

Tecentriq[®]

(atezolizumabe)

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

**Solução para diluição para infusão
840 mg em 14 mL (60mg/mL)**

APRESENTAÇÕES

Solução para diluição para infusão.

Caixa com 1 frasco-ampola de dose única de 840 mg em 14 mL (60 mg/mL).

VIA INTRAVENOSA

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola de dose única com 14 mL contém:

Princípio ativo: atezolizumabe 840 mg (60 mg/ mL).

Excipientes: histidina, ácido acético, sacarose, polissorbato 20 e água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Câncer de mama triplo-negativo

Tecentriq® em combinação com nab-paclitaxel é indicado para o tratamento de pacientes adultos com câncer de mama triplo negativo localmente avançado irressecável ou metastático cujos tumores apresentam expressão de PD-L1 $\geq 1\%$ e que não tenham recebido quimioterapia prévia para doença metastática.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Para a descrição dos estudos clínicos de **Tecentriq®** administrado a cada 3 semanas em dose única de 1200 mg, veja a bula de **Tecentriq®** solução para diluição para infusão de 1200 mg.

Câncer de mama triplo negativo

IMpassion130 (WO29522): estudo clínico de fase III, randomizado, em pacientes com câncer de mama triplo negativo localmente avançado ou metastático não tratados previamente para doença metastática

O estudo clínico de fase III, duplo-cego, com dois braços de tratamento, multicêntrico, internacional, randomizado, controlado por placebo, IMpassion130, foi conduzido para avaliar a eficácia e segurança de atezolizumabe em combinação com nab-paclitaxel em pacientes com câncer de mama triplo negativo localmente avançado irressecável ou metastático, que não receberam quimioterapia prévia para a doença metastática. Os pacientes tinham que ser elegíveis para monoterapia com taxano (isto é, ausência de progressão clínica rápida, metástases viscerais com risco de morte ou necessidade de controle rápido dos sintomas e/ou da doença) e foram excluídos se tivessem recebido quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante prévia nos últimos 12 meses, histórico de doença autoimune, administração de vacina viva atenuada em até 4 semanas antes da randomização, administração de agentes imunoestimulantes sistêmicos em até 4 semanas ou medicações imunossupressoras sistêmicas em até 2 semanas antes da randomização ou metástases cerebrais que não haviam sido tratadas ou que fossem dependentes de corticosteroides. As avaliações tumorais foram realizadas a cada 8 semanas (± 1 semana) nos primeiros 12 meses após o Ciclo 1, dia 1 e a cada 12 semanas (± 1 semana) depois disso.

Um total de 902 pacientes foram recrutados e estratificados pela presença de metástases hepáticas, tratamento anterior com taxano e pela expressão de PD-L1 em células imunes infiltrantes de tumor (CI) (células imunes infiltrantes de tumor coradas para PD-L1 [CI] $<1\%$ da área tumoral *versus* $\geq 1\%$ da área tumoral) determinado por teste específico.

Os pacientes foram, então, randomizados para receber atezolizumabe 840 mg ou placebo por infusão intravenosa nos Dias 1 e 15 de cada ciclo de 28 dias mais nab-paclitaxel (100 mg/m²) administrado por infusão intravenosa nos Dias 1, 8 e 15 de cada ciclo de 28 dias. Os pacientes receberam tratamento até a progressão radiográfica da doença, de acordo com RECIST v1.1, ou até toxicidade inaceitável.

As características demográficas e basais da doença na população do estudo foram bem equilibradas entre os braços de tratamento. A maioria dos pacientes eram mulheres (99,6%); 67,5% eram brancos e 17,8% eram asiáticos. A idade mediana foi de 55 anos (variação: 20-86). A capacidade funcional segundo o ECOG basal foi 0 (58,4%) ou 1 (41,3%). Em geral, 41% dos pacientes recrutados apresentaram expressão de PD-L1 \geq 1%, 27% apresentaram metástases hepáticas e 7% metástases cerebrais no período basal. Aproximadamente metade dos pacientes havia recebido um taxano (51%) ou antraciclina (54%) no contexto (neo) adjuvante. Os dados demográficos e a doença tumoral basal dos pacientes com expressão de PD-L1 \geq 1% foram, em geral, representativos da população mais ampla do estudo.

Os desfechos de eficácia co-primários incluíram sobrevida livre de progressão (SLP) avaliada pelo investigador na população de pacientes ITT (população com intenção de tratar) e nos pacientes com expressão de PD-L1 \geq 1%, de acordo com RECIST v1.1, assim como sobrevida global (SG) na população ITT e nos pacientes com expressão de PD-L1 \geq 1%. Os desfechos secundários de eficácia incluíram a taxa de resposta objetiva (TRO) e a duração da resposta (DOR) de acordo com o RECIST v1.1. Os resultados de SLP, TRO e DOR do IMpassion130, para os pacientes com expressão de PD-L1 \geq 1% com acompanhamento mediano de sobrevida de 13 meses, são apresentados na tabela 1 com as curvas de Kaplan-Meier para SLP na figura 1. Pacientes com expressão de PD-L1 $<$ 1% não demonstraram melhora em SLP quando atezolizumabe foi adicionado ao nab-paclitaxel (HR de 0,94; IC 95%: 0,78; 1,13).

Uma análise de SG atualizada foi realizada com um acompanhamento de 18 meses, os resultados de SG são apresentados na tabela 1 e a curva de Kaplan-Meier na figura 2. Pacientes com expressão de PD-L1 $<$ 1% não demonstraram aumento de SG quando atezolizumabe foi adicionado ao nab-paclitaxel (HR de 0,97; IC 95%: 0,78; 1,20).

Tabela 1 – Resumo de eficácia em pacientes com expressão de PD-L1 \geq 1% (IMpassion130)

Principais desfechos de eficácia	atezolizumabe + nab-paclitaxel	placebo + nab-paclitaxel
<i>Desfechos primários de eficácia</i>	n=185	n=184
SLP avaliada pelo investigador (RECIST v1.1)		
Nº de eventos (%)	138 (74,6%)	157 (85,3%)
Duração mediana de SLP (meses)	7,5	5,0
IC de 95%	(6,7; 9,2)	(3,8; 5,6)
Razão de Risco Estratificado [‡] (*IC de 95%)	0,62 (0,49; 0,78)	
valor de p ¹	<0,0001	
SLP em 12 meses (%)	29,1%	16,4%
Sobrevida global (SG)		
Nº de mortes (%)	94 (50,8%)	110 (59,8%)
Tempo mediano para eventos (meses)	25,03	17,97
IC de 95%	(19,55; 30,65)	(13,63; 20,07)
Razão de Risco Estratificado [‡] (*IC de 95%)	0,71 (0,54; 0,93)	
valor de p ^{1,2}	0,0133	
<i>Desfechos secundários e exploratórios de eficácia</i>		
TRO avaliada pelo investigador (RECIST v1.1)	n=185	n=183
Nº de respondedores (%)	109 (58,9%)	78 (42,6%)
IC de 95%	(51,5; 66,1)	(35,4; 50,1)
Nº de resposta completa (%)	19 (10,3%)	2 (1,1%)
Nº de resposta parcial (%)	90 (48,6%)	76 (41,5%)
Nº de doença estável (%)	38 (20,5%)	49 (26,8%)
Duração da resposta (DOR) avaliada pelo investigador	n=109	n=78
Mediana (meses)	8,5	5,5
IC de 95%	(7,3; 9,7)	(3,7; 7,1)

¹ Com base no teste de *log-rank* estratificado

² Comparações da SG entre os braços de tratamento em pacientes com expressão de PD-L1 $\geq 1\%$ não foram formalmente testadas, conforme a análise hierárquica pré-especificada.

‡ Estratificado pela presença de metástases hepáticas e por tratamento prévio com taxano

SLP=Sobrevida livre de progressão; RECIST=Critérios de avaliação da resposta em tumores sólidos v1.1; IC=Intervalo de confiança; TRO=Taxa de resposta objetiva; DOR=Duração da resposta; SG=Sobrevida global, NE=Não estimável

Figura 1 – Gráfico de Kaplan-Meier para a sobrevida livre de progressão no IMpassion 130 em pacientes com expressão de PD-L1 $\geq 1\%$

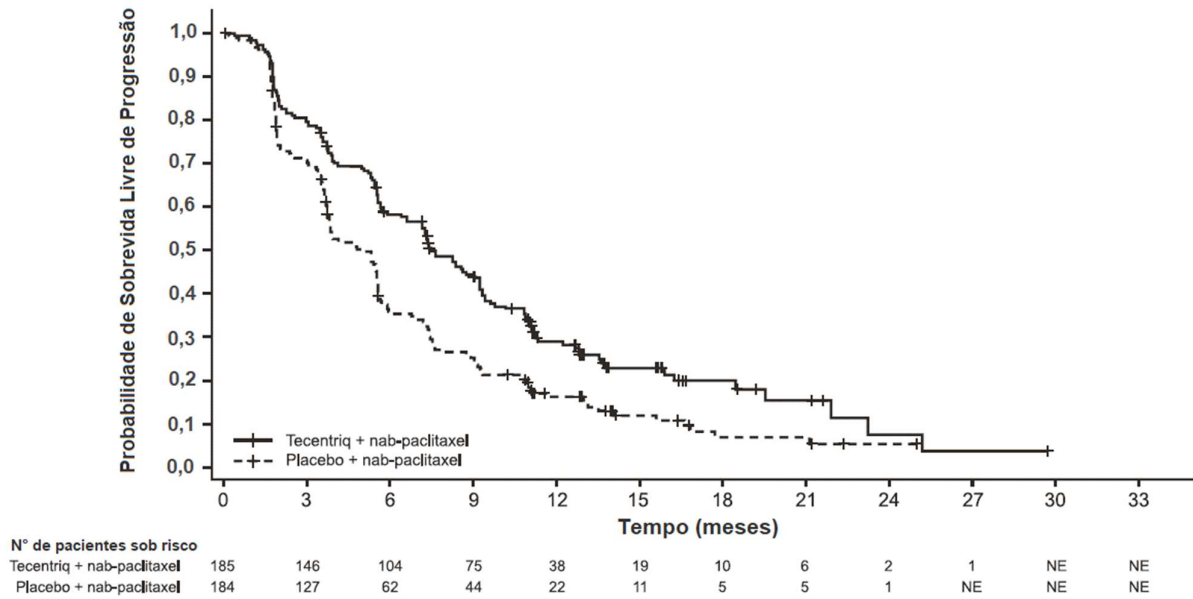
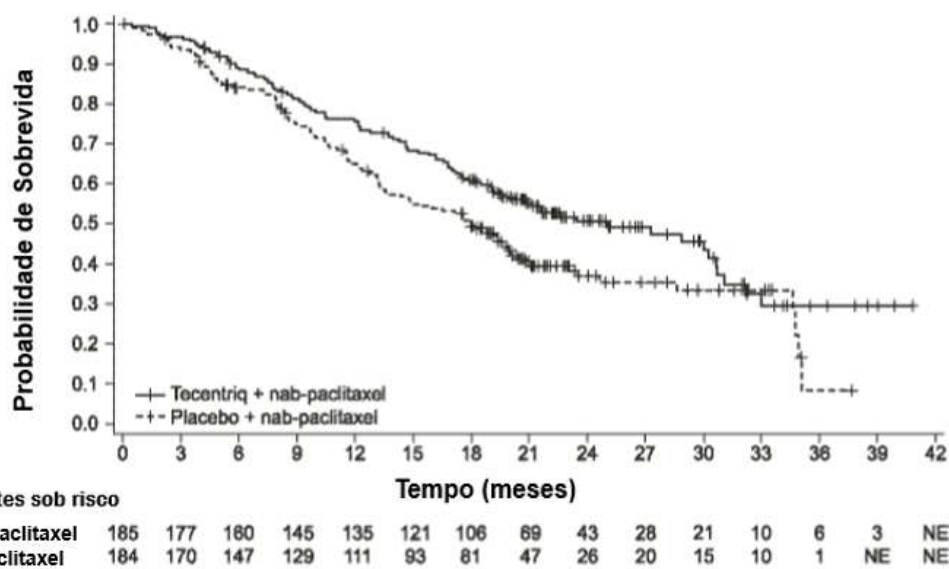


Figura 2 – Gráfico de Kaplan-Meier para a sobrevida global no IMpassion 130 em pacientes com expressão de PD-L1 $\geq 1\%$



Os desfechos reportados pelos pacientes avaliados pelo EORTC QLQ-C30 sugerem que os pacientes mantiveram seu estado de saúde global e a qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS), capacidades funcionais diárias em um período semelhante durante o tratamento. Não houve diferença no tempo para uma deterioração ≥ 10 pontos na QVRS (HR: 0,94; IC 95%: 0,69, 1,28), capacidade física (HR: 1,02; IC 95%: 0,76, 1,37) ou capacidade funcional (HR: 0,77, IC 95%: 0,57, 1,04) observados nos dois braços.

Eficácia em pacientes idosos

Não foram identificadas diferenças de eficácia em pacientes ≥ 65 anos de idade e mais jovens recebendo atezolizumabe em monoterapia. Dados para pacientes ≥ 75 anos de idade são muito limitados para tirar conclusões nessa população.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

O ligante de morte programada (PD-L1) pode se expressar em células tumorais e/ou células imunes que infiltram tumores e pode contribuir para a inibição de resposta imune antitumoral no microambiente tumoral. A ligação de PD-L1 aos receptores PD-1 e B7.1, encontrados nas células T e nas células apresentadoras de antígeno, suprime a atividade citotóxica das células T, a proliferação de células T e a produção de citocinas.

Atezolizumabe é um anticorpo monoclonal de imunoglobulina G1 (IgG1) humanizado com domínio Fc produzido através de engenharia genética que se liga diretamente ao PD-L1 e promove um bloqueio duplo dos receptores PD-1 e B7.1, gerando a inibição mediada pela via PD-L1/PD-1 da resposta imune, incluindo reativação de resposta imune antitumoral sem induzir citotoxicidade celular dependente de anticorpo. Atezolizumabe mantém a interação PD-L2/PD-1 intacta, permitindo que os sinais inibitórios mediados por PD-L2/PD-1 permaneçam.

Propriedades farmacocinéticas

A exposição a atezolizumabe aumentou proporcionalmente à dose no intervalo de doses de 1 mg/kg a 20 mg/kg, incluindo a dose fixa de 1200 mg, administrada a cada 3 semanas. Uma análise populacional que incluiu 472 pacientes descreveu a farmacocinética de atezolizumabe para o intervalo de dose: 1 a 20 mg/kg com um modelo de distribuição bicompartimental linear com eliminação de primeira ordem. As propriedades farmacocinéticas de atezolizumabe 840 mg administrado a cada 2 semanas e de 1200 mg administrado a cada 3 semanas são comparáveis. Uma análise farmacocinética populacional sugere que o estado de equilíbrio dinâmico é obtido após 6 a 9 semanas após as múltiplas doses. A razão do acúmulo sistêmico máximo entre os regimes de dose é 3.3.

Absorção

Atezolizumabe é administrado em infusão intravenosa. Não foram realizados estudos com outras vias de administração.

Distribuição

Uma análise de farmacocinética populacional indica que o volume de distribuição no compartimento central (V1) é de 3,28 L e que o volume em estado de equilíbrio é de 6,91 L em um paciente típico.

Metabolismo

O metabolismo de atezolizumabe não foi estudado diretamente. Os anticorpos são eliminados principalmente por catabolismo.

Eliminação

Uma análise de farmacocinética populacional indica que a depuração (*clearance*) de atezolizumabe é de 0,200 L/dia e que a meia-vida de eliminação terminal típica ($t_{1/2}$) é de 27 dias.

Populações especiais

Com base em análises de exposição-resposta e farmacocinética populacional, a idade (21 – 89 anos), região, etnia, insuficiência renal, insuficiência hepática leve, nível de expressão de PD-L1 ou escala de performance *status* de desempenho ECOG não apresentaram nenhum efeito na farmacocinética de atezolizumabe. Peso corpóreo, sexo, níveis de albumina e carga tumoral apresentaram efeito na farmacocinética de atezolizumabe estatisticamente significante, mas não clinicamente relevante. A incidência de anticorpo antiterapêutico (ADA) emergentes ao tratamento entre pacientes tratados com atezo +nP (atezolizumabe+nab-paclitaxel) correspondeu a 13,1% e 11,8% nas populações ITT e positiva para PD-L1, respectivamente. A positividade para ADA não teve um efeito clinicamente relevante sobre a farmacocinética (PK), embora a C_{\min} no estado de equilíbrio, em média, fosse aproximadamente 25% menor em pacientes positivos para ADA *versus* pacientes negativos para ADA. Independentemente do estado de ADA, a C_{\min} média no estado de equilíbrio permaneceu 31–42 vezes acima da concentração sérica pretendida de 6 mg/mL. Não é possível fazer uma declaração definitiva em relação ao impacto de ADA sobre a eficácia. O perfil de segurança geral foi equivalente entre pacientes positivos para ADA e negativos para ADA, com base na incidência de todos os eventos adversos (EAs) e eventos adversos de interesse especial (EAIEs) (52,6% *versus* 58,6%, respectivamente).

Idosos

Não foram conduzidos estudos com atezolizumabe dedicados a pacientes idosos. O efeito da idade na farmacocinética de atezolizumabe foi avaliado na análise de farmacocinética populacional. A idade não foi identificada como uma covariável significativa que influencie a farmacocinética de atezolizumabe com base em pacientes com idades que variam de 21 a 89 anos ($n = 472$) e mediana de 62 anos. Nenhuma diferença clinicamente importante foi observada na farmacocinética de atezolizumabe entre pacientes < 65 anos ($n = 274$), pacientes entre 65 – 75 anos ($n = 152$) e pacientes > 75 anos ($n = 46$) (vide item “Posologia e Modo de Usar – Populações especiais”).

População pediátrica

Não foram conduzidos estudos para investigar a farmacocinética de atezolizumabe em crianças ou adolescentes.

Insuficiência renal

Não foram conduzidos estudos de atezolizumabe dedicados a pacientes com insuficiência renal. Na análise de farmacocinética populacional, não foram encontradas diferenças clinicamente importantes na depuração (*clearance*) de atezolizumabe em pacientes com insuficiência renal leve (taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) de 60 a 89 mL/min/1,73 m²; $n = 208$) ou moderada (TFGe 30 a 59 mL/min/1,73 m²; $n = 116$) comparados a pacientes com função

renal normal (TFGe maior ou igual a 90 mL/min/1,73 m²; n = 140). Apenas poucos pacientes apresentaram insuficiência renal severa (TFGe 15 a 29 mL/min/1,73 m²; n = 8) (vide item “Posologia e Modo de Usar – Populações especiais”). O efeito da insuficiência renal grave na farmacocinética de atezolizumabe é desconhecido.

Insuficiência hepática

Não foram conduzidos estudos de atezolizumabe dedicados a pacientes com insuficiência hepática. Na análise de farmacocinética populacional, não houve diferenças clinicamente importantes na depuração (*clearance*) de atezolizumabe entre pacientes com insuficiência hepática leve (bilirrubina ≤ LSN (limite superior da normalidade) e AST (aspartato aminotransferase) > LSN ou bilirrubina > 1,0 x a 1,5 x LSN e qualquer AST, n = 71) e função hepática normal (bilirrubina e AST ≤ LSN, n = 401). Não há dados disponíveis em pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave. A insuficiência hepática foi definida pelos critérios do *National Cancer Institute* (NCI) para disfunção hepática (vide item “Posologia e Modo de Usar – Populações especiais”). O efeito da insuficiência hepática moderada ou grave (bilirrubina > 1,5 a 3 x LSN e qualquer AST ou bilirrubina > 3 x LSN e qualquer AST) na farmacocinética de atezolizumabe é desconhecido.

Dados de segurança pré-clínica

Carcinogenicidade

Não foram conduzidos estudos de carcinogenicidade para estabelecer o potencial carcinogênico de atezolizumabe.

Mutagenicidade

Não foram conduzidos estudos de mutagenicidade para estabelecer o potencial mutagênico de atezolizumabe. No entanto, não é esperado que anticorpos monoclonais alterem DNA ou cromossomos.

Fertilidade

Não foram conduzidos estudos de fertilidade com atezolizumabe; no entanto, a avaliação dos órgãos reprodutores de macacos *cynomolgus* machos e fêmeas foi incluída no estudo de toxicidade crônica. A administração semanal de atezolizumabe a macacas com área sobre a curva (ASC) estimada de, aproximadamente, 6 vezes a ASC de pacientes, recebendo a dose recomendada ocasionou um padrão irregular de ciclos menstruais e ausência de corpos lúteos recém-formados nos ovários, o qual foi reversível. Não houve nenhum efeito sobre os órgãos reprodutores dos machos.

Teratogenicidade

Não foram conduzidos estudos de teratogenicidade ou de reprodução em animais com atezolizumabe. Estudos em animais demonstraram que a inibição da via PD-L1/PD-1 pode levar à rejeição imunorrelacionada do feto em desenvolvimento e resultar em morte fetal. A administração de atezolizumabe pode causar dano fetal, incluindo letalidade embriofetal.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Tecentriq[®] é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade a atezolizumabe ou quaisquer dos excipientes.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Para aumentar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome comercial e o número de lote do produto administrado devem ser claramente registrados no prontuário médico do paciente.

A maioria das reações adversas imunorrelacionadas que ocorreram durante o tratamento com atezolizumabe foram reversíveis com a interrupção de atezolizumabe e a introdução de corticosteroides e/ou cuidados paliativos. Foram observadas reações adversas imunorrelacionadas que afetaram mais de um sistema do corpo. Reações adversas imunorrelacionadas a atezolizumabe podem ocorrer após a última dose de atezolizumabe.

Em caso de suspeita de reações adversas imunorrelacionadas, deve-se realizar uma avaliação completa para confirmar a etiologia ou excluir outras causas. Com base na gravidade da reação adversa, atezolizumabe deve

ser descontinuado e corticosteroides devem ser administrados. Após a melhoria para Grau ≤ 1 , os corticosteroides devem ser reduzidos gradualmente durante ≥ 1 mês. Com base em dados limitados de estudos clínicos em pacientes, cujas reações adversas imunorrelacionadas não puderam ser controladas com o uso de corticosteroides sistêmicos, a administração de outros imunossuppressores sistêmicos pode ser considerada.

Atezolizumabe deve ser permanentemente descontinuado em qualquer reação adversa imunorrelacionada de Grau 3, que se repita e em quaisquer reações adversas imunorrelacionadas de Grau 4, com exceção das endocrinopatias controladas por reposição hormonal (vide itens “Posologia e Modo de Usar” e “Reações Adversas”).

Pneumonite imunorrelacionada

Casos de pneumonite, incluindo casos fatais, foram observados em estudos clínicos com atezolizumabe (vide item “Reações Adversas”). Os pacientes devem ser monitorados em relação a sinais e sintomas de pneumonite. O tratamento com atezolizumabe deve ser suspenso para pneumonite Grau 2 e deve ser introduzida prednisona 1 – 2 mg/kg/dia ou equivalente. Se os sintomas melhorarem para \leq Grau 1, reduza os corticosteroides gradualmente durante ≥ 1 mês. O tratamento com atezolizumabe pode ser reiniciado se o evento melhorar até \leq Grau 1 dentro de 12 semanas e os corticosteroides tiverem sido reduzidos para ≤ 10 mg de prednisona ou equivalente por dia. O tratamento com atezolizumabe deve ser permanentemente descontinuado para pneumonite nos Graus 3 ou 4.

Nos estudos clínicos envolvendo 2616 pacientes com diversos tipos de câncer que receberam **Tecentriq**[®] como monoterapia (vide item “Reações Adversas”), pneumonite ocorreu em 2,5% dos pacientes, incluindo pneumonite imunorrelacionada Grau 3 (0,6%), Grau 4 (0,1%) e Grau 5 ($< 0,1\%$). O tempo mediano para o início da pneumonite foi 3,6 meses (3 dias a 20,5 meses) e a mediana da duração da pneumonite foi 1,4 meses (1 dia a 15,1 meses). A pneumonite foi solucionada em 67% dos pacientes. Pneumonite levou à descontinuação de **Tecentriq**[®] em 0,4% dos 2616 pacientes. O uso de corticosteroides sistêmicos foi necessário em 1,5% dos pacientes, incluindo 0,8% que receberam altas doses de corticosteroides (prednisona ≥ 40 mg por dia ou equivalente) por um tempo mediano de duração de 4 dias (1 a 45 dias) seguido de redução gradual de dose de corticosteroides.

Nos estudos clínicos envolvendo 2421 pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células e pequenas células que receberam **Tecentriq**[®] em combinação com quimioterapia a base de platina (vide item “Reações Adversas”), pneumonite imunorrelacionada ocorreu em 5,5% dos pacientes, incluindo Graus 3 – 4 em 1,4% dos pacientes. Corticosteróides sistêmicos foram necessários em 4,2% dos pacientes, incluindo 3,1% que receberam altas doses de corticosteroides (prednisona ≥ 40 mg por dia ou equivalente) por um tempo mediano de duração de 5 dias (1 a 98 dias) seguido de redução gradual de dose de corticosteroides.

Hepatite imunorrelacionada

Casos de hepatite, alguns levando a evoluções fatais, foram observados em estudos clínicos com atezolizumabe (vide item “Reações Adversas”). Os pacientes devem ser monitorados para sinais e sintomas de hepatite. Deve-se monitorar aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT) e bilirrubinas previamente, periodicamente durante o tratamento com atezolizumabe e conforme indicado na avaliação clínica.

O tratamento com atezolizumabe deve ser suspenso se eventos de Grau 2 (ALT ou AST > 3 a $5 \times$ LSN ou bilirrubina no sangue $> 1,5$ a $3 \times$ LSN) persistirem por mais do que 5 a 7 dias e devem ser introduzidos 1 – 2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente. Se os eventos melhorarem para \leq Grau 1, reduza gradualmente os corticosteroides durante ≥ 1 mês.

O tratamento com atezolizumabe pode ser reiniciado se o evento melhorar para \leq Grau 1 dentro de 12 semanas e os corticosteroides tiverem sido reduzidos para \leq 10 mg de prednisona ou equivalente por dia. O tratamento com atezolizumabe deve ser permanentemente descontinuado para eventos Grau 3 ou Grau 4 (ALT ou AST $>$ 5,0 x LSN ou bilirrubina no sangue $>$ 3 x LSN).

Nos estudos clínicos envolvendo 2616 pacientes com diversos tipos de câncer que receberam **Tecentriq**[®] como monoterapia (vide item “Reações Adversas”), hepatite ocorreu em 9% dos pacientes, incluindo Grau 3 (2,3%), Grau 4 (0,6%) e Grau 5 ($<$ 0,1%). O tempo mediano para o início da hepatite foi 1,4 meses (1 dia a 25,8 meses) e a mediana da duração da pneumonite foi 24 dias (1 dia a 13 meses). A hepatite foi solucionada em 71% dos pacientes. Hepatite levou à descontinuação de **Tecentriq**[®] em 0,4% dos 2616 pacientes. O uso de corticosteroides sistêmicos foi necessário em 2% dos pacientes, com 1,3% requerendo altas doses de corticosteroides (prednisona \geq 40 mg por dia ou equivalente) por um tempo mediano de duração de 3 dias (1 a 35 dias) seguido de redução gradual de dose de corticosteroides.

Nos estudos clínicos envolvendo 2421 pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células e pequenas células que receberam **Tecentriq**[®] em combinação com quimioterapia a base de platina (vide item “Reações Adversas”), hepatite imunorrelacionada ocorreu em 14% dos pacientes, incluindo Graus 3 – 4 em 4,1% dos pacientes. Corticosteróides sistêmicos foram necessários em 4,8% dos pacientes, incluindo 3,4% que receberam altas doses de corticosteroides (prednisona \geq 40 mg por dia ou equivalente) por um tempo mediano de duração de 6 dias (1 a 144 dias) seguido de redução gradual de dose de corticosteroides.

Colite imunorrelacionada

Casos de diarreia ou colite foram observados em estudos clínicos com atezolizumabe (vide item “Reações Adversas”). Os pacientes devem ser monitorados para sinais e sintomas de colite.

