



▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tecentriq® 1.200 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche mit 20 ml Konzentrat enthält 1.200 mg Atezolizumab*. Nach Verdünnung (siehe Abschnitt 6.6) enthält 1 ml der Lösung ca. 4,4 mg Atezolizumab.

* Atezolizumab ist ein im Fc-Teil modifizierter, humanisierter monoklonaler IgG1 anti-PD-L1(programmed death ligand 1)-Antikörper, der in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters mittels rekombinanter DNA-Technologie hergestellt wird.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Klare, farblose bis leicht gelbliche Flüssigkeit.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Tecentriq als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms (UC) nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie oder bei erwachsenen Patienten, die für eine Behandlung mit Cisplatin als ungeeignet angesehen werden (siehe Abschnitt 5.1).

Tecentriq als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) nach vorheriger Chemotherapie. Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen oder ALK-positiven Tumormutationen sollten vor der Therapie mit Tecentriq bereits eine auf diese Mutationen zielgerichtete Therapie erhalten haben (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Tecentriq darf nur unter Aufsicht von Ärzten mit Erfahrung in der Krebstherapie eingeleitet und angewendet werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Tecentriq beträgt 1.200 mg, die einmal alle drei Wochen intravenös verabreicht wird.

Dauer der Behandlung

Es wird empfohlen, die Behandlung mit Tecentriq bis zum Verlust des klinischen Nutzens fortzuführen (siehe Abschnitt 5.1)

oder bis eine nicht kontrollierbare Toxizität auftritt.

Verspätete oder versäumte Dosen

Wenn eine geplante Dosis von Tecentriq versäumt wurde, ist diese so schnell wie möglich nachzuholen. Es wird empfohlen, nicht bis zur nächsten geplanten Dosis zu warten. Das Anwendungsschema muss so angepasst werden, dass ein 3-wöchiges Intervall zwischen den Dosen eingehalten wird.

Dosisanpassung während der Behandlung

Eine Dosisreduktion von Tecentriq wird nicht empfohlen.

Dosisverzögerung oder Absetzen (siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.8)

Siehe Tabelle 1

Tecentriq ist dauerhaft abzusetzen:

- bei Toxizität Grad 4, außer bei Endokrinopathien, die mit Hormonsubstitutionstherapie kontrolliert werden können
- bei jeder wiederkehrenden Nebenwirkung \geq Grad 3
- wenn sich eine behandlungsbedingte Toxizität nicht innerhalb von 12 Wochen nach Einsetzen der Nebenwirkung auf Grad 0 oder Grad 1 verbessert
- wenn eine Kortikosteroid-Dosis von > 10 mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents aufgrund einer behandlungsbedingten Toxizität länger als 12 Wochen nach Einsetzen der Nebenwirkung benötigt wird

Tabelle 1: Hinweise zur Dosisanpassung bei spezifischen Nebenwirkungen

Nebenwirkung	Schweregrad	Anpassung der Behandlung
Pneumonitis	Grad 2	Behandlung mit Tecentriq unterbrechen Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, wenn sich der Grad der Nebenwirkung innerhalb von 12 Wochen auf Grad 0 oder Grad 1 verbessert und die Kortikosteroid-Dosis auf ≤ 10 mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents verringert wurde
	Grad 3 oder 4	Behandlung mit Tecentriq dauerhaft absetzen
Hepatitis	Grad 2: (ALT oder AST > 3 bis $5 \times$ obere Grenze des Normalwerts [ULN]) <i>oder</i> Bilirubinwert im Blut $> 1,5$ bis $3 \times$ ULN)	Behandlung mit Tecentriq unterbrechen Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, wenn sich der Grad der Nebenwirkung innerhalb von 12 Wochen auf Grad 0 oder Grad 1 verbessert und die Kortikosteroid-Dosis auf ≤ 10 mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents verringert wurde
	Grad 3 oder 4: (ALT oder AST $> 5 \times$ ULN) <i>oder</i> Bilirubinwert im Blut $> 3 \times$ ULN)	Behandlung mit Tecentriq dauerhaft absetzen
Kolitis	Grad 2 oder 3 Diarrhoe (Anstieg um ≥ 4 Stuhlgänge/Tag gegenüber Behandlungsbeginn) <i>oder</i> Symptomatische Kolitis	Behandlung mit Tecentriq unterbrechen Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, wenn sich der Grad der Nebenwirkung innerhalb von 12 Wochen auf Grad 0 oder Grad 1 verbessert und die Kortikosteroid-Dosis auf ≤ 10 mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents verringert wurde
	Grad 4 Diarrhoe oder Kolitis (lebensbedrohlich; unverzügliche Intervention indiziert)	Behandlung mit Tecentriq dauerhaft absetzen

Fortsetzung Tabelle 1 auf Seite 3

Fortsetzung Tabelle 1

Nebenwirkung	Schweregrad	Anpassung der Behandlung
Hypothyreose oder Hyperthyreose	Symptomatisch	Behandlung mit Tecentriq unterbrechen <u>Hypothyreose:</u> Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, sobald die Symptome durch eine Thyroxin-Ersatztherapie unter Kontrolle gebracht wurden und die TSH-Spiegel abnehmen <u>Hyperthyreose:</u> Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, sobald die Symptome durch ein Thyreostatikum unter Kontrolle gebracht wurden und sich die Schilddrüsenfunktion verbessert
	Symptomatisch	Behandlung mit Tecentriq unterbrechen Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, sobald sich die Symptome innerhalb von 12 Wochen auf Grad 0 oder Grad 1 verbessert haben und die Dosis von Kortikosteroiden auf ≤ 10 mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents verringert wurde und der Patient unter der Ersatztherapie stabil ist
Hypophysitis	Grad 2 oder 3	Behandlung mit Tecentriq unterbrechen Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, sobald sich die Symptome innerhalb von 12 Wochen auf Grad 0 oder Grad 1 verbessert haben und die Dosis von Kortikosteroiden auf ≤ 10 mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents verringert wurde und der Patient unter der Ersatztherapie stabil ist
	Grad 4	Behandlung mit Tecentriq dauerhaft absetzen
Typ-1-Diabetes mellitus	Grad 3 oder 4 Hyperglykämie (Nüchtern-glucose von > 250 mg/dl oder 13,9 mmol/l)	Behandlung mit Tecentriq unterbrechen Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, sobald durch eine Insulin-Ersatztherapie eine Kontrolle des Stoffwechsels erreicht wurde
	Grad 1 oder 2	Infusionsgeschwindigkeit verringern oder die Behandlung unterbrechen. Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, sobald das Ereignis abgeklungen ist
Infusionsbedingte Reaktionen	Grad 3 oder 4	Behandlung mit Tecentriq dauerhaft absetzen
	Grad 3	Behandlung mit Tecentriq unterbrechen Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, sobald der Hautausschlag abgeklungen ist und die Kortikosteroid-Dosis auf ≤ 10 mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents verringert wurde
Hautausschlag	Grad 4	Behandlung mit Tecentriq dauerhaft absetzen
	Alle Grade	Behandlung mit Tecentriq dauerhaft absetzen
Myasthenes Syndrom/ Myasthenia gravis, Guillain-Barré-Syndrom und Meningoenzephalitis	Alle Grade	Behandlung mit Tecentriq dauerhaft absetzen
	Grad 3 oder 4 Erhöhung der Serumamylase- oder Lipase-Spiegel (> 2 × ULN) oder Grad 2 oder 3 Pankreatitis	Behandlung mit Tecentriq unterbrechen Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, sobald sich die Serumamylase- und Lipase-Spiegel innerhalb von 12 Wochen wieder auf Grad 0 oder Grad 1 verbessert haben oder die Symptome der Pankreatitis abgeklungen sind und die Kortikosteroid-Dosis auf ≤ 10 mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents verringert wurde
Pankreatitis	Grad 4 oder jeglicher Grad rezidivierender Pankreatitis	Behandlung mit Tecentriq dauerhaft absetzen

Anmerkung: Nebenwirkungsgrade entsprechen den Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0 (NCI-CTCAE v4) des National Cancer Instituts.

Mit Tecentriq behandelte Patienten müssen den Patientenpass erhalten und über die Risiken von Tecentriq aufgeklärt werden (siehe auch Packungsbeilage).

Spezielle Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tecentriq bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren sind bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Ältere Patienten

Gemäß den Ergebnissen einer populationspharmakokinetischen Analyse ist bei Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren keine Dosisanpassung von Tecentriq erforderlich.

Nierenfunktionsstörung

Gemäß den Ergebnissen einer populationspharmakokinetischen Analyse ist bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Die Daten zu

Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung sind zu begrenzt, um Rückschlüsse auf diese Population zuzulassen.

Leberfunktionsstörung

Gemäß den Ergebnissen einer populationspharmakokinetischen Analyse ist bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung keine Dosisanpassung erforderlich. Tecentriq wurde bisher nicht bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Leberfunktionsstörung untersucht (siehe Abschnitt 5.2).



ECOG-Performance-Status ≥ 2 (Eastern Cooperative Oncology Group)

Patienten mit einem ECOG-Performance-Status ≥ 2 waren aus den klinischen Studien zu NSCLC und Zweitlinien-UC ausgeschlossen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Art der Anwendung

Tecentriq wird intravenös angewendet. Die Infusionen dürfen nicht als intravenöse Druck- oder Bolusinjektionen angewendet werden.

Die Initialdosis von Tecentriq muss über einen Zeitraum von 60 Minuten verabreicht werden. Wird die erste Infusion gut vertragen, kann die Verabreichung aller nachfolgenden Infusionen über einen Zeitraum von 30 Minuten erfolgen.

Hinweise zur Verdünnung und Handhabung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Atezolizumab oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen der Handelsname und die Chargennummer des verabreichten Arzneimittels eindeutig in der Patientenakte dokumentiert (oder angegeben) werden.

Die meisten immunvermittelten Nebenwirkungen während der Behandlung mit Atezolizumab waren mit Unterbrechung der Behandlung mit Atezolizumab und Einleitung einer Kortikosteroidbehandlung und/oder unterstützender Therapie reversibel. Es wurden immunvermittelte Nebenwirkungen beobachtet, die mehr als ein Körpersystem betrafen. Immunvermittelte Nebenwirkungen durch Atezolizumab können auch nach der letzten Dosis Atezolizumab auftreten.

Bei Verdacht auf immunvermittelte Nebenwirkungen müssen gründliche Untersuchungen zur Bestätigung der Ätiologie oder zum Ausschluss anderer Ursachen vorgenommen werden. Abhängig vom Schweregrad der Nebenwirkung ist die Behandlung mit Atezolizumab zu unterbrechen und Kortikosteroide sind zu verabreichen. Nach Besserung auf \leq Grad 1 sind die Kortikosteroide über einen Zeitraum von ≥ 1 Monat auszuschleichen. Basierend auf limitierten Daten aus klinischen Studien von Patienten, deren immunvermittelte Nebenwirkungen nicht mit einer systemischer Kortikosteroidanwendung unter Kontrolle gebracht werden konnten, kann die Gabe anderer systemischer Immunsuppressiva in Betracht gezogen werden.

