRI usando os critérios RECIST v1.1; contudo, quando comparadas com uma taxa de resposta de controlo histórico pré-especificada de 10%, não foi alcançada significância

estatística para o objetivo primário. A ORR confirmada por CRI usando critérios RECIST v1.1 foi 21,9% (IC 95%: 9,3; 40,0) em doentes com expressão de PD-L1 ≥ 5 %, 18,8% (IC 95%: 10,9; 29,0) em doentes com expressão de PD-L1 ≥ 1 %, e 19,3% (IC 95%: 12,7; 27,6) em todos os participantes. A duração mediana da resposta (*median duration of response*, DOR) não foi alcançada em nenhum subgrupo de expressão de PD-L1 nem no grupo de todos os participantes. A maturidade da OS não foi atingida com uma taxa de acontecimentos por doente de aproximadamente 40%. A OS mediana em todos os subgrupos de doentes (expressão de PD-L1 ≥ 5 % e ≥ 1 %) e no grupo de todos os participantes foi 10,6 meses.

Numa análise mais recente a duração mediana de seguimento de sobrevivência da Coorte 1 foi de 17,2 meses, e é sumarizada na Tabela 5. A DOR mediana não foi alcançada em nenhum subgrupo de expressão de PD-L1 nem no grupo de todos os participantes.

Tabela 5: Resumo de eficácia atualizada (Coorte 1 do IMvigor210)

Objetivo de eficácia	**Expressão de PD-L1 de ≥ 5% em CI**	**Expressão de PD-L1 de ≥ 1% em CI**	**Todos os participantes**
ORR (Avaliado por CRI; RECIST v1.1)	n = 32	n = 80	n = 119
N.º de doentes que responderam (%)	9 (28,1%)	19 (23,8%)	27 (22,7%)
IC 95%	13,8; 46,8	15,0; 34,6	15,5; 31,3
N.º de respostas completas (%)	4 (12,5%)	8 (10,0%)	11 (9,2%)
IC 95%	(3,5; 29,0)	(4,4; 18,8)	(4,7; 15,9)
N.º de respostas parciais (%)	5 (15,6%)	11 (13,8%)	16 (13,4%)
IC 95%	(5,3; 32,8)	(7,1; 23,3)	(7,9; 20,9)
DOR (Avaliado por CRI; RECIST v1.1)	n = 9	n = 19	n = 27
Doentes com acontecimento (%)	3 (33,3%)	5 (26,3%)	8 (29,6%)
Mediana (meses) (IC 95%)	NE (11,1: NE)	NE (NE)	NE (14,1; NE)
PFS (Avaliado por CRI; RECIST v1.1)	n = 32	n = 80	n = 119
Doentes com acontecimento (%)	24 (75,0%)	59 (73,8%)	88 (73,9%)
Mediana (meses) (IC 95%)	4,1 (2,3; 11,8)	2,9 (2,1; 5,4)	2,7 (2,1; 4,2)
OS	n = 32	n = 80	n = 119
Doentes com acontecimento (%)	18 (56,3%)	42 (52,5%)	59 (49,6%)
Mediana (meses) (IC 95%)	12,3 (6,0; NE)	14,1 (9,2; NE)	15,9 (10,4; NE)
Taxa de OS a 1 ano (%)	52,4%	54,8%	57,2%

IC = intervalo de confiança; DOR = duração da resposta; CI = células imunitárias que infiltram o tumor; CRI = Comité de Revisão Independente; NE = não estimável; ORR = taxa de resposta objetiva; OS = sobrevivência global (*overall survival*, OS); PFS = sobrevivência livre de progressão (*progression-free survival*, PFS); RECIST = Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos (*Response Evaluation Criteria in Solid*, RECIST) v1.1

No momento da análise final da Coorte 1, os doentes tiveram uma mediana de tempo de seguimento de 96,4 meses. A mediana da OS foi de 12,3 meses (IC 95%: 6,0; 49,8) em doentes com expressão de PD-L1 ≥ 5% (doentes abrangidos pela indicação terapêutica).

Na Coorte 2, o objetivo co-primário de eficácia foi a ORR confirmada conforme definido por um CRI usando RECIST v1.1 e ORR avaliada pelo investigador de acordo com os critérios RECIST Modificados (mRECIST). 310 doentes foram tratados com 1200 mg de atezolizumab por perfusão intravenosa a cada 3 semanas até perda de benefício clínico. A análise primária da Coorte 2 foi realizada quando todos os doentes tinham pelo menos 24 semanas de acompanhamento. O estudo alcançou os seus objetivos co-primários na Coorte 2, demonstrando ORRs estatisticamente

significativas avaliadas por CRI por RECIST v1.1 e avaliadas pelos investigadores por mRECIST comparativamente com uma taxa de resposta de controlo histórico pré-especificada de 10%.

Numa análise também realizada a duração mediana de seguimento de sobrevivência da Coorte 2 foi de 21,1 meses. A ORR confirmada por CRI por RECIST v1.1 foi 28,0% (IC 95%: 19,5; 37,9) em doentes com expressão de PD-L1 ≥ 5 %, 19,3% (IC 95%: 14,2; 25,4) em doentes com expressão de PD-L1 ≥ 1 %, e 15,8% (IC 95%: 11,9; 20,4) em todos os participantes. A ORR confirmada avaliada pelos investigadores por mRECIST foi 29,0% (IC 95%: 20,4; 38,9) em doentes com expressão de PD-L1 ≥ 5 %, 23,7% (IC 95%: 18,1; 30,1) em doentes com expressão de PD-L1 ≥ 1 %, e 19,7% (IC 95%: 15,4; 24,6) em todos os participantes. A taxa de resposta completa de acordo com CRI por RECIST v1.1 foi 6,1% (IC 95%: 3,7; 9,4) no grupo de todos os participantes. Na Coorte 2, a DOR mediana não foi alcançada em nenhum dos subgrupos de expressão de PD-L1 nem no grupo de todos os participantes, contudo foi alcançada em doentes com expressão de PD-L1 < 1% (13,3 meses, IC 95%: 4,2; NE). A taxa de OS a 12 meses foi 37% em todos os participantes.

No momento da análise final da Coorte 2, os doentes tiveram uma mediana de tempo de seguimento de 46,2 meses. A mediana da OS foi de 11,9 meses (IC 95%: 9,0; 22,8) em doentes com expressão de PD-L1 ≥ 5%: 9,0 meses (IC 95%: 7,1; 11,1) em doentes com expressão de PD-L1 ≥ 1% e 7,9 meses (IC 95%: 6,7; 9,3) em todos os participantes.

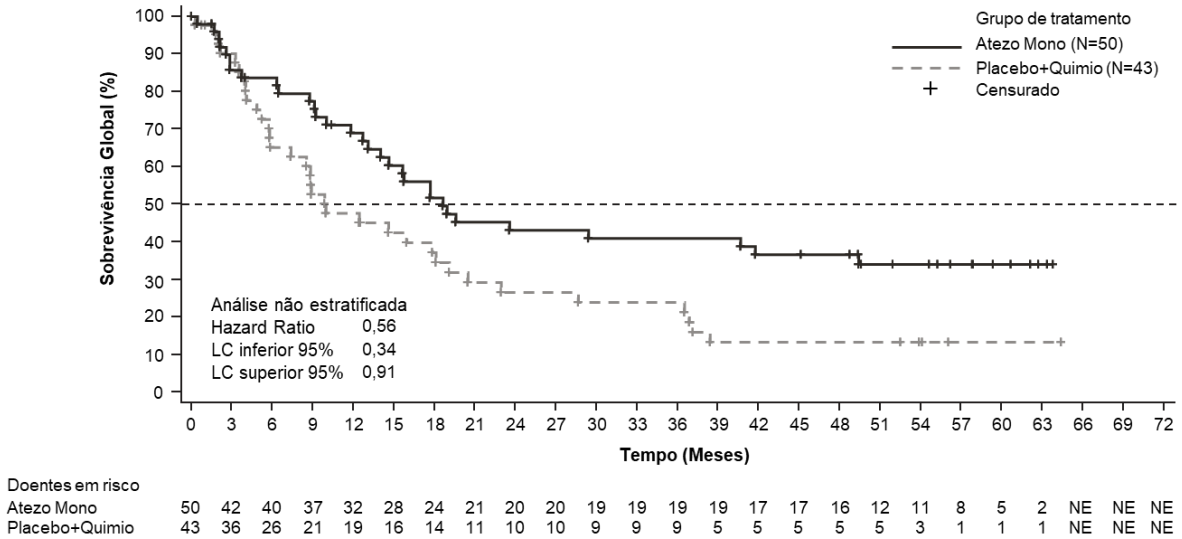
IMvigor130 (WO30070): estudo de fase III de atezolizumab em monoterapia e em combinação com quimioterapia à base de platina, em doentes com carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático não tratado

Um estudo de fase III, multicêntrico, aleatorizado, controlado com placebo e com ocultação parcial (apenas os Braços A e C), IMvigor130, foi realizado para avaliar a eficácia e a segurança de atezolizumab + combinação de quimioterapia à base de platina (i.e., cisplatina ou carboplatina com gemcitabina), Braço A, ou atezolizumab em monoterapia (Braço B, braço sem ocultação) *versus* placebo + combinação de quimioterapia à base de platina (Braço C) em doentes com CU localmente avançado ou metastático que não tinham recebido previamente terapêutica sistémica no contexto metastático. Os resultados co-primários de eficácia foram a sobrevivência livre de progressão (PFS) avaliada pelo investigador no Braço A *versus* Braço C e a sobrevivência global (OS) no Braço A *versus* C e, seguidamente, no Braço B *versus* C, analisados de forma hierárquica. A sobrevivência global não foi estatisticamente significativa para a comparação entre o Braço A e o Braço C, pelo que não foi possível realizar análises formais adicionais segundo a ordem hierárquica de análise predefinida.

Com base numa recomendação independente *do Data Monitoring Committee* (iDMC), após uma revisão inicial dos dados de sobrevivência, foi interrompido o recrutamento de doentes no braço de tratamento com atezolizumab em monoterapia cujos tumores tinham uma baixa expressão de PD-L1 (menos de 5% de células imunitárias com marcação positiva para PD- L1 por imuno-histoquímica através do ensaio VENTANA PD-L1 [SP142]), após ter sido observada diminuição da sobrevivência global neste subgrupo numa análise precoce não planeada, no entanto, esta ocorreu após a grande maioria dos doentes já terem sido incluídos.

Dos 719 doentes incluídos no grupo de atezolizumab em monoterapia (n=360) e quimioterapia isolada (n=359), 50 e 43 doentes, respetivamente, não eram considerados elegíveis para quimioterapia com base em cisplatina pelos critérios de Galsky e tinham tumores com elevada expressão de PD-L1 (≥ 5% de células imunitárias com marcação positiva para PD-L1 por imuno-histoquímica através do ensaio VENTANA PD-L1 [SP142]). Numa análise exploratória neste subgrupo de doentes, o HR não estratificado da OS foi de 0,56 (IC 95%: 0,34; 0,91). A mediana da OS foi de 18,6 meses (IC 95%: 14,0; 49,4) no braço de atezolizumab em monoterapia vs. 10,0 meses (IC 95%: 7,4; 18,1) no braço de quimioterapia isolada (ver Figura 2).

Figura 2 Curva de Kaplan-Meier da sobrevivência global em doentes que não são considerados elegíveis para tratamento com cisplatina, cujos tumores têm elevada expressão de PD-L1 (Braço B vs. Braço C)



<u>*Cancro do pulmão de não-pequenas células*</u>

Tratamento adjuvante de CPNPC em estádio precoce

IMpower010 (GO29527): Ensaio clínico aleatorizado de fase III em doentes com CPNPC ressecado após quimioterapia com base em cisplatina

Foi realizado um estudo aleatorizado de fase III, multicêntrico e aberto, GO29527 (IMpower010), para avaliar a eficácia e a segurança de atezolizumab no tratamento adjuvante de doentes com CPNPC em estádio IB (tumores ≥ 4 cm) – IIIA (de acordo com a 7.ª edição do sistema de estadiamento da *Union for International Cancer Control/American Joint Committee on Cancer*).

Os critérios de seleção seguintes definem os doentes com elevado risco de recidiva abrangidos pela indicação terapêutica e refletem a população de doentes em estádio II – IIIA, de acordo com a 7.ª edição do sistema de estadiamento:

Tumor de tamanho ≥ 5 cm; ou tumores de qualquer tamanho mas acompanhados do descritor N1 ou N2; ou tumores que invadem as estruturas torácicas (invadindo diretamente a pleura parietal, a parede torácica, o diafragma, o nervo frénico, a pleura mediastínica, o pericárdio parietal, o mediastino, o coração, os grandes vasos, a traqueia, o nervo laríngeo recorrente, o esófago, o corpo vertebral, a carina); ou tumores que envolvem o brônquio principal a < 2 cm distalmente da carina, mas sem envolvimento da carina; ou tumores associados a atelectasia ou pneumonite obstrutiva de todo o pulmão; ou tumores com nódulo(s) separado(s) no mesmo lobo ou num lobo ipsilateral diferente do tumor primário.

O estudo não incluiu doentes com descritor N2 e simultaneamente com tumores que invadiam o mediastino, o coração, os grandes vasos, a traqueia, o nervo laríngeo recorrente, o esófago, o corpo vertebral, a carina, ou com nódulo(s) tumoral(ais) separado(s) num lobo ipsilateral diferente.

Um total de 1280 doentes incluídos tinham ressecção tumoral completa e eram elegíveis para receber até 4 ciclos de quimioterapia com base em cisplatina. Os regimes de quimioterapia com base em cisplatina são descritos na Tabela 6.

Tabela 6: Regimes de quimioterapia adjuvantes (IMpower010)

Quimioterapia adjuvante com base em cisplatina: Cisplatina 75 mg/m^2 por via intravenosa no Dia 1 de cada ciclo de 21 dias, com um dos seguintes regimes de tratamento	Vinorelbina 30 mg/m^2 por via intravenosa, Dias 1 e 8
	Docetaxel 75 mg/m^2 por via intravenosa, Dia 1
	Gemcitabina 1250 mg/m^2 por via intravenosa, Dias 1 e 8
	Pemetrexedo 500 mg/m^2 por via intravenosa, Dia 1 (não escamoso)

Após a conclusão da quimioterapia com base em cisplatina (até quatro ciclos), um total de 1005 doentes foram aleatorizados 1:1 para receber atezolizumab (Braço A) ou melhores cuidados de suporte (BSC) (Braço B). O atezolizumab foi administrado numa dose fixa de 1200 mg por perfusão IV a cada 3 semanas durante 16 ciclos, exceto em caso de recidiva da doença ou toxicidade inaceitável. A aleatorização foi estratificada por sexo, estádio da doença, histologia e expressão de PD-L1.

Foram excluídos os doentes que tivessem história de doença autoimune, administração de uma vacina viva atenuada nos 28 dias anteriores à aleatorização, administração de medicamentos imunoestimuladores sistémicos até 4 semanas ou medicamentos imunossupressores sistémicos até 2 semanas antes da aleatorização. Foram realizadas avaliações tumorais na *baseline* da fase de aleatorização e a cada 4 meses no primeiro ano após o Ciclo 1, Dia 1, a cada 6 meses até ao ano cinco e, posteriormente, anualmente.

As características demográficas e as características de base da doença na população ITT estavam bem equilibradas entre os braços de tratamento. A idade mediana foi de 62 anos (intervalo: 26 a 84) e 67% dos doentes eram do sexo masculino. A maioria dos doentes eram caucasianos (73%) e 24% eram asiáticos. A maioria dos doentes eram fumadores atuais ou prévios (78%) e o *performance status* ECOG de base dos doentes era 0 (55%) ou 1 (44%). No total, 12% dos doentes tinham doença em estádio IB, 47% tinham doença em estádio II e 41% tinham doença em estádio IIIA. A percentagem de doentes com tumores com expressão de PD-L1 ≥ 1% e ≥ 50% nas CT, avaliada pelo ensaio VENTANA PD-L1 (SP263), foi de 55% e 26%, respetivamente.

A medida primária de eficácia foi a sobrevivência livre de doença (*disease-free survival*, DFS), conforme avaliada pelo investigador. A DFS foi definida como o tempo entre a data de aleatorização e a data de ocorrência de qualquer um dos seguintes: primeira recidiva da doença documentada, novo CPNPC primário ou morte por qualquer causa, o que tivesse ocorrido primeiro. O objetivo primário de eficácia foi a avaliação da DFS na população de doentes em estádio II – IIIA com PD-L1 ≥ 1% nas CT. Os objetivos secundários de eficácia principais foram a avaliação da DFS na população de doentes em estádio II – IIIA com PD-L1 ≥ 50% nas CT e a sobrevivência global (OS) na população ITT.

No momento da análise interina de DFS, o estudo atingiu o seu objetivo primário. Na análise dos doentes em estádio II – IIIA, sem mutações do EGFR ou rearranjos ALK, com PD-L1 ≥ 50% nas CT (n=209), observou-se uma melhoria na DFS no braço de atezolizumab em comparação com o braço de BSC. Os resultados foram consistentes no momento da análise final da DFS, com uma mediana do tempo de seguimento de 65 meses.

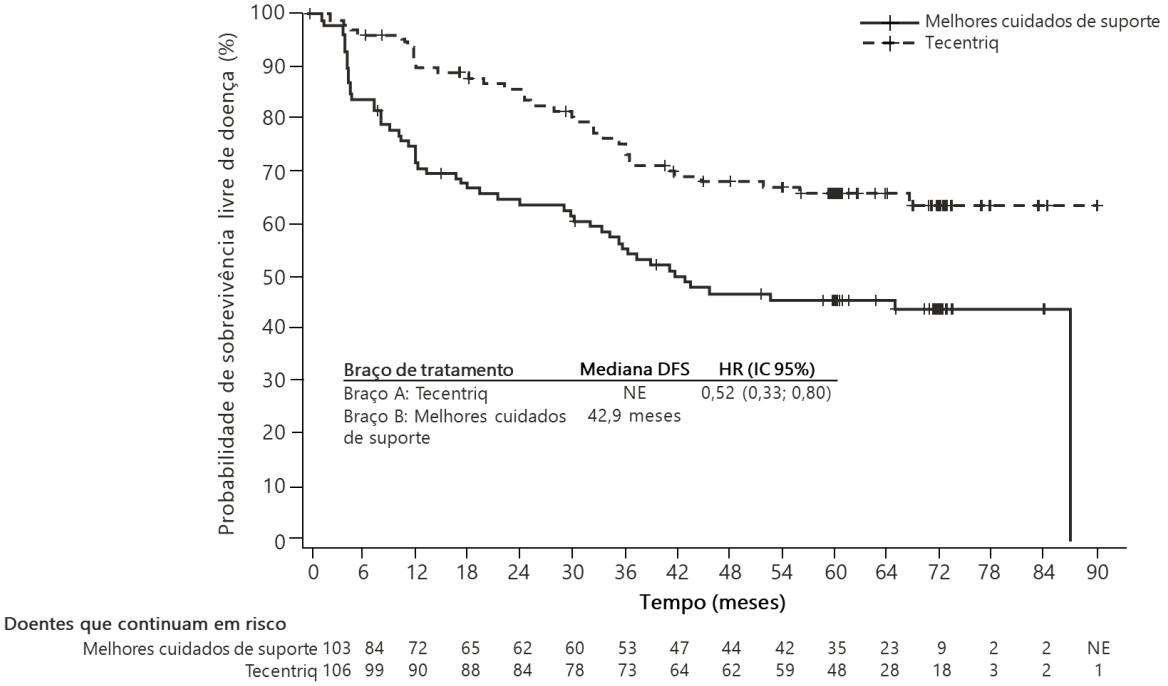
Os resultados principais de eficácia no que se refere à DFS e à OS na população de doentes em estádio II – IIIA sem mutações do EGFR e rearranjos ALK, com PD-L1 ≥ 50% nas CT, estão resumidos na Tabela 7. A curva de Kaplan-Meier da DFS é apresentada na Figura 3.

Tabela 7: Resumo da eficácia na população de doentes em estádio II – IIIA, sem mutações do EGFR ou rearranjos ALK, com expressão de PD-L1 ≥ 50% nas CT (IMpower010)

Objetivo de eficácia	**Braço A** (Atezolizumab)	**Braço B** (Melhor tratamento de suporte)
DFS conforme avaliada pelo investigador*	n = 106	n = 103
N.º de acontecimentos (%)	34 (32,1%)	55 (53,4%)
Duração mediana da DFS (meses)	NE	42,9
IC 95%	(NE)	(32,0; NE)
Hazard ratio estratificado‡ (IC 95%)	0,52 (0,33; 0,80)	
OS*	n = 106	n = 103
N.º de acontecimentos (%)	22 (20,8%)	41 (39,8%)
Mediana da OS (meses)	NE	87,1
IC 95%	(NE)	(72,0; NE)
Hazard ratio estratificado‡ (IC 95%)	0,47 (0,28; 0,80)	

DFS = sobrevivência livre de doença; IC = intervalo de confiança; NE = não estimável
* Análise de DFS e OS atualizada na data de *cut-off* clínico de 26 de janeiro de 2024
‡ Estratificado por estádio, sexo e histologia.

Figura 3: Curva de Kaplan-Meier da sobrevivência livre de doença na população de doentes em estádio II – IIIA, sem mutações do EGFR ou rearranjos ALK, com expressão de PD-L1 ≥ 50% nas CT (IMpower010)



A melhoria observada na DFS no braço de atezolizumab, em comparação com o braço de BSC, foi demonstrada de forma consistente na maioria dos subgrupos pré-especificados na população de doentes em estádio II – IIIA, sem mutações do EGFR ou rearranjos ALK, com PD-L1 ≥ 50% nas CT, quer em doentes com CPNPC não escamoso (HR não estratificado de 0,40; IC 95%: 023; 0,70; mediana da DFS de NE vs. 36,8 meses) quer em doentes com CPNPC escamoso (HR não estratificado de 0,67; IC 95%: 0,34; 1,32; não foi possível estimar a mediana da DFS).

Tratamento de primeira linha do CPNPC avançado

IMpower150 (GO29436): Ensaio clínico aleatorizado de fase III em doentes com cancro de pulmão de células não pequenas não-escamoso metastático sem tratamento prévio com quimioterapia, em combinação com paclitaxel e carboplatina, com ou sem bevacizumab

Foi realizado um estudo de fase III, aberto, multicêntrico, aleatorizado, internacional, IMpower150, para avaliar a eficácia e segurança de atezolizumab em combinação com paclitaxel e carboplatina, com ou sem bevacizumab, em doentes *naïve* para quimioterapia com CPNPC não-escamoso metastático.

Foram excluídos deste estudo doentes com história de doença autoimune; administração de uma vacina viva atenuada até 28 dias antes da aleatorização; administração de agentes imunoestimulantes sistémicos até 4 semanas ou fármacos imunossupressores sistémicos até 2 semanas antes aleatorização, metástases do SNC ativas ou não tratadas, infiltração tumoral evidente nos grandes vasos torácicos ou cavitação evidente das lesões pulmonares, de acordo com o observado em exames imagiológicos. As avaliações do tumor foram realizadas a cada 6 semanas nas primeiras 48 semanas após o Ciclo 1, Dia 1 e, posteriormente, a cada 9 semanas. As amostras de tumor foram avaliadas quanto à expressão de PD-L1 em células tumorais (CT) e nas células imunitárias infiltrantes do tumor (CI), e os resultados foram utilizados para definir os subgrupos de expressão PD-L1 para as análises descritas abaixo.

Um total de 1.202 doentes foram incluídos e aleatorizados (1:1:1) para receber um dos esquemas de tratamento descritos na Tabela 8. A aleatorização foi estratificada por sexo, presença de metástases hepáticas e expressão tumoral de PD-L1 em CT e CI.

Tabela 8: Esquema terapêutico intravenoso (IMpower150)

Esquema terapêutico	Fase de indução (Quatro ou seis ciclos de 21-dias)	Fase de manutenção (Ciclos de 21-dias)
A	Atezolizumab[a] (1200 mg) + paclitaxel (200 mg/m^2)[b,c] + carboplatina[c] (AUC 6)	Atezolizumab[a] (1200 mg)
B	Atezolizumab[a] (1200 mg) + bevacizumab[d] (15 mg/kg pc) + paclitaxel (200 mg/m^2)[b,c] + carboplatina[c] (AUC 6)	Atezolizumab[a] (1200 mg) + bevacizumab[d] (15 mg/kg pc)
C	Bevacizumab[d] (15 mg/kg pc) + paclitaxel (200 mg/m^2)[b,c] + carboplatina[c] (AUC 6)	Bevacizumab[d] (15 mg/kg pc)

[a] Atezolizumab é administrado até perda de benefício clínico, conforme avaliado pelo investigador
[b] A dose inicial de paclitaxel para doentes de raça/etnia asiática foi de 175 mg/m^2, devido ao maior nível global de toxicidades hematológicas em doentes de países asiáticos em comparação com aqueles de países não asiáticos
[c] Paclitaxel e carboplatina são administrados até à conclusão de 4 ou 6 ciclos, ou progressão de doença, ou toxicidade inaceitável, o que ocorrer primeiro
[d] Bevacizumab é administrado até progressão de doença ou toxicidade inaceitável

As características demográficas e características de base da doença da população do estudo foram bem equilibradas entre os braços de tratamento. A idade mediana foi de 63 anos (entre 31 e 90) e 60% dos doentes eram do sexo masculino. A maioria dos doentes eram caucasianos (82%). Aproximadamente 10% dos doentes tinham mutações do EGFR conhecidas, 4% tinham rearranjos do ALK conhecidos, 14% tinham metástases hepáticas à inclusão e a maioria dos doentes eram atuais ou antigos fumadores (80%). O *performance status* ECOG de base foi 0 (43%) ou 1 (57%). 51% dos tumores dos doentes expressavam PD-L1 ≥ 1% CT ou ≥ 1% CI, e 49% dos tumores dos doentes expressavam PD-L1 < 1% CT e < 1% CI.

No momento da análise final da PFS, os doentes tiveram uma mediana de tempo de seguimento de 15,3 meses. A população ITT, incluindo doentes com mutações EGFR ou rearranjos de ALK que deveriam ter sido previamente tratados com inibidores de tirosina quinase, demonstrou melhoria clinicamente significativa na PFS no Braço B, em comparação com o Braço C (HR de 0,61, IC 95%: 0,52; 0,72, mediana da PFS de 8,3 vs. 6,8 meses).

No momento da análise interina de OS, os doentes tiveram um tempo de seguimento mediano de 19,7 meses. Os principais resultados desta análise, assim como a análise atualizada da PFS na população ITT, estão resumidos nas Tabelas 9 e 10. A curva de Kaplan-Meier para OS na população ITT é apresentada na Figura 4. A Figura 5 resume os resultados de OS nos subgrupos de ITT e PD-L1. Os resultados atualizados da PFS também são apresentados nas Figuras 6 e 7.

Tabela 9: Resumo de eficácia atualizada na população ITT (IMpower150)

Objetivo de eficácia	**Braço A (Atezolizumab + Paclitaxel + Carboplatina)**	**Braço B (Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatina)**	**Braço C (Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatina)**
Objetivos Secundários[#]			
PFS avaliada pelo Investigador (RECIST v1.1)*	n = 402	n = 400	n = 400
N.º de acontecimentos (%)	330 (82,1%)	291 (72,8%)	355 (88,8%)
Mediana da duração da PFS (meses)	6,7	8,4	6,8
IC 95%	(5,7; 6,9)	(8,0; 9,9)	(6,0; 7,0)
Hazard ratio estratificado [‡^] (IC 95%)	0,91 (0,78; 1.06)	0,59 (0,50; 0,69)	---
Valor-p[1,2]	0,2194	< 0,0001	
Taxa de PFS aos 12 meses (%)	24	38	20
Análise interina da OS*	n = 402	n = 400	n = 400
N.º de mortes (%)	206 (51,2%)	192 (48,0%)	230 (57,5%)
Mediana do tempo até ao evento (meses)	19,5	19,8	14,9
IC 95%	(16,3; 21,3)	(17,4; 24,2)	(13,4; 17,1)
Hazard ratio estratificado[‡^] (IC 95%)	0,85 (0,71; 1.03)	0,76 (0,63; 0,93)	---
Valor-p[1,2]	0,0983	0,006	
Taxa de OS aos 6 meses (%)	84	85	81
Taxa de OS aos 6 meses (%)	66	68	61
***Melhor Resposta Global[3]* avaliada pelo Investigador (RECIST v1.1)**	n = 401	n = 397	n = 393
N.º de doentes que responderam (%)	163 (40,6%)	224 (56,4%)	158 (40.2%)
IC 95%	(35,8; 45,6)	(51,4; 61,4)	(35,3; 45.2)
N.º de respostas completas (%)	8 (2,0%)	11 (2,8%)	3 (0,8%)
N.º de respostas parciais (%)	155 (38,7%)	213 (53,7%)	155 (39,4%)
***DOR avaliada pelo Investigador* (RECIST v1.1)**	n = 163	n = 224	n = 158
Mediana em meses	8,3	11,5	6,0
IC 95%	(7,1; 11,8)	(8,9; 15,7)	(5,5; 6,9)

[#] Os objetivos primários de eficácia foram PFS e OS, tendo sido analisados na população ITT-*wild-type* (WT), i.e. excluindo doentes com mutações do EGFR ou rearranjos ALK

[1] Com base no teste de log-rank estratificado

[2] Para fins informativos; na população ITT, as comparações entre o braço B e o braço C assim como entre o Braço A e Braço B não foram ainda formalmente testadas, de acordo com a hierarquia da análise pré-definida

[3] Melhor Resposta Global para resposta completa e resposta parcial

[‡] Estratificado por sexo, presença de metástases hepáticas e expressão tumoral de PD-L1 em CT e CI

[^] O Braço C é o grupo de comparação para todos os *hazard ratios*

* Análise atualizada da PFS e análise interina da OS no cut-off clínico de 22 de janeiro de 2018

PFS = sobrevivência livre de progressão (*progression-free survival*); RECIST = Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*)

IC = intervalo de confiança; DOR = duração da resposta; OS = sobrevivência global (*overall survival*).

Tabela 10: Resumo da eficácia atualizada para o Braço A vs Braço B na população ITT (IMpower150)

Objetivo de eficácia	Braço A (Atezolizumab + Paclitaxel + Carboplatina)	Braço B (Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatina)
PFS avaliada pelo Investigador(RECIST v1.1)*	n = 402	n = 400
N.º de acontecimentos (%)	330 (82,1%)	291 (72,8%)
Duração mediana da PFS (meses)	6.7,	8,4
IC 95%	(5,7; 6,9)	(8,0; 9,9)
Hazard ratio estratificado‡^ (IC 95%)	0,67 (0,57; 0,79)	
Valor-p[1,2]	< 0,0001	
Análise interina da OS*	n = 402	n = 400
N.* de mortes (%)	206 (51,2%)	192 (48,0%)
Tempo mediano para acontecimentos (meses)	19,5	19,8
95% IC	(16,3; 21,3)	(17,4; 24,2)
Hazard ratio estratificado‡^ (IC 95%)	0,90 (0,74; 1,10)	
valor-p[1,2]	0,3000	

[1]Com base no teste de log-rank estratificado

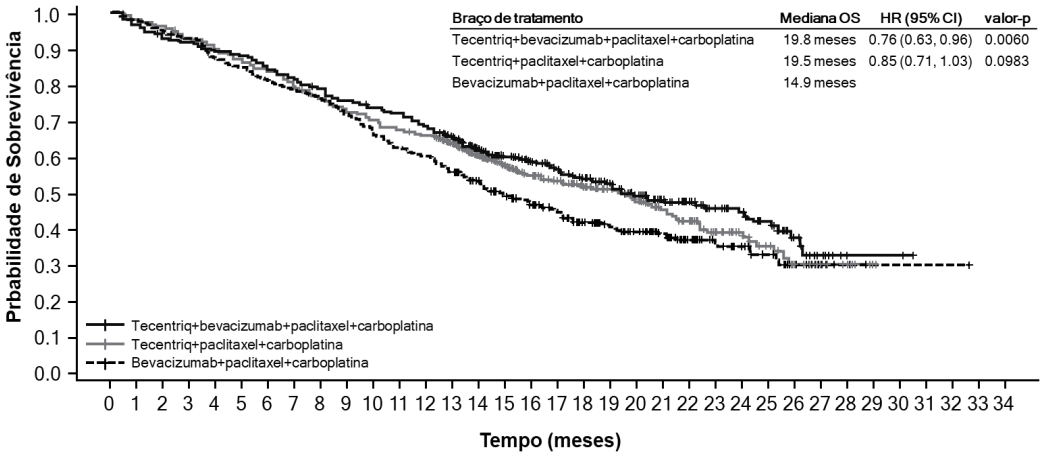
[2] Para fins informativos; na população ITT, as comparações entre o braço A e o braço B não foram incluídas na hierarquia da análise pré-definida

‡ Estratificado por sexo, presença de metástases hepáticas e expressão de PD-L1em CT e CI

* Análise atualizada da PFS e análise interina da OS no cut-off clínico de 22 de janeiro de 2018

^ O Braço A é o grupo de comparação para todas as taxas de risco

Figura 4: Curva de Kaplan-Meier da sobrevivência global OS na população ITT (IMpower150)



N.º de doentes em risco

Tecentriq+bevacizumab+paclitaxel+carboplatina	400	380	367	361	351	347	333	320	308	297	288	281	265	244	208	185	162	147	130	112	93	73	62	45	38	32	18	10	2	2	2								
Tecentriq+paclitaxel+carboplatina	402	391	382	369	357	343	332	314	301	287	275	266	258	237	204	176	153	136	120	107	93	76	59	44	31	25	15	10	7	1									
Bevacizumab+paclitaxel+carboplatina	400	388	376	366	344	335	317	303	293	278	255	241	233	209	180	154	139	123	104	90	78	68	51	41	36	27	15	6	3	1	1	1	1						

Figura 5: Gráfico da sobrevivência global por expressão de PD-L1 na população ITT, Braço B vs C (IMpower150)

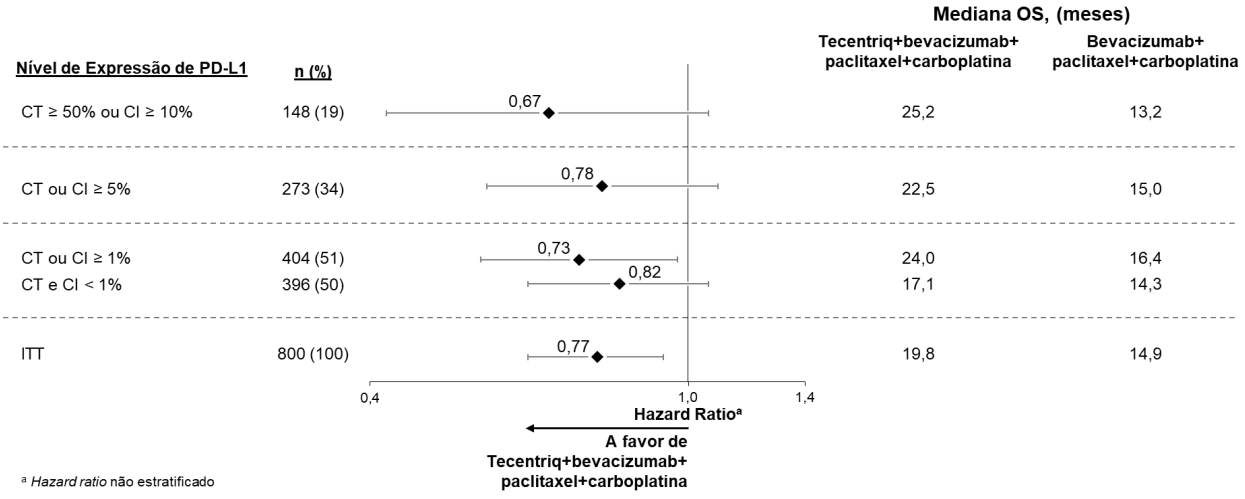


Figura 6: Curva de Kaplan-Meier para PFS na população ITT (IMpower150)

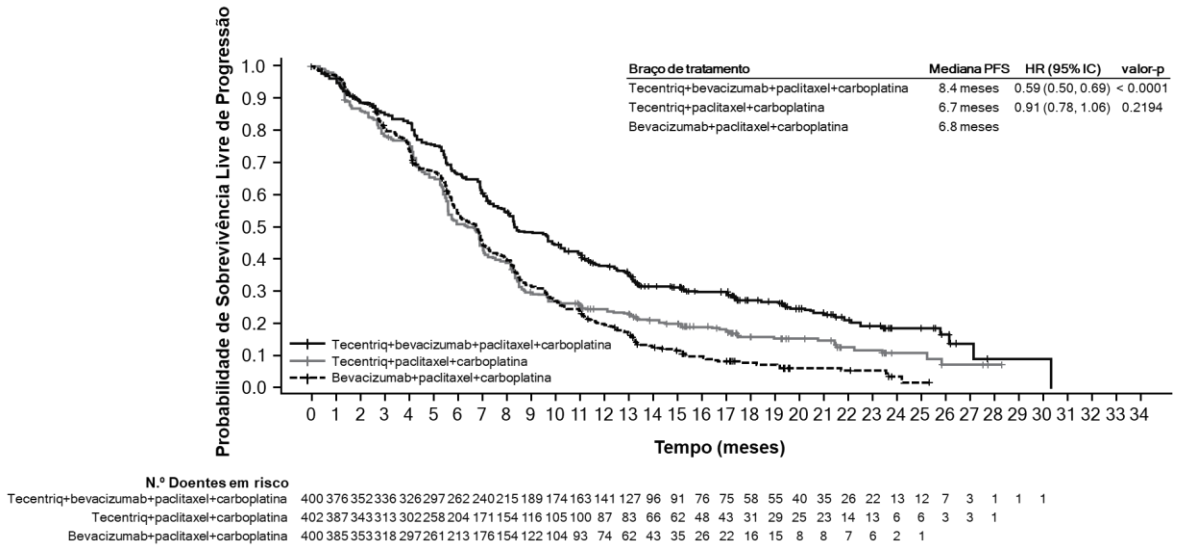
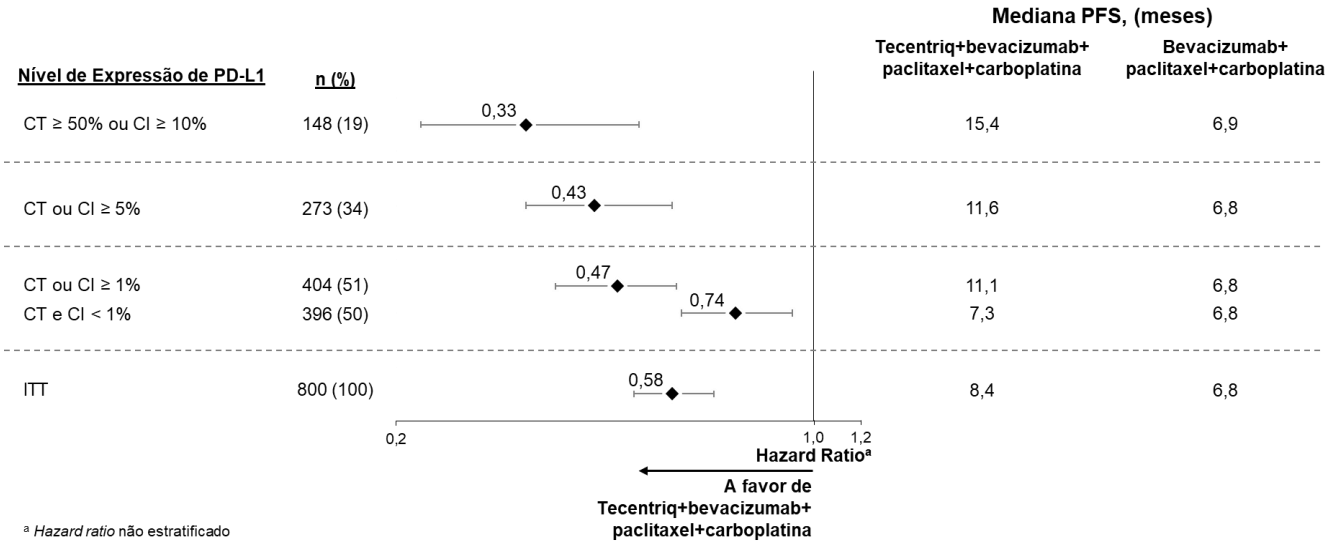


Figura 7: Gráfico da sobrevivência livre de progressão por expressão de PD-L1 na população ITT, Braço B vs C (IMpower150)



No Braço B, comparativamente ao Braço C, as análises de subgrupos pré-especificados da análise de OS interina demonstraram uma melhoria na OS em doentes com mutação do EGFR ou rearranjos ALK (*hazard ratio* [HR] de 0,54, IC 95%: 0,29; 1,03; OS mediana não atingida vs 17,5 meses) e em doentes com metástases hepáticas (HR de 0,52, IC 95%: 0,33; 0,82; OS mediana 13,3 vs 9,4 meses). Foi também verificada uma melhoria na PFS em doentes com mutações do EGFR ou rearranjos ALK (HR de 0,55, IC 95%: 0.35, 0,87; PFS mediana 10,0 vs. 6,1 meses) e em doentes com metástases hepáticas (HR de 0,41, IC 95%: 0,26, 0,62; PFS mediana 8,2 vs. 5,4 meses). Os resultados de OS foram semelhantes para os subgrupos de doentes com < 65 e ≥ 65 anos. Os dados para doentes com idade ≥ 75 anos são demasiado limitados para tirar conclusões sobre essa população. Para todas as análises de subgrupos, a análise estatística formal não foi planeada.

Impower130 (GO29537): Ensaio clínico aleatorizado de fase III, em doentes com CPNPC não-escamoso metastático sem tratamento prévio com quimioterapia, em combinação com nab-paclitaxel e carboplatina

Foi realizado um estudo aleatorizado de fase III, aberto, GO29537 (IMpower130), para avaliar a eficácia e segurança de atezolizumab em combinação com nab-paclitaxel e carboplatina, em doentes sem tratamento prévio com quimioterapia com CPNPC não-escamoso metastático. Os doentes com mutações EGFR ou rearranjos de ALK deviam ter sido previamente tratados com inibidores de tirosina quinase.

Os doentes foram estadiados de acordo com a 7 ª edição *do American Joint Committee on Cancer* (AJCC). Foram excluídos os doentes que tivessem história de doença autoimune, administração de vacina viva atenuada nos 28 dias anteriores à aleatorização, administração de medicamentos imunoestimuladores até 4 semanas ou medicamentos imunossupressores sistémicos até 2 semanas antes da aleatorização e metástases do SNC ativas ou não-tratadas. Os doentes tratados previamente com agonistas de CD137 ou terapêuticas inibidoras do bloqueio imunológico (anticorpos terapêuticos anti-PD-1 e anti-PD-L1) não eram elegíveis. No entanto, os doentes que tiveram tratamento prévio com anti-CTLA-4 poderiam ser incluídos, desde que a última dose fosse recebida pelo menos 6 semanas antes da aleatorização, e não houvesse histórico de acontecimentos adversos graves imunomediados anti-CTLA-4 (NCI CTCAE Graus 3 e 4). Foram realizadas avaliações tumorais a cada 6 semanas nas primeiras 48 semanas após o Ciclo 1, a cada 9 semanas posteriormente. As amostras de tumor foram avaliadas quanto à expressão de PD L1 em células tumorais (CT) e células imunes infiltrantes do tumor (CI) e os resultados foram usados para definir os subgrupos de expressão de PD-L1 para as análises descritas abaixo.

Os doentes, incluindo aqueles com mutações EGFR ou rearranjos ALK, foram incluídos e aleatorizados numa proporção de 2:1 para um dos esquemas de tratamento descritos na Tabela 11. A aleatorização foi estratificada por sexo, presença de metástases hepáticas e expressão de PD-L1 em CT e CI. Os doentes que receberam o esquema de tratamento B puderam trocar e receber a monoterapia com atezolizumab após a progressão da doença.

Tabela 11: Esquemas de tratamento intravenoso (IMpower130)

Esquema de tratamento	Indução (Quatro ou seis ciclos de 21 dias)	Manutenção (Ciclos de 21 dias)
A	Atezolizumab (1200 mg)[a] + nab-paclitaxel (100 mg/m^2)[b,c] + carboplatina (AUC 6)[c]	Atezolizumab (1200 mg)[a]
B	Nab-paclitaxel (100 mg/m^2)[b,c] + carboplatina (AUC 6)[c]	Melhor tratamento de suporte ou pemetrexedo

[a] Atezolizumab administrado até perda de benefício clínico conforme avaliado pelo investigador
[b] Nab-paclitaxel administrado nos dias 1, 8 e 15 de cada ciclo
[c] Nab-paclitaxel e carboplatina administrados até a conclusão de 4-6 ciclos, ou doença progressiva ou toxicidade inaceitável, o que ocorrer primeiro

As características demográficas e da doença na condição de base da população do estudo definida como ITT-WT (n=679) estavam bem equilibradas entre os braços de tratamento. A mediana de idades foi 64 anos (intervalo: 18 a 86). A maioria dos doentes era do sexo masculino (59%), caucasianos (90%). 14,7% dos doentes tinha metástases hepáticas no início do estudo e maioria eram atuais ou antigos fumadores (90%). A maioria dos doentes tinha um *performance status* ECOG inicial de 1 (59%) e expressão PD-L1 <1% (aproximadamente 52%). Entre os 107 doentes do Braço B cuja resposta foi considerada doença estável, resposta parcial ou resposta completa após o tratamento de indução, 40 foram tratados com pemetrexedo como tratamento de manutenção.

A análise primária foi efetuada em todos os doentes, excluindo aqueles com mutações EGFR ou rearranjos ALK, definida como população ITT-WT (n= 679). Os doentes tiveram uma mediana do tempo de seguimento de sobrevivência de 18,6 meses e demonstraram melhoria da OS e PFS com atezolizumab, nab-paclitaxel e carboplatina comparativamente ao controlo. Os principais resultados estão resumidos na Tabela 12 e as curvas de Kaplan-Meier para OS e PFS são apresentadas nas Figuras 8 e 10, respetivamente. Os resultados exploratórios da OS e PFS de acordo com a expressão PD-L1 estão resumidos nas Figuras 9 e 11, respetivamente. Os doentes com metástases hepáticas não apresentaram melhoria da PFS ou OS com atezolizumab, nab-paclitaxel e carboplatina, em comparação com nab-paclitaxel e carboplatina (HR de 0,93; IC 95%: 0,59; 1,47 para PFS e HR de 1,04; IC 95%: 0,63; 1,72) para a OS, respetivamente.

Cinquenta e nove por cento dos doentes no braço com nab-paclitaxel e carboplatina receberam uma imunoterapia para o tratamento do cancro após a progressão da doença, incluindo atezolizumab como tratamento cruzado (41% de todos os doentes), comparativamente a 7,3% dos doentes no braço com atezolizumab, nab-paclitaxel e carboplatina.

Numa análise exploratória com seguimento mais longo (mediana: 24,1 meses), a mediana da OS para ambos os braços manteve-se inalterada em relação à análise primária, com HR = 0,82 (IC 95%: 0,67; 1,01).

Tabela 12: Resumo da eficácia do IMpower130 na população de análise primária (população ITT-WT)

Objetivos de eficácia	Braço A Atezolizumab + nab-paclitaxel + carboplatina	Braço B Nab-paclitaxel + carboplatina
Objetivos co-primários		
OS	n=451	n=228
N.º de mortes (%)	226 (50,1%)	131 (57,5%)
Mediana de tempo para acontecimentos (meses)	18,6	13,9
IC 95%	(16,0; 21,2)	(12,0; 18,7)
Hazard ratio estratificado‡ (IC 95%)	0,79 (0,64; 0,98)	
Valor-p	0,033	
OS a 12 meses (%)	63	56
PFS avaliada pelo investigador (RECIST v1.1)	n=451	n=228
N.º de acontecimentos (%)	347 (76,9%)	198 (86,8%)
Duração mediana da PFS (meses)	7,0	5,5
IC 95%	(6,2; 7,3)	(4,4; 5,9)
Hazard ratio estratificado‡ (IC 95%)	0,64 (0,54; 0,77)	
Valor-p	< 0,0001	
PFS a 12 meses (%)	29%	14%
Outros objetivos		
ORR avaliada pelo investigador (RECIST 1.1) ^	n=447	n=226
N.º de respostas confirmadas (%)	220 (49,2%)	72 (31,9%)
IC 95%	(44,5; 54,0)	(25,8; 38,4)
N.º de respostas completas (%)	11 (2,5%)	3 (1,3%)
N.º de respostas parciais (%)	209 (46,8%)	69 (30,5%)
DOR avaliada pelo investigador (RECIST 1.1) ^	n=220	n=72
Mediana em meses	8,4	6,1
IC 95%	(6,9; 11,8)	(5,5; 7,9)

‡ Estratificado por sexo e expressão PD-L1 em CT e CI
^ A ORR e DoR confirmadas são objetivos exploratórios
PFS = sobrevivência livre de progressão; RECIST = Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos v1.1.; IC = intervalo de confiança; ORR = taxa de resposta objetiva; DOR = duração da resposta; OS = sobrevivência global

Figura 8: Curvas de Kaplan-Meier para a sobrevivência global (IMpower130)

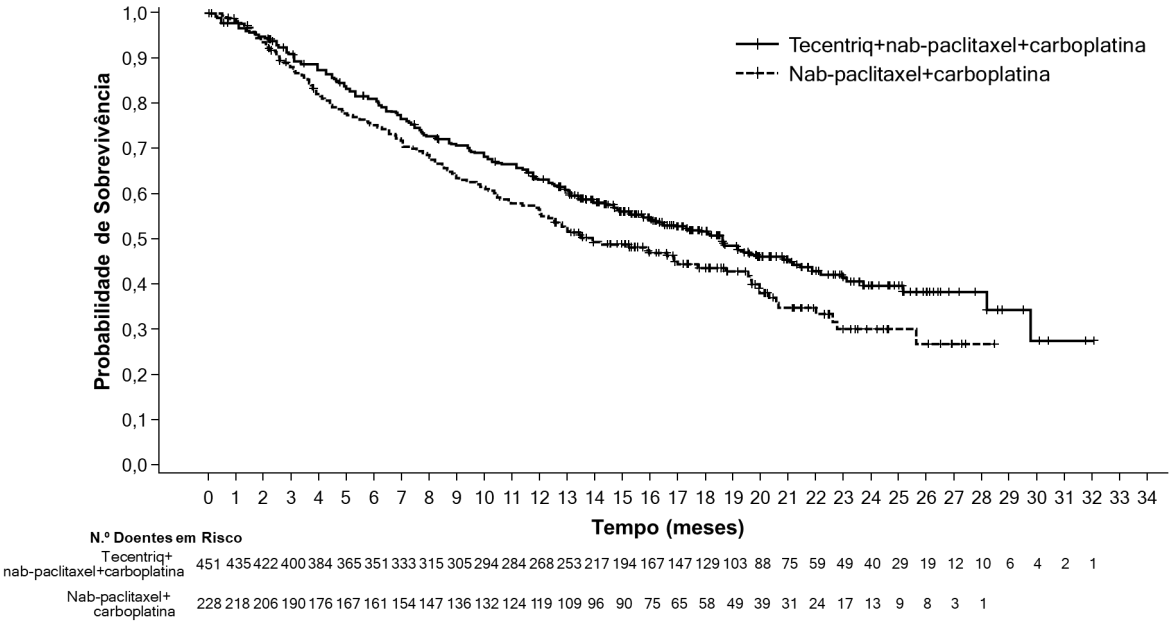


Figura 9: Gráfico de sobrevivência global por expressão PD-L1 (IMpower130)

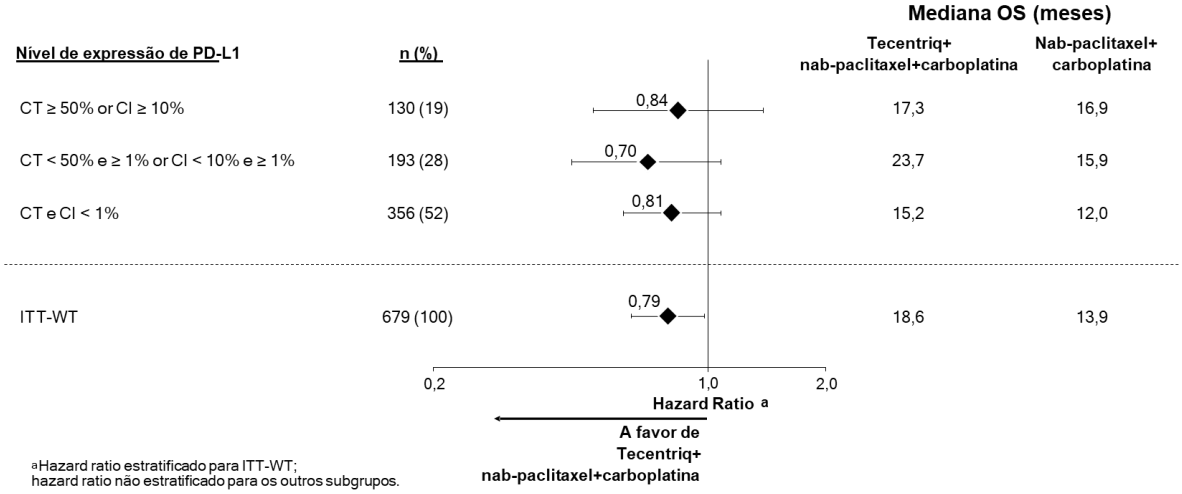


Figura 10: Curvas de Kaplan-Meier da sobrevivência livre de progressão (IMpower130)

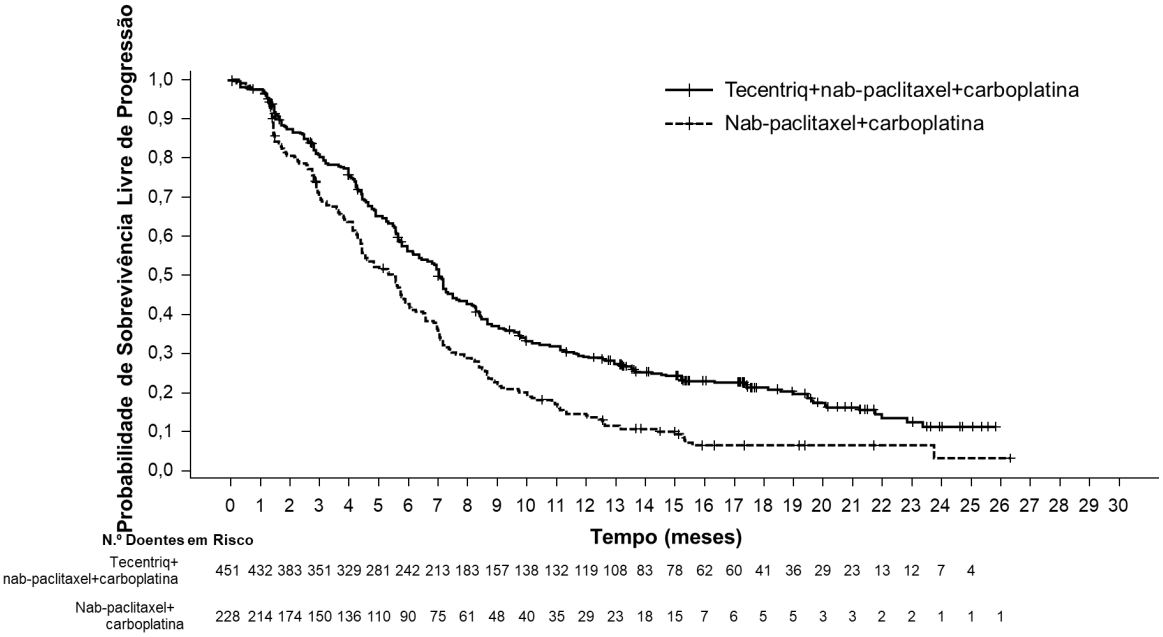
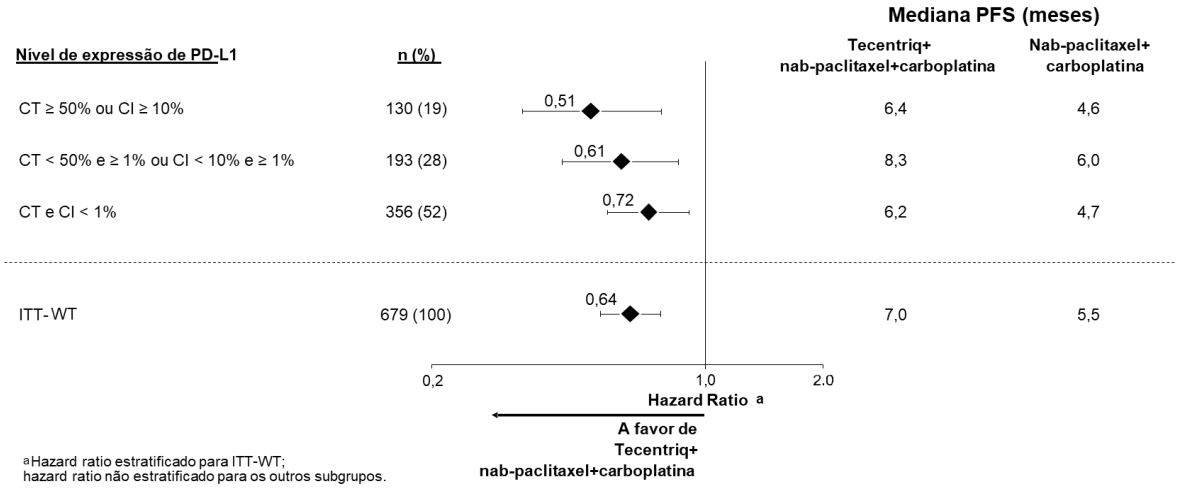


Figura 11: Gráfico de sobrevivência livre de progressão por expressão PD-L1 (IMpower130)



IMpower110 (GO29431): Ensaio clínico aleatorizado de fase III, em doentes com CPNPC metastático não previamente tratado com quimioterapia

Foi realizado um estudo aleatorizado de fase III, multicêntrico e aberto, IMpower110, para avaliar a eficácia e segurança de atezolizumab em doentes com CPNPC metastático não previamente tratado com quimioterapia. Os doentes apresentavam expressão de PD-L1 ≥ 1% em CT (células tumorais coradas com PD-L1 ≥ 1%) ou ≥ 1% em CI (células imunes infiltrantes de tumor coradas com PD-L1 abrangendo ≥ 1% da área tumoral) com base no ensaio VENTANA PD-L1 (SP142).