O tratamento com atezolizumabe deve ser suspenso para diarreia de Graus 2 ou 3 (aumento de \geq 4 evacuações/dia em relação ao basal) ou colite (sintomática). Para diarreia ou colite de Grau 2, se os sintomas persistirem $>$ 5 dias ou recorrerem, inicie 1 – 2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente. Para diarreia ou colite Grau 3, inicie corticosteroides intravenosos (1 – 2 mg/kg/dia de metilprednisolona ou equivalente). Depois que os sintomas melhorarem, inicie 1 – 2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente. Se os sintomas melhorarem para \leq Grau 1, reduza gradualmente os corticosteroides durante \geq 1 mês. O tratamento com atezolizumabe pode ser reiniciado se o evento melhorar para \leq Grau 1 dentro de 12 semanas e os corticosteroides tiverem sido reduzidos para \leq 10 mg de prednisona ou equivalente por dia. O tratamento com atezolizumabe deve ser permanentemente descontinuado para diarreia ou colite Grau 4 (potencialmente fatal; intervenção urgente é indicada).

Nos estudos clínicos envolvendo 2616 pacientes com diversos tipos de câncer que receberam **Tecentriq**[®] como monoterapia (vide item “Reações Adversas”), diarreia ou colite ocorreu em 20% dos pacientes, incluindo eventos de Grau 3 (1,4%). O tempo mediano para o início da diarreia ou colite foi 1,5 meses (1 dia a 41 meses). A diarreia e a colite foram solucionadas em 85% dos pacientes. Diarreia ou colite levou à descontinuação de **Tecentriq**[®] em 0,2% dos 2616 pacientes. O uso de corticosteroides sistêmicos foi necessário em 1,1% dos pacientes e alta dose de corticosteroides (prednisona \geq 40 mg por dia ou equivalente) foi necessária em 0,4% dos pacientes por um tempo mediano de duração de 3 dias (1 a 11 dias) seguido de redução gradual de dose de corticosteroides.

Nos estudos clínicos envolvendo 2421 pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células e pequenas células que receberam **Tecentriq**[®] em combinação com quimioterapia a base de platina (vide item “Reações Adversas”), diarreia ou colite ocorreu em 29% dos pacientes, incluindo Graus 3 – 4 em 4,3% dos pacientes. Corticosteróides sistêmicos foram necessários em 4,7% dos pacientes, incluindo 2,9% que receberam alta dose de corticosteroides (prednisona \geq 40 mg por dia ou equivalente) por um tempo mediano de duração de 4 dias (1 a 170 dias) seguido de redução gradual de dose de corticosteroides.

Endocrinopatias imunorrelacionadas

Hipotireoidismo, hipertireoidismo, insuficiência adrenal, hipofisite e diabetes *mellitus* tipo 1, incluindo cetoacidose diabética, foram observados em estudos clínicos com atezolizumabe (vide item “Reações Adversas”).

Os pacientes devem ser monitorados para sinais e sintomas clínicos de endocrinopatias. Monitore a função tireoidiana previamente e periodicamente durante o tratamento com atezolizumabe. O gerenciamento apropriado de pacientes com provas de função tireoidiana anormal no período basal deve ser considerado.

Pacientes assintomáticos com provas de função tireoidiana anormais podem receber atezolizumabe. Para hipotireoidismo sintomático, atezolizumabe deve ser suspenso e a reposição do hormônio tireoidiano deve ser iniciada se necessário. Hipotireoidismo isolado pode ser tratado com terapia de reposição e sem corticosteroides. Para hipertireoidismo sintomático, atezolizumabe deve ser suspenso e uma droga antitireoide deve ser introduzida se necessário. O tratamento com atezolizumabe pode ser reiniciado quando os sintomas estiverem controlados e a função tireoidiana estiver melhorando.

Nos estudos clínicos envolvendo 2616 pacientes que receberam **Tecentriq**[®] como monoterapia (vide item “Reações Adversas”), hipotireoidismo ocorreu em 4,6% dos pacientes e para 3,8% dos pacientes foi necessário o uso terapia de reposição hormonal. Hipertireoidismo ocorreu em 1,6% dos pacientes. Um paciente apresentou tireoidite aguda. Nos estudos clínicos envolvendo 2421 pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células e pequenas células que receberam **Tecentriq**[®] em combinação com quimioterapia a base de platina (vide item “Reações Adversas”), hipotireoidismo ocorreu em 11% dos pacientes, incluindo Graus 3 – 4 em 0,3% dos pacientes; em 8,2% dos 2421 pacientes foi necessário o uso terapia de reposição hormonal. A frequência e a severidade do hipertireoidismo e tireoidite foram similares tanto em **Tecentriq**[®] administrado em monoterapia em pacientes com vários tipos de câncer, quanto quando administrado em combinação com outros medicamentos antineoplásicos em CPNPC e CPPC.

Para insuficiência adrenal sintomática, atezolizumabe deve ser suspenso e o tratamento com corticosteroides intravenosos (1 – 2 mg/kg/dia de metilprednisolona ou equivalente) deve ser iniciado. Depois que os sintomas melhorarem, siga com 1 – 2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente. Se os sintomas melhorarem para \leq Grau 1, reduza gradualmente os corticosteroides durante \geq 1 mês. O tratamento pode ser reiniciado se o evento melhorar para \leq Grau 1 dentro de 12 semanas e os corticosteroides tiverem sido reduzidos para \leq 10 mg de prednisona ou equivalente por dia e o paciente estiver estável com terapia de reposição (se necessário).

Nos estudos clínicos envolvendo 2616 pacientes que receberam **Tecentriq**[®] como monoterapia, insuficiência adrenal ocorreu em 0,4% dos pacientes, incluindo insuficiência adrenal Grau 3 ($<$ 0,1%). O tempo mediano para o início foi 5,7 meses (3 dias a 19 meses). As informações foram insuficientes para caracterizar adequadamente o tempo mediano de duração da insuficiência adrenal. Insuficiência adrenal foi solucionada em 27% dos pacientes. O uso de corticosteroides sistêmicos foi necessário em 0,3% dos 2616 pacientes, incluindo 0,1% que necessitou alta dose de corticosteroides (prednisona \geq 40 mg por dia ou equivalente). A frequência e a severidade da insuficiência adrenal foram similares tanto em **Tecentriq**[®] administrado em

monoterapia em pacientes com vários tipos de câncer quanto quando administrado em combinação com outros medicamentos antineoplásicos em CPNPC e CPPC.

O tratamento com atezolizumabe deve ser suspenso em caso de hipofisite Grau 2 e Grau 3 e tratamento com corticosteroides intravenosos (1 – 2 mg/kg/dia de metilprednisolona ou equivalente) e a reposição hormonal devem ser iniciados, se necessário. Depois que os sintomas melhorarem, seguir com 1 – 2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente. Se os sintomas melhorarem para \leq Grau 1, reduza gradualmente os corticosteroides durante \geq 1 mês. O tratamento pode ser reiniciado se o evento melhorar para \leq Grau 1 dentro de 12 semanas e os corticosteroides tiverem sido reduzidos para \leq 10 mg de prednisona ou equivalente por dia e o paciente estiver estável com terapia de reposição (se necessário). O tratamento com atezolizumabe deve ser permanentemente descontinuado para hipofisite Grau 4. Nos estudos clínicos envolvendo 2616 pacientes que receberam **Tecentriq**[®] como monoterapia, hipofisite Grau 2 ocorreu em < 0,1% dos pacientes. A frequência e a severidade da hipofisite foram similares tanto em **Tecentriq**[®] administrado em monoterapia em pacientes com vários tipos de câncer quanto quando administrado em combinação com outros medicamentos antineoplásicos em CPNPC e CPPC.

Monitore os pacientes quanto à hiperglicemia ou outros sinais e sintomas de diabetes. O tratamento com insulina deve ser iniciado para diabetes *mellitus* tipo 1. Para hiperglicemia \geq Grau 3 (glicose em jejum > 250 mg/dL ou 13,9 mmol/L), atezolizumabe deve ser suspenso. O tratamento com atezolizumabe pode ser reiniciado se o controle metabólico for atingido com terapia de reposição de insulina. Nos estudos clínicos envolvendo 2616 pacientes que receberam **Tecentriq**[®] como monoterapia, diabetes *mellitus* tipo 1 ocorreu em < 0,1% dos pacientes. Insulina foi necessária para um paciente. A frequência e a severidade da diabetes *mellitus* foram similares tanto em **Tecentriq**[®] administrado em monoterapia em pacientes com vários tipos de câncer quanto quando administrado em combinação com outros medicamentos antineoplásicos em CPNPC e CPPC.

Meningoencefalite imunorrelacionada

Meningoencefalite foi observada em estudos clínicos com atezolizumabe (vide item “Reações Adversas”). Os pacientes devem ser monitorados para sinais e sintomas clínicos de meningite ou encefalite.

O tratamento com atezolizumabe deve ser permanentemente descontinuado para qualquer grau de meningite ou encefalite. Tratamento com corticosteroides intravenosos (1 – 2 mg/kg/dia de metilprednisolona ou equivalente) deve ser iniciado. Depois que os sintomas melhorarem, seguir o tratamento com 1 – 2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente.

Neuropatias imunorrelacionadas

Síndrome miastênica/miastenia *gravis* ou síndrome de Guillain-Barré, que podem ser potencialmente fatais, foram observadas em pacientes recebendo atezolizumabe (vide item “Reações Adversas”). Os pacientes devem ser monitorados para sintomas de neuropatia motora ou sensorial.

O tratamento com atezolizumabe deve ser permanentemente descontinuado para qualquer grau de síndrome miastênica/miastenia *gravis* ou síndrome de Guillain-Barré. A introdução de corticosteroides sistêmicos (na dose de 1 – 2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente) deve ser considerada.

Pancreatite imunorrelacionada

Pancreatite, incluindo aumentos na amilase sérica e níveis de lipase, foi observada em estudos clínicos com atezolizumabe (vide item “Reações Adversas”). Os pacientes devem ser monitorados de perto para sinais e sintomas sugestivos de pancreatite aguda.

O tratamento com atezolizumabe deve ser suspenso para amilase sérica \geq Grau 3 ou níveis elevados de lipase ($> 2 \times$ LSN), ou pancreatite de Graus 2 ou 3, e deve-se iniciar tratamento com corticosteroides intravenosos (1 – 2 mg/kg/dia de metilprednisolona ou equivalente). Após melhora dos sintomas, siga com 1 – 2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente. O tratamento com atezolizumabe pode ser reiniciado quando os níveis de amilase sérica e lipase melhorarem para \leq Grau 1 dentro de 12 semanas ou os sintomas de pancreatite forem resolvidos e os corticosteroides tiverem sido reduzidos para \leq 10 mg de prednisona ou equivalente por dia. O tratamento com atezolizumabe deve ser permanentemente descontinuado para Grau 4 ou qualquer grau de pancreatite recorrente.

Miocardite imunorrelacionada

Nos estudos clínicos com atezolizumabe foi observada miocardite (vide item “Reações Adversas”). Pacientes devem ser monitorados para sinais e sintomas de miocardite.

O tratamento com atezolizumabe deve ser suspenso para miocardite Grau 2 e deve ser iniciado tratamento com corticosteroides sistêmicos na dose de 1 a 2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente. O tratamento com atezolizumabe pode ser reiniciado se o evento melhorar para \leq Grau 1 dentro de 12 semanas e os corticosteroides tiverem sido reduzidos para \leq 10 mg de prednisona ou equivalente por dia. O tratamento com atezolizumabe deve ser permanentemente descontinuado para miocardite Grau 3 ou 4.

Nefrite imunorrelacionada

Nefrite tem sido observada nos estudos clínicos com atezolizumabe. Os pacientes devem ser monitorados quanto às alterações na função renal.

Miosite imunorrelacionada

Casos de miosite, incluindo casos fatais, têm sido observados em estudos clínicos com atezolizumabe (vide item “Reações Adversas”). Os pacientes devem ser monitorados quanto aos sinais e sintomas de miosite.

Reações relacionadas à infusão

Reações relacionadas à infusão foram observadas nos estudos clínicos conduzidos com atezolizumabe (vide item “Reações Adversas”).

A taxa de infusão deve ser reduzida ou o tratamento deve ser interrompido em pacientes com reações relacionadas à infusão Grau 1 ou 2. Atezolizumabe deve ser permanentemente descontinuado em pacientes com reações relacionadas à infusão Grau 3 ou 4. Pacientes com reações relacionadas à infusão Grau 1 ou 2 podem continuar a receber atezolizumabe com monitoramento constante; premedicação com antipirético e anti-histamínicos deve ser considerada.

Nos estudos clínicos envolvendo 2616 pacientes com vários tipos de câncer que receberam **Tecentriq**[®] como monoterapia (vide item “Reações Adversas”), reações relacionadas à infusão ocorreram em 1,3% dos pacientes, incluindo Grau 3 (0,2%). A frequência e a severidade da reação relacionada à infusão foram similares tanto em **Tecentriq**[®] administrado em monoterapia em pacientes com vários tipos de câncer quanto quando administrado em combinação com outros medicamentos antineoplásicos em CPNPC e CPPC.

Outras reações adversas imunomediadas

O **Tecentriq**[®] pode causar reações adversas imunomediadas graves e fatais. Estas reações imunomediadas podem envolver qualquer sistema orgânico. Embora as reações imunomediadas usualmente se manifestem durante o tratamento com **Tecentriq**[®], as reações adversas imunomediadas também podem se manifestar após a descontinuação de **Tecentriq**[®].

Para suspeita de reações adversas imunomediadas mediadas por Grau 2, exclua outras causas e inicie os corticosteroides conforme clinicamente indicado. Para reações adversas graves (Grau 3 ou 4), administrar corticosteroides, prednisona 1 a 2 mg/ kg/dia ou equivalentes, seguidos de redução gradual. Interromper ou descontinuar permanentemente o **Tecentriq®**, com base na gravidade da reação.

Se a uveíte ocorrer em combinação com outras reações adversas imunomediadas, avalie a síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, que foi observada com outros produtos desta classe e pode requerer tratamento com esteroides sistêmicos para reduzir o risco de perda permanente da visão.

As seguintes reações adversas imunomediadas clinicamente significativas ocorreram com uma incidência <1% em 2616 pacientes que receberam o **Tecentriq®** ou foram reportados em outros produtos desta classe:

Dermatológicas: dermatite bolhosa, penfigóide, eritema multiforme, síndrome de Stevens Johnson (SSJ) / necrólise epidérmica tóxica (NET).

Geral: síndrome de resposta inflamatória sistêmica, linfadenite necrosante histiocitária.

Hematológico: anemia hemolítica auto-imune, púrpura trombocitopênica imunológica.

Musculosqueléticas: miosite, rabdomiólise.

Neurológico: síndrome de Guillain-Barré, síndrome miastenia / miastenia gravis, desmielinização, meningoencefalite relacionada ao sistema imunológico, meningite asséptica, encefalite, paresia do nervo facial e abducente, polimialgia reumática, neuropatia autoimune e síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada.

Oftalmológico: uveíte, irite.

Renal: síndrome nefrótica, nefrite.

Vascular: vasculite.

Infecções

O **Tecentriq®** pode causar infecções graves, incluindo casos fatais. Monitore os pacientes quanto a sinais e sintomas de infecção. Para infecções de Grau 3 ou superior, suspender o **Tecentriq®** e retomar uma vez clinicamente estável (vide itens “Posologia e Modo de Usar” e “Reações Adversas”). Em estudos clínicos envolvendo 2616 pacientes com vários tipos de tumores tratados com **Tecentriq®** em monoterapia, ocorreram infecções em 42% dos pacientes, incluindo infecções de Grau 3 (8,7%), Grau 4 (1,5%) e Grau 5 (1%). Em pacientes com carcinoma urotelial, as infecções mais comuns de Grau 3 ou superiores foram infecções de trato urinário, que ocorreram em 6,5% dos pacientes. Em pacientes com CPNPC a infecção mais comum Grau 3 ou superior foi pneumonia, ocorrendo em 3,8% dos pacientes. A frequência e a severidade das infecções foram similares tanto em **Tecentriq®** administrado em monoterapia em pacientes com vários tipos de câncer quanto quando administrado em combinação com outros medicamentos antineoplásicos em CPNPC e CPPC.

Precauções específicas da doença

Uso de atezolizumabe em combinação com bevacizumabe, paclitaxel e carboplatina em câncer de pulmão de não pequenas células não escamoso

Os médicos devem cuidadosamente considerar os riscos combinados do regime terapêutico com quatro drogas atezolizumabe, bevacizumabe, paclitaxel e carboplatina antes de iniciar o tratamento (vide item “9. Reações adversas”).

Pacientes excluídos dos estudos clínicos

Os pacientes com as seguintes condições foram excluídos dos ensaios clínicos: história de doença autoimune, história de pneumonite, metástase cerebral ativa, HIV, hepatite B ou infecção por hepatite C. Pacientes que receberam uma vacina viva atenuada dentro de 28 dias antes da inclusão no estudo, agentes imunostimulantes

sistêmicos dentro de 4 semanas ou medicamentos imunossupressores sistêmicos dentro de 2 semanas antes da inclusão no estudo foram excluídos dos ensaios clínicos.

Pacientes com escala de performance ECOG ≥ 2 na linha de base foram excluídos (vide item “Resultados de eficácia”).

Uso de atezolizumabe em combinação com bevacizumabe, paclitaxel e carboplatina

Pacientes com CPNPC com tumor claramente infiltrado nos grandes vasos torácicos ou com cavitação clara das lesões pulmonares, conforme observação de imagem, foram excluídos do estudo clínico pivotal IMpower150 após a ocorrência de vários casos de hemorragia pulmonar fatal, que é um fator de risco conhecido do tratamento com bevacizumabe.

Na ausência de dados, atezolizumabe deve ser administrado com cautela nessas populações após uma avaliação cuidadosa do balanço risco-benefício para o paciente.

Uso de atezolizumabe em combinação com bevacizumabe, paclitaxel e carboplatina em pacientes com CPNPC EGFR positivos quem tenham progredido no tratamento com erlotinibe mais bevacizumabe

No estudo IMpower150, não há dados de eficácia do uso de atezolizumabe em combinação com bevacizumabe, paclitaxel e carboplatina em pacientes EGFR positivos que tenham previamente progredido no tratamento com erlotinibe mais bevacizumabe.

Gravidez e lactação

Categoria de risco na gravidez: C.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Não há dados sobre o uso de atezolizumabe em gestantes. Não foram realizados estudos sobre desenvolvimento e reprodução com atezolizumabe. Estudos em animais demonstraram que a inibição da via PD-L1/PD-1 em modelos de gravidez murina pode levar à rejeição imunorrelacionada do feto em desenvolvimento e resultar em morte fetal (vide item “Características Farmacológicas – Dados de segurança pré-clínica”). Esses resultados indicam um risco potencial, com base em seu mecanismo de ação, que a administração de atezolizumabe durante a gravidez pode causar danos ao feto, incluindo taxas aumentadas de aborto ou natimorto.

As imunoglobulinas humanas G1 (IgG1) são conhecidas por atravessar a barreira placentária e atezolizumabe é uma IgG1, portanto, atezolizumabe tem o potencial de ser transmitido da mãe ao feto em desenvolvimento. Atezolizumabe não é recomendado durante a gravidez a menos que o potencial benefício para a mãe supere o potencial risco ao feto.

Mulheres com possibilidade de engravidar

Mulheres com possibilidade de engravidar devem utilizar contracepção altamente eficaz e tomar medidas ativas para evitar a gravidez durante o tratamento e por, pelo menos, 5 meses depois da última dose de atezolizumabe.

Lactação

Não se sabe se atezolizumabe é excretado no leite humano. Atezolizumabe é um anticorpo monoclonal e espera-se que esteja presente no colostro e em níveis baixos depois. O risco para os recém-nascidos/bebês não pode ser excluído. Deve ser tomada uma decisão em interromper a amamentação ou descontinuar a terapia com **Tecentriq®**, levando em consideração o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapia para a mulher.

Fertilidade

Não há dados clínicos disponíveis sobre os possíveis efeitos de atezolizumabe na fertilidade. Não foram realizados estudos de toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento com atezolizumabe, no entanto, com base no estudo de toxicidade de dose repetida de 26 semanas, atezolizumabe apresentou efeito nos ciclos menstruais em uma ASC estimada de, aproximadamente, 6 vezes a ASC em pacientes que receberam a dose recomendada e foi reversível (vide item “Características Farmacológicas – Dados de segurança pré-clínica”). Não houve efeitos nos órgãos reprodutores masculinos.

Uso em populações especiais

Vide item “Posologia e Modo de Usar” para uso pediátrico, em idosos e em pacientes com insuficiência renal e hepática.

Atenção: Este medicamento contém Açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em portadores de Diabetes.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas

Tecentriq® apresenta baixa influência na habilidade de dirigir e operar máquinas. Pacientes que apresentem fadiga devem ser aconselhados a não dirigir e utilizar máquinas até que os sintomas cessem.

Até o momento, não há informações de que atezolizumabe possa causar *doping*.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos formais de interação farmacocinética entre drogas com atezolizumabe. Como atezolizumabe é removido da circulação através de catabolismo, não são esperadas interações medicamentosas metabólicas.

O uso de corticosteroides sistêmicos ou imunossupressores antes do início de atezolizumabe deve ser evitado devido à sua potencial interferência na atividade farmacodinâmica e na eficácia de atezolizumabe. No entanto, corticosteroides sistêmicos ou outros imunossupressores podem ser utilizados para tratar reações adversas imunorrelacionadas após o início do tratamento com atezolizumabe (vide item “Advertências e Precauções”).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Frasco-ampola

Antes de aberto, **Tecentriq®** deve ser armazenado sob refrigeração em temperatura de 2 a 8 °C. O produto deve ser mantido na embalagem original, de forma a protegê-lo da luz.

NÃO CONGELAR. NÃO AGITAR.

Prazo de validade

Este medicamento possui prazo de validade de 36 meses a partir da data da fabricação.

Solução diluída

A solução diluída para infusão deve ser utilizada imediatamente. Se a solução não for utilizada imediatamente, manter entre 2 a 8 °C por até 24 horas ou manter a temperatura ambiente (≤ 25 °C) por 8 horas.

O período de estabilidade em uso está baseado em dados de estabilidade física, química e microbiológica.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Tecentriq[®] em seu frasco-ampola original é uma solução estéril, incolor ou de coloração levemente amarelada.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Descarte de medicamentos não utilizados e / ou com data de validade vencida

O descarte de medicamentos no meio ambiente deve ser minimizado. Os medicamentos não devem ser descartados no esgoto, e o descarte em lixo doméstico deve ser evitado. Utilize o sistema de coleta local estabelecido, se disponível.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Tecentriq[®] não contém nenhum conservante antimicrobiano e deve ser preparado por um profissional da saúde, utilizando técnica asséptica.

Não agitar.

Instruções para diluição

Retire 14 mL de líquido concentrado de **Tecentriq[®]** do frasco-ampola e dilua para uma bolsa de infusão de 250 mL (material da bolsa: cloreto de polivinila (PVC), polietileno (PE) ou poliolefina), contendo solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%). Após a diluição, um mL de solução deve conter, aproximadamente, 3,2 mg de **Tecentriq[®]** (840 mg/264 mL). Inverta gentilmente a bolsa para misturar a solução, a fim de evitar a formação de espuma. Uma vez preparada a infusão, ela deve ser administrada imediatamente (vide item “Cuidados de Armazenamento do Medicamento”).

Os medicamentos parenterais devem ser inspecionados visualmente para detectar partículas e descoloração antes da administração. Se forem observadas partículas ou descoloração, a solução não deve ser utilizada.

Incompatibilidades

Não foram observadas incompatibilidades entre **Tecentriq[®]** e bolsas de infusão intravenosa, nas quais o produto entra em contato com superfícies de cloreto de polivinila (PVC), polietileno (PE) ou poliolefina (PO). Adicionalmente, não foram observadas incompatibilidades com membranas de filtração em linha, compostas de polietersulfona ou polissulfona e conjuntos de infusão e outros acessórios de infusão compostos de PVC, PE, polibutadieno ou polieteruretano. O uso de membranas de filtração em linha é opcional.

Descarte: vide item “Cuidados de Armazenamento do Medicamento”.

Método de administração

Tecentriq[®] deve ser administrado em infusão intravenosa sob a supervisão de um profissional da saúde qualificado. Não administrar a infusão em injeção intravenosa direta ou em *bolus*.

A dose inicial de **Tecentriq[®]** deve ser administrada durante 60 minutos. Se a primeira infusão for bem tolerada, todas as infusões subsequentes podem ser administradas durante 30 minutos.

Para instruções sobre a diluição e manejo do produto antes da administração, vide itens “Posologia e Modo de Usar – Instruções para diluição” e “Cuidados de Armazenamento do Medicamento”.

Seleção de pacientes com câncer de mama triplo negativo localmente avançado irrecorrível ou metastático

A seleção de pacientes com câncer de mama triplo negativo para o tratamento com **Tecentriq[®]** deve ser baseada na expressão de PD-L1, confirmada por um teste validado, vide item “Resultados de Eficácia”.

Posologia

Tecentriq em combinação com nab-paclitaxel no tratamento de primeira linha de câncer de mama triplo negativo metastático

A dose recomendada de **Tecentriq**[®] é de 840 mg administrada por infusão intravenosa, seguida por 100 mg/m² de nab-paclitaxel. Para cada ciclo de 28 dias, **Tecentriq**[®] deve ser administrado nos dias 1 e 15 e nab-paclitaxel deve ser administrado nos dias 1, 8 e 15. Consulte também a bula de nab-paclitaxel.

Duração do tratamento

Recomenda-se que os pacientes sejam tratados com **Tecentriq**[®] até a progressão da doença ou toxicidade não manejável (vide item “Resultados de Eficácia”).

Doses atrasadas ou perdidas

Se uma dose planejada de **Tecentriq**[®] for perdida, ela deve ser administrada o mais rapidamente possível. O esquema de administração deve ser ajustado para manter um intervalo apropriado entre as doses.

Modificações de dose durante o tratamento

Não é recomendada nenhuma redução de dose de **Tecentriq**[®].

Atraso na dose ou descontinuação (também veja os itens “Advertências e Precauções” e “Reações Adversas”).

Tabela 2 – Orientação sobre modificação de dose para Tecentriq[®]

Reação adversa imunorrelacionada	Gravidade	Modificação do tratamento
Pneumonite	Grau 2	Suspenda Tecentriq [®] . O tratamento pode ser reiniciado quando o evento melhorar para Grau 0 ou Grau 1 dentro de 12 semanas, e quando os corticosteroides forem reduzidos para ≤ 10 mg prednisona ou equivalente por dia.
	Grau 3 ou 4	Descontinue permanentemente Tecentriq [®] .
Hepatite	Grau 2: (ALT ou AST > 3 a 5 x limite superior da normalidade [LSN]) <i>ou</i> bilirrubina sanguínea > 1,5 a 3 x LSN)	Suspenda Tecentriq [®] . O tratamento pode ser reiniciado quando o evento melhorar para Grau 0 ou Grau 1 dentro de 12 semanas, e quando os corticosteroides forem reduzidos para ≤ 10 mg prednisona ou equivalente por dia.
	Grau 3 ou 4: (ALT ou AST > 5 x LSN) <i>ou</i> bilirrubina sanguínea > 3 x ULN)	Descontinue permanentemente Tecentriq [®] .
Colite	Diarreia Grau 2 ou 3 (aumento de ≥ 4 evacuações/dia em relação à linha de base) <i>ou</i>	Suspenda Tecentriq [®] . O tratamento pode ser reiniciado quando o evento melhorar para Grau 0 ou Grau 1 dentro de 12 semanas, e

Reação adversa imunorrelacionada	Gravidade	Modificação do tratamento
	colite sintomática	quando os corticosteroides forem reduzidos para ≤ 10 mg prednisona ou equivalente por dia.
	Diarreia Grau 4 ou colite (potencialmente fatal; indicada intervenção urgente)	Descontinue permanentemente Tecentriq® .
Hipotireoidismo ou hipertireoidismo	Sintomático	Suspenda Tecentriq® . <i>Hipotireoidismo:</i> O tratamento pode ser reiniciado quando os sintomas estiverem controlados através de terapia de reposição hormonal da tireoide e os níveis de TSH estiverem diminuindo. <i>Hipertireoidismo:</i> O tratamento pode ser reiniciado quando os sintomas estiverem controlados através de medicamento antitireoídico e a função tireoídica estiver melhorando.
Insuficiência adrenal	Sintomática	Suspenda Tecentriq® . O tratamento pode ser reiniciado quando os sintomas melhorarem para Grau 0 ou Grau 1 dentro de 12 semanas, e os corticosteroides tenham sido reduzidos para ≤ 10 mg prednisona ou equivalente por dia e o paciente estiver estável na terapia de reposição.
Hipofisite	Grau 2 ou 3	Suspenda Tecentriq® . O tratamento pode ser reiniciado quando os sintomas melhorarem para Grau 0 ou Grau 1 dentro de 12 semanas, e os corticosteroides tenham sido reduzidos para ≤ 10 mg prednisona ou equivalente por dia e o paciente estiver estável na terapia de reposição.
	Grau 4	Descontinue permanentemente Tecentriq® .
Diabetes mellitus tipo 1	Hiperglicemia Grau 3 ou 4 (glicose em jejum > 250 mg/dL ou 13,9 mmol/L)	Suspenda Tecentriq® . O tratamento pode ser reiniciado quando o controle metabólico for obtido com a terapia de reposição de insulina.
Reações relacionadas à infusão	Grau 1 ou 2	Reduza a taxa de infusão ou interrompa. O tratamento pode ser reiniciado quando o evento for resolvido.