Atezolizumab muss dauerhaft abgesetzt werden, wenn eine immunvermittelte Nebenwirkung Grad 3 erneut auftritt sowie bei jeder immunvermittelten Nebenwirkung mit einer Toxizität Grad 4, außer bei Endokrinopathien, die mit Hormonsubstitutionstherapie kontrolliert werden können (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Immunvermittelte Pneumonitis

Fälle von Pneumonitis, einschließlich tödlicher Fälle, wurden in klinischen Studien mit Atezolizumab beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sind auf Anzeichen und Symptome einer Pneumonitis zu überwachen.

Die Behandlung mit Atezolizumab ist bei Pneumonitis von Grad 2 zu unterbrechen und eine Behandlung mit 1 mg/kg/Tag bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents ist einzuleiten. Wenn sich die Symptome auf \leq Grad 1 verbessern, sind die Kortikosteroide über einen Zeitraum von ≥ 1 Monat auszuschleichen. Die Behandlung mit Atezolizumab kann wieder aufgenommen werden, wenn sich das Ereignis innerhalb von 12 Wochen auf \leq Grad 1 verbessert hat und die Kortikosteroid-Dosis auf ≤ 10 mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents verringert wurde. Bei Auftreten einer Pneumonitis von Grad 3 oder 4 muss die Behandlung mit Atezolizumab dauerhaft abgesetzt werden.

Immunvermittelte Hepatitis

Fälle von Hepatitis, einige mit tödlichem Ausgang, wurden in klinischen Studien mit Atezolizumab beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sind auf Anzeichen und Symptome einer Hepatitis zu überwachen.

Aspartataminotransferase (AST), Alaninaminotransferase (ALT) und Bilirubin sind vor Behandlungsbeginn, während der Behandlung mit Atezolizumab in regelmäßigen Abständen und wenn klinisch indiziert zu überwachen.

Die Behandlung mit Atezolizumab ist zu unterbrechen, wenn Grad 2-Ereignisse (ALT oder AST > 3 bis $5 \times$ ULN oder Bilirubin im Blut $> 1,5$ bis $3 \times$ ULN) länger als 5 bis 7 Tage anhalten, und eine Behandlung mit 1 mg/kg/Tag bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents ist einzuleiten. Wenn sich das unerwünschte Ereignis auf \leq Grad 1 verbessert, sind die Kortikosteroide über einen Zeitraum von ≥ 1 Monat auszuschleichen.

Die Behandlung mit Atezolizumab kann wieder aufgenommen werden, wenn sich das Ereignis innerhalb von 12 Wochen auf \leq Grad 1 verbessert hat und die Kortikosteroid-Dosis auf ≤ 10 mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents verringert wurde. Die Behandlung mit Atezolizumab ist bei Ereignissen von Grad 3 oder Grad 4 dauerhaft abzusetzen (ALT oder AST $> 5,0 \times$ ULN oder Bilirubin im Blut $> 3 \times$ ULN).

Immunvermittelte Kolitis

Fälle von Diarrhoe oder Kolitis wurden in klinischen Studien mit Atezolizumab beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sind auf Anzeichen und Symptome von Kolitis zu überwachen.

Die Behandlung mit Atezolizumab ist bei Grad 2 oder 3 Diarrhoe (Anstieg um ≥ 4 Stuhlgänge/Tag gegenüber Behandlungsbeginn) oder Kolitis (symptomatisch) zu unterbrechen. Bei Grad 2 Diarrhoe oder Kolitis ist bei anhaltenden Symptomen über 5 Tage oder bei Wiederauftreten der Symptome eine Behandlung mit 1 mg/kg/Tag bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquiva-

lents einzuleiten. Bei Grad 3 Diarrhoe oder Kolitis ist eine Behandlung mit intravenösen Kortikosteroiden (1 mg/kg/Tag bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon oder eines Äquivalents) einzuleiten. Nach einer Besserung der Symptome sollte eine Behandlung mit 1 mg/kg/Tag bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents eingeleitet werden. Wenn sich die Symptome auf \leq Grad 1 verbessern, sind die Kortikosteroide über einen Zeitraum von ≥ 1 Monat auszuschleichen. Die Behandlung mit Atezolizumab kann wieder aufgenommen werden, wenn sich das Ereignis innerhalb von 12 Wochen auf \leq Grad 1 verbessert hat und die Kortikosteroid-Dosis auf ≤ 10 mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents verringert wurde. Die Behandlung mit Atezolizumab ist bei Diarrhoe oder Kolitis von Grad 4 (lebensbedrohlich; unverzügliche Intervention indiziert) dauerhaft abzusetzen.

Immunvermittelte Endokrinopathien

Hypothyreose, Hyperthyreose, Nebenniereninsuffizienz, Hypophysitis und Typ-1-Diabetes mellitus, einschließlich diabetischer Ketoazidose, wurden in klinischen Studien mit Atezolizumab beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Die Patienten sind auf klinische Anzeichen und Symptome von Endokrinopathien zu überwachen. Die Schilddrüsenfunktion ist vor und regelmäßig während der Behandlung mit Atezolizumab zu überwachen. Für Patienten mit auffälligen Ergebnissen aus Schilddrüsenfunktionstests zu Behandlungsbeginn ist eine geeignete Behandlung in Betracht zu ziehen.

Asymptomatische Patienten mit auffälligen Ergebnissen aus Schilddrüsenfunktionstests können mit Atezolizumab behandelt werden. Bei symptomatischer Hypothyreose ist die Behandlung mit Atezolizumab zu unterbrechen und eine Schilddrüsenhormon-Ersatztherapie nach Bedarf einzuleiten. Eine isolierte Hypothyreose kann durch eine Ersatztherapie und ohne Kortikosteroide behandelt werden. Bei symptomatischer Hyperthyreose ist die Behandlung mit Atezolizumab zu unterbrechen und ein Thyreostatikum nach Bedarf anzuwenden. Die Behandlung mit Atezolizumab kann wieder aufgenommen werden, sobald die Symptome unter Kontrolle sind und sich die Schilddrüsenfunktion verbessert.

Bei symptomatischer Nebenniereninsuffizienz ist die Behandlung mit Atezolizumab zu unterbrechen und eine Behandlung mit intravenösen Kortikosteroiden (1 mg/kg/Tag bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon oder eines Äquivalents) einzuleiten. Sobald sich die Symptome verbessern, ist die Behandlung mit 1 mg/kg/Tag bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents fortzuführen. Wenn sich die Symptome auf \leq Grad 1 verbessern, sind die Kortikosteroide über einen Zeitraum von ≥ 1 Monat auszuschleichen. Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, wenn sich das Ereignis innerhalb von 12 Wochen auf \leq Grad 1 verbessert hat und die Kortikosteroid-Dosis auf ≤ 10 mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents verringert wurde und wenn der Patient unter der Ersatztherapie (falls notwendig) stabil ist.

Bei Hypophysitis Grad 2 oder 3 ist die Behandlung mit Atezolizumab zu unterbrechen und eine Behandlung mit intravenösen Kortikosteroiden (1 mg/kg/Tag bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon oder eines Äquivalents) einzuleiten. Bei Bedarf sollte eine Hormonsubstitutionstherapie eingeleitet werden. Sobald sich die Symptome verbessern, ist die Behandlung mit 1 mg/kg/Tag bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents fortzuführen. Wenn sich die Symptome auf \leq Grad 1 verbessern, sind die Kortikosteroide über einen Zeitraum von \geq 1 Monat auszuschleichen. Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, wenn sich das Ereignis innerhalb von 12 Wochen auf \leq Grad 1 verbessert hat und die Kortikosteroid-Dosis auf \leq 10 mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents verringert wurde und wenn der Patient unter der Ersatztherapie (falls notwendig) stabil ist. Die Behandlung mit Atezolizumab ist bei Hypophysitis Grad 4 dauerhaft abzusetzen.

Bei Typ-1-Diabetes mellitus ist eine Behandlung mit Insulin einzuleiten. Bei Hyperglykämie \geq Grad 3 (Nüchternblutglucose $>$ 250 mg/dl oder 13,9 mmol/l) ist die Behandlung mit Atezolizumab zu unterbrechen. Die Behandlung mit Atezolizumab kann wieder aufgenommen werden, wenn durch eine Insulin-Ersatztherapie der Stoffwechsel wieder unter Kontrolle ist.

Immunvermittelte Meningoenzephalitis

Das Auftreten von Meningoenzephalitis wurde in klinischen Studien mit Atezolizumab beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sind auf klinische Anzeichen und Symptome einer Meningitis oder Enzephalitis zu überwachen.

Die Behandlung mit Atezolizumab ist bei Meningitis oder Enzephalitis jeglichen Grades dauerhaft abzusetzen. Eine Behandlung mit intravenösen Kortikosteroiden (1 mg/kg/Tag bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon oder eines Äquivalents) ist einzuleiten. Nach einer Verbesserung der Symptome sollte eine Behandlung mit 1 mg/kg/Tag bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents eingeleitet werden.

Immunvermittelte Neuropathien

Das Auftreten des myasthenen Syndroms/der Myasthenia gravis oder des Guillain-Barré-Syndroms, die lebensbedrohlich sein können, wurden bei Patienten beobachtet, die mit Atezolizumab behandelt wurden. Die Patienten sind auf Symptome einer motorischen oder sensorischen Neuropathie zu überwachen.

Die Behandlung mit Atezolizumab ist bei myasthenem Syndrom/Myasthenia gravis oder Guillain-Barré-Syndrom jeglichen Grades dauerhaft abzusetzen. Die Einleitung systemischer Kortikosteroide mit einer Dosis von 1 mg/kg/Tag bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents ist in Betracht zu ziehen.

Immunvermittelte Pankreatitis

Das Auftreten von Pankreatitis, einschließlich eines Anstiegs der Amylase- und Lipase-Spiegel im Serum, wurde in klinischen Studien mit Atezolizumab beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sind engma-

schig auf Anzeichen und Symptome einer akuten Pankreatitis zu überwachen.

Die Behandlung mit Atezolizumab ist bei \geq Grad 3 erhöhten Amylase- oder Lipase-Spiegeln im Serum ($>$ 2 \times ULN) oder Grad 2 oder 3 Pankreatitis zu unterbrechen und eine Behandlung mit intravenösen Kortikosteroiden (1 mg/kg/Tag bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon oder eines Äquivalents) einzuleiten. Sobald sich die Symptome verbessern, ist die Behandlung mit 1 mg/kg/Tag bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents fortzuführen. Die Behandlung mit Atezolizumab kann wieder aufgenommen werden, wenn sich die Amylase- und Lipase-Spiegel im Serum innerhalb von 12 Wochen wieder auf \leq Grad 1 verbessern oder die Symptome der Pankreatitis abgeklungen sind und die Kortikosteroid-Dosis auf \leq 10 mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents verringert wurde. Die Behandlung mit Atezolizumab ist bei Grad 4 Pankreatitis oder bei rezidivierender Pankreatitis jeglicher Grade dauerhaft abzusetzen.

Infusionsbedingte Reaktionen

Infusionsbedingte Reaktionen wurden in klinischen Studien mit Atezolizumab beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Patienten mit infusionsbedingten Reaktionen von Grad 1 oder 2 ist die Infusionsgeschwindigkeit zu reduzieren oder die Behandlung zu unterbrechen. Bei Patienten mit infusionsbedingten Reaktionen von Grad 3 oder 4 ist Atezolizumab dauerhaft abzusetzen. Patienten mit infusionsbedingten Reaktionen von Grad 1 oder 2 können Atezolizumab unter engmaschiger Überwachung weiterhin erhalten; eine Prämedikation mit einem Antipyretikum und Antihistaminikum kann in Erwägung gezogen werden.