Um total de 572 doentes foram aleatorizados 1:1 para receber atezolizumab (Braço A) ou quimioterapia (Braço B). Foi administrada uma dose fixa de 1200 mg de atezolizumab por perfusão intravenosa a cada 3 semanas até perda de benefício clínico, conforme avaliado pelo investigador, ou toxicidade inaceitável. Os regimes de quimioterapia são descritos na Tabela 13. A aleatorização foi estratificada por sexo, *performance status* ECOG, histologia e expressão tumoral de PD-L1 em CT e CI.

Tabela 13: Esquemas de tratamento intravenoso de quimioterapia (IMpower110)

Esquema de tratamento	Fase de indução (Quatro ou seis ciclos de 21-dias)	Fase de manutenção (Ciclos de 21 dias)
B (Não escamoso)	Cisplatina[a] (75 mg/m²) + pemetrexedo[a] (500 mg/m²) OU carboplatina[a] (AUC 6) + pemetrexedo[a] (500 mg/m²)	Pemetrexedo[b,d] (500 mg/m²)
B (Escamoso)	Cisplatina[a] (75 mg/m²) + gemcitabina[a,c] (1250 mg/m²) OU carboplatina[a] (AUC 5) + gemcitabina[a,c] (1000 mg/m²)	Melhor tratamento de suporte[d]

[a] Cisplatina, carboplatina, pemetrexedo e gemcitabina são administrados até à conclusão de 4 ou 6 ciclos, ou progressão de doença, ou toxicidade inaceitável
[b] Pemetrexedo é administrado como tratamento de manutenção a cada 21 dias até progressão de doença ou toxicidade inaceitável
[c] Gemcitabina é administrado nos dias 1 e 8 de cada ciclo
[d] Não foi permitido o cruzamento do braço de controlo (quimioterapia à base de platina) para o braço de atezolizumab (Braço A)

Foram excluídos os doentes que tivessem história de doença autoimune, administração de uma vacina viva atenuada nos 28 dias anteriores à aleatorização, administração de medicamentos imunoestimuladores sistémicos até 4 semanas ou medicamentos imunossupressores sistémicos até 2 semanas antes da aleatorização, metástases do SNC ativas ou não tratadas. Foram realizadas avaliações tumorais a cada 6 semanas nas primeiras 48 semanas após o Ciclo 1, Dia 1 e a cada 9 semanas posteriormente.

As características demográficas e da doença na condição de base em doentes com expressão de PD-L1 ≥ 1% em CT ou ≥ 1% em CI que não tinham mutações do EGFR ou rearranjos ALK (n=554) estavam bem equilibradas entre os braços de tratamento. A mediana de idades foi 64,5 anos (intervalo: 30 a 87), e 70% dos doentes eram do sexo masculino. A maioria dos doentes eram caucasianos (84%) e asiáticos (14%). A maioria dos doentes eram fumadores atuais ou prévios (87%) e o *performance status* ECOG de base dos doentes era 0 (36%) ou 1 (64%). No total, 69% dos doentes tinham doença não escamosa e 31% dos doentes tinham doença escamosa. As características demográficas e da doença na condição de base em doentes com expressão elevada de PD-L1 (PD-L1 em ≥ 50% das CT ou ≥ 10% das CI) que não tinham mutações do EGFR ou rearranjos ALK (n=205) eram de um modo geral representativas da população alargada do estudo e estavam bem equilibradas entre os braços de tratamento.

O objetivo primário de eficácia foi a OS. No momento da análise interina de OS, demonstrou-se uma melhoria estatisticamente significativa na OS nos doentes com expressão elevada de PD-L1, excluindo aqueles com mutações do EGFR ou rearranjos ALK (n=205), quando aleatorizados para atezolizumab (Braço A), em comparação com quimioterapia (Braço B) (HR de 0,59, IC 95%: 0,40; 0,89; mediana da OS de 20,2 meses vs. 13,1 meses), com um valor-p bilateral de 0,0106. A mediana do tempo de seguimento de sobrevivência em doentes com expressão elevada de PD-L1 foi de 15,7 meses.

Numa análise exploratória da OS com seguimento mais longo (mediana: 31,3 meses) para estes doentes, a mediana da OS para o braço de atezolizumab permaneceu inalterada em relação à análise interina da OS (20,2 meses) e foi de 14,7 meses para o braço de quimioterapia (HR de 0,76, IC 95%: 0,54; 1,09). Os principais resultados da análise exploratória estão sumarizados na Tabela 14. As curvas de Kaplan-Meier para OS e PFS em doentes com expressão elevada de PD-L1 são apresentadas nas Figuras 12 e 13. Ocorreu morte numa proporção superior de doentes nos primeiros 2,5 meses no braço de atezolizumab (16/107, 15,0%), em comparação com o braço de quimioterapia (10/98, 10,2%). Não foi possível identificar qualquer fator específico associado às mortes precoces.

Tabela 14: Resumo da eficácia em doentes com expressão elevada de PD-L1, em ≥ 50% das CT ou ≥ 10% das CI (IMpower110)

Objetivos de eficácia	**Braço A** (Atezolizumab)	**Braço B** (Quimioterapia)
Objetivo primário		
Sobrevivência global	n = 107	n = 98
N.º de mortes (%)	64 (59,8%)	64 (65,3%)
Mediana de tempo para acontecimentos (meses)	20,2	14,7
IC 95%	(17,2; 27,9)	(7,4; 17,7)
Hazard ratio estratificado♯ (IC 95%)	0,76 (0,54; 1,09)	
OS a 12 meses (%)	66,1	52,3
Objetivos secundários		
PFS avaliada pelo investigador (RECIST v1.1)	n = 107	n = 98
N.º de acontecimentos (%)	82 (76,6%)	87 (88,8%)
Duração mediana da PFS (meses)	8,2	5,0
IC 95%	(6,8; 11,4)	(4,2; 5,7)
Hazard ratio estratificado♯ (IC 95%)	0,59 (0,43; 0,81)	
PFS a 12 meses (%)	39,2	19,2
ORR avaliada pelo investigador (RECIST 1.1)	n = 107	n = 98
N.º de respondedores (%)	43 (40,2%)	28 (28,6%)
IC 95%	(30,8; 50,1)	(19,9; 38,6)
N.º de respostas completas (%)	1 (0,9%)	2 (2,0%)
N.º de respostas parciais (%)	42 (39,3%)	26 (26,5%)
DOR avaliada pelo investigador (RECIST 1.1)	n = 43	n = 28
Mediana em meses	38,9	8,3
IC 95%	(16,1; NE)	(5,6; 11,0)

♯ Estratificado por sexo e *performance status* ECOG (0 vs. 1)
IC = intervalo de confiança; DOR = duração da resposta; NE = não estimável; ORR = taxa de resposta objetiva; OS = sobrevivência global; PFS = sobrevivência livre de progressão; RECIST = Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos v1.1.

Figura 12: Curvas de Kaplan-Meier da sobrevivência global em doentes com expressão elevada de PD-L1, em ≥ 50% das CT ou ≥ 10% das CI (IMpower110)

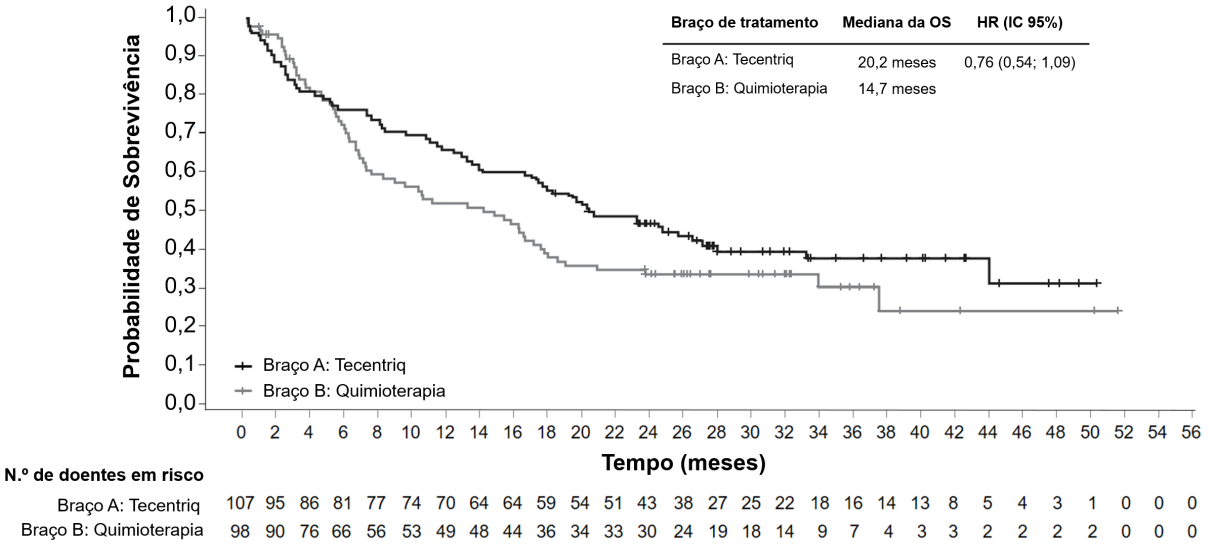
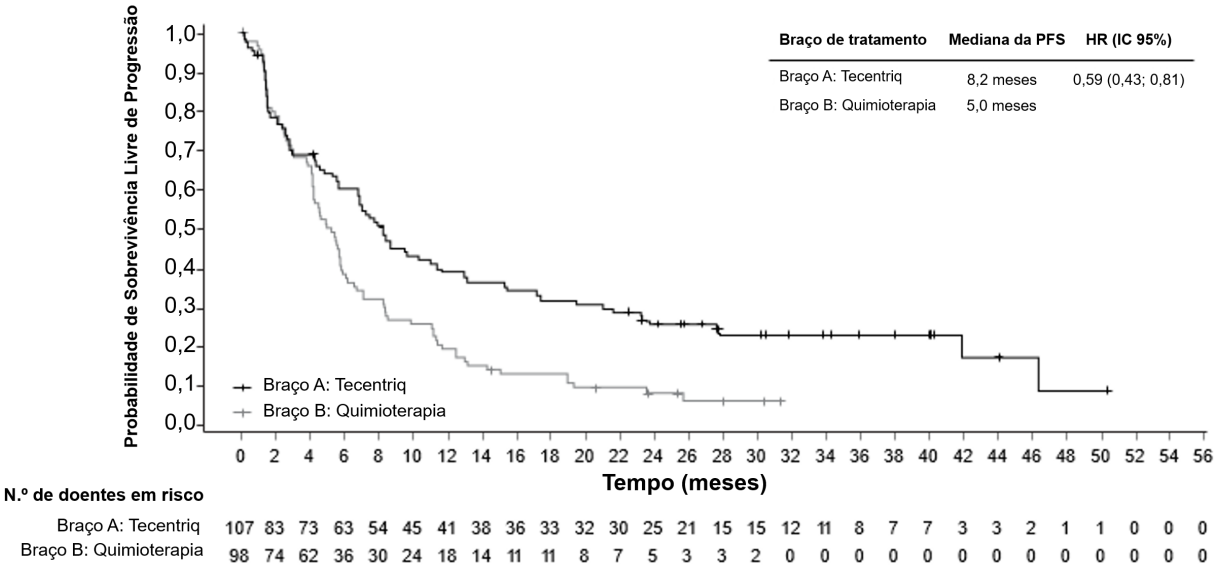


Figura 13: Curvas de Kaplan-Meier da sobrevivência livre de progressão em doentes com expressão elevada de PD-L1, em ≥ 50% das CT ou ≥ 10% das CI (IMpower110)



A melhoria da OS observada no braço de atezolizumab em comparação com o braço de quimioterapia foi consistentemente demonstrada e transversal aos subgrupos de doentes com expressão elevada de PD-L1, incluindo doentes com CPNPC não escamoso (*hazard ratio* [HR] de 0,62, IC 95%: 0,40; 0,96; OS mediana 20,2 vs. 10,5 meses) e doentes com CPNPC escamoso (HR de 0,56, IC 95%: 0,23; 1,37; OS mediana não atingida vs. 15,3 meses). Os dados para doentes com idade ≥ 75 anos e doentes que nunca foram fumadores são demasiado limitados para tirar conclusões sobre estes subgrupos.

Estudo IPSOS (MO29872): Ensaio clínico aleatorizado de fase III, em doentes com CPNPC localmente avançado irressecável ou metastático não previamente tratado que não são elegíveis para quimioterapia com base em platina

Foi realizado um estudo de fase III, aberto, aleatorizado e controlado, MO29872 (IPSOS), para avaliar a eficácia e a segurança de atezolizumab em comparação com um regime de quimioterapia de agente

único (vinorelbina ou gemcitabina, à escolha do investigador) em doentes com CPNPC avançado ou recorrente (estádio IIIB [de acordo com a 7.ª edição do AJCC] sem condições para tratamento multimodal) ou metastático (estádio IV) não previamente tratado, considerados não elegíveis para quimioterapia à base de platina.

Os critérios de seleção seguintes definem os doentes não elegíveis para quimioterapia com base em platina abrangidos pela indicação terapêutica: Doentes com > 80 anos de idade, ou com *performance status* (PS) ECOG de 3, ou doentes com PS ECOG 2 em combinação com comorbilidades relevantes, ou de idade avançada (≥ 70 anos) em combinação com comorbilidades relevantes. As comorbilidades relevantes estão relacionadas com cardiopatias, doenças do sistema nervoso, perturbações do foro psiquiátrico, vasculopatias, doenças renais, doenças do metabolismo e da nutrição ou doenças pulmonares que constituam uma contraindicação para o tratamento com terapia à base de platina, conforme avaliado pelo médico assistente.

O estudo excluiu doentes com idade inferior a 70 anos que tivessem um PS ECOG de 0 ou 1; doentes com metástases do SNC ativas ou não tratadas; administração de vacina viva atenuada nas 4 semanas antes da aleatorização; administração de medicamentos imunoestimuladores sistémicos ou imunossupressores sistémicos nas 4 semanas anteriores à aleatorização. Foram também excluídos do estudo doentes com mutações do EGFR ou rearranjos ALK. Os doentes eram elegíveis independentemente da sua expressão tumoral de PD-L1.

Os doentes foram aleatorizados 2:1 para receber atezolizumab (Braço A) ou quimioterapia (Braço B). Foi administrada uma dose fixa de 1200 mg de atezolizumab por perfusão intravenosa a cada 3 semanas. Os regimes de quimioterapia são descritos na Tabela 15. O tratamento foi administrado até progressão da doença por RECIST v1.1 ou toxicidade inaceitável. A aleatorização foi estratificada por histologia (escamosa/não escamosa), expressão de PD-L1 (expressão de PD-L1 por IHQ, avaliada pelo ensaio VENTANA PD-L1 (SP142): CT3 ou CI3 vs. CTC0/1/2 e CI0/1/2 vs. desconhecida) e metástases cerebrais (sim/não).

Tabela 15: Esquemas de tratamento (IPSOS)

Esquema de tratamento	
A	Atezolizumab 1200 mg por perfusão IV no Dia 1 de cada ciclo de 21 dias.
B	Vinorelbina: Perfusão IV na dose de 25-30 mg/m^2 ou administração oral na dose de 60-80 mg/m^2 nos Dias 1 e 8 de cada ciclo de 21 dias ou nos Dias 1, 8 e 15 de cada ciclo de 28 dias ou administração semanal ou Gemcitabina: Perfusão IV na dose de 1000-1250 mg/m^2 nos Dias 1 e 8 de cada ciclo de 21 dias ou nos Dias 1, 8 e 15 de cada ciclo de 28 dias.

O estudo incluiu um total de 453 doentes (população ITT). A população era maioritariamente constituída por doentes caucasianos (65,8%) e do sexo masculino (72,4%). A mediana de idades dos doentes foi 75 anos e 72,8% dos doentes tinham idade igual ou superior a 70 anos. A proporção de doentes com PS ECOG de 0, 1, 2 e 3 foi 1,5%, 15,0%, 75,9% e 7,5%, respetivamente. No total, 13,7% dos doentes tinham doença em estádio IIIB sem condições para tratamento multimodal e 86,3% tinham doença em estádio IV. A percentagem de doentes com tumores com expressão de PD-L1 nas CT < 1%, 1-49% e ≥ 50%, avaliada pelo ensaio VENTANA PD-L1 (SP263), foi de 46,8%, 28,7% e 16,6%, respetivamente, ao passo que 7,9% dos doentes tinham um nível de expressão de PD-L1 desconhecido.

O objetivo primário do estudo foi a sobrevivência global (OS). No momento da análise final de OS, a mediana de tempo de seguimento era de 41,0 meses. Os resultados de eficácia são apresentados na Tabela 16 e na Figura 14.

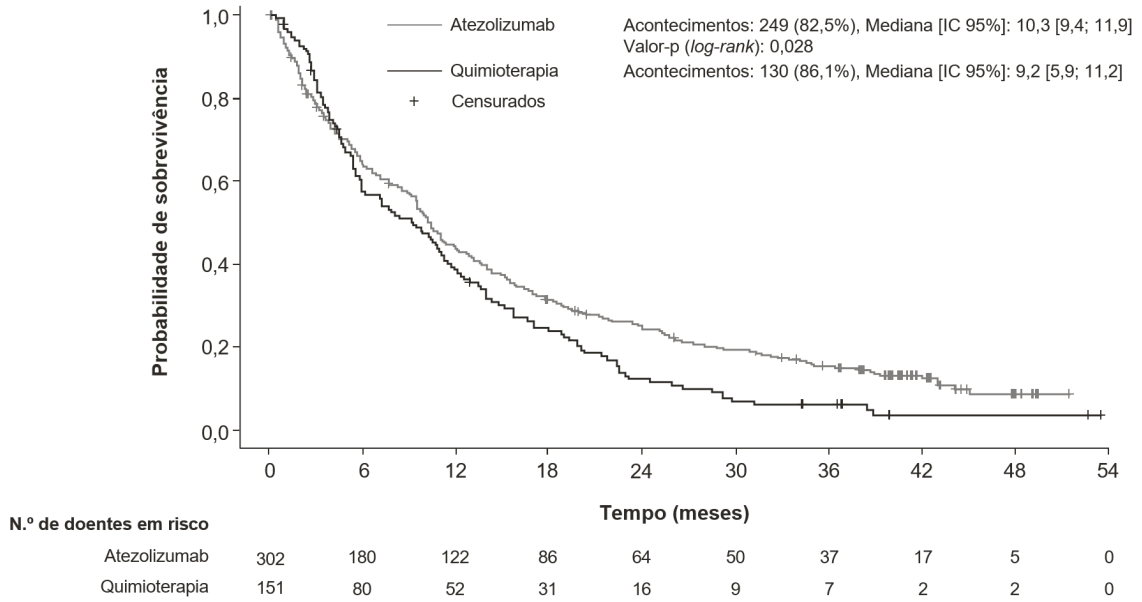
Tabela 16: Resumo da eficácia em doentes com CPNPC não elegíveis para quimioterapia com base em platina (IPSOS)

Objetivo de eficácia	Atezolizumab (n = 302)	Quimioterapia (n = 151)
Objetivo primário		
OS		
N.º de acontecimentos (%)	249 (82,5%)	130 (86,1%)
Mediana do tempo até aos acontecimentos (meses) (IC 95%)	10,3 (9,4; 11,9)	9,2 (5,9; 11,2)
Hazard ratio estratificado (IC 95%) ǂ	0,78 (0,63; 0,97)	
Valor-p (*log-rank* estratificado)	p = 0,028	
Objetivos secundários		
PFS avaliada pelo Investigador (RECIST 1.1)		
N.º de acontecimentos (%)	276 (91,4%)	138 (91,4%)
Mediana da duração da PFS (meses) (IC 95%)	4.2 (3,7; 5,5)	4,0 (2,9; 5,4)
Hazard ratio estratificado (IC 95%) ǂ	0,87 (0,70; 1,07)	
ORR (RECIST 1.1)		
N.º de respondedores confirmados (%)	51 (16,9%)	12 (7,9%)
DOR (RECIST 1.1)		
Mediana em meses (IC 95%)	14,0 (8,1; 20,3)	7,8 (4,8; 9,7)

IC = intervalo de confiança; DOR = duração da resposta; ORR = taxa de resposta objetiva; OS = sobrevivência global; PFS = sobrevivência livre de progressão; RECIST = Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos v1.1.

ǂ O *hazard ratio* e o IC 95% estimados foram obtidos a partir do modelo de Cox, tendo o grupo de tratamento como covariante. Para a análise estratificada, foram adicionados, como fatores de estratificação, o subtipo histológico, expressão PD-L1 por IHQ e metástases cerebrais (sim/não).

Figura 14: Curvas de Kaplan-Meier para a sobrevivência global em doentes com CPNPC não elegíveis para quimioterapia com base em platina (IPSOS)



Tratamento de segunda linha do CPNPC

OAK (GO28915): Ensaio clínico de fase III, aleatorizado em doentes com CPNPC localmente avançado ou metastático previamente tratados com quimioterapia

Foi realizado um estudo de fase III, aberto, multicêntrico, internacional, aleatorizado, OAK, para avaliar a eficácia e segurança de atezolizumab em comparação com docetaxel em doentes com CPNPC localmente avançado ou metastático que progrediram durante ou após um regime contendo platina. Foram excluídos deste estudo doentes que tivessem história de doença autoimune, metástases cerebrais ativas ou dependentes de corticosteroides, que lhes tivesse sido administrada uma vacina viva atenuada até 28 dias antes da entrada no estudo, que lhes tivessem sido administrados agentes imunoestimulantes sistémicos até 4 semanas ou medicamentos imunossupressores sistémicos até 2 semanas antes da entrada no estudo. Foram realizadas avaliações tumorais a cada 6 semanas nas primeiras 36 semanas, e a cada 9 semanas posteriormente. A expressão de PD-L1 nas células tumorais (CT) e nas células imunitárias que infiltram o tumor (CI) foi avaliada prospetivamente em amostras tumorais.

O estudo incluiu um total de 1225 doentes, e de acordo com o plano de análise os primeiros 850 doentes aleatorizados foram incluídos na análise primária de eficácia. A aleatorização foi estratificada por nível de expressão de PD-L1 em CI, pelo número de regimes anteriores de quimioterapia, e pela histologia. Os doentes foram aleatorizados (1:1) para receber ou atezolizumab ou docetaxel.

Foi administrada uma dose fixa de 1200 mg de atezolizumab por perfusão intravenosa a cada 3 semanas. Não foi permitida redução de dose. Os doentes foram tratados até perda de benefício clínico conforme avaliado pelo investigador. Foram administrados 75 mg/m^2 de docetaxel por perfusão intravenosa no dia 1 de cada ciclo de 3 semanas até progressão da doença. Para todos os doentes tratados, a duração mediana do tratamento foi 2,1 meses para o braço de docetaxel e 3,4 meses para o braço de atezolizumab.

As características demográficas e da doença na condição de base da análise primária da população estavam bem equilibradas entre os braços de tratamento. A mediana de idades foi 64 anos (intervalo: 33 a 85), e 61% dos doentes eram do sexo masculino. A maioria dos doentes eram caucasianos (70%).

Aproximadamente três quartos dos doentes tinham doença de histologia não escamosa (74%). 10% tinham mutação EGFR conhecida, 0,2% tinham rearranjos ALK conhecidos, 10% tinham metástases cerebrais como condição de base, e a maioria dos doentes eram atuais ou antigos fumadores (82%). O *performance status* ECOG de base foi 0 (37%) ou 1 (63%). Setenta e cinco por cento dos doentes receberam apenas um regime terapêutico contendo platina anteriormente.

O objetivo primário de eficácia foi a OS. Os resultados chave deste estudo com uma mediana de seguimento de sobrevivência de 21 meses são resumidos na Tabela 17. As curvas de Kaplan-Meier da OS na população ITT (intention-to-treat) são apresentadas na Figura 15. A Figura 16 resume os resultados da OS na população ITT e nos subgrupos de PD-L1, demonstrando o benefício da OS com atezolizumab em todos os subgrupos, incluindo naqueles com expressão de PD-L1 < 1% em CT e CI.

Tabela 17: Resumo de eficácia na análise primária da população (no grupo de todos os participantes)* (OAK)

Objetivo de Eficácia	**Atezolizumab (n = 425)**	**Docetaxel (n = 425)**
Objetivo primário de eficácia		
OS		
N.º de mortes (%)	271 (64%)	298 (70%)
Mediana de tempo para acontecimentos (meses)	13,8	9,6
IC 95%	(11,8; 15,7)	(8,6; 11,2)
Hazard ratio estratificado[‡] (IC 95%)	0,73 (0,62; 0,87)	
Valor-p**	0,0003	
OS a 12 meses (%)***	218 (55%)	151 (41%)
OS a 18 meses (%)***	157 (40%)	98 (27%)
Objetivos secundários		
PFS avaliada pelo Investigador (RECIST v1.1)		
N.º de acontecimentos (%)	380 (89%)	375 (88%)
Duração mediana da PFS (meses)	2,8	4,0
IC 95%	(2,6; 3,0)	(3,3; 4,2)
Hazard ratio estratificado (IC 95%)	0,95 (0,82; 1,10)	
ORR avaliada pelo Investigador (RECIST v1.1)		
N.º de doentes que responderam (%)	58 (14%)	57 (13%)
IC 95%	(10,5; 17,3)	(10,3; 17,0)
DOR avaliada pelo Investigador (RECIST v1.1)	n = 58	n = 57
Mediana em meses	16,3	6,2
IC 95%	(10,0; NE)	(4,9; 7,6)

IC = intervalo de confiança; DOR = duração da resposta; NE = não estimável; ORR = taxa de resposta objetiva; OS = sobrevivência global; PFS = sobrevivência livre de progressão; RECIST = Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos v1.1.

* A análise primária da população formada pelos primeiros 850 doentes aleatorizados.

[‡] Estratificado por expressão de PD-L1 em células imunitárias que infiltram o tumor, número de regimes anteriores de quimioterapia, e histologia.

** Com base no teste de *log-rank* estratificado

*** Com base nas estimativas Kaplan-Meier

Figura 15: Curva de Kaplan-Meier da sobrevivência global na análise primária da população (todos os participantes) (OAK)

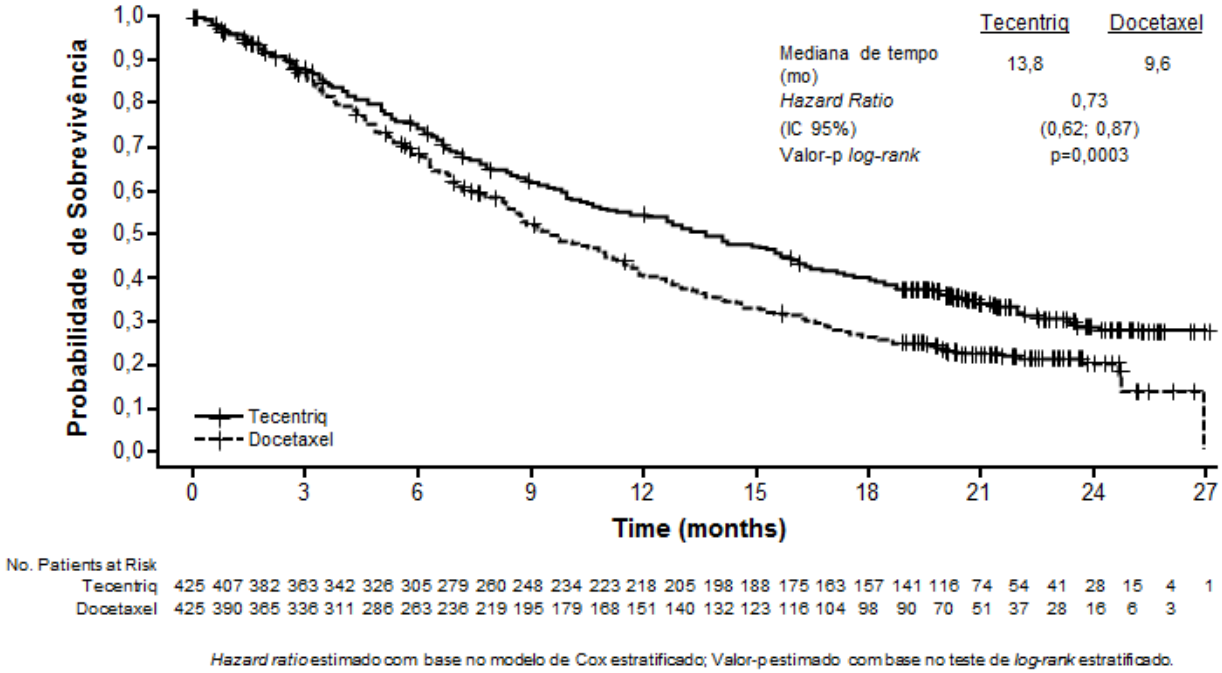
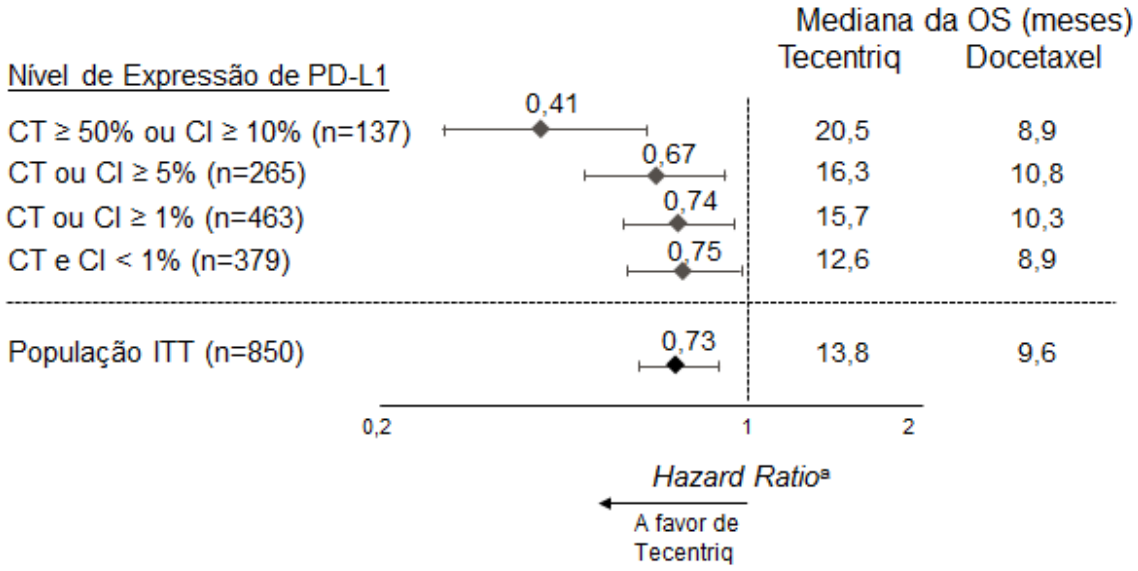


Figura 16: Gráfico da sobrevivência global por expressão de PD-L1 na análise primária da população (OAK)



[a]HR estratificado por população ITT e CT ou CI ≥ 1%. HR não estratificado para outros subgrupos exploratórios.

Foi observada uma melhoria da OS com atezolizumab em comparação com docetaxel nos doentes com CPNPC não-escamoso (*hazard ratio* [HR] de 0,73, IC 95%: 0,60; 0,89; OS mediana de 15,6 vs. 11;2 meses para atezolizumab e docetaxel, respetivamente) e nos doentes com CPNPC escamoso (HR de 0,73, IC 95%: 0,54; 0,98; OS mediana de 8,9 vs. 7,7 meses para atezolizumab e docetaxel, respetivamente). A melhoria da OS observada foi consistentemente demonstrada e transversal aos subgrupos de doentes incluindo aqueles com metástases cerebrais como condição de base (HR de 0,54, IC 95%: 0,31; 0,94; OS mediana de 20,1 vs. 11,9 meses para atezolizumab e docetaxel,

respetivamente) e doentes que nunca foram fumadores (HR de 0,71, IC 95%: 0,47; 1,08; mediana de OS de 16,3 vs. 12,6 meses para atezolizumab e docetaxel, respetivamente). Contudo, doentes com mutações EGFR não mostraram melhoria da OS com atezolizumab em comparação com docetaxel (HR de 1,24, IC 95%: 0,71; 2,18; OS mediana de 10,5 vs. 16,2 meses para atezolizumab e docetaxel, respetivamente).

Foi observado com atezolizumab um prolongamento do tempo até deterioração da dor no peito reportada pelo doente conforme medido pelo EORTC QLQ-LC13 em comparação com docetaxel (HR de 0,71, IC 95%: 0,49; 1,05; a mediana não foi alcançada em nenhum dos braços). O tempo até deterioração de outros sintomas de cancro do pulmão (p. ex. tosse, dispneia, e dor de braço/ombro) conforme medido pelo EORTC QLQ-LC13 foi semelhante entre atezolizumab e docetaxel. Estes resultados devem ser interpretados com cuidado devido ao desenho aberto do estudo.

POPLAR (GO28753): Estudo de fase II aleatorizado em doentes com CPNPC localmente avançado ou metastático previamente tratados com quimioterapia

Foi realizado um estudo de fase II, multicêntrico, internacional, aleatorizado, aberto, controlado, POPLAR, em doentes com CPNPC localmente avançado ou metastático que progrediram durante ou após um regime contendo platina, independentemente da expressão de PD-L1. O objetivo primário de eficácia foi a sobrevivência global. Um total de 287 doentes foram aleatorizados 1:1 para receber ou atezolizumab (1200 mg por perfusão intravenosa a cada 3 semanas até perda de benefício clínico) ou docetaxel (75 mg/m^2 por perfusão intravenosa no dia 1 de cada ciclo de 3 semanas até progressão da doença). A aleatorização foi estratificada por nível de expressão de PD-L1 nas CI, pelo número de regimes anteriores de quimioterapia e por histologia. Uma análise atualizada com um total de 200 mortes observadas e uma mediana de seguimento de sobrevivência de 22 meses demonstrou uma OS mediana de 12,6 meses em doentes tratados com atezolizumab vs. 9,7 meses em doentes tratados com docetaxel (HR de 0,69, IC 95%: 0,52; 0,92). A ORR foi 15,3% vs. 14,7% e a DOR mediana foi de 18,6 meses vs. 7,2 meses para atezolizumab vs. docetaxel, respetivamente.

<u>*Cancro do pulmão de pequenas células*</u>

IMpower133 (GO30081): Ensaio de fase I/III aleatorizado em doentes com CPPC, doença extensa, sem quimioterapia prévia, em combinação com carboplatina e etoposido

Foi realizado um estudo de fase I/III, aleatorizado, multicêntrico, em dupla ocultação, controlado por placebo, IMpower133, para avaliar a eficácia e segurança de atezolizumab em combinação com carboplatina e etoposido em doentes com CPPC-DE, sem quimioterapia prévia.

Foram excluídos os doentes que tivessem metástases do SNC ativas ou não tratadas; história de doença autoimune; administração de vacina viva atenuada nas 4 semanas antes da aleatorização; administração de medicamentos imunossupressores sistémicos na semana anterior à aleatorização. Foram realizadas avaliações tumorais a cada 6 semanas nas primeiras 48 semanas após o Ciclo 1, Dia 1 e a cada 9 semanas posteriormente. Os doentes que preencheram os critérios estabelecidos e concordaram em ser tratados além da progressão da doença tiveram avaliações tumorais realizadas a cada 6 semanas até à interrupção do tratamento.

Um total de 403 doentes foram incluídos e aleatorizados (1:1) para receber um dos esquemas de tratamento descritos na Tabela 18. A aleatorização foi estratificada por sexo, *performance status* ECOG e presença de metástases cerebrais.

Tabela 18: Esquemas de tratamento intravenoso (IMpower133)

Esquema de tratamento	Indução (Quatro Ciclos de 21 Dias)	Manutenção (Ciclos de 21 Dias)
A	atezolizumab (1200 mg)[a] + carboplatina(AUC 5)[b] + etoposido (100 mg/m^2)[b,c]	atezolizumab (1200 mg) [a]
B	placebo + carboplatina (AUC 5)[b] + etoposido (100 mg/m^2)[b,c]	placebo

[a] Atezolizumab administrado até perda de benefício clínico conforme avaliado pelo investigador
[b] Carboplatina e etoposido administrados até à conclusão de 4 ciclos, ou doença progressiva ou toxicidade inaceitável, o que ocorrer primeiro
[c] Etoposido administrado no dia 1, 2 e 3 de cada ciclo

As características demográficas e da doença na condição de base da população do estudo estavam bem equilibradas entre os braços de tratamento. A mediana de idades foi 64 anos (intervalo: 26 a 90 anos) com 10% dos doentes ≥ 75 anos de idade. A maioria dos doentes era do sexo masculino (65%), caucasianos (80%) e 9% tinham metástases cerebrais e a maioria dos doentes eram atuais ou antigos fumadores (97%). O *performance status* ECOG de base foi 0 (35%) ou 1 (65%).

No momento da análise primária, os doentes tinham um tempo mediano de seguimento de sobrevivência de 13,9 meses. Foi observada uma melhoria estatisticamente significativa na OS com atezolizumab em combinação com carboplatina e etoposido em comparação com o braço controlo (HR de 0,70, IC 95%: 0,54; 0,91; mediana da OS de 12,3 meses vs. 10,3 meses). Na análise final exploratória da OS com seguimento mais longo (mediana: 22,9 meses), a mediana da OS para ambos os braços permaneceu inalterada em relação à análise preliminar da OS. Os resultados de PFS, ORR e DOR da análise primária, bem como os resultados da análise final exploratória da OS estão resumidos na Tabela 19. As curvas de Kaplan-Meier para OS e PFS são apresentadas nas Figuras 17 e 18. Os dados de doentes com metástases cerebrais são muito limitados para tirar conclusões sobre esta população.

Tabela 19: Resumo da eficácia (IMpower133)

Objetivos de eficácia principais	**Braço A** (Atezolizumab + carboplatina + etoposido)	**Braço B** (Placebo + carboplatina + etoposido)
Objetivos co-primários de eficácia		
Análise da OS*	n=201	n=202
N.º de mortes (%)	142 (70,6%)	160 (79,2%)
Mediana de tempo para acontecimentos (meses)	12,3	10,3
IC 95%	(10,8; 15,8)	(9,3; 11,3)
Hazard ratio estratificado♯ (IC 95%)	0,76 (0,60; 0,95)	
Valor-p	0,0154***	
OS a 12 meses (%)	51,9	39,0
PFS avaliada pelo investigador (RECIST v1.1)*	n=201	n=202
N.º de acontecimentos (%)	171 (85,1%)	189 (93,6%)
Duração mediana da PFS (meses)	5,2	4,3
IC 95%	(4,4; 5,6)	(4,2; 4,5)
Hazard ratio estratificado♯ (IC 95%)	0,77 (0,62; 0,96)	
Valor-p	0,0170	
PFS a 6 meses (%)	30,9	22,4
PFS a 12 meses (%)	12,6	5,4
Outros objetivos		
ORR avaliada pelo investigador (RECIST 1.1)* ^	n=201	n=202
N.º de respondedores (%)	121 (60,2%)	130 (64,4%)
IC 95%	(53,1; 67,0)	(57,3; 71,0,)
N.º de respostas completas (%)	5 (2,5%)	2 (1,0%)
N.º de respostas parciais (%)	116 (57,7%)	128 (63,4%)
DOR avaliada pelo investigador (RECIST 1.1)* ^	n =121	n = 130
Mediana em meses	4,2	3,9
IC 95%	(4,1; 4,5)	(3,1; 4,2)

PFS = sobrevivência livre de progressão; RECIST = Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos v1.1.; IC = intervalo de confiança; ORR = taxa de resposta objetiva; DOR = duração da resposta; OS = sobrevivência global

♯ Estratificado por sexo e *performance status* ECOG

* Análise final exploratória da OS no *cut-off* clínico de 24 de janeiro de 2019

** Análises de PFS, ORR e DOR no *cut-off* clínico de 24 de abril de 2018

*** Apenas para fins descritivos

^ A ORR e DoR confirmadas são objetivos exploratórios

Figura 17: Curva de Kaplan-Meier para sobrevivência global (IMpower133)

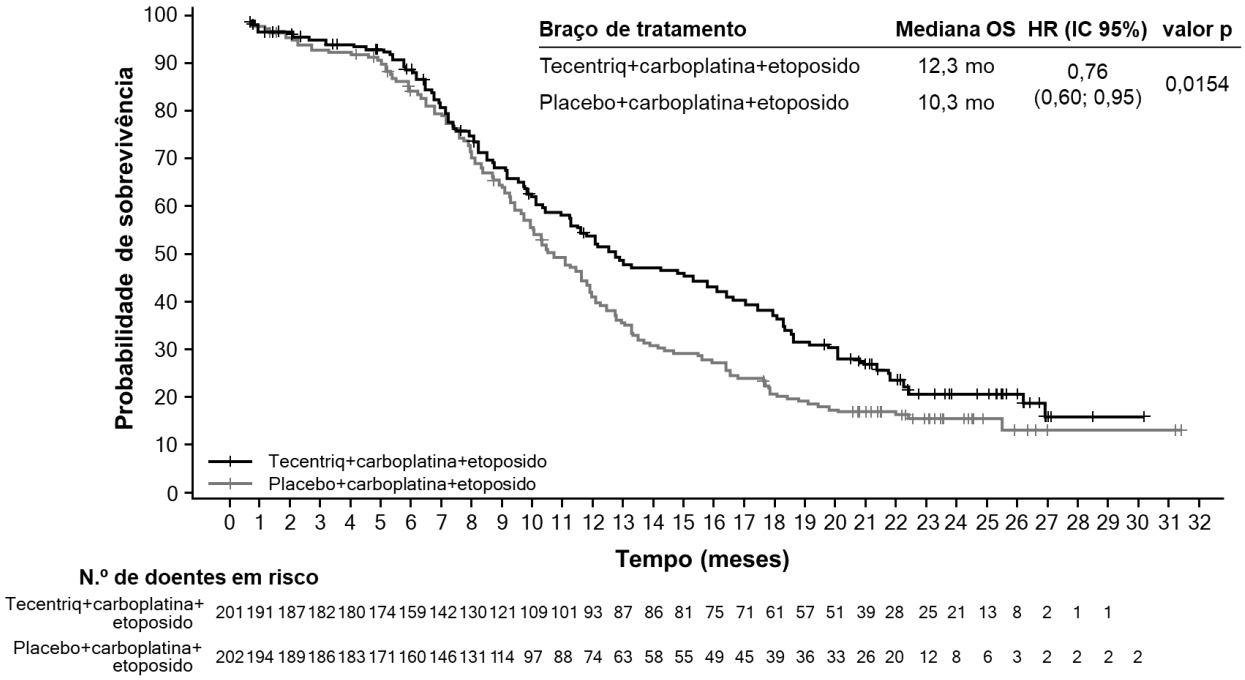
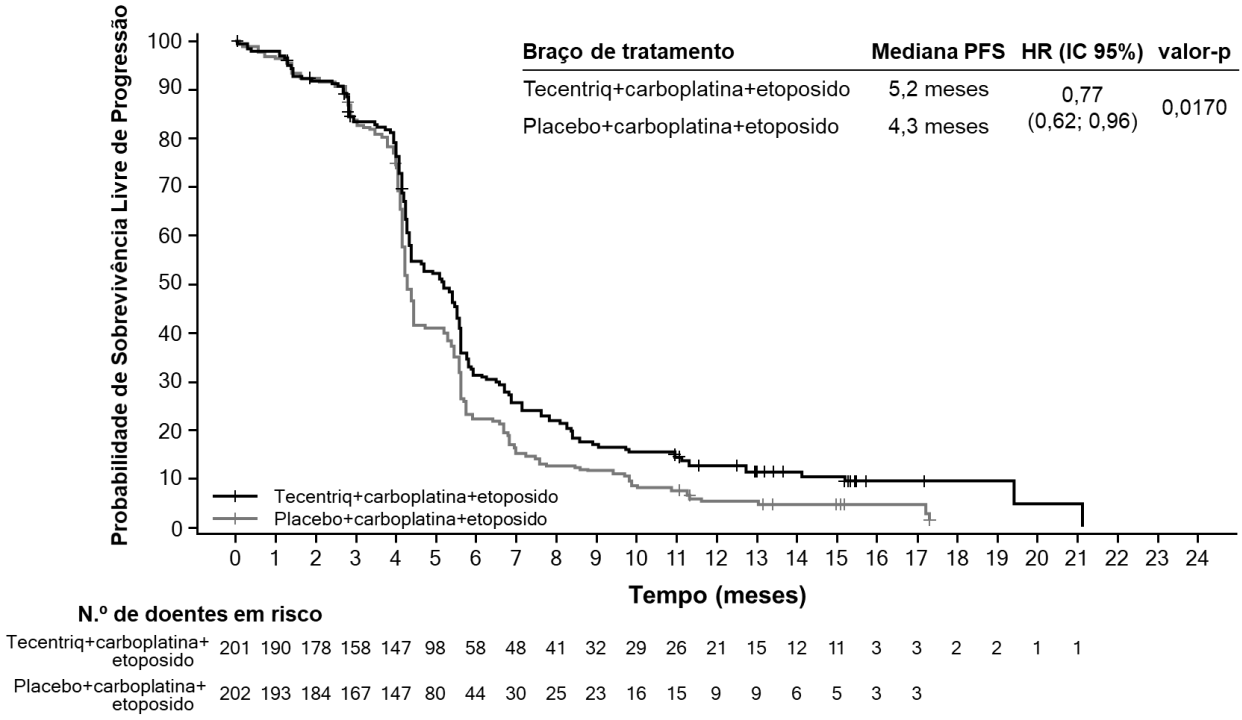


Figura 18: Curva de Kaplan-Meier para sobrevivência livre de progressão (IMpower133)



Cancro da mama triplo-negativo

IMpassion130 (WO29522): Ensaio clínico aleatorizado de fase III em doentes com TNBC localmente avançado ou metastático não tratados previamente para doença metastática

Foi efetuado um estudo de fase III, em dupla ocultação, de dois braços, multicêntrico, internacional, aleatorizado, controlado por placebo, IMpassion130, para avaliar a eficácia e segurança de atezolizumab em associação com nab-paclitaxel, em doentes com TNBC irressecável localmente avançado ou metastático que não tinham recebido previamente quimioterapia para doença metastática. Os doentes tinham que ser elegíveis para monoterapia com taxano (isto é, ausência de progressão clínica rápida, metástases viscerais com risco de vida ou necessidade de controlo rápido de sintomas e/ou doenças) e foram excluídos os que tivessem recebido quimioterapia prévia em contexto neo-adjuvante ou adjuvante nos últimos 12 meses, história de doença autoimune, administração de vacina viva atenuada até 4 semanas antes da aleatorização, administração de agentes imunoestimuladores sistémicos até 4 semanas ou medicamentos imunossupressores sistémicos até 2 semanas antes da aleatorização; metástases cerebrais não tratadas, sintomáticas ou dependentes de corticosteroides. Foram realizadas avaliações tumorais a cada 8 semanas (± 1 semana) durante os primeiros 12 meses após o ciclo 1, dia 1 e a cada 12 semanas (± 1 semana) posteriormente.

Um total de 902 doentes foram incluídos e estratificados pela presença de metástases hepáticas, tratamento prévio com taxano e pelo estado de expressão de PD-L1 em células imunes infiltrantes de tumor (CI) (células imunes infiltrantes de tumor coradas com PD-L1 [CI] <1 % da área do tumor vs. ≥ 1% da área do tumor) avaliada pelo ensaio VENTANA PD-L1 (SP142).

Os doentes foram aleatorizados para receber atezolizumab 840 mg ou placebo por perfusões intravenosas nos dias 1 e 15 de cada ciclo de 28 dias, além de nab-paclitaxel (100 mg/m^2) administrado por perfusão intravenosa nos dias 1, 8 e 15 de cada ciclo de 28 dias. Os doentes receberam tratamento até progressão da doença radiográfica por RECIST v1.1, ou toxicidade inaceitável. O tratamento com atezolizumab podia ser mantido quando o nab-paclitaxel era interrompido por toxicidade inaceitável. O número mediano de ciclos de tratamento foi de 7 para atezolizumab e 6 para nab-paclitaxel em cada braço de tratamento.

As características demográficas e da doença na condição de base da população do estudo foram bem distribuídas entre os braços de tratamento. A maioria dos doentes eram do sexo feminino (99,6%), 67,5% eram caucasianos e 17,8% asiáticos. A mediana da idade foi 55 anos (intervalo: 20-86). O *performance status* ECOG foi 0 (58,4%) ou 1 (41,3%) no início do estudo. No geral, 41% dos doentes incluídos tinham expressão PD-L1 ≥ 1%, 27% tinham metástases hepáticas e 7% metástases cerebrais assintomáticas no início do estudo. Aproximadamente metade dos doentes recebeu um taxano (51%) ou antraciclina (54%) em contexto (neo)adjuvante. A demografia dos doentes e a doença tumoral inicial em doentes com expressão de PD-L1 ≥ 1% foram geralmente representativas da população mais ampla do estudo.

Os objetivos co-primários de eficácia incluíram sobrevivência livre de progressão (PFS) avaliada pelo investigador na população ITT e em doentes com expressão PD-L1 ≥ 1% de acordo com o RECIST v1.1, bem como sobrevivência global (OS) na população ITT e nos doentes com expressão de PD-L1 ≥ 1%. Os objetivos secundários de eficácia incluíram taxa de resposta objetiva (ORR) e duração da resposta (DOR) de acordo com RECIST v1.1.

Os resultados de PFS, ORR e DOR do IMpassion130 para doentes com expressão de PD-L1 ≥ 1% na altura da análise final da PFS com uma mediana de seguimento da sobrevivência até 13 meses estão resumidos na Tabela 20 com curvas de Kaplan-Meier para PFS na Figura 19. Doentes com expressão de PD-L1 < 1% não apresentaram melhoria da PFS quando o atezolizumab foi adicionado ao nab-paclitaxel (HR de 0,94; IC 95%: 0,78; 1,13).

Foi efetuada a análise final da OS em doentes com expressão de PD-L1 ≥ 1% com uma mediana de seguimento de 19,12 meses. Os resultados da OS são apresentados na Tabela 20 e a curva de Kaplan-

Meier na Figura 20. Os doentes com expressão de PD-L1 < 1% não apresentaram melhoria da OS quando o atezolizumab foi adicionado ao nab-paclitaxel (HR de 1,02; IC 95%: 0,84; 1,24).

Foram efetuadas análises exploratórias de subgrupos em doentes com expressão de PD-L1 ≥ 1%, para explorar tratamento prévio (neo)adjuvante, mutação BRCA1/2 e metástases cerebrais assintomáticas no início do estudo.

Em doentes que receberam tratamento prévio (neo)adjuvante (n=242), o *hazard ratio* para PFS primária (final) foi de 0,79 e 0,77 para OS final, enquanto em doentes que não receberam tratamento prévio (neo)adjuvante (n=127), o *hazard ratio* para PFS primária (final) foi de 0,44 e 0,54 para OS final.

No estudo IMpassion130, dos 614 doentes testados, 89 (15%) tinham mutações patogénicas do BRCA1/2. Do subgrupo PD-L1+/ BRCA1/2 mutado, 19 doentes receberam atezolizumab mais nab-paclitaxel e 26 receberam placebo mais nab-paclitaxel. Com base na análise exploratória e reconhecendo o tamanho reduzido da amostra, a presença da mutação BRCA1/2 não parece impactar o benefício clínico de atezolizumab e nab-paclitaxel na PFS.

Não houve evidência de eficácia em doentes com metástases cerebrais assintomáticas no início do estudo, embora o número de doentes tratados fosse reduzido; a PFS mediana foi de 2,2 meses no braço atezolizumab mais nab-paclitaxel (n=15) em comparação com 5,6 meses no braço placebo mais nab-paclitaxel (n=11) (HR 1,40; IC 95% 0,57; 3,44).