Reação adversa imunorrelacionada	Gravidade	Modificação do tratamento
	Grau 3 ou 4	Descontinue permanentemente Tecentriq [®] .
Erupção cutânea	Grau 3	Suspenda Tecentriq [®] . O tratamento pode ser reiniciado quando a erupção cutânea estiver resolvida e os corticosteroides tenham sido reduzidos para ≤ 10 mg de prednisona ou equivalente por dia.
	Grau 4	Descontinue permanentemente Tecentriq [®] .
Síndrome miastênica / miastenia gravis, Síndrome de Guillain-Barré e Meningoencefalite	Todos os graus	Descontinue permanentemente Tecentriq [®] .
Pancreatite	Aumento nos níveis de lipase ou amilase séricos Grau 3 ou 4 (> 2 x LSN) Ou pancreatite Grau 2 ou 3	Suspenda Tecentriq [®] . O tratamento pode ser reiniciado quando os níveis de lipase e amilase séricos melhorarem para Grau 0 ou Grau 1 dentro de 12 semanas ou os sintomas de pancreatite estiverem resolvidos e os corticosteroides tenham sido reduzidos para ≤ 10 mg de prednisona ou equivalente por dia.
	Grau 4 ou qualquer grau de pancreatite recorrente	Descontinue permanentemente Tecentriq [®] .
Miocardite	Grau 2	Suspenda Tecentriq [®] . O tratamento pode ser reiniciado quando os sintomas melhorarem para Grau 0 ou Grau 1 dentro de 12 semanas e os corticosteroides tenham sido reduzidos para ≤ 10 mg de prednisona ou equivalente por dia.
	Graus 3 e 4	Descontinue permanentemente Tecentriq [®] .
Outras reações adversas imunorrelacionadas	Grau 2 ou Grau 3	Suspenda Tecentriq [®] até que as reações adversas voltem a Grau 0-1 dentro de 12 semanas e os corticosteroides tenham sido reduzidos para ≤ 10 mg de prednisona ou equivalente por dia.
	Grau 4 ou Grau 3 recorrente	Descontinue permanentemente Tecentriq [®] (exceto endocrinopatias controladas com reposição hormonal).

Nota: Graus de toxicidade estão de acordo com o *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Event*, versão 4.0 (NCI-CTCAE v.4.).

Populações especiais

População pediátrica

A segurança e a eficácia de **Tecentriq**[®] em crianças e adolescentes abaixo de 18 anos de idade não foram estabelecidas. Não há dados disponíveis.

Idosos

Com base em uma análise farmacocinética populacional, não é necessário nenhum ajuste de dose de **Tecentriq**[®] em pacientes com ≥ 65 anos de idade (vide itens “2. Resultados de eficácia” e “9. Reações adversas”).

Pacientes asiáticos

Devido ao aumento da toxicidade hematológica observada em pacientes asiáticos no estudo clínico IMpower150, é recomendado que a dose inicial de paclitaxel seja de 175 mg/m² a cada três semanas.

Insuficiência renal

Com base em uma análise farmacocinética populacional, não é necessário nenhum ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal leve ou moderada (vide item “Características Farmacológicas”). Dados em pacientes com insuficiência renal grave são muito limitados para estabelecer conclusões nessa população.

Insuficiência hepática

Com base em uma análise farmacocinética populacional, não é necessário nenhum ajuste de dose para pacientes com insuficiência hepática leve. **Tecentriq**[®] não foi estudado em pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave (vide item “Características Farmacológicas”).

Escala de performance ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) ≥ 2

Pacientes com escala de performance ECOG ≥ 2 foram excluídos dos estudos clínicos (vide itens “Resultados de eficácia” e “Advertências e Precauções”).

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

A segurança de atezolizumabe em monoterapia está baseada em dados agrupados de 3.178 pacientes com diversos tipos de tumor. As reações adversas mais comuns ($> 10\%$) foram fadiga (35,9%), diminuição do apetite (25,5%), náuseas (23,5%), tosse (20,8%), dispneia (20,5%), pirexia (20,1%), diarreia (19,7%), erupção cutânea (19,5%), dor nas costas (15,3%), vômitos (15,1%), astenia (14,5%), artralgia (13,9%), dor musculoesquelética (13,1%), prurido (12,6%) e infecção do trato urinário (11,6%).

Para a descrição dos estudos com **Tecentriq**[®] 1.200 mg/20 mL, vide a bula de **Tecentriq**[®] solução para diluição para infusão de 1.200 mg.

A segurança do atezolizumabe administrado em combinação com outros medicamentos foi avaliada em 1995 pacientes em vários tipos de tumores. As reações adversas mais frequentes ($\geq 20\%$) foram fadiga (35,6%), náuseas (34,5%), erupção cutânea (30,1%), neuropatia periférica (29,6%), diarreia (27,7%), neutropenia (26,1%), anemia (26,1%), constipação (24,4%), diminuição do apetite (23,0%), artralgia (21,7%) e dor musculoesquelética (20,8%).

A segurança de **Tecentriq**[®] em combinação com nab-paclitaxel está baseada nos dados de 452 pacientes com câncer de mama triplo negativo localmente avançado irrecetável ou metastático. As reações adversas mais frequentes ($\geq 20\%$) em pacientes tratados com **Tecentriq**[®] em associação com nab-paclitaxel foram alopecia (56%), neuropatias periféricas (47%), fadiga (47%), náuseas (46%), diarreia (33%), anemia (28%), constipação (25%), tosse (25%), cefaléia (23%), neutropenia (21%), vômitos (20%) e diminuição do apetite (20%). As reações adversas mais comuns de Grau 3 - 4 que ocorreram em $\geq 2\%$ foram neutropenia (8%), neuropatias periféricas (9%), contagem de neutrófilos diminuída (4,6%), fadiga (4%), anemia (2,9%), hipocalemia (2,2%), pneumonia (2,2%) e aumento da taxa de aspartato aminotransferase (2,0%). As reações adversas que levaram à descontinuação do tratamento com o **Tecentriq**[®] ocorreram em 6% (29/452) dos pacientes no braço do estudo tratado **Tecentriq**[®] e nab-paclitaxel. A reação adversa mais comum que levou à descontinuação do **Tecentriq**[®] foi a neuropatia periférica ($< 1\%$). As reações adversas fatais ocorreram em 1,3% (6/452).

dos pacientes no braço tratado com **Tecentriq**[®] e nab-paclitaxel; estes incluíram choque séptico, inflamação da mucosa, hepatite auto-imune, aspiração, pneumonia, embolia pulmonar. Reações adversas que levaram à interrupção do **Tecentriq**[®] ocorreram em 31% dos pacientes; os mais comuns ($\geq 2\%$) foram neutropenia, contagem de neutrófilos diminuída, hipertireoidismo e pirexia. Reações adversas graves ocorreram em 23% (103/452) dos pacientes. As reações adversas mais frequentes foram pneumonia (2%), infecção do trato urinário (1%), dispnéia (1%) e pirexia (1%). Reações adversas de origem imunogênica, que requereram terapêutica sistêmica com corticosteroides ocorreram em 13% (59/452) dos pacientes no braço tratado com **Tecentriq**[®] e ao nab-paclitaxel.

Mais detalhes sobre eventos adversos graves são apresentados no item “5. Advertências e Precauções”.

Lista tabulada de reações adversas

As reações adversas ao fármaco (RAMs) estão listadas de acordo com a classificação do MedDRA e em categorias de frequências na Tabela 3 para **Tecentriq**[®] administrado na forma de monoterapia ou em combinação. As reações adversas conhecidas por ocorrerem com atezolizumabe ou quimioterapias, quando administradas em monoterapia, podem ocorrer durante o tratamento com estes produtos em combinação, mesmo se essas reações não tiverem sido reportadas nos estudos clínicos com a terapia combinada. As seguintes categorias de frequência foram utilizadas: muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muito raro ($< 1/10.000$). Dentro de cada agrupamento de frequência, as reações adversas são apresentadas na ordem de redução de seriedade.

Tabela 3: Resumo das reações adversas que ocorreram em pacientes tratados com atezolizumabe em estudos clínicos

Atezolizumabe em monoterapia		Atezolizumabe em terapia de combinação
Infecções e infestações		
Muito comum	infecções do trato urinário ^a	
Distúrbios dos sistemas sanguíneo e linfático		
Muito comum		anemia, trombocitopenia ^b , neutropenia ^c
Comum	trombocitopenia ^b	
Distúrbios do sistema imune		
Comum	hipersensibilidade	
Distúrbios endócrinos		
Muito comum		hipotireoidismo ^d
Comum	hipotireoidismo ^d	
Incomum	hipertireoidismo ^e , <i>diabetes mellitus</i> ^f , insuficiência adrenal ^g	
Raro	hipofisite	
Distúrbios nutricionais e do metabolismo		

Muito comum	apetite reduzido	apetite reduzido
Comum	hipocalemia, hiponatremia, hiperglicemia	hipocalemia, hiponatremia, hipomagnesemia
Distúrbios do sistema nervoso		
Muito comum		neuropatia periférica ^h
Incomum	síndrome de Guillain-Barré ⁱ , meningoencefalite ^j	
Raro	síndrome miastênica	
Distúrbios cardíacos		
Raro	miocardite ^k	
Distúrbios vasculares		
Comum	hipotensão	
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais		
Muito comum	tosse, dispneia	tosse, dispneia
Comum	pneumonite ^l , hipóxia, congestão nasal, nasofaringite	disfonia
Distúrbios gastrintestinais		
Muito comum	náusea, vômito, diarreia ^m	nausea, diarreia ^m , constipação
Comum	dor abdominal, colite ⁿ , disfagia, dor orofaríngea ^o	estomatite
Incomum	pancreatite ^p	
Distúrbios hepatobiliares		
Comum	aumento de AST, aumento de ALT, hepatite ^q	
Distúrbios na pele e tecido subcutâneo		
Muito comum	erupção cutânea ^r , prurido	erupção cutânea ^r , prurido
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conectivo		
Muito comum	artralgia, dor nas costas, dor musculoesquelética ^w	artralgia, dor musculoesquelética ^w
Incomum	miosite ^s	
Distúrbios renais e urinários		
Muito comum		proteinúria ^t
Raro	Nefrite ^u	

Distúrbios gerais e do local da administração		
Muito comum	pirexia, fadiga, astenia	pirexia, fadiga, cefaleia
Comum	reação relacionada à infusão ^v , doença com sintomas gripais, calafrios	

^a Inclui relatos de infecção do trato urinário, cistite, pielonefrite, infecção do trato urinário por *escherichia*, infecção bacteriana do trato urinário, infecção renal, pielonefrite aguda, infecção fúngica do trato urinário, infecção do trato urinário por pseudomonas.

^b Inclui relatos de trombocitopenia e redução da contagem de plaquetas.

^c Inclui relatos de neutropenia, diminuição da contagem de neutrófilos, neutropenia febril, sepse neutropenica.

^d Inclui relatos de hipotireoidismo, hormônio tireoestimulante aumentado no sangue, tireoidite, tireoidite autoimune, hormônio tireoestimulante reduzido no sangue, hipotireoidismo autoimune, síndrome do doente eutireoideo, mixedema, teste de função tireoideana anormal, tireoidite aguda, tiroxina diminuída, bócio, aumento de tiroxina livre, distúrbio da tireoide, diminuição de tiroxina livre, aumento de tiroxina, diminuição de tri-iodotironina, aumento de tri-iodotironina, aumento de livre de tri-iodotironina.

^e Inclui relatos de hipertireoidismo, oftalmopatia endócrina e exoftalmia.

^f Inclui relatos de *diabetes mellitus*, *diabetes mellitus* tipo 1, cetoacidose diabética e cetoacidose.

^g Inclui relatos de insuficiência adrenal e insuficiência adrenal primária.

^h Inclui relatos de neuropatia periférica, neuropatia autoimune, neuropatia sensorial periférica, polineuropatia, herpes zoster, neuropatia periférica motora, amiotrofia neurálgica, neuropatia sensorio-motora periférica, neuropatia tóxica, neuropatia axonal,

plexopatia lombossacral, artropatia neuropática.

ⁱ Inclui relatos de síndrome de Guillain-Barré e polineuropatia desmielinizante.

^j Inclui relatos de encefalopatia, meningite e fotofobia.

^k Relatado em estudos fora do conjunto de dados agrupados. A frequência é baseada na ampla exposição do programa.

^l Inclui relatos de pneumonite, infiltração pulmonar, bronquiolite, doença pulmonar intersticial, pneumonite por radiação.

^m Inclui relatos de diarreia, urgência ao evacuar, evacuações frequentes e hipermotilidade gastrointestinal.

ⁿ Inclui relatos de colite, colite autoimune, colite isquêmica, colite microscópica, colite ulcerativa.

^o Inclui relatos de dor orofaríngea, desconforto orofaríngeo e irritação da garganta.

Inclui relatos de pancreatite, pancreatite aguda, lipase aumentada e amilase aumentada.

^p Inclui relatos de pancreatite, pancreatite aguda, lipase aumentada e amilase aumentada.

^q Inclui relatos de ascite, hepatite autoimune, lesão hepatocelular, hepatite, hepatite aguda, hepatotoxicidade, distúrbio hepático, lesão hepática induzida por medicamento, insuficiência hepática, esteatose hepática, lesão hepática, hemorragia de varizes esofágicas, varizes esofágicas.

^r Inclui relatos de acne, eczema eritema, eritema de pálpebra, eritema multifórmico, eritema generalizado, erupção esfoliativa, erupção de pálpebra, foliculite, furúnculo, dermatite, dermatite acneiforme, dermatite alérgica, dermatite bolhosa, dermatite esfoliativa, erupção medicamentosa, síndrome da eritrodismestesia palmo-plantar, erupção cutânea, erupção eritematosa, erupção generalizada, erupção macular, erupção maculopapular, erupção papular, erupção papuloescamosa, erupção cutânea pruriginosa, erupção pustular, erupção vesicular, dermatite seborreica, esfoliação cutânea, toxicidade cutânea, úlcera cutânea, necrólise epidérmica tóxica, erupção cutânea tóxica, infecção de eczema, dermatite esfoliativa generalizada.

^s Inclui relatos de miosite, rabdomiólise, polimialgia reumática, dermatomiosite, presença de mioglobina na urina.

^t Inclui relatos de proteinúria, presença de proteína na urina, hemoglobínúria, síndrome nefrótica.

^u Inclui relato de nefrite por púrpura de Henöch-Schönlein.

^v Inclui reação relacionada à infusão e síndrome de liberação de citocinas.

^w Inclui relatos de dor musculoesquelética e mialgia.

Descrição de reações adversas selecionadas

Os dados abaixo refletem informações referentes a reações adversas significativas para atezolizumabe em monoterapia em estudos clínicos (vide item “Resultados de eficácia”). Os detalhes para as reações adversas significativas de atezolizumabe, quando administrado em combinação, são apresentados caso diferenças clinicamente relevantes tenham sido observadas em comparação com atezolizumabe em monoterapia. As orientações para o manejo dessas reações adversas são descritas nos itens “Posologia e Modo de Usar” e “Advertências e Precauções”.

Pneumonite imunorrelacionada

Pneumonite ocorreu em 2,7 (87/3.178) dos pacientes que receberam atezolizumabe e monoterapia. Dos 87 pacientes, um evento foi fatal. O tempo mediano até o início foi de 3,4 meses (intervalo: 3 dias a 24,8 meses). A duração mediana foi de 1,4 meses (intervalo de 0 dia a 21,2+ meses; no qual “+” denota um valor censurado). A pneumonite levou à descontinuação de atezolizumabe em 12 (0,4%) pacientes. A pneumonite com necessidade de uso de corticosteroides ocorreu em 1,6 (51/3.178) dos pacientes recebendo atezolizumabe em monoterapia.

Hepatite imunorrelacionada

Hepatite ocorreu em 2,0% (62/3.178) dos pacientes que receberam atezolizumabe em monoterapia. Dos 62 pacientes, dois apresentaram evento fatal. O tempo mediano até o início foi de 1,5 mês (intervalo de 6 dias a 18,8 meses). A duração mediana foi 2,1 meses (intervalo: 0 dias a 22,0+ meses; no qual “+” denota um valor censurado). A hepatite levou à descontinuação de atezolizumabe em 6 (0,2%) pacientes. A hepatite com necessidade de uso de corticosteroides ocorreu em 0,6% (8/3.178) dos pacientes recebendo atezolizumabe em monoterapia.

Colite imunorrelacionada

Colite ocorreu em 1,1% (34/3.178) dos pacientes que receberam atezolizumabe em monoterapia. O tempo mediano até o início foi de 4,7 meses (intervalo de 15 dias a 17,2 meses). A duração mediana foi de 1,2 mês (intervalo: 3 dias a 17,8+ meses, no qual “+” denota um valor censurado). A colite levou à descontinuação de atezolizumabe em 8 (0,3%) pacientes. A colite com necessidade de uso de corticosteroides ocorreu em 0,6% (19/3.178) dos pacientes recebendo atezolizumabe em monoterapia.

Endocrinopatias imunorrelacionadas

Distúrbios da tireóide

Hipotireoidismo ocorreu em 5,2% (164/3.178) dos pacientes que receberam atezolizumabe em monoterapia. O tempo mediano até o início foi de 4,9 meses (intervalo: 0 dias a 31,3 meses). Hipertireoidismo ocorreu em 0,9% (30/3.178) dos pacientes que receberam atezolizumabe em monoterapia. O tempo mediano até o início foi de 2,1 meses (intervalo: 21 dias a 15,7 meses).

Insuficiência adrenal

Insuficiência adrenal ocorreu em 0,4% (12/3.178) dos pacientes que receberam atezolizumabe em monoterapia. O tempo mediano até o início foi de 5,5 meses (intervalo: 3 dias a 19 meses). A duração mediana foi de 16,8 meses (variação de 0 dia a 16,8 meses). Insuficiência adrenal que levou à descontinuação de atezolizumabe ocorreu em 1 (< 0,1%) dos pacientes. Insuficiência adrenal com necessidade de uso de corticosteroides ocorreu em 0,3% (9/3.178) dos pacientes recebendo atezolizumabe em monoterapia.

Hipofisite

Hipofisite ocorreu em < 0,1% (2/3.178) dos pacientes que receberam atezolizumabe em monoterapia. O tempo mediano até o início para esses pacientes foi de 7,2 meses (variação: 24 dias a 13,7 meses). Um paciente necessitou do uso de corticosteroides e o tratamento com atezolizumabe foi descontinuado.

A hipofisite ocorreu em 0,8% (3/393) dos pacientes que receberam atezolizumabe com bevacizumabe, paclitaxel e carboplatina. O tempo mediano até a manifestação foi de 7,7 meses (variação: 5,0 a 8,8 meses). Dois pacientes necessitaram do uso de corticosteroides.

Diabetes mellitus

Diabetes mellitus ocorreu em 0,3% (11/3.178) dos pacientes que receberam atezolizumabe em monoterapia. O tempo mediano até o início foi de 3,6 meses (variação de 3 dias a 9,9 meses). *Diabetes mellitus* levou à descontinuação de atezolizumabe em 0,1% (3/3.178) dos pacientes.

Meningoencefalite imunorrelacionada

Meningoencefalite ocorreu em 0,4% (13/3.178) dos pacientes que receberam atezolizumabe em monoterapia. O tempo mediano até o início foi de 15 dias (variação: 0 dia a 12,5 meses). A duração mediana foi de 26 dias (variação de 6 dias a 14,5+ meses; o “+” denota um valor censurado).

Meningoencefalite com necessidade de uso corticosteroides ocorreu em 0,2% (6/3.178) dos pacientes que receberam atezolizumabe e os quatro pacientes descontinuaram atezolizumabe.

Neuropatias imunorrelacionadas

Síndrome de Guillain-Barré e polineuropatia desmielinizante ocorreram em 0,2% (5/3.178) dos pacientes que receberam atezolizumabe em monoterapia. O tempo mediano até o início foi de 7 meses (intervalo: 18 dias a 8,1 meses). A duração mediana foi de 8 meses (variação: 18 dias a 8,3+ meses, no qual “+” denota um valor censurado). A síndrome de Guillain-Barré levou à descontinuação de atezolizumabe em 1 paciente (< 0,1%). A síndrome de Guillain-Barré com necessidade de uso corticosteroides ocorreu em < 0,1% (2/3.178) dos pacientes que receberam atezolizumabe em monoterapia.

Síndrome miastênica

A miastenia *gravis* ocorreu em < 0,1% (1/3.178) dos pacientes que receberam atezolizumabe em monoterapia. O tempo até o início foi de 1,2 meses.

Pancreatite imunorrelacionada

Pancreatite, incluindo amilase e lipase elevadas, ocorreu em 0,6% (18/3.178) dos pacientes que receberam atezolizumabe em monoterapia. O tempo mediano até o início foi de 5,0 meses (intervalo: 9 dias a 16,9 meses). A duração mediana foi de 24 dias (intervalo: 3 dias a 12,0+ meses, no qual “+” denota um valor censurado). A pancreatite levou à descontinuação de atezolizumabe em 3 (< 0,1%) pacientes. A pancreatite com necessidade de uso de corticosteroides ocorreu em 0,1% (4/3.178) dos pacientes que receberam atezolizumabe.

Miocardite imunorrelacionada

Miocardite ocorreu em < 0,1% (2/8.000) dos pacientes em todos os estudos clínicos de atezolizumabe em múltiplos tipos de tumores. O tempo até o início foi de 18 e 33 dias. Os dois pacientes necessitaram de corticosteroides e descontinuaram atezolizumabe.

Nefrite imunorrelacionada

Nefrite ocorreu em < 0,1% (3/3.178) dos pacientes que receberam atezolizumabe. O tempo mediano para o início foi 13,1 meses (variação: 9,0 a 17,5 meses). A duração mediana foi de 2,8 meses (variação: 15 dias a 9,5+ meses; no qual “+” denota um valor censurado). Nefrite levou a descontinuação de atezolizumabe em 2 (< 0,1%) dos pacientes. Um paciente requereu a administração de corticosteroides e a descontinuação de atezolizumabe.

Miosite imunorrelacionada

Miosite ocorreu em 0,4% (12/3.178) dos pacientes que receberam atezolizumabe em monoterapia. O tempo mediano para o início foi 5,4 meses (variação: 0,7 a 11,0 meses). A duração mediana foi de 3,5 meses (variação: 0,1 a 22,6+ meses; no qual “+” denota um valor censurado). Miosite levou a descontinuação de atezolizumabe em 1 (< 0,1%) dos pacientes. Sete pacientes (0,2%) requereram a administração de corticosteroides.

Uso de atezolizumabe em combinação com bevacizumabe, paclitaxel e carboplatina

No estudo de primeira linha de CPNPC (IMpower150), uma frequência maior de eventos adversos foram observados no regime contendo as quatro drogas atezolizumabe, bevacizumabe, paclitaxel e carboplatina comparado com atezolizumabe, paclitaxel e carboplatina, incluindo eventos de Graus 3 e 4 (63,6% comparado a 57,5%), eventos Grau 5 (6,1% comparado com 2,5%), eventos adversos de interesse especial para atezolizumabe (52,4% comparado a 48,0%), assim como eventos adversos que levaram à descontinuação de qualquer tratamento em estudo (33,8% comparado a 13,3%). Náusea, diarreia, estomatite, fadiga, pirexia, inflamação das mucosas, diminuição do apetite, redução de peso, hipertensão e proteinúria foram reportados como superiores ($\geq 5\%$ de diferença) em pacientes que receberam atezolizumabe em combinação com bevacizumabe, paclitaxel e carboplatina. Outros eventos adversos clinicamente significantes, que foram observados mais frequentemente no braço de atezolizumabe, bevacizumabe, paclitaxel e carboplatina foram epistaxe, hemoptise, acidente cerebrovascular, incluindo eventos fatais.

Imunogenicidade

Entre 434 pacientes com câncer de mama triplo-negativo no estudo IMpassion130, 13% foram positivos de anticorpo antiterapêutico (ADA) emergente ao tratamento, em um ou mais pontos de tempo, durante ou após o tratamento. Entre 178 pacientes do subgrupo câncer de mama triplo-negativo, positivos para PD-L1 em IMpassion130, 12% foram positivos para ADA emergente do tratamento, em um ou mais pontos de tempo, durante ou após o tratamento. Os pacientes que foram positivos para ADA emergente ao tratamento, tiveram diminuição da exposição sistêmica ao atezolizumabe. Há um número insuficiente de pacientes no subgrupo PD-L1 positivo com ADA, para determinar se a presença de ADA altera a eficácia do atezolizumabe. A presença de ADA não teve um efeito clinicamente significativo na incidência ou gravidade dos efeitos adversos. Não há dados disponíveis que permitam conclusões sobre qualquer possível efeito dos anticorpos neutralizantes.

Na avaliação agrupada dos estudos IMvigor211 e OAK, 31,7% dos pacientes tiveram resultado positivo para anticorpos anti-atezolizumabe (ADAs) emergentes de tratamento em um ou mais intervalos.

No estudo IMpower150, 36,4% dos pacientes tratados com atezolizumabe, bevacizumabe, paclitaxel e carboplatina apresentaram resultado positivo para o teste de ADAs emergentes do tratamento, em um ou mais intervalos. De modo geral a positividade ao ADA na semana 4 aparenta não ter impacto clinicamente relevante na farmacocinética, eficácia ou segurança.

Pacientes idosos

Nenhuma diferença geral na segurança foi observada entre pacientes com ≥ 65 anos de idade e pacientes mais jovens recebendo atezolizumabe como monoterapia. No estudo IMpower150, a idade ≥ 65 anos estava associada a um maior risco de desenvolvimento de eventos adversos em pacientes que recebem atezolizumabe em combinação com bevacizumabe, carboplatina e paclitaxel. Dados de pacientes ≥ 75 anos de idade são muito limitados para chegar a conclusões nessa população (vide item “2. Resultados de eficácia”).

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos - VIGIMED, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Não há nenhuma informação sobre superdose com atezolizumabe.

Em caso de superdosagem, os pacientes devem ser monitorados de perto para sinais ou sintomas de reações adversas e um tratamento sintomático apropriado deve ser instituído.

Em caso de intoxicação, ligue para 0800-722 6001, se você precisar de mais orientações.

MS – 1.0100.0665

Farm. Resp.: Tatiana Tsiomis Díaz – CRF-RJ nº 6942

Fabricado por F. Hoffmann-La Roche Ltd., Kaiseraugst, Suíça

Importado por:

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

Est. dos Bandeirantes, 2.020 CEP 22775-109 – Rio de Janeiro – RJ

CNPJ: 33.009.945/0023-39



Serviço Gratuito de Informações – 0800 7720 289

www.roche.com.br

USO RESTRITO A HOSPITAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 30/08/2019.



V008_Prof_840mg

Tecentriq[®]

(atezolizumabe)

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

**Solução para diluição para infusão
1200 mg em 20 mL (60mg/mL)**

APRESENTAÇÕES

Solução para diluição para infusão.

Caixa com 1 frasco-ampola de dose única de 1200 mg em 20 mL (60 mg/mL).

VIA INTRAVENOSA

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola de dose única com 20 mL contém

Princípio ativo: atezolizumabe 1200 mg (60 mg/ mL).

Excipientes: histidina, ácido acético, sacarose, polissorbato 20 e água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Carcinoma urotelial

Tecentriq®, como monoterapia, é indicado para o tratamento de pacientes adultos com carcinoma urotelial (UC) localmente avançado ou metastático:

- Após quimioterapia prévia à base de platina; ou
- Que sejam considerados ineligíveis à cisplatina e que tenham tumores com expressão de PD-L1 \geq 5%.

Câncer de pulmão de não pequenas células

Tecentriq®, em combinação com bevacizumabe, paclitaxel e carboplatina, é indicado para o tratamento de primeira linha de pacientes adultos com câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) não escamoso metastático. Em pacientes com CPNPC EGFR mutado ou ALK positivos, **Tecentriq®** em combinação com bevacizumabe, paclitaxel e carboplatina, é indicado apenas após falha das terapias alvo apropriadas.