Von klinischen Studien ausgeschlossene Patienten

Patienten mit folgenden Erkrankungen waren von der Teilnahme an den klinischen Studien ausgeschlossen: Autoimmunerkrankung in der Vorgeschichte, Pneumonitis in der Vorgeschichte, aktive Gehirnmetastasen, HIV, Infektion mit Hepatitis B oder Hepatitis C. Patienten, denen innerhalb von 28 Tagen vor Aufnahme in die Studie ein attenuierter Lebendimpfstoff verabreicht wurde, sowie Patienten, die innerhalb von 4 Wochen vor Aufnahme in die Studie systemische immunstimulierende Arzneimittel oder innerhalb von 2 Wochen vor Aufnahme in die Studie systemische Immunsuppressiva erhalten hatten, waren von der Teilnahme an den klinischen Studien ausgeschlossen.

Patienten mit einem Performance-Status \geq 2 zu Studienbeginn waren ausgeschlossen (außer in die Studie GO29293 [IMvigor210] Kohorte 1, die Patienten mit Urothelkarzinom einschloss, die nicht mit Cisplatin behandelbar waren, und einen Performance-Status \geq 2 erlaubte) (siehe Abschnitt 5.1).

Aufgrund fehlender Daten sollte Atezolizumab bei diesen Patientenpopulationen nach sorgfältiger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses für den Patienten mit Vorsicht eingesetzt werden.

Anwendung von Atezolizumab bei bisher unbehandelten Patienten mit Urothelkarzinom, die als ungeeignet für eine Cisplatin-Therapie eingestuft wurden

Die Krankheitsmerkmale zu Behandlungsbeginn und die Prognosen in der Studienpopulation der IMvigor210 Kohorte 1 waren generell vergleichbar mit denen von Patienten in der Klinik, die als ungeeignet für eine Cisplatin-Therapie eingestuft werden, für die aber eine Carboplatin-basierte Kombinations-Chemotherapie infrage kommt. Für die Subgruppe von Patienten, die für keinerlei Chemotherapie geeignet sind, ist die Datenlage ungenügend. Daher sollte Atezolizumab bei diesen Patienten nach sorgfältiger Abwägung des individuellen Nutzen-Risiko-Verhältnisses mit Vorsicht eingesetzt werden.

Patientenpass

Jeder Arzt, der Tecentriq verschreibt, muss mit der Fachinformation und den Behandlungsempfehlungen vertraut sein. Der verordnende Arzt muss die Risiken einer Therapie mit Tecentriq mit dem Patienten besprechen. Dem Patient wird ein Patientenpass ausgehändigt und er wird aufgefordert, diesen immer bei sich zu tragen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine formalen pharmakokinetischen Interaktionsstudien mit Atezolizumab durchgeführt. Da Atezolizumab durch katabolischen Abbau aus dem Blutkreislauf eliminiert wird, sind keine metabolischen Arzneimittelwechselwirkungen zu erwarten.

Eine Verwendung systemischer Kortikosteroide oder Immunsuppressiva vor Behandlungsbeginn mit Atezolizumab sollte aufgrund möglicher Beeinträchtigungen der pharmakodynamischen Aktivität und der Wirksamkeit von Atezolizumab vermieden werden. Systemische Kortikosteroide oder andere Immunsuppressiva können jedoch nach Beginn der Therapie mit Atezolizumab zur Behandlung von immunvermittelten Nebenwirkungen angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und für 5 Monate nach der Behandlung mit Atezolizumab eine wirksame Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Atezolizumab bei Schwangeren vor. Bisher wurden keine Entwicklungs- und Reproduktionsstudien mit Atezolizumab durchgeführt. In tierexperimentellen Studien wurde nachgewiesen, dass die Hemmung des PD-L1/PD-1-Signalweges in Schwangerschaft-Mausmodellen zu einer immunvermittelten Abstoßungsreaktion gegen den sich entwickelnden Fetus und zum fetalen Tod führen kann (siehe Abschnitt 5.3). Diese Ergebnisse deuten auf ein potenzielles Risiko hin, dass die Verabreichung von Atezolizumab

während der Schwangerschaft, basierend auf dem Wirkmechanismus, eine fruchtschädigende Wirkung, einschließlich erhöhter Abort- oder Totgeburtsraten, haben kann.

Von humanen Immunglobulinen G1 (IgG1) ist bekannt, dass sie die Plazentaschranke passieren; daher besteht die Möglichkeit, dass Atezolizumab, ein IgG1, von der Mutter auf den sich entwickelnden Fetus übergehen kann.

Atezolizumab darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, eine Behandlung mit Atezolizumab ist aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Atezolizumab in die Muttermilch übergeht. Atezolizumab ist ein monoklonaler Antikörper, der erwartungsgemäß in der menschlichen Vormilch und in geringen Konzentrationen auch in der Muttermilch enthalten ist. Ein Risiko für das Neugeborene/den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen oder die Behandlung mit Tecentriq zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Es sind keine klinischen Daten über mögliche Auswirkungen von Atezolizumab auf die Fertilität verfügbar. Es wurden keine Toxizitätsstudien zur Untersuchung des Einflusses von Atezolizumab auf die Reproduktion und auf die Entwicklung durchgeführt. Jedoch zeigten Daten einer 26-wöchigen Toxizitätsstudie mit Mehrfachdosen von Atezolizumab eine Auswirkung auf den Menstruationszyklus, bei einer geschätzten mittleren Exposition (AUC), die dem 6-Fachen der AUC von Patienten in der empfohlenen Dosierung entsprach. Dieser Effekt war reversibel (siehe Abschnitt 5.3). Eine Auswirkung auf die männlichen Fortpflanzungsorgane wurde nicht beobachtet.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Tecentriq hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Patienten, bei denen eine Fatigue auftritt, sind anzuweisen, bis zum Abklingen der Symptome kein Fahrzeug zu führen und keine Maschinen zu bedienen (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von Tecentriq basiert auf gepoolten Daten von 2.160 Patienten mit metastasiertem UC und NSCLC. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Fatigue (35,4%), verminderter Appetit (25,5%), Übelkeit (22,9%), Dyspnoe (21,8%), Diarrhoe (18,6%), Hautausschlag (18,6%), Fieber (18,3%), Erbrechen (15,0%), Arthralgie (14,2%), Asthenie (13,8%) und Juckreiz (11,3%).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen (Adverse Drug Reactions = ADRs) sind nachfolgend gemäß MedDRA nach Systemorganklasse (system organ class = SOC) und Häufigkeitskategorien aufgelistet. Die folgenden Häufigkeitskategorien wurden verwendet: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$). Die Nebenwirkungen werden für jede Häufigkeitsgruppe in absteigender Reihenfolge der Häufigkeit dargestellt.

Siehe Tabelle 2

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Die im Folgenden aufgeführten Daten entsprechen den klinisch signifikanten Nebenwirkungen bei Exposition mit Atezolizumab in klinischen Studien (siehe Abschnitt 5.1). Die Behandlungsempfehlungen bei diesen Nebenwirkungen sind in den Abschnitten 4.2 und 4.4 beschrieben.

Immunvermittelte Pneumonitis

Eine Pneumonitis trat bei 3,1% (68/2.160) der Patienten auf, die Atezolizumab zur Behandlung eines metastasierten UC oder NSCLC erhielten. Unter den 68 Patienten erlitt einer ein tödliches Ereignis. Die mediane Dauer bis zum Auftreten betrug 3,5 Monate (Bereich: 3 Tage bis 20,5 Monate). Die mediane Dauer der Erkrankung betrug 1,5 Monate (Bereich: 0 Tage bis 15,1+ Monate; + kennzeichnet einen zensierten Wert). Die Pneumonitis führte bei 10 (0,5%) Patienten zum Absetzen von Atezolizumab. Eine Pneumonitis, die eine Anwendung von Kortikosteroiden erforderlich machte, trat bei 1,6% (34/2.160) der mit Atezolizumab behandelten Patienten auf.

Immunvermittelte Hepatitis

Eine Hepatitis trat bei 0,3% (7/2.160) der Patienten auf, die Atezolizumab zur Behandlung eines metastasierten UC oder NSCLC erhielten. Die mediane Dauer bis zum Auftreten betrug 1,1 Monate (Bereich: 9 Tage bis 7,9 Monate). Die mediane Dauer der Erkrankung betrug 1 Monat (Bereich: 9 Tage bis 1,9+ Monate; + kennzeichnet einen zensierten Wert). Die Hepatitis führte bei 2 ($< 0,1\%$) Patienten zum Absetzen von Atezolizumab. Eine Hepatitis, die eine Anwendung von Kortikosteroiden erforderlich machte, trat bei 0,2% (5/2.160) der mit Atezolizumab behandelten Patienten auf.

Immunvermittelte Kolitis

Eine Kolitis trat bei 1,1% (23/2.160) der Patienten auf, die Atezolizumab zur Behandlung eines metastasierten UC oder NSCLC erhielten. Die mediane Dauer bis zum Auftreten betrug 4 Monate (Bereich: 15 Tage bis 15,2 Monate). Die mediane Dauer der Erkrankung betrug 1,4 Monate (Bereich: 3 Tage bis 17,8+ Monate; + kennzeichnet einen zensierten Wert). Die Kolitis führte bei 5 (0,2%) Patienten zum Absetzen von Atezolizumab. Eine Kolitis, die eine Anwendung von Kortikosteroiden erforderlich machte, trat bei 0,5% (10/2.160) der mit Atezolizumab behandelten Patienten auf.

Immunvermittelte Endokrinopathien

Eine Hypothyreose trat bei 4,7% (101/2.160) der Patienten auf, die Atezolizumab zur

Behandlung eines metastasierten UC oder NSCLC erhielten. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 5,5 Monate (Bereich: 15 Tage bis 31,3 Monate). Eine Hyperthyreose trat bei 1,7% (36/2.160) der Patienten auf, die Atezolizumab zur Behandlung eines metastasierten UC oder NSCLC erhielten. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 3,5 Monate (Bereich: 21 Tage bis 31,3 Monate).

Eine Nebenniereninsuffizienz trat bei 0,3% (7/2.160) der Patienten auf, die Atezolizumab zur Behandlung eines metastasierten UC und NSCLC erhielten. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 5,7 Monate (Bereich: 3 Tage bis 19 Monate). Eine Nebenniereninsuffizienz, die eine Anwendung von Kortikosteroiden erforderlich machte, trat bei 0,3% (6/2.160) der mit Atezolizumab behandelten Patienten auf.

Hypophysitis trat bei $< 0,1\%$ (1/2.160) der Patienten auf, die Atezolizumab zur Behandlung eines metastasierten UC und NSCLC erhielten. Die Zeit bis zum Auftreten betrug bei diesem Patienten 13,7 Monate.

Diabetes mellitus trat bei 0,3% (6/2.160) der Patienten auf, die Atezolizumab zur Behandlung eines metastasierten UC oder NSCLC erhielten. Die Zeit bis zum Auftreten reichte von 3 Tagen bis 6,5 Monate. Diabetes mellitus führte bei 1 ($< 0,1\%$) Patienten zum Absetzen von Atezolizumab.