Tabela 20 - Resumo da eficácia em doentes com expressão de PD-L1 ≥ 1% (IMpassion130)

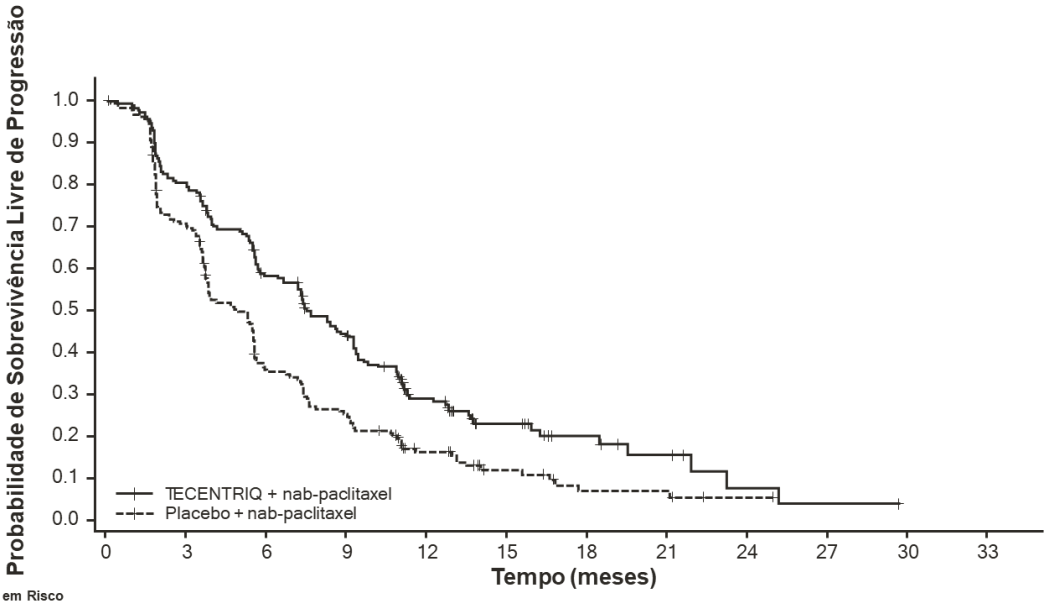
Objetivos principais de eficácia	Atezolizumab + nab-paclitaxel	Placebo + nab-paclitaxel
Objetivos principais de eficácia	n=185	n=184
PFS avaliada pelo Investigador (RECIST v1.1) – Análise primária[3]		
N.º de acontecimentos (%)	138 (74,6%)	157 (85,3%)
Mediana da duração da PFS (meses)	7,5	5,0
IC 95%	(6,7; 9,2)	(3,8; 5,6)
Hazard ratio estratificado‡ (IC 95%)	0,62 (0,49; 0,78)	
Valor-p[1]	<0,0001	
PFS aos 12 meses (%)	29,1	16,4
PFS avaliada pelo Investigador (RECIST v1.1) – Análise exploratória atualizada[4]		
N.º de acontecimentos (%)	149 (80,5%)	163 (88,6%)
Mediana da duração da PFS (meses)	7,5	5,3
IC 95%	(6,7; 9,2)	(3,8; 5,6)
Hazard ratio estratificado‡ (IC 95%)	0,63 (0,50-0,80)	
Valor-p[1]	<0,0001	
PFS aos 12 meses (%)	30,3	17,3
OS[1,2,5]		
N.º de mortes (%)	120 (64,9%)	139 (75,5%)
Mediana do tempo até ao acontecimento (meses)	25,4	17,9
IC 95%	(19,6; 30,7)	(13,6; 20,3)
Hazard ratio estratificado‡ (IC 95%)	0,67 (0,53; 0,86)	
Objetivos secundários e exploratórios		
ORR avaliada pelo Investigador (RECIST 1.1)[3]	n=185	n=183
N.º de respondedores (%)	109 (58,9%)	78 (42,6%)
IC 95%	(51,5; 66,1)	(35,4; 50,1)
N,º de respostas completas (%)	19 (10,3%)	2 (1,1%)
N,º de respostas parciais (%)	90 (48,6%)	76 (41,5%)
N,º de doença estável	38 (20,5%)	49 (26,8%)
DOR avaliada pelo Investigador[3]	n=109	n=78
Mediana em meses	8,5	5,5
IC 95%	(7,3; 9,7)	(3,7; 7,1)

1. Com base no teste de *log-rank* estratificado.
2. As comparações de OS entre os braços de tratamento em doentes com expressão de PD-L1 ≥1% não foram formalmente testadas, de acordo com a hierarquia da análise pré-definida
3. De acordo com a análise final para PFS, ORR, DOR e primeira análise interina para OS na data de *cut-off* clínico de 17 de abril de 2018
4. De acordo com a análise exploratória de PFS na data de *cut-off* clínico de 2 de janeiro de 2019
5. De acordo com a análise final da OS na data de *cut-off* clínico de 14 de abril de 2020.

‡ Estratificado pela presença de metástases hepáticas, e por tratamento prévio com taxanos.

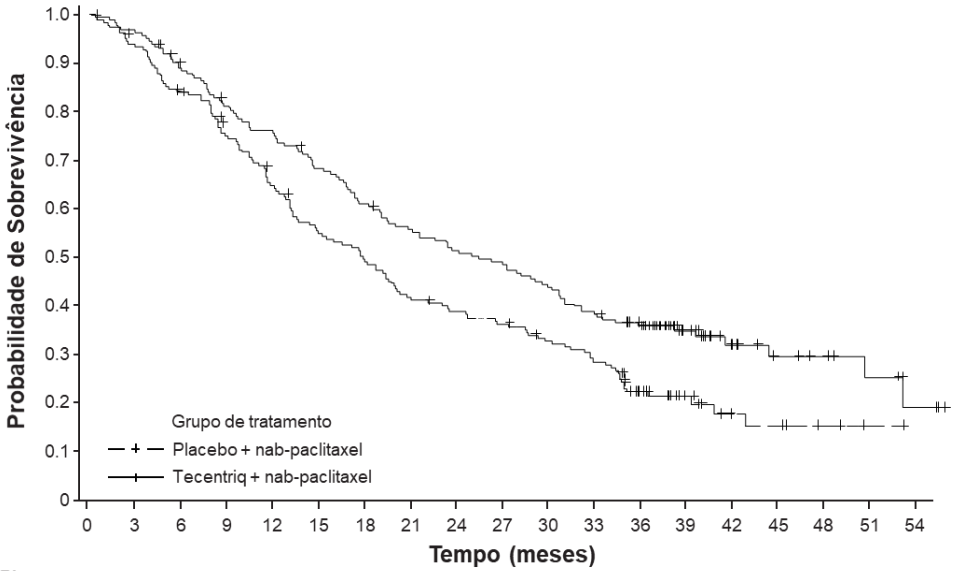
PFS= sobrevivência livre de progressão; RECIST= Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos Response v1.1.; IC= intervalo de confiança; ORR=taxa de resposta objetiva; DOR=duração da resposta; OS=sobrevivência global, NE=não estimável

Figura 19: Curva de Kaplan-Meier da sobrevivência livre de progressão em doentes com expressão de PD-L1 ≥ 1% (IMpassion130)



N.º de Doentes em Risco												
Tecentriq + nab-paclitaxel	185	146	104	75	38	19	10	6	2	1	NE	NE
Placebo + nab-paclitaxel	184	127	62	44	22	11	5	5	1	NE	NE	NE

Figura 20: Curva de Kaplan-Meier da sobrevivência global em doentes com expressão de PD-L1 ≥ 1% (IMpassion130)



N.º de Doentes em Risco																		
Placebo + nab-paclitaxel	184	170	150	132	113	95	85	72	66	62	54	47	28	14	7	6	3	1	NE
Tecentriq + nab-paclitaxel	185	177	160	145	135	121	108	98	90	86	77	67	56	32	17	11	9	6	3

O tempo até deterioração (um declínio sustentado de 10 pontos em relação ao valor inicial) do estado de saúde global/qualidade de vida relacionada com a saúde reportados pelos doentes conforme medido pelo EORTC QLQ-C30 foi semelhante em cada grupo de tratamento, indicando que todos os doentes mantinham a sua HRQoL inicial por um período de tempo comparável.

Carcinoma hepatocelular

IMbrave 150 (YO40245): Estudo aleatorizado de fase III em doentes com CHC irressecável que não receberam tratamento sistémico prévio, em combinação com bevacizumab

Foi realizado um estudo de fase III, aleatorizado, multicêntrico, internacional, sem ocultação, IMbrave150, para avaliar a eficácia e segurança de atezolizumab em combinação com bevacizumab, em doentes com CHC localmente avançado ou metastático e/ou irressecável, que não receberam tratamento sistémico prévio. Um total de 501 doentes foram aleatorizados (2:1) para receber atezolizumab (1200 mg) e 15 mg/kg pc de bevacizumab a cada 3 semanas administrados por perfusão intravenosa ou 400 mg de sorafenib por via oral duas vezes por dia. A aleatorização foi estratificada por região geográfica, invasão macrovascular e/ou disseminação extra-hepática, α-fetoproteína basal (AFP) e *performance status* ECOG. Os doentes de ambos os braços receberam tratamento até perda de benefício clínico ou toxicidade inaceitável. Os doentes podiam interromper o atezolizumab ou o bevacizumab (por exemplo, devido a acontecimentos adversos) e continuar o tratamento em monoterapia até perda de benefício clínico ou toxicidade inaceitável associada à monoterapia.

O estudo incluiu adultos cuja doença não tinha condições ou progrediu após terapêuticas cirúrgicas e/ou locorregionais, que eram Child-Pugh A, ECOG 0/1 e que não tinham recebido tratamento sistémico prévio. A hemorragia (incluindo acontecimentos fatais) é uma reação adversa conhecida com bevacizumab e a hemorragia gastrointestinal superior é uma complicação frequente e potencialmente fatal em doentes com CHC. Assim, os doentes foram obrigados a ser avaliados quanto à presença de varizes nos 6 meses anteriores ao tratamento e foram excluídos caso tivessem hemorragia por varizes nos 6 meses anteriores ao tratamento, varizes não tratadas ou tratadas de forma incompleta com hemorragia ou risco elevado de hemorragia. Para doentes com hepatite B ativa, foi necessário ADN do VHB < 500 UI/ml nos 28 dias antes do início do tratamento do estudo e tratamento anti-HBV padrão por um período mínimo de 14 dias antes da entrada no estudo e durante o estudo.

Os doentes também foram excluídos se tivessem ascite moderada ou grave; história de encefalopatia hepática; CHC fibrolamelar conhecido; CHC sarcomatoide, colangiocarcinoma misto e CHC; coinfeção ativa de VHB e VHC; história de doença autoimune; administração de uma vacina viva atenuada nas 4 semanas anteriores à da aleatorização; administração de medicamentos imunoestimuladores sistémicos nas 4 semanas ou medicamentos imunossupressores sistémicos nas 2 semanas anteriores à aleatorização; metástases cerebrais não tratadas ou dependentes de corticosteroides. As avaliações tumorais foram realizadas a cada 6 semanas durante as primeiras 54 semanas após o Ciclo 1, Dia 1, e depois a cada 9 semanas posteriormente.

As características demográficas e de base da doença da população estudada foram bem equilibradas entre os braços de tratamento. A mediana de idades foi de 65 anos (intervalo: 26 a 88 anos) e 83% eram do sexo masculino. A maioria dos doentes era asiática (57%) e caucasiana (35%). 40% eram da Ásia (excluindo o Japão), enquanto 60% eram do resto do mundo. Aproximadamente 75% dos doentes apresentaram invasão macrovascular e/ou disseminação extra-hepática e 37% apresentaram AFP basal ≥ 400 ng/ml. O *performance status* inicial do ECOG foi 0 (62%) ou 1 (38%). Os principais fatores de risco para o desenvolvimento de CHC foram infeção pelo vírus da hepatite B em 48% dos doentes, infeção pelo vírus da hepatite C em 22% dos doentes e doença não viral em 31% dos doentes. O CHC foi classificado como estádio C em 82% dos doentes, estádio B em 16% dos doentes e estádio A em 3% dos doentes, de acordo com estadiamento Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC).

Os objetivos co-primários de eficácia foram OS e PFS avaliada por IRF, de acordo com o RECIST v1.1. No momento da análise primária, os doentes tinham uma mediana de tempo de acompanhamento de sobrevivência de 8,6 meses. Os dados demostraram uma melhoria estatisticamente significativa na OS e na PFS avaliada por IRF de acordo com o RECIST v1.1 com atezolizumab + bevacizumab em comparação com sorafenib. Também foi observada uma melhoria estatisticamente significativa na taxa de resposta objetiva confirmada (ORR) por IRF de acordo com RECIST v1.1 e RECIST modificado para CHC (mRECIST). Os principais resultados de eficácia da análise primária estão resumidos na Tabela 21.

Foi realizada uma análise descritiva atualizada da eficácia com uma mediana de tempo de acompanhamento de sobrevivência de 15,6 meses. A mediana da OS foi 19,2 meses (IC 95%: 17,0; 23,7) no braço atezolizumab + bevacizumab vs 13,4 meses (IC 95%: 11,4; 16,9) no braço sorafenib, com um HR de 0,66 (IC 95%: 0,52; 0,85). A mediana da PFS avaliada por IRF de acordo com o RECIST v1.1 foi de 6,9 meses (IC 95%: 5,8; 8,6) no braço atezolizumab + bevacizumab vs 4,3 meses (95% CI: 4,0; 5,6) no braço sorafenib, com HR de 0,65 (95% CI: 0,53; 0,81).

A ORR avaliada de acordo com o RECIST v1.1 foi de 29,8% (IC 95%: 24,8; 35,0) no braço atezolizumab + bevacizumab e 11,3% (IC 95%: 6,9; 17,3) no braço sorafenib. A mediana da duração da resposta (DOR) avaliada por IRF de acordo com o RECIST v1.1 em respondedores confirmados foi de 18,1 meses (IC 95%: 14,6; NE) no braço atezolizumab + bevacizumab em comparação com 14,9 meses (95% CI: 4,9; 17,0) no braço sorafenib.

As curvas de Kaplan-Meier para OS (análise atualizada) e PFS (análise primária) são apresentadas nas Figuras 21 e 22, respetivamente.

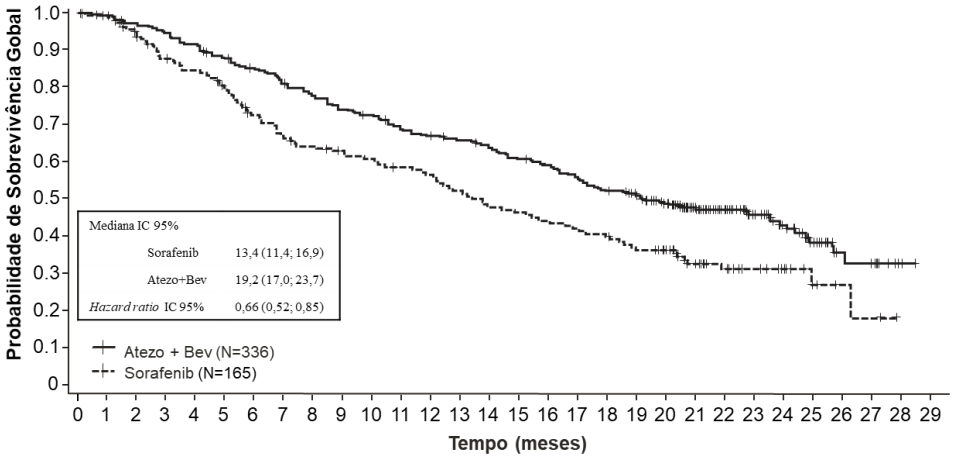
Tabela 21: Resumo da eficácia (análise primária do IMbrave150)

Objetivos de eficácia principais	**Atezolizumab + Bevacizumab**		**Sorafenib**
OS	n=336		n=165
N.º de mortes (%)	96 (28,6%)		65 (39,4%)
Mediana de tempo para acontecimentos (meses)	NE		13,2
IC 95%	(NE; NE)		(10,4; NE)
Hazard ratio estratificado‡ (IC 95%)		0,58 (0,42; 0,79)	
Valor-p		0,0006	
OS a 6 meses (%)	84,8%		72,3%
PFS avaliada pelo IRF, RECIST v1.1	n=336		n=165
N.º de acontecimentos (%)	197 (58,6%)		109 (66,1%)
Duração mediana da PFS (meses)	6,8		4,3
IC 95%	(5,8; 8,3)		(4,0; 5,6)
Hazard ratio estratificado‡ (IC 95%)		0,59 (0,47; 0,76)	
Valor-p[1]		<0,0001	
PFS a 6 meses (%)	54,5%		37,2%
ORR avaliada pelo IRF, RECIST v1.1	n=326		n=159
N.º de respondedores confirmados (%)	89 (27,3%)		19 (11,9%)
IC 95%	(22,5; 32,5)		(7,4; 18,0)
Valor-p[2]		<0,0001	
N.º de respostas completas (%)	18 (5,5%)		0
N.º de respostas parciais (%)	71 (21,8%)		19 (11,9%)
N.º de doença estável (%)	151 (46,3%)		69 (43,4%)
DOR avaliada pelo IRF, RECIST v1.1	n=89		n=19
Mediana em meses	NE		6,3
IC 95%	(NE; NE)		(4,7; NE)
Intervalo (meses)	(1,3+; 13,4+)		(1,4+; 9,1+)

Objetivos de eficácia principais	Atezolizumab + Bevacizumab	Sorafenib
ORR avaliada pelo IRF, CHC mRECIST	n=325	n=158
N.º de respondedores confirmados (%)	108 (33,2%)	21 (13,3%)
IC 95%	(28,1; 38,6)	(8,4; 19,6)
Valor-p[2]	<0,0001	
N.º de respostas completas (%)	33 (10,2%)	3 (1,9%)
N.º de respostas parciais (%)	75 (23,1%)	18 (11,4%)
N.º de doença estável (%)	127 (39,1%)	66 (41,8%)
***DOR avaliada pelo IRF,* CHC mRECIST**	n=108	n=21
Mediana em meses	NE	6,3
IC 95%	(NE; NE)	(4,9; NE)
Intervalo (meses)	(1,3+; 13,4+)	(1,4+; 9,1+)

‡ Estratificado por região geográfica (Ásia excluindo Japão vs resto do mundo), invasão macrovascular e/ou disseminação extra-hepática (presença vs. ausência) e AFP basal (<400 vs. ≥400 ng/ml)
[1] Baseado no teste de log-rank estratificado de dois lados
[2] Valores-p nominais baseados no teste de Cochran-Mantel-Haenszel de dois lados
+ Valor censurado
PFS =sobrevivência livre de progressão; RECIST =Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos v1.1; CHC mRECIST =Avaliação RECIST modificada para carcinoma hepatocelular; IC =intervalo de confiança; ORR =taxa de resposta objetiva; DOR =duração da resposta; OS =sobrevivência global; NE =não estimável

Figura 21: Curva Kaplan-Meier da OS na população ITT (análise atualizada do IMbrave150)

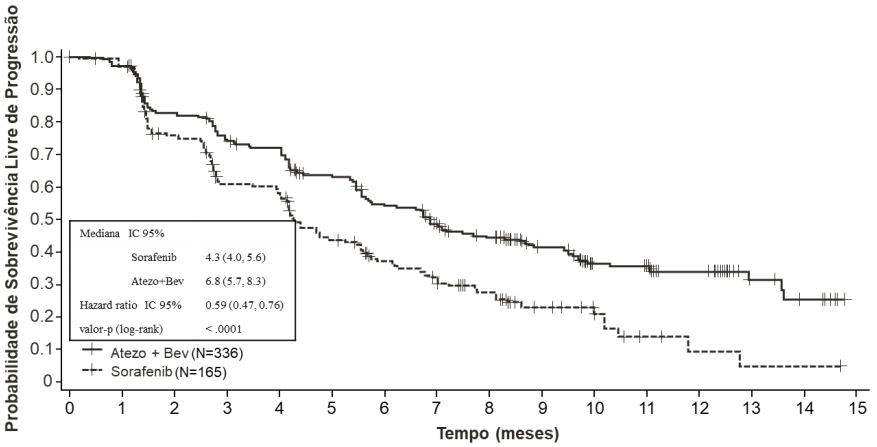


N.º de Doentes em Risco

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

Hazard ratio proveniente de análise estratificada.
Os factores de estratificação incluem região geográfica (Ásia, excluindo Japão vs. resto do mundo), invasão macrovascular e/ou disseminação extra-hepática (presença vs ausência) e AFP (<400 vs >=400 ng/ml) na triagem por IxRS.

Figura 22: Curva de Kaplan Meier para IRF-PFS por RECIST v1.1 na população ITT (análise primária do IMbrave150)



N.º de Doentes em Risco																
Atezo + Bev	336	322	270	243	232	201	169	137	120	74	50	46	34	11	7	NE
Sorafenib	165	148	109	84	80	57	44	34	27	15	9	4	2	1	1	NE

Hazard ratio e o valor-p são provenientes de análises estratificadas.
Os fatores de estratificação incluem região geográfica (Ásia, excluindo Japão vs. resto do mundo), invasão macrovascular e/ou disseminação extra-hepática (presença vs ausência) e AFP (<400 vs>=400 ng/ml) na triagem por IxRS.

Eficácia em idosos

Não foram observadas diferenças globais na eficácia entre os doentes com idade ≥ 65 anos e os doentes mais jovens em tratamento com atezolizumab em monoterapia. No estudo IMpower150, a idade ≥ 65 anos foi associada a um efeito diminuído do atezolizumab em doentes em tratamento com atezolizumab em associação com carboplatina e paclitaxel.

Nos estudos IMpower150, IMpower133 e IMpower110, os dados para doentes com idade ≥ 75 anos são demasiado limitados para tirar conclusões sobre essa população.

População pediátrica

Foi realizado um estudo aberto e multicêntrico de fase inicial em doentes pediátricos (< 18 anos, n=69) e adultos jovens (18-30 anos, n=18) com tumores sólidos recidivados ou progressivos, bem como com linfoma de Hodgkin e não-Hodgkin, para avaliar a segurança e a farmacocinética de atezolizumab. Os doentes foram tratados com 15 mg/kg pc de atezolizumab intravenoso a cada 3 semanas (ver secção 5.2).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A exposição ao atezolizumab aumentou proporcionalmente à dose dentro do intervalo de dose de 1 mg/kg pc a 20 mg/kg pc, incluindo a dose fixa de 1200 mg administrada a cada 3 semanas. Uma análise populacional, que incluiu 472 doentes, descreveu a farmacocinética de atezolizumab dentro do intervalo de dose: 1 a 20 mg/kg pc como um modelo linear de dois compartimentos com uma eliminação de primeira ordem. As propriedades farmacocinéticas de atezolizumab intravenoso 840 mg administrado a cada 2 semanas, 1200 mg administrado a cada 3 semanas e 1680 mg administrado a cada 4 semanas são as mesmas; é expectável que sejam alcançadas exposições totais comparáveis com esses três esquemas posológicos. A análise de farmacocinética populacional indica que o estado estacionário é alcançado após 6 a 9 semanas de múltiplas doses. A acumulação sistémica na área sob a curva, a concentração máxima e a concentração mínima foram 1,91; 1,46 e 2,75 vezes, respetivamente.

Absorção

Atezolizumab é administrado como uma perfusão intravenosa.

Distribuição

A análise de farmacocinética populacional indica que o volume de distribuição no compartimento central é 3,28 L e o volume no estado estacionário é 6,91 L, num doente normal.

Biotransformação

A metabolização de atezolizumab não foi estudada diretamente. Os anticorpos são eliminados principalmente por catabolismo.

Eliminação

A análise de farmacocinética populacional indica que a depuração de atezolizumab é 0,200 L/dia e a semivida de eliminação terminal normal é 27 dias.

Populações especiais

Com base numa análise de farmacocinética populacional e de resposta à exposição, a idade (21-89 anos), região, etnia, compromisso renal, compromisso hepático ligeiro, nível de expressão de PD-L1, ou *performance status* ECOG não tiveram efeito na farmacocinética de atezolizumab. O peso corporal, género, resultado positivo para AAFs, valores de albumina e carga tumoral tiveram um efeito estatisticamente significativo, mas não clinicamente relevante na farmacocinética de atezolizumab. Não são recomendados ajustes de dose.

Idosos

Não foram realizados estudos de atezolizumab em doentes idosos. O efeito da idade na farmacocinética de atezolizumab foi avaliado numa análise de PK populacional. A idade não foi identificada como uma covariante significativa de influência na farmacocinética de atezolizumab com base no intervalo de idades dos doentes de 21-89 anos (n=472), e mediana de 62 anos de idade. Não foi observada uma diferença clinicamente importante na farmacocinética de atezolizumab entre doentes < 65 anos (n=274), doentes entre 65-75 anos (n=152) e doentes > 75 anos (n=46) (ver secção 4.2).

População pediátrica

Os resultados farmacocinéticos de um estudo aberto e multicêntrico de fase inicial, realizado em doentes pediátricos (< 18 anos, n=69) e adultos jovens (18-30 anos, n=18), mostram que a depuração e o volume de distribuição de atezolizumab foi comparável entre doentes pediátricos que receberam 15 mg/kg pc e doentes adultos jovens tratados com 1200 mg de atezolizumab a cada 3 semanas quando normalizados pelo peso corporal, com tendência de exposição menor em doentes pediátricos à medida que o peso corporal diminuiu. Essas diferenças não foram associadas a uma diminuição nas concentrações de atezolizumab abaixo da exposição terapêutica alvo. Os dados em crianças com menos de 2 anos são limitados, portanto, nenhuma conclusão definitiva pode ser feita.

Compromisso renal

Não foram realizados estudos de atezolizumab em doentes com compromisso renal. Numa análise de farmacocinética populacional, não foram encontradas diferenças clinicamente importantes na depuração de atezolizumab em doentes com compromisso renal ligeiro (taxa de filtração glomerular estimada [TFGe] 60 a 89 ml/min/1,73 m^2, n=208) ou moderado (TFGe 30 a 59 ml/min/1,73 m^2, n=116) em comparação com doentes com função renal normal (TFGe igual ou superior a 90 ml/min/1,73 m^2, n=140). Apenas alguns doentes tinham compromisso renal grave (TFGe 15 a 29 ml/min/1,73 m^2, n=8) (ver secção 4.2). O efeito do compromisso renal grave na farmacocinética de atezolizumab é desconhecido.

Compromisso hepático

Não foram realizados estudos específicos de atezolizumab em doentes com compromisso hepático. Na análise de farmacocinética populacional, não foram observadas diferenças clinicamente importantes na depuração de atezolizumab em doentes com compromisso hepático ligeiro (bilirrubina ≤ LSN e AST > LSN ou bilirrubina > 1,0 × a 1,5 × LSN e qualquer valor de AST) ou compromisso hepático moderado (bilirrubina > 1,5 a 3x LSN e qualquer valor de AST) em comparação com doentes com função hepática normal (bilirrubina ≤ LSN e AST ≤ LSN). Não estão disponíveis dados em doentes com compromisso hepático grave (bilirrubina > 3 x LSN e qualquer valor de AST). O compromisso hepático foi definido pelos critérios do *National Cancer Institute- Organ Dysfunction Working Group* (NCI-ODWG) para a disfunção hepática (ver secção 4.2). O efeito do compromisso hepático grave (bilirrubina > 3 × LSN e qualquer valor de AST) na farmacocinética de atezolizumab é desconhecido.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Carcinogenicidade

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade para estabelecer o potencial carcinogénico de atezolizumab.

Mutagenicidade

Não foram realizados estudos de mutagenicidade para estabelecer o potencial mutagénico de atezolizumab. Contudo, não é esperado que os anticorpos monoclonais alterem o ADN ou os cromossomas.

Fertilidade

Não foram realizados estudos de fertilidade com atezolizumab; contudo, no estudo de toxicidade crónica foi incluída uma análise dos órgãos reprodutores masculinos e femininos de macacos cinamolgos. A administração semanal de atezolizumab a macacos fêmea com uma AUC estimada aproximadamente 6 vezes a AUC em doentes a receber a dose diária recomendada causou um padrão de ciclos menstruais irregulares e a ausência do corpo lúteo recém-formado nos ovários que foi reversível. Não houve efeitos nos órgãos reprodutores masculinos.

Teratogenicidade

Não foram realizados estudos de reprodução ou teratogenicidade em animais com o atezolizumab. Estudos em animais demonstraram que o bloqueio da sinalização do PD-1/PD-L1 pode levar à rejeição imunomediada do desenvolvimento fetal resultando em morte fetal. A administração de atezolizumab pode causar danos ao feto, incluindo letalidade embriofetal.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Histidina
Ácido acético glacial
Sacarose
Polissorbato 20 (E 432)
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis fechado

3 anos.

Solução diluída

Foi demonstrada estabilidade química e física após abertura até 24 horas a ≤ 30 °C e até 30 dias a 2 °C a 8 °C a partir do momento de preparação.

Do ponto de vista microbiológico, a solução para perfusão preparada deve ser utilizada imediatamente. Se não for utilizada imediatamente, os tempos e condições de conservação após abertura anteriores à utilização são da responsabilidade do utilizador e geralmente não devem exceder 24 horas entre 2 °C a 8 °C ou 8 horas à temperatura ambiente (≤ 25°C), a menos que a diluição tenha sido realizada em condições assépticas controladas e validadas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2ºC – 8ºC).

Não congelar.

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após diluição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis de vidro Tipo I com rolha de borracha butílica e um selo de alumínio com uma tampa *flip-off* de plástico cinzenta ou verde-água, contendo 14 ml ou 20 ml de concentrado para solução para perfusão.

Embalagem com 1 frasco para injetáveis.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Tecentriq não contém nenhum conservante antimicrobiano ou agente bacteriostático e deve ser preparado por um profissional de saúde usando uma técnica asséptica para assegurar a esterilidade das soluções preparadas. Utilize uma agulha e seringa estéreis para preparar Tecentriq.

Preparação asséptica, manuseamento e conservação

O manuseamento asséptico deve ser assegurado ao preparar a perfusão. A preparação deve ser:

- efetuada sob condições assépticas por pessoal treinado de acordo com regras de boas práticas, especialmente com relação à preparação asséptica de produtos parentéricos.
- preparado em câmara de fluxo laminar ou câmara de segurança biológica utilizando precauções padrão para o manuseamento seguro de agentes intravenosos.
- seguido de conservação adequada da solução preparada para perfusão intravenosa para assegurar a manutenção das condições assépticas.

Não agitar.

Instruções para diluição

Para a dose recomendada de 840 mg: devem ser retirados catorze ml de concentrado de Tecentriq do frasco para injetáveis e diluídos num saco para perfusão de cloreto de polivinilo (PVC), poliolefina (PO), polietileno (PE) ou polipropileno (PP) contendo solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9 %).

Para a dose recomendada de 1200 mg: devem ser retirados vinte ml de concentrado de Tecentriq do frasco para injetáveis e diluídos num saco para perfusão de cloreto de polivinilo (PVC), poliolefina (PO), polietileno (PE), ou polipropileno (PP) contendo solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9 %).

Para a dose recomendada de 1680 mg: devem ser retirados vinte e oito ml de concentrado de Tecentriq de dois frascos para injetáveis de Tecentriq 840 mg e diluídos num saco para perfusão de cloreto de polivinilo (PVC), poliolefina (PO), polietileno (PE) ou polipropileno (PP) contendo solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9 %).

Após diluição, a concentração final da solução diluída deve ser entre 3,2 e 16,8 mg/ml.

O saco de perfusão deve ser invertido suavemente para agitar a solução, de modo a evitar a formação de espuma. Uma vez que a solução para perfusão esteja preparada, deve ser administrada imediatamente (ver secção 6.3).

Antes da administração, os medicamentos para administração parentérica devem ser inspecionados visualmente quanto à presença de partículas ou descoloração. Se se observarem partículas ou descoloração, a solução não deve ser utilizada.

Não foram observadas incompatibilidades entre Tecentriq e sacos para perfusão com superfícies de contacto com o produto de PVC, PO, PE ou PP. Além disso, não foram observadas incompatibilidades entre filtros em linha com membranas compostas por polietersulfona ou polissulfona, e sistemas de perfusão e outros auxiliares de perfusão compostos por PVC, PE, polibutadieno, ou polieteruretano. O uso de filtros em linha com membranas é opcional.

Não coadministrar outros medicamentos através da mesma linha de perfusão.

Eliminação

A eliminação de Tecentriq no meio ambiente deve ser minimizada. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/17/1220/001
EU/1/17/1220/002

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 21 de setembro de 2017
Data da última renovação: 25 de abril de 2022

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

18 de junho de 2026

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos https://www.ema.europa.eu.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tecentriq 1875 mg solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um frasco para injetáveis de 15 ml de solução injetável contém 1875 mg de atezolizumab.
Cada ml da solução contém 125 mg de atezolizumab.

Atezolizumab é um anticorpo monoclonal humanizado da imunoglobulina G1 anti-ligando de morte celular programada-1 (PD-L1), com alteração na fração Fc, produzido em células de ovário de hamster chinês por tecnologia de ADN recombinante.

Excipiente com efeito conhecido
Cada frasco para injetáveis de Tecentriq 1875 mg contém 9 mg de polissorbato 20.
Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável.

Líquido límpido, incolor a ligeiramente amarelado. A solução tem um pH de 5,5 - 6,1 e uma osmolalidade de 359 - 459 mOsm/kg.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Carcinoma urotelial (CU)

Tecentriq em monoterapia é indicado para o tratamento de doentes adultos com CU localmente avançado ou metastático:

- após quimioterapia prévia contendo platina, ou
- considerados não elegíveis para tratamento com cisplatina, e cujos tumores tenham expressão de PD-L1 ≥ 5% (ver secção 5.1).

Cancro do pulmão de não-pequenas células (CPNPC) em estádio precoce

Tecentriq em monoterapia é indicado como tratamento adjuvante após ressecção completa e quimioterapia com base em platina em doentes adultos com CPNPC com elevado risco de recidiva cujos tumores têm uma expressão de PD-L1 em ≥ 50% das células tumorais (CT) e que não têm CPNPC EGFR mutado ou ALK-positivo (ver os critérios de seleção na secção 5.1).

CPNPC avançado

Tecentriq, em combinação com bevacizumab, paclitaxel e carboplatina, é indicado no tratamento de primeira linha de doentes adultos com CPNPC não escamoso metastático. Em doentes com CPNPC com mutações do EGFR ou ALK-positivo, Tecentriq, em combinação com bevacizumab, paclitaxel e carboplatina, é indicado apenas após a falha de terapêuticas-alvo adequadas (ver secção 5.1).

Tecentriq, em combinação com nab-paclitaxel e carboplatina, é indicado no tratamento de primeira linha de doentes adultos com CPNPC não escamoso metastático que não têm mutações do EGFR ou CPNPC ALK-positivo (ver secção 5.1).

Tecentriq em monoterapia é indicado no tratamento de primeira linha de doentes adultos com CPNPC metastático cujos tumores têm uma expressão de PD-L1 em ≥ 50% das CT ou em ≥ 10% das células imunes infiltrantes de tumor (CI) e que não têm CPNPC EGFR mutado ou ALK- positivo (ver secção 5.1).

Tecentriq em monoterapia é indicado para o tratamento de primeira linha de doentes adultos com CPNPC avançado que não são elegíveis para terapia com base em platina (ver critérios de seleção na secção 5.1).

Tecentriq em monoterapia é indicado para o tratamento de doentes adultos com CPNPC, localmente avançado ou metastático, após quimioterapia prévia. Doentes com CPNPC com mutações do EGFR ou ALK-positivo devem também ter recebido terapêuticas-alvo antes do tratamento com Tecentriq (ver secção 5.1).

Cancro do pulmão de pequenas células (CPPC)

Tecentriq, em combinação com carboplatina e etoposido, é indicado para o tratamento de primeira linha de doentes adultos com cancro do pulmão de pequenas células, doença extensa (CPPC-DE) (ver secção 5.1).

Cancro da mama triplo-negativo (TNBC)

Tecentriq em combinação com nab-paclitaxel é indicado no tratamento de doentes adultos com TNBC localmente avançado irressecável ou metastático cujos tumores tenham expressão PD-L1 ≥ 1% e não tenham recebido previamente quimioterapia para doença metastática.

Carcinoma hepatocelular (CHC)

Tecentriq, em combinação com bevacizumab, é indicado para o tratamento de doentes adultos com CHC avançado ou irressecável que não receberam tratamento sistémico prévio (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

Tecentriq deve ser iniciado e supervisionado por médicos com experiência no tratamento do cancro.

Os doentes que atualmente se encontram a receber atezolizumab intravenoso podem mudar para Tecentriq solução injetável e vice-versa.

Teste de PD-L1 em doentes com CU ou TNBC ou CPNPC

Tecentriq em monoterapia

Se especificado na indicação, a seleção dos doentes para o tratamento com Tecentriq com base na expressão tumoral de PD-L1 deve ser confirmada por um teste validado (ver secções 4.1 e 5.1).

Tecentriq em terapêutica combinada

Os doentes com TNBC não tratado previamente devem ser selecionados para tratamento com base na expressão tumoral de PD-L1, confirmada por um teste validado (ver secção 5.1).

Posologia

A dose recomendada da solução injetável deTecentriq é de 1875 mg administrados a cada três semanas, conforme apresentado na Tabela 1.

Quando Tecentriq é administrado em terapêutica combinada, consultar também a informação completa de prescrição dos medicamentos em combinação (ver também secção 5.1).

Tabela 1: Dose recomendada para Tecentriq por administração por via subcutânea

Indicação	Dose recomendada e esquema	Duração do tratamento
Tecentriq em monoterapia		
1L CU	1875 mg a cada 3 semanas	Até progressão da doença ou toxicidade não controlável
1L CPNPC metastático		
1L CPNPC não elegível para platina		
CPNPC em estádio precoce	1875 mg a cada 3 semanas	Durante 1 ano, exceto em caso de recidiva da doença ou toxicidade inaceitável. Não foi estudada uma duração do tratamento superior a 1 ano.
2L CU	1875 mg a cada 3 semanas	Até perda do benefício clínico ou toxicidade não controlável
2L CPNPC		
Tecentriq em terapêutica combinada		
1L CPNPC não escamoso com bevacizumab, paclitaxel, e carboplatina	Fases de indução e manutenção: 1875 mg a cada 3 semanas Tecentriq deve ser administrado primeiro quando administrado no mesmo dia. Fase de indução para fármacos em combinação (quatro ou seis ciclos): Bevacizumab, paclitaxel e carboplatina são administrados a cada três semanas. Fase de manutenção (sem quimioterapia): Bevacizumab a cada 3 semanas.	Até progressão da doença ou toxicidade não controlável. Foram observadas respostas atípicas (ou seja, uma progressão inicial da doença seguida de redução do tamanho do tumor) com o tratamento continuado com Tecentriq após progressão da doença. O tratamento além da progressão da doença pode ser considerado a critério do médico.
1L CPNPC não escamoso com nab-paclitaxel e carboplatina	Fases de indução e manutenção: 1875 mg a cada 3 semanas Tecentriq deve ser administrado primeiro quando administrado no mesmo dia. Fase de indução para fármacos em combinação (quatro ou seis ciclos): o nab-paclitaxel e carboplatina são administrados no dia 1; adicionalmente, o nab-paclitaxel é administrado nos dias 8 e 15 de cada ciclo de 3 semanas.	Até progressão da doença ou toxicidade não controlável. Foram observadas respostas atípicas (ou seja, uma progressão inicial da doença seguida de redução do tamanho do tumor) com o tratamento continuado com Tecentriq após progressão da doença. O tratamento além da progressão da doença pode ser considerado a critério do médico.

Indicação	Dose recomendada e esquema	Duração do tratamento
1L CPPC-DE com carboplatina e etoposido	Fases de indução e manutenção: 1875 mg a cada 3 semanas Tecentriq deve ser administrado primeiro quando administrado no mesmo dia. Fase de indução para fármacos em combinação (quatro ciclos): a carboplatina e depois o etoposido são administrados no dia 1; o etoposido também é administrado nos dias 2 e 3 de cada ciclo de 3 semanas.	Até progressão da doença ou toxicidade não controlável. Foram observadas respostas atípicas (ou seja, uma progressão inicial da doença seguida de redução do tamanho do tumor) com o tratamento continuado com Tecentriq após progressão da doença. O tratamento além da progressão da doença pode ser considerado a critério do médico.
1L TNBC localmente avançado irressecável ou metastático com nab-paclitaxel	1875 mg a cada 3 semanas Tecentriq deve ser administrado antes do nab-paclitaxel quando administrado no mesmo dia. O nab-paclitaxel deve ser administrado a 100 mg/m^2 nos dias 1, 8 e 15 de cada ciclo de 28 dias.	Até progressão da doença ou toxicidade não controlável.
CHC avançado ou irressecável com bevacizumab	1875 mg a cada 3 semanas Tecentriq deve ser administrado antes do bevacizumab quando administrado no mesmo dia. O bevacizumab é administrado na dose de 15 mg/kg de peso corporal (pc) a cada 3 semanas.	Até perda do benefício clínico ou toxicidade não controlável.

Atraso ou omissão de doses

Caso seja omitida uma dose planeada de Tecentriq, esta deve ser administrada tão brevemente quanto possível. O esquema posológico deve ser ajustado de modo a manter um intervalo apropriado entre doses.

Alterações de doses durante o tratamento

Não são recomendadas reduções de dose de Tecentriq.

Atraso de dose ou descontinuação (ver também secções 4.4 e 4.8)

Tabela 2: Informação de alterações de dose para Tecentriq

Reações adversas imunomediadas	**Gravidade**	**Alteração no tratamento**
Pneumonite	Grau 2	Suspender Tecentriq O tratamento pode ser retomado quando a reação melhorar para Grau 0 ou Grau 1 no prazo de 12 semanas, e os corticosteroides tiverem sido reduzidos a ≤ 10 mg de prednisona, ou equivalente, por dia
	Grau 3 ou 4	Descontinuar permanentemente Tecentriq
Hepatite em doentes sem carcinoma hepatocelular (CHC)	Grau 2: (ALT ou AST > 3 a 5 x limite superior normal [LSN] *ou* bilirrubina no sangue > 1,5 a 3 x LSN)	Suspender Tecentriq O tratamento pode ser retomado quando a reação melhorar para Grau 0 ou Grau 1 no prazo de 12 semanas, e os corticosteroides tiverem sido reduzidos a ≤ 10 mg de prednisona, ou equivalente, por dia
	Grau 3 ou 4: (ALT ou AST > 5 x LSN *ou* bilirrubina no sangue > 3 x LSN)	Descontinuar permanentemente Tecentriq
Hepatite em doentes com CHC	Se AST/ALT estiver dentro dos limites normais na *baseline* e aumentar para > 3 x a ≤ 10x LSN *ou* Se AST/ALT for > 1 a 3 x LSN na *baseline* e aumentar para > 5 x a ≤ 10 x LSN *ou* Se AST/ALT for > 3 x a ≤ 5 x LSN na baseline e aumentar para > 8 x a ≤ 10 x LSN	Suspender Tecentriq O tratamento pode ser retomado quando a reação melhorar para Grau 0 ou Grau 1 no prazo de 12 semanas, e os corticosteroides tiverem sido reduzidos a ≤ 10 mg de prednisona, ou equivalente, por dia
	Se AST/ALT aumentar para > 10 x LSN *ou* bilirrubina total aumentar para > 3 x LSN	Descontinuar permanentemente Tecentriq

Reações adversas imunomediadas	Gravidade	Alteração no tratamento
Colite	Diarreia de Grau 2 ou 3 (aumento de ≥ 4 dejeções/dia em relação à *baseline*) *ou* Colite Sintomática	Suspender Tecentriq O tratamento pode ser retomado quando a reação melhorar para Grau 0 ou Grau 1 no prazo de 12 semanas, e os corticosteroides tiverem sido reduzidos a ≤ 10 mg de prednisona, ou equivalente, por dia
	Diarreia ou Colite de Grau 4 (risco de vida; indicada intervenção urgente)	Descontinuar permanentemente Tecentriq
Hipotiroidismo ou hipertiroidismo	Sintomático	Suspender Tecentriq *Hipotiroidismo:* O tratamento pode ser retomado quando os sintomas estiverem controlados por terapêutica de substituição da hormona tiroideia e os níveis de TSH estiverem a diminuir *Hipertiroidismo:* O tratamento pode ser retomado quando os sintomas estiverem controlados por um medicamento antitiroideu e a função tiroideia estiver a recuperar
Insuficiência suprarrenal	Sintomática	Suspender Tecentriq O tratamento pode ser retomado quando a reação melhorar para Grau 0 ou Grau 1 no prazo de 12 semanas, e os corticosteroides tiverem sido reduzidos a ≤ 10 mg de prednisona, ou equivalente, por dia, e o doente estiver estável com a terapêutica de substituição
Hipofisite	Grau 2 ou 3	Suspender Tecentriq O tratamento pode ser retomado quando a reação melhorar para Grau 0 ou Grau 1 no prazo de 12 semanas, e os corticosteroides tiverem sido reduzidos a ≤ 10 mg de prednisona, ou equivalente, por dia, e o doente estiver estável com a terapêutica de substituição
	Grau 4	Descontinuar permanentemente Tecentriq

Reações adversas imunomediadas	Gravidade	Alteração no tratamento
Diabetes *mellitus* Tipo 1	Hiperglicemia de Grau 3 ou 4 (glucose em jejum > 250 mg/dL ou 13,9 mmol/L)	Suspender Tecentriq O tratamento pode ser retomado quando o controlo metabólico for alcançado com uma terapêutica de substituição de insulina
Erupção cutânea/reações adversas cutâneas graves	Grau 3 ou suspeita de síndrome de Stevens-Johnson (SJS) ou de necrólise epidérmica tóxica (NET)[1]	Suspender Tecentriq O tratamento pode ser retomado quando os sintomas melhorarem para Grau 0 ou Grau 1 no prazo de 12 semanas e os corticosteroides tiverem sido reduzidos a ≤ 10 mg de prednisona, ou equivalente, por dia
	Grau 4 ou confirmação de síndrome de Stevens-Johnson (SJS) ou de necrólise epidérmica tóxica (NET)[1]	Descontinuar permanentemente Tecentriq
Síndrome miasténica/miastenia *gravis*, síndrome de Guillain-Barré, meningoencefalite e paresia facial	Paresia facial de Grau 1 ou 2	Suspender Tecentriq O tratamento pode ser retomado se o acontecimento se resolver totalmente. Se o acontecimento não se resolver totalmente durante a suspensão de Tecentriq, descontinuar permanentemente Tecentriq
	Todos os Graus de síndrome miasténica/miastenia gravis, síndrome de Guillain-Barré e meningoencefalite ou paresia facial de Grau 3 ou 4	Descontinuar permanentemente Tecentriq
Mielite	Grau 2, 3 ou 4	Descontinuar permanentemente Tecentriq
Pancreatite	Níveis de amílase ou lípase no soro de Grau 3 ou 4 (> 2 x LSN) ou pancreatite de Grau 2 ou 3	Suspender Tecentriq O tratamento pode ser retomado quando os níveis de amílase ou lípase no soro melhorarem para Grau 0 ou Grau 1 no prazo de 12 semanas, ou os sintomas de pancreatite tiverem acabado, e os corticosteroides tiverem sido reduzidos a ≤ 10 mg de prednisona, ou equivalente, por dia.
	Pancreatite de Grau 4 ou qualquer outro grau de pancreatite recorrente	Descontinuar permanentemente Tecentriq

Reações adversas imunomediadas	Gravidade	Alteração no tratamento
Miocardite	Grau 2 ou superior	Descontinuar permanentemente Tecentriq
Nefrite	Grau 2: (nível de creatinina > 1,5 a 3,0 x *baseline* ou > 1,5 a 3,0 x LSN)	Suspender Tecentriq O tratamento pode ser retomado quando o acontecimento melhorar para Grau 0 ou Grau 1 dentro de 12 semanas e os corticosteroides tiverem sido reduzidos a ≤ 10 mg de prednisona ou equivalente, por dia
	Grau 3 ou 4: (nível de creatinina > 3,0 x *baseline* ou > 3,0 x LSN)	Descontinuar permanentemente Tecentriq
Miosite	Grau 2 ou 3	Suspender Tecentriq
	Grau 4 ou miosite recorrente de Grau 3	Descontinuar permanentemente Tecentriq
Afeções pericárdicas	Pericardite de Grau 1	Suspender Tecentriq[2]
	Grau 2 ou superior	Descontinuar permanentemente Tecentriq
Linfohistiocitose hemofagocítica	Suspeita de linfohistiocitose hemofagocítica[1]	Descontinuar permanentemente Tecentriq
Outras reações adversas imunomediadas	Grau 2 ou Grau 3	Suspender até que as reações adversas recuperem para Grau 0-1 dentro de 12 semanas, e os corticosteroides tiverem sido reduzidos a ≤ 10 mg de prednisona ou equivalente, por dia
	Grau 4 ou Grau 3 recorrente	Descontinuar permanentemente Tecentriq (exceto no caso de endocrinopatias controladas com hormonas de substituição)
Outras reações adversas	**Gravidade**	**Alteração no tratamento**
Reações relacionadas com a perfusão	Grau 1 ou 2	Reduzir a taxa de injeção ou interromper a injeção. O tratamento pode ser retomado quando o acontecimento se resolver
	Grau 3 ou 4	Descontinuar permanentemente Tecentriq

ALT = alanina aminotransferase; AST = aspartato aminotransferase; LSN = limite superior do normal.
Nota: A toxicidade deve ser classificada com recurso à versão atual dos Critérios de Terminologia Comuns para as Reações Adversas do *National Cancer Institute* (NCI-CTCAE).
[1] Independentemente da gravidade
[2] Efetuar uma avaliação cardíaca detalhada para determinar a etiologia e gerir adequadamente

Populações especiais

População pediátrica

A segurança e eficácia de Tecentriq em crianças ou adolescentes com idade inferior a 18 anos não foram estabelecidas. Os dados atualmente disponíveis para atezolizumab intravenoso são descritos nas secções 4.8, 5.1 e 5.2, contudo não pode ser efetuada uma recomendação relativa a uma posologia.

Idosos

Com base na análise de farmacocinética populacional, não é necessário ajuste de dose em doentes com ≥ 65 anos de idade (ver secções 4.8 e 5.1).

Doentes asiáticos

Devido ao aumento de toxicidades hematológicas observadas em doentes asiáticos no IMpower150, é recomendado que a dose inicial de paclitaxel seja de 175 mg/m^2 a cada três semanas.

Compromisso renal

Com base na análise de farmacocinética populacional, não é necessário ajuste de dose em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado (ver secção 5.2). Os dados relativos a doentes com compromisso renal grave são demasiado limitados para que se possam tirar conclusões acerca desta população.

Compromisso hepático

Com base na análise de farmacocinética populacional, não é necessário ajuste de dose em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado. Tecentriq não foi estudado em doentes com compromisso hepático grave (ver secção 5.2).

Performance status Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≥ 2

Doentes com *performance status* ECOG ≥ 2 foram excluídos dos ensaios clínicos em TNBC, CPPC-DE, 2ª linha em CU e CHC (ver secções 4.4 e 5.1).

Modo de administração

É importante verificar os rótulos do medicamento para garantir que está a ser administrada ao doente a formulação correta (intravenosa ou subcutânea), conforme prescrita.

A solução injetável de Tecentriq não se destina à administração intravenosa e tem de ser administrada apenas por injeção subcutânea.

Antes da administração, retirar a solução injetável de Tecentriq do frigorífico e deixar a solução atingir a temperatura ambiente. Para instruções acerca da utilização e manuseamento do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

Administrar 15 ml de Tecentriq solução injetável por via subcutânea na coxa durante cerca de 7 minutos. Recomenda-se a utilização de um sistema de perfusão subcutâneo (por ex., em borboleta). NÃO administrar ao doente o volume residual sobrante retido no tubo.

O local de injeção deve ser alternado apenas entre a coxa esquerda e a coxa direita. As novas injeções devem ser administradas a, pelo menos, 2,5 cm de distância do local anterior e nunca em zonas onde a pele se apresente vermelha, com equimose, com sensibilidade dolorosa ou endurecida. Durante o

tratamento com a solução injetável de Tecentriq, outros medicamentos de administração subcutânea devem ser injetados preferencialmente em locais diferentes.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade ao atezolizumab ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Reações adversas imunomediadas

A maioria das reações adversas imunomediadas que ocorreram durante o tratamento com atezolizumab foram reversíveis com a interrupção de atezolizumab e iniciação de tratamento com corticosteroides e/ou cuidados de suporte. Foram observadas reações adversas imunomediadas afetando mais de um sistema de órgãos. Podem ocorrer reações adversas imunomediadas com atezolizumab após a última dose de atezolizumab.

Para suspeitas de reações adversas imunomediadas, deve ser feita uma avaliação rigorosa para confirmar a etiologia ou excluir outras causas. Com base na gravidade da reação adversa, o tratamento com atezolizumab deve ser suspenso e devem ser administrados corticosteroides. Após melhoria para Grau ≤ 1, os corticosteroides devem ser reduzidos ao longo de ≥ 1 mês. Com base em dados limitados de ensaios clínicos em doentes cujas reações adversas imunomediadas não puderam ser controladas com a administração de corticosteroides sistémicos, pode ser considerada a administração de outros imunossupressores sistémicos.

Atezolizumab tem de ser descontinuado permanentemente para qualquer reação adversa imunomediada de Grau 3 que recorra e para qualquer reação adversa imunomediada de Grau 4, exceto para as endocrinopatias que são controladas com hormonas de substituição (ver secções 4.2 e 4.8).

Em doentes com doença autoimune (DAI) preexistente, os dados provenientes de estudos observacionais sugerem que o risco de reações adversas imunomediadas após terapêutica com inibidores de *checkpoints* imunológicos pode estar aumentado em comparação com o risco em doentes sem DAI preexistente. Além disso, observaram-se frequentemente exacerbações da DAI subjacente, mas a maioria foram ligeiras e controláveis.

Pneumonite imunomediada

Foram observados casos de pneumonite, incluindo casos fatais, em ensaios clínicos com atezolizumab (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas de pneumonite e devem ser excluídas outras causas para além da pneumonite imunomediada.

O tratamento com atezolizumab deve ser suspenso perante pneumonite de Grau 2, e deve iniciar-se tratamento com 1-2 mg/kg de peso corporal (pc)/dia de prednisona, ou equivalente. Se os sintomas melhorarem para ≤ Grau 1, os corticosteroides devem ser reduzidos ao longo de ≥ 1 mês. O tratamento com atezolizumab pode ser retomado se o acontecimento melhorar para ≤ Grau 1 no prazo de 12 semanas, e os corticosteroides tiverem sido reduzidos a ≤ 10 mg de prednisona, ou equivalente, por dia. O tratamento com atezolizumab deve ser permanentemente descontinuado perante pneumonite de Grau 3 ou 4.

Hepatite imunomediada

Foram observados casos de hepatite, alguns levando a resultados fatais, em ensaios clínicos com atezolizumab (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas de hepatite.

Aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT) e bilirrubina devem ser monitorizadas antes do início do tratamento, periodicamente durante o tratamento com atezolizumab e conforme indicado com base na avaliação clínica.

Para doentes sem CHC, o tratamento com atezolizumab deve ser suspenso se acontecimentos de Grau 2 (ALT ou AST > 3 a 5 x LSN ou bilirrubina no sangue > 1,5 a 3 x LSN) persistirem por mais de 5 a 7 dias, e deve iniciar-se tratamento com 1 a 2 mg/kg pc/dia de prednisona, ou equivalente. Se o acontecimento melhorar para ≤ Grau 1, os corticosteroides devem ser reduzidos ao longo de ≥ 1 mês.

O tratamento com atezolizumab pode ser retomado se o acontecimento melhorar para ≤ Grau 1 no prazo de 12 semanas e os corticosteroides tiverem sido reduzidos a ≤ 10 mg de prednisona, ou equivalente, por dia. O tratamento com atezolizumab deve ser permanentemente descontinuado para acontecimentos de Grau 3 ou Grau 4 (ALT ou AST > 5,0 x LSN ou bilirrubina no sangue > 3 x LSN).

Para doentes com CHC, o tratamento com atezolizumab deve ser suspenso se a ALT ou AST aumentar para > 3 a ≤ 10 x LSN dos limites normais na *baseline*, ou > 5 a ≤ 10 x LSN a partir de > 1 LSN a ≤ 3 x LSN na *baseline* ou > 8 a ≤ 10 x LSN a partir de > 3 ULN a ≤ 5 x LSN na *baseline* e persiste por mais de 5 a 7 dias, e deve iniciar-se tratamento com 1 a 2 mg/kg pc/dia de prednisona ou equivalente. Se ocorrer melhoria para ≤ Grau 1, os corticosteroides devem ser reduzidos ao longo de ≥ 1 mês.

O tratamento com atezolizumab pode ser retomado se ocorrer melhoria para ≤ Grau 1 no prazo de 12 semanas, e os corticosteroides tiverem sido reduzidos para ≤ 10 mg de prednisona, ou equivalente, por dia. O tratamento com atezolizumab deve ser permanentemente descontinuado se a ALT ou AST aumentar para > 10 x LSN ou a bilirrubina total aumentar > 3 x LSN.

Colite imunomediada

Foram observados casos de diarreia ou colite em ensaios clínicos com atezolizumab (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas de colite.

O tratamento com atezolizumab deve ser suspenso para diarreia de Grau 2 ou 3 (aumento de ≥ 4 dejeções/dia em relação à *baseline*) ou colite (sintomática). Para diarreia ou colite de Grau 2, se os sintomas persistirem > 5 dias ou recorrerem, deve ser iniciado tratamento com 1 a 2 mg/kg pc/dia de prednisona, ou equivalente. Para diarreia ou colite de Grau 3, deve ser iniciado tratamento com corticosteroides por via intravenosa (1 a 2 mg/kg pc/dia de metilprednisolona ou equivalente). Quando os sintomas melhorarem, deve ser iniciado tratamento com 1 a 2 mg/kg pc/dia de prednisona, ou equivalente. Se os sintomas melhorarem para ≤ Grau 1, os corticosteroides devem ser reduzidos ao longo de ≥ 1 mês. O tratamento com atezolizumab pode ser retomado se o acontecimento melhorar para ≤ Grau 1 no prazo de 12 semanas, e os corticosteroides tiverem sido reduzidos a ≤ 10 mg de prednisona, ou equivalente, por dia. O tratamento com atezolizumab deve ser permanentemente descontinuado para diarreia ou colite de Grau 4 (risco de vida; indicada intervenção urgente). Deve ter-se em consideração a potencial complicação de perfuração gastrointestinal associada à colite.