Tecentriq®, como monoterapia, é indicado para o tratamento de pacientes adultos com CPNPC localmente avançado ou metastático após quimioterapia prévia. Pacientes com CPNPC EGFR mutado ou ALK positivo devem ter recebido terapias alvo para essas alterações antes de serem tratados com **Tecentriq®**.

Câncer de pulmão de pequenas células

Tecentriq®, em combinação com carboplatina e etoposídeo, é indicado para o tratamento de primeira linha de pacientes adultos com câncer de pulmão de pequenas células em estágio extensivo (CPPC-EE).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Duração do tratamento

O tratamento com **Tecentriq®** até a perda de benefício clínico foi permitido conforme definido pelos seguintes critérios:

- Ausência de sintomas e sinais (incluindo piora dos valores laboratoriais [por exemplo, presença de hipercalemia ou piora desta]), indicando progressão inequívoca da doença.
- Sem declínio no *status* de desempenho ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*).
- Ausência de progressão tumoral em sítios anatômicos críticos (por exemplo, doença leptomenigeal) que não podem ser prontamente administrados e estabilizados através de protocolo de intervenções médicas permitidas antes da administração repetida.
- Evidência de benefício clínico conforme avaliado pelo investigador.

Pacientes com carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático que eram ineligíveis para terapia com cisplatina foram tratados com **Tecentriq®** até progressão da doença.

Carcinoma urotelial

IMvigor211 (GO29294): estudo randomizado em pacientes com carcinoma urotelial (UC) localmente avançado ou metastático previamente tratados com quimioterapia

Um estudo de fase III, aberto, multicêntrico, internacional e randomizado (IMvigor211) foi conduzido para avaliar a eficácia e a segurança de atezolizumabe em comparação com a quimioterapia (escolha do investigador entre vinflunina, docetaxel ou paclitaxel) em pacientes com UC localmente avançado ou metastático que progrediram durante ou após um regime contendo platina. Esse estudo excluiu pacientes com histórico de doença autoimune, com metástases cerebrais ativas ou dependentes de corticosteroides que administraram vacina viva atenuada no período de 28 dias anteriores à inclusão no estudo e que administraram agentes imunostimulantes sistêmicos no período de 4 semanas ou medicações imunossupressoras sistêmicas no período de 2 semanas anteriores à inclusão no estudo. As avaliações do tumor foram realizadas a cada 9 semanas durante as primeiras 54 semanas, e, posteriormente, a cada 12 semanas. Amostras de tumor foram avaliadas prospectivamente para a expressão de PD-L1 (ligante de morte programada 1) nas células imunes que infiltraram o tumor (IC) e os resultados foram utilizados para definir os subgrupos de expressão de PD-L1 para as análises descritas abaixo.

Um total de 931 pacientes foi incluído no estudo. Os pacientes foram randomizados (1:1) para receber atezolizumabe ou quimioterapia. A randomização foi estratificada por quimioterapia (vinflunina *versus* taxano), expressão de PD-L1 em IC (< 5% *versus* ≥ 5%), número de fatores de risco prognósticos (0 *versus* 1 – 3) e metástases hepáticas (sim *versus* não). Os fatores de risco prognósticos incluíram o tempo de quimioterapia prévia de < 3 meses, *status* de desempenho ECOG > 0 e hemoglobina < 10 g/dL.

Atezolizumabe foi administrado em dose fixa de 1200 mg por infusão intravenosa a cada 3 semanas. Não foi permitida redução da dose de atezolizumabe. Os pacientes foram tratados até a perda do benefício clínico avaliado pelo investigador ou toxicidade inaceitável. Vinflunina foi administrada na dose de 320 mg/m² por infusão intravenosa no dia 1 de cada ciclo de 3 semanas até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Paclitaxel foi administrado na dose de 175 mg/m² por infusão intravenosa durante 3 horas no dia 1 de cada ciclo de 3 semanas até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Docetaxel foi administrado na dose de 75 mg/m² por infusão intravenosa no dia 1 de cada ciclo de 3 semanas até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Para todos os pacientes tratados, a duração mediana do tratamento foi de 2,8 meses para o braço de atezolizumabe, 2,1 meses para os braços de vinflunina e paclitaxel e 1,6 mês para o braço de docetaxel.

As características demográficas e de base da doença da população na análise primária foram bem equilibradas entre os braços do tratamento. A idade mediana foi de 67 anos (faixa de 31 a 88) e 77,1% dos pacientes eram do sexo masculino. A maioria dos pacientes era branca (72,1%), 53,9% dos pacientes no braço de quimioterapia receberam vinflunina, 71,4% dos pacientes apresentaram, pelo menos, um fator de risco prognóstico ruim e 28,8% apresentaram metástases hepáticas na linha de base. O *status* de desempenho ECOG na linha de base foi 0 (45,6%) ou 1 (54,4%). A bexiga foi o sítio do tumor primário para 71,1% dos pacientes e 25,4% dos pacientes apresentaram carcinoma urotelial do trato superior. Houve 24,2% dos pacientes que receberam apenas terapia prévia adjuvante ou neoadjuvante contendo platina e progrediram dentro de 12 meses.

O desfecho de eficácia primário para IMvigor211 é a sobrevivência global (SG). Os desfechos de eficácia secundários avaliados pelo investigador de acordo com os Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos (RECIST) v1.1 (em inglês, *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* v1.1) são taxa de resposta objetiva (TRO), sobrevida livre de progressão (SLP) e duração da resposta (DRO). As comparações em relação à SG entre o braço de tratamento e o braço

de controle nas populações IC2/3, IC1/2/3 e ITT (intenção para tratar, isto é, todos os pacientes, independentemente da expressão de PD-L1) foram testadas utilizando-se um procedimento hierárquico de sequência fixa, com base no teste *log-rank* estratificado bicaudado com nível de significância em 5% (*stratified log-rank test at two-sided level of 5%*) como segue: Etapa 1) População IC2/3; Etapa 2) População IC1/2/3; Etapa 3) População de todos os pacientes, independentemente da expressão de PD-L1. Os resultados de SG para cada uma das etapas 2 e 3 apenas poderiam ser testados formalmente para significância estatística se o resultado na etapa anterior fosse estatisticamente significativo.

A mediana de acompanhamento para sobrevida é de 17 meses. A análise primária do estudo IMvigor211 não atingiu o desfecho primário de SG. Atezolizumabe não demonstrou um benefício de sobrevida estatisticamente significativo comparado com a quimioterapia em pacientes com carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático previamente tratados. De acordo com a ordem pré-especificada do teste hierárquico, a população IC2/3 foi testada primeiro, com uma razão de risco (RR) em SG de 0,87 (Intervalo de Confiança (*IC) 95%: 0,63; 1,21; SG mediana de 11,1 *versus* 10,6 meses para atezolizumabe e quimioterapia, respectivamente). O valor de p em *log-rank* estratificado foi de 0,41 e, portanto, os resultados são considerados não estatisticamente significativos nessa população. Como consequência, nenhum teste formal de significância estatística poderia ser realizado para SG nas populações IC1/2/3 ou em todos os pacientes, independentemente da expressão de PD-L1, e os resultados dessas análises seriam considerados exploratórios. Os principais resultados na população de todos os pacientes, independentemente da expressão de PD-L1, estão resumidos na Tabela 1. A curva de Kaplan-Meier para SG na população de todos os pacientes, independentemente da expressão de PD-L1, é apresentada na Figura 1.

Tabela 1: Resumo de eficácia na população de todos os pacientes, independentemente da expressão PD-L1 (IMvigor211)

Desfecho de eficácia	Atezolizumabe (n = 467)	Quimioterapia (n = 464)
<i>Desfecho de eficácia primário</i>		
<i>SG</i>		
Número de óbitos (%)	324 (69,4%)	350 (75,4%)
Tempo mediano até eventos (meses)	8,6	8,0
*IC 95%	7,8; 9,6	7,2; 8,6
Razão de risco estratificada† (*IC 95%)	0,85 (0,73; 0,99)	
Valor de p***	0,0378	
SG em 12 meses (%)**	39,2%	32,4%
<i>Desfechos secundários e exploratórios</i>		
<i>SLP avaliada pelo investigador (RECIST v1.1)</i>		
Número de eventos (%)	407 (87,2%)	410 (88,4%)
Duração mediana de SLP (meses)	2,1	4,0
*IC 95%	2,1; 2,2	3,4; 4,2
Razão de risco estratificada (*IC 95%)	1,10 (0,95; 1,26)	
<i>TRO avaliada pelo investigador (RECIST v1.1)</i>		
	n = 462	n = 461
Número de respondedores confirmados (%)	62 (13,4%)	62 (13,4%)
*IC 95%	10,45; 16,87	10,47; 16,91
Número de resposta completa (%)	16 (3,5%)	16 (3,5%)
Número de resposta parcial (%)	46 (10,0%)	46 (10,0%)
Número de doença estável (%)	92 (19,9%)	162 (35,1%)
<i>DRO avaliada pelo investigador (RECIST v1.1)</i>		
	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; DRO = duração de resposta; TRO = taxa de resposta objetiva; SG = sobrevida global; SLP = sobrevida livre de progressão; RECIST = Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos v1.1.

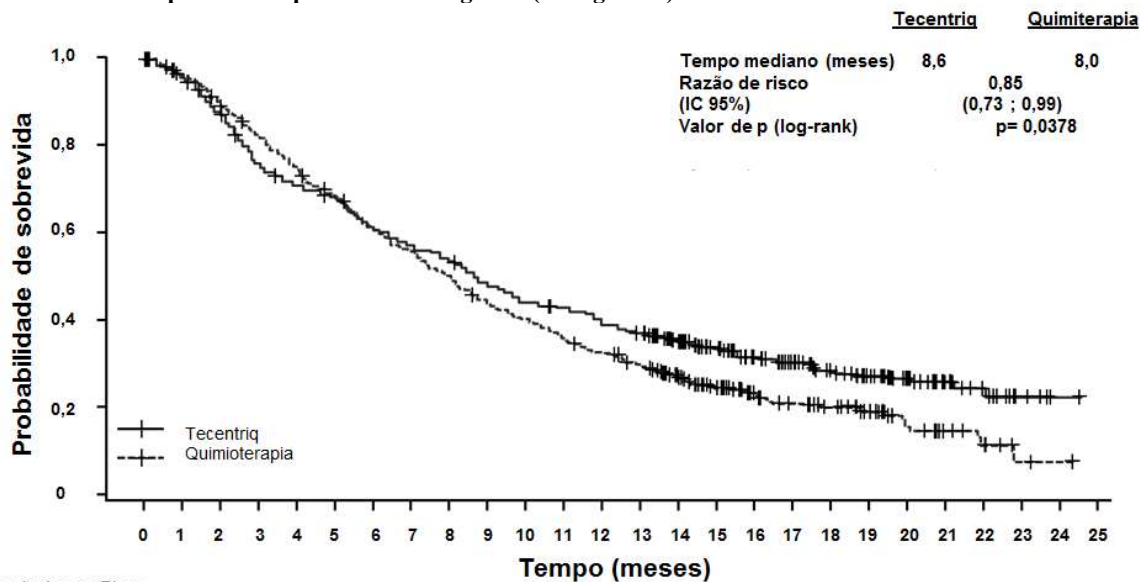
** Baseado em estimativa Kaplan-Meier.

† Estratificada por quimioterapia (vinflunina *versus* taxano), status de IC (<5% *versus* ≥ 5%), número de fatores de risco prognósticos (0 *versus* 1 – 3), e metástase hepática (sim *versus* não).

*** Baseado no teste *log-rank* estratificado, fornecido por propósito descritivo apenas, de acordo com a análise pré-específica hierárquica, o valor de p para análise de SG na população de todos os pacientes, independentemente da expressão de PD-L1, não pode ser considerado estatisticamente significante.

**** Respostas em andamento em 63% dos respondedores no braço de atezolizumabe e em 21% dos respondedores no braço de quimioterapia.

Figura 1: Gráfico Kaplan-Meier para sobrevida global (IMvigor211)



Nº de pacientes em Risco

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

IMvigor210 (GO29293): estudo de braço único em pacientes com carcinoma urotelial (UC) previamente não tratados que são ineligíveis à terapia com cisplatina e em pacientes com UC previamente tratados com quimioterapia

Um estudo clínico fase II, multicêntrico, internacional, de duas coortes, braço único, IMvigor210 foi conduzido em pacientes com UC (também conhecido como câncer urotelial de bexiga) localmente avançado ou metastático.

O estudo incluiu um total de 438 pacientes e teve duas coortes de pacientes. A Coorte 1 incluiu pacientes sem tratamento prévio com UC localmente avançado ou metastático ineligíveis ou inaptos para quimioterapia à base de cisplatina ou que apresentaram progressão da doença após, pelo menos, 12 meses de tratamento com regime quimioterápico neoadjuvante ou adjuvante contendo platina. A Coorte 2 incluiu pacientes que receberam, pelo menos, um regime quimioterápico à base de platina para UC localmente avançado ou metastático ou apresentaram progressão da doença dentro de 12 meses a partir do tratamento com regime quimioterápico neoadjuvante ou adjuvante contendo platina.

Na Coorte 1, 119 pacientes foram tratados com atezolizumabe 1200mg por infusão intravenosa a cada 3 semanas até progressão da doença. A idade mediana para a Coorte 1 foi de 73 anos. A maioria dos pacientes era do sexo masculino (81%) e a maioria era branca (91%).

A Coorte 1 incluiu 45 pacientes (38%) com *status* de desempenho ECOG de 0, 50 pacientes (42%) com *status* de desempenho ECOG de 1 e 24 pacientes (20%) com *status* de desempenho ECOG de 2, 35 pacientes (29%) sem fator de risco Bajorin (estado de desempenho ECOG \geq 2 e metástases viscerais), 66 pacientes (56%) com um fator de risco Bajorin e 18 pacientes (15%) com dois fatores de risco Bajorin, 84 pacientes (71%) com função renal comprometida (taxa de filtração glomerular (eGFR) < 60 mL/min) e 25 pacientes (21%) com metástases hepáticas.

O desfecho de eficácia primário para a Coorte 1 foi a taxa de resposta objetiva confirmada (TRO) de acordo com a avaliação de um serviço de revisão independente (IRF, do inglês *Independent Review Facility*) utilizando RECIST v1.1.

A análise primária foi realizada quando todos os pacientes apresentaram, pelo menos, 24 semanas de acompanhamento. A duração mediana do tratamento foi de 15,0 semanas e a duração mediana de acompanhamento de sobrevida foi de 8,5

meses em todos os pacientes, independentemente da expressão de PD-L1. Foram observadas TROs clinicamente significativas avaliadas por IRF, RECIST v1.1; no entanto, quando comparadas com a taxa de resposta de 10% do controle histórico pré-especificado, a significância estatística não foi atingida para o desfecho primário. As TROs confirmadas por IRF-RECIST v1.1 foram de 21,9% (*IC 95%: 9,3; 40,0) em pacientes com expressão PD-L1 \geq 5%, 18,8% (*IC 95%: 10,9; 29,0) em pacientes com expressão PD-L1 \geq 1% e 19,3% (*IC 95%: 12,7; 27,6) em todos os pacientes, independentemente da expressão de PD-L1. A duração de resposta (DRO) mediana não foi atingida em nenhum subgrupo de expressão PD-L1 nem em todos os pacientes, independentemente da expressão de PD-L1. A SG não estava madura com taxa de evento de, aproximadamente, 40%. A SG mediana para todos subgrupos de pacientes (expressão PD-L1 \geq 5% e \geq 1%) e em todos os pacientes, independentemente da expressão PD-L1, foi de 10,6 meses.

Uma análise atualizada foi realizada com a duração mediana de acompanhamento para sobrevida de 17,2 meses para a Coorte 1 e está resumida na Tabela 2. A DRO mediana não foi atingida em nenhum subgrupo de expressão PD-L1 nem em todos os pacientes, independentemente da expressão de PD-L1.

Tabela 2 – Resumo de eficácia atualizado (IMvigor210 Coorte 1)

Desfechos de eficácia	Expressão PD-L1 \geq 5% em IC	Expressão PD-L1 \geq 1% em IC	Todos os pacientes, independentemente da expressão de PD-L1
TRO (avaliada por IRF; RECIST v1.1)	n = 32	n = 80	n = 119
Número de respondedores (%)	9 (28,1%)	19 (23,8%)	27 (22,7%)
*IC 95%	13,8; 46,8	15,0; 34,6	15,5; 31,3
Número 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)
Número 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)
DRO (avaliada por IRF; RECIST v1.1)	n = 9	n = 19	n = 27
Pacientes com evento (%)	3 (33,3%)	5 (26,3%)	8 (29,6%)
Mediana (meses) *IC 95%	NE (11,1; NE)	NE (NE)	NE (14,1; NE)
SLP (avaliada por IRF; RECIST v1.1)	n = 32	n = 80	n = 119
Pacientes com evento (%)	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)
SG	n = 32	n = 80	n = 119
Pacientes com evento (%)	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 SG em 1 ano (%)	52,4%	54,8%	57,2%

*IC = intervalo de confiança; DRO = duração de resposta objetiva; IC = células imunes que infiltram o tumor; IRF = serviço de revisão independente; NE = não estimável; TRO = taxa de resposta objetiva; SG = sobrevida global; SLP = sobrevida livre de progressão; RECIST = Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos (em inglês, *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) v1.1.

Na Coorte 2, os desfechos de eficácia coprimários foram TRO confirmada de acordo com a avaliação por IRF, utilizando RECIST v1.1 e TRO avaliada pelo investigador de acordo com os critérios do RECIST Modificado (mRECIST). Houve 310 pacientes tratados com atezolizumabe 1200mg por infusão intravenosa a cada 3 semanas até perda de benefício clínico. A análise primária da Coorte 2 foi realizada quando todos os pacientes apresentaram, pelo menos, 24 semanas de acompanhamento. O estudo atingiu seus desfechos coprimários na Coorte 2, demonstrando TROs estatisticamente

significantes avaliadas por IRF, RECIST v1.1 e pelo investigador de acordo com os critérios do RECIST Modificado (mRECIST), comparadas com a taxa de resposta de 10% do controle histórico pré-especificado.

Uma análise também foi realizada com a duração mediana de acompanhamento para sobrevida de 21,1 meses para a Coorte 2. As TROs confirmadas por IRF-RECIST v1.1 foram de 28,0% (*IC 95%: 19,5; 37,9) em pacientes com expressão PD-L1 \geq 5%; 19,3% (*IC 95%: 14,2; 25,4) em pacientes com expressão PD-L1 \geq 1% e 15,8% (*IC 95%: 11,9; 20,4) em todos os pacientes, independentemente da expressão de PD-L1. As TROs confirmadas pela avaliação do investigador por mRECIST foram de 29,0% (*IC 95%: 20,4; 38,9) em pacientes com expressão PD-L1 \geq 5%; 23,7% (*IC 95%: 18,1; 30,1) em pacientes com expressão PD-L1 \geq 1% e 19,7% (*IC 95%: 15,4; 24,6) em todos os pacientes, independentemente da expressão de PD-L1. A taxa de resposta completa por IRF-RECIST v1.1 em todos os pacientes, independentemente da expressão de PD-L1, foi de 6,1% (*IC 95%: 3,7; 9,4). Para a Coorte 2, a DRO mediana não foi atingida em nenhum subgrupo de expressão PD-L1 nem em todos os pacientes, independentemente da expressão PD-L1, no entanto foi atingida em pacientes com expressão PD-L1 $<$ 1% (13,3 meses; *IC 95%: 4,2; NE). A taxa de SG em 12 meses foi de 37% em todos os pacientes, independentemente da expressão de PD-L1.

IMvigor130 (WO30070): estudo de fase III, multicêntrico, randomizado e placebo-controlado de atezolizumabe em monoterapia e em combinação com quimioterapia a base de platina em pacientes com carcinoma urotelial (UC) localmente avançado ou metastático não tratados

Com base na recomendação de um comitê independente de monitoramento de dados (iDMC), após uma revisão inicial dos dados de sobrevida, foi interrompida a inclusão de pacientes no braço de tratamento de atezolizumabe em monoterapia cujos tumores têm uma baixa expressão de PD-L1 (menos de 5% de células imunes marcando positivo para PD-L1 por imuno-histoquímica) após observar a diminuição da sobrevida global para este subgrupo. O iDMC não recomendou qualquer mudança de terapia para pacientes que já haviam sido randomizados e estavam recebendo tratamento no braço de monoterapia. Nenhuma outra alteração foi recomendada.

Câncer de pulmão

Tratamento de primeira linha de câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC)

IMpower150 (GO29436): Estudo de fase III, randomizado, em pacientes virgens de tratamento quimioterápico com CPNPC não escamoso metastático, em combinação com paclitaxel e carboplatina, com ou sem bevacizumabe

Um estudo de fase III, aberto, multicêntrico, internacional, randomizado, o IMpower150 foi realizado para avaliar a eficácia e a segurança de atezolizumabe em combinação com paclitaxel e carboplatina, com ou sem bevacizumabe, em pacientes com CPNPC não escamoso metastático sem tratamento quimioterápico prévio.

Os pacientes foram excluídos caso apresentassem um histórico de doença autoimune, administração de uma vacina viva, atenuada no período de 28 dias antes da randomização, administração de agentes imunoestimulantes sistêmicos no período de 4 semanas ou medicações imunossupressoras sistêmicas no período de 2 semanas antes da randomização, metástases no SNC ativas ou não tratadas, infiltração tumoral evidente nas grandes veias torácicas ou cavitação evidente de lesões pulmonares, conforme observação por exame de imagem. As avaliações tumorais foram realizadas a cada 6 semanas durante as 48 primeiras semanas após o Dia 1 do Ciclo 1, e então a cada 9 semanas depois disso. As amostras de tumor foram avaliadas quanto à expressão do PD-L1 em células tumorais (TC) e células imunes que infiltraram o tumor (IC) infiltrantes de tumor, e os resultados foram utilizados para definir os subgrupos de expressão do PD-L1 para as análises descritas a seguir.

No total, 1.202 pacientes foram incluídos, e foram randomizados (1:1:1) para receber um dos regimes de tratamento descritos na Tabela 3. A randomização foi estratificada por sexo, presença de metástases hepáticas e expressão tumoral do PD-L1 em TC e IC.

Tabela 3: Regimes de tratamento intravenoso (IMpower150)

Regime de tratamento	Indução (Quatro ou Seis ciclos de 21 dias)	Manutenção (ciclos de 21 dias)
A	Atezolizumabe ^a (1.200 mg) + paclitaxel (200 mg/m ²) ^{b,c} + carboplatina ^c (AUC 6)	Atezolizumabe ^a (1.200 mg)
B	Atezolizumabe ^a (1.200 mg) + bevacizumabe ^d (15 mg/kg) + paclitaxel (200 mg/m ²) ^{b,c} + carboplatina ^c (AUC 6)	Atezolizumabe ^a (1.200 mg) + bevacizumabe ^d (15 mg/kg)
C	Bevacizumabe ^d (15 mg/kg) + paclitaxel (200 mg/m ²) ^{b,c} + carboplatina ^c (AUC 6)	Bevacizumabe ^d (15 mg/kg)

^a Atezolizumabe é administrado até a perda de benefício clínico, conforme avaliado pelo investigador

^b A dose inicial de paclitaxel para pacientes de etnia/raça asiática foi de 175 mg/m² devido ao maior nível geral de toxicidades hematológicas em pacientes de países asiáticos em comparação com pacientes de países não asiáticos

^c Paclitaxel e carboplatina são administrados até a conclusão de 4 ou 6 ciclos, ou até doença progressiva, toxicidade inaceitável ou morte, o que ocorrer primeiro

^d Bevacizumabe é administrado até doença progressiva ou toxicidade inaceitável

Os dados demográficos e as características da doença no período basal da população do estudo foram bem equilibrados entre os braços de tratamento. A idade mediana foi de 63 anos (variação: 31 a 90), e 60% dos pacientes eram do sexo masculino. A maioria dos pacientes era caucasiana (82%). Aproximadamente 10% dos pacientes apresentavam mutação conhecida do EGFR, 4% apresentavam rearranjos conhecidos do ALK, 14% apresentavam metástases hepáticas no período basal, e a maioria dos pacientes era fumante ou ex-fumante (80%). A capacidade funcional pelo ECOG no período basal foi de 0 (43%) ou 1 (57%). 51% dos tumores dos pacientes possuíam expressão PD-L1 \geq 1% TC (células tumorais) ou \geq 1% IC (células imunes que infiltram o tumor) e 49% dos tumores dos pacientes possuíam expressão PD-L1 < 1% TC and < 1% IC.

No momento da análise final para SLP, os pacientes apresentaram um tempo mediano de acompanhamento de 15,3 meses. A população de intenção de tratamento (ITT), incluindo pacientes com mutações do EGFR ou rearranjos do ALK, que deveriam ter sido tratados anteriormente com inibidores da tirosina quinase, demonstraram melhora clinicamente significativa de SLP no Braço B quando comparado com o Braço C (razão de risco de 0,61 [*IC 95%: 0,52; 0,72], SLP mediana de 8,3 vs 6,8 meses).

No momento da análise interina de SG, pacientes tiveram uma mediana de acompanhamento de 19,7 meses. Os principais resultados desta análise bem como a análise de SLP atualizada na população ITT estão resumidas nas tabelas 4 e 5. A curva de Kaplan-Meier para SG na população de ITT é apresentada na Figura 2 e a Figura 3 resume os resultados de SG na população ITT e nos subgrupos PD-L1. Os resultados atualizados de SLP são apresentados nas Figuras 4 e 5.

Tabela 4: Resumo de eficácia atualizada na população ITT (IMpower150)

Desfecho de eficácia	Braço A (atezolizumabe + paclitaxel + carboplatina)	Braço B (atezolizumabe + bevacizumabe + paclitaxel + carboplatina)	Braço C (bevacizumabe + paclitaxel + carboplatina)
Desfechos secundários[#]			
SLP avaliada pelo investigador (RECIST v1.1)**	n = 402	n = 400	n = 400
Nº de eventos (%)	330 (82,1%)	291 (72,8%)	355 (88,8%)
Duração mediana da SLP (meses)	6,7	8,4	6,8
*IC 95%	(5,7; 6,9)	(8,0; 9,9)	(6,0; 7,0)
Razão de risco estratificada † [^] (*IC 95%)	0,91 (0,78; 1,06)	0,59 (0,50; 0,69)	-
Valor p ^{1,2}	0,2194	< 0,0001	-
SLP em 12 meses (%)	24	38	20
Análise interina da SG**	n = 402	n = 400	n = 400
Nº de mortes (%)	206 (51,2%)	192 (48,0%)	230 (57,5%)

Tempo mediano até os eventos (meses)	19,5	19,8	14,9
*IC 95%	(16,3; 21,3)	(17,4; 24,2)	(13,4; 17,1)
Razão de risco estratificada ^{‡^} (*IC 95%)	0,85 (0,71; 1,03)	0,76 (0,63; 0,93)	-
Valor p ^{1,2}	0,0983	0,006	-
SG em 6 meses (%)	84	85	81
SG em 12 meses (%)	66	68	61
Melhor Resposta Global avaliada pelo investigador^{*3} (RECIST 1.1)	n = 401	n = 397	n = 393
Nº de responsivos (%)	163 (40,6%)	224 (56,4%)	158 (40,2%)
*IC 95%	(35,8; 45,6)	(51,4; 61,4)	(35,3; 45,2)
Nº de respostas completas (%)	8 (2,0%)	11 (2,8%)	3 (0,8%)
Nº de respostas parciais (%)	155 (38,7%)	213 (53,7%)	155 (39,4%)
DRO** 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 desfechos primários foram SLP e SG e eles foram avaliados na população ITT do tipo selvagem por exemplo excluindo pacientes com mutação de EGFR ou rearranjos ALK.

¹ Com base no teste de *log-rank* estratificado

² Para fins informativos; na população de ITT, as comparações entre o Braço B e o Braço C ainda não foram testadas formalmente conforme a hierarquia de análise predefinida

³ Melhor resposta global para resposta completa e resposta parcial

[‡] Estratificado por sexo, presença de metástases hepáticas e expressão tumoral do PD-L1 em TC e IC

[^] O braço C é o grupo comparador para todas as razões de risco

**Análise atualizada com dados de SLP e análise interina de SG na data de corte do estudo clínico de 22 de janeiro de 2018

SLP=sobrevida livre de progressão; RECIST=Critérios para Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos v1.1.