Immunvermittelte Meningoenzephalitis

Eine Meningitis trat bei 0,1% (3/2.160) der Patienten auf, die Atezolizumab zur Behandlung eines metastasierten UC oder NSCLC erhielten. Die Zeit bis zum Auftreten betrug 15 bis 16 Tage. Alle drei Patienten benötigten eine Behandlung mit Kortikosteroiden und mussten Atezolizumab absetzen.

Eine Enzephalitis trat bei $< 0,1\%$ (2/2.160) der Patienten auf, die Atezolizumab zur Behandlung eines metastasierten UC oder NSCLC erhielten. Die Zeit bis zum Auftreten betrug 14 bis 16 Tage. Die Enzephalitis führte bei einem ($< 0,1\%$) Patienten zum Absetzen der Behandlung mit Atezolizumab. Eine Enzephalitis, die eine Anwendung von Kortikosteroiden erforderlich machte, trat bei $< 0,1\%$ (1/2.160) der mit Atezolizumab behandelten Patienten auf.

Immunvermittelte Neuropathien

Guillain-Barré-Syndrom und demyelinisierende Polyneuropathie, traten bei 0,2% (5/2.160) der Patienten auf, die Atezolizumab zur Behandlung eines metastasierten UC oder NSCLC erhielten. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 7 Monate (Bereich: 18 Tage bis 8,1 Monate). Die mediane Dauer lag bei 4,6 Monaten (0+ Tage bis 8,3+ Monate; + kennzeichnet einen zensierten Wert). Das Guillain-Barré-Syndrom führte bei einem Patienten ($< 0,1\%$) zum Absetzen der Behandlung mit Atezolizumab. Ein Guillain-Barré-Syndrom, das eine Anwendung von Kortikosteroiden erforderlich machte, trat bei $< 0,1\%$ (2/2.160) der Patienten auf, die Atezolizumab erhielten.

Myasthenes Syndrom

Myasthenia gravis trat bei $< 0,1\%$ (4/6.000) Patienten auf, die Atezolizumab in klinischen Studien für verschiedene Tumorarten erhielten. Die Zeit bis zum Auftreten lag

Tabelle 2: Zusammenfassung der Nebenwirkungen bei Patienten, die in klinischen Studien mit Tecentriq behandelt wurden

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Häufig	Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems	
Häufig	Hypersensitivität
Endokrine Erkrankungen	
Häufig	Hypothyreose ^a , Hyperthyreose ^b
Gelegentlich	Diabetes mellitus ^c , Nebenniereninsuffizienz ^d
Selten	Hypophysitis
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr häufig	Verminderter Appetit
Häufig	Hypokaliämie, Hyponatriämie
Erkrankungen des Nervensystems	
Gelegentlich	Guillain-Barré-Syndrom ^e , nichtinfektiöse Meningitis ^f
Selten	Nichtinfektiöse Enzephalitis ^g , myasthenes Syndrom ^h
Gefäßerkrankungen	
Häufig	Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Sehr häufig	Dyspnoe
Häufig	Pneumonitis ⁱ , Hypoxie, verstopfte Nase
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig	Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe
Häufig	Bauchschmerzen, Kolitis ^j , Dysphagie
Gelegentlich	Pankreatitis ^k , erhöhte Lipase
Selten	erhöhte Amylase
Leber- und Gallenerkrankungen	
Häufig	erhöhte AST, erhöhte ALT
Gelegentlich	Hepatitis ^l
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Sehr häufig	Hautausschlag ^m , Pruritus
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Sehr häufig	Arthralgie
Häufig	Schmerzen des Bewegungsapparates
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig	Fieber, Fatigue, Asthenie
Häufig	Infusionsbedingte Reaktionen, grippeähnliche Erkrankung, Schüttelfrost

^a Schließt Berichte von Hypothyreose, erhöhtem Thyreoidea-stimulierendem Hormon, Thyreoiditis, erniedrigtem Thyreoidea-stimulierendem Hormon, Myxödem, auffälligen Ergebnissen aus Schilddrüsenfunktionstests, akuter Thyreoiditis und erniedrigtem Thyroxin ein.

^b Schließt Berichte von Hyperthyreose, erhöhtem Thyreoidea-stimulierendem Hormon, Thyreoiditis, erniedrigtem Thyreoidea-stimulierendem Hormon, endokriner Ophthalmopathie, Exophthalmus, auffälligen Ergebnissen aus Schilddrüsenfunktionstests, akuter Thyreoiditis und erniedrigtem Thyroxin ein.

^c Schließt Berichte von Diabetes mellitus und Typ-1-Diabetes mellitus ein.

^d Schließt Berichte von Nebenniereninsuffizienz, primärer Nebenniereninsuffizienz und Morbus Addison ein.

^e Schließt Berichte von Guillain-Barré-Syndrom und demyelinisierender Polyneuropathie ein.

^f Schließt Berichte von Meningitis ein.

^g Schließt Berichte von Enzephalitis ein.

^h Berichtet in Studien mit Patienten, die andere Karzinome als metastasiertes UC und NSCLC hatten. Die Häufigkeit basiert auf der Anwendung bei 6.000 Patienten in allen klinischen Studien mit Atezolizumab.

ⁱ Schließt Berichte von Pneumonitis, Lungeninfiltration, Bronchiolitis, interstitieller Lungenerkrankung und Strahlenpneumonitis ein.

^j Schließt Berichte von Kolitis, autoimmuner Kolitis, ischämischer Kolitis und mikroskopischer Kolitis ein.

^k Schließt Berichte von Pankreatitis und akuter Pankreatitis ein.

^l Schließt Berichte von autoimmuner Hepatitis, Hepatitis und akuter Hepatitis ein.

^m Schließt Berichte von Akne, Ekzem, Erythem, Erythem des Augenlids, Erythema multiforme, exfoliativem Hautausschlag, Ausschlag auf dem Augenlid, Follikulitis, Furunkel, Dermatitis, akneähnlicher Dermatitis, allergischer Dermatitis, bullöser Dermatitis, exfoliativer Dermatitis, Arzneimittelexanthem, palmar-plantarem Erythrodysästhesie-Syndrom, Hautausschlag, erythematösem Hautausschlag, generalisiertem Hautausschlag, makulösem Hautausschlag, makulopapulösem Hautausschlag, papulösem Hautausschlag, papulosquamösem Hautausschlag, juckendem Ausschlag, pustulösem Hautausschlag, seborrhoischer Dermatitis, exfoliativer Hauterkrankung, toxischen Hautreaktionen, Hautgeschwüren, toxischen Hauteruptionen ein.

zwischen 20 Tagen und 4 Monaten. Alle 4 Patienten setzten Atezolizumab ab. Myasthenes Syndrom/Myasthenia gravis, welche die Anwendung von Kortikosteroiden erforderlich machten, traten bei < 0,1 % (3/6.000) der Patienten auf.

Immunvermittelte Pankreatitis

Eine Pankreatitis, einschließlich erhöhter Amylase- und Lipasespiegel, trat bei 0,5 % (10/2.160) der Patienten auf, die Atezolizumab zur Behandlung eines metastasierten UC oder NSCLC erhielten. Die mediane Dauer bis zum Auftreten betrug 5,5 Monate (Bereich: 9 Tage bis 16,9 Monate). Die mediane Dauer der Erkrankung betrug 19 Tage (Bereich: 3 Tage bis 11,2+ Monate; + kennzeichnet einen zensierten Wert). Eine Pankreatitis, die eine Anwendung von Kortikosteroiden erforderlich machte, trat bei < 0,1 % (2/2.160) der Patienten auf, die Atezolizumab erhielten.

Immunogenität

In der Studie IMvigor210 wurden 43,9 % der Patienten an einem oder mehreren Zeitpunkten nach der Anwendung positiv auf anti-therapeutische Antikörper (ATA) gegen Atezolizumab getestet. In der Studie OAK (GO28915) lag die Rate der therapiebedingten ATA bei 30,4 %. Insgesamt schien die ATA-Positivität keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik, Wirksamkeit und Sicherheit zu haben.

Es liegen keine Daten vor, um Schlussfolgerungen über mögliche Auswirkungen von neutralisierenden Antikörpern zu ziehen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
Paul-Ehrlich-Institut
Paul-Ehrlich-Str. 51-59
63225 Langen
Tel: +49 6103 77 0, Fax: +49 6103 77 1234
Website: www.pei.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen keine Informationen zu Überdosierungen von Atezolizumab vor.

Im Fall einer Überdosierung sind die Patienten engmaschig auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen zu überwachen und eine geeignete symptomatische Behandlung ist einzuleiten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Arzneimittel, monoklonale Antikörper. ATC-Code: noch nicht zugewiesen

Wirkmechanismus

PD-L1 (programmed death-ligand 1) kann auf Tumorzellen und/oder tumorinfiltrierenden Immunzellen exprimiert werden und zur Inhibierung der antitumoralen Immunantwort im Mikromilieu des Tumors beitragen. Bindet PD-L1 an die Rezeptoren PD-1 und B7.1 auf T-Zellen und Antigen-präsentierenden Zellen, wird die zytotoxische T-Zell-Aktivität, die T-Zell-Proliferation und die Zytokin-Produktion unterdrückt.

Atezolizumab ist ein im Fc-Teil modifizierter, humanisierter monoklonaler Immunglobulin G1(IgG1)-Antikörper, der direkt an PD-L1 bindet und zu einer dualen Blockade der PD-1- und B7.1-Rezeptoren führt. Dadurch wird die PD-L1/PD-1-vermittelte Hemmung der Immunantwort aufgehoben, wobei die antitumorale Immunantwort reaktiviert wird, ohne dass eine Antikörper-induzierte zelluläre Zytotoxizität ausgelöst wird. Atezolizumab hat keinen Einfluss auf die PD-L2/PD-1-Interaktion, sodass die PD-L2/PD-1-vermittelten inhibitorischen Signale fortbestehen.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Dauer der Behandlung

Bei zuvor nicht behandelten Patienten war die Behandlung mit Tecentriq bis zur Krankheitsprogression zulässig.

In den zulassungsrelevanten Studien war bei zuvor behandelten Patienten die Behandlung mit Tecentriq bis zum Verlust des klinischen Nutzens erlaubt, definiert durch folgende Kriterien:

- Ausbleiben von Symptomen und Anzeichen (einschließlich einer Verschlechterung der Laborwerte [z. B. neu aufgetretene oder zunehmende Hyperkalzämie]), die eindeutig auf eine Krankheitsprogression hindeuten
- Keine Verschlechterung des ECOG-Performance-Status
- Ausbleiben einer Tumorprogression in kritischen anatomischen Bereichen (z. B. Meningeosis karzinomatosa), die vor der wiederholten Gabe von Tecentriq mithilfe von im Prüfplan vorgesehenen medizinischen Interventionen nicht erfolgreich behandelt und stabilisiert werden kann
- Nachweis eines klinischen Nutzens gemäß Bewertung durch den Prüfarzt

Urothelkarzinom

IMvigor211 (GO29294): Randomisierte Studie an Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC, die zuvor mit Chemotherapie behandelt wurden

Eine offene, multizentrische, internationale, randomisierte Studie der Phase III (IMvigor211) wurde zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Atezolizumab im Vergleich zu Chemotherapie (Vinflunin, Docetaxel oder Paclitaxel gemäß Ermessen des Prüfarztes) bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC durchgeführt, die während oder im Anschluss an ein platinhaltiges Chemotherapieregime eine Krankheitsprogression erlitten. Von der Studie ausgeschlossen waren Patienten mit einer Autoimmunerkrankung in der Vorgeschichte, aktiven oder Kortikosteroid-abhängigen Gehirnmetastasen, einer Verabreichung von attenuierten Lebendimpfstoffen innerhalb

von 28 Tagen vor Studieneinschluss, einer Verabreichung von systemischen Immunstimulanzien innerhalb von 4 Wochen oder von systemischen Immunsuppressiva innerhalb von 2 Wochen vor Einschluss. Tumorbewertungen wurden in den ersten 54 Wochen alle 9 Wochen und anschließend alle 12 Wochen durchgeführt. Tumorproben wurden prospektiv auf PD-L1-Expression auf tumorinfiltrierenden Immunzellen (IC) getestet und die Ergebnisse für die Einteilung in PD-L1-Expression-Subgruppen für die nachfolgend beschriebenen Analysen verwendet.