Endocrinopatias imunomediadas

Foram observados hipotiroidismo, hipertiroidismo, insuficiência suprarrenal, hipofisite e diabetes *mellitus* tipo 1, incluindo cetoacidose diabética, em ensaios clínicos com atezolizumab (ver secção 4.8).

Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas de endocrinopatias. A função tiroideia deve ser monitorizada antes e periodicamente durante o tratamento com atezolizumab. Deve ser considerado um controlo apropriado de doentes com testes de função tiroideia alterados na *baseline*.

Doentes assintomáticos com testes de função tiroideia alterados podem receber tratamento com atezolizumab. Para hipotiroidismo sintomático, o tratamento com atezolizumab deve ser suspenso e iniciada terapêutica de substituição da hormona tiroideia conforme necessário. O hipotiroidismo isolado pode ser controlado com terapêutica de substituição e sem corticosteroides. Para hipertiroidismo sintomático, o tratamento com atezolizumab deve ser suspenso e iniciado um medicamento antitiroideu, conforme necessário. O tratamento com atezolizumab pode ser retomado quando os sintomas estiverem controlados e a função tiroideia estiver a recuperar.

Para insuficiência suprarrenal sintomática, o tratamento com atezolizumab deve ser suspenso e iniciado tratamento com corticosteroides por via intravenosa (1 a 2 mg/kg pc/dia de metilprednisolona ou equivalente). Quando os sintomas melhorarem, o tratamento deve ser continuado com 1 a 2 mg/kg pc/dia de prednisona, ou equivalente. Se os sintomas melhorarem para ≤ Grau 1, os corticosteroides devem ser reduzidos ao longo de ≥ 1 mês. O tratamento pode ser retomado quando o acontecimento melhorar para ≤ Grau 1 no prazo de 12 semanas e os corticosteroides tiverem sido reduzidos a ≤ 10 mg de prednisona, ou equivalente, por dia, e o doente estiver estável com a terapêutica de substituição (se requerida).

Para hipofisite de Grau 2 ou Grau 3, o tratamento com atezolizumab deve ser suspenso e iniciado tratamento com corticosteroides por via intravenosa (1 a 2 mg/kg pc/dia de metilprednisolona ou equivalente), e iniciada terapêutica de substituição hormonal conforme necessário. Quando os sintomas melhorarem, o tratamento deve ser continuado com 1 a 2 mg/kg pc/dia de prednisona, ou equivalente. Se os sintomas melhorarem para ≤ Grau 1, os corticosteroides devem ser reduzidos ao longo de ≥ 1 mês. O tratamento pode ser retomado se o acontecimento melhorar para ≤ Grau 1 no prazo de 12 semanas e os corticosteroides tiverem sido reduzidos a ≤ 10 mg de prednisona, ou equivalente, por dia, e o doente estiver estável com a terapêutica de substituição (se requerida). O tratamento com atezolizumab deve ser permanentemente descontinuado para hipofisite de Grau 4.

Deve ser iniciado tratamento com insulina para diabetes *mellitus* tipo 1. O tratamento com atezolizumab deve ser suspenso para hiperglicemias de ≥ Grau 3 (glucose em jejum > 250 mg/dL ou 13,9 mmol/L). O tratamento com atezolizumab pode ser retomado quando o controlo metabólico for alcançado com uma terapêutica de substituição de insulina.

Meningoencefalite imunomediada

Foi observada meningoencefalite em ensaios clínicos com atezolizumab (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas de meningite ou encefalite.

O tratamento com atezolizumab deve ser permanentemente descontinuado para qualquer grau de meningite ou encefalite. Deve ser iniciado tratamento com corticosteroides por via intravenosa (1 a 2 mg/kg pc/dia de metilprednisolona ou equivalente). Quando os sintomas melhorarem, o tratamento deve ser continuado com 1 a 2 mg/kg pc/dia de prednisona, ou equivalente.

Neuropatias imunomediadas

Foram observadas síndrome miasténica/miastenia *gravis* ou síndrome de Guillain-Barré, que podem colocar a vida em risco, e paresia facial em doentes a receber tratamento com atezolizumab. Os

doentes devem ser monitorizados quanto a sintomas de neuropatia motora e sensorial (ver também "Síndrome de sobreposição de miocardite-miosite-miastenia *gravis* imunomediada" nesta secção).

Foi observada mielite em ensaios clínicos com atezolizumab (ver secção 4.8). Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados quanto a sinais e sintomas sugestivos de mielite.

O tratamento com atezolizumab deve ser permanentemente descontinuado para qualquer grau de síndrome miasténica/miastenia *gravis* ou síndrome de Guillain-Barré. Deve ser considerado iniciar corticosteroides sistémicos (numa dose de 1 a 2 mg/kg pc/dia de prednisona, ou equivalente).

O tratamento com atezolizumab deve ser suspenso para paresia facial de Grau 1 ou 2, e deve ser considerado tratamento com corticosteroides sistémicos (1 a 2 mg/kg pc/dia de prednisona ou equivalente). O tratamento pode ser retomado apenas se o acontecimento se resolver totalmente. O tratamento com atezolizumab deve ser permanentemente descontinuado para paresia facial de Grau 3 ou Grau 4 ou qualquer outra neuropatia que não se resolva totalmente durante a suspensão de atezolizumab.

O tratamento com atezolizumab deve ser permanentemente descontinuado para mielite de Grau 2, 3 ou 4.

Pancreatite imunomediada

Foi observada pancreatite, incluindo elevações dos níveis séricos de amílase e lípase, em ensaios clínicos com atezolizumab (ver secção 4.8). Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados quanto a sinais e sintomas que sejam sugestivos de pancreatite aguda.

O tratamento com atezolizumab deve ser suspenso para elevações dos níveis séricos de amílase ou lípase de Grau ≥ 3 (> 2 x LSN) ou pancreatite de Grau 2 ou 3, e deve ser iniciado tratamento com corticosteroides por via intravenosa (1 a 2 mg/kg pc/dia de metilprednisolona ou equivalente). Quando os sintomas melhorarem, o tratamento deve ser continuado com 1 a 2 mg/kg pc/dia de prednisona, ou equivalente. O tratamento com atezolizumab pode ser retomado quando os níveis séricos de amílase e lípase melhorarem para ≤ Grau 1 no prazo de 12 semanas, ou os sintomas de pancreatite tiverem acabado, e os corticosteroides tiverem sido reduzidos a ≤ 10 mg de prednisona, ou equivalente, por dia. O tratamento com atezolizumab deve ser permanentemente descontinuado para pancreatite de Grau 4 ou qualquer grau de pancreatite recorrente.

Miocardite imunomediada

Foram observados casos de miocardite, incluindo casos fatais, em doentes tratados com atezolizumab (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas de miocardite (ver também "Síndrome de sobreposição de miocardite-miosite-miastenia *gravis* imunomediada" nesta secção).

Doentes com sintomas cardíacos ou cardiopulmonares devem ser avaliados quanto ao potencial diagnóstico de miocardite, para garantir o início das medidas apropriadas numa fase precoce. Em caso de suspeita de miocardite deve suspender-se o tratamento com atezolizumab, iniciar-se tratamento imediato com corticosteroides por via sistémica numa dose de 1 a 2 mg/kg pc/dia de prednisona ou equivalente e efetuar consulta imediata de cardiologia com investigação diagnóstica de acordo com as orientações clínicas atuais. Uma vez estabelecido o diagnóstico de miocardite, e perante uma miocardite de Grau ≥ 2, o tratamento com atezolizumab deve ser permanentemente descontinuado (ver secção 4.2).

Nefrite imunomediada

Foi observada nefrite em ensaios clínicos com atezolizumab (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados quanto a alterações na função renal.

O tratamento com atezolizumab deve ser suspenso perante nefrite de Grau 2, e o tratamento com corticosteroides sistémicos numa dose de 1 a 2 mg/kg pc/dia de prednisona ou equivalente deve ser iniciado. O tratamento com atezolizumab pode ser retomado se o acontecimento melhorar para ≤ Grau 1 dentro de 12 semanas e os corticosteroides tiverem sido reduzidos a ≤ 10 mg de prednisona ou equivalente, por dia. O tratamento com atezolizumab deve ser permanentemente descontinuado perante nefrite de Grau 3 ou 4.

Miosite imunomediada

Foram observados casos de miosite, incluindo casos fatais com atezolizumab (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas de miosite (ver também "Síndrome de sobreposição de miocardite-miosite-miastenia *gravis* imunomediada" nesta secção).

Caso um doente desenvolva sinais e sintomas de miosite, deve ser implementada uma monitorização cuidadosa, e o doente deve ser referenciado atempadamente para um especialista para avaliação e tratamento. O tratamento com atezolizumab deve ser suspenso para miosite de Grau 2 ou 3 e o tratamento com corticosteroides (1 a 2 mg/kg pc/dia de prednisona ou equivalente) deve ser iniciado. Se os sintomas melhorarem para ≤ Grau 1, reduzir os corticosteroides conforme indicado clinicamente. O tratamento com atezolizumab pode ser retomado se o acontecimento melhorar para ≤ Grau 1 dentro de 12 semanas, e os corticosteroides tiverem sido reduzidos a ≤ 10 mg de prednisona oral ou equivalente por dia. O tratamento com atezolizumab deve ser permanentemente descontinuado perante miosite de Grau 4 ou miosite recorrente de Grau 3, ou quando não for possível reduzir a dose de corticosteroide para o equivalente a ≤ 10 mg de prednisona por dia nas 12 semanas após o aparecimento.

Reações adversas cutâneas imunomediadas graves

Foram notificadas reações adversas cutâneas imunomediadas graves (SCARs), incluindo casos de síndrome de Stevens-Johnson (SJS) e de necrólise epidérmica tóxica (NET), em doentes a receber atezolizumab. Os doentes devem ser monitorizados para reações cutâneas graves suspeitas e devem ser excluídas outras causas. Em caso de suspeita de SCARs, os doentes devem ser referenciados para um especialista para diagnóstico e gestão complementares.

Com base na gravidade da reação adversa, o atezolizumab deve ser suspenso no caso de reações cutâneas de Grau 3 e deve ser iniciado tratamento com corticosteroides sistémicos numa dose de 1 a 2 mg/kg pc/dia de prednisona ou equivalente. O tratamento com atezolizumab pode ser retomado se o acontecimento melhorar para ≤ Grau 1 dentro de 12 semanas, e os corticosteroides tiverem sido reduzidos para ≤ 10 mg de prednisona, ou equivalente, por dia. O tratamento com atezolizumab deve ser permanentemente descontinuado no caso de reações cutâneas de Grau 4, e devem ser administrados corticosteroides.

O atezolizumab deve ser suspenso nos doentes com suspeita de SJS ou de NET. Para a SJS ou NET confirmada, o atezolizumab deve ser descontinuado permanentemente.

Deve ter-se precaução quando se considera a utilização de atezolizumab num doente que teve anteriormente uma reação adversa cutânea grave ou potencialmente fatal num tratamento anterior com outros fármacos anticancerígenos imunoestimuladores.

Afeções pericárdicas imunomediadas

Têm sido observadas afeções pericárdicas com atezolizumab, incluindo pericardite, derrame pericárdico e tamponamento cardíaco, algumas das quais com consequências fatais (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas clínicos de afeções pericárdicas.

Em caso de suspeita de pericardite de Grau 1, o tratamento com atezolizumab deve ser interrompido e deve ser imediatamente iniciada uma avaliação cardiológica para diagnóstico de acordo com as orientações clínicas atuais. Em caso de suspeita de afeções pericárdicas de Grau ≥ 2, o tratamento com

atezolizumab deve ser suspenso, deve ser imediatamente instituído o tratamento com corticosteroides sistémicos numa dose de 1 a 2 mg/kg pc/dia de prednisona ou equivalente e deve ser imediatamente iniciada uma avaliação cardiológica para diagnóstico de acordo com as orientações clínicas atuais. Uma vez estabelecido o diagnóstico de um acontecimento de afeção pericárdica, o tratamento com atezolizumab tem que ser permanentemente interrompido para afeções pericárdicas de grau ≥ 2 (ver seção 4.2).

Linfohistiocitose hemofagocítica

Foi notificada linfohistiocitose hemofagocítica (LHF), incluindo casos fatais, em doentes tratados com atezolizumab (ver secção 4.8). A LHF deve ser considerada quando a apresentação da síndrome de libertação de citocinas é atípica ou prolongada. Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas clínicos de LHF. Em caso de suspeita de LHF, atezolizumab deve ser permanentemente descontinuado e os doentes devem ser referenciados para um especialista para diagnóstico e tratamento adicionais.

Síndrome de sobreposição de miocardite-miosite-miastenia gravis imunomediada

No contexto pós-comercialização e em ensaios clínicos com atezolizumab, foram observados casos de síndrome de sobreposição de miocardite-miosite-miastenia *gravis* (manifestada como uma sobreposição de duas ou das três condições referidas), alguns com desfecho fatal. É essencial uma identificação atempada e um tratamento agressivo para reduzir a morbilidade associada e o risco de mortalidade.

É importante reconhecer a sobreposição de sintomas, que pode complicar o diagnóstico e o tratamento e representar um maior risco de mortalidade. Os doentes que apresentem sinais ou sintomas de uma condição devem também ser monitorizados quanto às outras duas condições e ser tratados conforme clinicamente indicado. Consulte a secção 4.2, Tabela 2, para obter orientações sobre a alteração das doses recomendadas para as condições individuais (miocardite, miosite, miastenia *gravis*) e cumpra as recomendações mais rigorosas.

Outras reações adversas imunomediadas

Tendo em conta o mecanismo de ação do atezolizumab, podem ocorrer outras potenciais reações adversas imunomediadas, incluindo cistite não infeciosa, uveíte e anemia hemolítica autoimune.

Avaliar todas as suspeitas de reações adversas imunomediadas para excluir outras causas. Os doentes devem ser monitorizados relativamente a sinais e sintomas de reações adversas imunomediadas e, com base na gravidade da reação, tratados com modificações do tratamento e corticosteroides, conforme clinicamente indicado (ver secção 4.2 e secção 4.8).

Reações relacionadas com a perfusão

Foram observadas reações relacionadas com a perfusão com atezolizumab, incluindo anafilaxia (ver secção 4.8). A taxa de injeção deve ser reduzida ou interrompida em doentes com reações relacionadas com a perfusão de Grau 1 ou 2. Atezolizumab deve ser permanentemente descontinuado em doentes com reações relacionadas com a perfusão de Grau 3 ou 4. Doentes com reações relacionadas com a perfusão de Grau 1 ou 2 podem continuar a receber tratamento com atezolizumab com monitorização apertada; pode ser considerada pré-medicação com antipiréticos e anti-histamínicos.

Precauções específicas da doença

Utilização de atezolizumab em combinação com bevacizumab, paclitaxel e carboplatina no CPNPC não escamoso metastático

Os médicos devem considerar cuidadosamente os riscos combinados de um esquema de quatro fármacos com atezolizumab, bevacizumab, paclitaxel e carboplatina antes de iniciar o tratamento (ver secção 4.8).

Utilização de atezolizumab em combinação com nab-paclitaxel no TNBC metastático

A neutropenia e neuropatias periféricas que ocorrem durante o tratamento com atezolizumab e nab-paclitaxel podem ser reversíveis com interrupções de nab-paclitaxel. Os médicos devem consultar o resumo das características do medicamento (RCM) de nab-paclitaxel para precauções e contraindicações específicas deste medicamento.

Utilização de atezolizumab em doentes com CU sem tratamento prévio que não são considerados elegíveis para tratamento com cisplatina

A condição de base e as características de prognóstico da doença na população da Coorte 1 do estudo IMvigor210 foram, em geral, comparáveis aos doentes que na prática clínica não são considerados elegíveis para tratamento com cisplatina, mas seriam elegíveis para quimioterapia baseada em carboplatina em associação. Não há dados suficientes para o subgrupo de doentes que seria inapto (*unfit*) para qualquer quimioterapia, como tal, atezolizumab deve ser utilizado com precaução nestes doentes, após avaliação cuidadosa do potencial balanço de benefícios e riscos para cada doente individualmente.

Utilização de atezolizumab em combinação com bevacizumab, paclitaxel e carboplatina

Os doentes com CPNPC com infiltração tumoral evidente nos grandes vasos torácicos, ou com cavitação evidente das lesões pulmonares, conforme observado por imagiologia, foram excluídos do ensaio clínico principal IMpower150 após a ocorrência de vários casos de hemorragia pulmonar fatal, um fator de risco conhecido do tratamento com bevacizumab.

Na ausência de dados, atezolizumab deve ser utilizado com precaução nestas populações, após avaliação cuidadosa do balanço de benefícios e riscos para o doente.

Utilização de atezolizumab em combinação com bevacizumab, paclitaxel e carboplatina em doentes EGFR+ com CPNPC que progrediram com erlotinib+bevacizumab

No estudo IMpower150, não existem dados sobre a eficácia de atezolizumab em combinação com bevacizumab, paclitaxel e carboplatina em doentes EGFR+ que progrediram anteriormente com erlotinib+bevacizumab.

Utilização de atezolizumab em combinação com bevacizumab no CHC

Os dados de doentes com CHC com doença hepática Child-Pugh B tratados com atezolizumab em combinação com bevacizumab são muito limitados e atualmente não existem dados disponíveis em doentes com CHC com doença hepática Child-Pugh C.

Os doentes tratados com bevacizumab apresentam um risco aumentado de hemorragia e foram notificados casos de hemorragia gastrointestinal grave, incluindo acontecimentos fatais, em doentes com carcinoma CHC tratados com atezolizumab em associação com bevacizumab. Em doentes com CHC, o rastreio e o tratamento subsequente das varizes esofágicas devem ser realizados conforme a prática clínica antes do início do tratamento com a combinação de atezolizumab e bevacizumab. O bevacizumab deve ser descontinuado permanentemente em doentes que apresentem hemorragia de

Grau 3 ou 4 com o tratamento em combinação. Consulte o Resumo das Características do Medicamento de bevacizumab.

Pode ocorrer *diabetes mellitus* durante o tratamento com atezolizumab em combinação com bevacizumab. Os médicos devem monitorizar os níveis de glicose no sangue antes e periodicamente durante o tratamento com atezolizumab em combinação com bevacizumab, conforme indicado clinicamente.

Utilização de atezolizumab em monoterapia para o tratamento de primeira linha do CPNPC metastático

Os médicos devem ter em consideração o aparecimento tardio do efeito de atezolizumab antes de iniciar o tratamento de primeira linha em monoterapia em doentes com CPNPC. Observou-se um número superior de mortes no período de 2,5 meses após a aleatorização seguido por um benefício na sobrevivência a longo prazo com atezolizumab em comparação com quimioterapia. Não foi possível identificar qualquer fator específico associado às mortes precoces (ver secção 5.1).

Doentes excluídos dos ensaios clínicos

Foram excluídos dos ensaios clínicos doentes com as seguintes condições: história de doença autoimune, história de pneumonite, metástases cerebrais ativas, PS ECOG ≥ 2 (exceto doentes com CPNPC avançado não elegíveis para terapêutica com base em platina), infeção por VIH, hepatite B ou hepatite C (para doentes sem CHC), doença cardiovascular significativa e doentes com funções hematológicas ou dos órgãos-alvo inadequadas. Foram excluídos dos ensaios clínicos doentes a quem foram administradas vacinas vivas atenuadas até 28 dias antes da entrada no estudo; agentes imunoestimulantes sistémicos até 4 semanas ou medicamentos imunossupressores sistémicos até 2 semanas antes da entrada no estudo; terapêutica oral ou IV com antibióticos até 2 semanas antes do início do tratamento em estudo.

Excipientes com efeito conhecido

Este medicamento contém polissorbato 20. Cada frasco para injetáveis de Tecentriq 1875 mg solução injetável contém 9 mg de polissorbato 20, que é equivalente a 0,6 mg/ml. O polissorbato 20 pode causar reações alérgicas.

Cartão do doente

O prescritor deve discutir com o doente os riscos do tratamento com Tecentriq. Deve ser dado ao doente o cartão do doente e instrui-lo a trazer sempre o cartão.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos farmacocinéticos formais de interação com atezolizumab. Dado que atezolizumab é eliminado da circulação por catabolismo, não são esperadas quaisquer interações metabólicas entre fármacos.

O uso de corticosteroides sistémicos ou imunossupressores deve ser evitado antes de iniciar o tratamento com atezolizumab devido à sua potencial interferência com a atividade farmacodinâmica e eficácia de atezolizumab. No entanto, podem ser usados corticosteroides sistémicos ou outros imunossupressores para tratar reações adversas imunomediadas após início do tratamento com atezolizumab (ver secção 4.4).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contracetivos eficazes durante e por 5 meses após terminarem o tratamento com atezolizumab.

Gravidez

Não existem dados sobre a utilização de atezolizumab em mulheres grávidas. Não foram realizados estudos sobre o desenvolvimento e reprodução com atezolizumab. Estudos em animais demonstraram que o bloqueio da sinalização do PD-L1/PD-1 em modelos de gravidez de murino pode levar à rejeição imunomediada do desenvolvimento fetal resultando em morte fetal (ver secção 5.3). Com base no seu mecanismo de ação, estes resultados indicam um risco potencial do tratamento com atezolizumab durante a gravidez poder causar danos ao feto, incluindo aumento da taxa de aborto ou de nado-morto.

Sabe-se que as imunoglobulinas humanas G1 (IgG1) atravessam a barreira placentária e atezolizumab é uma IgG1; como tal, atezolizumab tem o potencial de ser transmitido da mãe para o feto em desenvolvimento.

Atezolizumab não deve ser utilizado durante a gravidez a não ser que a situação clínica da mulher requeira tratamento com atezolizumab.

Amamentação

Desconhece-se se atezolizumab é excretado no leite humano. Atezolizumab é um anticorpo monoclonal e é esperado que esteja presente no colostro e em níveis reduzidos posteriormente. Não pode ser excluído um risco para os recém-nascidos/lactentes. Deve ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação do tratamento com Tecentriq tendo em consideração o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Não estão disponíveis dados clínicos sobre os possíveis efeitos do atezolizumab na fertilidade. Não foram realizados estudos de toxicidade para o desenvolvimento e reprodução com o atezolizumab; contudo, com base num estudo de toxicidade de dose repetida à semana 26, atezolizumab teve um efeito nos ciclos menstruais com uma AUC estimada de aproximadamente 6 vezes a AUC em doentes a receber a dose recomendada e foi reversível (ver secção 5.3). Não houve efeitos nos órgãos reprodutores masculinos.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Tecentriq sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Doentes que sintam fadiga devem ser aconselhados a não conduzir e utilizar máquinas até desaparecimento dos sintomas (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A segurança de atezolizumab em monoterapia é baseada nos dados agrupados de 5039 doentes com vários tipos de tumor aos quais foi administrado atezolizumab por via intravenosa e 247 doentes com CPNPC aos quais foi administrado atezolizumab por via subcutânea. As reações adversas mais frequentes (> 10%) foram fadiga (29,3%), diminuição do apetite (20,1%), erupção cutânea (19,7%), náuseas (18,8%), tosse (18,2%), diarreia (18,1%), pirexia (17,9%), dispneia (16,6%), artralgia

(16,2%), prurido (13,3%), astenia (13%), dorsalgia (12,2%), vómitos (11,7%), infeção do trato urinário (11%) e cefaleia (10,2%).

A segurança de atezolizumab intravenoso, administrado em combinação com outros medicamentos, foi avaliada em 4535 doentes com múltiplos tipos de tumor. As reações adversas mais frequentes (≥ 20%) foram anemia (36,8%), neutropenia (36,6%), náuseas (35,5%), fadiga (33,1%), alopecia (28,1%), erupção cutânea (27,8%), diarreia (27,6%), trombocitopenia (27,1%), obstipação (25,8%), diminuição do apetite (24,7%) e neuropatia periférica (24,4%).

O perfil de segurança da solução injetável de Tecentriq foi globalmente semelhante ao perfil de segurança conhecido da formulação intravenosa, com uma reação adversa adicional de reação no local da injeção (4,5% no braço de Tecentriq subcutâneo vs. 0% no braço de atezolizumab intravenoso).

Utilização de atezolizumab no CPNPC em contexto adjuvante

O perfil de segurança de atezolizumab no contexto adjuvante na população de doentes com cancro do pulmão de não-pequenas células (CPNPC) (IMpower010) foi geralmente consistente com o perfil de segurança global agrupado do tratamento em monoterapia em contexto avançado. Ainda assim, a incidência de reações adversas imunomediadas de atezolizumab no IMpower010 foi de 51,7%, em comparação com 38,4% na população agrupada do tratamento em monoterapia com doença avançada. Não foram identificadas novas reações adversas imunomediadas em contexto adjuvante.

Utilização de atezolizumab em combinação com bevacizumab, paclitaxel e carboplatina

No estudo de primeira linha em CPNPC (IMpower150), foi observada uma maior frequência global de acontecimentos adversos no esquema de quatro fármacos de atezolizumab, bevacizumab, paclitaxel e carboplatina em comparação com atezolizumab, paclitaxel e carboplatina, incluindo acontecimentos de Grau 3 e 4 (63,6% comparado a 57,5%), acontecimentos de Grau 5 (6,1% comparados a 2,5%), acontecimentos adversos de especial interesse para atezolizumab (52,4% comparado a 48,0%), assim como acontecimentos adversos que levaram à descontinuação de qualquer tratamento do estudo (33,8 % em comparação com 13,3%). Náuseas, diarreia, estomatite, fadiga, pirexia, inflamação da mucosa, diminuição do apetite, diminuição do peso, hipertensão e proteinúria tiveram uma notificação superior (diferença ≥5%) nos doentes tratados com atezolizumab em combinação com bevacizumab, paclitaxel e carboplatina. Outros acontecimentos adversos clinicamente significativos observados com maior frequência no braço de atezolizumab, bevacizumab, paclitaxel e carboplatina foram epistaxis, hemoptise, acidente vascular cerebral, incluindo acontecimentos fatais.

São fornecidos mais detalhes sobre reações adversas graves na secção 4.4.

Lista tabelar de reações adversas

As reações adversas (RAs) são apresentadas por classes de sistemas de órgãos (*system organ class*, SOC) e por categorias de frequência da base de dados MedDRA na Tabela 3 para atezolizumab (intravenoso e subcutâneo) administrado em monoterapia ou em terapêutica combinada. As reações adversas que se sabe ocorrerem com o atezolizumab ou com quimioterapias administradas isoladamente podem ocorrer durante o tratamento com estes medicamentos em associação, mesmo que estas reações não tenham sido notificadas em ensaios clínicos com terapêutica combinada. Foram usadas as seguintes categorias de frequência: muito frequentes (≥ 1/10); frequentes (≥ 1/100 a < 1/10); pouco frequentes (≥ 1/1000 a < 1/100); raras (≥ 1/10 000 a < 1/1000); muito raras (< 1/10 000), desconhecida (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 3: Resumo de reações adversas que ocorreram em doentes tratados com atezolizumab

Atezolizumab em monoterapia		Atezolizumab em terapêutica combinada
Infeções e infestações		
Muito frequentes	infeções do trato urinário[a]	infeção pulmonar[b]
Frequentes		sépsis[aj]
Raras	infeção por citomegalovírus	infeção por citomegalovírus
Doenças do sangue e do sistema linfático		
Muito frequentes	anemia[ax]	anemia[ax], trombocitopenia[d], neutropenia[e], leucopenia[f]
Frequentes	trombocitopenia[d], neutropenia[e]	linfopenia[g]
Raras	linfohistiocitose hemofagocítica, anemia hemolítica autoimune[aw]	linfohistiocitose hemofagocítica, anemia hemolítica autoimune[aw]
Doenças do sistema imunitário		
Frequentes	reação relacionada com a perfusão[h]	reação relacionada com a perfusão[h]
Raras	sarcoidose[as]	
Doenças endócrinas		
Muito frequentes		hipotiroidismo[i]
Frequentes	hipotiroidismo[i], hipertiroidismo[j]	hipertiroidismo[j]
Pouco frequentes	diabetes mellitus[k], insuficiência suprarrenal[l], hipofisite[m]	hipofisite[m]
Doenças do metabolismo e da nutrição		
Muito frequentes	diminuição do apetite	diminuição do apetite
Frequentes	hipocaliemia[ae], hiponatremia[af], hiperglicemia, hipoalbuminemia, hipofosfatemia, hipocalcemia	hipocaliemia[ae], hiponatremia[af], hipomagnesemia[n], hipoalbuminemia, hipofosfatemia, hipocalcemia
Doenças do sistema nervoso		
Muito frequentes	cefaleia	neuropatia periférica[o], cefaleia
Frequentes	neuropatia periférica[o]	síncope, tonturas
Pouco frequentes	síndrome de Guillain-Barré[p], meningoencefalite[q]	
Raras	síndrome miasténica[r], paresia facial, mielite	paresia facial
Afeções oculares		
Pouco frequentes	uveíte[at]	
Raras		uveíte[at]
Doenças cardíacas		

Atezolizumab em monoterapia		Atezolizumab em terapêutica combinada
Frequentes	afeções pericárdicas[ao]	
Pouco frequentes		afeções pericárdicas[ao]
Raras	miocardite[s]	
Vasculopatias		
Muito frequentes		hipertensão[ai]
Frequentes	hipotensão	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		
Muito frequentes	dispneia, tosse	dispneia, tosse, nasofaringite[am]
Frequentes	pneumonite[t], hipoxia[ag], nasofaringite[am]	disfonia
Doenças gastrointestinais		
Muito frequentes	náuseas, vómitos, diarreia[u]	náuseas, vómitos, diarreia[u], obstipação
Frequentes	colite[v], dor abdominal, disfagia, dor orofaríngea[w], xerostomia	estomatite, disgeusia, colite[v]
Pouco frequentes	pancreatite[x]	
Raros	doença celíaca	doença celíaca
Afeções hepatobiliares		
Frequentes	AST aumentada, ALT aumentada, hepatite[y]	AST aumentada, ALT aumentada
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		
Muito frequentes	erupção cutânea[z], prurido	erupção cutânea[z], prurido, alopecia[ah]
Frequentes	pele seca[aq]	
Pouco frequentes	reações adversas cutâneas graves[ak], psoríase[an], afeções do tipo líquen[ar]	reações adversas cutâneas graves[ak], psoríase[an]
Raras	penfigoide	penfigoide, afeções do tipo líquen[ar]
Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos		
Muito frequentes	artralgia, dorsalgia	artralgia, dor musculosquelética[aa], dorsalgia
Frequentes	dor musculosquelética[aa], artrite[au]	artrite[au]
Pouco frequentes	miosite[ab], tenossinovite[av]	tenossinovite[av]
Doenças renais e urinárias		
Frequentes	creatinemia aumentada[c]	proteinuria[ac] , creatinemia aumentada[c]
Pouco frequentes	nefrite[ad]	

Atezolizumab em monoterapia		Atezolizumab em terapêutica combinada
Desconhecida	cistite não infeciosa[al]	
Perturbações gerais e alterações no local de administração		
Muito frequentes	pirexia, fadiga, astenia	pirexia, fadiga, astenia, edema periférico
Frequentes	estado gripal, arrepios, reação no local da injeção[ap]	
Exames complementares de diagnóstico		
Frequentes	gama-glutamiltransferase aumentada	fosfatase alcalina no sangue aumentada, gama-glutamiltransferase aumentada
Pouco frequentes	creatina fosfoquinase no sangue aumentada	

[a] Inclui casos de infeção do trato urinário, cistite, pielonefrite, infeção do trato urinário por escherichia, infeção bacteriana do trato urinário, infeção renal, pielonefrite aguda, pielonefrite crónica, pielite, abcesso renal, infeção do trato urinário estreptocócica, uretrite, infeção fúngica do trato urinário, infeção do trato urinário por pseudomonas.
[b] Inclui casos de pneumonia, bronquite, infeção do trato respiratório inferior, derrame pleural infecioso, traqueobronquite, pneumonia atípica, abcesso pulmonar, exacerbação infeciosa da doença obstrutiva crónica das vias aéreas, pneumonia paraneoplásica, piopneumotórax, infeção pleural, pneumonia pós-procedimento.
[c] Inclui casos de creatininemia aumentada, hipercreatininemia.
[d] Inclui casos de trombocitopenia imunitária (notificados em estudos externos ao conjunto de dados agrupados), trombocitopenia, contagem de plaquetas diminuída.
[e] Inclui casos de neutropenia, contagem de neutrófilos diminuída, neutropenia febril, sépsis neutropénica e granulocitopenia.
[f] Inclui casos de diminuição da contagem de glóbulos brancos, leucopenia.
[g] Inclui casos de linfopenia, número de linfócitos diminuído.
[h] Inclui casos de reações relacionadas com a perfusão, síndrome de libertação de citocinas, hipersensibilidade, anafilaxia.
[i] Inclui casos de anticorpos antitiroideus positivos, hipotiroidismo autoimune, tiroidite autoimune, diminuição da hormona estimulante da tiroide no sangue, aumento da hormona estimulante da tiroide no sangue, síndrome de doença eutiroide, bócio, hipotiroidismo, hipotiroidismo imunitário, tiroidite imunomediada, mixedema, hipotiroidismo primário, doença da tiroide, diminuição das hormonas da tiroide, testes de função tiroideia alterados, tiroidite, tiroidite aguda, tiroxina diminuída, tiroxina livre diminuída, tiroxina livre aumentada, tiroxina aumentada, tri-iodotironina diminuída, tri-iodotironina aumentada, tri-iodotironina livre alterada, tri-iodotironina livre diminuída, tri-iodotironina livre aumentada, tiroidite silenciosa.
[j] Inclui casos de hipertiroidismo, doença de Basedow, oftalmopatia endócrina e exoftalmia.
[k] Inclui casos de diabetes *mellitus*, diabetes *mellitus* tipo 1, cetoacidose diabética, cetoacidose.
[l] Inclui casos de insuficiência suprarrenal, diminuição da corticotropina no sangue, deficiência glucocorticoide, insuficiência suprarrenal primária, insuficiência adrenocortical secundária.
[m] Inclui casos de hipofisite, hipopituitarismo, insuficiência adrenocortical secundária, perturbação da regulação da temperatura.
[n] Inclui casos de hipomagnesemia e magnésio no sangue diminuído.
[o] Inclui casos de neuropatia periférica, neuropatia autoimune, neuropatia periférica sensitiva, polineuropatia, *herpes zoster*, neuropatia periférica motora, amiotrofia nevrálgica, neuropatia sensoriomotora periférica, neuropatia tóxica, neuropatia axonal, plexopatia lombo-sagrada, artropatia neuropática, infeção de nervo periférico, neurite, neuropatia imunomediada.
[p] Inclui casos de síndrome de Guillain-Barré, paralisia flácida ascendente, polineuropatia desmielinizante.
[q] Inclui casos de encefalite, encefalite autoimune, meningite, meningite asséptica, fotofobia.
[r] Inclui casos de miastenia gravis.
[s] Inclui casos de miocardite, miocardite autoimune e miocardite imunomediada.
[t] Inclui casos de pneumonite, infiltração pulmonar, bronquiolite, doença pulmonar imunomediada, pneumonite imunomediada, doença pulmonar intersticial, alveolite, opacidade pulmonar, fibrose pulmonar, toxicidade pulmonar, pneumonite rádica.
[u] Inclui casos de diarreia, defecação frequente, defecação imperiosa, hipermotilidade gastrointestinal.
[v] Inclui casos de colite, colite autoimune, colite isquémica, colite microscópica, colite ulcerosa, colite diverticular, colite eosinofílica, enterocolite imunomediada.

[w] Inclui casos de dor orofaríngea, desconforto orofaríngeo, irritação da garganta.
[x] Inclui casos de pancreatite autoimune, pancreatite, pancreatite aguda, elevação da lípase, elevação da amílase.
[y] Inclui casos de ascite, hepatite autoimune, citólise hepática, hepatite, hepatite aguda, hepatite tóxica, hepatotoxicidade, hepatite imunomediada, afeção hepática, lesão hepática induzida por fármacos, insuficiência hepática, esteatose hepática, lesão hepática, dano hepático, hemorragia de varizes esofágicas, varizes esofágicas, peritonite bacteriana espontânea.
[z] Inclui casos de acne, vesículas, dermatite, dermatite acneiforme, dermatite alérgica, erupção medicamentosa, eczema, eczema impetiginado, eritema, eritema da pálpebra, erupção cutânea da pálpebra, erupção fixa, foliculite, furúnculo, dermatite da mão, dermatite imunomediada, vesícula labial, vesicula oral sanguinolenta, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, penfigoide, erupção cutânea, erupção cutânea eritematosa, erupção cutânea maculosa, erupção cutânea maculo-papulosa, erupção cutânea morbiliforme, erupção cutânea papulosa, erupção papuloescamosa, erupção cutânea pruriginosa, erupção cutânea pustulosa, erupção cutânea vesicular, dermatite escrotal, dermatite seborreica, esfoliação cutânea, toxicidade cutânea, úlcera cutânea, erupção cutânea no local do acesso vascular.
[aa] Inclui casos de dor musculosquelética, mialgia, dor óssea.
[ab] Inclui casos de miosite, rabdomiólise, polimialgia reumática, dermatomiosite, abcesso muscular, presença de mioglobina na urina, miopatia, polimiosite.
[ac] Inclui casos de proteinúria, presença de proteínas na urina, hemoglobinúria, anormalidade da urina, síndrome nefrótica, albuminúria.
[ad] Inclui casos de nefrite, nefrite autoimune, nefrite de púrpura de Henoch-Schonlein, glomerulonefrite paraneoplásica, nefrite tubulointersticial.
[ae] Inclui casos de hipocalemia, diminuição de potássio no sangue.
[af] Inclui casos de hiponatremia, diminuição de sódio no sangue.
[ag] Inclui casos de hipoxia, diminuição da saturação de oxigénio, diminuição da pO2.
[ah] Inclui casos de alopecia, madarose, alopecia areata, alopecia total, hipotricose.
[ai] Inclui casos de hipertensão, pressão arterial aumentada, crise hipertensiva, pressão arterial sistólica aumentada, hipertensão diastólica, pressão arterial controlada inadequadamente, retinopatia hipertensiva, nefropatia hipertensiva, hipertensão essencial, hipertensão ortostática.
[aj] Inclui casos de sépsis, choque séptico, urosépsis, sépsis neutropénica, sépsis pulmonar, sépsis bacteriana, sépsis por klebsiella, sépsis abdominal, sépsis por cândida, sépsis por escherichia, sépsis por pseudomona, sépsis estafilocócica.
[ak] Inclui casos de dermatite bolhosa, erupção cutânea esfoliativa, eritema multiforme, dermatite esfoliativa, dermatite esfoliativa generalizada, erupção cutânea tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos, necrólise epidérmica tóxica, vasculite cutânea.
[al] Inclui casos de cistite não infeciosa e cistite imunomediada.
[am] Inclui casos de nasofaringite, congestão nasal e rinorreia.
[an] Inclui casos de psoríase, dermatite psoriasiforme.
[ap] Notificada num estudo externo ao conjunto de dados agrupados (relacionado com a administração subcutânea). A frequência baseia-se na exposição à solução injetável de Tecentriq nos estudos IMscin001 e IMscin002 e inclui notificações de reação no local da injeção, dor no local da injeção, eritema no local da injeção e erupção cutânea no local da injeção.
[aq] Inclui casos de pele seca, xerose.
[ar] Inclui casos de queratose liquenoide, líquen escleroso e líquen plano.
[as] Inclui casos de sarcoidose, sarcoidose pulmonar e sarcoidose de nódulo linfático.
[at] Inclui casos de uveíte, iridociclite e irite.
[au] Inclui casos de artrite, tumefação articular, osteoartrite, artrite reumatoide, poliartrite, osteoartrite vertebral, artrite autoimune, artrite imunomediada, espondilite, derrame articular, artropatia, oligoartrite, doença reumática.
[av] Inclui casos de tendinite, dor de tendão, tenossinovite e sinovite.
[aw] Inclui casos de anemia hemolítica autoimune, anemia hemolítica.
[ax] Inclui casos de anemia, concentração de hemoglobina diminuída e número de eritrócitos diminuído.

Descrição de reações adversas selecionadas

Os dados abaixo refletem a informação sobre reações adversas significativas de atezolizumab em monoterapia em ensaios clínicos (ver secção 5.1). Os detalhes das reações adversas significativas de atezolizumab quando administrado em associação são apresentados se forem observadas diferenças clinicamente relevantes em comparação com atezolizumab em monoterapia. As normas orientadoras de monitorização destas reações adversas estão descritas nas secções 4.2 e 4.4.

Pneumonite imunomediada

Ocorreu pneumonite em 3,0% (151/5039) dos doentes tratados com atezolizumab em monoterapia. Destes, três tiveram acontecimentos fatais. A mediana de tempo para o aparecimento foi de 3,7 meses (intervalo: 3 dias a 29,8 meses). A mediana de duração foi de 1,7 (intervalo: 0 dias a 27,8+ meses; + indica um valor censurado). A pneumonite levou à descontinuação de atezolizumab em 41 (0,8%) doentes. Ocorreu pneumonite que exigiu o uso de corticosteroides em 1,8% (92/5039) dos doentes tratados com atezolizumab em monoterapia.

Hepatite imunomediada

Ocorreu hepatite em 1,7% (88/5039) dos doentes tratados com atezolizumab em monoterapia. Dos 88 doentes, três sofreram um acontecimento fatal. A mediana de tempo para o aparecimento foi de 1,4 meses (intervalo: 0 dias a 26,3 meses). A mediana de duração foi de 1 mês (intervalo: 0 dias a 52,1+ meses; + indica um valor censurado). A hepatite levou à descontinuação de atezolizumab em 46 (0,9%) doentes. Ocorreu hepatite que exigiu o uso de corticosteroides em 2,6% (130/5039) dos doentes tratados com atezolizumab em monoterapia.

Colite imunomediada

Ocorreu colite em 1,2% (62/5039) dos doentes tratados com atezolizumab em monoterapia. A mediana de tempo para o aparecimento foi de 4,5 meses (intervalo: 15 dias a 36,4 meses). A mediana de duração foi de 1,4 meses (intervalo: 3 dias a 50,2+ meses; + indica um valor censurado). A colite levou à descontinuação de atezolizumab em 24 (0,5%) doentes. Ocorreu colite que exigiu o uso de corticosteroides em 0,6% (30/5039) dos doentes tratados com atezolizumab em monoterapia.

Endocrinopatias imunomediadas

Doenças da tiroide

Ocorreu hipotiroidismo em 8,5% (427/5039) dos doentes tratados com atezolizumab em monoterapia. A mediana de tempo para o aparecimento foi de 4,2 meses (intervalo: 0 dias a 38,5 meses). Ocorreu hipotiroidismo em 17,4% (86/495) dos doentes tratados com atezolizumab em monoterapia em contexto adjuvante no CPNPC. A mediana de tempo para o aparecimento foi de 4,0 meses (intervalo: 22 dias a 11,8 meses).

Ocorreu hipertiroidismo em 2,4% (121/5039) dos doentes tratados com atezolizumab em monoterapia. A mediana de tempo para o aparecimento foi de 2,7 meses (intervalo: 0 dias a 24,3 meses). Ocorreu hipertiroidismo em 6,5% (32/495) dos doentes tratados com atezolizumab em monoterapia em contexto adjuvante no CPNPC. A mediana de tempo para o aparecimento foi de 2,8 meses (intervalo: 1 dia a 9,9 meses).

Insuficiência suprarrenal

Ocorreu insuficiência suprarrenal em 0,5% (25/5039) dos doentes tratados com atezolizumab em monoterapia. A mediana de tempo para o aparecimento foi de 6,2 meses (intervalo: 3 dias a 21,4 meses). A insuficiência suprarrenal levou à descontinuação de atezolizumab em 5 (0,1%) doentes. Ocorreu insuficiência suprarrenal que exigiu o uso de corticosteroides em 0,4% (20/5039) dos doentes tratados com atezolizumab em monoterapia.

Hipofisite

Ocorreu hipofisite em 0,2% (9/5039) dos doentes tratados com atezolizumab em monoterapia. A mediana do tempo para o aparecimento foi 5,3 meses (intervalo: 21 dias a 13,7 meses). Seis (0,1%) doentes necessitaram da utilização de corticosteroides e o tratamento com atezolizumab foi descontinuado em 1 (< 0,1%) doente.

Ocorreu hipofisite em 1,4% (15/1093) dos doentes tratados com atezolizumab em combinação com paclitaxel seguido de atezolizumab, doxorrubicina ou epirrubicina em dose densa e ciclofosfamida. A mediana do tempo para o aparecimento foi de 3,8 meses (intervalo: 2,4 a 10,7 meses). Onze doentes (1,0%) necessitaram da utilização de corticosteroides. O tratamento com atezolizumab foi descontinuado em 7 (0,6%) doentes.

A hipofisite ocorreu em 0,8% (3/393) dos doentes tratados com atezolizumab com bevacizumab, paclitaxel e carboplatina. A mediana do tempo para o aparecimento foi de 7,7 meses (intervalo: 5,0 a 8,8 meses). Dois doentes necessitaram do uso de corticosteroides.

A hipofisite ocorreu em 0,4% (2/473) dos doentes tratados com atezolizumab em combinação com nab-paclitaxel e carboplatina. A mediana de tempo para o aparecimento foi de 5,2 meses (intervalo: 5,1 a 5,3 meses). Ambos os doentes necessitaram do uso de corticosteroides.

Diabetes mellitus

Ocorreu diabetes mellitus em 0,6% (30/5039) dos doentes tratados com atezolizumab em monoterapia. A mediana do tempo para o aparecimento foi de 5,5 meses (intervalo: 3 dias a 29,0 meses). A diabetes mellitus levou à descontinuação de atezolizumab em < 0,1% (3/5039) doentes. Quatro (< 0,1%) doentes necessitaram de corticosteroides.

Ocorreu diabetes mellitus em 2,0% (10/493) dos doentes com CHC tratados com atezolizumab em combinação com bevacizumab. A mediana do tempo para o aparecimento foi de 4,4 meses (intervalo: 1,2 meses - 8,3 meses). Nenhum acontecimento de diabetes mellitus levou à descontinuação do atezolizumab.

Meningoencefalite imunomediada

Ocorreu meningoencefalite em 0,4% (22/5039) dos doentes tratados com atezolizumab em monoterapia. A mediana do tempo para o aparecimento foi 15 dias (intervalo: 0 dias a 12,5 meses). A mediana da duração foi de 24 dias (intervalo: 6 dias a 14,5+ meses; + indica um valor censurado).

Ocorreu meningoencefalite que exigiu o uso de corticosteroides em 0,2% (12/5039) dos doentes tratados com atezolizumab, e oito doentes (0,2%) descontinuaram atezolizumab.

Neuropatias imunomediadas

Síndrome de Guillain-Barré e polineuropatia desmielinizante

Ocorreram síndrome de Guillain-Barré e polineuropatia desmielinizante em 0,1% (6/5039) dos doentes tratados com atezolizumab em monoterapia. A mediana de tempo para o aparecimento foi de 4,1 meses (intervalo: 18 dias a 8,1 meses). A mediana de duração foi 8,0 meses (variou de 18 dias a 24,5+ meses; + indica um valor censurado). A síndrome de Guillain-Barré levou à descontinuação de atezolizumab em 1 (< 0,1%) doente. Ocorreu síndrome de Guillain-Barré que exigiu o uso de corticosteroides em < 0,1% (3/5039) dos doentes tratados com atezolizumab em monoterapia.

Paresia facial imunomediada

Ocorreu paresia facial em < 0,1% (1/5039) dos doentes que receberam atezolizumab em monoterapia. O tempo para o aparecimento foi de 29 dias. A duração foi de 1,1 meses. O acontecimento não exigiu a utilização de corticosteroides e não conduziu à descontinuação do atezolizumab.

Mielite imunomediada

Ocorreu mielite em < 0,1% (1/5039) dos doentes que receberam atezolizumab em monoterapia. O tempo para o aparecimento foi de 3 dias. O acontecimento exigiu a utilização de corticosteroides, mas não conduziu à descontinuação do atezolizumab.

Síndrome miasténica

Ocorreu miastenia gravis em < 0,1% (2/5039) dos doentes tratados (incluindo 1 caso fatal) com atezolizumab em monoterapia. A mediana do tempo para o aparecimento foi de 2,6 meses (intervalo: 1,2 meses a 4 meses).

Pancreatite imunomediada

Ocorreu pancreatite, incluindo amílase aumentada e lípase aumentada, em 0,8% (40/5039) dos doentes tratados com atezolizumab em monoterapia. A mediana de tempo para o aparecimento foi 5 meses (intervalo: 0 dias a 24,8 meses). A mediana de duração foi 24 dias (intervalo: 3 dias a 40,4+ meses; + indica um valor censurado). A pancreatite levou à descontinuação do atezolizumab em 3 (< 0,1%) doentes. Ocorreu pancreatite que exigiu o uso de corticosteroides em 0,2% (8/5039) dos doentes tratados com atezolizumab em monoterapia.

Miocardite imunomediada

Ocorreu miocardite em < 0,1% (5/5039) dos doentes tratados com atezolizumab em monoterapia. Dos 5 doentes, um doente teve um acontecimento fatal em contexto de tratamento adjuvante do CPNPC. A mediana do tempo para o aparecimento foi de 3,7 meses (intervalo: 1,5 a 4,9 meses). A mediana da duração foi 14 dias (intervalo: 12 dias a 2,8 meses). A miocardite levou à descontinuação do atezolizumab em 3 (< 0,1%) doentes. Três (< 0,1%) doentes necessitaram do uso de corticosteroides.

Nefrite imunomediada

Ocorreu nefrite em 0,2% (11/5039) dos doentes tratados com atezolizumab. A mediana do tempo para o aparecimento foi de 5,1 meses (intervalo: 3 dias a 17,5 meses). A nefrite levou à descontinuação do atezolizumab em 5 (≤ 0,1%) doentes. Cinco (0,1%) doentes necessitaram do uso de corticosteroides.

Miosite imunomediada

Ocorreu miosite em 0,6% (32/5039) dos doentes tratados com atezolizumab em monoterapia. A mediana do tempo para o aparecimento foi de 3,5 meses (intervalo: 12 dias a 11,5 meses). A mediana de duração foi 3,2 meses (intervalo: 9 dias a 51,1+ meses; + indica um valor censurado). A miosite

levou à descontinuação de atezolizumab em 6 (0,1%) doentes. Dez (0,2%) doentes necessitaram de corticosteroides.

Reações adversas cutâneas graves imunomediadas

Ocorreram reações adversas cutâneas graves (SCAR) em 0,6% (30/5039) dos doentes tratados com atezolizumab em monoterapia. Dos 30 doentes, 1 experienciou um acontecimento fatal. A mediana do tempo para o aparecimento foi de 4,8 meses (intervalo: 3 dias a 15,5 meses). A mediana da duração foi 2,4 meses (intervalo: 1 dia a 37,5+ meses; + indica um valor censurado). As SCARs levaram à descontinuação do atezolizumab em 3 (< 0,1%) doentes. As SCARs que exigiram o uso de corticosteroides sistémicos ocorreram em 0,2% (9/5039) dos doentes tratados com atezolizumab em monoterapia.

Afeções pericárdicas imunomediadas

Ocorreram afeções pericárdicas em 1% (49/5039) dos doentes que receberam atezolizumab em monoterapia. A mediana do tempo até ao início foi 1,4 meses (intervalo: 6 dias a 17,5 meses). A mediana da duração foi 2,5 meses (intervalo: 0 a 51,5+ meses; + indica um valor censurado). As afeções pericárdicas levaram à descontinuação de Tecentriq em 3 (< 0,1%) doentes. As afeções pericárdicas que exigiram o uso de corticosteroides ocorreram em 0,2% (7/5039) dos doentes.

Efeitos de classe dos inibidores de checkpoints *imunológicos*

Durante o tratamento com outros inibidores de *checkpoints* imunológicos, foram notificados casos das seguintes reações adversas que também podem ocorrer durante o tratamento com atezolizumab: insuficiência pancreática exócrina.

Imunogenicidade

Formulação subcutânea

No estudo IMscin001, a incidência de anticorpos anti-atezolizumab decorrentes do tratamento em doentes tratados com Tecentriq subcutâneo e intravenoso foi semelhante (19,5% [43/221] e 13,9% [15/108], respetivamente), após uma mediana de 2,8 meses de tratamento. A incidência de anticorpos anti-rHuPH20 decorrentes do tratamento em doentes tratados com Tecentriq subcutâneo foi de 5,4% (12/224). A relevância clínica do desenvolvimento de anticorpos anti-rHuPH20 após o tratamento com a solução injetável de Tecentriq é desconhecida.

Formulação intravenosa

Nos vários estudos de fase II e III, 13,1% a 54,1% dos doentes desenvolveram anticorpos antifármaco (AAFs) emergentes do tratamento. Os doentes que desenvolveram AAFs emergentes do tratamento apresentaram tendencialmente características gerais de saúde e doença mais precárias na *baseline*. Esses desequilíbrios nas características de saúde e doença na *baseline* podem confundir a interpretação das análises farmacocinéticas (PK), de eficácia e segurança. Foram efetuadas análises exploratórias ajustando os desequilíbrios nas características de saúde e doença na *baseline* para avaliar o efeito de AAFs na eficácia. Essas análises não excluíram a possível atenuação do benefício da eficácia em doentes que desenvolveram AAFs em comparação com doentes que não desenvolveram AAF. A mediana do tempo para o aparecimento de AAFs variou de 3 semanas a 5 semanas.

Em conjuntos de dados agrupados de doentes tratados com atezolizumab em monoterapia (N=3.460) e com terapêutica combinada (N=2285), foram observadas as seguintes taxas de acontecimentos adversos (AAs) na população positiva para AAFs em comparação com a população negativa para AAFs, respetivamente: AAs de Grau 3-4 46,2% vs. 39,4%, Acontecimentos Adversos Graves (AAGs) 39,6% vs. 33,3%, AAs que levaram à descontinuação do tratamento 8,5% vs 7,8% (para monoterapia); AAs de Grau 3-4 63,9% vs. 60,9%, AAGs 43,9% vs. 35,6%, AAs que levaram à descontinuação do

tratamento 22,8% vs 18,4% (para terapêutica combinada). No entanto, os dados disponíveis não permitem tirar conclusões firmes sobre possíveis padrões de reações adversas.

População pediátrica

A segurança de atezolizumab em crianças e adolescentes não foi estabelecida. Não foram observados novos sinais de segurança num estudo clínico com 69 doentes pediátricos (<18 anos) e o perfil de segurança foi comparável ao dos adultos.

Idosos

Não foram observadas diferenças globais na segurança entre doentes com idade < 65 anos, 65-74 anos e 75-84 anos em tratamento com atezolizumab em monoterapia. Os dados para doentes com idade ≥ 85 anos são demasiado limitados para tirar conclusões significativas sobre essa população.

No estudo IMpower150, a idade ≥ 65 foi associada a um risco aumentado de desenvolver acontecimentos adversos em doentes em tratamento com atezolizumab em associação com bevacizumab, carboplatina e paclitaxel. Nos estudos IMpower150, IMpower133, IMpower110 e IMscin001, os dados para doentes com idade ≥ 75 anos foram demasiado limitados para tirar conclusões. No estudo IPSOS em doentes com CPNPC em primeira linha não elegíveis para platina, não se observaram diferenças globais no perfil de segurança de atezolizumab em monoterapia em primeira linha entre os subgrupos de doentes definidos de acordo com a idade.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante. Isto permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do:

Sítio da internet: http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram (preferencialmente)
ou através dos seguintes contactos:
Direção de Gestão do Risco de Medicamentos
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53
1749-004 Lisboa
Tel: +351 21 798 73 73
Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)
E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Não existe informação de sobredosagem com atezolizumab.