*IC=intervalo de confiança; DRO=duração da resposta; SG=sobrevida global.

Tabela 5: Resumo dos dados atualizados de eficácia para Braço A versus Braço B na população ITT (IMpower150)

Desfecho de eficácia	Braço A (atezolizumabe + paclitaxel + carboplatina)	Braço B (atezolizumabe + bevacizumab + paclitaxel + carboplatina)
SLP avaliada pelo investigador (RECIST v1.1)**	n = 402	n = 400
No. de eventos (%)	330 (82,1%)	291 (72,8%)
Duração mediana da SLP (meses)	6,7	8,4
*IC 95%	(5,7 ; 6,9)	(8,0 ; 9,9)
Razão de risco estratificada ^{‡^} (*IC 95%)		0,67 (0,57; 0,79)
Valor p ^{1,2}		< 0,0001
Análise interina da SG**	n = 402	n = 400
No. de mortes (%)	206 (51,2%)	192 (48,0%)
Tempo mediano até os eventos (meses)	19,5	19,8
*IC 95%	(16,3 ; 21,3)	(17,4 ; 24,2)
Razão de risco estratificada ^{‡^} (*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 de ITT as comparações entre o braço A e o braço B não foram incluídas na análise hierárquica pré-especificada

[‡] Estratificado por sexo, presença de metástases hepáticas e expressão de PD-L1 em TC e IC

**Análise atualizada com dados de SLP e análise interina de SG na data de corte do estudo clínico de 22 de janeiro de 2018

^ O braço A é o grupo comparador para todas as razões de risco

Figura 2: Gráfico de Kaplan-Meier para Sobrevida Global na população de ITT (IMpower150)

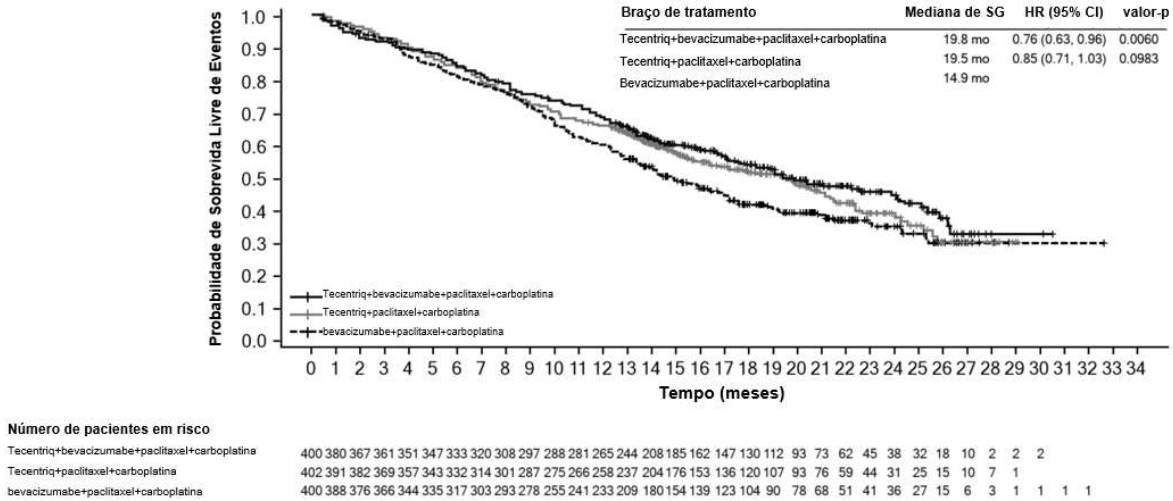


Figura 3: Forest Plot de sobrevida global por expressão de PD-L1 na população ITT, braços B versus C (IMpower150)

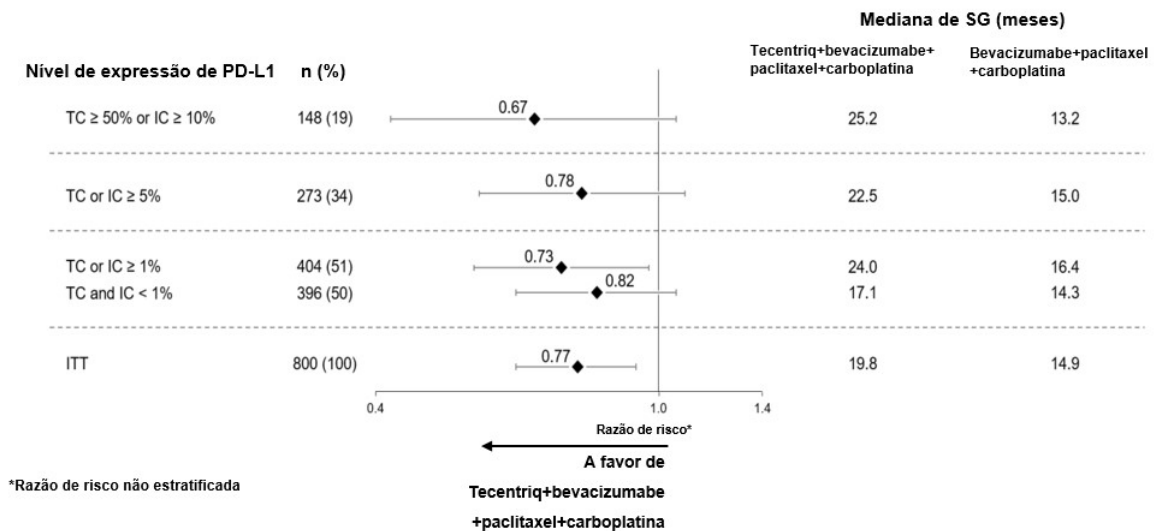


Figura 4: Gráfico de Kaplan-Meier para SLP na população ITT (IMpower150)

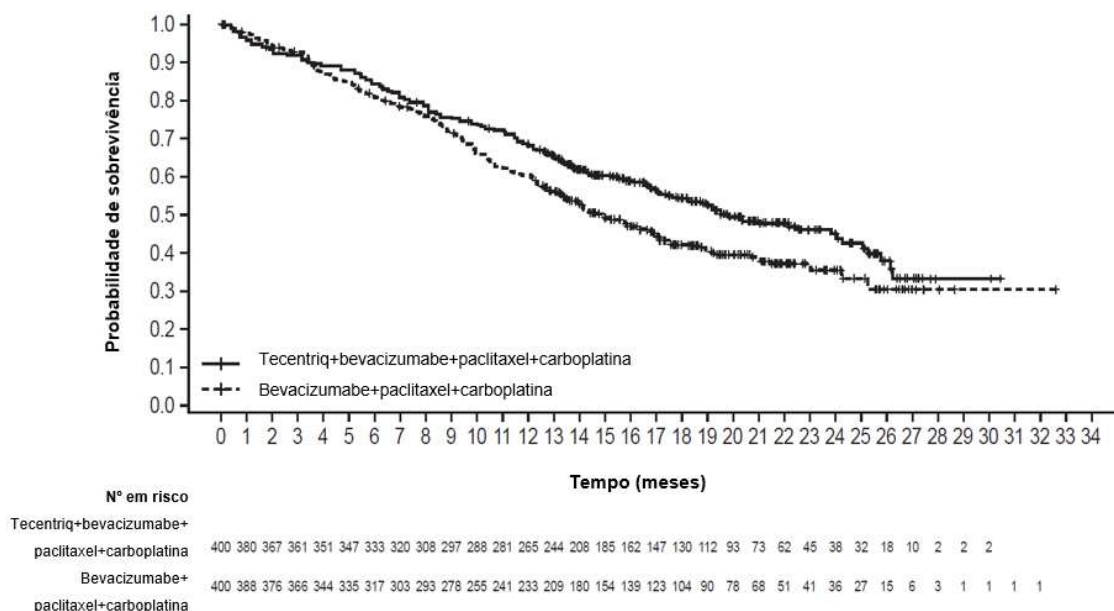
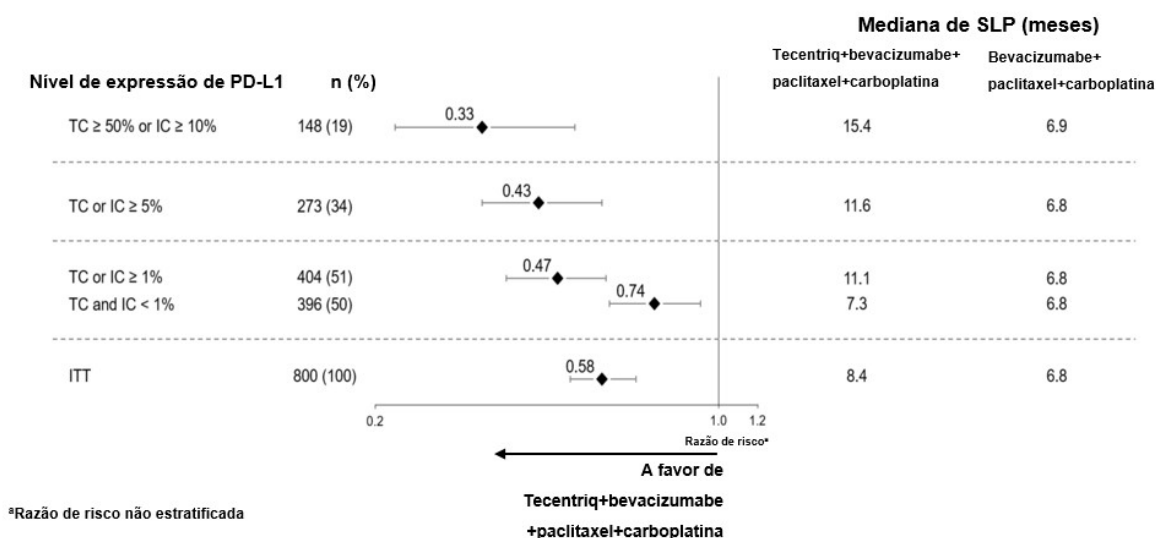


Figura 5: Forest plot da sobrevida livre de progressão por expressão de PD-L1 na população ITT, braço B versus C (IMpower150)



No braço B em comparação com o braço C, a análise de subgrupo pré-especificada na análise interina de SG mostrou uma melhora na SG para os pacientes com EGFR mutado ou rearranjos ALK (Razão de Risco [RR] de 0,54, *IC 95%: 0,29; 1,03; mediana da SG não atingida versus 17,5 meses), e metástases hepáticas (RR de 0,52; *IC 95%: 0,33; 0,82; mediana da SG de 13,3 versus 9,4 meses). A melhora em SLP também foi demonstrada nos pacientes com EGFR mutado ou rearranjos ALK (RR de 0,55, *IC 95%: 0,35; 0,87; mediana de SLP 10,0 versus 6,1 meses), e metástases hepáticas (RR de 0,41; *IC 95%: 0,26; 0,62; mediana de SLP 8,2 versus 5,4 meses). Os resultados de SG foram similares nos subgrupos de pacientes com idade < 65 e ≥ 65, respectivamente. Os dados para pacientes ≥ 75 anos de idade são muito

limitados para tirar conclusões nessa população. Para todas as análises de subgrupo, a análise estatística formal não foi planejada.

Tratamento de segunda linha de CPNPC

OAK (GO28915): estudo de fase III, randomizado, em pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) localmente avançado ou metastático previamente tratados com quimioterapia

Um estudo randomizado fase III, aberto, multicêntrico, internacional, OAK, foi conduzido para avaliar a eficácia e segurança de atezolizumabe, comparado com docetaxel em pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático que progrediram durante ou após um regime contendo platina.

Esse estudo excluiu pacientes com histórico de doença autoimune, com metástases cerebrais ativas ou dependentes de corticosteroides, que administraram vacina viva atenuada no período de 28 dias anteriores à inclusão no estudo, que administraram agentes imunostimulantes sistêmicos no período de 4 semanas ou medicações imunossupressoras sistêmicas no período de 2 semanas anteriores à inclusão no estudo.

As avaliações tumorais foram realizadas a cada 6 semanas nas primeiras 36 semanas e, posteriormente, a cada 9 semanas. Amostras de tumor foram avaliadas prospectivamente para expressão de PD-L1 nas células tumorais (TC) e nas células imunes que infiltraram o tumor (IC).

Um total de 1225 pacientes foi recrutado e, de acordo com o plano de análise, os primeiros 850 pacientes randomizados foram incluídos na análise de eficácia primária. A randomização foi estratificada pelo *status* de expressão PD-L1 em IC, pelo número de regimes quimioterápicos prévios e pela histologia. Os pacientes foram randomizados (1:1) para receber atezolizumabe ou docetaxel.

Atezolizumabe foi administrado em dose fixa de 1200 mg por infusão IV a cada 3 semanas. Não foi permitida nenhuma redução de dose. Os pacientes foram tratados até a perda do benefício clínico de acordo com avaliação do investigador. Docetaxel foi administrado na dose de 75 mg/m² por infusão IV no dia 1 de cada ciclo de 3 semanas até a progressão da doença. Para todos os pacientes tratados, a duração mediana do tratamento foi de 2,1 meses para o braço docetaxel e de 3,4 meses para o braço de atezolizumabe.

As características demográficas e basais da doença na população da análise primária foram bem equilibradas entre os braços de tratamento. A idade mediana foi de 64 anos (intervalo: 33 a 85), e 61% dos pacientes eram do sexo masculino. A maioria dos pacientes era branca (70%). Aproximadamente, três quartos dos pacientes apresentaram doença não escamosa (74%), 10% possuíam mutação EGFR detectada, 0,2% possuíam rearranjos ALK detectados, 10% apresentaram metástases no SNC (sistema nervoso central) na linha de base, e a maioria dos pacientes era fumante ativo ou prévio (82%). O estado de desempenho ECOG na linha de base foi de 0 (37%) ou 1 (63%). Setenta e cinco por cento dos pacientes receberam apenas 1 regime terapêutico prévio baseado em platina.

O desfecho de eficácia primário foi a sobrevida global (SG). Os principais resultados desse estudo com mediana de acompanhamento para sobrevida de 21 meses estão resumidos na Tabela 6. As curvas de Kaplan-Meier para SG na população de intenção de tratamento (ITT) são apresentadas na Figura 6. A Figura 7 resume os resultados de SG nos subgrupos ITT e PD-L1, demonstrando o benefício de SG com **Tecentriq**[®] em todos os subgrupos, incluindo aqueles com expressão PD-L1 < 1% em TC e IC.

Tabela 6 – Resumo de eficácia na população da análise primária (todos os pacientes, independentemente da expressão PD-L1) (OAK)**

Desfecho de eficácia	Atezolizumabe (n = 425)	Docetaxel (n = 425)
<i>Desfecho de eficácia primário</i>		

Sobrevida global (SG)		
Número de óbitos (%)	271 (64%)	298 (70%)
Tempo mediano até eventos (meses)	13,8	9,6
*IC 95%	(11,8; 15,7)	(8,6; 11,2)
Razão de risco estratificada [‡] (*IC 95%)	0,73 (0,62; 0,87)	
Valor de p***	0,0003	
SG em 12 meses (%)****	218 (55%)	151 (41%)
SG em 18 meses (%)****	157 (40%)	98 (27%)
Desfechos secundários		
SLP avaliada pelo investigador (RECIST v1.1)		
Número de eventos (%)	380 (89%)	375 (88%)
Duração mediana de SLP (meses)	2,8	4,0
*IC 95%	(2,6; 3,0)	(3,3; 4,2)
Razão de risco estratificada (*IC 95%)	0,95 (0,82; 1,10)	
TRO avaliada pelo investigador (RECIST v1.1)		
Número de respondedores (%)	58 (14%)	57 (13%)
*IC 95%	(10,5; 17,3)	(10,3; 17,0)
DRO 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; DRO = duração de resposta objetiva; NE = não estimável; TRO = taxa de resposta objetiva; SG = sobrevida global; SLP = sobrevida livre de progressão; RECIST = Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos (em inglês, *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) v1.1.

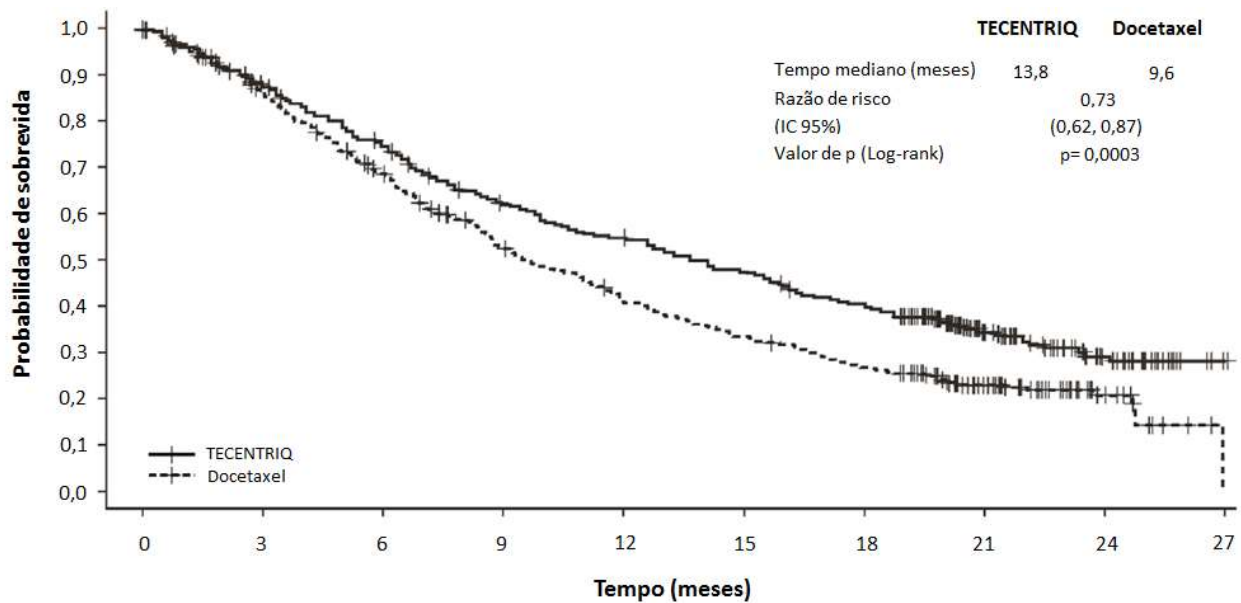
** A população da análise primária consiste dos primeiros 850 pacientes randomizados.

[‡] Estratificado por expressão PD-L1 em células imunes que infiltraram o tumor, número de regimes quimioterápicos prévios e histologia.

*** Baseado no teste *log-rank* estratificado.

**** Baseado nas estimativas Kaplan-Meier.

Figura 6 – Gráfico de Kaplan-Meier para sobrevida global na população da análise primária (todos os pacientes, independentemente da expressão de PD-L1) (OAK)

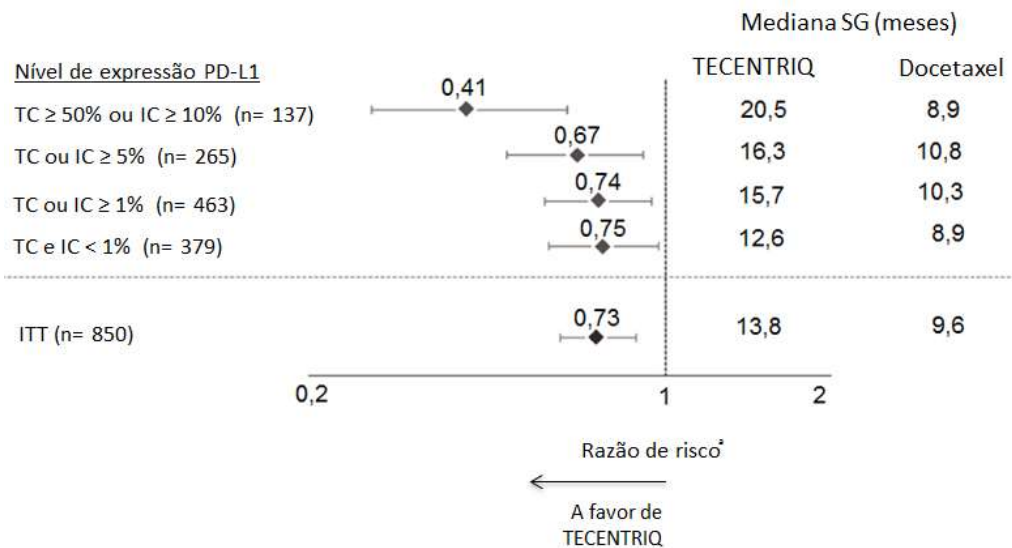


No de pacientes em risco

TECENTRIQ	425	407	382	363	342	326	305	279	260	248	234	223	218	205	198	188	175	163	157	141	116	74	54	41	28	15	4	1
Docetaxel	425	390	365	336	311	286	263	236	219	195	179	168	151	140	132	123	116	104	98	90	70	51	37	28	16	6	3	

A razão de risco é estimada com base no modelo Cox estratificado; o valor de p é estimado com base no teste *log-rank* estratificado.

Figura 7 – Gráfico de sobrevivência global por expressão PD-L1 na população da análise primária (OAK)



^a Razão de risco estratificada para população ITT e TC ou IC ≥ 1%. Razão de risco não estratificada para outros subgrupos exploratórios.

Uma melhoria na SG foi observada com atezolizumabe, em comparação a docetaxel, em ambos pacientes com CPNPC não escamoso (Razão de Risco (RR) de 0,73, *IC 95%: 0,60; 0,89; SG mediana de 15,6 *versus* 11,2 meses para atezolizumabe e docetaxel, respectivamente) e pacientes com CPNPC escamoso (RR de 0,73, *IC 95%: 0,54; 0,98; SG mediana de 8,9 *versus* 7,7 meses para atezolizumabe e docetaxel, respectivamente). A melhoria observada na SG foi

consistentemente demonstrada nos subgrupos de pacientes, incluindo aqueles com metástases cerebrais na linha de base (RR de 0,54; *IC 95%: 0,31; 0,94; SG mediana de 20,1 *versus* 11,9 meses para atezolizumabe e docetaxel, respectivamente) e pacientes que nunca fumaram (RR de 0,71; *IC 95%: 0,47; 1,08; SG mediana de 16,3 *versus* 12,6 meses para atezolizumabe e docetaxel, respectivamente). No entanto, pacientes com mutações EGFR não apresentaram melhoria na SG com atezolizumabe em comparação a docetaxel (RR de 1,24; *IC 95%: 0,71; 2,18; SG mediana de 10,5 *versus* 16,2 meses para atezolizumabe e docetaxel, respectivamente).

Um tempo prolongado até a deterioração da dor no peito relatada pelo paciente como medido pelo EORTC QLQ-LC13 (*Quality of life supplemental lung cancer module*) foi observado com atezolizumabe em comparação com docetaxel (RR 0,71, *IC 95%: 0,49; 1,05; mediana não atingida para nenhum braço). O tempo até a deterioração de outros sintomas do câncer de pulmão (por exemplo, tosse, dispneia e dor no braço / ombro) como medido pelo EORTC QLQ-LC13 foi similar entre atezolizumabe e docetaxel. Esses resultados devem ser interpretados com cautela devido ao desenho aberto do estudo.

POPLAR (GO28753): estudo de fase II, randomizado, em pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) localmente avançado ou metastático, previamente tratados com quimioterapia

Um estudo controlado fase II, multicêntrico, internacional, randomizado, aberto, POPLAR, foi conduzido em pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático que progrediram durante ou após um regime contendo platina, independentemente da expressão PD-L1. O desfecho primário de eficácia foi a sobrevida global. Um total de 287 pacientes foi randomizado 1:1 para receber atezolizumabe (1200 mg por infusão intravenosa a cada 3 semanas até perda do benefício clínico) ou docetaxel (75mg/m² por infusão intravenosa no dia 1 de cada ciclo de 3 semanas até a progressão da doença). A randomização foi estratificada pelo *status* de expressão PD-L1 em IC, pelo número de regimes quimioterápicos prévios e por histologia. Uma análise atualizada com um total de 200 óbitos observados e uma mediana de acompanhamento para sobrevida de 22 meses apresentou SG mediana de 12,6 meses em pacientes tratados com atezolizumabe *versus* 9,7 meses em pacientes tratados com docetaxel (RR de 0,69, *IC 95%: 0,52; 0,92). A TRO foi de 15,3% *versus* 14,7% e a DRO mediana foi de 18,6 meses *versus* 7,2 meses para atezolizumabe *versus* docetaxel, respectivamente.

Câncer de pulmão de pequenas células (CPPC)

IMpower133 (GO30081): estudo randomizado de fase I / III em pacientes sem tratamento quimioterápico prévio com câncer de pulmão de pequenas células em estágio extensivo em combinação com carboplatina e etoposídeo

Um estudo de fase I / III, randomizado, multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo, IMpower133 foi conduzido para avaliar a eficácia e segurança de atezolizumabe em combinação com carboplatina e etoposídeo em pacientes sem tratamento quimioterápico prévio com câncer de pulmão de pequenas células em estágio extensivo (CPPC-EE).

Os pacientes foram excluídos se tivessem metástases do SNC ativas ou não tratadas; histórico de doença autoimune; administração de vacina viva atenuada dentro de 4 semanas antes da randomização; administração de medicamentos imunossupressores sistêmicos dentro de 1 semana antes da randomização. As avaliações do tumor foram realizadas a cada 6 semanas nas primeiras 48 semanas após o Ciclo 1, Dia 1 e depois a cada 9 semanas a partir de então. Os pacientes que atendiam os critérios estabelecidos e concordaram em ser tratados além da progressão da doença tiveram avaliação do tumor realizada a cada 6 semanas até a descontinuação do tratamento.

Um total de 403 pacientes foram incluídos e randomizados (1: 1) para receber um dos regimes de tratamento descritos na Tabela 7. A randomização foi estratificada por sexo, *status* de desempenho ECOG e presença de metástases cerebrais.

Tabela 7: Regimes de tratamento intravenosos (IMpower133)

Regime de tratamento	Indução (quatro ciclos de 21 dias)	Manutenção (ciclos de 21 dias)
A	atezolizumabe (1200 mg) ^a + carboplatina (AUC 5) ^b + etoposídeo (100 mg/m ²) ^{b,c}	atezolizumabe (1200 mg) ^a
B	placebo + carboplatina (AUC 5) ^b + etoposídeo (100 mg/m ²) ^{b,c}	placebo

^a Atezolizumabe foi administrado até perda de benefício clínico, conforme avaliado pelo investigador

^b Carboplatina e etoposídeo foram administrados até o término dos 4 ciclos, ou doença progressiva ou toxicidade inaceitável, o que ocorresse primeiro

^c Etoposídeo foi administrado no dia 1, 2 e 3 de cada ciclo

As características demográficas e basal da doença da população do estudo foram bem equilibradas entre os braços de tratamento. A mediana de idade foi de 64 (faixa de 26 a 90 anos) sendo 10% dos pacientes \geq 75 anos de idade. A maioria dos pacientes eram homens (65%), brancos (80%) e 9% tiveram metástases cerebrais e a maioria dos pacientes eram fumantes atuais ou prévios (97%) O *status* de desempenho do ECOG basal foi 0 (35%) ou 1 (65%).

No momento da análise primária, os pacientes tiveram um acompanhamento mediano de sobrevida de 13,9 meses. Os principais resultados são apresentados na Tabela 8. Gráfico de Kaplan-Meier para sobrevida global e sobrevida livre de progressão são apresentados nas Figuras 8 e 9.