Insgesamt wurden 931 Patienten in die Studie aufgenommen. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten entweder Atezolizumab oder Chemotherapie. Die Randomisierung war stratifiziert nach Chemotherapie (Vinflunin vs. Taxan), PD-L1-Expression-Status auf den IC (< 5% vs. ≥ 5%), Anzahl der prognostischen Risikofaktoren (0 vs. 1–3) und Lebermetastasen (ja vs. nein). Zu den prognostischen Risikofaktoren gehörten ein zeitlicher Abstand zur vorherigen Chemotherapie von < 3 Monaten, ECOG-Performance-Status > 0 und Hämoglobin < 10 g/dl.

Atezolizumab wurde in einer Fixdosis von 1.200 mg alle 3 Wochen als intravenöse Infusion verabreicht. Eine Dosisreduktion war nicht zulässig. Die Patienten wurden bis zum Verlust des klinischen Nutzens gemäß Bewertung des Prüfarztes oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität behandelt. Vinflunin wurde in einer Dosierung von 320 mg/m² an Tag 1 jedes 3-Wochen-Zyklus als intravenöse Infusion verabreicht, bis eine Krankheitsprogression oder inakzeptable Toxizität auftrat. Paclitaxel wurde in einer Dosierung von 175 mg/m² an Tag 1 jedes 3-Wochen-Zyklus als 3-stündige intravenöse Infusion verabreicht, bis eine Krankheitsprogression oder inakzeptable Toxizität auftrat. Docetaxel wurde in einer Dosierung von 75 mg/m² an Tag 1 jedes 3-Wochen-Zyklus als intravenöse Infusion verabreicht, bis eine Krankheitsprogression oder inakzeptable Toxizität auftrat. Bei allen behandelten Patienten betrug die mediane Dauer der Behandlung 2,8 Monate im Atezolizumab-Arm, 2,1 Monate in den Vinflunin- und Paclitaxel-Armen und 1,6 Monate im Docetaxel-Arm.

Die demographische Verteilung sowie die Krankheitsmerkmale bei Behandlungsbeginn der Primäranalyse-Population waren zwischen den Behandlungsarmen gut ausgeglichen. Das mediane Alter lag bei 67 Jahren (Bereich: 31 bis 88); 77,1% der Patienten waren männlich. Die Mehrheit der Patienten war hellhäutig (72,1%); 53,9% der Patienten im Chemotherapie-Arm erhielten Vinflunin. 71,4% der Patienten hatten mindestens einen schlechten prognostischen Risikofaktor und 28,8% hatten zu Behandlungsbeginn Lebermetastasen. Der ECOG-Performance-Status betrug zu Behandlungsbeginn 0 (45,6%) oder 1 (54,4%). Bei 71,1% der Patienten lag der Primärtumor in der Blase, und 25,4% der Patienten hatten ein UC der oberen Harnwege. 24,2% der Patienten hatten nur eine vorherige platinhaltige adjuvante oder neoadjuvante Therapie erhalten, und es war innerhalb

von 12 Monaten zu einer Krankheitsprogression gekommen.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt in der Studie IMvigor211 ist das Gesamtüberleben (OS). Die sekundären Wirksamkeitsendpunkte sind die anhand der RECIST-Kriterien (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) v1.1 vom Prüfarzt bewertete objektive Ansprechrate (ORR), das progressionsfreie Überleben (PFS) sowie die Dauer des Ansprechens (DOR). Vergleiche bezüglich OS zwischen Behandlungs- und Kontrollarm innerhalb der IC2/3-, IC1/2/3- und ITT-Populationen (*intention-to-treat*, d. h. all comers) wurden nach folgendem hierarchischem festgelegtem Verfahren getestet, das auf einem stratifizierten zweiseitigen Log-Rank-Test (5%) basierte: Schritt 1) IC2/3-Population; Schritt 2) IC1/2/3-Population; Schritt 3) All-comers-Population. Die OS-Ergebnisse für Schritt 2 und Schritt 3 konnten nur formal auf statistische Signifikanz getestet werden, wenn das Ergebnis im vorangegangenen Schritt statistisch signifikant war.

Die mediane Nachbeobachtungszeit des Überlebens beträgt 17 Monate. Die Primäranalyse der Studie IMvigor211 erreichte den primären Endpunkt für OS nicht. Atezolizumab zeigte keinen statistisch signifikanten Überlebensvorteil im Vergleich zu Chemotherapie bei Patienten mit vorbehandeltem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC. Gemäß der vorgegebenen hierarchischen Testreihenfolge wurde die IC2/3-Population zuerst geprüft und zeigte ein OS HR von 0,87 (95% KI: 0,63; 1,21; medianes OS 11,1 vs. 10,6 Monate für Atezolizumab bzw. Chemotherapie). Der stratifizierte Log-Rank-p-Wert betrug 0,41 und somit wurden die Ergebnisse in dieser Population als nicht statistisch signifikant gewertet. Die Konsequenz war, dass keine formalen Tests auf statistische Signifikanz des OS in den IC1/2/3- oder All-comers-Populationen vorgenommen werden konnten. Die Ergebnisse dieser Analysen gelten als explorativ. Die wesentlichen Ergebnisse der All-comer-Population sind in Tabelle 3 zusammengefasst. Die Kaplan-Meier-Kurve für OS in der All-comer-Population ist in der Abbildung 1 dargestellt.

IMvigor210 (GO29293): Einarmige Studie an nicht vorbehandelten UC-Patienten, die nicht für eine Cisplatin-Therapie geeignet sind, und an UC-Patienten, die bereits mit Chemotherapie behandelt wurden

Eine multizentrische, internationale, einarmige klinische Studie der Phase II mit zwei Kohorten, IMvigor210, wurde bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC (auch als urotheliales Blasenkarzinom bezeichnet) durchgeführt.

In die Studie wurden insgesamt 438 Patienten eingeschlossen und in zwei Kohorten aufgeteilt. In Kohorte 1 wurden vorher nicht behandelte Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC eingeschlossen, die für eine cisplatinbasierte Chemotherapie ungeeignet waren oder bei denen mindestens 12 Monate nach Behandlung mit einem platinhaltigen neoadjuvanten oder adjuvanten Chemotherapie-Regime

Tabelle 3: Zusammenfassung der Wirksamkeit in der All-comer-Population (IMvigor211)

Wirksamkeitsendpunkte	Atezolizumab (n = 467)	Chemotherapie (n = 464)
Primäre Wirksamkeitsendpunkte		
Gesamtüberleben (OS)		
Anzahl der Todesfälle (%)	324 (69,4 %)	350 (75,4 %)
Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate)	8,6	8,0
95 % KI	7,8; 9,6	7,2; 8,6
Stratifizierte [†] Hazard Ratio (95 % KI)	0,85 (0,73; 0,99)	
p-Wert **	0,0378	
12-Monats-Gesamtüberleben (%)*	39,2 %	32,4 %
Sekundäre und explorative Endpunkte		
Vom Prüfarzt bewertetes PFS (RECIST v1.1)		
Anzahl der Ereignisse (%)	407 (87,2 %)	410 (88,4 %)
Mediane Dauer des PFS (Monate)	2,1	4,0
95 % KI	2,1; 2,2	3,4; 4,2
Stratifizierte Hazard Ratio (95 % KI)	1,10 (0,95; 1,26)	
Vom Prüfarzt bewertetes ORR (RECIST v1.1)		
	n = 462	n = 461
Anzahl der Patienten mit bestätigtem Ansprechen (%)	62 (13,4 %)	62 (13,4 %)
95 % KI	10,45; 16,87	10,47; 16,91
Anz. mit vollständigem Ansprechen (%)	16 (3,5 %)	16 (3,5 %)
Anz. mit teilweisem Ansprechen (%)	46 (10,0 %)	46 (10,0 %)
Anz. mit stabiler Erkrankung	92 (19,9 %)	162 (35,1 %)
Vom Prüfarzt bewertetes DOR (RECIST v1.1)		
	n = 62	n = 62
Median in Monaten ***	21,7	7,4
95 % KI	13,0; 21,7	6,1; 10,3

KI = Konfidenzintervall; DOR = duration of response (Dauer des Ansprechens); ORR = objective response rate (objektive Ansprechrate); OS = overall survival (Gesamtüberleben); PFS = progression-free survival (progressionsfreies Überleben); RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v1.1.

* Basierend auf Kaplan-Meier-Schätzer

† Stratifiziert nach Chemotherapie (Vinflunin vs. Taxan), Status auf IC (< 5 % vs. ≥ 5 %), Anzahl prognostischer Risikofaktoren (0 vs. 1–3) und Lebermetastasen (ja vs. nein).

** Basierend auf dem stratifizierten Log-Rank-Test; nur zu deskriptiven Zwecken angegeben; laut vordefinierter Analysenhierarchie kann der p-Wert für die OS-Analyse in der All-comer-Population nicht als statistisch signifikant betrachtet werden.

*** Ansprechen hielt bei 63 % der Responder im Atezolizumab-Arm an und bei 21 % der Responder im Chemotherapie-Arm.

eine Krankheitsprogression auftrat. In Kohorte 2 wurden Patienten eingeschlossen, die mindestens ein platinbasiertes Chemotherapie-Regime zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten UC erhalten hatten oder deren Erkrankung innerhalb von 12 Monaten nach einer Behandlung mit einem platinhaltigen neoadjuvanten oder adjuvanten Chemotherapie-Regime progredient war.