Em caso de sobredosagem, os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados quanto a sinais ou sintomas de reações adversas, e instituído tratamento sintomático adequado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: agentes antineoplásicos, anticorpos monoclonais e conjugados anticorpo-fármaco, inibidores PD-1/PD-L1 (proteína de morte celular programada 1/ligando de morte celular programada 1). Código ATC: L01FF05.

A solução injetável de Tecentriq contém a substância ativa atezolizumab, responsável pelo efeito terapêutico deste medicamento, e hialuronidase humana recombinante (rHuPH20), uma enzima utilizada para aumentar a dispersão e a absorção de substâncias formuladas conjuntamente, quando administradas por via subcutânea.

Mecanismo de ação

O ligando de morte celular programada 1 (PD-L1) pode expressar-se em células tumorais e/ou células imunomediadas que infiltram o tumor, e pode contribuir para a inibição da resposta imunomediada antitumoral no microambiente do tumor. A ligação do PD-L1 aos recetores PD-1 e B7.1 encontrados nas células T e células apresentadoras de antigénios suprime a atividade citotóxica das células T, a proliferação de células T e a produção de citocinas.

Atezolizumab é um anticorpo monoclonal humanizado da imunoglobulina G1(Ig G1), com alteração na região Fc, que se liga diretamente ao PD-L1 e fornece um duplo bloqueio dos recetores PD-1 e B7.1, desencadeando uma resposta imunomediada mediada pela inibição PD-1/PD-L1, incluindo a reativação da resposta imunomediada antitumoral sem induzir a citotoxicidade celular dependente de anticorpos. Atezolizumab poupa a interação PD-1/PD-L2 permitindo a continuação dos sinais inibitórios mediados pelo PD-1/PD-L2.

Eficácia e segurança clínicas

Carcinoma urotelial

Formulação intravenosa

IMvigor211 (GO29294): Ensaio clínico aleatorizado em doentes com CU localmente avançado ou metastático previamente tratados com quimioterapia

Um ensaio clínico de fase III, multicêntrico, internacional, aleatorizado (IMvigor211), foi realizado para avaliar a eficácia e segurança de atezolizumab em comparação com quimioterapia (escolhida pelo investigador entre vinflunina, docetaxel ou paclitaxel) em doentes com CU localmente avançado ou metastático que progrediram durante ou após um regime contendo platina. Foram excluídos deste estudo doentes que tivessem história de doença autoimune, metástases cerebrais ativas ou dependentes de corticosteroides; lhes tivesse sido administrada uma vacina viva atenuada até 28 dias antes da entrada no estudo; e lhes tivessem sido administrados agentes imunoestimulantes sistémicos até 4 semanas ou medicamentos imunossupressores sistémicos até 2 semanas antes da entrada no estudo. Foram realizadas avaliações tumorais a cada 9 semanas nas primeiras 54 semanas, e a cada 12 semanas posteriormente. A expressão de PD-L1 nas células imunitárias que infiltram o tumor (CI) foi avaliada prospetivamente em amostras tumorais e os resultados foram usados para definir subgrupos de expressão de PD-L1 para as análises descritas abaixo.

O estudo incluiu um total de 931 doentes. Os doentes foram aleatorizados (1:1) para receber ou atezolizumab ou quimioterapia. A aleatorização foi estratificada por quimioterapia (vinflunina vs taxanos), nível de expressão de PD-L1 em células imunitárias CI (< 5% vs ≥ 5%), número de fatores prognósticos de risco (0 vs. 1-3), e metástases hepáticas (sim vs não). Os fatores prognósticos de risco incluíram tempo desde a quimioterapia anterior < 3 meses, *performance status* ECOG > 0 e hemoglobina < 10 g/dL.

Foi administrada uma dose fixa de 1200 mg de atezolizumab por perfusão intravenosa a cada 3 semanas. Não era permitida redução da dose de atezolizumab. Os doentes foram tratados até perda de benefício clínico conforme avaliado pelo investigador ou toxicidade inaceitável. Foram administrados 320 mg/m^2 de vinflunina por perfusão intravenosa no dia 1 de cada ciclo de 3 semanas até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Foram administrados 175 mg/m^2 de paclitaxel por perfusão intravenosa durante 3 horas no dia 1 de cada ciclo de 3 semanas até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Foram administrados 75 mg/m^2 de docetaxel por perfusão intravenosa no dia 1 de cada ciclo de 3 semanas até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Para todos os doentes tratados, a duração mediana do tratamento foi 2,8 meses para o braço de atezolizumab, 2,1 meses para os braços de vinflunina e paclitaxel e 1,6 meses para o braço de docetaxel.

As características demográficas e da doença na condição de base da análise primária da população foram bem distribuídas entre os braços de tratamento. A mediana de idades foi 67 anos (intervalo: 31 a 88), e 77,1% dos doentes eram do sexo masculino. A maioria dos doentes eram caucasianos (72,1%), 53,9% dos doentes no braço de quimioterapia receberam vinflunina, 71,4% dos doentes tinham pelo menos um fator de risco de mau prognóstico e 28,8% tinham metástases hepáticas como condição de base. O *performance status* ECOG foi de 0 (45,6%) ou 1 (54,4%) como condição de base. O local primário do tumor foi a bexiga para 71,1% dos doentes e 25,4% dos doentes tinham carcinoma do trato urotelial superior. 24,2% dos doentes apenas receberam tratamento prévio com um regime de quimioterapia adjuvante ou neo-adjuvante contendo platina e progrediram após 12 meses.

O objetivo primário de eficácia do IMvigor211 foi a sobrevivência global (*overall survival,* OS). Os objetivos secundários de eficácia foram a taxa de resposta objetiva (*objective response rate,* ORR), sobrevivência livre de progressão (*progression-free survival*, PFS), e duração da resposta (*duration of response*, DOR) avaliadas pelo investigador de acordo com os Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos (*Response Evaluation Criteria in Solid*, RECIST) v1.1. As comparações relativamente à OS entre o braço de tratamento e o braço de controlo dentro das populações CI2/3, CI1/2/3, e ITT (*intention-to-treat*, isto é em todos os participantes) foram avaliadas usando um procedimento de sequência fixa hierárquico baseado num teste de *log-rank* estratificado em níveis bilaterais de 5% como se refere a seguir: etapa 1) população CI2/3; etapa 2) população CI1/2/3; etapa 3) grupo de todos os participantes. Os resultados de OS para cada uma das etapas 2 e 3 apenas podiam ser formalmente analisados para significância estatística se o resultado da etapa anterior fosse estatisticamente significativo.

A duração mediana de seguimento de sobrevivência foi 17 meses. A análise primária do estudo IMvigor211 não alcançou o seu objetivo primário de OS. Atezolizumab não demonstrou benefício estatisticamente significativo a nível da sobrevivência comparativamente à quimioterapia em doentes com CU localmente avançado ou metastático previamente tratados. Pela ordem pré-definida do teste hierárquico, a população CI2/3 foi analisada primeiro, com um HR (*hazard ratio*) de OS de 0,87 (IC 95%: 0,63; 1,21; OS mediana de 11,1 vs. 10,6 meses para atezolizumab e quimioterapia, respetivamente). O valor-p do teste de log-rank estratificado foi 0,41 e como tal os resultados não são considerados estatisticamente significativos nesta população. Em consequência, não puderam ser realizados análises formais de significância estatística da OS nas populações CI1/2/3 e no grupo de todos os participantes, e os resultados dessas análises seriam considerados exploratórios. Os principais resultados no grupo de todos os participantes são sumarizados na Tabela 4. A curva de Kaplan-Meier da OS no grupo de todos os participantes é apresentada na Figura 1.

Foi efetuada uma análise exploratória atualizada de sobrevivência com uma duração mediana de seguimento de 34 meses na população ITT. A OS mediana foi de 8,6 meses (IC 95%: 7,8; 9,6) no braço de atezolizumab e 8,0 meses (IC 95%: 7,2; 8,6) no braço da quimioterapia com um *hazard ratio* de 0,82 (IC 95%: 0,71; 0,94). Consistente com a tendência observada na análise primária para taxas de OS aos 12 meses, foram observadas taxas de OS aos 24 e 30 meses numericamente superiores para doentes no braço de atezolizumab em comparação com o braço de quimioterapia na população ITT. A percentagem de doentes vivos aos 24 meses (estimativa de KM) foi de 12,7% no braço da quimioterapia e 22,5% no braço de atezolizumab; e aos 30 meses (estimativa de KM) foi de 9,8% no braço da quimioterapia e 18,1% no braço de atezolizumab.

Tabela 4 Resumo de eficácia no grupo de todos os participantes (IMvigor211)

Objetivo de eficácia	Atezolizumab (n = 467)	Quimioterapia (n = 464)
Objetivo Primário de Eficácia		
OS*		
N.º de mortes (%)	324 (69,4%)	350 (75,4%)
Mediana de tempo para acontecimentos (meses)	8,6	8,0
IC 95%	7,8; 9,6	7,2; 8,6
Hazard ratio estratificado[‡] (IC 95%)	0,85 (0,73; 0,99)	
OS a 12 meses (%)**	39,2%	32,4%
Objetivos secundários e exploratórios		
PFS avaliada pelo Investigador (RECIST v1.1)		
N.º de acontecimentos (%)	407 (87,2%)	410 (88,4%)
Duração mediana da PFS (meses)	2,1	4,0
IC 95%	2,1; 2,2	3,4; 4,2
Hazard ratio estratificado (IC 95%)	1,10 (0,95; 1,26)	
ORR avaliada pelo Investigador (RECIST v1.1)	n = 462	n = 461
N.º de respondedores confirmados (%)	62 (13,4%)	62 (13,4%)
IC 95%	10,45; 16,87	10,47; 16,91
N.º de respostas completas (%)	16 (3,5%)	16 (3,5%)
N.º de respostas parciais (%)	46 (10,0%)	46 (10,0%)
N.º de doenças estáveis (%)	92 (19,9%)	162 (35,1%)
DOR avaliada pelo Investigador (RECIST v1.1)	n = 62	n = 62
Mediana em meses***	21,7	7,4
IC 95%	13,0; 21,7	6,1; 10,3

IC = intervalo de confiança; DOR = duração da resposta; ORR = taxa de resposta objetiva; OS = sobrevivência global; PFS = sobrevivência livre de progressão; RECIST = Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos v1.1.

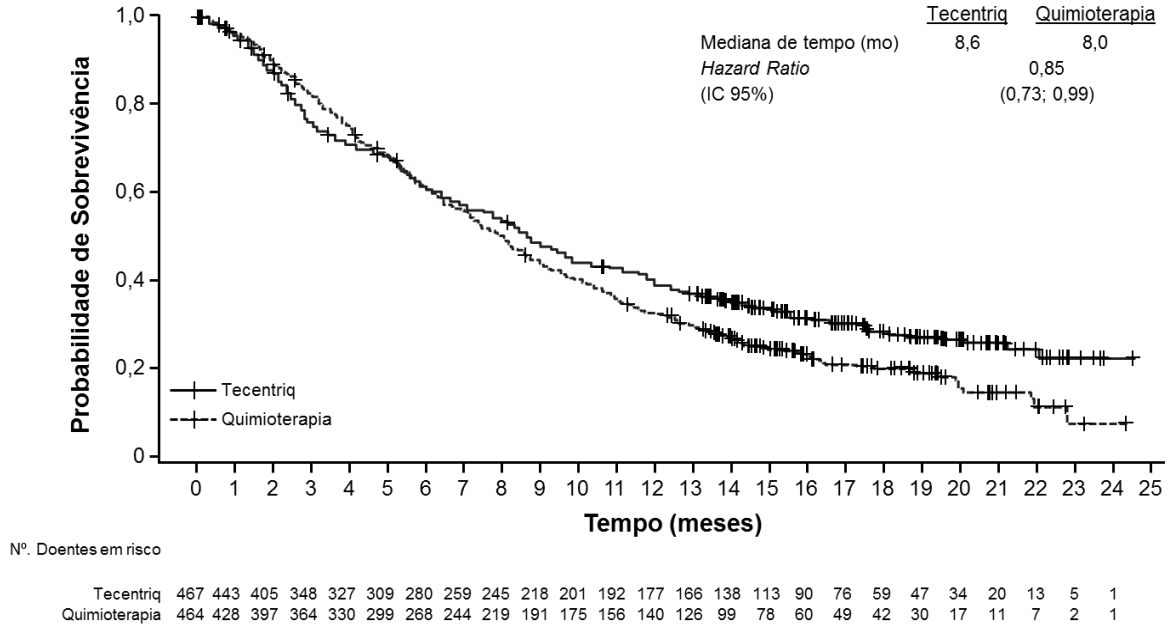
* Foi efetuada uma análise da OS com base no teste de *log-rank* estratificado no grupo de todos os participantes e o resultado é fornecido apenas para fins descritivos (p=0,0378); de acordo com uma análise hierárquica pré-definida; o valor-p para a análise da OS no grupo de todos os participantes não pode ser considerado estatisticamente significativo.

[‡] Estratificado por quimioterapia (vinflunina vs taxanos), nível de CI (<5% vs ≥ 5%), número de fatores prognósticos de risco (0 vs 1-3), e metástases hepáticas (sim vs não).

** Baseado na estimativa de Kaplan-Meier

*** As respostas estavam em curso em 63% dos respondedores no braço de atezolizumab e em 21% dos respondedores no braço da quimioterapia.

Figura 1: Curva de Kaplan-Meier da sobrevivência global (IMvigor211)



IMvigor210 (GO29293): Ensaio clínico de braço único em doentes com carcinoma urotelial sem tratamento prévio que não são elegíveis para tratamento com cisplatina e em doentes com carcinoma urotelial previamente tratados com quimioterapia

Um ensaio clínico de fase II, multicêntrico, internacional, com duas coortes, de braço único, IMvigor210, avaliou doentes com CU localmente avançado ou metastático (também conhecido como carcinoma urotelial da bexiga).

O estudo incluiu um total de 438 doentes, divididos em duas coortes. A Coorte 1 incluiu doentes com CU localmente avançado ou metastático sem tratamento prévio que não eram elegíveis ou inaptos (*unfit*) para quimioterapia baseada em cisplatina ou cuja doença progrediu pelo menos 12 meses após tratamento com um regime de quimioterapia adjuvante ou neo-adjuvante contendo platina. A Coorte 2 incluiu doentes que receberam pelo menos um regime de quimioterapia baseada em platina para o CU localmente avançado ou metastático ou cuja doença progrediu até 12 meses de tratamento com um regime de quimioterapia adjuvante ou neo-adjuvante contendo platina.

Na Coorte 1, 119 doentes foram tratados com 1200 mg de atezolizumab por perfusão intravenosa a cada 3 semanas até progressão da doença. A mediana de idades foi 73 anos. A maioria dos doentes eram do sexo masculino (81%), e a maioria dos doentes eram caucasianos (91%).

A Coorte 1 incluiu 45 doentes (38%) com *performance status* ECOG de 0, 50 doentes (42%) com *performance status* ECOG de 1 e 24 doentes (20%) com *performance status* ECOG de 2, 35 doentes (29%) com nenhum fator de risco Bajorin (*performance status* ECOG ≥ 2 e metástases viscerais), 66 doentes (56%) com um fator de risco Bajorin e 18 doentes (15%) com dois fatores de risco Bajorin, 84 doentes (71%) com função renal insuficiente (taxa de filtração glomerular [TFG] < 60 ml/min), e 25 doentes (21%) com metástases hepáticas.

O objetivo primário de eficácia para a Coorte 1 foi a taxa de resposta objetiva (*objective response rate,* ORR) confirmada conforme definido por um CRI usando os critérios RECIST v1.1.

A análise primária foi realizada quando todos os doentes tinham pelo menos 24 semanas de seguimento. A duração mediana de tratamento foi 15,0 semanas e a duração mediana de seguimento de sobrevivência foi 8,5 meses em todos os participantes. Foram demonstradas ORR clinicamente relevantes avaliadas por CRI usando os critérios RECIST v1.1; contudo, quando comparadas com uma taxa de resposta de controlo histórico pré-especificada de 10%, não foi alcançada significância

estatística para o objetivo primário. A ORR confirmada por CRI usando critérios RECIST v1.1 foi 21,9% (IC 95%: 9,3; 40,0) em doentes com expressão de PD-L1 ≥ 5 %, 18,8% (IC 95%: 10,9; 29,0) em doentes com expressão de PD-L1 ≥ 1 %, e 19,3% (IC 95%: 12,7; 27,6) em todos os participantes. A duração mediana da resposta (*median duration of response*, DOR) não foi alcançada em nenhum subgrupo de expressão de PD-L1 nem no grupo de todos os participantes. A maturidade da OS não foi atingida com uma taxa de acontecimentos por doente de aproximadamente 40%. A OS mediana em todos os subgrupos de doentes (expressão de PD-L1 ≥ 5 % e ≥ 1 %) e no grupo de todos os participantes foi 10,6 meses.

Numa análise mais recente a duração mediana de seguimento de sobrevivência da Coorte 1 foi de 17,2 meses, e é sumarizada na Tabela 5. A DOR mediana não foi alcançada em nenhum subgrupo de expressão de PD-L1 nem no grupo de todos os participantes.

Tabela 5: Resumo de eficácia atualizada (Coorte 1 do IMvigor210)

Objetivo de eficácia	**Expressão de PD-L1 de ≥ 5% em CI**	**Expressão de PD-L1 de ≥ 1% em CI**	**Todos os participantes**
ORR (Avaliado por CRI; RECIST v1.1)	n = 32	n = 80	n = 119
N.º de doentes que responderam (%)	9 (28,1%)	19 (23,8%)	27 (22,7%)
IC 95%	13,8; 46,8	15,0; 34,6	15,5; 31,3
N.º de respostas completas (%)	4 (12,5%)	8 (10,0%)	11 (9,2%)
IC 95%	(3,5; 29,0)	(4,4; 18,8)	(4,7; 15,9)
N.º de respostas parciais (%)	5 (15,6%)	11 (13,8%)	16 (13,4%)
IC 95%	(5,3; 32,8)	(7,1; 23,3)	(7,9; 20,9)
DOR (Avaliado por CRI; RECIST v1.1)	n = 9	n = 19	n = 27
Doentes com acontecimento (%)	3 (33,3%)	5 (26,3%)	8 (29,6%)
Mediana (meses) (IC 95%)	NE (11,1: NE)	NE (NE)	NE (14,1; NE)
PFS (Avaliado por CRI; RECIST v1.1)	n = 32	n = 80	n = 119
Doentes com acontecimento (%)	24 (75,0%)	59 (73,8%)	88 (73,9%)
Mediana (meses) (IC 95%)	4,1 (2,3; 11,8)	2,9 (2,1; 5,4)	2,7 (2,1; 4,2)
OS	n = 32	n = 80	n = 119
Doentes com acontecimento (%)	18 (56,3%)	42 (52,5%)	59 (49,6%)
Mediana (meses) (IC 95%)	12,3 (6,0; NE)	14,1 (9,2; NE)	15,9 (10,4; NE)
Taxa de OS a 1 ano (%)	52,4%	54,8%	57,2%

IC = intervalo de confiança; DOR = duração da resposta; CI = células imunitárias que infiltram o tumor; CRI = Comité de Revisão Independente; NE = não estimável; ORR = taxa de resposta objetiva; OS = sobrevivência global (*overall survival*, OS); PFS = sobrevivência livre de progressão (*progression-free survival*, PFS); RECIST = Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos (*Response Evaluation Criteria in Solid*, RECIST) v1.1

No momento da análise final da Coorte 1, os doentes tiveram uma mediana de tempo de seguimento de 96,4 meses. A mediana da OS foi de 12,3 meses (IC 95%: 6,0; 49,8) em doentes com expressão de PD-L1 ≥ 5% (doentes abrangidos pela indicação terapêutica).

Na Coorte 2, o objetivo co-primário de eficácia foi a ORR confirmada conforme definido por um CRI usando RECIST v1.1 e ORR avaliada pelo investigador de acordo com os critérios RECIST Modificados (mRECIST). 310 doentes foram tratados com 1200 mg de atezolizumab por perfusão intravenosa a cada 3 semanas até perda de benefício clínico. A análise primária da Coorte 2 foi realizada quando todos os doentes tinham pelo menos 24 semanas de acompanhamento. O estudo alcançou os seus objetivos co-primários na Coorte 2, demonstrando ORRs estatisticamente

significativas avaliadas por CRI por RECIST v1.1 e avaliadas pelos investigadores por mRECIST comparativamente com uma taxa de resposta de controlo histórico pré-especificada de 10%.

Numa análise também realizada a duração mediana de seguimento de sobrevivência da Coorte 2 foi de 21,1 meses. A ORR confirmada por CRI por RECIST v1.1 foi 28,0% (IC 95%: 19,5; 37,9) em doentes com expressão de PD-L1 ≥ 5 %, 19,3% (IC 95%: 14,2; 25,4) em doentes com expressão de PD-L1 ≥ 1 %, e 15,8% (IC 95%: 11,9; 20,4) em todos os participantes. A ORR confirmada avaliada pelos investigadores por mRECIST foi 29,0% (IC 95%: 20,4; 38,9) em doentes com expressão de PD-L1 ≥ 5 %, 23,7% (IC 95%: 18,1; 30,1) em doentes com expressão de PD-L1 ≥ 1 %, e 19,7% (IC 95%: 15,4; 24,6) em todos os participantes. A taxa de resposta completa de acordo com CRI por RECIST v1.1 foi 6,1% (IC 95%: 3,7; 9,4) no grupo de todos os participantes. Na Coorte 2, a DOR mediana não foi alcançada em nenhum dos subgrupos de expressão de PD-L1 nem no grupo de todos os participantes, contudo foi alcançada em doentes com expressão de PD-L1 < 1% (13,3 meses, IC 95%: 4,2; NE). A taxa de OS a 12 meses foi 37% em todos os participantes.

No momento da análise final da Coorte 2, os doentes tiveram uma mediana de tempo de seguimento de 46,2 meses. A mediana da OS foi de 11,9 meses (IC 95%: 9,0; 22,8) em doentes com expressão de PD-L1 ≥ 5%: 9,0 meses (IC 95%: 7,1; 11,1) em doentes com expressão de PD-L1 ≥ 1% e 7,9 meses (IC 95%: 6,7; 9,3) em todos os participantes.

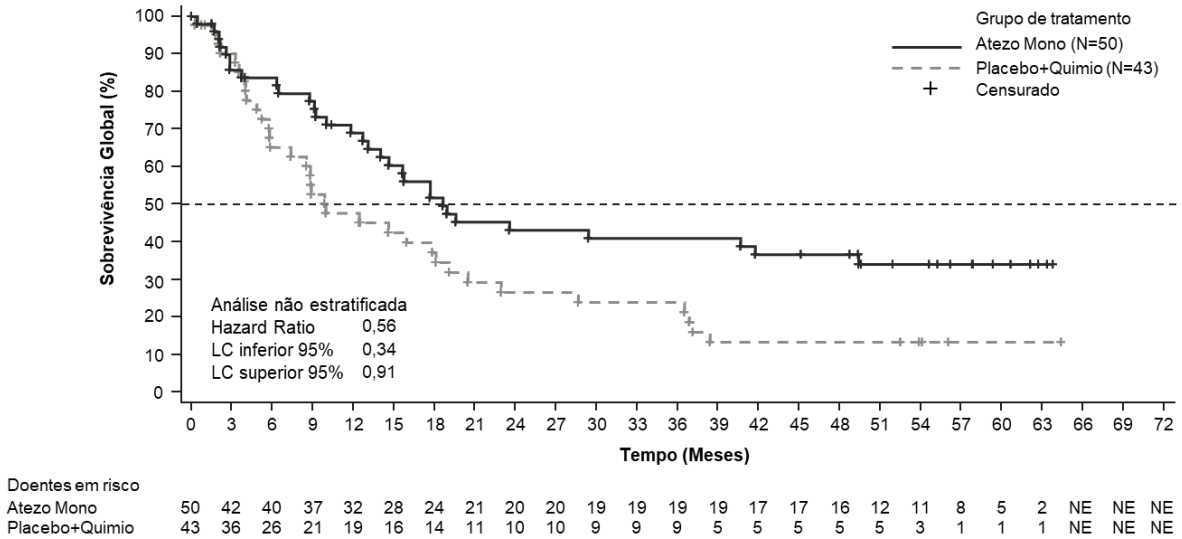
IMvigor130 (WO30070): estudo de fase III de atezolizumab em monoterapia e em combinação com quimioterapia à base de platina, em doentes com carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático não tratado

Um estudo de fase III, multicêntrico, aleatorizado, controlado com placebo e com ocultação parcial (apenas os Braços A e C), IMvigor130, foi realizado para avaliar a eficácia e a segurança de atezolizumab + combinação de quimioterapia à base de platina (i.e., cisplatina ou carboplatina com gemcitabina), Braço A, ou atezolizumab em monoterapia (Braço B, braço sem ocultação) *versus* placebo + combinação de quimioterapia à base de platina (Braço C) em doentes com CU localmente avançado ou metastático que não tinham recebido previamente terapêutica sistémica no contexto metastático. Os resultados co-primários de eficácia foram a sobrevivência livre de progressão (PFS) avaliada pelo investigador no Braço A *versus* Braço C e a sobrevivência global (OS) no Braço A *versus* C e, seguidamente, no Braço B *versus* C, analisados de forma hierárquica. A sobrevivência global não foi estatisticamente significativa para a comparação entre o Braço A e o Braço C, pelo que não foi possível realizar análises formais adicionais segundo a ordem hierárquica de análise predefinida.

Com base numa recomendação independente *do Data Monitoring Committee* (iDMC), após uma revisão inicial dos dados de sobrevivência, foi interrompido o recrutamento de doentes no braço de tratamento com atezolizumab em monoterapia cujos tumores tinham uma baixa expressão de PD-L1 (menos de 5% de células imunitárias com marcação positiva para PD- L1 por imuno-histoquímica através do ensaio VENTANA PD-L1 [SP142]), após ter sido observada diminuição da sobrevivência global neste subgrupo numa análise precoce não planeada, no entanto, esta ocorreu após a grande maioria dos doentes já terem sido incluídos.

Dos 719 doentes incluídos no grupo de atezolizumab em monoterapia (n=360) e quimioterapia isolada (n=359), 50 e 43 doentes, respetivamente, não eram considerados elegíveis para quimioterapia com base em cisplatina pelos critérios de Galsky e tinham tumores com elevada expressão de PD-L1 (≥ 5% de células imunitárias com marcação positiva para PD-L1 por imuno-histoquímica através do ensaio VENTANA PD-L1 [SP142]). Numa análise exploratória neste subgrupo de doentes, o HR não estratificado da OS foi de 0,56 (IC 95%: 0,34; 0,91). A mediana da OS foi de 18,6 meses (IC 95%: 14,0; 49,4) no braço de atezolizumab em monoterapia vs. 10,0 meses (IC 95%: 7,4; 18,1) no braço de quimioterapia isolada (ver Figura 2).

Figura 2 Curva de Kaplan-Meier da sobrevivência global em doentes que não são considerados elegíveis para tratamento com cisplatina, cujos tumores têm elevada expressão de PD-L1 (Braço B vs. Braço C)



<u>*Cancro do pulmão de não-pequenas células*</u>

Tratamento adjuvante de CPNPC em estádio precoce

Formulação intravenosa

IMpower010 (GO29527): Ensaio clínico aleatorizado de fase III em doentes com CPNPC ressecado após quimioterapia com base em cisplatina

Foi realizado um estudo aleatorizado de fase III, multicêntrico e aberto, GO29527 (IMpower010), para avaliar a eficácia e a segurança de atezolizumab no tratamento adjuvante de doentes com CPNPC em estádio IB (tumores ≥ 4 cm) – IIIA (de acordo com a 7.ª edição do sistema de estadiamento da *Union for International Cancer Control/American Joint Committee on Cancer*).

Os critérios de seleção seguintes definem os doentes com elevado risco de recidiva abrangidos pela indicação terapêutica e refletem a população de doentes em estádio II – IIIA, de acordo com a 7.ª edição do sistema de estadiamento:

Tumor de tamanho ≥ 5 cm; ou tumores de qualquer tamanho mas acompanhados do descritor N1 ou N2; ou tumores que invadem as estruturas torácicas (invadindo diretamente a pleura parietal, a parede torácica, o diafragma, o nervo frénico, a pleura mediastínica, o pericárdio parietal, o mediastino, o coração, os grandes vasos, a traqueia, o nervo laríngeo recorrente, o esófago, o corpo vertebral, a carina); ou tumores que envolvem o brônquio principal a < 2 cm distalmente da carina, mas sem envolvimento da carina; ou tumores associados a atelectasia ou pneumonite obstrutiva de todo o pulmão; ou tumores com nódulo(s) separado(s) no mesmo lobo ou num lobo ipsilateral diferente do tumor primário.

O estudo não incluiu doentes com descritor N2 e simultaneamente com tumores que invadiam o mediastino, o coração, os grandes vasos, a traqueia, o nervo laríngeo recorrente, o esófago, o corpo vertebral, a carina, ou com nódulo(s) tumoral(ais) separado(s) num lobo ipsilateral diferente.

Um total de 1280 doentes incluídos tinham ressecção tumoral completa e eram elegíveis para receber até 4 ciclos de quimioterapia com base em cisplatina. Os regimes de quimioterapia com base em cisplatina são descritos na Tabela 6.

Tabela 6: Regimes de quimioterapia adjuvantes (IMpower010)

Quimioterapia adjuvante com base em cisplatina: Cisplatina 75 mg/m^2 por via intravenosa no Dia 1 de cada ciclo de 21 dias, com um dos seguintes regimes de tratamento	Vinorelbina 30 mg/m^2 por via intravenosa, Dias 1 e 8
	Docetaxel 75 mg/m^2 por via intravenosa, Dia 1
	Gemcitabina 1250 mg/m^2 por via intravenosa, Dias 1 e 8
	Pemetrexedo 500 mg/m^2 por via intravenosa, Dia 1 (não escamoso)

Após a conclusão da quimioterapia com base em cisplatina (até quatro ciclos), um total de 1005 doentes foram aleatorizados 1:1 para receber atezolizumab (Braço A) ou melhores cuidados de suporte (BSC) (Braço B). O atezolizumab foi administrado numa dose fixa de 1200 mg por perfusão IV a cada 3 semanas durante 16 ciclos, exceto em caso de recidiva da doença ou toxicidade inaceitável. A aleatorização foi estratificada por sexo, estádio da doença, histologia e expressão de PD-L1.

Foram excluídos os doentes que tivessem história de doença autoimune, administração de uma vacina viva atenuada nos 28 dias anteriores à aleatorização, administração de medicamentos imunoestimuladores sistémicos até 4 semanas ou medicamentos imunossupressores sistémicos até 2 semanas antes da aleatorização. Foram realizadas avaliações tumorais na *baseline* da fase de aleatorização e a cada 4 meses no primeiro ano após o Ciclo 1, Dia 1, a cada 6 meses até ao ano cinco e, posteriormente, anualmente.

As características demográficas e as características de base da doença na população ITT estavam bem equilibradas entre os braços de tratamento. A idade mediana foi de 62 anos (intervalo: 26 a 84) e 67% dos doentes eram do sexo masculino. A maioria dos doentes eram caucasianos (73%) e 24% eram asiáticos. A maioria dos doentes eram fumadores atuais ou prévios (78%) e o *performance status* ECOG de base dos doentes era 0 (55%) ou 1 (44%). No total, 12% dos doentes tinham doença em estádio IB, 47% tinham doença em estádio II e 41% tinham doença em estádio IIIA. A percentagem de doentes com tumores com expressão de PD-L1 ≥ 1% e ≥ 50% nas CT, avaliada pelo ensaio VENTANA PD-L1 (SP263), foi de 55% e 26%, respetivamente.

A medida primária de eficácia foi a sobrevivência livre de doença (*disease-free survival*, DFS), conforme avaliada pelo investigador. A DFS foi definida como o tempo entre a data de aleatorização e a data de ocorrência de qualquer um dos seguintes: primeira recidiva da doença documentada, novo CPNPC primário ou morte por qualquer causa, o que tivesse ocorrido primeiro. O objetivo primário de eficácia foi a avaliação da DFS na população de doentes em estádio II – IIIA com PD-L1 ≥ 1% nas CT. Os objetivos secundários de eficácia principais foram a avaliação da DFS na população de doentes em estádio II – IIIA com PD-L1 ≥ 50% nas CT e a sobrevivência global (OS) na população ITT.

No momento da análise interina de DFS, o estudo atingiu o seu objetivo primário. Na análise dos doentes em estádio II – IIIA, sem mutações do EGFR ou rearranjos ALK, com PD-L1 ≥ 50% nas CT (n=209), observou-se uma melhoria na DFS no braço de atezolizumab em comparação com o braço de BSC. Os resultados foram consistentes no momento da análise final da DFS, com uma mediana do tempo de seguimento de 65 meses

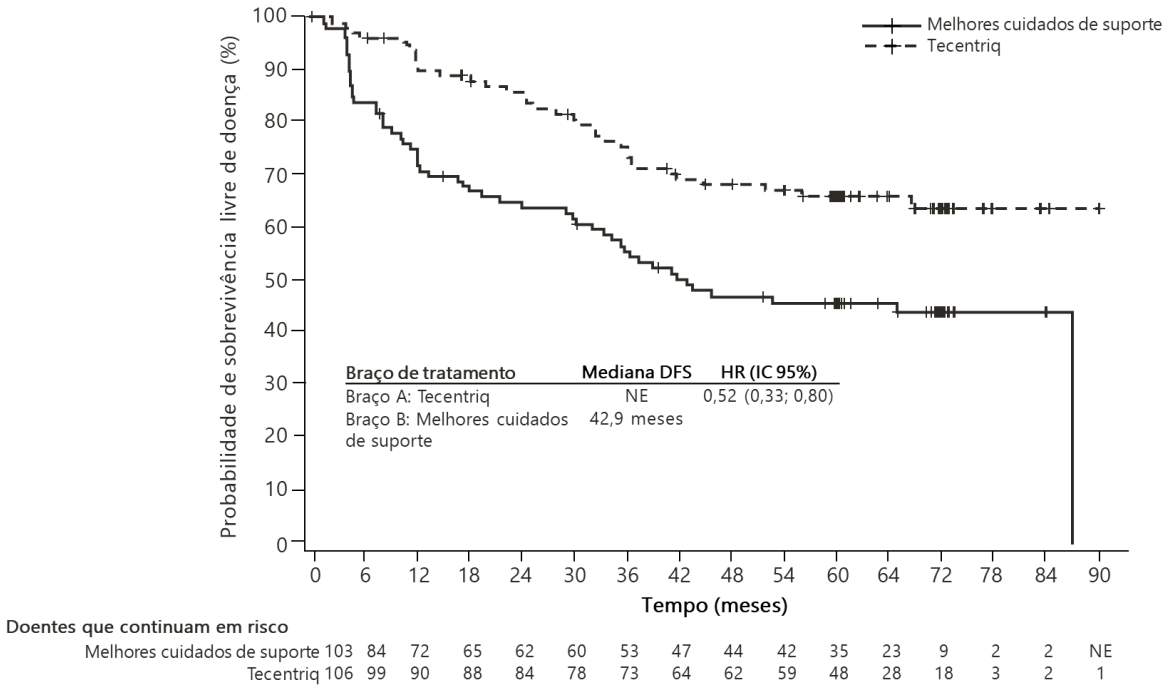
Os resultados principais de eficácia no que se refere à DFS e à OS na população de doentes em estádio II – IIIA sem mutações do EGFR e rearranjos ALK, com PD-L1 ≥ 50% nas CT, estão resumidos na Tabela 7. A curva de Kaplan-Meier da DFS é apresentada na Figura 3.

Tabela 7: Resumo da eficácia na população de doentes em estádio II – IIIA, sem mutações do EGFR ou rearranjos ALK, com expressão de PD-L1 ≥ 50% nas CT (IMpower010)

Objetivo de eficácia	**Braço A** (Atezolizumab)	**Braço B** (Melhor tratamento de suporte)
DFS conforme avaliada pelo investigador*	n = 106	n = 103
N.º de acontecimentos (%)	34 (32,1%)	55 (53,4%)
Duração mediana da DFS (meses)	NE	42,9
IC 95%	(NE)	(32,0; NE)
Hazard ratio estratificado (IC 95%)	0,52 (0,33; 0,80)	
OS*	n = 106	n = 103
N.º de acontecimentos (%)	22 (20,8%)	41 (39,8%)
Mediana da OS (meses)	NE	87,1
IC 95%	(NE)	(72,0; NE)
Hazard ratio estratificado‡ (IC 95%)	0,47 (0,28; 0,80)	

DFS = sobrevivência livre de doença; IC = intervalo de confiança; NE = não estimável
* Análise de DFS e OS atualizada na data de *cut-off* clínico de 26 de janeiro de 2024
‡ Estratificado por estádio, sexo e histologia.

Figura 3: Curva de Kaplan-Meier da sobrevivência livre de doença na população de doentes em estádio II – IIIA, sem mutações do EGFR ou rearranjos ALK, com expressão de PD-L1 ≥ 50% nas CT (IMpower010)



A melhoria observada na DFS no braço de atezolizumab, em comparação com o braço de BSC, foi demonstrada de forma consistente na maioria dos subgrupos pré-especificados na população de doentes em estádio II – IIIA, sem mutações do EGFR ou rearranjos ALK, com PD-L1 ≥ 50% nas CT, quer em doentes com CPNPC não escamoso (HR não estratificado de 0,40; IC 95%: 0,23; 0.70; mediana da DFS de NE vs. 36,8 meses) quer em doentes com CPNPC escamoso (HR não estratificado de 0,67; IC 95%: 0,34; 1m32; não foi possível estimar a mediana da DFS).

Tratamento de primeira linha do CPNPC avançado

Formulação intravenosa

IMpower150 (GO29436): Ensaio clínico aleatorizado de fase III em doentes com cancro de pulmão de células não pequenas não-escamoso metastático sem tratamento prévio com quimioterapia, em combinação com paclitaxel e carboplatina, com ou sem bevacizumab

Foi realizado um estudo de fase III, aberto, multicêntrico, aleatorizado, internacional, IMpower150, para avaliar a eficácia e segurança de atezolizumab em combinação com paclitaxel e carboplatina, com ou sem bevacizumab, em doentes *naïve* para quimioterapia com CPNPC não-escamoso metastático.

Foram excluídos deste estudo doentes com história de doença autoimune; administração de uma vacina viva atenuada até 28 dias antes da aleatorização; administração de agentes imunoestimulantes sistémicos até 4 semanas ou fármacos imunossupressores sistémicos até 2 semanas antes aleatorização, metástases do SNC ativas ou não tratadas, infiltração tumoral evidente nos grandes vasos torácicos ou cavitação evidente das lesões pulmonares, de acordo com o observado em exames imagiológicos. As avaliações do tumor foram realizadas a cada 6 semanas nas primeiras 48 semanas após o Ciclo 1, Dia 1 e, posteriormente, a cada 9 semanas. As amostras de tumor foram avaliadas quanto à expressão de PD-L1 em células tumorais (CT) e nas células imunitárias infiltrantes do tumor (CI), e os resultados foram utilizados para definir os subgrupos de expressão PD-L1 para as análises descritas abaixo.

Um total de 1.202 doentes foram incluídos e aleatorizados (1:1:1) para receber um dos esquemas de tratamento descritos na Tabela 8. A aleatorização foi estratificada por sexo, presença de metástases hepáticas e expressão tumoral de PD-L1 em CT e CI.

Tabela 8: Esquema terapêutico intravenoso (IMpower150)

Esquema terapêutico	Fase de indução (Quatro ou seis ciclos de 21-dias)	Fase de manutenção (Ciclos de 21-dias)
A	Atezolizumab[a] (1200 mg) + paclitaxel (200 mg/m^2)[b,c] + carboplatina[c] (AUC 6)	Atezolizumab[a] (1200 mg)
B	Atezolizumab[a] (1200 mg) + bevacizumab[d] (15 mg/kg pc) + paclitaxel (200 mg/m^2)[b,c] + carboplatina[c] (AUC 6)	Atezolizumab[a] (1200 mg) + bevacizumab[d] (15 mg/kg pc)
C	Bevacizumab[d] (15 mg/kg pc) + paclitaxel (200 mg/m^2)[b,c] + carboplatina[c] (AUC 6)	Bevacizumab[d] (15 mg/kg pc)

[a] Atezolizumab é administrado até perda de benefício clínico, conforme avaliado pelo investigador
[b] A dose inicial de paclitaxel para doentes de raça/etnia asiática foi de 175 mg/m^2, devido ao maior nível global de toxicidades hematológicas em doentes de países asiáticos em comparação com aqueles de países não asiáticos
[c] Paclitaxel e carboplatina são administrados até à conclusão de 4 ou 6 ciclos, ou progressão de doença, ou toxicidade inaceitável, o que ocorrer primeiro
[d] Bevacizumab é administrado até progressão de doença ou toxicidade inaceitável

As características demográficas e características de base da doença da população do estudo foram bem equilibradas entre os braços de tratamento. A idade mediana foi de 63 anos (entre 31 e 90) e 60% dos doentes eram do sexo masculino. A maioria dos doentes eram caucasianos (82%). Aproximadamente 10% dos doentes tinham mutações do EGFR conhecidas, 4% tinham rearranjos do ALK conhecidos, 14% tinham metástases hepáticas à inclusão e a maioria dos doentes eram atuais ou antigos fumadores (80%). O *performance status* ECOG de base foi 0 (43%) ou 1 (57%). 51% dos tumores dos doentes expressavam PD-L1 ≥ 1% CT ou ≥ 1% CI, e 49% dos tumores dos doentes expressavam PD-L1 < 1% CT e < 1% CI.

No momento da análise final da PFS, os doentes tiveram uma mediana de tempo de seguimento de 15,3 meses. A população ITT, incluindo doentes com mutações EGFR ou rearranjos de ALK que deveriam ter sido previamente tratados com inibidores de tirosina quinase, demonstrou melhoria clinicamente significativa na PFS no Braço B, em comparação com o Braço C (HR de 0,61, IC 95%: 0,52; 0,72, mediana da PFS de 8,3 vs. 6,8 meses).

No momento da análise interina de OS, os doentes tiveram um tempo de seguimento mediano de 19,7 meses. Os principais resultados desta análise, assim como a análise atualizada da PFS na população ITT, estão resumidos nas Tabelas 9 e 10. A curva de Kaplan-Meier para OS na população ITT é apresentada na Figura 4. A Figura 5 resume os resultados de OS nos subgrupos de ITT e PD-L1. Os resultados atualizados da PFS também são apresentados nas Figuras 6 e 7.

Tabela 9: Resumo de eficácia atualizada na população ITT (IMpower150)

Objetivo de eficácia	**Braço A (Atezolizumab + Paclitaxel + Carboplatina)**	**Braço B (Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatina)**	**Braço C (Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatina)**
Objetivos Secundários#			
PFS avaliada pelo Investigador (RECIST v1.1)*	n = 402	n = 400	n = 400
N.º de acontecimentos (%)	330 (82,1%)	291 (72,8%)	355 (88,8%)
Mediana da duração da PFS (meses)	6,7	8,4	6,8
IC 95%	(5,7; 6,9)	(8,0; 9,9)	(6,0; 7,0)
Hazard ratio estratificado ‡ ^ (IC 95%)	0,91 (0,78; 1.06)	0,59 (0,50; 0,69)	---
Valor-p[1,2]	0,2194	< 0,0001	
Taxa de PFS aos 12 meses (%)	24	38	20
Análise interina da OS*	n = 402	n = 400	n = 400
N.º de mortes (%)	206 (51,2%)	192 (48,0%)	230 (57,5%)
Mediana do tempo até ao evento (meses)	19,5	19,8	14,9
IC 95%	(16,3; 21,3)	(17,4; 24,2)	(13,4; 17,1)
Hazard ratio estratificado‡^ (IC 95%)	0,85 (0,71; 1.03)	0,76 (0,63; 0,93)	---
Valor-p[1,2]	0,0983	0,006	
Taxa de OS aos 6 meses (%)	84	85	81
Taxa de OS aos 12 meses (%)	66	68	61
Melhor Resposta Global[3]* avaliada pelo Investigador (RECIST v1.1)	n = 401	n = 397	n = 393
N.º de doentes que responderam (%)	163 (40,6%)	224 (56,4%)	158 (40.2%)
IC 95%	(35,8; 45,6)	(51,4; 61,4)	(35,3; 45.2)
N.º de respostas completas (%)	8 (2,0%)	11 (2,8%)	3 (0,8%)
N.º de respostas parciais (%)	155 (38,7%)	213 (53,7%)	155 (39,4%)
DOR avaliada pelo Investigador* (RECIST v1.1)	n = 163	n = 224	n = 158
Mediana em meses	8,3	11,5	6,0
IC 95%	(7,1; 11,8)	(8,9; 15,7)	(5,5; 6,9)

Os objetivos primários de eficácia foram PFS e OS, tendo sido analisados na população ITT-*wild-type* (WT), i.e. excluindo doentes com mutações do EGFR ou rearranjos ALK

[1] Com base no teste de log-rank estratificado

[2] Para fins informativos; na população ITT, as comparações entre o braço B e o braço C assim como entre o Braço A e Braço B não foram ainda formalmente testadas, de acordo com a hierarquia da análise pré-definida

[3] Melhor Resposta Global para resposta completa e resposta parcial

‡ Estratificado por sexo, presença de metástases hepáticas e expressão tumoral de PD-L1 em CT e CI

^ O Braço C é o grupo de comparação para todos os *hazard ratios*

* Análise atualizada da PFS e análise interina da OS no cut-off clínico de 22 de janeiro de 2018

PFS = sobrevivência livre de progressão (*progression-free survival*); RECIST = Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*)

IC = intervalo de confiança; DOR = duração da resposta; OS = sobrevivência global (*overall survival*).

Tabela 10: Resumo da eficácia atualizada para o Braço A vs Braço B na população ITT (IMpower150)

Objetivo de eficácia	Braço A (Atezolizumab + Paclitaxel + Carboplatina)	Braço B (Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatina)
PFS avaliada pelo Investigador(RECIST v1.1)*	n = 402	n = 400
N.º de acontecimentos (%)	330 (82,1%)	291 (72,8%)
Duração mediana da PFS (meses)	6.7,	8,4
95% IC	(5,7; 6,9)	(8,0; 9,9)
Hazard ratio estratificado‡^ (IC 95%)	0,67 (0,57; 0,79)	
Valor-p[1,2]	< 0,0001	
Análise interina da OS*	n = 402	n = 400
N.* de mortes (%)	206 (51,2%)	192 (48,0%)
Tempo mediano para acontecimentos (meses)	19,5	19,8
IC 95%	(16,3; 21,3)	(17,4; 24,2)
Hazard ratio estratificado‡^ (IC 95%)	0,90 (0,74; 1,10)	
valor-p[1,2]	0,3000	

[1]Com base no teste de log-rank estratificado

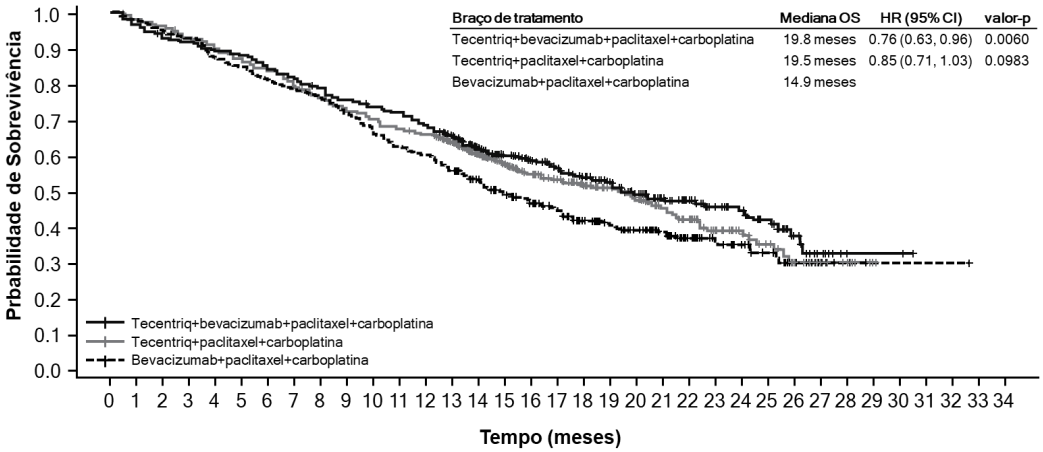
[2] Para fins informativos; na população ITT, as comparações entre o braço A e o braço B não foram incluídas na hierarquia da análise pré-definida

‡ Estratificado por sexo, presença de metástases hepáticas e expressão de PD-L1em CT e CI

* Análise atualizada da PFS e análise interina da OS no cut-off clínico de 22 de janeiro de 2018

^ O Braço A é o grupo de comparação para todas as taxas de risco

Figura 4: Curva de Kaplan-Meier da sobrevivência global OS na população ITT (IMpower150)



N.º de doentes em risco

Tecentriq+bevacizumab+paclitaxel+carboplatina	400	380	367	361	351	347	333	320	308	297	288	281	265	244	208	185	162	147	130	112	93	73	62	45	38	32	18	10	2	2	2							
Tecentriq+paclitaxel+carboplatina	402	391	382	369	357	343	332	314	301	287	275	266	258	237	204	176	153	136	120	107	93	76	59	44	31	25	15	10	7	1								
Bevacizumab+paclitaxel+carboplatina	400	388	376	366	344	335	317	303	293	278	255	241	233	209	180	154	139	123	104	90	78	68	51	41	36	27	15	6	3	1	1	1	1					

Figura 5: Gráfico da sobrevivência global por expressão de PD-L1 na população ITT, Braço B vs C (IMpower150)

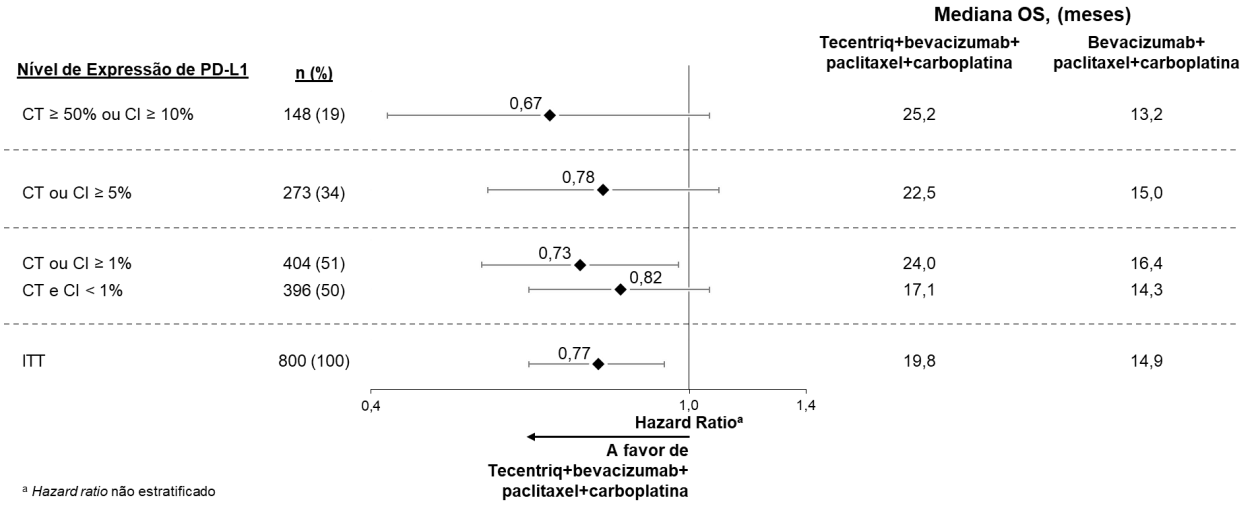


Figura 6: Curva de Kaplan-Meier para PFS na população ITT (IMpower150)

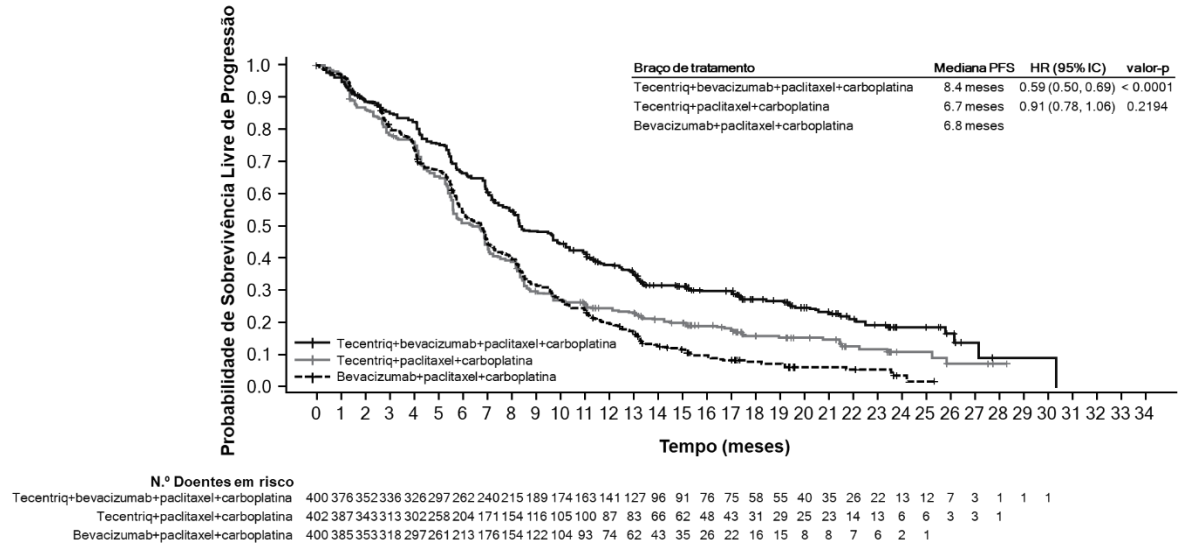
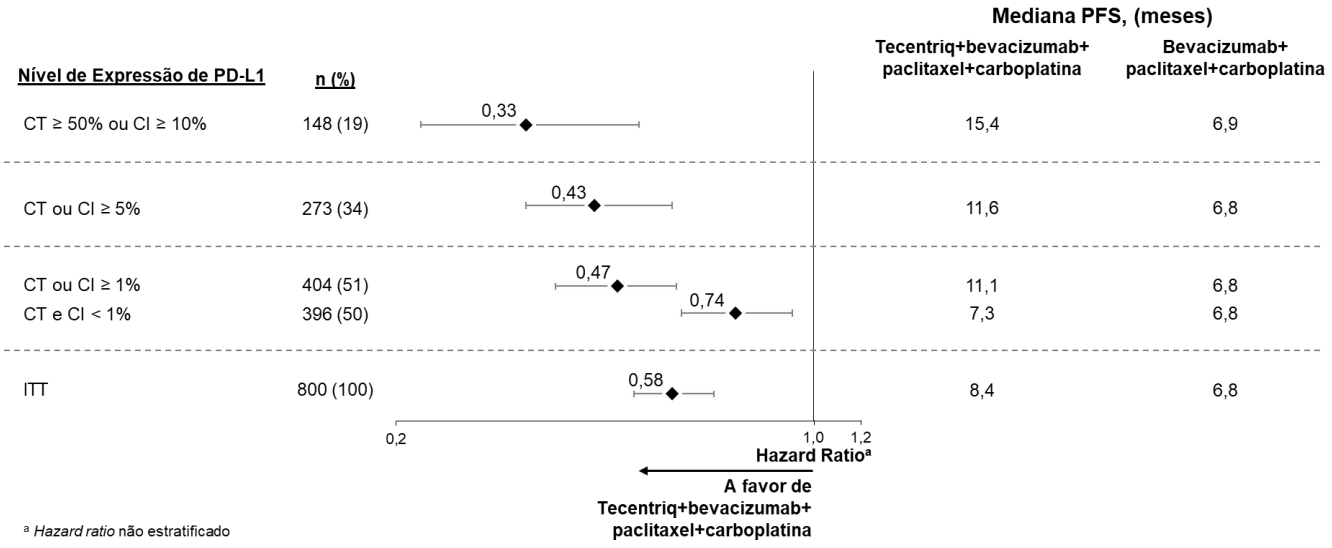


Figura 7: Gráfico da sobrevivência livre de progressão por expressão de PD-L1 na população ITT, Braço B vs C (IMpower150)



No Braço B, comparativamente ao Braço C, as análises de subgrupos pré-especificados da análise de OS interina demonstraram uma melhoria na OS em doentes com mutação do EGFR ou rearranjos ALK (*hazard ratio* [HR] de 0,54, IC 95%: 0,29; 1,03; OS mediana não atingida vs 17,5 meses) e em doentes com metástases hepáticas (HR de 0,52, IC 95%: 0,33; 0,82; OS mediana 13,3 vs 9,4 meses). Foi também verificada uma melhoria na PFS em doentes com mutações do EGFR ou rearranjos ALK (HR de 0,55, IC 95%: 0.35, 0,87; PFS mediana 10,0 vs. 6,1 meses) e em doentes com metástases hepáticas (HR de 0,41, IC 95%: 0,26, 0,62; PFS mediana 8,2 vs. 5,4 meses). Os resultados de OS foram semelhantes para os subgrupos de doentes com < 65 e ≥ 65 anos. Os dados para doentes com idade ≥ 75 anos são demasiado limitados para tirar conclusões sobre essa população. Para todas as análises de subgrupos, a análise estatística formal não foi planeada.