Tabela 8: Resumo de eficácia (IMpower133)

Principais desfechos de eficácia	Braço A (atezolizumabe + carboplatina + etoposídeo)	Braço B (placebo + carboplatina + etoposídeo)
Desfechos coprimários		
Análise da SG	n=201	n=202
Número de óbitos (%)	104 (51,7%)	134 (66,3%)
Tempo mediano até eventos (meses)	12,3	10,3
(*IC 95%)	(10,8; 15,9)	(9,3; 11,3)
Razão de risco estratificada [‡] (*IC 95%)	0,70 (0,54; 0,91)	
Valor de p	0,0069	
SG em 12 meses (%)	51,7	38,2
SLP avaliada pelo investigador (RECIST v1.1)	n=201	n=202
Número de eventos (%)	171 (85,1%)	189 (93,6%)
Duração mediana da SLP (meses)	5,2	4,3
(*IC 95%)	(4,4; 5,6)	(4,2; 4,5)
Razão de risco estratificada [‡] (*IC 95%)	0,77 (0,62; 0,96)	
Valor de p	0,0170	
SLP em 6 meses (%)	30,9	22,4
SLP em 12 meses (%)	12,6	5,4
Desfechos secundários		
TRO avaliada pelo investigador (RECIST v1.1)	n=201	n=202
Número de respondentes (%)	121 (60,2%)	130 (64,4%)
(*IC 95%)	(53,1; 67,0)	(57,3; 71,0)
Número de resposta completa (%)	5 (2,5%)	2 (1,0%)
Número de resposta parcial (%)	116 (57,7%)	128 (63,4%)
DRO avaliada pelo investigador (RECIST v1.1)	n=121	n=130
Mediana em meses	4,2	3,9
(*IC 95%)	(4,1; 4,5)	(3,1; 4,2)

SG = sobrevida global; SLP = sobrevida livre de progressão; TRO = taxa de resposta objetiva; DRO = duração da resposta; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors v1.1; *IC = intervalo de confiança

[‡] Estratificado por sexo e *status* de desempenho do ECOG

Figura 8: Gráfico de Kaplan-Meier para sobrevida global (IMpower133)

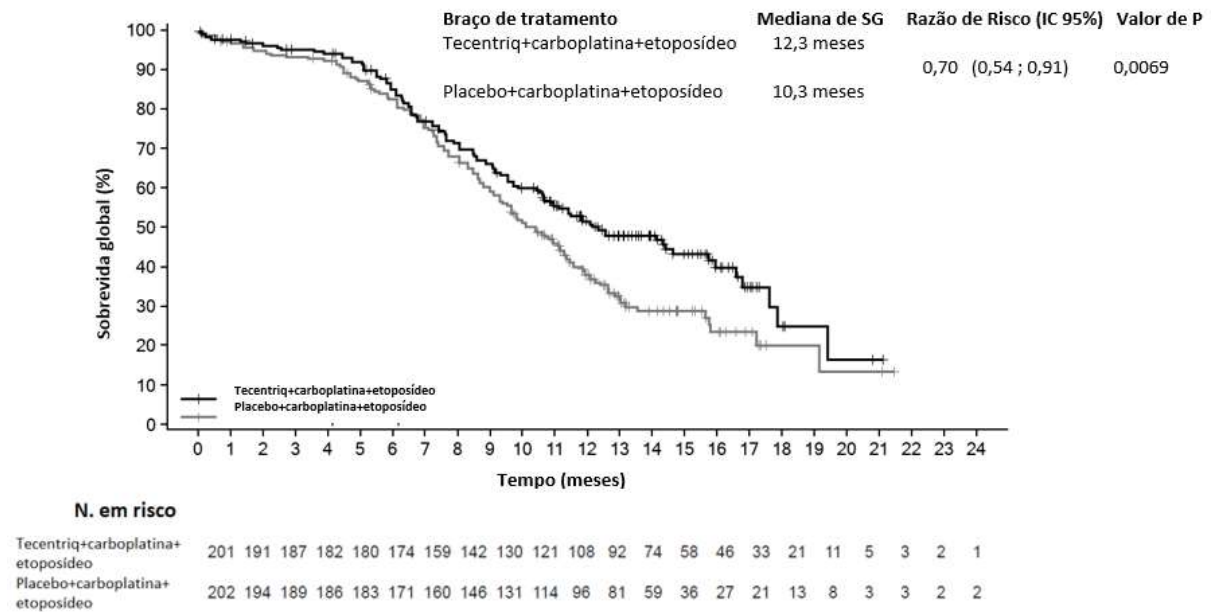
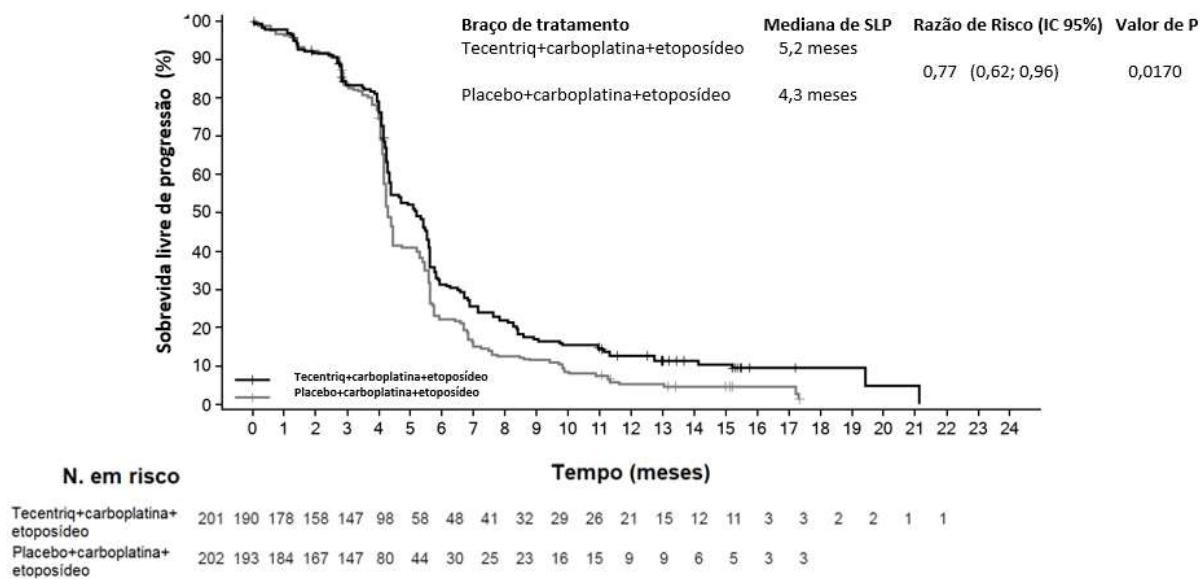


Figura 9: Gráfico de Kaplan-Meier para sobrevida livre de progressão (IMpower133)



O estudo também avaliou os sintomas relatados por paciente e a qualidade de vida relacionada à saúde (medida usando o EORTC QLC-C30 e EORTC QLC-LC13). Os tempos de deterioração relatados pelo paciente da tosse, dor torácica e dor no braço / ombro, conforme medido pelo EORTC QLQ-LC13, foram semelhantes entre os braços. Foi observado um atraso na deterioração da dispnéia em pacientes tratados com atezolizumabe em associação com carboplatina e etoposídeo em comparação com pacientes tratados com placebo, carboplatina e etoposídeo: RR 0,63 (IC 95%: 0,45; 0,88); mediana em meses (IC 95%) NE (10,4, NE) *versus* 5,8 (4,0; 9,2).

Alterações nos sintomas relacionados ao tratamento (por exemplo, diarreia, náuseas e vômitos, dor na boca, neuropatia periférica) foram comparáveis entre os braços na maioria das visitas até a semana 54. No geral, os pacientes tratados com atezolizumabe em combinação com carboplatina e etoposídeo atingiram melhorias na qualidade de vida relacionada à saúde mais pronunciadas e duradouras (aumento de ≥ 10 pontos no escore na maioria das visitas até a semana 48) em comparação aos pacientes tratados com placebo, carboplatina e etoposídeo, que relataram melhoras nominais (aumento <10 pontos no escore) na maioria das visitas do estudo.

Eficácia em pacientes idosos

Não foram identificadas diferenças de eficácia em pacientes ≥ 65 anos de idade e mais jovens recebendo atezolizumabe em monoterapia. No estudo IMpower150, a idade ≥ 65 foi associada com a diminuição do efeito de atezolizumabe em pacientes que receberam atezolizumabe em combinação com carboplatina e paclitaxel. Dados para pacientes ≥ 75 anos de idade são muito limitados para tirar conclusões nessa população.

No estudo IMpower133 dados para pacientes ≥ 75 anos de idade são muito limitados para tirar conclusões nessa população.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

O ligante de morte programada (PD-L1) pode se expressar em células tumorais e/ou células imunes que infiltram tumores e pode contribuir para a inibição de resposta imune antitumoral no microambiente tumoral. A ligação de PD-L1 aos receptores PD-1 e B7.1, encontrados nas células T e nas células apresentadoras de antígeno, suprime a atividade citotóxica das células T, a proliferação de células T e a produção de citocinas.

Atezolizumabe é um anticorpo monoclonal de imunoglobulina G1 (IgG1) humanizado com domínio Fc produzido através de engenharia genética que se liga diretamente ao PD-L1 e promove um bloqueio duplo dos receptores PD-1 e B7.1, liberando a inibição mediada pela via PD-L1/PD-1 da resposta imune, incluindo reativação de resposta imune antitumoral sem induzir citotoxicidade celular dependente de anticorpo. Atezolizumabe deixa a interação PD-L2/PD-1 intacta, permitindo que os sinais inibitórios mediados por PD-L2/PD-L1 permaneçam.

Propriedades farmacocinéticas

A exposição a atezolizumabe aumentou proporcionalmente à dose no intervalo de doses de 1 mg/kg a 20 mg/kg, incluindo a dose fixa de 1200 mg, administrada a cada 3 semanas. Uma análise populacional que incluiu 472 pacientes descreveu a farmacocinética de atezolizumabe para o intervalo de dose: 1 a 20 mg/kg com um modelo de distribuição bicompartimental linear com eliminação de primeira ordem. Uma análise farmacocinética populacional sugere que o estado de equilíbrio dinâmico é obtido após 6 a 9 semanas (2 a 3 ciclos) de administração repetida. O acúmulo sistêmico em área sob a curva (AUC), concentração máxima e por concentração foi de 1,91, 1,46 e 2,75 vezes, respectivamente.

Absorção

Atezolizumabe é administrado em infusão IV. Não foram realizados estudos com outras vias de administração.

Distribuição

Uma análise de farmacocinética populacional indica que o volume de distribuição no compartimento central (V1) é de 3,28 L e que o volume em estado de equilíbrio é de 6,91 L em um paciente típico.

Metabolismo

O metabolismo de atezolizumabe não foi estudado diretamente. Os anticorpos são eliminados principalmente por catabolismo.

Eliminação

Uma análise de farmacocinética populacional indica que o *clearance* de atezolizumabe é de 0,200 L/dia e que a meia-vida de eliminação terminal típica ($t_{1/2}$) é de 27 dias.

Populações especiais

Com base em análises de exposição-resposta e farmacocinética populacional, a idade (21 – 89 anos), região, etnia, insuficiência renal, insuficiência hepática leve, nível de expressão de PD-L1 ou *status* de desempenho ECOG não apresentaram nenhum efeito na farmacocinética de atezolizumabe. Peso corpóreo, sexo, *status* do anticorpo antimedicação (ADA) positivo, níveis de albumina e carga tumoral apresentaram efeito na farmacocinética de atezolizumabe estatisticamente significativa, mas não clinicamente relevante. Nenhum ajuste de dose é recomendado.

Idosos

Não foram conduzidos estudos com atezolizumabe dedicados a pacientes idosos. O efeito da idade na farmacocinética de atezolizumabe foi avaliado na análise de farmacocinética populacional. A idade não foi identificada como uma covariável significativa que influencie a farmacocinética de atezolizumabe com base em pacientes com idades que variam de 21 a 89 anos ($n = 472$) e mediana de 62 anos. Nenhuma diferença clinicamente importante foi observada na farmacocinética de atezolizumabe entre pacientes < 65 anos ($n = 274$), pacientes entre 65 – 75 anos ($n = 152$) e pacientes > 75 anos ($n = 46$) (vide item “Posologia e Modo de Usar – Populações especiais”).

População pediátrica

Não foram conduzidos estudos para investigar a farmacocinética de atezolizumabe em crianças ou adolescentes.

Insuficiência renal

Não foram conduzidos estudos de atezolizumabe dedicados a pacientes com insuficiência renal. Na análise de farmacocinética populacional, não foram encontradas diferenças clinicamente importantes na depuração (*clearance*) de atezolizumabe em pacientes com insuficiência renal leve (taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) de 60 a 89 mL/min/1,73 m²; $n = 208$) ou moderada (TFGe 30 a 59 mL/min/1,73 m²; $n = 116$) comparados a pacientes com função renal normal (TFGe maior ou igual a 90 mL/min/1,73 m²; $n = 140$). Apenas poucos pacientes apresentaram insuficiência renal severa (TFGe 15 a 29 mL/min/1,73 m²; $n = 8$) (vide item “Posologia e Modo de Usar – Populações especiais”). O efeito da insuficiência renal grave na farmacocinética de atezolizumabe é desconhecido.

Insuficiência hepática

Não foram conduzidos estudos de atezolizumabe dedicados a pacientes com insuficiência hepática. Na análise de farmacocinética populacional, não houve diferenças clinicamente importantes na depuração (*clearance*) de atezolizumabe entre pacientes com insuficiência hepática leve (bilirrubina \leq LSN (limite superior da normalidade) e AST (aspartato aminotransferase) > LSN ou bilirrubina > 1,0 x a 1,5 x LSN e qualquer AST, $n = 71$) e função hepática normal (bilirrubina e AST \leq LSN, $n = 401$). Não há dados disponíveis em pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave. A insuficiência hepática foi definida pelos critérios do *National Cancer Institute* (NCI) para disfunção hepática (vide item “Posologia e Modo de Usar – Populações especiais”). O efeito da insuficiência hepática moderada ou grave (bilirrubina > 1,5 a 3 x LSN e qualquer AST ou bilirrubina > 3 x LSN e qualquer AST) na farmacocinética de atezolizumabe é desconhecido.

Dados de segurança pré-clínica

Carcinogenicidade

Não foram conduzidos estudos de carcinogenicidade para estabelecer o potencial carcinogênico de atezolizumabe.

Mutagenicidade

Não foram conduzidos estudos de mutagenicidade para estabelecer o potencial mutagênico de atezolizumabe. No entanto, não é esperado que anticorpos monoclonais alterem DNA ou cromossomos.

Fertilidade

Não foram conduzidos estudos de fertilidade com atezolizumabe; no entanto, a avaliação dos órgãos reprodutores de macacos *cynomolgus* machos e fêmeas foi incluída no estudo de toxicidade crônica. A administração semanal de atezolizumabe a macacas com área sobre a curva (ASC) estimada de, aproximadamente, 6 vezes a AUC de pacientes, recebendo a dose recomendada ocasionou um padrão irregular de ciclos menstruais e ausência de corpos lúteos recém-formados nos ovários, o qual foi reversível. Não houve nenhum efeito sobre os órgãos reprodutores dos machos.

Teratogenicidade

Não foram conduzidos estudos de teratogenicidade ou de reprodução em animais com atezolizumabe. Estudos em animais demonstraram que a inibição da via PD-L1/PD-1 pode levar à rejeição imunorrelacionada do feto em desenvolvimento e resultar em morte fetal. A administração de atezolizumabe pode causar dano fetal, incluindo letalidade embriofetal.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Tecentriq[®] é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade a atezolizumabe ou quaisquer dos excipientes.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Para aumentar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome comercial e o número de lote do produto administrado devem ser claramente registrados no prontuário médico do paciente.

A maioria das reações adversas imunorrelacionadas que ocorreram durante o tratamento com atezolizumabe foram reversíveis com a interrupção de atezolizumabe e a introdução de corticosteroides e/ou cuidados paliativos. Foram observadas reações adversas imunorrelacionadas que afetaram mais de um sistema do corpo. Reações adversas imunorrelacionadas a atezolizumabe podem ocorrer após a última dose de atezolizumabe.

Em caso de suspeita de reações adversas imunorrelacionadas, deve-se realizar uma avaliação completa para confirmar a etiologia ou excluir outras causas. Com base na gravidade da reação adversa, atezolizumabe deve ser descontinuado e corticosteroides devem ser administrados. Após a melhoria para Grau ≤ 1 , os corticosteroides devem ser reduzidos gradualmente durante ≥ 1 mês. Com base em dados limitados de estudos clínicos em pacientes, cujas reações adversas imunorrelacionadas não puderam ser controladas com o uso de corticosteroides sistêmicos, a administração de outros imunossuppressores sistêmicos pode ser considerada.

Atezolizumabe deve ser permanentemente descontinuado em qualquer reação adversa imunorrelacionada de Grau 3, que se repita e em quaisquer reações adversas imunorrelacionadas de Grau 4, com exceção das endocrinopatias controladas por reposição hormonal (vide itens “Posologia e Modo de Usar” e “Reações Adversas”).

Pneumonite imunorrelacionada

Casos de pneumonite, incluindo casos fatais, foram observados em estudos clínicos com atezolizumabe (vide item “Reações Adversas”). Os pacientes devem ser monitorados em relação a sinais e sintomas de pneumonite. O tratamento com atezolizumabe deve ser suspenso para pneumonite Grau 2 e deve ser introduzida prednisona 1 – 2 mg/kg/dia ou equivalente. Se os sintomas melhorarem para \leq Grau 1, reduza os corticosteroides gradualmente durante ≥ 1 mês. O tratamento com atezolizumabe pode ser reiniciado se o evento melhorar até \leq Grau 1 dentro de 12 semanas e os corticosteroides tiverem sido reduzidos para ≤ 10 mg de prednisona ou equivalente por dia. O tratamento com atezolizumabe deve ser permanentemente descontinuado para pneumonite nos Graus 3 ou 4.

Nos estudos clínicos envolvendo 2616 pacientes com diversos tipos de câncer que receberam **Tecentriq**[®] como monoterapia (vide item “Reações Adversas”), pneumonite ocorreu em 2,5% dos pacientes, incluindo pneumonite imunorrelacionada Grau 3 (0,6%), Grau 4 (0,1%) e Grau 5 ($< 0,1\%$). O tempo mediano para o início da pneumonite foi 3,6 meses (3 dias a 20,5 meses) e a mediana da duração da pneumonite foi 1,4 meses (1 dia a 15,1 meses). A pneumonite foi solucionada em 67% dos pacientes. Pneumonite levou à descontinuação

de **Tecentriq**[®] em 0,4% dos 2616 pacientes. O uso de corticosteroides sistêmicos foi necessário em 1,5% dos pacientes, incluindo 0,8% que receberam altas doses de corticosteroides (prednisona \geq 40 mg por dia ou equivalente) por um tempo mediano de duração de 4 dias (1 a 45 dias) seguido de redução gradual de dose de corticosteroides.

Nos estudos clínicos envolvendo 2421 pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células e pequenas células que receberam **Tecentriq**[®] em combinação com quimioterapia a base de platina (vide item “Reações Adversas”), pneumonite imunorrelacionada ocorreu em 5,5% dos pacientes, incluindo Graus 3 – 4 em 1,4% dos pacientes. Corticosteroides sistêmicos foram necessários em 4,2% dos pacientes, incluindo 3,1% que receberam altas doses de corticosteroides (prednisona \geq 40 mg por dia ou equivalente) por um tempo mediano de duração de 5 dias (1 a 98 dias) seguido de redução de dose de corticosteroides.

Hepatite imunorrelacionada

Casos de hepatite, alguns levando a evoluções fatais, foram observados em estudos clínicos com atezolizumabe (vide item “Reações Adversas”). Os pacientes devem ser monitorados para sinais e sintomas de hepatite.

Deve-se monitorar aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT) e bilirrubinas previamente, periodicamente durante o tratamento com atezolizumabe e conforme indicado na avaliação clínica.

O tratamento com atezolizumabe deve ser suspenso se eventos de Grau 2 (ALT ou AST $>$ 3 a 5 x LSN ou bilirrubina no sangue $>$ 1,5 a 3 x LSN) persistirem por mais do que 5 a 7 dias e devem ser introduzidos 1 – 2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente. Se os eventos melhorarem para \leq Grau 1, reduza gradualmente os corticosteroides durante \geq 1 mês.

O tratamento com atezolizumabe pode ser reiniciado se o evento melhorar para \leq Grau 1 dentro de 12 semanas e os corticosteroides tiverem sido reduzidos para \leq 10 mg de prednisona ou equivalente por dia. O tratamento com atezolizumabe deve ser permanentemente descontinuado para eventos Grau 3 ou Grau 4 (ALT ou AST $>$ 5,0 x LSN ou bilirrubina no sangue $>$ 3 x LSN).

Nos estudos clínicos envolvendo 2616 pacientes com diversos tipos de câncer que receberam **Tecentriq**[®] como monoterapia (vide item “Reações Adversas”), hepatite ocorreu em 9% dos pacientes, incluindo Grau 3 (2,3%), Grau 4 (0,6%) e Grau 5 ($<$ 0.1%). O tempo mediano para o início da hepatite foi 1,4 meses (1 dia a 25,8 meses) e a mediana da duração foi 24 dias (1 dia a 13 meses). A hepatite foi solucionada em 71% dos pacientes. Hepatite levou à descontinuação de **Tecentriq**[®] em 0,4% dos 2616 pacientes. O uso de corticosteroides sistêmicos foi necessário em 2% dos pacientes, com 1,3% requerendo altas doses de corticosteroides (prednisona \geq 40 mg por dia ou equivalente) por um tempo mediano de duração de 3 dias (1 a 35 dias) seguido de redução gradual de dose de corticosteroides.

Nos estudos clínicos envolvendo 2421 pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células e pequenas células que receberam **Tecentriq**[®] em combinação com quimioterapia a base de platina (vide item “Reações Adversas”), hepatite imunorrelacionada ocorreu em 14% dos pacientes, incluindo Graus 3 – 4 em 4,1% dos pacientes. Corticosteroides sistêmicos foram necessários em 4,8% dos pacientes, incluindo 3,4% que receberam altas doses de corticosteroides (prednisona \geq 40 mg por dia ou equivalente) por um tempo mediano de duração de 6 dias (1 a 144 dias) seguido de redução gradual de dose de corticosteroides.

Colite imunorrelacionada

Casos de diarreia ou colite foram observados em estudos clínicos com atezolizumabe (vide item “Reações Adversas”). Os pacientes devem ser monitorados para sinais e sintomas de colite.

O tratamento com atezolizumabe deve ser suspenso para diarreia de Graus 2 ou 3 (aumento de ≥ 4 evacuações/dia em relação ao basal) ou colite (sintomática). Para diarreia ou colite de Grau 2, se os sintomas persistirem > 5 dias ou recorrerem, inicie 1 – 2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente. Para diarreia ou colite Grau 3, inicie corticosteroides intravenosos (1 – 2 mg/kg/dia de metilprednisolona ou equivalente). Depois que os sintomas melhorarem, inicie 1 – 2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente. Se os sintomas melhorarem para \leq Grau 1, reduza gradualmente os corticosteroides durante ≥ 1 mês. O tratamento com atezolizumabe pode ser reiniciado se o evento melhorar para \leq Grau 1 dentro de 12 semanas e os corticosteroides tiverem sido reduzidos para ≤ 10 mg de prednisona ou equivalente por dia. O tratamento com atezolizumabe deve ser permanentemente descontinuado para diarreia ou colite Grau 4 (potencialmente fatal; intervenção urgente é indicada).

Nos estudos clínicos envolvendo 2616 pacientes com diversos tipos de câncer que receberam **Tecentriq**[®] como monoterapia (vide item “Reações Adversas”), diarreia ou colite ocorreu em 20% dos pacientes, incluindo eventos de Grau 3 (1,4%). O tempo mediano para o início da diarreia ou colite foi 1,5 meses (1 dia a 41 meses). A diarreia e a colite foram solucionadas em 85% dos pacientes. Diarreia ou colite levou à descontinuação de **Tecentriq**[®] em 0,2% dos 2616 pacientes. O uso de corticosteroides sistêmicos foi necessário em 1,1% dos pacientes e alta dose de corticosteroides (prednisona ≥ 40 mg por dia ou equivalente) foi necessária em 0,4% dos pacientes por um tempo mediano de duração de 3 dias (1 a 11 dias) seguido de redução gradual de dose de corticosteroides.

Nos estudos clínicos envolvendo 2421 pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células e pequenas células que receberam **Tecentriq**[®] em combinação com quimioterapia a base de platina (vide item “Reações Adversas”), diarreia ou colite ocorreu em 29% dos pacientes, incluindo Graus 3 – 4 em 4,3% dos pacientes. Corticosteroides sistêmicos foram necessários em 4,7% dos pacientes, incluindo 2,9% que receberam alta dose de corticosteroides (prednisona ≥ 40 mg por dia ou equivalente) por um tempo mediano de duração de 4 dias (1 a 170 dias) seguido de redução gradual de dose de corticosteroides.

Endocrinopatias imunorrelacionadas

Hipotireoidismo, hipertireoidismo, insuficiência adrenal, hipofisite e diabetes *mellitus* tipo 1, incluindo cetoacidose diabética, foram observados em estudos clínicos com atezolizumabe (vide item “Reações Adversas”).

Os pacientes devem ser monitorados para sinais e sintomas clínicos de endocrinopatias. Monitore a função tireoidiana previamente e periodicamente durante o tratamento com atezolizumabe. O gerenciamento apropriado de pacientes com provas de função tireoidiana anormal no período basal deve ser considerado.

Pacientes assintomáticos com provas de função tireoidiana anormais podem receber atezolizumabe. Para hipotireoidismo sintomático, atezolizumabe deve ser suspenso e a reposição do hormônio tireoidiano deve ser iniciada se necessário. Hipotireoidismo isolado pode ser tratado com terapia de reposição e sem corticosteroides. Para hipertireoidismo sintomático, atezolizumabe deve ser suspenso e uma droga antitireoide deve ser introduzida se necessário. O tratamento com atezolizumabe pode ser reiniciado quando os sintomas estiverem controlados e a função tireoidiana estiver melhorando.

Nos estudos clínicos envolvendo 2616 pacientes que receberam **Tecentriq**[®] como monoterapia (vide item “Reações Adversas”), hipotireoidismo ocorreu em 4,6% dos pacientes e para 3,8% dos pacientes foi necessário o uso terapia de reposição hormonal. Hipertireoidismo ocorreu em 1,6% dos pacientes. Um paciente apresentou tireoidite aguda. Nos estudos clínicos envolvendo 2421 pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células e pequenas células que receberam **Tecentriq**[®] em combinação com quimioterapia a base de platina (vide item “Reações Adversas”), hipotireoidismo ocorreu em 11% dos pacientes, incluindo Graus 3 – 4 em

0,3% dos pacientes; em 8,2% dos 2421 pacientes foi necessário o uso terapia de reposição hormonal. A frequência e a severidade do hipertireoidismo e tireoidite foram similares tanto em **Tecentriq**[®] administrado em monoterapia em pacientes com vários tipos de câncer, quanto quando administrado em combinação com outros medicamentos antineoplásicos em CPNPC e CPPC.

Para insuficiência adrenal sintomática, atezolizumabe deve ser suspenso e o tratamento com corticosteroides intravenosos (1 – 2 mg/kg/dia de metilprednisolona ou equivalente) deve ser iniciado. Depois que os sintomas melhorarem, siga com 1 – 2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente. Se os sintomas melhorarem para ≤ Grau 1, reduza gradualmente os corticosteroides durante ≥ 1 mês. O tratamento pode ser reiniciado se o evento melhorar para ≤ Grau 1 dentro de 12 semanas e os corticosteroides tiverem sido reduzidos para ≤ 10 mg de prednisona ou equivalente por dia e o paciente estiver estável com terapia de reposição (se necessário).

Nos estudos clínicos envolvendo 2616 pacientes que receberam **Tecentriq**[®] como monoterapia, insuficiência adrenal ocorreu em 0,4% dos pacientes, incluindo insuficiência adrenal Grau 3 (< 0.1%). O tempo mediano para o início foi 5,7 meses (3 dias a 19 meses). As informações foram insuficientes para caracterizar adequadamente o tempo mediano de duração da insuficiência adrenal. Insuficiência adrenal foi solucionada em 27% dos pacientes. O uso de corticosteroides sistêmicos foi necessário em 0,3% dos 2616 pacientes, incluindo 0,1% que necessitou alta dose de corticosteroides (prednisona ≥ 40 mg por dia ou equivalente). A frequência e a severidade da insuficiência adrenal foram similares tanto em **Tecentriq**[®] administrado em monoterapia em pacientes com vários tipos de câncer quanto quando administrado em combinação com outros medicamentos antineoplásicos em CPNPC e CPPC.

O tratamento com atezolizumabe deve ser suspenso em caso de hipofisite Grau 2 e Grau 3 e tratamento com corticosteroides intravenosos (1 – 2 mg/kg/dia de metilprednisolona ou equivalente) e a reposição hormonal devem ser iniciados, se necessário. Depois que os sintomas melhorarem, seguir com 1 – 2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente. Se os sintomas melhorarem para ≤ Grau 1, reduza gradualmente os corticosteroides durante ≥ 1 mês. O tratamento pode ser reiniciado se o evento melhorar para ≤ Grau 1 dentro de 12 semanas e os corticosteroides tiverem sido reduzidos para ≤ 10 mg de prednisona ou equivalente por dia e o paciente estiver estável com terapia de reposição (se necessário). O tratamento com atezolizumabe deve ser permanentemente descontinuado para hipofisite Grau 4. Nos estudos clínicos envolvendo 2616 pacientes que receberam **Tecentriq**[®] como monoterapia, hipofisite Grau 2 ocorreu em < 0,1% dos pacientes. A frequência e a severidade da hipofisite foram similares tanto em **Tecentriq**[®] administrado em monoterapia em pacientes com vários tipos de câncer quanto quando administrado em combinação com outros medicamentos antineoplásicos em CPNPC e CPPC.