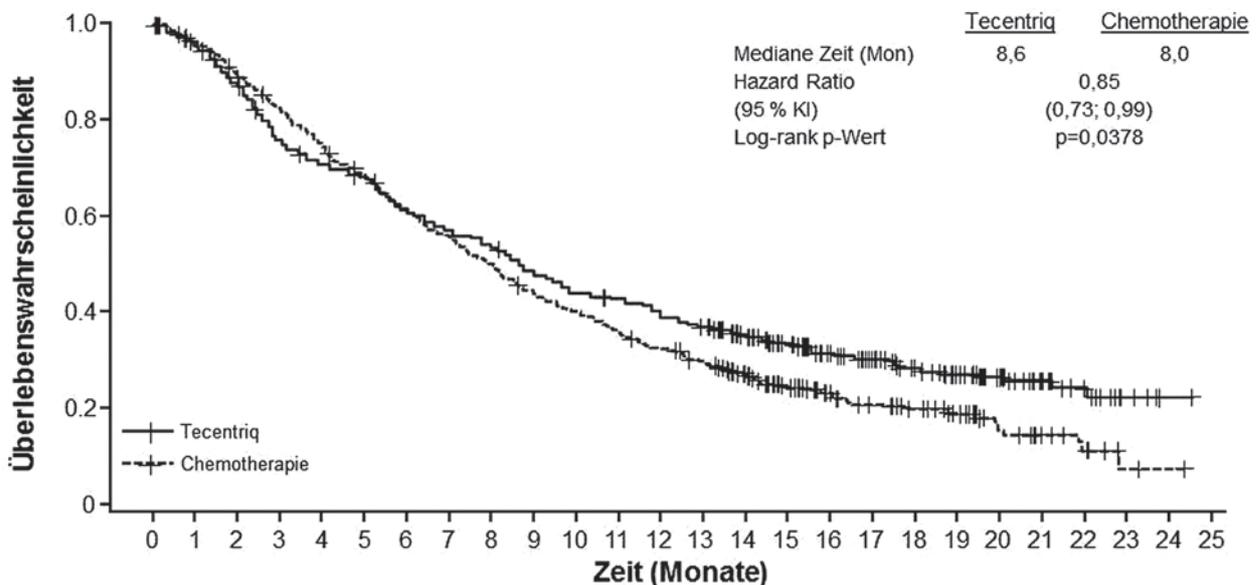
In Kohorte 1 wurden 119 Patienten mit 1.200 mg Atezolizumab als intravenöse Infusion alle 3 Wochen bis zur Krankheitsprogression behandelt. Das mediane Alter betrug 73 Jahre. Die meisten Patienten waren männlich (81 %) und der Großteil der Patienten war hellhäutig (91 %).

Kohorte 1 umfasste 45 Patienten (38 %) mit ECOG-Performance-Status 0, 50 Patienten (42 %) mit ECOG-Performance-Status 1 und 24 Patienten (20 %) mit ECOG-Performance-Status 2, 35 Patienten (29 %) ohne Risikofaktoren nach Bajorin (ECOG-Performance-Status ≥ 2 und viszerale Metastasen), 66 Patienten (56 %) mit einem Risikofaktor nach Bajorin und 18 Patienten (15 %) mit zwei Risikofaktoren nach Bajorin, 84 Patienten (71 %) mit Nierenfunktionsstörung (glomeruläre Filtrationsrate [GFR] < 60 ml/min) und 25 Patienten (21 %) mit Lebermetastasen.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt in Kohorte 1 war die bestätigte objektive Ansprechrate (ORR), bewertet durch eine unabhängige Prüfeinrichtung (Independent Review Facility = IRF) unter Verwendung der RECIST-Kriterien (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) v1.1.

Die Primäranalyse wurde durchgeführt, als alle Patienten für mindestens 24 Wochen nachbeobachtet worden waren. Die mediane Dauer der Behandlung betrug 15,0 Wochen, und die mediane Nachbeobachtungszeit des Überlebens betrug 8,5 Monate bei allen

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben (IMvigor211)



Anzahl Patienten unter Risiko

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25
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	
Chemotherapie	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	



Patienten (all comers). Zwar wurden klinisch relevante IRF-bewertete ORR gemäß RECIST v1.1 nachgewiesen, jedoch wurde die statistische Signifikanz für den primären Endpunkt – im Vergleich zu einer prä-spezifizierten historischen Kontrollansprechrate von 10 % – nicht erreicht. Die bestätigten ORR gemäß IRF-RECIST v1.1 betragen 21,9 % (95 % KI: 9,3; 40,0) für Patienten mit einer PD-L1-Expression \geq 5 %, 18,8 % (95 % KI: 10,9; 29,0) für Patienten mit PD-L1-Expression \geq 1 % und 19,3 % (95 % KI: 12,7; 27,6) bei allen Patienten (all comers). Die mediane Dauer des Ansprechens (DOR) wurde weder in einer PD-L1-Expression-Subgruppe noch bei allen Patienten (all comers) erreicht. Das Gesamtüberleben (OS) war mit einer Ereignis-pro-Patient-Rate von circa 40 % noch nicht aussagekräftig. Das mediane OS für alle Patienten-Subgruppen (PD-L1-Expression \geq 5 % und \geq 1 %) und alle Patienten (all comers) lag bei 10,6 Monaten.

Eine aktualisierte Analyse wurde für Kohorte 1 nach einer medianen Nachbeobachtungszeit des Überlebens von 17,2 Monaten durchgeführt und ist in Tabelle 4 zusammengefasst. Die DOR wurde weder in einer PD-L1-Expression-Subgruppe noch bei allen Patienten (all comers) erreicht.

Ko-primäre Wirksamkeitsendpunkte in Kohorte 2 waren die bestätigte, IRF-bewertete ORR unter Verwendung von RECIST v1.1 und die Prüfarzt-bewertete ORR unter Verwendung der modifizierten RECIST-Kriterien (mRECIST). Es wurden 310 Patienten mit Atezolizumab 1.200 mg als intravenöse Infusion alle 3 Wochen bis zum Verlust des klinischen Nutzens behandelt. Die Primäranalyse von Kohorte 2 wurde durchgeführt, als alle Patienten für mindestens 24 Wochen nachbeobachtet worden waren. In der Studie wurden die ko-primären Endpunkte aus Kohorte 2 erreicht. Die Studie zeigte eine statistisch signifikante, IRF-bewertete ORR unter Verwendung von RECIST v1.1 und eine statistisch signifikante Prüfarzt-bewertete ORR unter Verwendung von mRECIST, verglichen mit einer prä-spezifizierten historischen Kontrollansprechrate von 10 %.

Eine Analyse für Kohorte 2 wurde auch nach einer medianen Nachbeobachtungszeit des Überlebens von 21,1 Monaten durchgeführt. Die bestätigten ORR gemäß IRF-RECIST v1.1 betragen 28,0 % (95 % KI: 19,5; 37,9) bei Patienten mit PD-L1-Expression \geq 5 %, 19,3 % (95 % KI: 14,2; 25,4) bei Patienten mit PD-L1-Expression \geq 1 % und 15,8 % (95 % KI: 11,9; 20,4) bei allen Patienten (all comers). Die bestätigten ORR gemäß Prüfarzt-bewerteter mRECIST betragen 29,0 % (95 % KI: 20,4; 38,9) bei Patienten mit PD-L1-Expression \geq 5 %, 23,7 % (95 % KI: 18,1; 30,1) bei Patienten mit PD-L1-Expression \geq 1 % und 19,7 % (95 % KI: 15,4; 24,6) bei allen Patienten (all comers). Die Rate des vollständigen Ansprechens gemäß IRF-RECIST v1.1 in der Gesamtpopulation (all comers) betrug 6,1 % (95 % KI: 3,7; 9,4). In Kohorte 2 wurde die mediane DOR in keiner PD-L1-Expression-Subgruppe oder bei allen Patienten erreicht; diese wurde jedoch bei Patienten mit PD-L1-Expression $<$ 1 % erreicht (13,3 Monate; 95 % KI: 4,2; NE). Die OS Rate nach 12 Monaten betrug bei allen Patienten (all comers) 37 %.

Tabelle 4: Zusammenfassung der aktualisierten Wirksamkeit (IMvigor210, Kohorte 1)

Wirksamkeitsendpunkt	PD-L1-Expression von	PD-L1-Expression von	Alle Patienten (all comers)
	\geq 5 % bei IC	\geq 1 % bei IC	
ORR (bewertet durch IRF; RECIST v1.1)	n = 32	n = 80	n = 119
Anzahl der Patienten mit Ansprechen (%)	9 (28,1 %)	19 (23,8 %)	27 (22,7 %)
95 % KI	13,8; 46,8	15,0; 34,6	15,5; 31,3
Anzahl mit vollständigem Ansprechen (%)	4 (12,5 %)	8 (10,0 %)	11 (9,2 %)
95 % KI	(3,5; 29,0)	(4,4; 18,8)	(4,7; 15,9)
Anzahl mit teilweisem Ansprechen (%)	5 (15,6 %)	11 (13,8 %)	16 (13,4 %)
95 % KI	(5,3; 32,8)	(7,1; 23,3)	(7,9; 20,9)
DOR (bewertet durch IRF; RECIST v1.1)	n = 9	n = 19	n = 27
Patienten mit Ereignis (%)	3 (33,3 %)	5 (26,3 %)	8 (29,6 %)
Median (Monate) (95 % KI)	NE (11,1; NE)	NE (NE)	NE (14,1; NE)
PFS (bewertet durch IRF; RECIST v1.1)	n = 32	n = 80	n = 119
Patienten mit Ereignis (%)	24 (75,0 %)	59 (73,8 %)	88 (73,9 %)
Median (Monate) (95 % KI)	4,1 (2,3; 11,8)	2,9 (2,1; 5,4)	2,7 (2,1; 4,2)
OS	n = 32	n = 80	n = 119
Patienten mit Ereignis (%)	18 (56,3 %)	42 (52,5 %)	59 (49,6 %)
Median (Monate) (95 % KI)	12,3 (6,0; NE)	14,1 (9,2; NE)	15,9 (10,4; NE)
1-Jahresrate des Gesamtüberlebens (%)	52,4 %	54,8 %	57,2 %

KI = Konfidenzintervall; DOR = duration of response (Dauer des Ansprechens); IC = tumour-infiltrating immune cells (tumorfiltrierende Immunzellen); IRF = independent review facility (unabhängige Prüfeinrichtung); NE = not estimable (nicht schätzbar); ORR = objective response rate (objektive Ansprechrate); OS = overall survival (Gesamtüberleben); PFS = progression-free survival (progressionsfreies Überleben); RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v1.1.

Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom

OAK (GO28915): Randomisierte Studie der Phase III an Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC, die bereits mit Chemotherapie behandelt wurden

Eine offene, multizentrische, internationale, randomisierte klinische Studie der Phase III, OAK, wurde zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Atezolizumab im Vergleich zu Docetaxel bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC durchgeführt, die während oder im Anschluss an ein platinhaltiges Regime eine Krankheitsprogression erlitten. Von der Studie ausgeschlossen waren Patienten mit einer Autoimmunerkrankung in der Vorgesichte, aktiven oder Kortikosteroid-abhängigen Gehirnmetastasen, einer Verabreichung von attenuierten Lebendimpfstoffen innerhalb von 28 Tagen vor Studieneinschluss, einer Verabreichung von systemischen Immunstimulanzien innerhalb von 4 Wochen oder von systemischen Immunsuppressiva innerhalb von 2 Wochen vor Einschluss. Tumorbewertungen wurden in den ersten 36 Wochen alle 6 Wochen und anschließend alle 9 Wochen durchgeführt. Tumorproben wurden prospektiv auf PD-L1-Expression auf den Tumorzellen (TC) und tumorinfiltrierenden Immunzellen (IC) getestet.

Insgesamt wurden 1.225 Patienten in die Studie aufgenommen, von denen die ersten 850 randomisierten Patienten gemäß Analysenplan in die Primäranalyse zur Wirksamkeit eingeschlossen wurden. Die Randomisierung wurde nach PD-L1-Expression-Status auf den IC, der Anzahl der bisherigen Chemotherapie-Regime und nach Histologie stratifiziert. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten entweder Atezolizumab oder Docetaxel.