Impower130 (GO29537): Ensaio clínico aleatorizado de fase III, em doentes com CPNPC não-escamoso metastático sem tratamento prévio com quimioterapia, em combinação com nab-paclitaxel e carboplatina

Foi realizado um estudo aleatorizado de fase III, aberto, GO29537 (IMpower130), para avaliar a eficácia e segurança de atezolizumab em combinação com nab-paclitaxel e carboplatina, em doentes sem tratamento prévio com quimioterapia com CPNPC não-escamoso metastático. Os doentes com mutações EGFR ou rearranjos de ALK deviam ter sido previamente tratados com inibidores de tirosina quinase.

Os doentes foram estadiados de acordo com a 7 ª edição *do American Joint Committee on Cancer* (AJCC). Foram excluídos os doentes que tivessem história de doença autoimune, administração de vacina viva atenuada nos 28 dias anteriores à aleatorização, administração de medicamentos imunoestimuladores até 4 semanas ou medicamentos imunossupressores sistémicos até 2 semanas antes da aleatorização e metástases do SNC ativas ou não-tratadas. Os doentes tratados previamente com agonistas de CD137 ou terapêuticas inibidoras do bloqueio imunológico (anticorpos terapêuticos anti-PD-1 e anti-PD-L1) não eram elegíveis. No entanto, os doentes que tiveram tratamento prévio com anti-CTLA-4 poderiam ser incluídos, desde que a última dose fosse recebida pelo menos 6 semanas antes da aleatorização, e não houvesse histórico de acontecimentos adversos graves imunomediados anti-CTLA-4 (NCI CTCAE Graus 3 e 4). Foram realizadas avaliações tumorais a cada 6 semanas nas primeiras 48 semanas após o Ciclo 1, a cada 9 semanas posteriormente. As amostras de tumor foram avaliadas quanto à expressão de PD L1 em células tumorais (CT) e células imunes infiltrantes do tumor (CI) e os resultados foram usados para definir os subgrupos de expressão de PD-L1 para as análises descritas abaixo.

Os doentes, incluindo aqueles com mutações EGFR ou rearranjos ALK, foram incluídos e aleatorizados numa proporção de 2:1 para um dos esquemas de tratamento descritos na Tabela 11. A aleatorização foi estratificada por sexo, presença de metástases hepáticas e expressão de PD-L1 em CT e CI. Os doentes que receberam o esquema de tratamento B puderam trocar e receber a monoterapia com atezolizumab após a progressão da doença.

Tabela 11: Esquemas de tratamento intravenoso (IMpower130)

Esquema de tratamento	Indução (Quatro ou seis ciclos de 21 dias)	Manutenção (Ciclos de 21 dias)
A	Atezolizumab (1200 mg)[a] + nab-paclitaxel (100 mg/m^2)[b,c] + carboplatina (AUC 6)[c]	Atezolizumab (1200 mg)[a]
B	Nab-paclitaxel (100 mg/m^2)[b,c] + carboplatina (AUC 6)[c]	Melhor tratamento de suporte ou pemetrexedo

[a] Atezolizumab administrado até perda de benefício clínico conforme avaliado pelo investigador
[b] Nab-paclitaxel administrado nos dias 1, 8 e 15 de cada ciclo
[c] Nab-paclitaxel e carboplatina administrados até a conclusão de 4-6 ciclos, ou doença progressiva ou toxicidade inaceitável, o que ocorrer primeiro

As características demográficas e da doença na condição de base da população do estudo definida como ITT-WT (n=679) estavam bem equilibradas entre os braços de tratamento. A mediana de idades foi 64 anos (intervalo: 18 a 86). A maioria dos doentes era do sexo masculino (59%), caucasianos (90%). 14,7% dos doentes tinha metástases hepáticas no início do estudo e maioria eram atuais ou antigos fumadores (90%). A maioria dos doentes tinha um *performance status* ECOG inicial de 1 (59%) e expressão PD-L1 <1% (aproximadamente 52%). Entre os 107 doentes do Braço B cuja resposta foi considerada doença estável, resposta parcial ou resposta completa após o tratamento de indução, 40 foram tratados com pemetrexedo como tratamento de manutenção.

A análise primária foi efetuada em todos os doentes, excluindo aqueles com mutações EGFR ou rearranjos ALK, definida como população ITT-WT (n = 679). Os doentes tiveram uma mediana do tempo de seguimento de sobrevivência de 18,6 meses e demonstraram melhoria da OS e PFS com atezolizumab, nab-paclitaxel e carboplatina comparativamente ao controlo. Os principais resultados estão resumidos na Tabela 12 e as curvas de Kaplan-Meier para OS e PFS são apresentadas nas Figuras 8 e 10, respetivamente. Os resultados exploratórios da OS e PFS de acordo com a expressão PD-L1 estão resumidos nas Figuras 9 e 11, respetivamente. Os doentes com metástases hepáticas não apresentaram melhoria da PFS ou OS com atezolizumab, nab-paclitaxel e carboplatina, em comparação com nab-paclitaxel e carboplatina (HR de 0,93; IC 95%: 0,59; 1,47 para PFS e HR de 1,04; IC 95%: 0,63; 1,72) para a OS, respetivamente.

Cinquenta e nove por cento dos doentes no braço com nab-paclitaxel e carboplatina receberam uma imunoterapia para o tratamento do cancro após a progressão da doença, incluindo atezolizumab como tratamento cruzado (41% de todos os doentes), comparativamente a 7,3% dos doentes no braço com atezolizumab, nab-paclitaxel e carboplatina.

Numa análise exploratória com seguimento mais longo (mediana: 24,1 meses), a mediana da OS para ambos os braços manteve-se inalterada em relação à análise primária, com HR = 0,82 (IC 95%: 0,67; 1,01).

Tabela 12: Resumo da eficácia do IMpower130 na população de análise primária (população ITT-WT)

Objetivos de eficácia	Braço A Atezolizumab + nab-paclitaxel + carboplatina	Braço B Nab-paclitaxel + carboplatina
Objetivos co-primários		
OS	n=451	n=228
N.º de mortes (%)	226 (50,1%)	131 (57,5%)
Mediana de tempo para acontecimentos (meses)	18,6	13,9
IC 95%	(16,0; 21,2)	(12,0; 18,7)
Hazard ratio estratificado‡ (IC 95%)	0,79 (0,64; 0,98)	
Valor-p	0,033	
OS a 12 meses (%)	63	56
PFS avaliada pelo investigador (RECIST v1.1)	n=451	n=228
N.º de acontecimentos (%)	347 (76,9%)	198 (86,8%)
Duração mediana da PFS (meses)	7,0	5,5
IC 95%	(6,2; 7,3)	(4,4; 5,9)
Hazard ratio estratificado‡ (IC 95%)	0,64 (0,54; 0,77)	
Valor-p	< 0,0001	
PFS a 12 meses (%)	29%	14%
Outros objetivos		
ORR avaliada pelo investigador (RECIST 1.1) ^	n=447	n=226
N.º de respostas confirmadas (%)	220 (49,2%)	72 (31,9%)
IC 95%	(44,5; 54,0)	(25,8; 38,4)
N.º de respostas completas (%)	11 (2,5%)	3 (1,3%)
N.º de respostas parciais (%)	209 (46,8%)	69 (30,5%)
DOR avaliada pelo investigador (RECIST 1.1) ^	n=220	n=72
Mediana em meses	8,4	6,1
IC 95%	(6,9; 11,8)	(5,5; 7,9)

‡ Estratificado por sexo e expressão PD-L1 em CT e CI
^ A ORR e DoR confirmadas são objetivos exploratórios
PFS = sobrevivência livre de progressão; RECIST = Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos v1.1.; IC = intervalo de confiança; ORR = taxa de resposta objetiva; DOR = duração da resposta; OS = sobrevivência global

Figura 8: Curvas de Kaplan-Meier para a sobrevivência global (IMpower130)

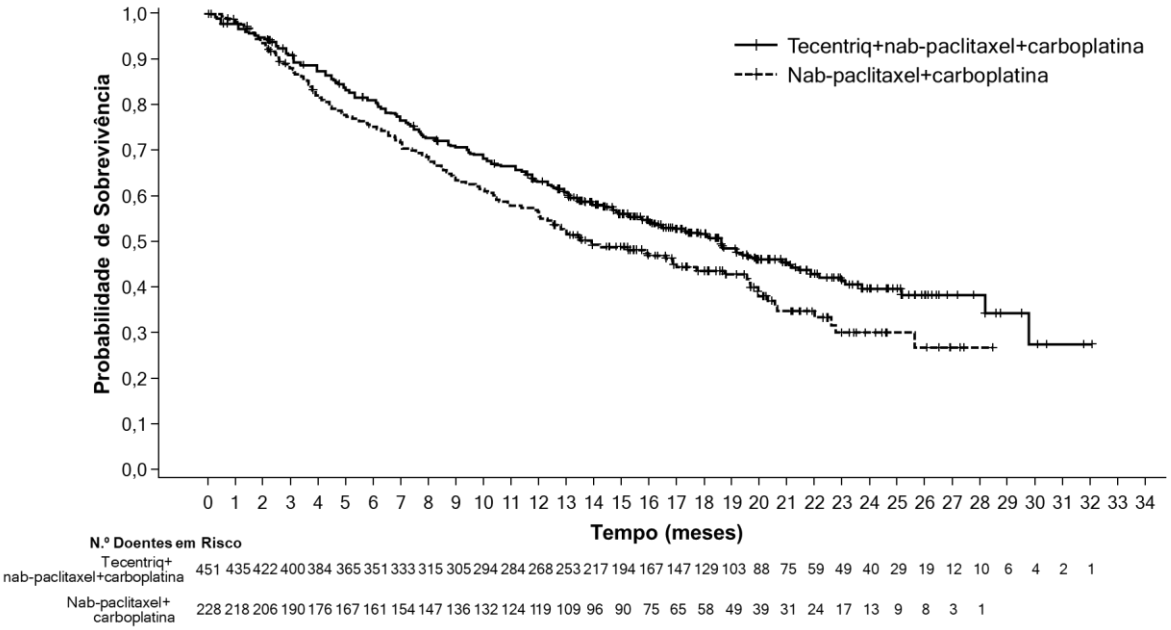


Figura 9: Gráfico de sobrevivência global por expressão PD-L1 (IMpower130)

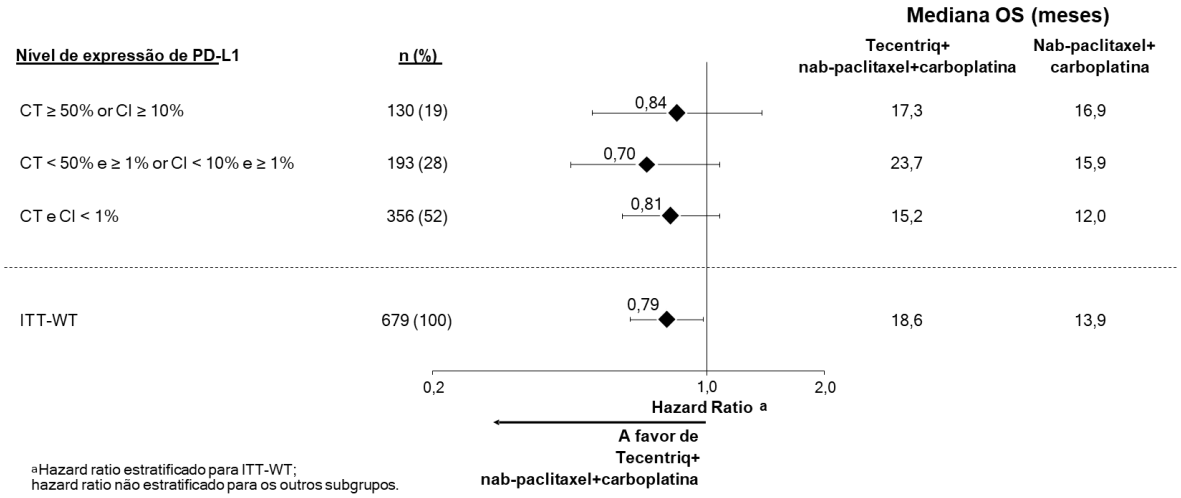


Figura 10: Curvas de Kaplan-Meier da sobrevivência livre de progressão (IMpower130)

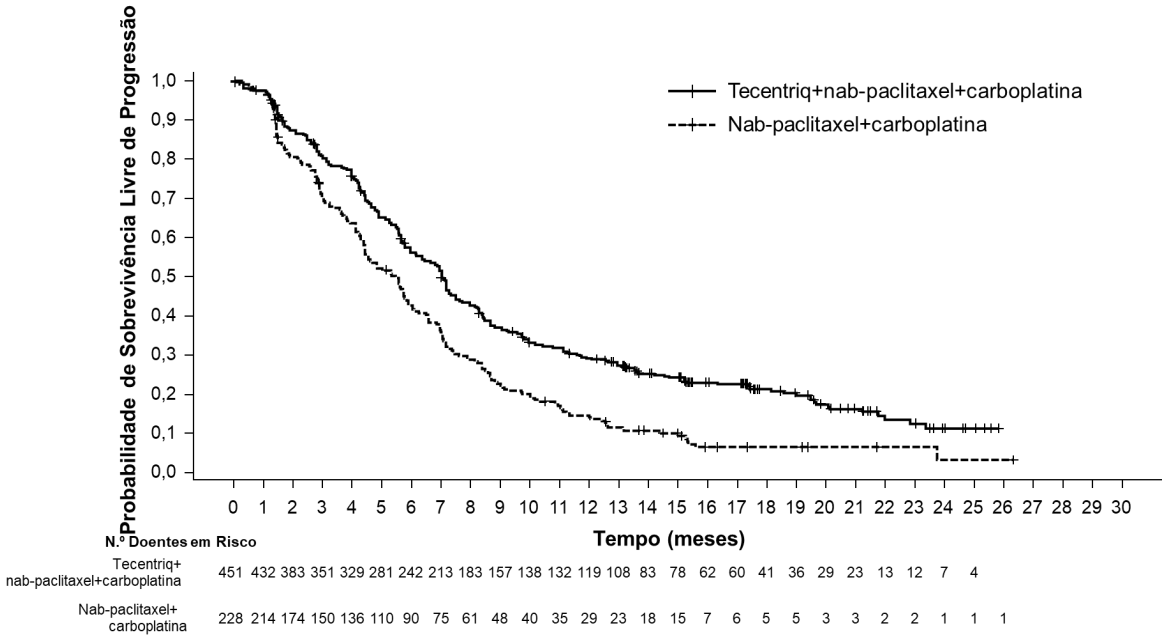
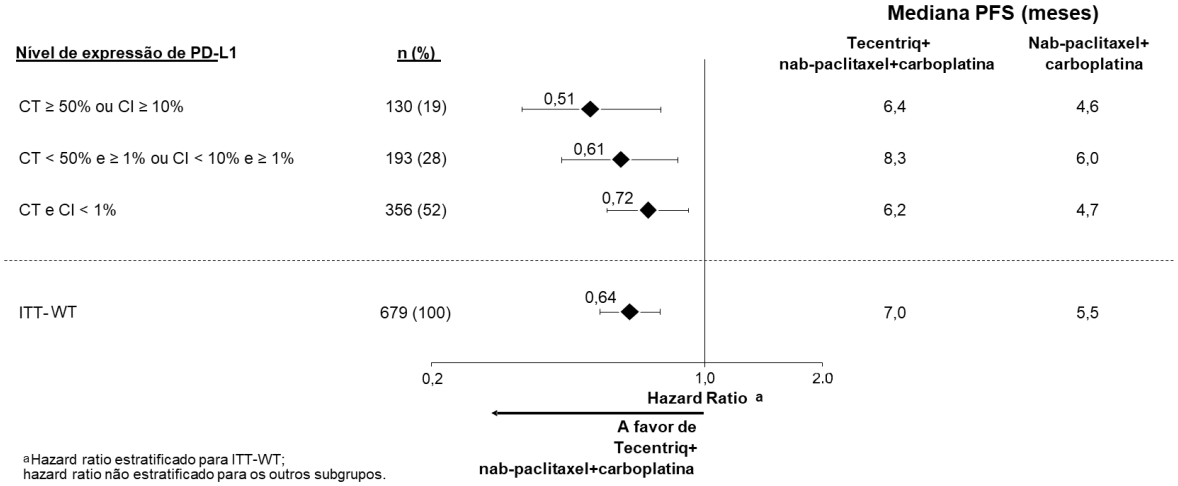


Figura 11: Gráfico de sobrevivência livre de progressão por expressão PD-L1 (IMpower130)



IMpower110 (GO29431): Ensaio clínico aleatorizado de fase III, em doentes com CPNPC metastático não previamente tratado com quimioterapia

Foi realizado um estudo aleatorizado de fase III, multicêntrico e aberto, IMpower110, para avaliar a eficácia e segurança de atezolizumab em doentes com CPNPC metastático não previamente tratado com quimioterapia. Os doentes apresentavam expressão de PD-L1 ≥ 1% em CT (células tumorais coradas com PD-L1 ≥ 1%) ou ≥ 1% em CI (células imunes infiltrantes de tumor coradas com PD-L1 abrangendo ≥ 1% da área tumoral) com base no ensaio VENTANA PD-L1 (SP142).

Um total de 572 doentes foram aleatorizados 1:1 para receber atezolizumab (Braço A) ou quimioterapia (Braço B). Foi administrada uma dose fixa de 1200 mg de atezolizumab por perfusão intravenosa a cada 3 semanas até perda de benefício clínico, conforme avaliado pelo investigador, ou toxicidade inaceitável. Os regimes de quimioterapia são descritos na Tabela 13. A aleatorização foi estratificada por sexo, *performance status* ECOG, histologia e expressão tumoral de PD-L1 em CT e CI.

Tabela 13: Esquemas de tratamento intravenoso de quimioterapia (IMpower110)

Esquema de tratamento	Fase de indução (Quatro ou seis ciclos de 21-dias)	Fase de manutenção (Ciclos de 21 dias)
B (Não escamoso)	Cisplatina[a] (75 mg/m²) + pemetrexedo[a] (500 mg/m²) OU carboplatina[a] (AUC 6) + pemetrexedo[a] (500 mg/m²)	Pemetrexedo[b,d] (500 mg/m²)
B (Escamoso)	Cisplatina[a] (75 mg/m²) + gemcitabina[a,c] (1250 mg/m²) OU carboplatina[a] (AUC 5) + gemcitabina[a,c] (1000 mg/m²)	Melhor tratamento de suporte[d]

[a] Cisplatina, carboplatina, pemetrexedo e gemcitabina são administrados até à conclusão de 4 ou 6 ciclos, ou progressão de doença, ou toxicidade inaceitável
[b] Pemetrexedo é administrado como tratamento de manutenção a cada 21 dias até progressão de doença ou toxicidade inaceitável
[c] Gemcitabina é administrado nos dias 1 e 8 de cada ciclo
[d] Não foi permitido o cruzamento do braço de controlo (quimioterapia à base de platina) para o braço de atezolizumab (Braço A)

Foram excluídos os doentes que tivessem história de doença autoimune, administração de uma vacina viva atenuada nos 28 dias anteriores à aleatorização, administração de medicamentos imunoestimuladores sistémicos até 4 semanas ou medicamentos imunossupressores sistémicos até 2 semanas antes da aleatorização, metástases do SNC ativas ou não tratadas. Foram realizadas avaliações tumorais a cada 6 semanas nas primeiras 48 semanas após o Ciclo 1, Dia 1 e a cada 9 semanas posteriormente.

As características demográficas e da doença na condição de base em doentes com expressão de PD-L1 ≥ 1% em CT ou ≥ 1% em CI que não tinham mutações do EGFR ou rearranjos ALK (n=554) estavam bem equilibradas entre os braços de tratamento. A mediana de idades foi 64,5 anos (intervalo: 30 a 87), e 70% dos doentes eram do sexo masculino. A maioria dos doentes eram caucasianos (84%) e asiáticos (14%). A maioria dos doentes eram fumadores atuais ou prévios (87%) e o *performance status* ECOG de base dos doentes era 0 (36%) ou 1 (64%). No total, 69% dos doentes tinham doença não escamosa e 31% dos doentes tinham doença escamosa. As características demográficas e da doença na condição de base em doentes com expressão elevada de PD-L1 (PD-L1 em ≥ 50% das CT ou ≥ 10% das CI) que não tinham mutações do EGFR ou rearranjos ALK (n=205) eram de um modo geral representativas da população alargada do estudo e estavam bem equilibradas entre os braços de tratamento.

O objetivo primário de eficácia foi a OS. No momento da análise interina de OS, demonstrou-se uma melhoria estatisticamente significativa na OS nos doentes com expressão elevada de PD-L1, excluindo aqueles com mutações do EGFR ou rearranjos ALK (n=205), quando aleatorizados para atezolizumab (Braço A), em comparação com quimioterapia (Braço B) (HR de 0,59, IC 95%: 0,40; 0,89; mediana da OS de 20,2 meses vs. 13,1 meses), com um valor-p bilateral de 0,0106. A mediana do tempo de seguimento de sobrevivência em doentes com expressão elevada de PD-L1 foi de 15,7 meses.

Numa análise exploratória da OS com seguimento mais longo (mediana: 31,3 meses) para estes doentes, a mediana da OS para o braço de atezolizumab permaneceu inalterada em relação à análise interina da OS (20,2 meses) e foi de 14,7 meses para o braço de quimioterapia (HR de 0,76, IC 95%: 0,54; 1,09). Os principais resultados da análise exploratória estão sumarizados na Tabela 14. As curvas de Kaplan-Meier para OS e PFS em doentes com expressão elevada de PD-L1 são apresentadas nas Figuras 12 e 13. Ocorreu morte numa proporção superior de doentes nos primeiros 2,5 meses no braço de atezolizumab (16/107, 15,0%), em comparação com o braço de quimioterapia (10/98, 10,2%). Não foi possível identificar qualquer fator específico associado às mortes precoces.

Tabela 14: Resumo da eficácia em doentes com expressão elevada de PD-L1, em ≥ 50% das CT ou ≥ 10% das CI (IMpower110)

Objetivos de eficácia	**Braço A** (Atezolizumab)	**Braço B** (Quimioterapia)
Objetivo primário		
Sobrevivência global	n = 107	n = 98
N.º de mortes (%)	64 (59,8%)	64 (65,3%)
Mediana de tempo para acontecimentos (meses)	20,2	14,7
IC 95%	(17,2; 27,9)	(7,4; 17,7)
Hazard ratio estratificado[ǂ] (IC 95%)	0,76 (0,54; 1,09)	
OS a 12 meses (%)	66,1	52,3
Objetivos secundários		
PFS avaliada pelo investigador (RECIST v1.1)	n = 107	n = 98
N.º de acontecimentos (%)	82 (76,6%)	87 (88,8%)
Duração mediana da PFS (meses)	8,2	5,0
IC 95%	(6,8; 11,4)	(4,2; 5,7)
Hazard ratio estratificado[ǂ] (IC 95%)	0,59 (0,43; 0,81)	
PFS a 12 meses (%)	39,2	19,2
ORR avaliada pelo investigador (RECIST 1.1)	n = 107	n = 98
N.º de respondedores (%)	43 (40,2%)	28 (28,6%)
IC 95%	(30,8; 50,1)	(19,9; 38,6)
N.º de respostas completas (%)	1 (0,9%)	2 (2,0%)
N.º de respostas parciais (%)	42 (39,3%)	26 (26,5%)
DOR avaliada pelo investigador (RECIST 1.1)	n = 43	n = 28
Mediana em meses	38,9	8,3
IC 95%	(16,1; NE)	(5,6; 11,0)

[ǂ] Estratificado por sexo e *performance status* ECOG (0 vs. 1)
IC = intervalo de confiança; DOR = duração da resposta; NE = não estimável; ORR = taxa de resposta objetiva; OS = sobrevivência global; PFS = sobrevivência livre de progressão; RECIST = Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos v1.1.

Figura 12: Curvas de Kaplan-Meier da sobrevivência global em doentes com expressão elevada de PD-L1, em ≥ 50% das CT ou ≥ 10% das CI (IMpower110)

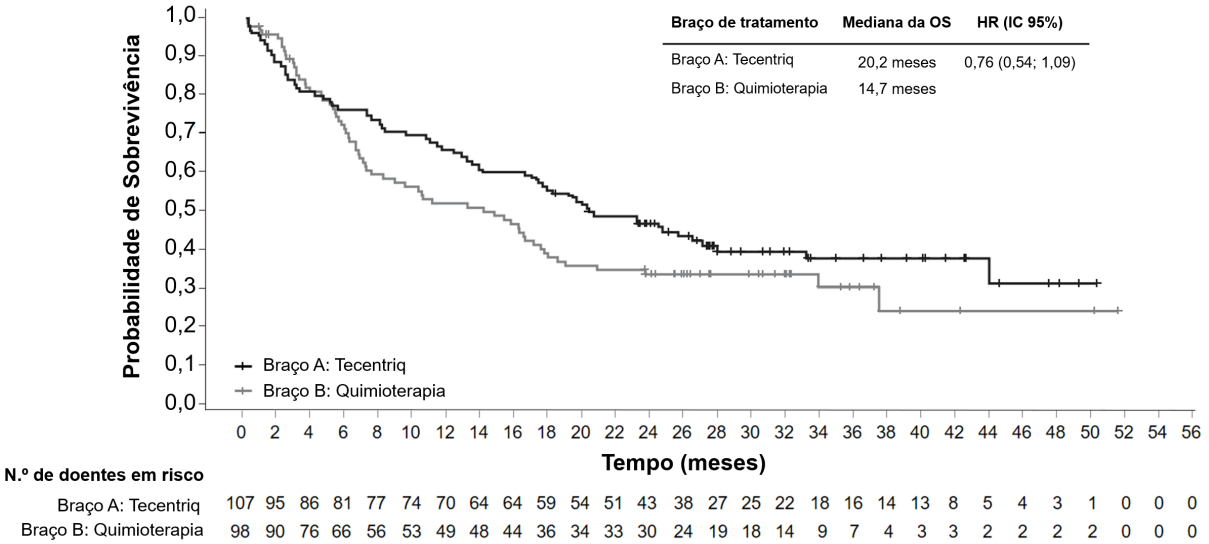
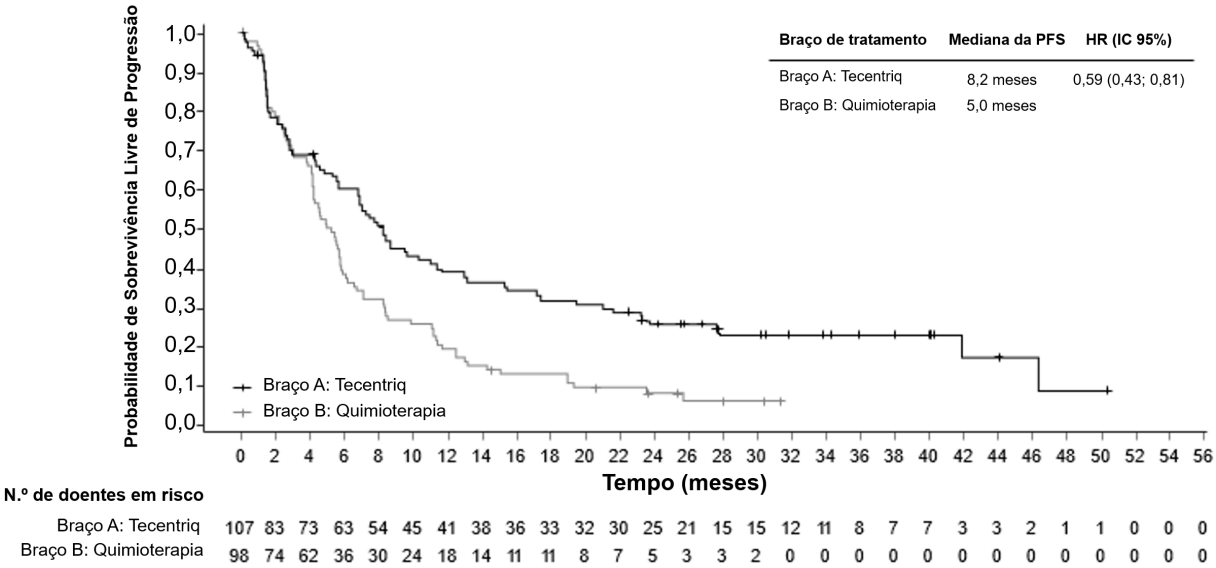


Figura 13: Curvas de Kaplan-Meier da sobrevivência livre de progressão em doentes com expressão elevada de PD-L1, em ≥ 50% das CT ou ≥ 10% das CI (IMpower110)



A melhoria da OS observada no braço de atezolizumab em comparação com o braço de quimioterapia foi consistentemente demonstrada e transversal aos subgrupos de doentes com expressão elevada de PD-L1, incluindo doentes com CPNPC não escamoso (*hazard ratio* [HR] de 0,62, IC 95%: 0,40; 0,96; OS mediana 20,2 vs. 10,5 meses) e doentes com CPNPC escamoso (HR de 0,56, IC 95%: 0,23; 1,37; OS mediana não atingida vs. 15,3 meses). Os dados para doentes com idade ≥ 75 anos e doentes que nunca foram fumadores são demasiado limitados para tirar conclusões sobre estes subgrupos.

Estudo IPSOS (MO29872): Ensaio clínico aleatorizado de fase III, em doentes com CPNPC localmente avançado irressecável ou metastático não previamente tratado que não são elegíveis para quimioterapia com base em platina

Foi realizado um estudo de fase III, aberto, aleatorizado e controlado, MO29872 (IPSOS), para avaliar a eficácia e a segurança de atezolizumab em comparação com um regime de quimioterapia de agente

único (vinorelbina ou gemcitabina, à escolha do investigador) em doentes com CPNPC avançado ou recorrente (estádio IIIB [de acordo com a 7.ª edição do AJCC] sem condições para tratamento multimodal) ou metastático (estádio IV) não previamente tratado, considerados não elegíveis para quimioterapia à base de platina.

Os critérios de seleção seguintes definem os doentes não elegíveis para quimioterapia com base em platina abrangidos pela indicação terapêutica: Doentes com > 80 anos de idade, ou com *performance status* (PS) ECOG de 3, ou doentes com PS ECOG 2 em combinação com comorbilidades relevantes, ou de idade avançada (≥ 70 anos) em combinação com comorbilidades relevantes. As comorbilidades relevantes estão relacionadas com cardiopatias, doenças do sistema nervoso, perturbações do foro psiquiátrico, vasculopatias, doenças renais, doenças do metabolismo e da nutrição ou doenças pulmonares que constituam uma contraindicação para o tratamento com terapia à base de platina, conforme avaliado pelo médico assistente.

O estudo excluiu doentes com idade inferior a 70 anos que tivessem um PS ECOG de 0 ou 1; doentes com metástases do SNC ativas ou não tratadas; administração de vacina viva atenuada nas 4 semanas antes da aleatorização; administração de medicamentos imunoestimuladores sistémicos ou imunossupressores sistémicos nas 4 semanas anteriores à aleatorização. Foram também excluídos do estudo doentes com mutações do EGFR ou rearranjos ALK. Os doentes eram elegíveis independentemente da sua expressão de PD-L1 tumoral.

Os doentes foram aleatorizados 2:1 para receber atezolizumab (Braço A) ou quimioterapia (Braço B). Foi administrada uma dose fixa de 1200 mg de atezolizumab por perfusão intravenosa a cada 3 semanas. Os regimes de quimioterapia são descritos na Tabela 15. O tratamento foi administrado até progressão da doença por RECIST v1.1 ou toxicidade inaceitável. A aleatorização foi estratificada por histologia (escamosa/não escamosa), expressão de PD-L1 (expressão de PD-L1 por IHQ, avaliada pelo ensaio VENTANA PD-L1 (SP142): CT3 ou CI3 vs. CTC0/1/2 e CI0/1/2 vs. desconhecida) e metástases cerebrais (sim/não).

Tabela 15: Esquemas de tratamento (IPSOS)

Esquema de tratamento	
A	Atezolizumab 1200 mg por perfusão IV no Dia 1 de cada ciclo de 21 dias.
B	Vinorelbina: Perfusão IV na dose de 25-30 mg/m^2 ou administração oral na dose de 60-80 mg/m^2 nos Dias 1 e 8 de cada ciclo de 21 dias ou nos Dias 1, 8 e 15 de cada ciclo de 28 dias ou administração semanal ou Gemcitabina: Perfusão IV na dose de 1000-1250 mg/m^2 nos Dias 1 e 8 de cada ciclo de 21 dias ou nos Dias 1, 8 e 15 de cada ciclo de 28 dias.

O estudo incluiu um total de 453 doentes (população ITT). A população era maioritariamente constituída por doentes caucasianos (65,8%) e do sexo masculino (72,4%). A mediana de idades dos doentes foi 75 anos e 72,8% dos doentes tinham idade igual ou superior a 70 anos. A proporção de doentes com PS ECOG de 0, 1, 2 e 3 foi 1,5%, 15,0%, 75,9% e 7,5%, respetivamente. No total, 13,7% dos doentes tinham doença em estádio IIIB sem condições para tratamento multimodal e 86,3% tinham doença em estádio IV. A percentagem de doentes com tumores com expressão de PD-L1 nas CT < 1%, 1-49% e ≥ 50%, avaliada pelo ensaio VENTANA PD-L1 (SP263), foi de 46,8%, 28,7% e 16,6%, respetivamente, ao passo que 7,9% dos doentes tinham um nível de expressão de PD-L1 desconhecido.

O objetivo primário do estudo foi a sobrevivência global (OS). No momento da análise final de OS, a mediana de tempo de seguimento era de 41,0 meses. Os resultados de eficácia são apresentados na Tabela 16 e na Figura 14.

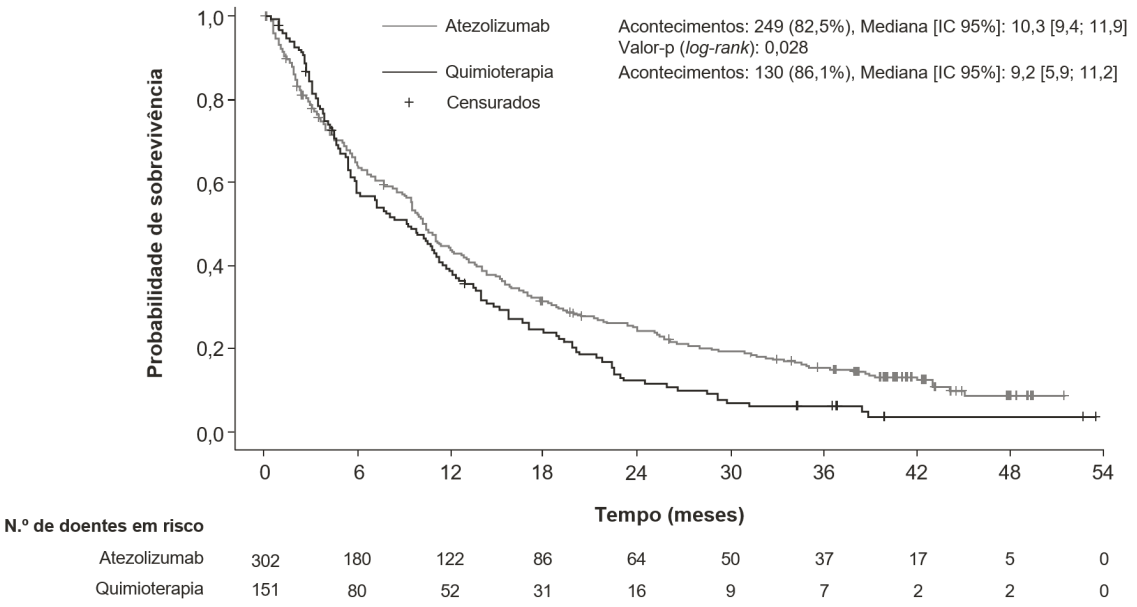
Tabela 16: Resumo da eficácia em doentes com CPNPC não elegíveis para quimioterapia com base em platina (IPSOS)

Objetivo de eficácia	Atezolizumab (n = 302)	Quimioterapia (n = 151)
Objetivo primário		
OS		
N.º de acontecimentos (%)	249 (82,5%)	130 (86,1%)
Mediana do tempo até aos acontecimentos (meses) (IC 95%)	10,3 (9,4; 11,9)	9,2 (5,9; 11,2)
Hazard ratio estratificado (IC 95%) ǂ	0,78 (0,63; 0,97)	
Valor-p (*log-rank* estratificado)	p = 0,028	
Objetivos secundários		
PFS avaliada pelo Investigador (RECIST 1.1)		
N.º de acontecimentos (%)	276 (91,4%)	138 (91,4%)
Mediana da duração da PFS (meses) (IC 95%)	4.2 (3,7; 5,5)	4,0 (2,9; 5,4)
Hazard ratio estratificado (IC 95%) ǂ	0,87 (0,70; 1,07)	
ORR (RECIST 1.1)		
N.º de respondedores confirmados (%)	51 (16,9%)	12 (7,9%)
DOR (RECIST 1.1)		
Mediana em meses (IC 95%)	14,0 (8,1; 20,3)	7,8 (4,8; 9,7)

IC = intervalo de confiança; DOR = duração da resposta; ORR = taxa de resposta objetiva; OS = sobrevivência global; PFS = sobrevivência livre de progressão; RECIST = Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos v1.1.

ǂ O *hazard ratio* e o IC 95% estimados foram obtidos a partir do modelo de Cox, tendo o grupo de tratamento como covariante. Para a análise estratificada, foram adicionados, como fatores de estratificação, o subtipo histológico, expressão PD-L1 por IHQ e metástases cerebrais (sim/não).

Figura 14: Curvas de Kaplan-Meier para a sobrevivência global em doentes com CPNPC não elegíveis para quimioterapia com base em platina (IPSOS)



Tratamento de segunda linha do CPNPC

Formulação subcutânea

IMscin001 (BP40657): Ensaio clínico aleatorizado de fase Ib/III em doentes com CPNPC localmente avançado ou metastático previamente tratados com quimioterapia contendo platina

Foi realizado um estudo de fase Ib/II, aberto, multicêntrico, internacional, aleatorizado, BP40657 (IMscin001), para avaliar a farmacocinética, eficácia e segurança de Tecentriq subcutâneo em comparação com atezolizumab intravenoso em doentes com CPNPC localmente avançado ou metastático que não tenham sido expostos a imunoterapia oncológica (CIT) e nos quais o tratamento com base em platina tenha falhado. O estudo IMscin001 foi desenhado para demonstrar a não inferioridade da C_{min} sérica de atezolizumab no ciclo 1 (antes da administração no Ciclo 2) e da AUC prevista pelo modelo entre os dias 0 e 21 do ciclo 1 com atezolizumab subcutâneo, em comparação com atezolizumab intravenoso (objetivo coprimário). Os objetivos secundários incluíram a eficácia [PFS, ORR, OS, DOR] e a segurança.

Na Parte 2 (Fase III), um total de 371 doentes foram recrutados e aleatorizados numa proporção de 2:1 para receber 1875 mg de Tecentriq subcutâneo Q3W ou 1200 mg de atezolizumab intravenoso Q3W. Não foram permitidas reduções de dose.

Foram excluídos os doentes que tivessem história de doença autoimune; metástases cerebrais ativas ou dependentes de corticosteroides; administração de vacina viva atenuada até 4 semanas antes da aleatorização; administração de agentes imunoestimulantes sistémicos até 4 semanas ou de medicamentos imunossupressores sistémicos até 2 semanas antes da aleatorização.

A mediana da idade foi de 64 anos (intervalo: 27 a 85) e 69% dos doentes eram do sexo masculino. A maioria dos doentes eram caucasianos (67%). Cerca de dois terços dos doentes (65%) tinham doença não escamosa, 5% tinham mutação EGFR conhecida, 2% tinham rearranjos ALK conhecidos, 40% tinham expressão de PD-L1 (CT≥1% e/ou CI≥1%), 16% tinham metástases não ativas do SNC como condição de base, 26% tinham PS ECOG de 0, 74% tinham PS ECOG de 1 e a maioria dos doentes eram atuais ou antigos fumadores (70%). 80% receberam um regime de tratamento prévio.

No momento da análise primária, a mediana do seguimento de sobrevivência era de 4,7 meses e os resultados da OS eram imaturos. Houve 86 mortes (35%) no braço de Tecentriq subcutâneo e 37 mortes (30%) no braço de atezolizumab intravenoso. Foi feita uma análise *post-hoc* atualizada 9 meses após a análise primária, com uma mediana da duração do seguimento de sobrevivência de 9,5 meses. Os resultados de eficácia das análises atualizadas estão resumidos na Tabela 17, abaixo.

Tabela 17: Resumo das análises de eficácia atualizadas (IMscin001)

Objetivo de eficácia	**Tecentriq subcutâneo**	**Tecentriq intravenoso**
ORR avaliada pelo investigador (RECIST v1.1)*	n = 245	n = 124
N.º de respondedores confirmados (%)	27 (11,0%)	13 (10,5%)
IC 95%	(7,39; 15,63)	(5,70; 17,26)
PFS avaliada pelo investigador (RECIST v1.1)*	n = 247	n = 124
N.º de acontecimentos (%)	219 (88,7%)	107 (86,3%)
Mediana (meses) (IC 95%)	2,8 (2,7; 4,1)	2,9 (1,8; 4,2)
OS*	n = 247	n = 124
N.º de acontecimentos (%)	144 (58,3%)	79 (63,7%)
Mediana (meses) (IC 95%)	10,7 (8,5; 13,8)	10,1 (7,5; 12,1)

IC = intervalo de confiança; ORR = taxa de resposta objetiva; OS = sobrevivência global; PFS = sobrevivência livre de progressão; RECIST = Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos v1.1.
* análises descritivas

Formulação intravenosa

OAK (GO28915): Ensaio clínico de fase III, aleatorizado em doentes com CPNPC localmente avançado ou metastático previamente tratados com quimioterapia

Foi realizado um estudo de fase III, aberto, multicêntrico, internacional, aleatorizado, OAK, para avaliar a eficácia e segurança de atezolizumab em comparação com docetaxel em doentes com CPNPC localmente avançado ou metastático que progrediram durante ou após um regime contendo platina. Foram excluídos deste estudo doentes que tivessem história de doença autoimune, metástases cerebrais ativas ou dependentes de corticosteroides, que lhes tivesse sido administrada uma vacina viva atenuada até 28 dias antes da entrada no estudo, que lhes tivessem sido administrados agentes imunoestimulantes sistémicos até 4 semanas ou medicamentos imunossupressores sistémicos até 2 semanas antes da entrada no estudo. Foram realizadas avaliações tumorais a cada 6 semanas nas primeiras 36 semanas, e a cada 9 semanas posteriormente. A expressão de PD-L1 nas células tumorais (CT) e nas células imunitárias que infiltram o tumor (CI) foi avaliada prospetivamente em amostras tumorais.

O estudo incluiu um total de 1225 doentes, e de acordo com o plano de análise os primeiros 850 doentes aleatorizados foram incluídos na análise primária de eficácia. A aleatorização foi estratificada por nível de expressão de PD-L1 em CI, pelo número de regimes anteriores de quimioterapia, e pela histologia. Os doentes foram aleatorizados (1:1) para receber ou atezolizumab ou docetaxel.

Foi administrada uma dose fixa de 1200 mg de atezolizumab por perfusão intravenosa a cada 3 semanas. Não foi permitida redução de dose. Os doentes foram tratados até perda de benefício clínico conforme avaliado pelo investigador. Foram administrados 75 mg/m^2 de docetaxel por perfusão intravenosa no dia 1 de cada ciclo de 3 semanas até progressão da doença. Para todos os doentes tratados, a duração mediana do tratamento foi 2,1 meses para o braço de docetaxel e 3,4 meses para o braço de atezolizumab.

As características demográficas e da doença na condição de base da análise primária da população estavam bem equilibradas entre os braços de tratamento. A mediana de idades foi 64 anos (intervalo: 33 a 85), e 61% dos doentes eram do sexo masculino. A maioria dos doentes eram caucasianos (70%). Aproximadamente três quartos dos doentes tinham doença de histologia não escamosa (74%). 10% tinham mutação EGFR conhecida, 0,2% tinham rearranjos ALK conhecidos, 10% tinham metástases cerebrais como condição de base, e a maioria dos doentes eram atuais ou antigos fumadores (82%). O *performance status* ECOG de base foi 0 (37%) ou 1 (63%). Setenta e cinco por cento dos doentes receberam apenas um regime terapêutico contendo platina anteriormente.

O objetivo primário de eficácia foi a OS. Os resultados chave deste estudo com uma mediana de seguimento de sobrevivência de 21 meses são resumidos na Tabela 18. As curvas de Kaplan-Meier da OS na população ITT (intention-to-treat) são apresentadas na Figura 15. A Figura 16 resume os resultados da OS na população ITT e nos subgrupos de PD-L1, demonstrando o benefício da OS com atezolizumab em todos os subgrupos, incluindo naqueles com expressão de PD-L1 < 1% em CT e CI.

Tabela 18: Resumo de eficácia na análise primária da população (no grupo de todos os participantes)* (OAK)

Objetivo de Eficácia	Atezolizumab (n = 425)	Docetaxel (n = 425)
Objetivo primário de eficácia		
OS		
N.º de mortes (%)	271 (64%)	298 (70%)
Mediana de tempo para acontecimentos (meses)	13,8	9,6
IC 95%	(11,8; 15,7)	(8,6; 11,2)
Hazard ratio estratificado[‡] (IC 95%)	0,73 (0,62; 0,87)	
Valor-p**	0,0003	
OS a 12 meses (%)***	218 (55%)	151 (41%)
OS a 18 meses (%)***	157 (40%)	98 (27%)
Objetivos secundários		
PFS avaliada pelo Investigador (RECIST v1.1)		
N.º de acontecimentos (%)	380 (89%)	375 (88%)
Duração mediana da PFS (meses)	2,8	4,0
IC 95%	(2,6; 3,0)	(3,3; 4,2)
Hazard ratio estratificado (IC 95%)	0,95 (0,82; 1,10)	
ORR avaliada pelo Investigador (RECIST v1.1)		
N.º de doentes que responderam (%)	58 (14%)	57 (13%)
IC 95%	(10,5; 17,3)	(10,3; 17,0)
DOR avaliada pelo Investigador (RECIST v1.1)	n = 58	n = 57
Mediana em meses	16,3	6,2
IC 95%	(10,0; NE)	(4,9; 7,6)

IC = intervalo de confiança; DOR = duração da resposta; NE = não estimável; ORR = taxa de resposta objetiva; OS = sobrevivência global; PFS = sobrevivência livre de progressão; RECIST = Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos v1.1.

* A análise primária da população formada pelos primeiros 850 doentes aleatorizados.

[‡] Estratificado por expressão de PD-L1 em células imunitárias que infiltram o tumor, número de regimes anteriores de quimioterapia, e histologia.

** Com base no teste de *log-rank* estratificado

*** Com base nas estimativas Kaplan-Meier

Figura 15: Curva de Kaplan-Meier da sobrevivência global na análise primária da população (todos os participantes) (OAK)

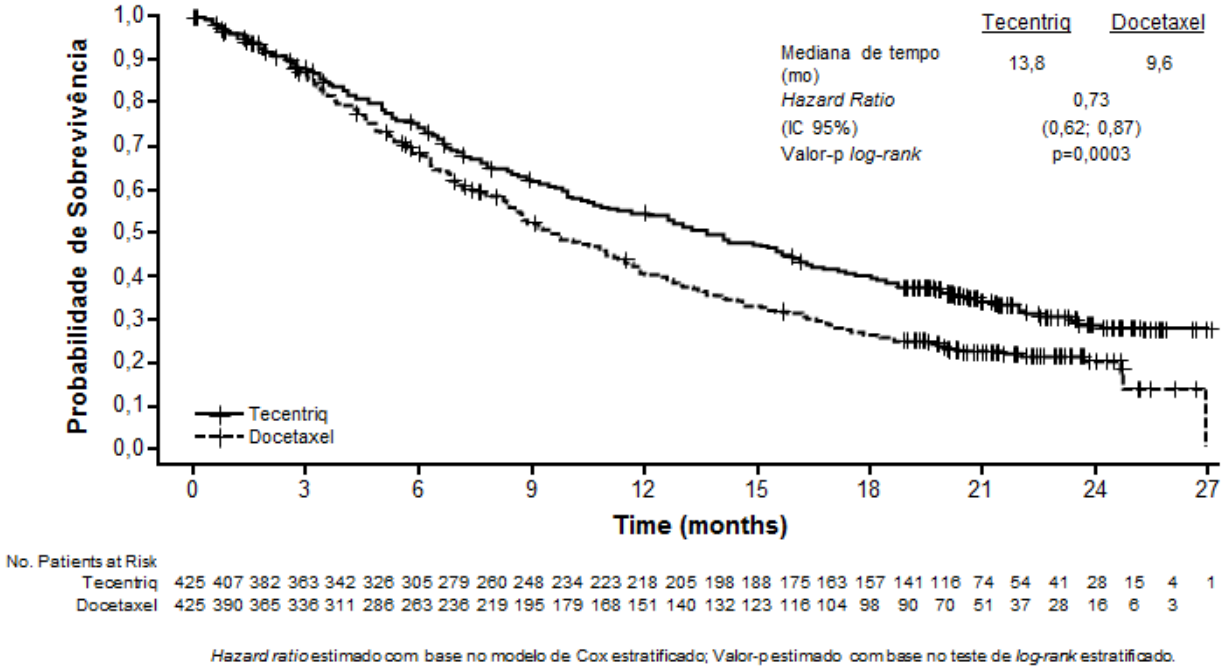
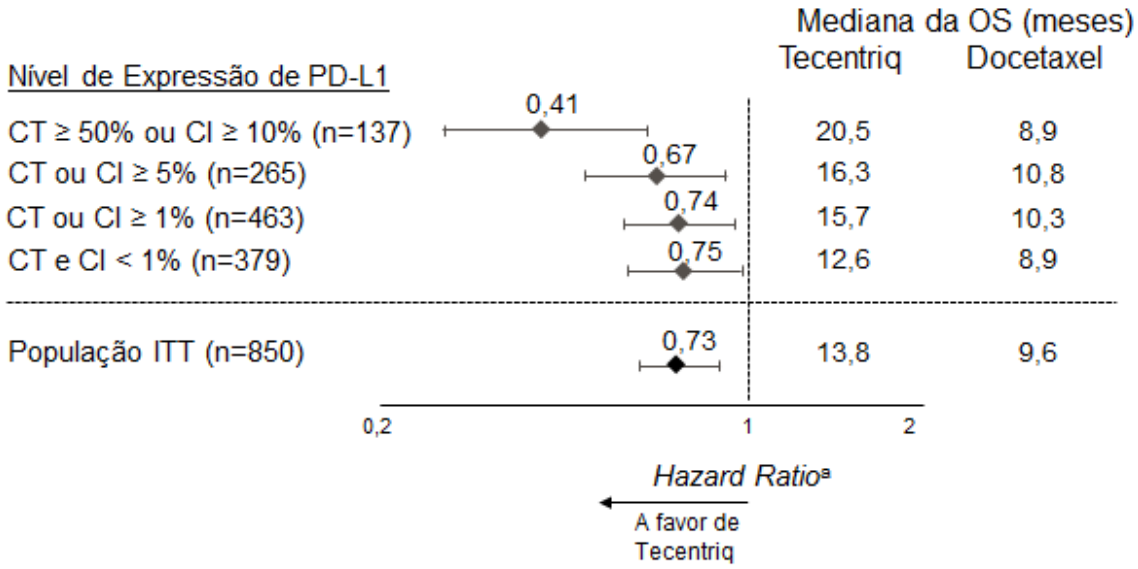


Figura 16: Gráfico da sobrevivência global por expressão de PD-L1 na análise primária da população (OAK)



[a]HR estratificado por população ITT e CT ou CI ≥ 1%. HR não estratificado para outros subgrupos exploratórios.

Foi observada uma melhoria da OS com atezolizumab em comparação com docetaxel nos doentes com CPNPC não-escamoso (*hazard ratio* [HR] de 0,73, IC 95%: 0,60; 0,89; OS mediana de 15,6 vs. 11;2 meses para atezolizumab e docetaxel, respetivamente) e nos doentes com CPNPC escamoso (HR de 0,73, IC 95%: 0,54; 0,98; OS mediana de 8,9 vs. 7,7 meses para atezolizumab e docetaxel, respetivamente). A melhoria da OS observada foi consistentemente demonstrada e transversal aos subgrupos de doentes incluindo aqueles com metástases cerebrais como condição de base (HR de 0,54, IC 95%: 0,31; 0,94; OS mediana de 20,1 vs. 11,9 meses para atezolizumab e docetaxel,

respetivamente) e doentes que nunca foram fumadores (HR de 0,71, IC 95%: 0,47; 1,08; mediana de OS de 16,3 vs. 12,6 meses para atezolizumab e docetaxel, respetivamente). Contudo, doentes com mutações EGFR não mostraram melhoria da OS com atezolizumab em comparação com docetaxel (HR de 1,24, IC 95%: 0,71; 2,18; OS mediana de 10,5 vs. 16,2 meses para atezolizumab e docetaxel, respetivamente).

Foi observado com atezolizumab um prolongamento do tempo até deterioração da dor no peito reportada pelo doente conforme medido pelo EORTC QLQ-LC13 em comparação com docetaxel (HR de 0,71, IC 95%: 0,49; 1,05; a mediana não foi alcançada em nenhum dos braços). O tempo até deterioração de outros sintomas de cancro do pulmão (p. ex. tosse, dispneia, e dor de braço/ombro) conforme medido pelo EORTC QLQ-LC13 foi semelhante entre atezolizumab e docetaxel. Estes resultados devem ser interpretados com cuidado devido ao desenho aberto do estudo.

POPLAR (GO28753): Estudo de fase II aleatorizado em doentes com CPNPC localmente avançado ou metastático previamente tratados com quimioterapia

Foi realizado um estudo de fase II, multicêntrico, internacional, aleatorizado, aberto, controlado, POPLAR, em doentes com CPNPC localmente avançado ou metastático que progrediram durante ou após um regime contendo platina, independentemente da expressão de PD-L1. O objetivo primário de eficácia foi a sobrevivência global. Um total de 287 doentes foram aleatorizados 1:1 para receber ou atezolizumab (1200 mg por perfusão intravenosa a cada 3 semanas até perda de benefício clínico) ou docetaxel (75 mg/m^2 por perfusão intravenosa no dia 1 de cada ciclo de 3 semanas até progressão da doença). A aleatorização foi estratificada por nível de expressão de PD-L1 nas CI, pelo número de regimes anteriores de quimioterapia e por histologia. Uma análise atualizada com um total de 200 mortes observadas e uma mediana de seguimento de sobrevivência de 22 meses demonstrou uma OS mediana de 12,6 meses em doentes tratados com atezolizumab vs. 9,7 meses em doentes tratados com docetaxel (HR de 0,69, IC 95%: 0,52; 0,92). A ORR foi 15,3% vs. 14,7% e a DOR mediana foi de 18,6 meses vs. 7,2 meses para atezolizumab vs. docetaxel, respetivamente.