Monitore os pacientes quanto à hiperglicemia ou outros sinais e sintomas de diabetes. O tratamento com insulina deve ser iniciado para diabetes *mellitus* tipo 1. Para hiperglicemia ≥ Grau 3 (glicose em jejum > 250 mg/dL ou 13,9 mmol/L), atezolizumabe deve ser suspenso. O tratamento com atezolizumabe pode ser reiniciado se o controle metabólico for atingido com terapia de reposição de insulina. Nos estudos clínicos envolvendo 2616 pacientes que receberam **Tecentriq**[®] como monoterapia, diabetes *mellitus* tipo 1 ocorreu em < 0,1% dos pacientes. Insulina foi necessária para um paciente. A frequência e a severidade da diabetes *mellitus* foram similares tanto em **Tecentriq**[®] administrado em monoterapia em pacientes com vários tipos de câncer quanto quando administrado em combinação com outros medicamentos antineoplásicos em CPNPC e CPPC.

Meningoencefalite imunorrelacionada

Meningoencefalite foi observada em estudos clínicos com atezolizumabe (vide item “Reações Adversas”). Os pacientes devem ser monitorados para sinais e sintomas clínicos de meningite ou encefalite.

O tratamento com atezolizumabe deve ser permanentemente descontinuado para qualquer grau de meningite ou encefalite. Tratamento com corticosteroides intravenosos (1 – 2 mg/kg/dia de metilprednisolona ou

equivalente) deve ser iniciado. Depois que os sintomas melhorarem, seguir o tratamento com 1 – 2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente.

Neuropatias imunorrelacionadas

Síndrome miastênica/miastenia *gravis* ou síndrome de Guillain-Barré, que podem ser potencialmente fatais, foram observadas em pacientes recebendo atezolizumabe (vide item “Reações Adversas”). Os pacientes devem ser monitorados para sintomas de neuropatia motora ou sensorial.

O tratamento com atezolizumabe deve ser permanentemente descontinuado para qualquer grau de síndrome miastênica/miastenia *gravis* ou síndrome de Guillain-Barré. A introdução de corticosteroides sistêmicos (na dose de 1 – 2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente) deve ser considerada.

Pancreatite imunorrelacionada

Pancreatite, incluindo aumentos na amilase sérica e níveis de lipase, foi observada em estudos clínicos com atezolizumabe (vide item “Reações Adversas”). Os pacientes devem ser monitorados de perto para sinais e sintomas sugestivos de pancreatite aguda.

O tratamento com atezolizumabe deve ser suspenso para amilase sérica \geq Grau 3 ou níveis elevados de lipase ($> 2 \times$ LSN), ou pancreatite de Graus 2 ou 3, e deve-se iniciar tratamento com corticosteroides intravenosos (1 – 2 mg/kg/dia de metilprednisolona ou equivalente). Após melhora dos sintomas, siga com 1 – 2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente. O tratamento com atezolizumabe pode ser reiniciado quando os níveis de amilase sérica e lipase melhorarem para \leq Grau 1 dentro de 12 semanas ou os sintomas de pancreatite forem resolvidos e os corticosteroides tiverem sido reduzidos para ≤ 10 mg de prednisona ou equivalente por dia. O tratamento com atezolizumabe deve ser permanentemente descontinuado para Grau 4 ou qualquer grau de pancreatite recorrente.

Miocardite imunorrelacionada

Nos estudos clínicos com atezolizumabe foi observada miocardite (vide item “Reações Adversas”). Pacientes devem ser monitorados para sinais e sintomas de miocardite.

O tratamento com atezolizumabe deve ser suspenso para miocardite Grau 2 e deve ser iniciado tratamento com corticosteroides sistêmicos na dose de 1 a 2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente. O tratamento com atezolizumabe pode ser reiniciado se o evento melhorar para \leq Grau 1 dentro de 12 semanas e os corticosteroides tiverem sido reduzidos para ≤ 10 mg de prednisona ou equivalente por dia. O tratamento com atezolizumabe deve ser permanentemente descontinuado para miocardite Grau 3 ou 4.

Nefrite imunorrelacionada

Nefrite tem sido observada nos estudos clínicos com atezolizumabe. Os pacientes devem ser monitorados quanto às alterações na função renal.

Miosite imunorrelacionada

Casos de miosite, incluindo casos fatais, têm sido observados em estudos clínicos com atezolizumabe (vide item “Reações Adversas”). Os pacientes devem ser monitorados quanto aos sinais e sintomas de miosite.

Reações relacionadas à infusão

Reações relacionadas à infusão foram observadas nos estudos clínicos conduzidos com atezolizumabe (vide item “Reações Adversas”).

A taxa de infusão deve ser reduzida ou o tratamento deve ser interrompido em pacientes com reações relacionadas à infusão Grau 1 ou 2. Atezolizumabe deve ser permanentemente descontinuado em pacientes com reações relacionadas à infusão Grau 3 ou 4. Pacientes com reações relacionadas à infusão Grau 1 ou 2 podem continuar a receber atezolizumabe com monitoramento constante; premedicação com antipirético e anti-histamínicos deve ser considerada.

Nos estudos clínicos envolvendo 2616 pacientes com vários tipos de câncer que receberam **Tecentriq**[®] como monoterapia (vide item “Reações Adversas”), reações relacionadas à infusão ocorreram em 1,3% dos pacientes, incluindo Grau 3 (0,2%). A frequência e a severidade da reação relacionada à infusão foram similares tanto em **Tecentriq**[®] administrado em monoterapia em pacientes com vários tipos de câncer, quanto quando administrado em combinação com outros medicamentos antineoplásicos em CPNPC e CPPC.

Outras reações adversas imunomediadas

O **Tecentriq**[®] pode causar reações adversas imunomediadas graves e fatais. Estas reações imunomediadas podem envolver qualquer sistema orgânico. Embora as reações imunomediadas usualmente se manifestem durante o tratamento com **Tecentriq**[®], as reações adversas imunomediadas também podem se manifestar após a descontinuação de **Tecentriq**[®].

Para suspeita de reações adversas imunomediadas mediadas por Grau 2, exclua outras causas e inicie os corticosteroides conforme clinicamente indicado. Para reações adversas graves (Grau 3 ou 4), administrar corticosteroides, prednisona 1 a 2 mg/ kg/dia ou equivalentes, seguidos de redução gradual. Interromper ou descontinuar permanentemente o **Tecentriq**[®], com base na gravidade da reação.

Se a uveíte ocorrer em combinação com outras reações adversas imunomediadas, avalie a síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, que foi observada com outros produtos desta classe e pode requerer tratamento com esteroides sistêmicos para reduzir o risco de perda permanente da visão.

As seguintes reações adversas imunomediadas clinicamente significativas ocorreram com uma incidência <1% em 2616 pacientes que receberam o **Tecentriq**[®] ou foram reportados em outros produtos desta classe:

Dermatológicas: dermatite bolhosa, penfigóide, eritema multiforme, síndrome de Stevens Johnson (SSJ) / necrólise epidérmica tóxica (NET).

Geral: síndrome de resposta inflamatória sistêmica, linfadenite necrosante histiocitária.

Hematológico: anemia hemolítica auto-imune, púrpura trombocitopênica imunológica.

Musculosqueléticas: miosite, rabdomiólise.

Neurológico: síndrome de Guillain-Barré, síndrome miastenia / miastenia gravis, desmielinização, meningoencefalite relacionada ao sistema imunológico, meningite asséptica, encefalite, paresia do nervo facial e abducente, polimialgia reumática, neuropatia autoimune e síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada.

Oftalmológico: uveíte, irite.

Renal: síndrome nefrótica, nefrite.

Vascular: vasculite.

Infecções

O **Tecentriq**[®] pode causar infecções graves, incluindo casos fatais. Monitore os pacientes quanto a sinais e sintomas de infecção. Para infecções de Grau 3 ou superior, suspender o **Tecentriq**[®] e retomar uma vez clinicamente estável (vide itens “Posologia e Modo de Usar” e “Reações Adversas”).

Em estudos clínicos envolvendo 2616 pacientes com vários tipos de tumores tratados com **Tecentriq**[®] em monoterapia, ocorreram infecções em 42% dos pacientes, incluindo infecções de Grau 3 (8,7%), Grau 4 (1,5%)

e Grau 5 (1%). Em pacientes com carcinoma urotelial, as infecções mais comuns de Grau 3 ou superiores foram infecções do trato urinário, que ocorreram em 6,5% dos pacientes. Em pacientes com CPNPC a infecção mais comum Grau 3 ou superior foi pneumonia, ocorrendo em 3,8% dos pacientes. A frequência e a severidade das infecções foram similares tanto em **Tecentriq®** administrado em monoterapia em pacientes com vários tipos de câncer, quanto quando administrado em combinação com outros medicamentos antineoplásicos em CPNPC e CPPC.

Precauções específicas da doença

Uso de atezolizumabe em combinação com bevacizumabe, paclitaxel e carboplatina em câncer de pulmão de não pequenas células não escamoso

Os médicos devem cuidadosamente considerar os riscos combinados do regime terapêutico com quatro drogas atezolizumabe, bevacizumabe, paclitaxel e carboplatina antes de iniciar o tratamento (vide item “9. Reações adversas”).

Pacientes excluídos dos estudos clínicos

Os pacientes com as seguintes condições foram excluídos dos ensaios clínicos: história de doença autoimune, história de pneumonite, metástase cerebral ativa, HIV, hepatite B ou infecção por hepatite C. Pacientes que receberam uma vacina viva atenuada dentro de 28 dias antes da inclusão no estudo, agentes imunoestimulantes sistêmicos dentro de 4 semanas ou medicamentos imunossupressores sistêmicos dentro de 2 semanas antes da inclusão no estudo foram excluídos dos ensaios clínicos.

Pacientes com escala de performance ECOG ≥ 2 na linha de base foram excluídos (vide item “Resultados de eficácia”).

Uso de atezolizumabe em combinação com bevacizumabe, paclitaxel e carboplatina

Pacientes com CPNPC com tumor claramente infiltrado nos grandes vasos torácicos ou com cavitação clara das lesões pulmonares, conforme observação de imagem, foram excluídos do estudo clínico pivotal IMpower150 após a ocorrência de vários casos de hemorragia pulmonar fatal, que é um fator de risco conhecido do tratamento com bevacizumabe.

Na ausência de dados, atezolizumabe deve ser administrado com cautela nessas populações após uma avaliação cuidadosa do equilíbrio de benefícios e riscos para o paciente.

Uso de atezolizumabe em combinação com bevacizumabe, paclitaxel e carboplatina em pacientes com CPNPC EGFR positivos quem tenham progredido no tratamento com erlotinibe mais bevacizumabe

No estudo IMpower150, não há dados de eficácia do uso de atezolizumabe em combinação com bevacizumabe, paclitaxel e carboplatina em pacientes EGFR positivos que tenham previamente progredido no tratamento com erlotinibe mais bevacizumabe.

Uso de atezolizumabe em pacientes com carcinoma urotelial não tratados previamente que são considerados inelegíveis à cisplatina

As características da doença na linha de base e no prognóstico da população do estudo IMvigor210 Coorte 1 foram, de forma geral, comparáveis a pacientes na clínica que seriam considerados inelegíveis à cisplatina, mas elegíveis à quimioterapia combinada à base de carboplatina. Não há dados suficientes para o subgrupo de pacientes que não seriam adequados para nenhuma quimioterapia, portanto, atezolizumabe deve ser administrado com cautela nesses pacientes, após uma cuidadosa avaliação do equilíbrio potencial de riscos e benefícios para cada paciente.

Gravidez e lactação

Categoria de risco na gravidez: C.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Não há dados sobre o uso de atezolizumabe em gestantes. Não foram realizados estudos sobre desenvolvimento e reprodução com atezolizumabe. Estudos em animais demonstraram que a inibição da via PD-L1/PD-1 em modelos de gravidez murina pode levar à rejeição imunorrelacionada do feto em desenvolvimento e resultar em morte fetal (vide item “Características Farmacológicas – Dados de segurança pré-clínica”). Esses resultados indicam um risco potencial, com base em seu mecanismo de ação, que a administração de atezolizumabe durante a gravidez pode causar danos ao feto, incluindo taxas aumentadas de aborto ou natimorto.

As imunoglobulinas humanas G1 (IgG1) são conhecidas por atravessar a barreira placentária e atezolizumabe é uma IgG1, portanto, atezolizumabe tem o potencial de ser transmitido da mãe ao feto em desenvolvimento. Atezolizumabe não é recomendado durante a gravidez a menos que o potencial benefício para a mãe supere o potencial risco ao feto.

Mulheres com possibilidade de engravidar

Mulheres com possibilidade de engravidar devem utilizar contracepção altamente eficaz e tomar medidas ativas para evitar a gravidez durante o tratamento e por, pelo menos, 5 meses depois da última dose de atezolizumabe.

Lactação

Não se sabe se atezolizumabe é excretado no leite humano. Atezolizumabe é um anticorpo monoclonal e espera-se que esteja presente no colostro e em níveis baixos depois. O risco para os recém-nascidos/bebês não pode ser excluído. Deve ser tomada uma decisão em interromper a amamentação ou descontinuar a terapia com **Tecentriq®**, levando em consideração o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapia para a mulher.

Fertilidade

Não há dados clínicos disponíveis sobre os possíveis efeitos de atezolizumabe na fertilidade. Não foram realizados estudos de toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento com atezolizumabe, no entanto, com base no estudo de toxicidade de dose repetida de 26 semanas, atezolizumabe apresentou efeito nos ciclos menstruais em uma ASC estimada de, aproximadamente, 6 vezes a ASC em pacientes que receberam a dose recomendada e foi reversível (vide item “Características Farmacológicas – Dados de segurança pré-clínica”). Não houve efeitos nos órgãos reprodutores masculinos.

Uso em populações especiais

Vide item “Posologia e Modo de Usar” para uso pediátrico, em idosos e em pacientes com insuficiência renal e hepática.

Atenção: Este medicamento contém Açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em portadores de Diabetes.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas

Tecentriq® apresenta baixa influência na habilidade de dirigir e operar máquinas. Pacientes que apresentem fadiga devem ser aconselhados a não dirigir e utilizar máquinas até que os sintomas cessem.

Até o momento, não há informações de que atezolizumabe possa causar *doping*.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos formais de interação farmacocinética entre drogas com atezolizumabe. Como atezolizumabe é removido da circulação através de catabolismo, não são esperadas interações medicamentosas metabólicas.

O uso de corticosteroides sistêmicos ou imunossupressores antes do início de atezolizumabe deve ser evitado devido à sua potencial interferência na atividade farmacodinâmica e na eficácia de atezolizumabe. No entanto, corticosteroides sistêmicos ou outros imunossupressores podem ser utilizados para tratar reações adversas imunorrelacionadas após o início do tratamento com atezolizumabe (vide item “Advertências e Precauções”).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Frasco-ampola

Antes de aberto, **Tecentriq**[®] deve ser armazenado sob refrigeração em temperatura de 2 a 8 °C. O produto deve ser mantido na embalagem original, de forma a protegê-lo da luz.

NÃO CONGELAR. NÃO AGITAR.

Prazo de validade

Este medicamento possui prazo de validade de 36 meses a partir da data da fabricação.

Solução diluída

A solução diluída para infusão deve ser utilizada imediatamente. Se a solução não for utilizada imediatamente, manter entre 2 a 8 °C por até 24 horas ou manter a temperatura ambiente (≤ 25 °C) por 8 horas.

O período de estabilidade em uso está baseado em dados de estabilidade física, química e microbiológica.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Tecentriq[®] em seu frasco-ampola original é uma solução estéril, incolor ou de coloração levemente amarelada.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Descarte de medicamentos não utilizados e / ou com data de validade vencida

O descarte de medicamentos no meio ambiente deve ser minimizado. Os medicamentos não devem ser descartados no esgoto, e o descarte em lixo doméstico deve ser evitado. Utilize o sistema de coleta local estabelecido, se disponível.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Tecentriq[®] não contém nenhum conservante antimicrobiano e deve ser preparado por um profissional da saúde, utilizando técnica asséptica.

Não agitar.

Instruções para diluição

Retire 20 mL do frasco-ampola de líquido concentrado de **Tecentriq**[®] e dilua para uma bolsa de infusão de 250 mL (material da bolsa: cloreto de polivinila (PVC), polietileno (PE) ou poliolefina), contendo solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%). Após a diluição, um mL de solução deve conter, aproximadamente, 4,4 mg de **Tecentriq**[®] (1200mg/270mL). Inverta gentilmente a bolsa para misturar a solução a fim de evitar a formação de espuma. Uma vez preparada a infusão, ela deve ser administrada imediatamente (vide item “Cuidados de Armazenamento do Medicamento”).

Os medicamentos parenterais devem ser inspecionados visualmente para detectar partículas e descoloração antes da administração. Se forem observadas partículas ou descoloração, a solução não deve ser utilizada.

Incompatibilidades

Não foram observadas incompatibilidades entre **Tecentriq**[®] e bolsas de infusão intravenosa, nas quais o produto entra em contato com superfícies de cloreto de polivinila (PVC), polietileno (PE) ou poliolefina (PO). Adicionalmente, não foram observadas incompatibilidades com membranas de filtração em linha compostas de polietersulfona ou polissulfona e conjuntos de infusão e outros acessórios de infusão compostos de PVC, PE, polibutadieno ou polieteruretano. O uso de membranas de filtração em linha é opcional.

Descarte: vide item “Cuidados de Armazenamento do Medicamento”.

Método de administração

Tecentriq[®] deve ser administrado em infusão intravenosa sob a supervisão de um profissional da saúde qualificado. Não administrar a infusão em injeção intravenosa direta ou em *bolus*.

A dose inicial de **Tecentriq**[®] deve ser administrada durante 60 minutos. Se a primeira infusão for tolerada, todas as infusões subsequentes podem ser administradas durante 30 minutos.

Para instruções sobre a diluição e manejo do produto antes da administração, vide itens “Posologia e Modo de Usar – Instruções para diluição” e “Cuidados de Armazenamento do Medicamento”.

Teste de PD-L1 para pacientes com carcinoma urotelial

Pacientes com carcinoma urotelial não tratados previamente devem ser selecionados para tratamento com base na expressão tumoral de PD-L1 confirmada por teste validado.

Posologia

Tecentriq[®] em monoterapia

A dose recomendada de **Tecentriq**[®] é de 1.200 mg administrados por infusão IV a cada três semanas.

Tecentriq[®] em terapia combinada

Consulte as informações completas de prescrição para os produtos utilizados em combinação (consulte também item “Resultados de Eficácia”).

Primeira linha de tratamento para câncer de pulmão de não pequenas células não escamoso

Tecentriq[®] em combinação com bevacizumabe, paclitaxel e carboplatina

Durante a fase de indução, a dose recomendada de **Tecentriq**[®] é de 1.200 mg, administrada por infusão intravenosa, seguido por bevacizumabe, paclitaxel e, depois, carboplatina a cada três semanas durante quatro ou seis ciclos.

A fase de indução é seguida por uma fase de manutenção sem quimioterapia, na qual 1.200 mg de **Tecentriq**[®], seguido por bevacizumabe, são administrados por infusão intravenosa a cada três semanas.

Primeira linha de tratamento para câncer de pulmão de pequenas células

Tecentriq[®] em combinação com carboplatina e etoposídeo

Durante a fase de indução, a dose recomendada de **Tecentriq**[®] é de 1.200 mg administrados por infusão intravenosa seguida por carboplatina e, depois, etoposídeo administrado por infusão intravenosa no dia 1. Etoposídeo também é administrado por infusão intravenosa nos dias 2 e 3. Esse regime deve ser administrado a cada 3 semanas por 4 ciclos.

A fase de indução é seguida pela fase de manutenção sem quimioterapia, quando 1200 mg de **Tecentriq**[®] são administrados por infusão intravenosa a cada três semanas.

Duração do tratamento

Recomenda-se que os pacientes sejam tratados com **Tecentriq®** até a perda do benefício clínico (vide item “Resultados de Eficácia”) ou toxicidade não manejável.

Doses atrasadas ou perdidas

Se uma dose planejada de **Tecentriq®** for perdida, ela deve ser administrada o mais rapidamente possível. O esquema de administração deve ser ajustado para manter um intervalo de 3 semanas entre as doses.

Modificações de dose durante o tratamento

Não é recomendada nenhuma redução de dose de **Tecentriq®**.

Atraso na dose ou descontinuação (também veja os itens “Advertências e Precauções” e “Reações Adversas”).

Tabela 9 – Orientação sobre modificação de dose para Tecentriq®

Reação adversa imunorrelacionada	Gravidade	Modificação do tratamento
Pneumonite	Grau 2	Suspenda Tecentriq® . O tratamento pode ser reiniciado quando o evento melhorar para Grau 0 ou Grau 1 dentro de 12 semanas, e quando os corticosteroides forem reduzidos para ≤ 10 mg prednisona ou equivalente por dia.
	Grau 3 ou 4	Descontinue permanentemente Tecentriq® .
Hepatite	Grau 2: (ALT ou AST > 3 a 5 x limite superior da normalidade [LSN]) <i>ou</i> bilirrubina sanguínea $> 1,5$ a 3 x LSN)	Suspenda Tecentriq® . O tratamento pode ser reiniciado quando o evento melhorar para Grau 0 ou Grau 1 dentro de 12 semanas, e quando os corticosteroides forem reduzidos para ≤ 10 mg prednisona ou equivalente por dia.
	Grau 3 ou 4: (ALT ou AST > 5 x LSN) <i>ou</i> bilirrubina sanguínea > 3 x ULN)	Descontinue permanentemente Tecentriq® .
Colite	Diarreia Grau 2 ou 3 (aumento de ≥ 4 evacuações/dia em relação à linha de base) <i>ou</i> colite sintomática	Suspenda Tecentriq® . O tratamento pode ser reiniciado quando o evento melhorar para Grau 0 ou Grau 1 dentro de 12 semanas, e quando os corticosteroides forem reduzidos para ≤ 10 mg prednisona ou equivalente por dia.
	Diarreia Grau 4 ou colite (potencialmente fatal; indicada intervenção urgente)	Descontinue permanentemente Tecentriq® .
Hipotireoidismo ou hipertireoidismo	Sintomático	Suspenda Tecentriq® . <u>Hipotireoidismo:</u>

Reação adversa imunorrelacionada	Gravidade	Modificação do tratamento
		<p>O tratamento pode ser reiniciado quando os sintomas estiverem controlados através de terapia de reposição hormonal da tireoide e os níveis de TSH estiverem diminuindo.</p> <p><u>Hipertireoidismo:</u> O tratamento pode ser reiniciado quando os sintomas estiverem controlados através de medicamento antitireoidiano e a função tireoidiana estiver melhorando.</p>
Insuficiência adrenal	Sintomática	<p>Suspenda Tecentriq®.</p> <p>O tratamento pode ser reiniciado quando os sintomas melhorarem para Grau 0 ou Grau 1 dentro de 12 semanas, e os corticosteroides tenham sido reduzidos para ≤ 10 mg prednisona ou equivalente por dia e o paciente estiver estável na terapia de reposição.</p>
Hipofisite	Grau 2 ou 3	<p>Suspenda Tecentriq®.</p> <p>O tratamento pode ser reiniciado quando os sintomas melhorarem para Grau 0 ou Grau 1 dentro de 12 semanas, e os corticosteroides tenham sido reduzidos para ≤ 10 mg prednisona ou equivalente por dia e o paciente estiver estável na terapia de reposição.</p>
	Grau 4	Descontinúe permanentemente Tecentriq® .
Diabetes mellitus tipo 1	Hiperglicemia Grau 3 ou 4 (glicose em jejum > 250 mg/dL ou 13,9 mmol/L)	<p>Suspenda Tecentriq®.</p> <p>O tratamento pode ser reiniciado quando o controle metabólico for obtido com a terapia de reposição de insulina.</p>
Reações relacionadas à infusão	Grau 1 ou 2	Reduza a taxa de infusão ou interrompa. O tratamento pode ser reiniciado quando o evento for resolvido.
	Grau 3 ou 4	Descontinúe permanentemente Tecentriq® .

Reação adversa imunorrelacionada	Gravidade	Modificação do tratamento
Erupção cutânea	Grau 3	Suspenda Tecentriq [®] . O tratamento pode ser reiniciado quando a erupção cutânea estiver resolvida e os corticosteroides tenham sido reduzidos para ≤ 10 mg de prednisona ou equivalente por dia.
	Grau 4	Descontinúe permanentemente Tecentriq [®] .
Síndrome miastênica / miastenia gravis, Síndrome de Guillain-Barré e Meningoencefalite	Todos os graus	Descontinúe permanentemente Tecentriq [®] .
Pancreatite	Aumento nos níveis de lipase ou amilase séricos Grau 3 ou 4 (> 2 x LSN) Ou pancreatite Grau 2 ou 3	Suspenda Tecentriq [®] . O tratamento pode ser reiniciado quando os níveis de lipase e amilase séricos melhorarem para Grau 0 ou Grau 1 dentro de 12 semanas ou os sintomas de pancreatite estiverem resolvidos e os corticosteroides tenham sido reduzidos para ≤ 10 mg de prednisona ou equivalente por dia.
	Grau 4 ou qualquer grau de pancreatite recorrente	Descontinúe permanentemente Tecentriq [®] .
Miocardite	Grau 2	Suspenda Tecentriq [®] . O tratamento pode ser reiniciado quando os sintomas melhorarem para Grau 0 ou Grau 1 dentro de 12 semanas e os corticosteroides tenham sido reduzidos para ≤ 10 mg de prednisona ou equivalente por dia.
	Graus 3 e 4	Descontinúe permanentemente Tecentriq [®] .
Outras reações adversas imunorrelacionadas	Grau 2 ou Grau 3	Suspenda Tecentriq [®] até que as reações adversas voltem a Grau 0-1 dentro de 12 semanas e os corticosteroides tenham sido reduzidos para ≤ 10 mg de prednisona ou equivalente por dia.
	Grau 4 ou Grau 3 recorrente	Descontinúe permanentemente Tecentriq [®] (exceto endocrinopatias controladas com reposição hormonal).

Nota: Graus de toxicidade estão de acordo com o *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Event*, versão 4.0 (NCI-CTCAE v.4.).

Populações especiais

População pediátrica

A segurança e a eficácia de **Tecentriq**[®] em crianças e adolescentes abaixo de 18 anos de idade não foram estabelecidas. Não há dados disponíveis.

Idosos

Com base em uma análise farmacocinética populacional, não é necessário nenhum ajuste de dose de **Tecentriq**[®] em pacientes com ≥ 65 anos de idade, (vide itens “2. Resultados de eficácia” e “9. Reações adversas”).

Pacientes asiáticos

Devido ao aumento da toxicidade hematológica observada em pacientes asiáticos no estudo clínico IMpower150, é recomendado que a dose inicial de paclitaxel seja de 175 mg/m² a cada três semanas.

Insuficiência renal

Com base em uma análise farmacocinética populacional, não é necessário nenhum ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal leve ou moderada (vide item “Características Farmacológicas”). Dados em pacientes com insuficiência renal grave são muito limitados para estabelecer conclusões nessa população.

Insuficiência hepática

Com base em uma análise farmacocinética populacional, não é necessário nenhum ajuste de dose para pacientes com insuficiência hepática leve. **Tecentriq**[®] não foi estudado em pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave (vide item “Características Farmacológicas”).

Escala de performance ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) ≥ 2

Pacientes com escala de performance ECOG ≥ 2 foram excluídos dos estudos clínicos (vide itens “Resultados de eficácia” e “Advertências e Precauções”).

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

A segurança de atezolizumabe em monoterapia está baseada em dados agrupados de 3.178 pacientes com diversos tipos de tumor. As reações adversas mais comuns ($> 10\%$) foram fadiga (35,9%), diminuição do apetite (25,5%), náuseas (23,5%), tosse (20,8%), dispnéia (20,5%), pirexia (20,1%), diarreia (19,7%), erupção cutânea (19,5%), dor nas costas (15,3%), vômitos (15,1%), astenia (14,5%), artralgia (13,9%), dor musculoesquelética (13,1%), prurido (12,6%) e infecção do trato urinário (11,6%).