Atezolizumab wurde in einer Fixdosis von 1.200 mg alle 3 Wochen als intravenöse Infusion verabreicht. Eine Dosisreduktion war nicht gestattet. Die Patienten wurden bis zum Verlust des klinischen Nutzens gemäß Bewertung des Prüfarztes behandelt. Docetaxel wurde in einer Dosierung von 75 mg/m² an Tag 1 jedes 3-Wochen-Zyklus als intravenöse Infusion verabreicht, bis eine Krankheitsprogression auftrat. Bei allen behandelten Patienten betrug die mediane Dauer der Behandlung 2,1 Monate im Docetaxel-Arm und 3,4 Monate im Atezolizumab-Arm.

Die demographische Verteilung sowie die Krankheitsmerkmale bei Behandlungsbeginn der Primäranalyse-Population waren zwischen den Behandlungsarmen gut ausgewogen. Das mediane Alter lag bei 64 Jahren (Bereich: 33 bis 85); 61 % der behandelten Patienten waren männlich. Die Mehrheit der Patienten war hellhäutig (70 %). Ungefähr drei Viertel der Patienten hatten ein Karzinom mit nicht-platteneithelialer Histologie (74 %), bei 10 % war das Vorliegen einer EGFR-Mutation bekannt, bei 0,2 % war eine ALK-Translokation bekannt, 10 % hatten zu Behandlungsbeginn ZNS-Metastasen und die meisten Patienten waren aktuelle oder ehemalige Raucher (82 %). Die Patienten hatten zu Behandlungsbeginn einen ECOG-Performance-Status von 0 (37 %) oder 1 (63 %). 75 % der Patienten hatten nur ein vorangehendes platinbasiertes Chemotherapie-Regime erhalten.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war das Gesamtüberleben. Die wesentlichen Ergebnisse dieser Studie mit einer medianen Nachbeobachtungszeit des Überlebens von 21 Monaten sind in Tabelle 5 zusammengefasst. Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben in der *Intention-to-Treat* (ITT)-Population sind in Abbildung 2 dargestellt. Abbildung 3 enthält eine Zusam-

menfassung der Ergebnisse zum Gesamtüberleben in der ITT-Population und in den PD-L1-Subgruppen, die einen Nutzen von Atezolizumab in Bezug auf das Gesamtüberleben in allen Subgruppen, einschließlich derjenigen mit PD-L1-Expression < 1 % auf TC und IC, zeigt.

Eine Verbesserung im Gesamtüberleben unter Atezolizumab im Vergleich zu Docetaxel wurde sowohl bei Patienten mit Nicht-Plattenepithel-NSCLC (Hazard Ratio [HR] 0,73; 95 % KI: 0,60; 0,89; medianes OS 15,6 gegenüber 11,2 Monate für Atezolizumab bzw. Docetaxel) als auch bei Patienten mit Plattenepithel-NSCLC (HR 0,73; 95 % KI: 0,54; 0,98; medianes OS 8,9 gegenüber 7,7 Monate für Atezolizumab bzw. Docetaxel) beobachtet. Die beobachtete Verbesserung im OS wurde durchgängig bei allen Patienten-Subgruppen nachgewiesen, einschließlich derjenigen mit Gehirnmetastasen zu Behandlungsbeginn (HR 0,54; 95 % KI: 0,31; 0,94; medianes OS 20,1 gegenüber 11,9 Monate für Atezolizumab bzw. Docetaxel) und bei Patienten, die nie geraucht haben (HR 0,71; 95 % KI: 0,47; 1,08; medianes OS 16,3 gegenüber 12,6 Monate für Atezolizumab bzw. Docetaxel). Demgegenüber zeigten Patienten mit einer EGFR-Mutation kein verbessertes Gesamtüberleben unter Atezolizumab gegenüber Docetaxel (HR 1,24; 95 % KI: 0,71; 2,18; medianes OS 10,5 gegenüber 16,2 Monate für Atezolizumab bzw. Docetaxel).

Eine verlängerte Zeit bis zur Verschlechterung der vom Patienten berichteten Schmerzen im Brustraum wurde unter Atezolizumab im Vergleich zu Docetaxel (HR 0,71; 95 % KI: 0,49; 1,05; Median in keinem Arm erreicht)

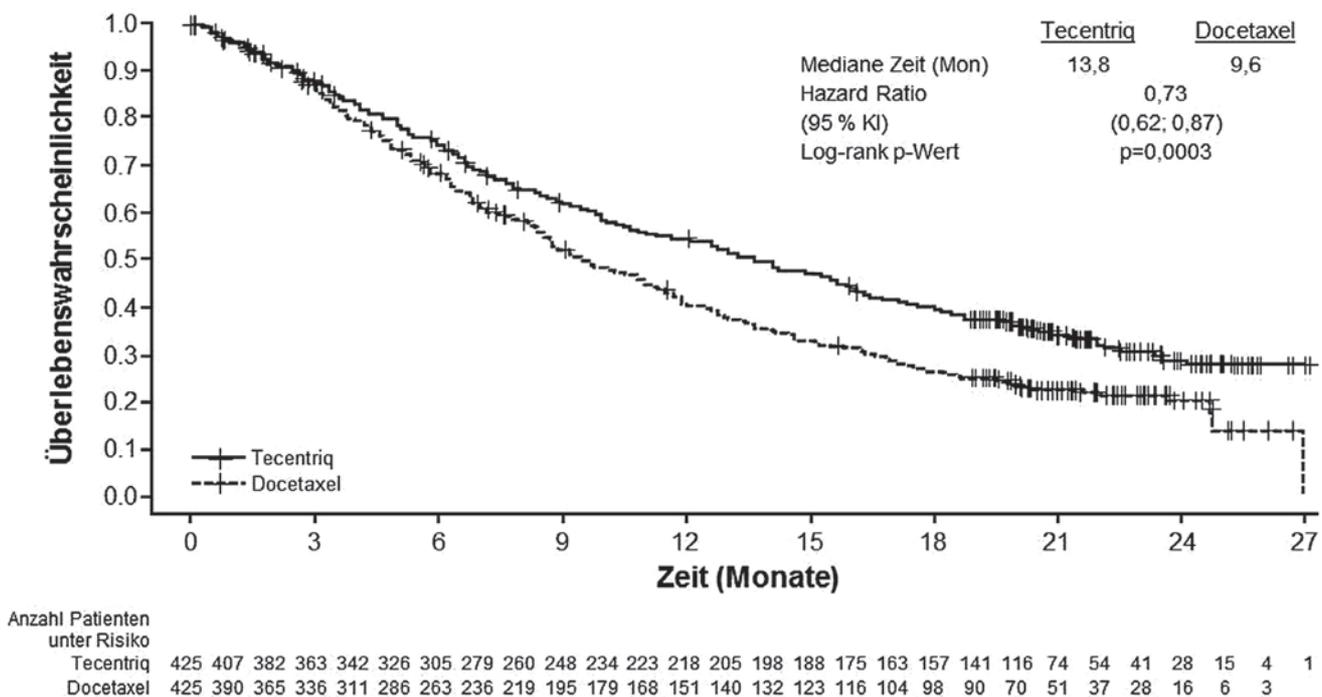
Tabelle 5: Zusammenfassung der Wirksamkeit in der Primäranalyse-Population (all comers)* (OAK)

Wirksamkeitsendpunkt	Atezolizumab (n = 425)	Docetaxel (n = 425)
Primärer Wirksamkeitsendpunkt		
Gesamtüberleben (OS)		
Anzahl der Todesfälle (%)	271 (64%)	298 (70%)
Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate)	13,8	9,6
95 % KI	(11,8; 15,7)	(8,6; 11,2)
Stratifizierte [†] Hazard Ratio (95 % KI)	0,73 (0,62; 0,87)	
p-Wert**	0,0003	
12 Monats-Gesamtüberleben (%)***	218 (55%)	151 (41%)
18 Monats-Gesamtüberleben (%)***	157 (40%)	98 (27%)
Sekundäre Endpunkte		
Vom Prüfarzt bewertetes PFS (RECIST v1.1)		
Anzahl der Ereignisse (%)	380 (89%)	375 (88%)
Mediane Dauer des PFS (Monate)	2,8	4,0
95 % KI	(2,6; 3,0)	(3,3; 4,2)
Stratifizierte Hazard Ratio (95 % KI)	0,95 (0,82; 1,10)	
Vom Prüfarzt bewertetes ORR (RECIST v1.1)		
Mit einem Ansprechen (%)	58 (14%)	57 (13%)
95 % KI	(10,5; 17,3)	(10,3; 17,0)
Vom Prüfarzt bewertetes DOR (RECIST v1.1)		
	n = 58	n = 57
Median in Monaten	16,3	6,2
95 % KI	(10,0; NE)	(4,9; 7,6)

KI = Konfidenzintervall; DOR = duration of response (Dauer des Ansprechens); NE = not estimable (nicht schätzbar); ORR = objective response rate (objektive Ansprechrage); OS = overall survival (Gesamtüberleben); PFS = progression-free survival (progressionsfreies Überleben); RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v1.1.:

- * Die Primäranalyse-Population, besteht aus den ersten 850 randomisierten Patienten
- † Stratifiziert nach PD-L1-Expression auf tumorinfiltrierenden Immunzellen, der Anzahl bisheriger Chemotherapie-Regimes und der Histologie
- ** Basierend auf dem stratifizierten Log-Rank-Test
- *** Basierend auf Kaplan-Meier-Schätzer

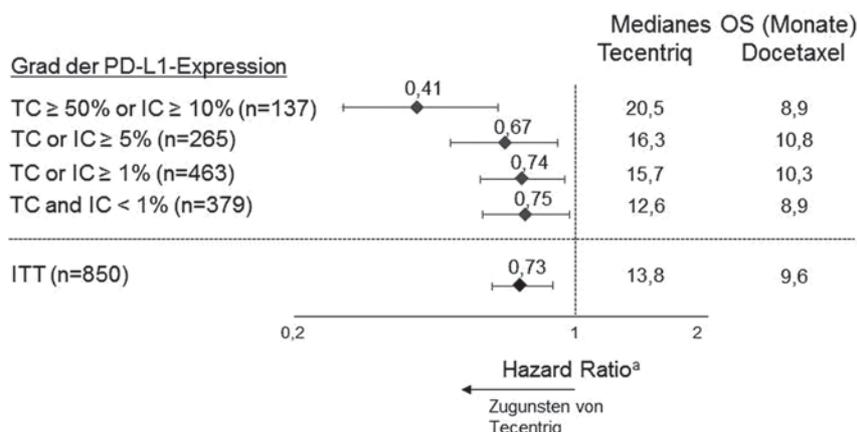
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben in der Primäranalyse-Population (all comers) (OAK)



Das Hazard Ratio wurde auf Basis des stratifizierten Cox-Modells geschätzt; p-Werte wurden auf Basis des stratifizierten Log-rank-Tests geschätzt.



Abbildung 3: Forest-Diagramm zum Gesamtüberleben bei PD-L1-Expression in der Primäranalyse-Population (OAK)



*Stratifizierte HR für ITT und TC oder IC ≥ 1 %. Nicht stratifizierte HR für andere exploratorische Subgruppen

beobachtet, gemessen anhand des EORTC QLQ-LC13. Die Zeit bis zur Verschlechterung anderer Lungenkrebs-symptome (z. B. Husten, Dyspnoe, Schmerzen in Armen/Schultern), gemessen anhand des EORTC QLQ-LC13, war zwischen Atezolizumab und Docetaxel ähnlich. Aufgrund des offenen Studiendesigns sind die Ergebnisse mit Vorsicht zu interpretieren.