Cancro do pulmão de pequenas células

Formulação intravenosa

IMpower133 (GO30081): Ensaio de fase I/III aleatorizado em doentes com CPPC, doença extensa, sem quimioterapia prévia, em combinação com carboplatina e etoposido

Foi realizado um estudo de fase I/III, aleatorizado, multicêntrico, em dupla ocultação, controlado por placebo, IMpower133, para avaliar a eficácia e segurança de atezolizumab em combinação com carboplatina e etoposido em doentes com CPPC-DE sem quimioterapia prévia.

Foram excluídos os doentes que tivessem metástases do SNC ativas ou não tratadas; história de doença autoimune; administração de vacina viva atenuada nas 4 semanas antes da aleatorização; administração de medicamentos imunossupressores sistémicos na semana anterior à aleatorização. Foram realizadas avaliações tumorais a cada 6 semanas nas primeiras 48 semanas após o Ciclo 1, Dia 1 e a cada 9 semanas posteriormente. Os doentes que preencheram os critérios estabelecidos e concordaram em ser tratados além da progressão da doença tiveram avaliações tumorais realizadas a cada 6 semanas até à interrupção do tratamento.

Um total de 403 doentes foram incluídos e aleatorizados (1:1) para receber um dos esquemas de tratamento descritos na Tabela 19. A aleatorização foi estratificada por sexo, *performance status* ECOG e presença de metástases cerebrais.

Tabela 19: Esquemas de tratamento intravenoso (IMpower133)

Esquema de tratamento	Indução (Quatro Ciclos de 21 Dias)	Manutenção (Ciclos de 21 Dias)
A	atezolizumab (1200 mg)[a] + carboplatina(AUC 5)[b] + etoposido (100 mg/m^2)[b,c]	atezolizumab (1200 mg) [a]
B	placebo + carboplatina (AUC 5)[b] + etoposido (100 mg/m^2)[b,c]	placebo

[a] Atezolizumab administrado até perda de benefício clínico conforme avaliado pelo investigador
[b] Carboplatina e etoposido administrados até à conclusão de 4 ciclos, ou doença progressiva ou toxicidade inaceitável, o que ocorrer primeiro
[c] Etoposido administrado no dia 1, 2 e 3 de cada ciclo

As características demográficas e da doença na condição de base da população do estudo estavam bem equilibradas entre os braços de tratamento. A mediana de idades foi 64 anos (intervalo: 26 a 90 anos) com 10% dos doentes ≥ 75 anos de idade. A maioria dos doentes era do sexo masculino (65%), caucasianos (80%) e 9% tinham metástases cerebrais e a maioria dos doentes eram atuais ou antigos fumadores (97%). O *performance status* ECOG como base foi 0 (35%) ou 1 (65%).

No momento da análise primária, os doentes tinham um tempo mediano de seguimento de sobrevivência de 13,9 meses. Foi observada uma melhoria estatisticamente significativa na OS com atezolizumab em combinação com carboplatina e etoposido em comparação com o braço controlo (HR de 0,70, IC 95%: 0,54; 0,91; mediana da OS de 12,3 meses vs. 10,3 meses). Na análise final exploratória da OS com seguimento mais longo (mediana: 22,9 meses), a mediana da OS para ambos os braços permaneceu inalterada em relação à análise preliminar da OS. Os resultados de PFS, ORR e DOR da análise primária, bem como os resultados da análise final exploratória da OS estão resumidos na Tabela 20. As curvas de Kaplan-Meier para OS e PFS são apresentadas nas Figuras 17 e 18. Os dados de doentes com metástases cerebrais são muito limitados para tirar conclusões sobre esta população.

Tabela 20: Resumo da eficácia (IMpower133)

Objetivos de eficácia principais	**Braço A** (Atezolizumab + carboplatina + etoposido)	**Braço B** (Placebo + carboplatina + etoposido)
Objetivos co-primários de eficácia		
Análise da OS*	n=201	n=202
N.º de mortes (%)	142 (70,6%)	160 (79,2%)
Mediana de tempo para acontecimentos (meses)	12,3	10,3
IC 95%	(10,8; 15,8)	(9,3; 11,3)
Hazard ratio estratificado♯ (IC 95%)	0,76 (0,60; 0,95)	
Valor-p	0,0154***	
OS a 12 meses (%)	51,9	39,0
PFS avaliada pelo investigador (RECIST v1.1)*	n=201	n=202
N.º de acontecimentos (%)	171 (85,1%)	189 (93,6%)
Duração mediana da PFS (meses)	5,2	4,3
IC 95%	(4,4; 5,6)	(4,2; 4,5)
Hazard ratio estratificado♯ (IC 95%)	0,77 (0,62; 0,96)	
Valor-p	0,0170	
PFS a 6 meses (%)	30,9	22,4
PFS a 12 meses (%)	12,6	5,4
Outros objetivos		
ORR avaliada pelo investigador (RECIST 1.1)* ^	n=201	n=202
N.º de respondedores (%)	121 (60,2%)	130 (64,4%)
IC 95%	(53,1; 67,0)	(57,3; 71,0,)
N.º de respostas completas (%)	5 (2,5%)	2 (1,0%)
N.º de respostas parciais (%)	116 (57,7%)	128 (63,4%)
DOR avaliada pelo investigador (RECIST 1.1)* ^	n =121	n = 130
Mediana em meses	4,2	3,9
IC 95%	(4,1; 4,5)	(3,1; 4,2)

PFS = sobrevivência livre de progressão; RECIST = Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos v1.1.; IC = intervalo de confiança; ORR = taxa de resposta objetiva; DOR = duração da resposta; OS = sobrevivência global

♯ Estratificado por sexo e *performance status* ECOG

* Análise final exploratória da OS no *cut-off* clínico de 24 de janeiro de 2019

** Análises de PFS, ORR e DOR no *cut-off* clínico de 24 de abril de 2018

*** Apenas para fins descritivos

^ A ORR e DoR confirmadas são objetivos exploratórios

Figura 17: Curva de Kaplan-Meier para sobrevivência global (IMpower133)

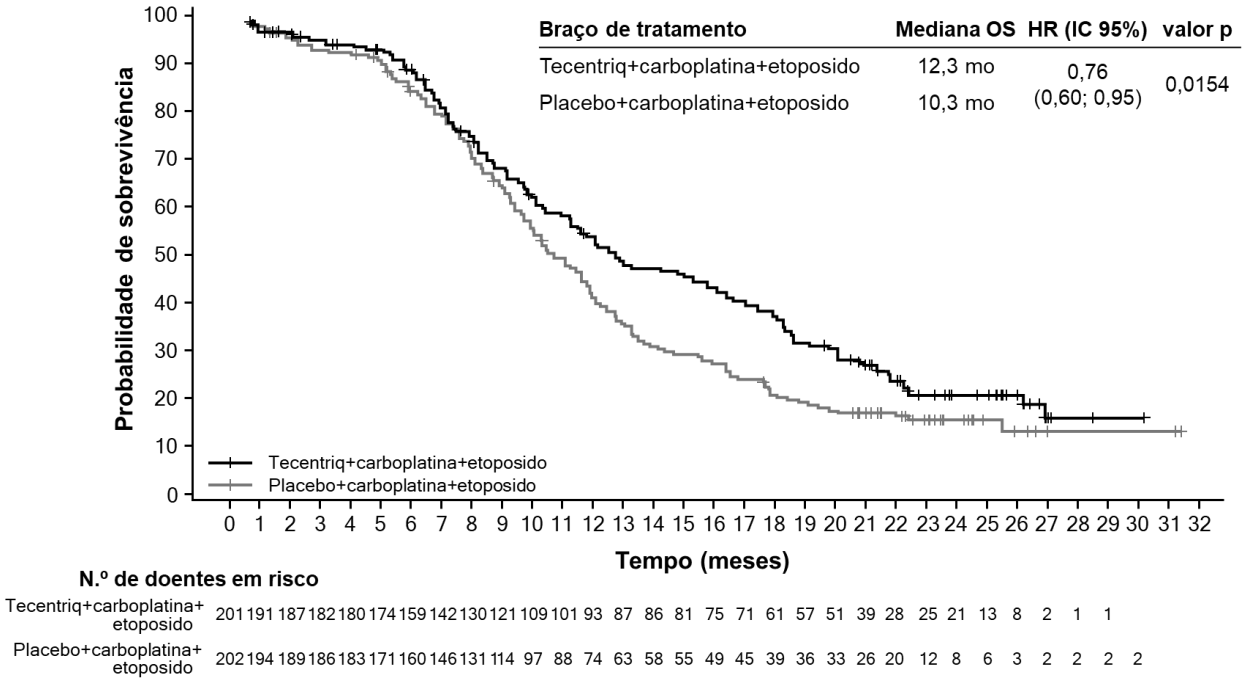
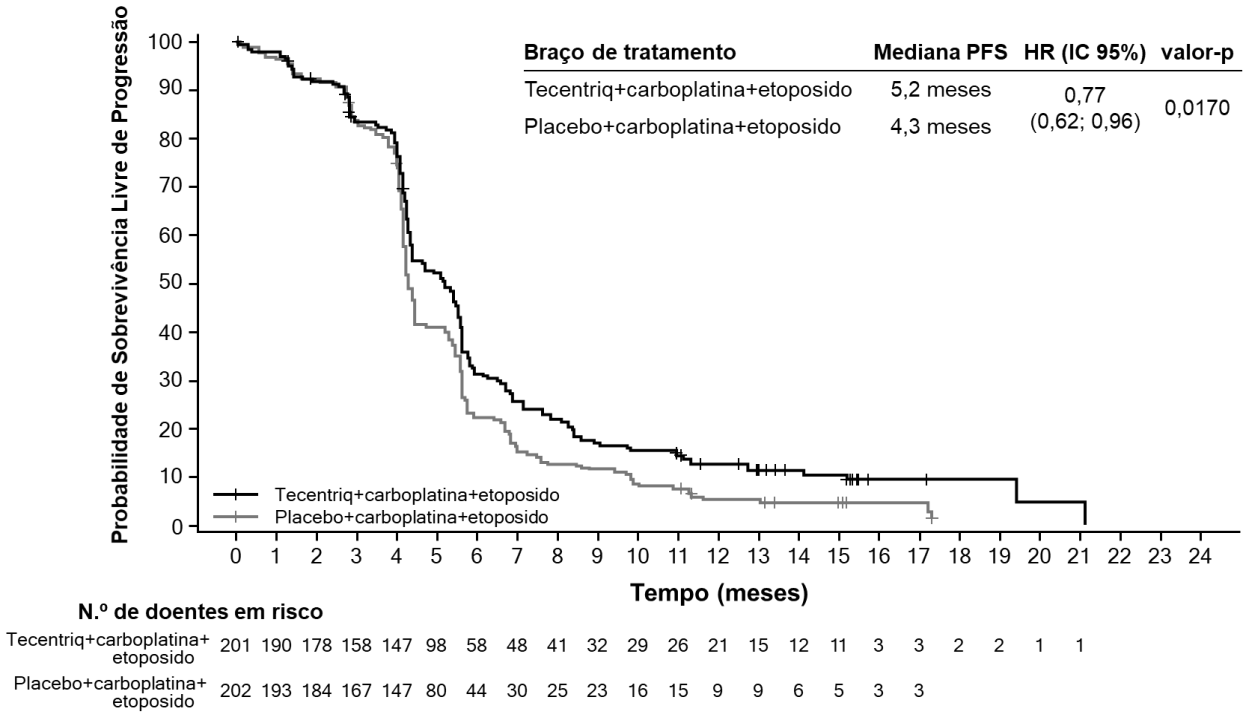


Figura 18: Curva de Kaplan-Meier para sobrevivência livre de progressão (IMpower133)



Cancro da mama triplo-negativo

Formulação intravenosa

IMpassion130 (WO29522): Ensaio clínico aleatorizado de fase III em doentes com TNBC localmente avançado ou metastático não tratados previamente para doença metastática

Foi efetuado um estudo de fase III, em dupla ocultação, de dois braços, multicêntrico, internacional, aleatorizado, controlado por placebo, IMpassion130, para avaliar a eficácia e segurança de atezolizumab em associação com nab-paclitaxel, em doentes com TNBC irressecável localmente avançado ou metastático que não tinham recebido previamente quimioterapia para doença metastática. Os doentes tinham que ser elegíveis para monoterapia com taxano (isto é, ausência de progressão clínica rápida, metástases viscerais com risco de vida ou necessidade de controlo rápido de sintomas e/ou doenças) e foram excluídos os que tivessem recebido quimioterapia prévia em contexto neo-adjuvante ou adjuvante nos últimos 12 meses, história de doença autoimune, administração de vacina viva atenuada até 4 semanas antes da aleatorização, administração de agentes imunoestimuladores sistémicos até 4 semanas ou medicamentos imunossupressores sistémicos até 2 semanas antes da aleatorização; metástases cerebrais não tratadas, sintomáticas ou dependentes de corticosteroides. Foram realizadas avaliações tumorais a cada 8 semanas (± 1 semana) durante os primeiros 12 meses após o ciclo 1, dia 1 e a cada 12 semanas (± 1 semana) posteriormente.

Um total de 902 doentes foram incluídos e estratificados pela presença de metástases hepáticas, tratamento prévio com taxano e pelo estado de expressão de PD-L1 em células imunes infiltrantes de tumor (CI) (células imunes infiltrantes de tumor coradas com PD-L1 [CI] <1 % da área do tumor vs. ≥ 1% da área do tumor) avaliada pelo ensaio VENTANA PD-L1 (SP142).

Os doentes foram aleatorizados para receber atezolizumab 840 mg ou placebo por perfusões intravenosas nos dias 1 e 15 de cada ciclo de 28 dias, além de nab-paclitaxel (100 mg/m^2) administrado por perfusão intravenosa nos dias 1, 8 e 15 de cada ciclo de 28 dias. Os doentes receberam tratamento até progressão da doença radiográfica por RECIST v1.1, ou toxicidade inaceitável. O tratamento com atezolizumab podia ser mantido quando o nab-paclitaxel era interrompido por toxicidade inaceitável. O número mediano de ciclos de tratamento foi de 7 para atezolizumab e 6 para nab-paclitaxel em cada braço de tratamento.

As características demográficas e da doença na condição de base da população do estudo foram bem distribuídas entre os braços de tratamento. A maioria dos doentes eram do sexo feminino (99,6%), 67,5% eram caucasianos e 17,8% asiáticos. A mediana da idade foi 55 anos (intervalo: 20-86). O *performance status* ECOG foi 0 (58,4%) ou 1 (41,3%) no início do estudo. No geral, 41% dos doentes incluídos tinham expressão PD-L1 ≥ 1%, 27% tinham metástases hepáticas e 7% metástases cerebrais assintomáticas no início do estudo. Aproximadamente metade dos doentes recebeu um taxano (51%) ou antraciclina (54%) em contexto (neo)adjuvante. A demografia dos doentes e a doença tumoral inicial em doentes com expressão de PD-L1 ≥ 1% foram geralmente representativas da população mais ampla do estudo.

Os objetivos co-primários de eficácia incluíram sobrevivência livre de progressão (PFS) avaliada pelo investigador na população ITT e em doentes com expressão PD-L1 ≥ 1% de acordo com o RECIST v1.1, bem como sobrevivência global (OS) na população ITT e nos doentes com expressão de PD-L1 ≥ 1%. Os objetivos secundários de eficácia incluíram taxa de resposta objetiva (ORR) e duração da resposta (DOR) de acordo com RECIST v1.1.

Os resultados de PFS, ORR e DOR do IMpassion130 para doentes com expressão de PD-L1 ≥ 1% na altura da análise final da PFS com uma mediana de seguimento da sobrevivência até 13 meses estão resumidos na Tabela 21 com curvas de Kaplan-Meier para PFS na Figura 19. Doentes com expressão de PD-L1 < 1% não apresentaram melhoria da PFS quando o atezolizumab foi adicionado ao nab-paclitaxel (HR de 0,94; IC 95%: 0,78; 1,13).

Foi efetuada a análise final da OS em doentes com expressão de PD-L1 ≥ 1% com uma mediana de seguimento de 19,12 meses. Os resultados da OS são apresentados na Tabela 21 e a curva de Kaplan-Meier na Figura 20. Os doentes com expressão de PD-L1 < 1% não apresentaram melhoria da OS quando o atezolizumab foi adicionado ao nab-paclitaxel (HR de 1,02; IC 95%: 0,84; 1,24).

Foram efetuadas análises exploratórias de subgrupos em doentes com expressão de PD-L1 ≥ 1%, para explorar tratamento prévio (neo)adjuvante, mutação BRCA1/2 e metástases cerebrais assintomáticas no início do estudo.

Em doentes que receberam tratamento prévio (neo)adjuvante (n=242), o *hazard ratio* para PFS primária (final) foi de 0,79 e 0,77 para OS final, enquanto em doentes que não receberam tratamento prévio (neo)adjuvante (n=127), o *hazard ratio* para PFS primária (final) foi de 0,44 e 0,54 para OS final.

No estudo IMpassion130, dos 614 doentes testados, 89 (15%) tinham mutações patogénicas do BRCA1/2. Do subgrupo PD-L1+/ BRCA1/2 mutado, 19 doentes receberam atezolizumab mais nab-paclitaxel e 26 receberam placebo mais nab-paclitaxel. Com base na análise exploratória e reconhecendo o tamanho reduzido da amostra, a presença da mutação BRCA1/2 não parece impactar o benefício clínico de atezolizumab e nab-paclitaxel na PFS.

Não houve evidência de eficácia em doentes com metástases cerebrais assintomáticas no início do estudo, embora o número de doentes tratados fosse reduzido; a PFS mediana foi de 2,2 meses no braço atezolizumab mais nab-paclitaxel (n=15) em comparação com 5,6 meses no braço placebo mais nab-paclitaxel (n=11) (HR 1,40; IC 95% 0,57; 3,44).

Tabela 21 - Resumo da eficácia em doentes com expressão de PD-L1 ≥ 1% (IMpassion130)

Objetivos principais de eficácia	Atezolizumab + nab-paclitaxel	Placebo + nab-paclitaxel
Objetivos principais de eficácia	n=185	n=184
PFS avaliada pelo Investigador (RECIST v1.1) – Análise primária[3]		
N.º de acontecimentos (%)	138 (74,6%)	157 (85,3%)
Mediana da duração da PFS (meses)	7,5	5,0
IC 95%	(6,7; 9,2)	(3,8; 5,6)
Hazard ratio estratificado‡ (IC 95%)	0,62 (0,49; 0,78)	
Valor-p[1]	<0,0001	
PFS aos 12 meses (%)	29,1	16,4
PFS avaliada pelo Investigador (RECIST v1.1) – Análise exploratória atualizada[4]		
N.º de acontecimentos (%)	149 (80,5%)	163 (88,6%)
Mediana da duração da PFS (meses)	7,5	5,3
IC 95%	(6,7; 9,2)	(3,8; 5,6)
Hazard ratio estratificado‡ (IC 95%)	0,63 (0,50-0,80)	
Valor-p[1]	<0,0001	
PFS aos 12 meses (%)	30,3	17,3
OS[1,2,5]		
N.º de mortes (%)	120 (64,9%)	139 (75,5%)
Mediana do tempo até ao acontecimento (meses)	25,4	17,9
IC 95%	(19,6; 30,7)	(13,6; 20,3)
Hazard ratio estratificado‡ (IC 95%)	0,67 (0,53; 0,86)	
Objetivos secundários e exploratórios		
ORR avaliada pelo Investigador (RECIST 1.1)[3]	n=185	n=183
N.º de respondedores (%)	109 (58,9%)	78 (42,6%)
IC 95%	(51,5; 66,1)	(35,4; 50,1)
N,º de respostas completas (%)	19 (10,3%)	2 (1,1%)
N,º de respostas parciais (%)	90 (48,6%)	76 (41,5%)
N,º de doença estável	38 (20,5%)	49 (26,8%)
DOR avaliada pelo Investigador[3]	n=109	n=78
Mediana em meses	8,5	5,5
IC 95%	(7,3; 9,7)	(3,7; 7,1)

1. Com base no teste de *log-rank* estratificado.
2. As comparações de OS entre os braços de tratamento em doentes com expressão de PD-L1 ≥1% não foram formalmente testadas, de acordo com a hierarquia da análise pré-definida
3. De acordo com a análise final para PFS, ORR, DOR e primeira análise interina para OS na data de *cut-off* clínico de 17 de abril de 2018
4. De acordo com a análise exploratória de PFS na data de *cut-off* clínico de 2 de janeiro de 2019
5. De acordo com a análise final da OS na data de *cut-off* clínico de 14 de abril de 2020.

‡ Estratificado pela presença de metástases hepáticas, e por tratamento prévio com taxanos.

PFS= sobrevivência livre de progressão; RECIST= Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos Response v1.1.; IC= intervalo de confiança; ORR=taxa de resposta objetiva; DOR=duração da resposta; OS=sobrevivência global, NE=não estimável

Figura 19: Curva de Kaplan-Meier da sobrevivência livre de progressão em doentes com expressão de PD-L1 ≥ 1% (IMpassion130)

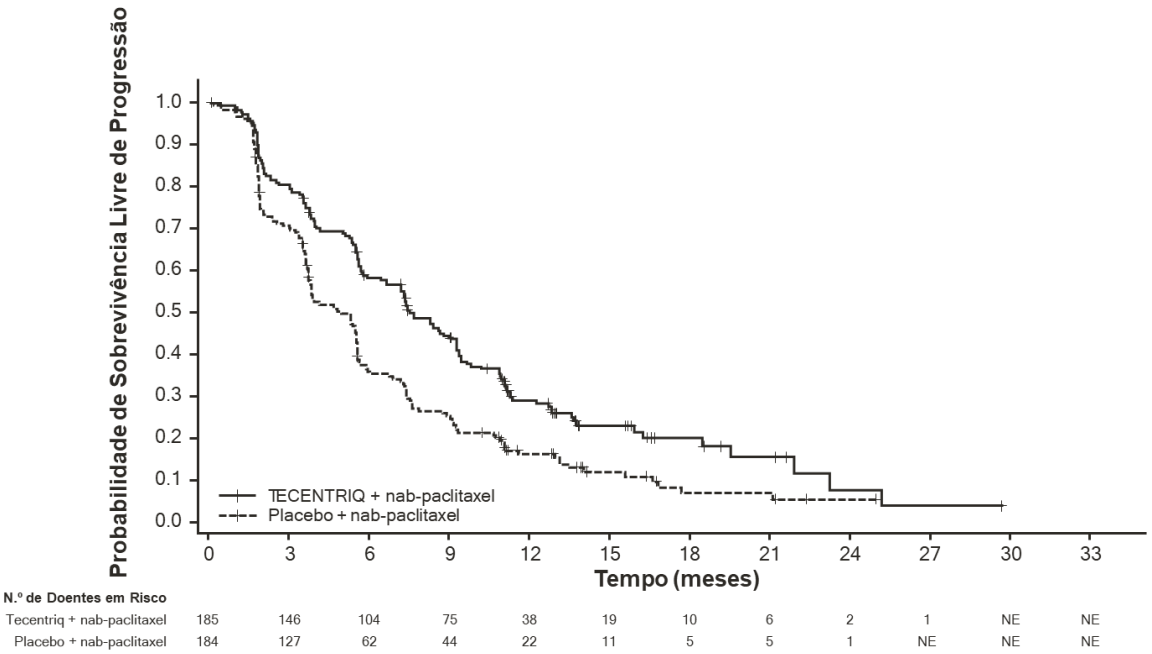
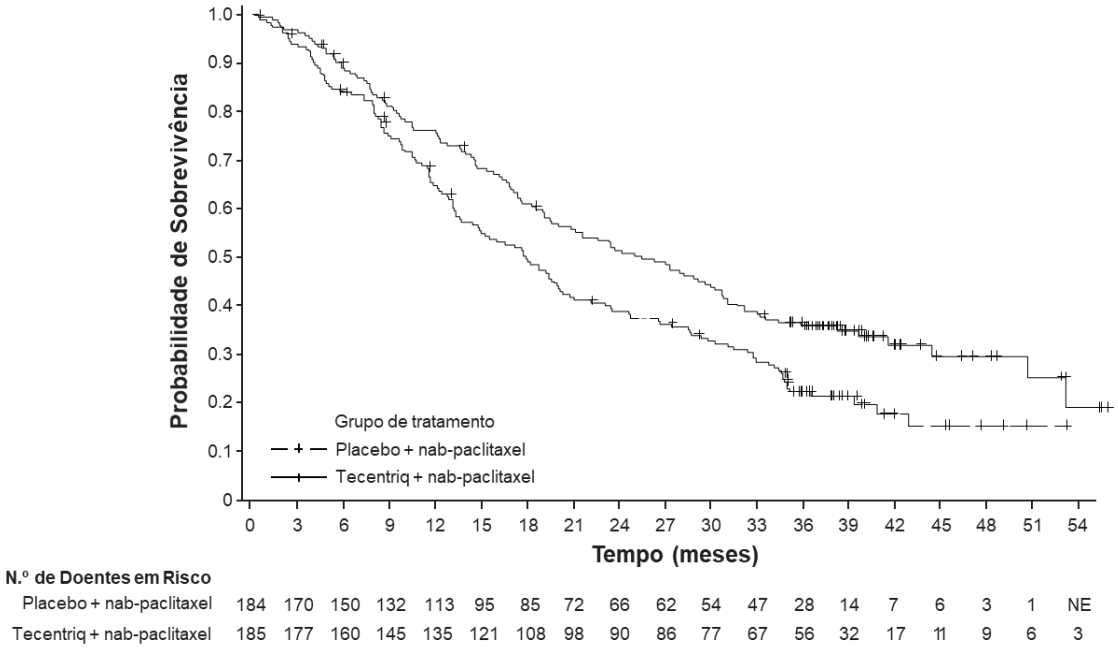


Figura 20: Curva de Kaplan-Meier da sobrevivência global em doentes com expressão de PD-L1 ≥ 1% (IMpassion130)



O tempo até deterioração (um declínio sustentado de 10 pontos em relação ao valor inicial) do estado de saúde global/qualidade de vida relacionada com a saúde reportados pelos doentes conforme medido pelo EORTC QLQ-C30 foi semelhante em cada grupo de tratamento, indicando que todos os doentes mantinham a sua HRQoL inicial por um período de tempo comparável.

Carcinoma hepatocelular

Formulação intravenosa

IMbrave 150 (YO40245): Estudo aleatorizado de fase III em doentes com CHC irressecável que não receberam tratamento sistémico prévio, em combinação com bevacizumab

Foi realizado um estudo de fase III, aleatorizado, multicêntrico, internacional, sem ocultação, IMbrave150, para avaliar a eficácia e segurança de atezolizumab em combinação com bevacizumab, em doentes com CHC localmente avançado ou metastático e/ou irressecável, que não receberam tratamento sistémico prévio. Um total de 501 doentes foram aleatorizados (2:1) para receber atezolizumab (1200 mg) e 15 mg/kg pc de bevacizumab a cada 3 semanas administrados por perfusão intravenosa ou 400 mg de sorafenib por via oral duas vezes por dia. A aleatorização foi estratificada por região geográfica, invasão macrovascular e/ou disseminação extra-hepática, α-fetoproteína basal (AFP) e *performance status* ECOG. Os doentes de ambos os braços receberam tratamento até perda de benefício clínico ou toxicidade inaceitável. Os doentes podiam interromper o atezolizumab ou o bevacizumab (por exemplo, devido a acontecimentos adversos) e continuar o tratamento em monoterapia até perda de benefício clínico ou toxicidade inaceitável associada à monoterapia.

O estudo incluiu adultos cuja doença não tinha condições ou progrediu após terapêuticas cirúrgicas e/ou locorregionais, que eram Child-Pugh A, ECOG 0/1 e que não tinham recebido tratamento sistémico prévio. A hemorragia (incluindo acontecimentos fatais) é uma reação adversa conhecida com bevacizumab e a hemorragia gastrointestinal superior é uma complicação frequente e potencialmente fatal em doentes com CHC. Assim, os doentes foram obrigados a ser avaliados quanto à presença de varizes nos 6 meses anteriores ao tratamento e foram excluídos caso tivessem hemorragia por varizes nos 6 meses anteriores ao tratamento, varizes não tratadas ou tratadas de forma incompleta com hemorragia ou risco elevado de hemorragia. Para doentes com hepatite B ativa, foi necessário ADN do VHB < 500 UI/ml nos 28 dias antes do início do tratamento do estudo e tratamento anti-HBV padrão por um período mínimo de 14 dias antes da entrada no estudo e durante o estudo.

Os doentes também foram excluídos se tivessem ascite moderada ou grave; história de encefalopatia hepática; CHC fibrolamelar conhecido; CHC sarcomatoide, colangiocarcinoma misto e CHC; coinfeção ativa de VHB e VHC; história de doença autoimune; administração de uma vacina viva atenuada nas 4 semanas anteriores à da aleatorização; administração de medicamentos imunoestimuladores sistémicos nas 4 semanas ou medicamentos imunossupressores sistémicos nas 2 semanas anteriores à aleatorização; metástases cerebrais não tratadas ou dependentes de corticosteroides. As avaliações tumorais foram realizadas a cada 6 semanas durante as primeiras 54 semanas após o Ciclo 1, Dia 1, e depois a cada 9 semanas posteriormente.

As características demográficas e de base da doença da população estudada foram bem equilibradas entre os braços de tratamento. A mediana de idades foi de 65 anos (intervalo: 26 a 88 anos) e 83% eram do sexo masculino. A maioria dos doentes era asiática (57%) e caucasiana (35%). 40% eram da Ásia (excluindo o Japão), enquanto 60% eram do resto do mundo. Aproximadamente 75% dos doentes apresentaram invasão macrovascular e/ou disseminação extra-hepática e 37% apresentaram AFP basal ≥ 400 ng/ml. O *performance status* inicial do ECOG foi 0 (62%) ou 1 (38%). Os principais fatores de risco para o desenvolvimento de CHC foram infeção pelo vírus da hepatite B em 48% dos doentes, infeção pelo vírus da hepatite C em 22% dos doentes e doença não viral em 31% dos doentes. O CHC foi classificado como estádio C em 82% dos doentes, estádio B em 16% dos doentes e estádio A em 3% dos doentes, de acordo com estadiamento Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC).

Os objetivos co-primários de eficácia foram OS e PFS avaliada por IRF, de acordo com o RECIST v1.1. No momento da análise primária, os doentes tinham uma mediana de tempo de acompanhamento de sobrevivência de 8,6 meses. Os dados demostraram uma melhoria estatisticamente significativa na OS e na PFS avaliada por IRF de acordo com o RECIST v1.1 com atezolizumab + bevacizumab em comparação com sorafenib. Também foi observada uma melhoria estatisticamente significativa na taxa de resposta objetiva confirmada (ORR) por IRF de acordo com RECIST v1.1 e RECIST modificado

para CHC (mRECIST). Os principais resultados de eficácia da análise primária estão resumidos na Tabela 22.

Foi realizada uma análise descritiva atualizada da eficácia com uma mediana de tempo de acompanhamento de sobrevivência de 15,6 meses. A mediana da OS foi 19,2 meses (IC 95%: 17,0; 23,7) no braço atezolizumab + bevacizumab vs 13,4 meses (IC 95%: 11,4; 16,9) no braço sorafenib, com um HR de 0,66 (IC 95%: 0,52; 0,85). A mediana da PFS avaliada por IRF de acordo com o RECIST v1.1 foi de 6,9 meses (IC 95%: 5,8; 8,6) no braço atezolizumab + bevacizumab vs 4,3 meses (95% CI: 4,0; 5,6) no braço sorafenib, com HR de 0,65 (95% CI: 0,53; 0,81).

A ORR avaliada de acordo com o RECIST v1.1 foi de 29,8% (IC 95%: 24,8; 35,0) no braço atezolizumab + bevacizumab e 11,3% (IC 95%: 6,9; 17,3) no braço sorafenib. A mediana da duração da resposta (DOR) avaliada por IRF de acordo com o RECIST v1.1 em respondedores confirmados foi de 18,1 meses (IC 95%: 14,6; NE) no braço atezolizumab + bevacizumab em comparação com 14,9 meses (95% CI: 4,9; 17,0) no braço sorafenib.

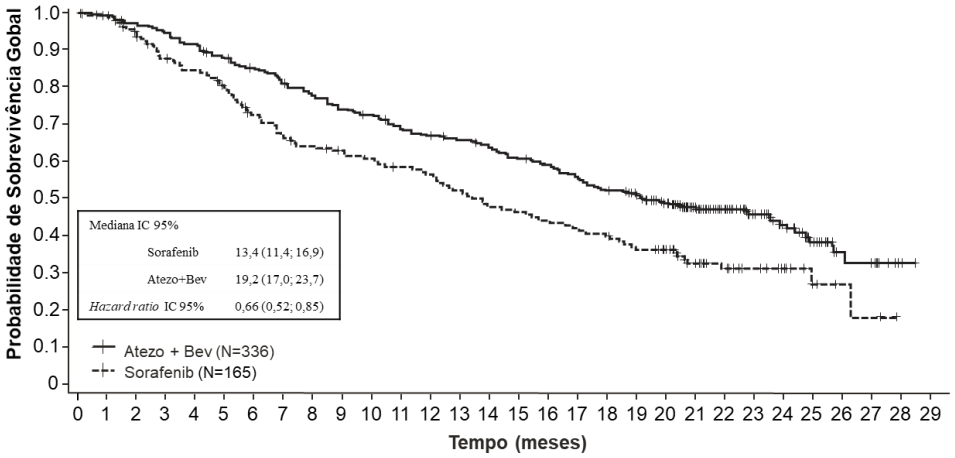
As curvas de Kaplan-Meier para OS (análise atualizada) e PFS (análise primária) são apresentadas nas Figuras 21 e 22, respetivamente.

Tabela 22: Resumo da eficácia (análise primária do IMbrave150)

Objetivos de eficácia principais	Atezolizumab + Bevacizumab		Sorafenib
OS	n=336		n=165
N.º de mortes (%)	96 (28,6%)		65 (39,4%)
Mediana de tempo para acontecimentos (meses)	NE		13,2
IC 95%	(NE; NE)		(10,4; NE)
Hazard ratio estratificado‡ (IC 95%)		0,58 (0,42; 0,79)	
Valor-p		0,0006	
OS a 6 meses (%)	84,8%		72,3%
PFS avaliada pelo IRF, RECIST v1.1	n=336		n=165
N.º de acontecimentos (%)	197 (58,6%)		109 (66,1%)
Duração mediana da PFS (meses)	6,8		4,3
IC 95%	(5,8; 8,3)		(4,0; 5,6)
Hazard ratio estratificado‡ (IC 95%)		0,59 (0,47; 0,76)	
Valor-p[1]		<0,0001	
PFS a 6 meses (%)	54,5%		37,2%
ORR avaliada pelo IRF, RECIST v1.1	n=326		n=159
N.º de respondedores confirmados (%)	89 (27,3%)		19 (11,9%)
IC 95%	(22,5; 32,5)		(7,4; 18,0)
Valor-p[2]		<0,0001	
N.º de respostas completas (%)	18 (5,5%)		0
N.º de respostas parciais (%)	71 (21,8%)		19 (11,9%)
N.º de doença estável (%)	151 (46,3%)		69 (43,4%)
DOR avaliada pelo IRF, RECIST v1.1	n=89		n=19
Mediana em meses	NE		6,3
IC 95%	(NE; NE)		(4,7; NE)
Intervalo (meses)	(1,3+; 13,4+)		(1,4+; 9,1+)
ORR avaliada pelo IRF, CHC mRECIST	n=325		n=158
N.º de respondedores confirmados (%)	108 (33,2%)		21 (13,3%)
IC 95%	(28,1; 38,6)		(8,4; 19,6)
Valor-p[2]		<0,0001	
N.º de respostas completas (%)	33 (10,2%)		3 (1,9%)
N.º de respostas parciais (%)	75 (23,1%)		18 (11,4%)
N.º de doença estável (%)	127 (39,1%)		66 (41,8%)
DOR avaliada pelo IRF, CHC mRECIST	n=108		n=21
Mediana em meses	NE		6,3
IC 95%	(NE; NE)		(4,9; NE)
Intervalo (meses)	(1,3+; 13,4+)		(1,4+; 9,1+)

‡ Estratificado por região geográfica (Ásia excluindo Japão vs resto do mundo), invasão macrovascular e/ou disseminação extra-hepática (presença vs. ausência) e AFP basal (<400 vs. ≥400 ng/ml)
[1] Baseado no teste de log-rank estratificado de dois lados
[2] Valores-p nominais baseados no teste de Cochran-Mantel-Haenszel de dois lados
+ Valor censurado
PFS =sobrevivência livre de progressão; RECIST =Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos v1.1; CHC mRECIST =Avaliação RECIST modificada para carcinoma hepatocelular; IC =intervalo de confiança; ORR =taxa de resposta objetiva; DOR =duração da resposta; OS =sobrevivência global; NE =não estimável

Figura 21: Curva Kaplan-Meier da OS na população ITT (análise atualizada do IMbrave150)

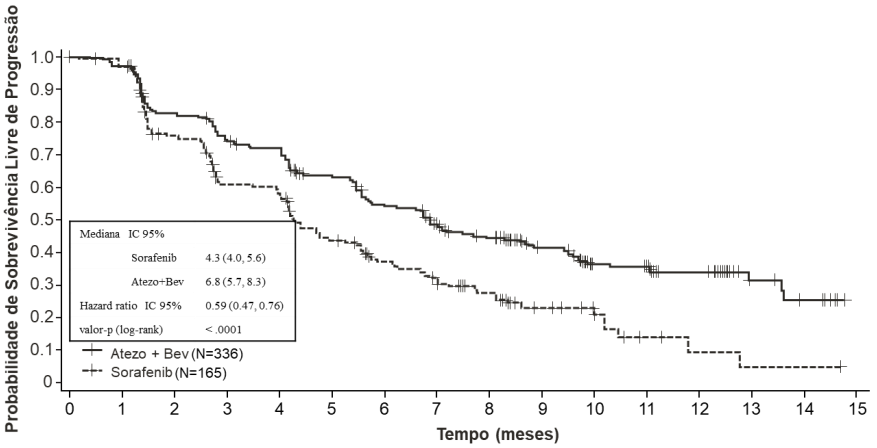


N.º de Doentes em Risco

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

Hazard ratio proveniente de análise estratificada.
Os factores de estratificação incluem região geográfica (Ásia, excluindo Japão vs. resto do mundo), invasão macrovascular e/ou disseminação extra-hepática (presença vs ausência) e AFP (<400 vs >=400 ng/ml) na triagem por IxRS.

Figura 22: Curva de Kaplan Meier para IRF-PFS por RECIST v1.1 na população ITT (análise primária do IMbrave150)



N.º de Doentes em Risco

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

Hazard ratio e o valor-p são provenientes de análises estratificadas.
Os fatores de estratificação incluem região geográfica (Ásia, excluindo Japão vs. resto do mundo), invasão macrovascular e/ou disseminação extra-hepática (presença vs ausência) e AFP (<400 vs>=400 ng/ml) na triagem por IxRS.

Eficácia em idosos

Não foram observadas diferenças globais na eficácia entre os doentes com idade ≥ 65 anos e os doentes mais jovens em tratamento com atezolizumab em monoterapia. No estudo IMpower150, a idade ≥ 65 anos foi associada a um efeito diminuído do atezolizumab em doentes em tratamento com atezolizumab em associação com carboplatina e paclitaxel.

Nos estudos IMpower150, IMpower133, IMpower110 e IMscin001, os dados para doentes com idade ≥ 75 anos são demasiado limitados para tirar conclusões sobre essa população.

fPopulação pediátrica

Formulação intravenosa

Foi realizado um estudo aberto e multicêntrico de fase inicial em doentes pediátricos (< 18 anos, n=69) e adultos jovens (18-30 anos, n=18) com tumores sólidos recidivados ou progressivos, bem como com linfoma de Hodgkin e não-Hodgkin, para avaliar a segurança e a farmacocinética de atezolizumab. Os doentes foram tratados com 15 mg/kg pc de atezolizumab intravenoso a cada 3 semanas (ver secção 5.2).

Formulação subcutânea

Não foram realizados estudos específicos com a solução injetável de Tecentriq em doentes pediátricos.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

As medidas de exposição de atezolizumab previstas por um modelo após a administração de 1875 mg Q3W de Tecentriq subcutâneo e atezolizumab intravenoso (1200 mg Q3W) no estudo IMscin001 são apresentadas na Tabela 23.

A $C_{mín}$ de atezolizumab no ciclo 1 (i.e., antes da administração no ciclo 2) demonstrou a não inferioridade de atezolizumab na solução injetável de Tecentriq em comparação com atezolizumab intravenoso, com uma razão da média geométrica (GMR) de 1,05 (IC 90%: 0,88–1,24).

A GMR da AUC prevista pelo modelo no ciclo 1, dos 0 aos 21 dias (AUC_{0-21d}), foi de 0,87 (IC 90%: 0,83–0,92).

A razão de acumulação sistémica máxima após 1875 mg Q3W da solução injetável de Tecentriq é de 2,2.

A $C_{mín}$ e a AUC no estado estacionário previstas pelo modelo foram semelhantes com Tecentriq subcutâneo e atezolizumab intravenoso (ver Tabela 23). Uma análise de farmacocinética sugere que o estado de equilíbrio é alcançado após 6 a 9 semanas de administração múltipla.

Tabela 23: Exposição de atezolizumab prevista pelo modelo (média geométrica com percentis 5/95) após administração subcutânea ou intravenosa de atezolizumab

Parâmetro	Tecentriq subcutâneo	Atezolizumab intravenoso
$C_{mín}$ no estado estacionário[a] (mcg/ml)	205 (70,3 – 427)	179 (98,4 – 313)
AUC no estado estacionário[a] (mcg/ml•dia)	6163 (2561 – 11340)	6107 (3890 – 9334)

[a] Exposição prevista pelo modelo com base na análise de farmacocinética populacional

Absorção

Tecentriq solução injetável é administrado na forma de uma injeção subcutânea.

Com base na análise farmacocinética populacional do dados do Ciclo 1 da parte aleatorizada do estudo IMscin001, a biodisponibilidade absoluta foi de 61% e a constante da taxa de absorção (K_a) de primeira ordem é de 0,37 (1/dia).

A média geométrica da concentração sérica máxima ($C_{máx}$) de atezolizumab foi de 189 mcg/ml e a mediana do tempo até à concentração sérica máxima ($T_{máx}$) foi de 4,5 dias.

Distribuição

A análise de farmacocinética populacional indica que o volume de distribuição no compartimento central é 3,28 L e o volume no estado estacionário é 6,91 L, num doente normal.

Biotransformação

A metabolização de atezolizumab não foi estudada diretamente. Os anticorpos são eliminados principalmente por catabolismo.

Eliminação

A análise de farmacocinética populacional indica que a depuração de atezolizumab é 0,200 L/dia e a semivida de eliminação terminal normal é 27 dias.

Populações especiais

Com base numa análise de farmacocinética populacional e de resposta à exposição, a idade (21-89 anos), região, etnia, compromisso renal, compromisso hepático ligeiro, nível de expressão de PD-L1, ou *performance status* ECOG não tiveram efeito na farmacocinética de atezolizumab. O peso corporal, género, resultado positivo para AAFs, valores de albumina e carga tumoral tiveram um efeito estatisticamente significativo, mas não clinicamente relevante na farmacocinética de atezolizumab. Não são recomendados ajustes de dose.

Idosos

Não foram realizados estudos de atezolizumab em doentes idosos. O efeito da idade na farmacocinética de atezolizumab foi avaliado numa análise de farmacocinética populacional. A idade não foi identificada como uma covariante significativa de influência na farmacocinética de atezolizumab intravenoso com base no intervalo de idades dos doentes de 21 – 89 anos (n = 472), e mediana de 62 anos de idade. Não foi observada uma diferença clinicamente importante na farmacocinética de atezolizumab entre doentes < 65 anos (n = 274), doentes entre 65 – 75 anos (n = 152) e doentes > 75 anos (n = 46) (ver secção 4.2).

Não foi observada uma diferença clinicamente relevante na farmacocinética de atezolizumab subcutâneo entre doentes < 65 anos (n = 138), doentes entre 65 – 75 anos (n = 89) e doentes > 75 anos de idade (n = 19).

População pediátrica

Os resultados farmacocinéticos de um estudo aberto e multicêntrico de fase inicial, realizado em doentes pediátricos (< 18 anos, n = 69) e adultos jovens (18 – 30 anos, n = 18), mostram que a depuração e o volume de distribuição de atezolizumab intravenoso foi comparável entre doentes pediátricos que receberam 15 mg/kg pc e doentes adultos jovens tratados com 1200 mg de atezolizumab intravenoso a cada 3 semanas quando normalizados pelo peso corporal, com tendência de exposição menor em doentes pediátricos à medida que o peso corporal diminuiu. Essas diferenças não foram associadas a uma diminuição nas concentrações de atezolizumab abaixo da exposição terapêutica alvo. Os dados em crianças com menos de 2 anos são limitados, portanto, nenhuma conclusão definitiva pode ser feita.

Não foram realizados estudos específicos com Tecentriq solução injetável em doentes pediátricos.

Compromisso renal

Não foram realizados estudos de atezolizumab em doentes com compromisso renal. Numa análise de farmacocinética populacional, não foram encontradas diferenças clinicamente importantes na depuração de atezolizumab intravenoso em doentes com compromisso renal ligeiro (taxa de filtração

glomerular estimada [TFGe] 60 a 89 ml/min/1,73 m^2, n = 208) ou moderado (TFGe 30 a 59 ml/min/1,73 m^2, n = 116) em comparação com doentes com função renal normal (TFGe igual ou superior a 90 ml/min/1,73 m^2, n = 140). Apenas alguns doentes tinham compromisso renal grave (TFGe 15 a 29 ml/min/1,73 m^2, n = 8) (ver secção 4.2). O efeito do compromisso renal grave na farmacocinética de atezolizumab é desconhecido.

Não foram identificadas diferenças clinicamente relevantes na depuração de atezolizumab subcutâneo em doentes com compromisso renal ligeiro (eGFR 60 a 89 ml/min/1,73 m^2; n = 111) ou moderado (eGFR 30 a 59 ml/min/1,73 m^2; n = 32), em comparação com doentes com função renal normal (eGFR superior ou igual a 90 ml/min/1,73 m^2; n = 103).

Compromisso hepático

Não foram realizados estudos específicos de atezolizumab em doentes com compromisso hepático. Na análise de farmacocinética populacional, não foram observadas diferenças clinicamente importantes na depuração de atezolizumab administrado por via intravenosa ou subcutânea em doentes com compromisso hepático ligeiro (bilirrubina ≤ LSN e AST > LSN ou bilirrubina > 1,0 × a 1,5 × LSN e qualquer valor de AST) ou compromisso hepático moderado (bilirrubina > 1,5 a 3x LSN e qualquer valor de AST) em comparação com doentes com função hepática normal (bilirrubina ≤ LSN e AST ≤ LSN). Não estão disponíveis dados em doentes com compromisso hepático grave (bilirrubina > 3 x LSN e qualquer valor de AST). O compromisso hepático foi definido pelos critérios do *National Cancer Institute- Organ Dysfunction Working Group* (NCI-ODWG) para a disfunção hepática (ver secção 4.2). O efeito do compromisso hepático grave (bilirrubina > 3 × LSN e qualquer valor de AST) na farmacocinética de atezolizumab é desconhecido.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Carcinogenicidade

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade para estabelecer o potencial carcinogénico de atezolizumab.

Mutagenicidade

Não foram realizados estudos de mutagenicidade para estabelecer o potencial mutagénico de atezolizumab. Contudo, não é esperado que os anticorpos monoclonais alterem o ADN ou os cromossomas.

Fertilidade

Não foram realizados estudos de fertilidade com atezolizumab; contudo, no estudo de toxicidade crónica foi incluída uma análise dos órgãos reprodutores masculinos e femininos de macacos cinamolgos. A administração semanal de atezolizumab intravenoso a macacos fêmea com uma AUC estimada aproximadamente 6 vezes a AUC em doentes a receber a dose diária recomendada causou um padrão de ciclos menstruais irregulares e a ausência do corpo lúteo recém-formado nos ovários que foi reversível. Não houve efeitos nos órgãos reprodutores masculinos.

Teratogenicidade

Não foram realizados estudos de reprodução ou teratogenicidade em animais com o atezolizumab. Estudos em animais demonstraram que o bloqueio da sinalização do PD-1/PD-L1 pode levar à rejeição imunomediada do desenvolvimento fetal resultando em morte fetal. A administração de atezolizumab pode causar danos ao feto, incluindo letalidade embriofetal.

Formulação subcutânea

A hialuronidase encontra-se na maioria dos tecidos do corpo humano. Os dados não clínicos respeitantes à hialuronidase humana recombinante não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de toxicidade de dose repetida, incluindo objetivos de farmacologia de segurança. Os estudos de toxicidade reprodutiva com rHuPH20 revelaram toxicidade embriofetal em ratinhos mediante exposição sistémica elevada, mas não demonstraram potencial teratogénico.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Hialuronidase humana recombinante (rHuPH20)
Histidina
Ácido acético
Metionina
Polissorbato 20 (E 432)
Sacarose
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis fechado

3 anos.

Seringa preparada

Após ser transferida do frasco para injetáveis para a seringa, a solução injetável de Tecentriq é física e quimicamente estável durante até 30 dias a 2 ºC a 8 ºC e durante até 8 horas a ≤ 30 ºC, exposta a luz solar difusa e a partir do momento da preparação.

Do ponto de vista microbiológico, a solução deve ser utilizada imediatamente após ser transferida do frasco para injetáveis para a seringa, dado que o medicamento não contém quaisquer agentes conservantes antimicrobianos ou bacteriostáticos. Se não for utilizada imediatamente, as condições e os tempos de conservação anteriores à utilização serão da responsabilidade do utilizador e normalmente não deverão ser superiores a 24 horas a 2 ºC a 8 ºC, exceto se a preparação tiver ocorrido sob condições assépticas controladas e validadas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2ºC – 8ºC).

Não congelar.

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após preparação da seringa, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis de vidro Tipo I com rolha de borracha butílica e um selo de alumínio com uma tampa *flip-off* de plástico violeta, contendo 15 ml de solução injetável.

Embalagem com 1 frasco para injetáveis.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Preparação da seringa

A solução injetável de Tecentriq deve ser visualmente inspecionada para garantir que não existem partículas em suspensão ou descoloração antes da administração.

A solução injetável de Tecentriq é uma solução pronta a usar que NÃO deve ser diluída ou misturada com outros medicamentos. Não agitar.

Tecentriq solução injetável destina-se apenas a uma única utilização e deve ser preparada por um profissional de saúde.

Não se observaram incompatibilidades entre a solução injetável de Tecentriq e polipropileno (PP), policarbonato (PC), aço inoxidável (SS), cloreto de polivinilo (PVC) e poliuretanos (PU).

Tecentriq solução injetável não contém quaisquer agentes conservantes antimicrobianos ou bacteriostáticos.

- Retirar o frasco para injetáveis do frigorífico e deixar a solução atingir a temperatura ambiente.
- Retirar a totalidade do conteúdo de Tecentriq solução injetável do frasco para injetáveis com uma seringa e agulha de transferência estéreis (calibre recomendado 18G).
- Retirar a agulha de transferência e acoplar um sistema de perfusão subcutâneo (por ex., em borboleta) contendo uma agulha de aço inoxidável com calibre entre 23 e 25G para injeção. Utilizar um sistema de perfusão SC com um volume residual retido NÃO superior a 0,5 ml para a administração.
- Preparar a linha de perfusão subcutânea com a solução do medicamento para eliminar o ar na linha de perfusão e parar antes de o líquido atingir a agulha.
- Garantir que a seringa contém exatamente 15 ml de solução após a preparação, expelindo qualquer volume em excesso da seringa.
- Administrar imediatamente para evitar o entupimento da agulha. NÃO conservar a seringa preparada acoplada ao sistema de perfusão subcutâneo já preparado.

Se a dose não for administrada imediatamente, consultar a secção “Conservação da seringa”, abaixo.

Conservação da seringa

- Se a dose não for administrada de imediato, utilizar técnica asséptica para retirar a totalidade do conteúdo de Tecentriq solução injetável do frasco para injetáveis para a seringa para entrar em linha de conta com o volume da dose (15 ml) e o volume para a preparação do sistema de perfusão subcutâneo. Substituir a agulha de transferência por uma tampa de fecho de seringa. NÃO acoplar um sistema de perfusão subcutâneo para a conservação.
- Se a seringa for conservada no frigorífico, deixar a seringa atingir a temperatura ambiente antes da administração.

Eliminação

A eliminação de Tecentriq no meio ambiente deve ser minimizada. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/17/1220/003

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 21 de setembro de 2017
Data da última renovação: 25 de abril de 2022

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

18 de junho de 2026

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos https://www.ema.europa.eu.

ANEXO II

A. FABRICANTES DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

A. FABRICANTES DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço dos fabricantes da substância ativa de origem biológica

F. Hoffmann-La Roche AG
Grenzacherstrasse 124
4058 Basel
Suíça

e

Roche Diagnostics GmbH
Nonnenwald 2
82377 Penzberg
Alemanha

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemanha

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:
- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

- **Medidas adicionais de minimização do risco**

Antes do lançamento de Tecentriq em cada Estado Membro, o Titular da AIM deve acordar o conteúdo e formato do programa educacional, incluindo o plano de comunicação, modo de distribuição e quaisquer outros aspetos do programa, com a Autoridade Nacional Competente.

O programa educacional destina-se a aumentar a sensibilização e fornecer informação relativa a sinais e sintomas de riscos importantes identificados de atezolizumab, incluindo certas reações adversas imunomediadas e reações relacionadas com a perfusão, e como podem ser geridas.

O Titular de AIM deve assegurar que em cada Estado Membro onde Tecentriq seja comercializado, todos os profissionais de saúde e doentes/cuidadores que seja expectável que prescrevam ou utilizem Tecentriq tenham acesso/lhes seja fornecido o seguinte programa educacional:

- Cartão do Doente

O **cartão do doente** deve conter os seguintes elementos chave:

- Breve introdução ao atezolizumab (indicação e propósito desta ferramenta)
- Informação de que atezolizumab pode causar efeitos indesejáveis graves, durante ou após o tratamento, que têm de ser imediatamente tratados
- Descrição dos principais sinais e sintomas das seguintes questões de segurança e alerta para a importância de os notificar imediatamente ao seu médico assistente, caso os sintomas ocorram, persistem ou se agravem:
  - Hepatite imunomediada
  - Pneumonite imunomediada
  - Colite imunomediada
  - Pancreatite imunomediada
  - Endocrinopatias imunomediadas (Diabetes mellitus tipo I, Hipotiroidismo, Hipertiroidismo, Insuficiência suprarrenal e Hipofisite)
  - Neuropatias imunomediadas (Síndrome de Guillain-Barré, Síndrome miasténica, Miastenia gravis, Paresia facial)
  - Mielite imunomediada
  - Meningoencefalite imunomediada
  - Miocardite imunomediada
  - Nefrite imunomediada
  - Miosite imunomediada
  - Afeções pericárdicas imunomediadas
  - Linfohistiocitose hemofagocítica
  - Reações relacionadas com a perfusão

- Advertência para os doentes da importância de consultar imediatamente o seu médico no caso de desenvolverem qualquer um dos referidos sinais e sintomas e da importância de não se tentarem tratar por si mesmos.
- Alerta para transportarem sempre o cartão do doente e para o mostrarem a todos os profissionais de saúde que os possam tratar.
- O cartão deve ainda permitir colocar dados de contacto do médico e incluir uma advertência para os profissionais de saúde que tratem o doente a qualquer altura, incluindo em condições de emergência, de que o doente está a utilizar Tecentriq.

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tecentriq 840 mg concentrado para solução para perfusão
atezolizumab

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Cada frasco para injetáveis de 14 ml de concentrado contém 840 mg de atezolizumab
Após diluição, a concentração final da solução diluída deve ser entre 3,2 e 16,8 mg/ml.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: histidina, ácido acético glacial, sacarose, polissorbato 20, água para preparações injetáveis. Consulte o folheto informativo para obter mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para solução para perfusão
840 mg/14 ml
1 frasco para injetáveis

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via intravenosa após diluição.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Não agitar o frasco para injetáveis

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.
Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/17/1220/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Tecentriq 840 mg concentrado para solução para perfusão
atezolizumab
Via intravenosa

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Via intravenosa após diluição.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

840 mg/14 ml

6. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tecentriq 1200 mg concentrado para solução para perfusão
atezolizumab

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Cada frasco para injetáveis de 20 ml de concentrado contém 1200 mg de atezolizumab
Após diluição, a concentração final da solução diluída deve ser entre 3,2 e 16,8 mg/ml.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: histidina, ácido acético glacial, sacarose, polissorbato 20, água para preparações injetáveis. Consulte o folheto informativo para obter mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para solução para perfusão
1200 mg/20 ml
1 frasco para injetáveis

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Destina-se à via intravenosa após diluição.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Não agitar o frasco para injetáveis

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.
Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/17/1220/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Tecentriq 1200 mg concentrado para solução para perfusão
atezolizumab
Via intravenosa

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Destina-se à via intravenosa após diluição.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1200 mg/20 ml

6. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tecentriq 1875 mg solução injetável
atezolizumab

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Um frasco para injetáveis contém 1875 mg de atezolizumab em 15 ml de solução.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: hialuronidase humana recombinante (rHuPH20), histidina, ácido acético, metionina, polissorbato 20, sacarose, água para preparações injetáveis. Consulte o folheto informativo para obter mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável
1875 mg/15 ml
1 frasco para injetáveis

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar
Apenas para utilização subcutânea

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Não agitar o frasco para injetáveis

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.
Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/17/1220/003

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Tecentriq 1875 mg solução injetável
atezolizumab
Apenas para utilização subcutânea

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Apenas para utilização subcutânea

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1875 mg/15 ml

6. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Tecentriq 840 mg concentrado para solução para perfusão
Tecentriq 1200 mg concentrado para solução para perfusão
atezolizumab

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- É importante trazer consigo o Cartão do Doente durante o tratamento.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Tecentriq e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Tecentriq
3. Como é administrado Tecentriq
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Tecentriq
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Tecentriq e para que é utilizado

O que é Tecentriq

Tecentriq é um medicamento para o tratamento do cancro que contém a substância ativa atezolizumab.
- Pertence a um grupo de medicamentos denominados anticorpos monoclonais.
- Um anticorpo monoclonal é um tipo de proteína desenvolvida para reconhecer e se ligar a um alvo específico no organismo.
- Este anticorpo pode ajudar o seu sistema imunitário a combater o seu cancro.

Para que é utilizado Tecentriq

Tecentriq é utilizado em adultos para tratar:
- Um tipo de cancro da bexiga, chamado carcinoma urotelial
- Um tipo de cancro do pulmão, chamado cancro de pulmão de não-pequenas células
- Um tipo de cancro do pulmão, chamado cancro de pulmão de pequenas células
- Um tipo de cancro de mama, chamado cancro de mama triplo negativo
- Um tipo de cancro do fígado, chamado carcinoma hepatocelular

Os doentes podem ser tratados com Tecentriq quando o cancro alastrou para outras partes do corpo ou reapareceu após tratamento anterior.

Os doentes podem ser tratados com Tecentriq quando o cancro do pulmão não se alastrou para outras partes do corpo, e o tratamento será administrado após a cirurgia e a quimioterapia. Ao tratamento após a cirurgia, dá-se o nome de terapêutica adjuvante.

Tecentriq pode ser administrado em combinação com outros medicamentos anticancerígenos. É importante que também leia os folhetos informativos dos outros medicamentos anticancerígenos que lhe possam estar a ser administrados. Se tiver alguma questão sobre estes medicamentos, fale com o seu médico.

Como funciona Tecentriq

Tecentriq atua por ligação a uma proteína específica no seu organismo denominada ligando de morte celular programada-1 (PD-L1). Esta proteína suprime o sistema imunitário (defesa) do organismo, protegendo as células cancerígenas de serem atacadas pelas células imunitárias. Através da ligação à proteína, Tecentriq ajuda o seu sistema imunitário a combater o seu cancro.

2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Tecentriq

Não lhe deve ser administrado Tecentriq:

- se tem alergia ao atezolizumab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Se tiver dúvidas, fale com o seu médico ou enfermeiro antes de lhe ser administrado Tecentriq.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou enfermeiro antes de lhe ser administrado Tecentriq se:

- tem uma doença autoimune (uma situação em que o organismo ataca as suas próprias células)
- lhe foi dito que o seu cancro se alastrou ao seu cérebro
- tem qualquer história de inflamação nos seus pulmões (denominada pneumonite)
- tem ou teve uma infeção viral crónica do fígado, incluindo hepatite B (VHB) ou hepatite C (VHC)
- tem infeção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) ou síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA)
- tem uma doença cardiovascular (coração) significativa ou doenças do sangue ou danos nos órgãos devido ao fluxo sanguíneo inadequado
- tiver tido efeitos indesejáveis graves devido a tratamentos com anticorpos que ajudaram o seu sistema imunitário a combater o cancro
- lhe foram administrados medicamentos para estimular o seu sistema imunitário
- lhe foram administrados medicamentos para suprimir o seu sistema imunitário
- lhe foi administrada uma vacina viva atenuada
- lhe foram administrados medicamentos para tratar infeções (antibióticos) nas últimas duas semanas

Tecentriq atua no seu sistema imunitário. Pode provocar inflamação em algumas partes do seu corpo. O risco destes efeitos indesejáveis pode ser maior se já tiver uma doença autoimune (uma doença em que o organismo ataca as próprias células). Pode também ter exacerbações frequentes da sua doença autoimune, que, na maioria dos casos, são ligeiras.

Se alguma das situações acima se aplicar a si (ou não tiver a certeza), fale com o seu médico ou enfermeiro antes de lhe ser administrado Tecentriq.

Tecentriq pode causar alguns efeitos indesejáveis que tem de comunicar ao seu médico imediatamente. Estes podem desenvolver-se semanas ou meses após a última dose. Informe o seu médico imediatamente se tiver algum dos sintomas abaixo:

- inflamação dos pulmões (pneumonite): os sintomas podem incluir aparecimento ou agravamento de tosse, falta de ar, ou dor no peito
- inflamação do fígado (hepatite): os sintomas podem incluir amarelecimento da pele ou dos olhos, náuseas, vómitos, hemorragias ou aparecimento de nódoas negras, urina escura, e dor de estômago
- inflamação dos intestinos (colite): os sintomas podem incluir diarreia (fezes aquosas, soltas ou moles), sangue nas fezes, ou dor de estômago

- inflamação da tiroide, das glândulas suprarrenais, e da hipófise (hipotiroidismo, hipertiroidismo, insuficiência suprarrenal ou hipofisite): os sintomas podem incluir fadiga, perda de peso, aumento de peso, alterações de humor, perda de cabelo, prisão de ventre, tonturas, dor de cabeça, sede aumentada, aumento da vontade de urinar e alterações na visão
- diabetes tipo 1, incluindo um problema grave, às vezes potencialmente fatal devido a ácido no sangue produzido pela diabetes (cetoacidose diabética): os sintomas podem incluir sentir mais fome ou sede do que o habitual, necessidade de urinar com mais frequência, perda de peso, e sensação de cansaço ou dificuldade em pensar com clareza, hálito com cheiro doce ou frutado, um gosto doce ou metálico na boca ou um odor diferente na urina ou suor, náuseas ou vómitos, dor de estômago e respiração profunda ou rápida
- inflamação do cérebro (encefalite) ou inflamação da membrana que envolve o cérebro e a medula espinhal (meningite): os sintomas podem incluir rigidez do pescoço, dor de cabeça, febre, arrepios, vómitos, sensibilidade dos olhos à luz, confusão e sonolência
- inflamação ou perturbações dos nervos (neuropatia): os sintomas podem incluir fraqueza nos músculos dos braços e das pernas, ou nos músculos da face, visão dupla, dificuldades em falar e mastigar, dormência e formigueiro nas mãos e nos pés
- inflamação da medula espinhal (mielite): os sintomas podem incluir dor, sensações anormais como dormência, formigueiro, sensação de frio ou ardor, fraqueza nos braços ou nas pernas e problemas na bexiga e nos intestinos
- inflamação do pâncreas (pancreatite): os sintomas podem incluir dor abdominal, náuseas e vómitos
- inflamação do músculo cardíaco (miocardite): os sintomas podem incluir falta de ar, diminuição da tolerância ao exercício, sensação de cansaço, dor no peito, inchaço dos tornozelos ou pernas, batimento cardíaco irregular, e desmaios
- inflamação dos rins (nefrite): os sintomas podem incluir alterações no débito e na cor da urina, dor na pélvis e inchaço do corpo, podendo levar a insuficiência renal
- inflamação dos músculos (miosite): os sintomas podem incluir fraqueza muscular, fadiga após caminhar ou ficar em pé, tropeçar ou cair e dificuldade em engolir ou respirar
- reações relacionadas com a perfusão graves, incluindo reações alérgicas graves (situações que ocorrem durante a perfusão ou até um dia após a perfusão): podem incluir febre, arrepios, falta de ar e ruborização
- reações cutâneas graves (SCARs), que podem incluir erupções cutâneas, comichão, bolhas na pele, descamação ou feridas, e/ou úlceras na boca ou no revestimento do nariz, garganta ou área genital
- inflamação da membrana que reveste o coração com acumulação de fluido (em alguns casos) (afeções pericárdicas): os sintomas são semelhantes aos da miocardite e podem incluir dor no peito (geralmente na parte da frente do peito, aguda, agravada pela respiração profunda e que, se houver inflamação da membrana, melhora quando se senta e se inclina para a frente), tosse, batimentos cardíacos irregulares, inchaço dos tornozelos, pernas ou abdómen, falta de ar, fadiga e desmaios
- uma doença em que o sistema imunitário produz um número excessivo das células que combatem infeções chamadas histiócitos e linfócitos que podem causar vários sintomas (linfohistiocitose hemofagocítica): os sintomas podem incluir aumento do fígado e/ou baço, erupção na pele, aumento dos gânglios linfáticos, problemas respiratórios, fácil formação de nódoas negras, anomalias nos rins e problemas cardíacos
- inflamação da camada média do olho (uveíte): os sintomas podem incluir olho vermelho doloroso, alterações na visão ou sensibilidade à luz
- destruição anormal de glóbulos vermelhos (anemia hemolítica autoimune): os sinais e sintomas podem incluir pele pálida, cansaço, falta de ar, urina escura

Se tiver algum dos sintomas acima, informe o seu médico imediatamente. É especialmente importante informar o seu médico imediatamente se tiver uma combinação de sintomas das diferentes condições referidas acima, por exemplo, se tiver sintomas que afetem o seu coração, os seus músculos e a sua visão ao mesmo tempo.

Não tente tratar-se com outros medicamentos. O seu médico poderá:
- Dar-lhe outros medicamentos para prevenir complicações e diminuir os sintomas.
- Atrasar a administração da sua dose seguinte de Tecentriq.
- Parar o seu tratamento com Tecentriq.

Análises e avaliações

Antes do seu tratamento, o seu médico irá avaliar o seu estado de saúde geral. Também terá de realizar análises ao sangue durante o seu tratamento.

Crianças e adolescentes

Este medicamento não deve ser administrado a crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade. Isto porque a segurança e eficácia de Tecentriq não foram estabelecidas neste grupo etário.

Outros medicamentos e Tecentriq

Informe o seu médico ou enfermeiro se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Isto inclui medicamentos obtidos sem receita médica e medicamentos à base de plantas.

Gravidez e contraceção

- Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.
- Não lhe será administrado Tecentriq se estiver grávida, a não ser que o seu médico o considere necessário. Isto porque os efeitos de Tecentriq na mulher grávida não são conhecidos - é possível que possa prejudicar o seu feto.
- Se puder ficar grávida, tem de utilizar métodos contracetivos eficazes:
  - enquanto está a ser tratada com Tecentriq e
  - durante 5 meses após a última dose.
- Se engravidar enquanto está a ser tratada com Tecentriq informe o seu médico.

Amamentação

Não se sabe se Tecentriq passa para o leite materno. Fale com o seu médico para saber se deve interromper a amamentação ou se deve parar o tratamento com Tecentriq.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Os efeitos de Tecentriq sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Caso se sinta cansado, não conduza ou utilize máquinas até se sentir melhor.

Tecentriq contém polissorbato (E 432)

Tecentriq 840 mg contém 5,6 mg de polissorbato 20 em cada dose de 14 ml, que é equivalente a 0,4 mg/ml. Tecentriq 1200 mg contém 8,0 mg de polissorbato 20 em cada dose de 20 ml, que é equivalente a 0,4 mg/ml. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas. Informe o seu médico se tem alguma alergia.

Cartão do Doente

Informações importantes deste folheto informativo podem ser encontradas no Cartão do Doente que o seu médico lhe deu. É importante que guarde este Cartão do Doente e o mostre ao seu parceiro ou cuidadores.

3. Como é administrado Tecentriq

Tecentriq ser-lhe-á administrado por um médico com experiência no tratamento do cancro num hospital ou clínica.

Existem dois tipos (formulações) diferentes de Tecentriq:
- um é administrado na forma de uma perfusão numa veia (perfusão intravenosa)
- outro é administrado na forma de uma injeção sob a pele (injeção subcutânea).

O seu médico poderá considerar mudar o seu tratamento com Tecentriq intravenoso para tratamento com Tecentriq subcutâneo (e vice-versa), se o considerar apropriado para si.

Que quantidade de Tecentriq intravenoso é administrada

A dose recomendada é uma das abaixo:
- 840 miligramas (mg) a cada duas semanas, ou
- 1200 miligramas (mg) a cada três semanas, ou
- 1680 miligramas (mg) a cada quatro semanas.

Como é administrado Tecentriq intravenoso

Tecentriq é administrado gota a gota numa veia (uma perfusão por via intravenosa).
A primeira perfusão será administrada durante 60 minutos.
- O seu médico irá monitorizá-lo cuidadosamente durante a primeira perfusão.
- Caso não desenvolva reações relacionadas com a perfusão durante a primeira perfusão, as perfusões seguintes ser-lhe-ão administradas durante um período de 30 minutos.

Qual a duração do tratamento

O seu médico continuará a administrar-lhe Tecentriq até que deixe de beneficiar dele. Contudo, pode ser interrompido se os efeitos indesejáveis se tornarem difíceis de controlar.

Se falhar uma dose de Tecentriq

Caso tenha perdido uma consulta, marque outra o mais rapidamente possível. Para o tratamento ser completamente efetivo, é muito importante que lhe continuem a administrar as perfusões.

Se parar de utilizar Tecentriq

Não interrompa o tratamento com Tecentriq a não ser que o tenha discutido com o médico. Isto porque a interrupção do tratamento pode parar o efeito do medicamento.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Informe o seu médico imediatamente se tiver algum dos efeitos indesejáveis abaixo ou se estes se agravarem. Estes podem desenvolver-se semanas ou meses após a última dose. Não tente tratar-se com outros medicamentos.

Tecentriq utilizado isoladamente

Os seguintes efeitos indesejáveis foram notificados em ensaios clínicos com Tecentriq utilizado isoladamente:

Muito frequentes: podem afetar mais de 1 em 10 pessoas
- febre
- náuseas
- vómitos
- sentir-se muito cansado e sem energia (fadiga)
- falta de energia
- comichão na pele
- diarreia
- dor nas articulações
- erupção cutânea
- diminuição do apetite
- falta de ar
- infeção do trato urinário
- dor de costas
- tosse
- dor de cabeça
- baixo número de glóbulos vermelhos, o que pode causar cansaço e falta de ar

Frequentes: podem afetar até 1 em 10 pessoas
- inflamação dos pulmões (pneumonite)
- níveis de oxigénio reduzidos que podem causar falta de ar em consequência de uma inflamação dos pulmões (hipoxia)
- dor de estômago
- dor nos músculos e nos ossos
- inflamação do fígado
- elevação das enzimas hepáticas (demonstrada em análises), o que pode ser um sinal de inflamação do fígado
- dificuldade de deglutição
- análises ao sangue que demonstram níveis baixos de potássio (hipocaliemia) ou sódio (hiponatremia)
- tensão arterial baixa (hipotensão)
- função diminuída da glândula tiroide (hipotiroidismo)

- reações relacionadas com a perfusão do medicamento (reação relacionada com a perfusão, hipersensibilidade, síndrome de libertação de citocinas ou anafilaxia)
- estado gripal
- arrepios
- inflamação dos intestinos
- diminuição do número de plaquetas, que pode levar ao aparecimento de nódoas negras ou sangramentos mais frequentes (trombocitopenia)
- níveis elevados de açúcar no sangue
- constipação comum (nasofaringite)
- dor na boca e na garganta, ou boca seca
- pele seca
- testes renais alterados (possível lesão renal)
- funcionamento excessivo da glândula tiroide (hipertiroidismo)
- inflamação da membrana que reveste o coração com acumulação de fluido (em alguns casos) (afeções pericárdicas)
- lesões nervosas que resultam em possível dormência, dor e/ou perda da função motora (neuropatia periférica)
- inflamação das articulações (artrite)
- baixa contagem de glóbulos brancos, com e sem febre, o que pode aumentar o risco de infeção (neutropenia)
- análises ao sangue que demonstram níveis elevados de gama-glutamiltransferase
- análises ao sangue que demonstram níveis baixos de albumina (hipoalbuminemia), fosfato (hipofosfatemia) ou cálcio (hipocalcemia)

Pouco frequentes: podem afetar até 1 em 100 pessoas
- inflamação do pâncreas
- dormência ou paralisia, que podem ser sinais de síndrome de Guillain-Barré
- inflamação da membrana que envolve o cérebro e a medula espinhal
- níveis reduzidos das hormonas suprarrenais
- diabetes tipo 1 (incluindo cetoacidose diabética)
- inflamação dos músculos (miosite)
- manchas vermelhas, secas e descamativas de pele espessa (psoríase)
- inflamação dos rins
- comichão, bolhas na pele, descamação ou feridas, e/ou úlceras na boca ou no revestimento do nariz, garganta ou área genital, que podem ser graves (reações cutâneas graves)
- inflamação da hipófise localizada na base do cérebro
- creatina fosfoquinase aumentada no sangue (demonstrado em análises), o que pode ser um sinal de inflamação dos músculos ou do coração
- alterações em qualquer área da pele e/ou da zona genital que estão associadas a secura, perda da espessura, comichão e dor (problemas de líquenes)
- inflamação do olho (uveíte)
- inflamação à volta dos tendões (tenossinovite)

Raros: podem afetar até 1 em 1000 pessoas
- inflamação do músculo cardíaco
- miastenia gravis, uma doença que pode causar fraqueza muscular
- linfohistiocitose hemofagocítica, uma doença em que o sistema imunitário produz um número excessivo de células que combatem infeções chamadas histiócitos e linfócitos que podem causar vários sintomas
- inflamação da medula espinhal (mielite)
- fraqueza dos nervos e músculos faciais (paresia facial)
- doença celíaca (caracterizada por sintomas como dor de estômago, diarreia e inchaço após o consumo de alimentos que contêm glúten)

- um tipo de infeção pelo vírus do herpes (infeção por citomegalovírus)
- doença inflamatória que afeta principalmente a pele, os pulmões e os olhos (sarcoidose)
- destruição anormal de glóbulos vermelhos (anemia hemolítica autoimune)

Têm sido notificados outros efeitos indesejáveis com frequência desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):
- inflamação da bexiga. Os sinais e sintomas podem incluir micção frequente e/ou dolorosa, necessidade urgente de urinar, sangue na urina, dor ou pressão na parte inferior do abdómen
- falta ou redução das enzimas digestivas produzidas pelo pâncreas (insuficiência pancreática exócrina)

Tecentriq utilizado em combinação com medicamentos anticancerígenos

Os seguintes efeitos indesejáveis foram comunicados em ensaios clínicos quando Tecentriq é administrado em combinação com medicamentos anticancerígenos:

Muito frequentes: podem afetar mais de 1 em 10 pessoas
- baixo número de glóbulos vermelhos, o que pode causar cansaço e falta de ar
- baixa contagem de glóbulos brancos com e sem febre, o que pode aumentar o risco de infeção (neutropenia, leucopenia)
- baixa contagem de plaquetas, o que pode deixá-lo com maior tendência a desenvolver nódoas negras ou sangrar (trombocitopenia)
- prisão de ventre
- lesão do nervo resultando em possível dormência, dor e/ou perda da função motora (neuropatia periférica)
- glândula tiroide com funcionamento diminuído (hipotiroidismo)
- perda de apetite
- falta de ar
- diarreia
- náuseas
- comichão na pele
- erupção cutânea
- dor nas articulações
- sentir-se muito cansado (fadiga)
- febre
- dor de cabeça
- tosse
- dor nos músculos e nos ossos
- vómitos
- dor nas costas
- falta de energia
- infeção dos pulmões
- constipação comum (nasofaringite)
- perda de cabelo
- tensão arterial alta (hipertensão)
- inchaço dos braços ou pernas

Frequentes: podem afetar até 1 em 10 pessoas
- exames de sangue mostrando baixos níveis de potássio (hipocalemia) ou sódio (hiponatremia)
- inflamação da boca ou lábios
- rouquidão (disfonia)

- baixos níveis de magnésio (hipomagnesemia), o que pode causar fraqueza e cãibras musculares, dormência e dor nos braços e pernas
- proteína na urina (proteinuria)
- inflamação dos intestinos
- desmaios
- elevação das enzimas hepáticas (demonstrada em análises), o que pode ser um sinal de inflamação do fígado
- alteração do paladar (disgeusia)
- diminuição do número de linfócitos (um tipo de glóbulos brancos), o que está associado a um aumento do risco de infeção
- alteração dos exames aos rins (possível lesão renal)
- glândula tiroide hiperativa (hipertiroidismo)
- tonturas
- reações relacionadas com a perfusão do medicamento (reação relacionada com a perfusão, hipersensibilidade, síndrome de libertação de citocinas ou anafilaxia)
- infeção grave no sangue (sépsis)
- inflamação das articulações (artrite)
- análises ao sangue que demonstram níveis elevados de gama-glutamiltransferase
- análises ao sangue que demonstram níveis baixos de albumina (hipoalbuminemia), fosfato (hipofosfatemia) ou cálcio (hipocalcemia)

Pouco frequentes: podem afetar até 1 em 100 pessoas
- manchas vermelhas, secas e descamativas de pele espessa (psoríase)
- comichão, bolhas na pele, descamação ou feridas, e/ou úlceras na boca ou no revestimento do nariz, garganta ou área genital, que podem ser graves (reações cutâneas graves)
- inflamação da membrana que reveste o coração com acumulação de fluido (em alguns casos) (afeções pericárdicas)
- inflamação da hipófise localizada na base do cérebro
- inflamação à volta dos tendões (tenossinovite)

Raros: podem afetar até 1 em 1000 pessoas
- linfohistiocitose hemofagocítica, uma doença em que o sistema imunitário produz um número excessivo de células que combatem infeções chamadas histiócitos e linfócitos que podem causar vários sintomas
- fraqueza dos nervos e músculos faciais (paresia facial)
- doença celíaca (caracterizada por sintomas como dor de estômago, diarreia e inchaço após o consumo de alimentos que contêm glúten)
- alterações em qualquer área da pele e/ou da zona genital que estão associadas a secura, diminuição da espessura, comichão e dor (problemas de líquenes)
- inflamação do olho (uveíte)
- um tipo de infeção pelo vírus do herpes (infeção por citomegalovírus)
- destruição anormal de glóbulos vermelhos (anemia hemolítica autoimune)

Têm sido notificados outros efeitos indesejáveis com frequência desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):
- falta ou redução das enzimas digestivas produzidas pelo pâncreas (insuficiência pancreática exócrina)

Se tiver algum dos efeitos indesejáveis acima ou se estes se agravarem, informe o seu médico imediatamente.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente (ver detalhes a seguir). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

Sítio da internet: http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram (preferencialmente)
ou através dos seguintes contactos:
Direção de Gestão do Risco de Medicamentos
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53
1749-004 Lisboa
Tel: +351 21 798 73 73
Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)
E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

5. Como conservar Tecentriq

Tecentriq será armazenado por profissionais de saúde no hospital ou clínica. As condições de acondicionamento são as seguintes:

- Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo e embalagem exterior, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- Conservar no frigorífico (2ºC - 8ºC). Não congelar.
- Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.
- A solução diluída não deve ser conservada por mais de 24 horas entre 2 °C a 8 °C ou 8 horas à temperatura ambiente (≤ 25 °C), a menos que a diluição tenha sido realizada em condições assépticas controladas e validadas.
- Não utilize este medicamento se estiver turvo, descolorado ou contiver partículas.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Tecentriq

- A substância ativa é atezolizumab. Cada ml contém 60 mg de atezolizumab.
  Cada frasco para injetáveis de 14 ml contém 840 mg de atezolizumab.
  Cada frasco para injetáveis de 20 ml contém 1200 mg de atezolizumab.
- Após diluição, a concentração final da solução diluída deve ser entre 3,2 e 16,8 mg/ml.
- Os outros componentes são histidina, ácido acético glacial, sacarose, polissorbato 20 (E 432) (ver secção 2 “Tecentriq contém polissorbato”) e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Tecentriq e conteúdo da embalagem

Tecentriq é um concentrado para solução para perfusão. É um líquido límpido, incolor a ligeiramente amarelado.

Tecentriq está disponível em embalagens contendo 1 frasco para injetáveis de vidro.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639
Grenzach-Wyhlen
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

Este folheto foi revisto pela última vez em junho de 2026.

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: https://www.ema.europa.eu/

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Instruções para diluição

Para a dose recomendada de 840 mg: devem ser retirados catorze ml de concentrado de Tecentriq do frasco para injetáveis e diluídos num saco para perfusão de cloreto de polivinilo (PVC), poliolefina (PO), polietileno (PE) ou polipropileno (PP) contendo solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9 %).

Para a dose recomendada de 1200 mg: devem ser retirados vinte ml de concentrado de Tecentriq do frasco para injetáveis e diluídos num saco para perfusão de cloreto de polivinilo (PVC), poliolefina (PO), polietileno (PE), ou polipropileno (PP) contendo solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9 %).

Para a dose recomendada de 1680 mg: devem ser retirados vinte e oito ml de concentrado de Tecentriq de dois frascos para injetáveis de Tecentriq 840 mg e diluídos num saco para perfusão de cloreto de polivinilo (PVC), poliolefina (PO), polietileno (PE) ou polipropileno (PP) contendo solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9 %).

Após diluição, a concentração final da solução diluída deve ser entre 3,2 e 16,8 mg/ml.
O saco de perfusão deve ser invertido suavemente para agitar a solução, de modo a evitar a formação de espuma. Uma vez que a solução para perfusão esteja preparada, deve ser administrada imediatamente.

Antes da administração, os medicamentos para administração parentérica devem ser inspecionados visualmente quanto à presença de partículas ou descoloração. Se se observarem partículas ou descoloração, a solução não deve ser utilizada.

Não foram observadas incompatibilidades entre Tecentriq e sacos para perfusão com superfícies de contacto com o produto de PVC, PO, PE ou PP. Além disso, não foram observadas incompatibilidades entre filtros em linha com membranas compostas por polietersulfona ou polissulfona, e sistemas de perfusão e outros auxiliares de perfusão compostos por PVC, PE, polibutadieno, ou polieteruretano. O uso de filtros em linha com membranas é opcional.

Solução diluída

Foi demonstrada estabilidade química e física após abertura durante até 24 horas a ≤ 30°C e até 30 dias a 2 °C a 8 °C a partir do momento de preparação.

Do ponto de vista microbiológico, a solução para perfusão preparada deve ser utilizada imediatamente. Se não for utilizada imediatamente, os tempos e condições de conservação após abertura anteriores à utilização são da responsabilidade do utilizador e geralmente não devem exceder 24 horas entre 2 °C a 8 °C ou 8 horas à temperatura ambiente (≤ 25°C), a menos que a diluição tenha sido realizada em condições assépticas controladas e validadas.

Modo de administração

Tecentriq destina-se à via intravenosa. As perfusões não devem ser administradas por injeção intravenosa rápida ou bólus.

A dose inicial de Tecentriq deve ser administrada durante 60 minutos. Se a primeira perfusão for bem tolerada, todas as perfusões subsequentes podem ser administradas durante 30 minutos.

Não coadministrar outros medicamentos através da mesma linha de perfusão.

Eliminação

Deve ser minimizada a libertação de Tecentriq no ambiente. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Tecentriq 1875 mg solução injetável
atezolizumab

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- É importante trazer consigo o Cartão do Doente durante o tratamento.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Tecentriq e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Tecentriq
3. Como é administrado Tecentriq
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Tecentriq
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Tecentriq e para que é utilizado

O que é Tecentriq

Tecentriq é um medicamento para o tratamento do cancro que contém a substância ativa atezolizumab.
- Pertence a um grupo de medicamentos denominados anticorpos monoclonais.
- Um anticorpo monoclonal é um tipo de proteína desenvolvida para reconhecer e se ligar a um alvo específico no organismo.
- Este anticorpo pode ajudar o seu sistema imunitário a combater o seu cancro.

Para que é utilizado Tecentriq

Tecentriq é utilizado em adultos para tratar:
- Um tipo de cancro da bexiga, chamado carcinoma urotelial
- Um tipo de cancro do pulmão, chamado cancro de pulmão de não-pequenas células
- Um tipo de cancro do pulmão, chamado cancro de pulmão de pequenas células
- Um tipo de cancro de mama, chamado cancro de mama triplo negativo
- Um tipo de cancro do fígado, chamado carcinoma hepatocelular

Os doentes podem ser tratados com Tecentriq quando o cancro alastrou para outras partes do corpo ou reapareceu após tratamento anterior.

Os doentes podem ser tratados com Tecentriq quando o cancro do pulmão não se alastrou para outras partes do corpo, e o tratamento será administrado após a cirurgia e a quimioterapia. Ao tratamento após a cirurgia, dá-se o nome de terapêutica adjuvante.

Tecentriq pode ser administrado em combinação com outros medicamentos anticancerígenos. É importante que também leia os folhetos informativos dos outros medicamentos anticancerígenos que lhe possam estar a ser administrados. Se tiver alguma questão sobre estes medicamentos, fale com o seu médico.

Como funciona Tecentriq

Tecentriq atua por ligação a uma proteína específica no seu organismo denominada ligando de morte celular programada-1 (PD-L1). Esta proteína suprime o sistema imunitário (defesa) do organismo, protegendo as células cancerígenas de serem atacadas pelas células imunitárias. Através da ligação à proteína, Tecentriq ajuda o seu sistema imunitário a combater o seu cancro.

2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Tecentriq

Não lhe deve ser administrado Tecentriq:

- se tem alergia ao atezolizumab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Se tiver dúvidas, fale com o seu médico ou enfermeiro antes de lhe ser administrado Tecentriq.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou enfermeiro antes de lhe ser administrado Tecentriq se:

- tem uma doença autoimune (uma situação em que o organismo ataca as suas próprias células)
- lhe foi dito que o seu cancro se alastrou ao seu cérebro
- tem qualquer história de inflamação nos seus pulmões (denominada pneumonite)
- tem ou teve uma infeção viral crónica do fígado, incluindo hepatite B (VHB) ou hepatite C (VHC)
- tem infeção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) ou síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA)
- tem uma doença cardiovascular (coração) significativa ou doenças do sangue ou danos nos órgãos devido ao fluxo sanguíneo inadequado
- tiver tido efeitos indesejáveis graves devido a tratamentos com anticorpos que ajudaram o seu sistema imunitário a combater o cancro
- lhe foram administrados medicamentos para estimular o seu sistema imunitário
- lhe foram administrados medicamentos para suprimir o seu sistema imunitário
- lhe foi administrada uma vacina viva atenuada
- lhe foram administrados medicamentos para tratar infeções (antibióticos) nas últimas duas semanas

Tecentriq atua no seu sistema imunitário. Pode provocar inflamação em algumas partes do seu corpo. O risco destes efeitos indesejáveis pode ser maior se já tiver uma doença autoimune (uma doença em que o organismo ataca as próprias células). Pode também ter exacerbações frequentes da sua doença autoimune, que, na maioria dos casos, são ligeiras.

Se alguma das situações acima se aplicar a si (ou não tiver a certeza), fale com o seu médico ou enfermeiro antes de lhe ser administrado Tecentriq.

Tecentriq pode causar alguns efeitos indesejáveis que tem de comunicar ao seu médico imediatamente. Estes podem desenvolver-se semanas ou meses após a última dose. Informe o seu médico imediatamente se tiver algum dos sintomas abaixo:

- inflamação dos pulmões (pneumonite): os sintomas podem incluir aparecimento ou agravamento de tosse, falta de ar, ou dor no peito
- inflamação do fígado (hepatite): os sintomas podem incluir amarelecimento da pele ou dos olhos, náuseas, vómitos, hemorragias ou aparecimento de nódoas negras, urina escura, e dor de estômago
- inflamação dos intestinos (colite): os sintomas podem incluir diarreia (fezes aquosas, soltas ou moles), sangue nas fezes, ou dor de estômago

- inflamação da tiroide, das glândulas suprarrenais, e da hipófise (hipotiroidismo, hipertiroidismo, insuficiência suprarrenal ou hipofisite): os sintomas podem incluir fadiga, perda de peso, aumento de peso, alterações de humor, perda de cabelo, prisão de ventre, tonturas, dor de cabeça, sede aumentada, aumento da vontade de urinar e alterações na visão
- diabetes tipo 1, incluindo um problema grave, às vezes potencialmente fatal devido a ácido no sangue produzido pela diabetes (cetoacidose diabética): os sintomas podem incluir sentir mais fome ou sede do que o habitual, necessidade de urinar com mais frequência, perda de peso, e sensação de cansaço ou dificuldade em pensar com clareza, hálito com cheiro doce ou frutado, um gosto doce ou metálico na boca ou um odor diferente na urina ou suor, náuseas ou vómitos, dor de estômago e respiração profunda ou rápida
- inflamação do cérebro (encefalite) ou inflamação da membrana que envolve o cérebro e a medula espinhal (meningite): os sintomas podem incluir rigidez do pescoço, dor de cabeça, febre, arrepios, vómitos, sensibilidade dos olhos à luz, confusão e sonolência
- inflamação ou perturbações dos nervos (neuropatia): os sintomas podem incluir fraqueza nos músculos dos braços e das pernas, ou nos músculos da face, visão dupla, dificuldades em falar e mastigar, dormência e formigueiro nas mãos e nos pés
- inflamação da medula espinhal (mielite): os sintomas podem incluir dor, sensações anormais como dormência, formigueiro, sensação de frio ou ardor, fraqueza nos braços ou nas pernas e problemas na bexiga e nos intestinos
- inflamação do pâncreas (pancreatite): os sintomas podem incluir dor abdominal, náuseas e vómitos
- inflamação do músculo cardíaco (miocardite): os sintomas podem incluir falta de ar, diminuição da tolerância ao exercício, sensação de cansaço, dor no peito, inchaço dos tornozelos ou pernas, batimento cardíaco irregular, e desmaios
- inflamação dos rins (nefrite): os sintomas podem incluir alterações no débito e na cor da urina, dor na pélvis e inchaço do corpo, podendo levar a insuficiência renal
- inflamação dos músculos (miosite): os sintomas podem incluir fraqueza muscular, fadiga após caminhar ou ficar em pé, tropeçar ou cair e dificuldade em engolir ou respirar
- reações graves relacionadas com a injeção, incluindo reações alérgicas graves (situações que ocorrem durante a injeção ou até um dia após a injeção): podem incluir febre, arrepios, falta de ar e ruborização
- reações cutâneas graves (SCARs), que podem incluir erupções cutâneas, comichão, bolhas na pele, descamação ou feridas, e/ou úlceras na boca ou no revestimento do nariz, garganta ou área genital
- inflamação da membrana que reveste o coração com acumulação de fluido (em alguns casos) (afeções pericárdicas): os sintomas são semelhantes aos da miocardite e podem incluir dor no peito (geralmente na parte da frente do peito, aguda, agravada pela respiração profunda e que, se houver inflamação da membrana, melhora quando se senta e se inclina para a frente), tosse, batimentos cardíacos irregulares, inchaço dos tornozelos, pernas ou abdómen, falta de ar, fadiga e desmaios
- uma doença em que o sistema imunitário produz um número excessivo das células que combatem infeções chamadas histiócitos e linfócitos que podem causar vários sintomas (linfohistiocitose hemofagocítica): os sintomas podem incluir aumento do fígado e/ou baço, erupção na pele, aumento dos gânglios linfáticos, problemas respiratórios, fácil formação de nódoas negras, anomalias nos rins e problemas cardíacos
- inflamação da camada média do olho (uveíte): os sintomas podem incluir olho vermelho doloroso, alterações na visão ou sensibilidade à luz
- destruição anormal de glóbulos vermelhos (anemia hemolítica autoimune): os sinais e sintomas podem incluir pele pálida, cansaço, falta de ar, urina escura

Se tiver algum dos sintomas acima, informe o seu médico imediatamente. É especialmente importante informar o seu médico imediatamente se tiver uma combinação de sintomas das diferentes condições referidas acima, por exemplo, se tiver sintomas que afetem o seu coração, os seus músculos e a sua visão ao mesmo tempo.

Não tente tratar-se com outros medicamentos. O seu médico poderá:
- Dar-lhe outros medicamentos para prevenir complicações e diminuir os sintomas.
- Atrasar a administração da sua dose seguinte de Tecentriq.
- Parar o seu tratamento com Tecentriq.

Análises e avaliações

Antes do seu tratamento, o seu médico irá avaliar o seu estado de saúde geral. Também terá de realizar análises ao sangue durante o seu tratamento.

Crianças e adolescentes

Este medicamento não deve ser administrado a crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade. Isto porque a segurança e eficácia de Tecentriq não foram estabelecidas neste grupo etário.

Outros medicamentos e Tecentriq

Informe o seu médico ou enfermeiro se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Isto inclui medicamentos obtidos sem receita médica e medicamentos à base de plantas.

Gravidez e contraceção

- Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.
- Não lhe será administrado Tecentriq se estiver grávida, a não ser que o seu médico o considere necessário. Isto porque os efeitos de Tecentriq na mulher grávida não são conhecidos - é possível que possa prejudicar o seu feto.
- Se puder ficar grávida, tem de utilizar métodos contracetivos eficazes:
  - enquanto está a ser tratada com Tecentriq e
  - durante 5 meses após a última dose.
- Se engravidar enquanto está a ser tratada com Tecentriq informe o seu médico.

Amamentação

Não se sabe se Tecentriq passa para o leite materno. Fale com o seu médico para saber se deve interromper a amamentação ou se deve parar o tratamento com Tecentriq.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Os efeitos de Tecentriq sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Caso se sinta cansado, não conduza ou utilize máquinas até se sentir melhor.

Tecentriq contém polissorbato (E 432)

Este medicamento contém 9 mg de polissorbato 20 em cada dose de 15 ml, que é equivalente a 0,6 mg/ml. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas. Informe o seu médico se tem alguma alergia.

Cartão do Doente

Informações importantes deste folheto informativo podem ser encontradas no Cartão do Doente que o seu médico lhe deu. É importante que guarde este Cartão do Doente e o mostre ao seu parceiro ou cuidadores.

3. Como é administrado Tecentriq

Tecentriq ser-lhe-á administrado por um médico com experiência no tratamento do cancro.

Existem dois tipos (formulações) diferentes de Tecentriq:
- um é administrado na forma de uma perfusão numa veia (perfusão intravenosa)
- outro é administrado na forma de uma injeção sob a pele (injeção subcutânea).

O seu médico poderá considerar mudar o seu tratamento com Tecentriq subcutâneo para tratamento com Tecentriq intravenoso (e vice-versa), se o considerar apropriado para si.

Que quantidade de Tecentriq subcutâneo é administrada

A dose recomendada de Tecentriq solução injetável é de 1875 mg a cada três semanas.

Como é administrado Tecentriq subcutâneo

Tecentriq é administrado na forma de uma injeção sob a sua pele (injeção subcutânea).
- As injeções serão administradas na coxa durante cerca de 7 minutos
- O local de injeção será alternado entre a coxa esquerda e a coxa direita
- O seu médico ou enfermeiro irá assegurar-se de que cada injeção é administrada num local novo (a, pelo menos, 2,5 cm de distância de qualquer local de injeção anterior), e onde a pele não esteja vermelha, com nódoas negras, dorida ou dura
- Devem utilizar-se locais de injeção diferentes para outros medicamentos

Qual a duração do tratamento

O seu médico continuará a administrar-lhe Tecentriq até que deixe de beneficiar dele. Contudo, pode ser interrompido se os efeitos indesejáveis se tornarem difíceis de controlar.

Se falhar uma dose de Tecentriq

Caso tenha perdido uma consulta, marque outra o mais rapidamente possível. Para o tratamento ser completamente efetivo, é muito importante que lhe continuem a administrar as injeções.

Se parar de utilizar Tecentriq

Não interrompa o tratamento com Tecentriq a não ser que o tenha discutido com o médico. Isto porque a interrupção do tratamento pode parar o efeito do medicamento.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Informe o seu médico imediatamente se tiver algum dos efeitos indesejáveis abaixo ou se estes se agravarem. Estes podem desenvolver-se semanas ou meses após a última dose. Não tente tratar-se com outros medicamentos.

Tecentriq utilizado isoladamente

Os seguintes efeitos indesejáveis foram notificados em ensaios clínicos com Tecentriq utilizado isoladamente:

Muito frequentes: podem afetar mais de 1 em 10 pessoas
- febre
- náuseas
- vómitos
- sentir-se muito cansado e sem energia (fadiga)
- falta de energia
- comichão na pele
- diarreia
- dor nas articulações
- erupção cutânea
- diminuição do apetite
- falta de ar
- infeção do trato urinário
- dor de costas
- tosse
- dor de cabeça
- baixo número de glóbulos vermelhos, o que pode causar cansaço e falta de ar

Frequentes: podem afetar até 1 em 10 pessoas
- inflamação dos pulmões (pneumonite)
- níveis de oxigénio reduzidos que podem causar falta de ar em consequência de uma inflamação dos pulmões (hipoxia)
- dor de estômago
- dor nos músculos e nos ossos
- inflamação do fígado
- elevação das enzimas hepáticas (demonstrada em análises), o que pode ser um sinal de inflamação do fígado
- dificuldade de deglutição
- análises ao sangue que demonstram níveis baixos de potássio (hipocaliemia) ou sódio (hiponatremia)
- tensão arterial baixa (hipotensão)
- função diminuída da glândula tiroide (hipotiroidismo)
- reações relacionadas com a perfusão do medicamento (reação relacionada com a perfusão, hipersensibilidade, síndrome de libertação de citocinas ou anafilaxia)
- estado gripal
- arrepios

- inflamação dos intestinos
- diminuição do número de plaquetas, que pode levar ao aparecimento de nódoas negras ou sangramentos mais frequentes (trombocitopenia)
- níveis elevados de açúcar no sangue
- constipação comum (nasofaringite)
- dor na boca e na garganta, ou boca seca
- pele seca
- testes renais alterados (possível lesão renal)
- funcionamento excessivo da glândula tiroide (hipertiroidismo)
- inflamação da membrana que reveste o coração com acumulação de fluido (em alguns casos) (afeções pericárdicas)
- reação local no local da injeção
- lesões nervosas que resultam em possível dormência, dor e/ou perda da função motora (neuropatia periférica)
- inflamação das articulações (artrite)
- baixa contagem de glóbulos brancos, com e sem febre, o que pode aumentar o risco de infeção (neutropenia)
- análises ao sangue que demonstram níveis elevados de gama-glutamiltransferase
- análises ao sangue que demonstram níveis baixos de albumina (hipoalbuminemia), fosfato (hipofosfatemia) ou cálcio (hipocalcemia)

Pouco frequentes: podem afetar até 1 em 100 pessoas
- inflamação do pâncreas
- dormência ou paralisia, que podem ser sinais de síndrome de Guillain-Barré
- inflamação da membrana que envolve o cérebro e a medula espinhal
- níveis reduzidos das hormonas suprarrenais
- diabetes tipo 1 (incluindo cetoacidose diabética)
- inflamação dos músculos (miosite)
- manchas vermelhas, secas e descamativas de pele espessa (psoríase)
- inflamação dos rins
- comichão, bolhas na pele, descamação ou feridas, e/ou úlceras na boca ou no revestimento do nariz, garganta ou área genital, que podem ser graves (reações cutâneas graves)
- inflamação da hipófise localizada na base do cérebro
- creatina fosfoquinase aumentada no sangue (demonstrado em análises), o que pode ser um sinal de inflamação dos músculos ou do coração
- alterações em qualquer área da pele e/ou da zona genital que estão associadas a secura, diminuição da espessura, comichão e dor (problemas de líquenes)
- inflamação do olho (uveíte)
- inflamação à volta dos tendões (tenossinovite)

Raros: podem afetar até 1 em 1000 pessoas
- inflamação do músculo cardíaco
- miastenia gravis, uma doença que pode causar fraqueza muscular
- linfohistiocitose hemofagocítica, uma doença em que o sistema imunitário produz um número excessivo de células que combatem infeções chamadas histiócitos e linfócitos que podem causar vários sintomas
- inflamação da medula espinhal (mielite)
- fraqueza dos nervos e músculos faciais (paresia facial)
- doença celíaca (caracterizada por sintomas como dor de estômago, diarreia e inchaço após o consumo de alimentos que contêm glúten)
- um tipo de infeção pelo vírus do herpes (infeção por citomegalovírus)
- doença inflamatória que afeta principalmente a pele, os pulmões e os olhos (sarcoidose)
- destruição anormal de glóbulos vermelhos (anemia hemolítica autoimune)

Têm sido notificados outros efeitos indesejáveis com frequência desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):

- inflamação da bexiga. Os sinais e sintomas podem incluir micção frequente e/ou dolorosa, necessidade urgente de urinar, sangue na urina, dor ou pressão na parte inferior do abdómen
- falta ou redução das enzimas digestivas produzidas pelo pâncreas (insuficiência pancreática exócrina)

Tecentriq utilizado em combinação com medicamentos anticancerígenos

Os seguintes efeitos indesejáveis foram comunicados em ensaios clínicos quando Tecentriq é administrado em combinação com medicamentos anticancerígenos:

Muito frequentes: podem afetar mais de 1 em 10 pessoas

- baixo número de glóbulos vermelhos, o que pode causar cansaço e falta de ar
- baixa contagem de glóbulos brancos com e sem febre, o que pode aumentar o risco de infeção (neutropenia, leucopenia)
- baixa contagem de plaquetas, o que pode deixá-lo com maior tendência a desenvolver nódoas negras ou sangrar (trombocitopenia)
- prisão de ventre
- lesão do nervo resultando em possível dormência, dor e/ou perda da função motora (neuropatia periférica)
- glândula tiroide com funcionamento diminuído (hipotiroidismo)
- perda de apetite
- falta de ar
- diarreia
- náuseas
- comichão na pele
- erupção cutânea
- dor nas articulações
- sentir-se muito cansado (fadiga)
- febre
- dor de cabeça
- tosse
- dor nos músculos e nos ossos
- vómitos
- dor nas costas
- falta de energia
- infeção dos pulmões
- constipação comum (nasofaringite)
- perda de cabelo
- tensão arterial alta (hipertensão)
- inchaço dos braços ou pernas

Frequentes: podem afetar até 1 em 10 pessoas

- exames de sangue mostrando baixos níveis de potássio (hipocalemia) ou sódio (hiponatremia)
- inflamação da boca ou lábios
- rouquidão (disfonia)
- baixos níveis de magnésio (hipomagnesemia), o que pode causar fraqueza e cãibras musculares, dormência e dor nos braços e pernas
- proteína na urina (proteinuria)
- inflamação dos intestinos
- desmaios

- elevação das enzimas hepáticas (demonstrada em análises), o que pode ser um sinal de inflamação do fígado
- alteração do paladar (disgeusia)
- diminuição do número de linfócitos (um tipo de glóbulos brancos), o que está associado a um aumento do risco de infeção
- alteração dos exames aos rins (possível lesão renal)
- glândula tiroide hiperativa (hipertiroidismo)
- tonturas
- reações relacionadas com a perfusão do medicamento (reação relacionada com a perfusão, hipersensibilidade, síndrome de libertação de citocinas ou anafilaxia)
- infeção grave no sangue (sépsis)
- inflamação das articulações (artrite)
- análises ao sangue que demonstram níveis elevados de gama-glutamiltransferase
- análises ao sangue que demonstram níveis baixos de albumina (hipoalbuminemia), fosfato (hipofosfatemia) ou cálcio (hipocalcemia)

Pouco frequentes: podem afetar até 1 em 100 pessoas
- manchas vermelhas, secas e descamativas de pele espessa (psoríase)
- comichão, bolhas na pele, descamação ou feridas, e/ou úlceras na boca ou no revestimento do nariz, garganta ou área genital, que podem ser graves (reações cutâneas graves)
- inflamação da membrana que reveste o coração com acumulação de fluido (em alguns casos) (afeções pericárdicas)
- inflamação da hipófise localizada na base do cérebro
- inflamação à volta dos tendões (tenossinovite)

Raros: podem afetar até 1 em 1000 pessoas
- linfohistiocitose hemofagocítica, uma doença em que o sistema imunitário produz um número excessivo de células que combatem infeções chamadas histiócitos e linfócitos que podem causar vários sintomas
- fraqueza dos nervos e músculos faciais (paresia facial)
- doença celíaca (caracterizada por sintomas como dor de estômago, diarreia e inchaço após o consumo de alimentos que contêm glúten)
- alterações em qualquer área da pele e/ou da zona genital que estão associadas a secura, diminuição da espessura, comichão e dor (problemas de líquenes)
- inflamação do olho (uveíte)
- um tipo de infeção pelo vírus do herpes (infeção por citomegalovírus)
- destruição anormal de glóbulos vermelhos (anemia hemolítica autoimune)

Têm sido notificados outros efeitos indesejáveis com frequência desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):
- falta ou redução das enzimas digestivas produzidas pelo pâncreas (insuficiência pancreática exócrina)

Se tiver algum dos efeitos indesejáveis acima ou se estes se agravarem, informe o seu médico imediatamente.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente (ver detalhes a seguir). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

Sítio da internet: http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram (preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:
Direção de Gestão do Risco de Medicamentos
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53
1749-004 Lisboa
Tel: +351 21 798 73 73
Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)
E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

5. Como conservar Tecentriq

Tecentriq será armazenado por profissionais de saúde no hospital ou clínica. As condições de acondicionamento são as seguintes:

- Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo e embalagem exterior, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- Conservar no frigorífico (2ºC - 8ºC). Não congelar.
- Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.
- Não utilize este medicamento se estiver turvo, descolorado ou contiver partículas.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Tecentriq

- A substância ativa é atezolizumab. Cada ml contém 125 mg de atezolizumab.
  Um frasco para injetáveis de 15 ml de solução contém 1875 mg de atezolizumab.
- Os outros componentes são histidina, metionina, ácido acético, sacarose, polissorbato 20 (E 432) (ver secção 2 “Tecentriq contém polissorbato”), hialuronidase humana recombinante (rHuPH20) e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Tecentriq e conteúdo da embalagem

Tecentriq é uma solução injetável. É um líquido límpido, incolor a ligeiramente amarelado.

Tecentriq está disponível em embalagens contendo 1 frasco para injetáveis de vidro.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado
Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemanha

Fabricante
Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639
Grenzach-Wyhlen
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

Este folheto foi revisto pela última vez em junho de 2026.

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: https://www.ema.europa.eu/

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Para prevenir erros de medicação, é importante verificar os rótulos do frasco para injetáveis para garantir que está a ser administrada ao doente a formulação adequada (formulação intravenosa ou subcutânea), conforme prescrita.

A solução injetável de Tecentriq deve ser visualmente inspecionada para garantir que não existem partículas em suspensão ou descoloração antes da administração.

A solução injetável de Tecentriq é uma solução pronta a usar que NÃO deve ser diluída ou misturada com outros medicamentos.

Tecentriq solução injetável destina-se apenas a uma única utilização e deve ser preparada por um profissional de saúde.

Não se observaram incompatibilidades entre a solução injetável de Tecentriq e polipropileno (PP), policarbonato (PC), aço inoxidável (SS), cloreto de polivinilo (PVC) e poliuretanos (PU).

Preparação da seringa

Do ponto de vista microbiológico, Tecentriq solução injetável deve ser utilizado imediatamente após ser transferido do frasco para injetáveis para a seringa, dado que o medicamento não contém quaisquer agentes conservantes antimicrobianos ou bacteriostáticos.

- Retirar o frasco para injetáveis do frigorífico e deixar a solução atingir a temperatura ambiente.
- Retirar a totalidade do conteúdo de Tecentriq solução injetável do frasco para injetáveis com uma seringa e agulha de transferência estéreis (calibre recomendado 18G).
- Retirar a agulha de transferência e acoplar um sistema de perfusão subcutâneo (por ex., em borboleta) contendo uma agulha de aço inoxidável com calibre entre 23 e 25G para injeção. Utilizar um sistema de perfusão subcutâneo com um volume residual retido NÃO superior a 0,5 ml para a administração.
- Preparar a linha de perfusão subcutânea com a solução do medicamento para eliminar o ar na linha de perfusão e parar antes de o líquido atingir a agulha.
- Garantir que a seringa contém exatamente 15 ml de solução após a preparação, expelindo qualquer volume em excesso da seringa.
- Administrar imediatamente para evitar o entupimento da agulha. NÃO conservar a seringa preparada acoplada ao sistema de perfusão subcutâneo já preparado.

Se a dose não for administrada imediatamente, consultar a secção “Conservação da seringa”, abaixo.

Conservação da seringa

- Se não for utilizada imediatamente, as condições e os tempos de conservação anteriores à utilização serão da responsabilidade do utilizador e normalmente não deverão ser superiores a 24 horas a 2 ºC a 8 ºC, exceto se a preparação tiver ocorrido sob condições assépticas controladas e validadas.
- Se a dose não for administrada de imediato, utilizar técnica asséptica para retirar a totalidade do conteúdo de Tecentriq solução injetável do frasco para injetáveis para a seringa para entrar em linha de conta com o volume da dose (15 ml) e o volume para a preparação do sistema de perfusão subcutâneo. Substituir a agulha de transferência por uma tampa de fecho de seringa. NÃO acoplar um sistema de perfusão subcutâneo para a conservação.
- A seringa preparada pode ser conservada durante até 30 dias a 2 ºC a 8 ºC e durante até 8 horas a ≤ 30 ºC, exposta a luz solar difusa, a partir do momento da preparação.

- Se a seringa for conservada no frigorífico, deixar a seringa atingir a temperatura ambiente antes da administração.

Modo de administração

A solução injetável de Tecentriq não se destina à administração intravenosa e tem de ser administrada apenas por injeção subcutânea.

Antes da administração, retirar a solução injetável de Tecentriq do frigorífico e deixar a solução atingir a temperatura ambiente. Para instruções acerca da utilização e manuseamento de Tecentriq solução injetável antes da administração, ver secção 6.6 do RCM.

Administrar 15 ml de Tecentriq solução injetável por via subcutânea na coxa durante cerca de 7 minutos. Recomenda-se a utilização de um sistema de perfusão subcutâneo (por ex., em borboleta). NÃO administrar ao doente o volume residual sobrante retido no tubo.

O local de injeção deve ser alternado apenas entre a coxa esquerda e a coxa direita. As novas injeções devem ser administradas a, pelo menos, 2,5 cm de distância do local anterior e nunca em zonas onde a pele se apresente vermelha, com equimose, com sensibilidade dolorosa ou endurecida. Durante o tratamento com a formulação subcutânea de Tecentriq, outros medicamentos de administração subcutânea devem ser injetados preferencialmente em locais diferentes.

Eliminação

Deve ser minimizada a libertação de Tecentriq no ambiente. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.