A segurança de atezolizumabe administrado em combinação com outros medicamentos foi avaliada em 1995 pacientes em vários tipos de tumores. As reações adversas mais frequentes ($\geq 20\%$) foram fadiga (35,6%), náuseas (34,5%), erupção cutânea (30,1%), neuropatia periférica (29,6%), diarreia (27,7%), neutropenia (26,1%), anemia (26,1%), constipação (24,4%), diminuição do apetite (23,0%), artralgia (21,7%) e dor musculoesquelética (20,8%).

A segurança de **Tecentriq**[®] em combinação com nab-paclitaxel está baseada nos dados de 452 pacientes com câncer de mama triplo negativo localmente avançado irrecetável ou metastático. As reações adversas mais frequentes ($\geq 20\%$) em pacientes tratados com **Tecentriq**[®] em associação com nab-paclitaxel foram alopecia (56%), neuropatias periféricas (47%), fadiga (47%), náuseas (46%), diarreia (33%), anemia (28%), constipação (25%), tosse (25%), cefaléia (23%), neutropenia (21%), vômitos (20%) e diminuição do apetite (20%). As reações adversas mais comuns de Grau 3 - 4 que ocorreram em $\geq 2\%$ foram neutropenia (8%), neuropatias periféricas (9%), contagem de neutrófilos diminuída (4,6%), fadiga (4%), anemia (2,9%), hipocalemia (2,2%), pneumonia (2,2%) e aumento da taxa de aspartato aminotransferase (2,0%). As reações adversas que levaram à descontinuação do tratamento com o **Tecentriq**[®] ocorreram em 6% (29/452) dos pacientes no braço do estudo tratado **Tecentriq**[®] e nab-paclitaxel. A reação adversa mais comum que levou à descontinuação do **Tecentriq**[®] foi a neuropatia periférica ($< 1\%$). As reações adversas fatais ocorreram em 1,3% (6/452) dos pacientes no braço tratado com **Tecentriq**[®] e nab-paclitaxel; estes incluíram choque séptico, inflamação da mucosa, hepatite auto-imune, aspiração, pneumonia, embolia pulmonar. Reações adversas que levaram à interrupção do **Tecentriq**[®] ocorreram em 31% dos pacientes; os mais comuns ($\geq 2\%$) foram neutropenia, contagem de neutrófilos diminuída, hipertireoidismo e pirexia. Reações adversas graves ocorreram em 23% (103/452) dos pacientes. As reações adversas mais frequentes foram pneumonia (2%), infecção do trato urinário (1%), dispnéia (1%) e pirexia (1%). Reações adversas de origem imunogênica, que requereram terapêutica sistêmica com corticosteroides ocorreram em 13% (59/452) dos pacientes no braço tratado com **Tecentriq**[®] e ao nab-paclitaxel.

Mais detalhes sobre eventos adversos graves são apresentados no item “5. Advertências e Precauções”.

Lista tabulada de reações adversas

As reações adversas ao fármaco (RAMs) estão listadas de acordo com a classificação do MedDRA e em categorias de frequências na Tabela 7 para **Tecentriq®** administrado na forma de monoterapia ou em combinação. As reações adversas conhecidas por ocorrerem com atezolizumabe ou quimioterapias, quando administradas em monoterapia, podem ocorrer durante o tratamento com estes produtos em combinação, mesmo se essas reações não tiverem sido reportadas nos estudos clínicos com a terapia combinada. As seguintes categorias de frequência foram utilizadas: muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muito raro ($< 1/10.000$). Dentro de cada agrupamento de frequência, as reações adversas são apresentadas na ordem de redução de seriedade.

Tabela 7 – Resumo das reações adversas que ocorreram em pacientes tratados com atezolizumabe em estudos clínicos

Atezolizumabe em monoterapia		Atezolizumabe em terapia de combinação
Infecções e infestações		
Muito comum	infecções do trato urinário ^a	
Distúrbios dos sistemas sanguíneo e linfático		
Muito comum		anemia, trombocitopenia ^b , neutropenia ^c
Comum	trombocitopenia ^b	
Distúrbios do sistema imune		
Comum	hipersensibilidade	
Distúrbios endócrinos		
Muito comum		hipotireoidismo ^d
Comum	hipotireoidismo ^d	
Incomum	hipertireoidismo ^e , <i>diabetes mellitus</i> ^f , insuficiência adrenal ^g	
Raro	hipofisite	
Distúrbios nutricionais e do metabolismo		
Muito comum	apetite reduzido	apetite reduzido
Comum	hipocalemia, hiponatremia, hiperglicemia	hipocalemia, hiponatremia, hipomagnesemia
Distúrbios do sistema nervoso		
Muito comum		neuropatia periférica ^h
Incomum	síndrome de Guillain-Barré ⁱ , meningoencefalite ^j	

Raro	síndrome miastênica	
Distúrbios cardíacos		
Raro	miocardite ^k	
Distúrbios vasculares		
Comum	hipotensão	
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais		
Muito comum	tosse, dispneia	tosse, dispneia
Comum	pneumonite ^l , hipóxia, congestão nasal, nasofaringite	disfonia
Distúrbios gastrintestinais		
Muito comum	náusea, vômito, diarreia ^m	nausea, diarreia ^m , constipação
Comum	dor abdominal, colite ⁿ , disfagia, dor orofaríngea ^o	estomatite
Incomum	pancreatite ^p	
Distúrbios hepatobiliares		
Comum	aumento de AST, aumento de ALT, hepatite ^q	
Distúrbios na pele e tecido subcutâneo		
Muito comum	erupção cutânea ^r , prurido	erupção cutânea ^r , prurido
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conectivo		
Muito comum	artralgia, dor nas costas, dor musculoesquelética ^w	artralgia, dor musculoesquelética ^w
Incomum	miosite ^s	
Distúrbios renais e urinários		
Muito comum		proteínúria ^t
Raro	nefrite ^u	

Distúrbios gerais e do local da administração		
Muito comum	pirexia, fadiga, astenia	pirexia, fadiga, cefaleia
Comum	reação relacionada à infusão ^v , doença com sintomas gripais, calafrios	

^a Inclui relatos de infecção do trato urinário, cistite, pielonefrite, infecção do trato urinário por *escherichia*, infecção bacteriana do trato urinário, infecção renal, pielonefrite aguda, infecção fúngica do trato urinário, infecção do trato urinário por pseudomonas.

^b Inclui relatos de trombocitopenia e redução da contagem de plaquetas.

^c Inclui relatos de neutropenia, diminuição da contagem de neutrófilos, neutropenia febril, sepse neutropenica.

^d Inclui relatos de hipotireoidismo, hormônio tireoestimulante aumentado no sangue, tireoidite, tireoidite autoimune, hormônio tireoestimulante reduzido no sangue, hipotireoidismo autoimune, síndrome do doente eutireoidiano, mixedema, teste de função tireoidiana anormal, tireoidite aguda, tiroxina diminuída, bócio, aumento de tiroxina livre, distúrbio da tiróide, diminuição de tiroxina livre, aumento de tiroxina, diminuição de tri-iodotironina, aumento de tri-iodotironina, aumento de livre de tri-iodotironina.

^e Inclui relatos de hipertireoidismo, oftalmopatia endócrina e exoftalmia.

^f Inclui relatos de *diabetes mellitus*, *diabetes mellitus* tipo 1, cetoacidose diabética e cetoacidose.

^g Inclui relatos de insuficiência adrenal e insuficiência adrenal primária.

^h Inclui relatos de neuropatia periférica, neuropatia autoimune, neuropatia sensorial periférica, polineuropatia, herpes zoster, neuropatia periférica motora, amiotrofia neurálgica, neuropatia sensorio-motora periférica, neuropatia tóxica, neuropatia axonal, plexopatia lombossacral, artropatia neuropática.

ⁱ Inclui relatos de síndrome de Guillain-Barré e polineuropatia desmielinizante.

^j Inclui relatos de encefalopatia, meningite e fotofobia.

^k Relatado em estudos fora do conjunto de dados agrupados. A frequência é baseada na ampla exposição do programa.

^l Inclui relatos de pneumonite, infiltração pulmonar, bronquiolite, doença pulmonar intersticial, pneumonite por radiação.

^m Inclui relatos de diarreia, urgência para evacuar, evacuações frequentes e hipermotilidade gastrointestinal.

ⁿ Inclui relatos de colite, colite autoimune, colite isquêmica, colite microscópica, colite ulcerativa.

^o Inclui relatos de dor orofaríngea, desconforto orofaríngeo e irritação da garganta.

^p Inclui relatos de pancreatite, pancreatite aguda, lipase aumentada e amilase aumentada.

^q Inclui relatos de ascite, hepatite autoimune, lesão hepatocelular, hepatite, hepatite aguda, hepatotoxicidade, distúrbio hepático, lesão hepática induzida por medicamento, insuficiência hepática, esteatose hepática, lesão hepática, hemorragia de varizes esofágicas, varizes esofágicas.

^r Inclui relatos de acne, eczema, eritema, eritema de pálpebra, eritema multiforme, eritema generalizado, erupção esfoliativa, erupção de pálpebra, foliculite, furúnculo, dermatite, dermatite acneiforme, dermatite alérgica, dermatite bolhosa, dermatite esfoliativa, erupção medicamentosa, síndrome da eritrodisestesia palmo-plantar, erupção cutânea, erupção eritematosa, erupção generalizada, erupção macular, erupção maculopapular, erupção papular, erupção papuloescamosa, erupção cutânea pruriginosa, erupção pustular, erupção vesicular, dermatite seborreica, esfoliação cutânea, toxicidade cutânea, úlcera cutânea, necrólise epidérmica tóxica, erupção cutânea tóxica, infecção de eczema, dermatite esfoliativa generalizada.

^s Inclui relatos de miosite, rabdomiólise, polimialgia reumática, dermatomiosite, presença de mioglobina na urina.

^t Inclui relatórios de proteinúria, presença de proteína na urina, hemoglobínúria, síndrome nefrótica.

^u Inclui relato de nefrite por púrpura de Henöch-Schönlein.

^v Inclui reação relacionada à infusão e síndrome de liberação de citocinas.

^w Inclui relatos de dor musculoesquelética e mialgia.

Descrição de reações adversas selecionadas

Os dados abaixo refletem informações referentes a reações adversas significativas para atezolizumabe em monoterapia em estudos clínicos (vide item “Resultados de eficácia”). Os detalhes para as reações adversas significativas de atezolizumabe, quando administrado em combinação, são apresentados caso diferenças clinicamente relevantes tenham sido observadas em comparação com atezolizumabe em monoterapia. As orientações para o manejo dessas reações adversas são descritas nos itens “Posologia e Modo de Usar” e “Advertências e Precauções”.

Pneumonite imunorrelacionada

Pneumonite ocorreu em 2,7 (87/3.178) dos pacientes que receberam atezolizumabe e monoterapia. Dos 87 pacientes, um evento foi fatal. O tempo mediano até o início foi de 3,4 meses (intervalo: 3 dias a 24,8 meses). A duração mediana foi de 1,4 meses (intervalo de 0 dia a 21,2+ meses; no qual “+” denota um valor censurado). A pneumonite levou à descontinuação de atezolizumabe em 12 (0,4%) pacientes. A pneumonite com necessidade de uso de corticosteroides ocorreu em 1,6 (51/3.178) dos pacientes recebendo atezolizumabe em monoterapia.

Hepatite imunorrelacionada

Hepatite ocorreu em 2,0% (62/3.178) dos pacientes que receberam atezolizumabe em monoterapia. Dos 62 pacientes, dois apresentaram evento fatal. O tempo mediano até o início foi de 1,5 mês (intervalo de 6 dias a 18,8 meses). A duração mediana foi 2,1 meses (intervalo: 0 dias a 22,0+ meses; no qual “+” denota um valor censurado). A hepatite levou à descontinuação de atezolizumabe em 6 (0,2%) pacientes. A hepatite com necessidade de uso de corticosteroides ocorreu em 0,6% (8/3.178) dos pacientes recebendo atezolizumabe em monoterapia.

Colite imunorrelacionada

Colite ocorreu em 1,1% (34/3.178) dos pacientes que receberam atezolizumabe em monoterapia. O tempo mediano até o início foi de 4,7 meses (intervalo de 15 dias a 17,2 meses). A duração mediana foi de 1,2 mês (intervalo: 3 dias a 17,8+ meses, no qual “+” denota um valor censurado). A colite levou à descontinuação de atezolizumabe em 8 (0,3%) pacientes. A colite com necessidade de uso de corticosteroides ocorreu em 0,6% (19/3.178) dos pacientes recebendo atezolizumabe em monoterapia.

Endocrinopatias imunorrelacionadas

Distúrbios da tireóide

Hipotireoidismo ocorreu em 5,2% (164/3.178) dos pacientes que receberam atezolizumabe em monoterapia. O tempo mediano até o início foi de 4,9 meses (intervalo: 0 dias a 31,3 meses). Hipertireoidismo ocorreu em 0,9% (30/3.178) dos pacientes que receberam atezolizumabe em monoterapia. O tempo mediano até o início foi de 2,1 meses (intervalo: 21 dias a 15,7 meses).

Insuficiência adrenal

Insuficiência adrenal ocorreu em 0,4% (12/3.178) dos pacientes que receberam atezolizumabe em monoterapia. O tempo mediano até o início foi de 5,5 meses (intervalo: 3 dias a 19 meses). A duração mediana foi de 16,8 meses (variação de 0 dia a 16,8 meses). Insuficiência adrenal que levou à descontinuação de atezolizumabe ocorreu em 1 (< 0,1%) dos pacientes. Insuficiência adrenal com necessidade de uso de corticosteroides ocorreu em 0,3% (9/3.178) dos pacientes recebendo atezolizumabe em monoterapia.

Hipofisite

Hipofisite ocorreu em <0,1% (2/3.178) dos pacientes que receberam atezolizumabe em monoterapia. O tempo mediano até o início para esses pacientes foi de 7,2 meses (variação: 24 dias a 13,7 meses). Um paciente necessitou do uso de corticosteroides e o tratamento com atezolizumabe foi descontinuado.

A hipofisite ocorreu em 0,8% (3/393) dos pacientes que receberam atezolizumabe com bevacizumabe, paclitaxel e carboplatina. O tempo mediano até a manifestação foi de 7,7 meses (variação: 5,0 a 8,8 meses). Dois pacientes necessitaram do uso de corticosteroides.

Diabetes mellitus

Diabetes mellitus ocorreu em 0,3% (11/3.178) dos pacientes que receberam atezolizumabe em monoterapia. O tempo mediano até o início foi de 3,6 meses (variação de 3 dias a 9,9 meses). *Diabetes mellitus* levou à descontinuação de atezolizumabe em 0,1% (3/3.178) dos pacientes.

Meningoencefalite imunorrelacionada

Meningoencefalite ocorreu em 0,4% (13/3.178) dos pacientes que receberam atezolizumabe em monoterapia. O tempo mediano até o início foi de 15 dias (variação: 0 dia a 12,5 meses). A duração mediana foi de 26 dias (variação de 6 dias a 14,5+ meses; o “+” denota um valor censurado).

Meningoencefalite com necessidade de uso corticosteroides ocorreu em 0,2% (6/3.178) dos pacientes que receberam atezolizumabe e os quatro pacientes descontinuaram atezolizumabe.

Neuropatias imunorrelacionadas

Síndrome de Guillain-Barré e polineuropatia desmielinizante ocorreram em 0,2% (5/3.178) dos pacientes que receberam atezolizumabe em monoterapia. O tempo mediano até o início foi de 7 meses (intervalo: 18 dias a 8,1 meses). A duração mediana foi de 8 meses (variação: 18 dias a 8,3+ meses, no qual “+” denota um valor censurado). A síndrome de Guillain-Barré levou à descontinuação de atezolizumabe em 1 paciente (< 0,1%). A síndrome de Guillain-Barré com necessidade de uso corticosteroides ocorreu em < 0,1% (2/3.178) dos pacientes que receberam atezolizumabe em monoterapia.

Síndrome miastênica

A miastenia *gravis* ocorreu em < 0,1% (1/3.178) dos pacientes que receberam atezolizumabe em monoterapia. O tempo até o início foi de 1,2 meses.

Pancreatite imunorrelacionada

Pancreatite, incluindo amilase e lipase elevadas, ocorreu em 0,6% (18/3.178) dos pacientes que receberam atezolizumabe em monoterapia. O tempo mediano até o início foi de 5,0 meses (intervalo: 9 dias a 16,9 meses). A duração mediana foi de 24 dias (intervalo: 3 dias a 12,0+ meses, no qual “+” denota um valor censurado). A pancreatite levou à descontinuação de atezolizumabe em 3 (< 0,1%) pacientes. A pancreatite com necessidade de uso de corticosteroides ocorreu em 0,1% (4/3.178) dos pacientes que receberam atezolizumabe.

Miocardite imunorrelacionada

Miocardite ocorreu em < 0,1% (2/8.000) dos pacientes em todos os estudos clínicos de atezolizumabe em múltiplos tipos de tumores. O tempo até o início foi de 18 e 33 dias. Os dois pacientes necessitaram de corticosteroides e descontinuaram atezolizumabe.

Nefrite imunorrelacionada

Nefrite ocorreu em < 0,1% (3/3.178) dos pacientes que receberam atezolizumabe. O tempo mediano para o início foi 13,1 meses (variação: 9,0 a 17,5 meses). A duração mediana foi de 2,8 meses (variação: 15 dias a 9,5+ meses; no qual “+” denota um valor censurado). Nefrite levou a descontinuação de atezolizumabe em 2 (< 0,1%) dos pacientes. Um paciente requereu a administração de corticosteroides e a descontinuação de atezolizumabe.

Miosite imunorrelacionada

Miosite ocorreu em 0,4% (12/3.178) dos pacientes que receberam atezolizumabe em monoterapia. O tempo mediano para o início foi 5,4 meses (variação: 0,7 a 11,0 meses). A duração mediana foi de 3,5 meses (variação: 0,1 a 22,6+ meses; no qual “+” denota um valor censurado). Miosite levou a descontinuação de atezolizumabe em 1 (< 0,1%) dos pacientes. Sete pacientes (0,2%) requereram a administração de corticosteroides.

Uso de atezolizumabe em combinação com bevacizumabe, paclitaxel e carboplatina

No estudo de primeira linha de CPNPC (IMpower150), uma frequência maior de eventos adversos foram observados no regime contendo as quatro drogas atezolizumabe, bevacizumabe, paclitaxel e carboplatina comparado com atezolizumabe, paclitaxel e carboplatina, incluindo eventos de Grau 3 e 4 (63,6% comparado a 57,5%), eventos Grau 5 (6,1% comparado com 2,5%), eventos adversos de interesse especial para atezolizumabe (52,4% comparado a 48,0%), assim como eventos adversos que levaram à descontinuação de qualquer tratamento em estudo (33,8% comparado a 13,3%). Náusea, diarreia, estomatite, fadiga, pirexia, inflamação das mucosas, diminuição do apetite, redução de peso,

hipertensão e proteinúria foram reportados como superiores ($\geq 5\%$ de diferença) em pacientes que receberam atezolizumabe em combinação com bevacizumabe, paclitaxel e carboplatina. Outros eventos adversos clinicamente significantes, que foram observados mais frequentemente no braço de atezolizumabe, bevacizumabe, paclitaxel e carboplatina foram epistaxe, hemoptise, acidente cerebrovascular, incluindo eventos fatais.

Imunogenicidade

Dentre múltiplos estudos fase III, 18,6% a 36,4% dos pacientes desenvolveram anticorpos antidroga (ADA). No geral, o estado de ADA parece não ter impacto clinicamente relevante na farmacocinética, eficácia ou segurança. Não há dados disponíveis que permitam conclusões sobre qualquer possível efeito dos anticorpos neutralizantes.

Na avaliação agrupada dos estudos IMvigor211 e OAK, 31,7% dos pacientes tiveram resultado positivo para anticorpos anti-atezolizumabe (ADAs) emergentes de tratamento em um ou mais intervalos.

No estudo IMpower150, 36,4% dos pacientes tratados com atezolizumabe, bevacizumabe, paclitaxel e carboplatina apresentaram resultado positivo para o teste de ADAs emergentes do tratamento, em um ou mais intervalos. De modo geral a positividade ao ADA na semana 4 aparenta não ter impacto clinicamente relevante na farmacocinética, eficácia ou segurança.

Pacientes idosos

Nenhuma diferença geral na segurança foi observada entre pacientes com ≥ 65 anos de idade e pacientes mais jovens recebendo atezolizumabe como monoterapia. No estudo IMpower150, a idade ≥ 65 anos estava associada a um maior risco de desenvolvimento de eventos adversos em pacientes que recebem atezolizumabe em combinação com bevacizumabe, carboplatina e paclitaxel. Dados de pacientes ≥ 75 anos de idade são muito limitados para chegar a conclusões nessa população (vide item “2. Resultados de eficácia”).

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos - VIGIMED, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Não há nenhuma informação sobre superdose com atezolizumabe.

Em caso de superdosagem, os pacientes devem ser monitorados de perto para sinais ou sintomas de reações adversas e um tratamento sintomático apropriado deve ser instituído.

Em caso de intoxicação, ligue para 0800-722 6001, se você precisar de mais orientações.

MS – 1.0100.0665

Farm. Resp.: Tatiana Tsiomis Díaz – CRF-RJ nº 6942

Fabricado por: Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Alemanha
ou F. Hoffmann-La Roche Ltd., Kaiseraugst, Suíça.

Embalado por F. Hoffmann-La Roche Ltd., Kaiseraugst, Suíça

Importado por:

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

Est. dos Bandeirantes, 2.020 CEP 22775-109 – Rio de Janeiro – RJ

CNPJ: 33.009.945/0023-39



Serviço Gratuito de Informações – 0800 7720 289

www.roche.com.br

USO RESTRITO A HOSPITAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 30/08/2019.



V022_Prof_1200mg

Histórico de alteração para bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS*)	Apresentações relacionadas
30/11/2017	2250248/17-3	10456 – PROUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/10/2017	2103134/17-7	10473 – PRODUTO BIOLÓGICO – Aditamento à Solicitação de Registro	10/10/2017	<p>Bula do Profissional da Saúde:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Indicações - Resultado de Eficácia - Características Farmacológicas - Advertências e Precauções - Cuidados de Armazenamento - Posologia e Modo de Usar - Reações Adversas - Adequação dos Dizeres Legais. <p>Bula do Paciente</p> <ul style="list-style-type: none"> - Informações ao Paciente - Para Que Este Medicamento é Indicado - Como Este Medicamento Funciona - O Que Devo Saber Antes de Usar Este Medicamento - Como Devo Usar Este Medicamento - Quais os Males Que Este Medicamento Pode Causar - Adequação dos Dizeres Legais. 	VP / VPS	1200MG SOL DIL INFS IV CT FA VD TRANS X 20ML
02/03/2018	0164638/18-9	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	10/10/2017	2103134/17-7	10473 – PRODUTO BIOLÓGICO – Aditamento à Solicitação de Registro	10/10/2017	<p>Bula do Profissional da Saúde:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Indicações - Resultado de Eficácia - Características Farmacológicas - Advertências e Precauções - Cuidados de Armazenamento - Posologia e Modo de Usar - Reações Adversas 	VP/VPS	1.200MG SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 20 ML

							<ul style="list-style-type: none"> - Adequação dos Dizeres Legais. Bula do Paciente - Informações ao Paciente - Para Que Este Medicamento é Indicado Como Este Medicamento Funciona - O Que Devo Saber Antes de Usar Este Medicamento - Como Devo Usar Este Medicamento - Quais os Males Que Este Medicamento Pode Causar - Adequação dos Dizeres Legais. I 		
04/05/2018	0354344/18-7	10456 – PROUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/05/2018	0354344/18-7	10456 – PROUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/05/2018	<ul style="list-style-type: none"> Bula do Profissional da Saúde: - Advertências e Precauções - Reações Adversas Bula do Paciente - O Que Devo Saber Antes de Usar Este Medicamento - Quais os Males Que Este Medicamento Pode Causar 	VP/VPS	1.200MG SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 20 ML
22/08/2018	0827141/18-1	10456 – PROUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/08/2018	0827141/18-1	10456 – PROUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/08/2018	<ul style="list-style-type: none"> Bula do Profissional da Saúde: - Reações Adversas Bula do Paciente - Quais os Males Que Este Medicamento Pode Causar 	VP/VPS	1.200MG SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 20 ML
07/12/2018	1156378/18-8	10456 – PROUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/07/2018	0573117/18-8	10279 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de Texto de Bula	12/11/2018	<ul style="list-style-type: none"> Bula do Profissional da Saúde: - Indicações - Resultados de eficácia - Posologia e modo de usar Bula do Paciente - Para que este medicamento é indicado - Como devo usar este medicamento 	VP/VPS	1.200MG SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 20 ML

21/01/2019	0057047/19-8	10456 – PROUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/01/2019	0057047/19-8	10456 – PROUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/01/2019	Bula do Profissional da Saúde: - Versionamento de bula Bula do Paciente - Versionamento de bula	VP/VPS	1.200MG SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 20 ML
23/01/2019	0069098/19-8	10456 – PROUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/05/2018	0385168/18-1	1532 – PRODUTO BIOLÓGICO – Alteração de posologia	21/01/2019	Bula do Profissional da Saúde: - Posologia e modo de usar - Advertências e precauções	VPS	1.200MG SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 20 ML
28/03/2019	0280380/19-1	10456 – PROUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/03/2019	0280380/19-1	10456 – PROUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/03/2019	Bula do Profissional da Saúde: - Reações Adversas -Advertências e precauções Bula do Paciente - Quais os Males Que Este Medicamento Pode Causar - O que devo saber antes de usar este medicamento	VPS/VP	1.200MG SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 20 ML
17/04/2019	0346291/19-9	10456 – PROUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/04/2019	0346291/19-9	10456 – PROUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/04/2019	NA	VPS/VP	1.200MG SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 20 ML
29/05/2019	0479906/19-2	10456 – PROUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	31/10/2018	1061831/18-7	1615 – PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão de Nova Indicação no país	13/05/2019	Bula 1200mg/20mL Bula do Profissional da Saúde: - Advertências e precauções - Reações Adversas Bula do Paciente - O que devo saber antes de usar este medicamento - Quais os males que este medicamento pode causar	VPS/VP	1.200MG SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 20 ML

27/06/2019	0568812/19-4	10456 – PROUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	31/10/2019	1052930/18-6	1615 – PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão de Nova Indicação no país	03/06/2019	<p>Bula 1200mg/20mL Bula do Profissional da Saúde:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Indicações - Resultados de eficácia - Posologia e modo de usar - Advertências e precauções - Reações Adversas <p>Bula do Paciente</p> <ul style="list-style-type: none"> - Para que este medicamento é indicado - Como devo usar este medicamento - O que devo saber antes de usar este medicamento - Quais os males que este medicamento pode causar 	VPS/VP	1.200MG SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 20 ML
18/07/2019	0630606/19-3	10456 – PROUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/03/2018	0242213/18-1	1615 – PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão de Nova Indicação no país	08/07/2019	<p>Bula 1200mg/20mL Bula do Profissional da Saúde:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Indicações - Resultados de eficácia - Posologia e modo de usar - Advertências e precauções - Reações Adversas <p>Bula do Paciente</p> <ul style="list-style-type: none"> - Para que este medicamento é indicado - Como devo usar este medicamento - O que devo saber antes de usar este medicamento - Quais os males que este medicamento pode causar 	VPS/VP	1.200MG SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 20 ML
12/08/2019	1968415/19-1	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/10/2018	1047153/18-7 1061858/18-9	1921 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão do Local de Fabricação do Produto a Granel 1923 - PRODUTO BIOLÓGICO -	05/08/2019	<p>Bula 1200mg/20mL Bula do Profissional da Saúde:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dizeres Legais <p>Bula do Paciente:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dizeres Legais 	VPS/VP	1.200MG SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 20 ML

					Inclusão do local de fabricação do produto em sua embalagem primária				
30/08/2019	Não disponível	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	31/10/2018 30/08/2019	1061853/18-8 Não disponível	1519 – PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão de Nova Apresentação o Comercial 10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/05/2019 30/08/2019	Bula 840mg/14ml e 1200mg/20mL Bula do Profissional da Saúde: - Advertências e Precauções Bula do Paciente: - O que devo saber antes de usar este medicamento?	VPS/VP	840MG SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 14 ML 1.200MG SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 20 ML