POPLAR (GO28753): Randomisierte Studie der Phase II bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC, die bereits mit Chemotherapie behandelt wurden

Eine multizentrische, internationale, randomisierte, offene, kontrollierte Studie der Phase II, POPLAR, wurde bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC durchgeführt, die während oder nach einem platinhaltigen Chemotherapie-Regime, unabhängig von einer PD-L1-Expression, eine Krankheitsprogression erlitten. Der primäre Wirksamkeitseindpunkt war das Gesamtüberleben. Insgesamt wurden 287 Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten entweder Atezolizumab (1.200 mg als intravenöse Infusion alle 3 Wochen bis zum Verlust des klinischen Nutzens) oder Docetaxel (75 mg/m² als intravenöse Infusion an Tag 1 jedes 3-Wochen-Zyklus bis zur Krankheitsprogression). Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach PD-L1-Expression-Status auf Immunzellen, der Anzahl der bisherigen Chemotherapie-Regime und der Histologie. Eine aktualisierte Analyse mit insgesamt 200 beobachteten Todesfällen und einer medianen Nachbeobachtungszeit des Überlebens von 22 Monaten ergab ein medianes OS von 12,6 Monaten bei Patienten, die mit Atezolizumab behandelt wurden gegenüber 9,7 Monaten bei Patienten, die mit Docetaxel behandelt wurden (HR 0,69; 95 % KI: 0,52; 0,92). Die ORR betrug 15,3 % gegenüber 14,7 % und die mediane DOR lag bei 18,6 Monaten gegenüber 7,2 Monaten für Atezolizumab bzw. Docetaxel.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Tecentriq eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen zur Behandlung maligner Neoplasien gewährt, mit Ausnahme von ZNS-Tumoren sowie Neoplasien im hämatopoetischen und Lymphgewebe (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Exposition von Atezolizumab erhöhte sich dosisproportional innerhalb des Dosisbereichs von 1 mg/kg bis 20 mg/kg Körpergewicht, einschließlich der Fixdosis von 1.200 mg alle 3 Wochen. Eine Populationsanalyse mit 472 Patienten beschreibt die Pharmakokinetik von Atezolizumab im Dosisbereich 1 mg/kg bis 20 mg/kg als lineares Zwei-Kompartiment-Verfügbarkeitsmodell mit Elimination erster Ordnung. Eine populationspharmakokinetische Analyse legt nahe, dass der Steady State bei wiederholter Gabe nach 6 bis 9 Wochen (2 bis 3 Zyklen) erreicht wird. Die systemische Akkumulation der Fläche unter der Kurve, die maximale sowie die minimale Konzentration betragen das 1,91-, 1,46- bzw. das 2,75-Fache.

Resorption

Atezolizumab wird als intravenöse Infusion verabreicht. Es wurden keine Studien mit anderen Arten der Anwendung durchgeführt.

Verteilung

Eine populationspharmakokinetische Analyse zeigte, dass bei einem typischen Patienten das Verteilungsvolumen im zentralen Kompartiment 3,28 l und das Volumen im Steady State 6,91 l beträgt.

Biotransformation

Der Metabolismus von Atezolizumab wurde nicht direkt untersucht. Antikörper werden hauptsächlich durch Katabolismus eliminiert.

Elimination

Eine populationspharmakokinetische Analyse zeigte, dass die Clearance von Atezolizumab 0,200 l/Tag und die typische terminale Eliminationshalbwertszeit 27 Tage beträgt.

Besondere Patientengruppen

Basierend auf der Populationspharmakokinetik und auf Expositionsanalysen zum Ansprechen haben Alter (21–89 Jahre), Region, ethnische Zugehörigkeit, Nierenfunktionsstörung, leichte Leberfunktionsstörung, Grad der PD-L1-Expression oder ECOG-Performance-Status keine Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Atezolizumab. Körpergewicht, Geschlecht, positiver ATA-Status, Albuminspiegel und Tumorlast haben eine statistisch signifikante, aber keine klinisch relevante Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Atezolizumab. Es werden keine Dosisanpassungen empfohlen.

Ältere Patienten

Es wurden keine spezifischen Studien mit Atezolizumab bei älteren Patienten durchgeführt. Die Auswirkung des Alters auf die Pharmakokinetik von Atezolizumab wurde in einer populationspharmakokinetischen Analyse bewertet. Basierend auf den Daten von Patienten im Alter von 21 bis 89 Jahren (n = 472) und einem medianen Alter von 62 Jahren wurde das Alter nicht als signifikante, die Pharmakokinetik beeinflussende Kovariable identifiziert. Es wurde kein klinisch bedeutsamer Unterschied bei der Pharmakokinetik von Atezolizumab bei Patienten im Alter von < 65 Jahren (n = 274), zwischen 65 bis 75 Jahren (n = 152) und im Alter von > 75 Jahren (n = 46) beobachtet (siehe Abschnitt 4.2).

Kinder und Jugendliche

Es wurden keine Studien zur Untersuchung der Pharmakokinetik von Atezolizumab bei Kindern und Jugendlichen durchgeführt.

Nierenfunktionsstörung

Es wurden keine spezifischen Studien zur Anwendung von Atezolizumab bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung durchgeführt. In der populationspharmakokinetischen Analyse wurden keine klinisch bedeutsamen Unterschiede in der Clearance von Atezolizumab bei Patienten mit leichter (geschätzter glomerulärer Filtrationsrate [eGFR] 60 bis 89 ml/min/1,73 m²; n = 208) oder moderater (eGFR 30 bis 59 ml/min/1,73 m²; n = 116) Nierenfunktionsstörung im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion (eGFR höher als oder gleich 90 ml/min/1,73 m²; n = 140) festgestellt. Nur wenige Patienten hatten eine schwere Nierenfunktionsstörung (eGFR 15 bis 29 ml/min/1,73 m²; n = 8) (siehe Abschnitt 4.2). Die Auswirkung einer schweren Nierenfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Atezolizumab ist nicht bekannt.

Leberfunktionsstörung

Es wurden keine spezifischen Studien zur Anwendung von Atezolizumab bei Patienten mit Leberfunktionsstörung durchgeführt. In der populationspharmakokinetischen Analyse wurden keine klinisch bedeutsamen Unterschiede in der Clearance von

Atezolizumab bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Bilirubin \leq ULN und AST $>$ ULN oder Bilirubin $>$ 1,0 bis $1,5 \times$ ULN und beliebige AST, n = 71) im Vergleich zu Patienten mit normaler Leberfunktion (Bilirubin und AST \leq ULN, n = 401) festgestellt. Zu Patienten mit moderater oder schwerer Leberfunktionsstörung liegen keine Daten vor. Leberfunktionsstörungen wurden nach den Kriterien für Leberfunktionsstörungen des Instituts für Krebskrankungen (National Cancer Institute = NCI) definiert (siehe Abschnitt 4.2). Die Auswirkung einer moderaten oder schweren Leberfunktionsstörung (Bilirubin $>$ $1,5 \times$ bis $3 \times$ ULN und beliebige AST oder Bilirubin $>$ $3 \times$ ULN und beliebige AST) auf die Pharmakokinetik von Atezolizumab ist nicht bekannt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Kanzerogenität

Es wurden keine Kanzerogenitätsstudien zum Nachweis eines kanzerogenen Potenzials von Atezolizumab durchgeführt.

Mutagenität

Es wurden keine Mutagenitätsstudien zum Nachweis eines mutagenen Potenzials von Atezolizumab durchgeführt. Jedoch ist nicht davon auszugehen, dass monoklonale Antikörper zu Veränderungen der DNA oder Chromosomen führen.

Fertilität

Es wurden keine Studien zur Beeinflussung Fertilität durch Atezolizumab durchgeführt. Die Studie zur langfristigen Toxizität beinhaltete jedoch die Beurteilung der männlichen und weiblichen Fortpflanzungsorgane von Cynomolgus-Affen. Die wöchentliche Verabreichung von Atezolizumab an weibliche Affen in Dosen, die etwa dem 6-Fachen der AUC von Patienten in der empfohlenen Dosierung entsprachen, verursachte einen unregelmäßigen Menstruationszyklus und einen Mangel an neu gebildeten Gelbkörpern in den Eierstöcken, was reversibel war. Eine Auswirkung auf die männlichen Fortpflanzungsorgane wurde nicht festgestellt.

Teratogenität

Es wurden keine tierexperimentellen Studien zur Reproduktionstoxizität oder Teratogenität mit Atezolizumab durchgeführt. Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass die Hemmung des PD-L1/PD-1-Signalweges eine immunvermittelte Abstoßung des sich entwickelnden Fötus, die zu dessen Tod führt, hervorrufen kann. Die Anwendung von Atezolizumab könnte demnach den menschlichen Fötus schädigen, dies kann eine embryonale Letalität miteinschließen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- L-Histidin
- Essigsäure 99 %
- Sucrose
- Polysorbat 20
- Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

2 Jahre

Verdünnte Lösung

Die chemische und physikalische Anbruchstabilität ist ab dem Zeitpunkt der Zubereitung für nicht länger als 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C oder 8 Stunden bei Raumtemperatur (\leq 30 °C) nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht ist die zubereitete Infusionslösung sofort zu verwenden. Falls die Lösung nicht unmittelbar verwendet wird, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C). Nicht einfrieren. Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflasche der Glasart I mit Butylgummi-Stopfen mit 20 ml Lösung.

Packung mit 1 Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Tecentriq enthält keine antimikrobiellen Konservierungsstoffe und muss unter aseptischen Bedingungen von medizinischem Fachpersonal zubereitet werden.

Nicht schütteln.

Hinweise zur Verdünnung

20 ml Konzentrat von Tecentriq aus der Durchstechflasche entnehmen und in einem 250 ml PVC-, Polyethylen(PE) – oder Polyolefin-Infusionsbeutel mit 9 mg/ml (0,9%iger) Natriumchlorid-Infusionslösung verdünnen. Nach der Verdünnung sollte 1 ml der Lösung ca. 4,4 mg Tecentriq (1.200 mg/270 ml) enthalten. Der Beutel sollte vorsichtig umgedreht werden, um die Lösung ohne Schaumbildung zu mischen. Die Infusion ist nach der Zubereitung umgehend zu verabreichen (siehe Abschnitt 6.3).

Arzneimittel für die parenterale Anwendung sind vor der Anwendung optisch auf Schwebstoffe und Verfärbungen zu überprüfen. Wenn Schwebstoffe oder Verfärbungen bemerkt werden, darf die Lösung nicht verwendet werden.

Es wurden keine Inkompatibilitäten zwischen Tecentriq und Infusionsbeuteln mit Oberflächen aus Polyvinylchlorid (PVC), Polyethylen (PE) oder Polyolefin (PO) beobachtet. Auch bei In-Line-Filtern aus Polyethersulfon oder Polysulfon sowie bei Infusionssets

und anderen Infusionshilfsmitteln aus PVC, PE, Polybutadien oder Polyetherurethan wurden keine Inkompatibilitäten festgestellt. Die Verwendung von In-Line-Filtern ist optional.

Beseitigung

Die Freisetzung von Tecentriq in die Umwelt ist so gering wie möglich zu halten.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/17/1220/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

September 2017

10. STAND DER INFORMATION

September 2017

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. PACKUNGSGRÖSSEN IN DEUTSCHLAND

1 Durchstechflasche N 1

13. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Telefon (07624) 14-0
Telefax (07624) 1019

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt