



▼ 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® 840 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Durchstechflasche mit 14 ml Konzentrat enthält 840 mg Atezolizumab*.

Nach Verdünnung (siehe Abschnitt 6.6) enthält 1 ml der Lösung ca. 3,2 mg Atezolizumab für die 840 mg Dosierung und ca. 6,0 mg Atezolizumab für die 1.680 mg Dosierung.

* 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
- die für eine Behandlung mit Cisplatin als ungeeignet angesehen werden, und deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 5\%$ aufweisen (siehe Abschnitt 5.1).

Tecentriq als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC nach vorheriger Chemotherapie. Patienten mit EGFR-Mutationen oder ALK-positivem NSCLC sollten vor der Therapie mit Tecentriq zudem auch bereits entsprechende zielgerichtete Therapien erhalten haben (siehe Abschnitt 5.1).

Tecentriq wird angewendet in Kombination mit nab-Paclitaxel bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des nicht resezierbaren lokal fortgeschrittenen oder metastasierten triple-negativen Mammakarzinoms (TNBC – triple-negative breast cancer), deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 1\%$ aufweisen und die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

PD-L1-Testung bei Patienten mit UC und TNBC

Patienten mit nicht vorbehandeltem UC und TNBC sollten für eine Behandlung anhand einer Tumor-PD-L1-Expression ausgewählt werden, die mittels eines validierten Tests bestätigt wurde (siehe Abschnitt 5.1).

Dosierung

Tecentriq als Monotherapie

Die empfohlene Dosis von Tecentriq beträgt:

- 840 mg, die einmal alle zwei Wochen intravenös verabreicht wird oder
- 1.680 mg, die einmal alle vier Wochen intravenös verabreicht wird.

Tecentriq in Kombination mit nab-Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung des metastasierten TNBC

Die empfohlene Dosis von Tecentriq beträgt 840 mg verabreicht als intravenöse Infusion, gefolgt von 100 mg/m² nab-Paclitaxel. Bei jedem 28-Tage-Zyklus wird Tecentriq an den Tagen 1 und 15 verabreicht und nab-Paclitaxel an den Tagen 1, 8 und 15. Bitte beachten Sie für die Arzneimittel der Kombinationstherapie die jeweiligen Fachinformationen (siehe auch Abschnitt 5.1).

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.

Für TNBC wird empfohlen, die Behandlung mit Tecentriq fortzuführen, bis eine Krankheitsprogression oder eine nicht kontrollierbare Toxizität auftritt (siehe Abschnitt 5.1).

Verspätete oder versäumte Dosen

Wenn eine geplante Dosis von Tecentriq versäumt wurde, ist diese so schnell wie möglich nachzuholen. Das Anwendungsschema muss so angepasst werden, dass das entsprechende 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

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 (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

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, TNBC 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

Rückverfolgbarkeit

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

Immunvermittelte Nebenwirkungen

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 Ate-

Tabelle 1: Hinweise zur Dosisanpassung von Tecentriq

Immunvermittelte 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
Hypothyreose oder Hyperthyreose	Symptomatisch	Behandlung mit Tecentriq unterbrechen Hypothyreose: Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, sobald die Symptome durch eine Thyroxin-Ersatztherapie unter Kontrolle gebracht wurden und die TSH-Spiegel abnehmen Hyperthyreose: Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, sobald die Symptome durch ein Thyreostatikum unter Kontrolle gebracht wurden und sich die Schilddrüsenfunktion verbessert
Nebenniereninsuffizienz	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
Infusionsbedingte Reaktionen	Grad 1 oder 2	Infusionsgeschwindigkeit verringern oder die Behandlung unterbrechen. Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, sobald das Ereignis abgeklungen ist
	Grad 3 oder 4	Behandlung mit Tecentriq dauerhaft absetzen

Fortsetzung Tabelle 1 auf Seite 3



Fortsetzung Tabelle 1

Immunvermittelte Nebenwirkung	Schweregrad	Anpassung der Behandlung
Hautausschlag	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
	Grad 4	Behandlung mit Tecentriq dauerhaft absetzen
Myasthenes Syndrom/ Myasthenia gravis, Guillain-Barré-Syndrom und Meningoenzephalitis	Alle Grade	Behandlung mit Tecentriq dauerhaft absetzen
Pankreatitis	Grad 3 oder 4 Erhöhung der Serumamylase- oder Lipase-Spiegel ($> 2 \times$ 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
	Grad 4 oder jeglicher Grad rezidivierender Pankreatitis	Behandlung mit Tecentriq dauerhaft absetzen
Myokarditis	Grad 2	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 Kortikosteroid-Dosis auf ≤ 10 mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents verringert wurde
	Grad 3 und 4	Behandlung mit Tecentriq dauerhaft absetzen
Nephritis	Grad 2 (Kreatininspiegel $> 1,5-3,0 \times$ gegenüber Behandlungsbeginn oder $> 1,5-3,0 \times$ 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 (Kreatininspiegel $> 3,0 \times$ gegenüber Behandlungsbeginn oder $> 3,0 \times$ ULN)	Behandlung mit Tecentriq dauerhaft absetzen
Myositis	Grad 2 oder 3	Behandlung mit Tecentriq unterbrechen
	Grad 4 oder Grad 3 rezidivierender Myositis	Behandlung mit Tecentriq dauerhaft absetzen
Andere immunvermittelte Nebenwirkungen	Grad 2 oder 3	Behandlung unterbrechen bis sich die Nebenwirkungen innerhalb von 12 Wochen auf Grad 0–1 verbessert haben und die Kortikosteroid-Dosis auf ≤ 10 mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents verringert wurde
	Grad 4 oder wiederkehrende Grad 3	Behandlung mit Tecentriq dauerhaft absetzen (außer bei Endokrinopathien, die mit Hormonsubstitutionstherapie kontrolliert werden können)

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

zalizumab 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 systemischen 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 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 Äquivalents 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 Endokrinopathie

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 Hy-

perthyreose 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 ≥ 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. 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 (Nüchtern-glucose > 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 myasthemem 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 engmaschig 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 ≤ 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.

Immunvermittelte Myokarditis

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

Bei Myokarditis Grad 2 ist die Behandlung mit Atezolizumab zu unterbrechen und eine Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden in einer Dosis von 1 mg/kg/Tag bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents einzuleiten. 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 Myokarditis Grad 3 oder 4 ist die Behandlung mit Atezolizumab dauerhaft abzusetzen.

Immunvermittelte Nephritis

Das Auftreten von Nephritis wurde in klinischen Studien mit Atezolizumab beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sind auf Änderungen der Nierenfunktion zu überwachen.

Bei Nephritis Grad 2 ist die Behandlung mit Atezolizumab zu unterbrechen und eine Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden in einer Dosis von 1 mg/kg/Tag bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents einzuleiten. 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 \leq 10 mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents verringert wurde. Bei Nephritis Grad 3 oder 4 ist die Behandlung mit Atezolizumab dauerhaft abzusetzen.

Immunvermittelte Myositis

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

Bei Myositis Grad 2 oder 3 ist die Behandlung mit Atezolizumab zu unterbrechen und eine Behandlung mit Kortikosteroiden (1–2 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents) einzuleiten. Wenn sich die Symptome auf \leq Grad 1 verbessern, sind die Kortikosteroide, wie klinisch indiziert, 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 \leq 10 mg/Tag orales Prednison oder eines Äquivalents verringert wurde. Die Behandlung mit Atezolizumab ist bei Myositis Grad 4 oder rezidivierender Myositis Grad 3 dauerhaft abzusetzen oder, wenn die Kortikosteroid-Dosis nicht innerhalb von 12 Wochen nach Auftreten auf ein Äquivalent von \leq 10 mg/Tag Prednison verringert werden konnte.

Infusionsbedingte Reaktionen

Infusionsbedingte Reaktionen wurden 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.

Krankheitsspezifische Vorsichtsmaßnahmen

Anwendung von Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin bei metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit nicht-plattenepithelialer Histologie

Vor Einleitung der Behandlung mit dem Vierfach-Regime, bestehend aus Atezolizumab, Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin müssen Ärzte die kombinierten Risiken sorgfältig abwägen (siehe Abschnitt 4.8).

Anwendung von Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel beim metastasierten TNBC

Sollten während der Behandlung mit Atezolizumab und nab-Paclitaxel Neutropenien und periphere Neuropathien auftreten, so

können diese durch Unterbrechung der Behandlung mit Atezolizumab und/oder nab-Paclitaxel reversibel sein. Ärzte müssen die Fachinformation von nab-Paclitaxel bezüglich spezifischer Vorsichtsmaßnahmen und Kontraindikationen beachten.

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 mit erheblichen kardiovaskulären Erkrankungen und Patienten mit unzureichender hämatologischer Funktion bzw. unzureichenden Funktionen von Endorganen. 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.

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.

Anwendung von Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin

Patienten mit NSCLC und eindeutiger Tumordinfiltration in die großen Blutgefäße des Brustkorbs oder eindeutiger Kavitation pulmonaler Läsionen, wie mittels bildgebender Verfahren festgestellt, wurden aus der zulassungsrelevanten klinischen Studie IMpower150 ausgeschlossen, nachdem einige Fälle tödlicher pulmonaler Hämorrhagie beobachtet wurden. Pulmonale Hämorrhagie ist ein bekannter Risikofaktor einer Behandlung mit Bevacizumab.

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 in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin bei EGFR-mutierten Patienten mit NSCLC, die unter Erlotinib + Bevacizumab progredient wurden

In der Studie IMpower150 wurden keine Daten zur Wirksamkeit von Atezolizumab in

Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin bei EGFR-mutierten Patienten, die zuvor unter Erlotinib + Bevacizumab progredient wurden, erhoben.

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 Patienten 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 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 Atezolizumab als Monotherapie basiert auf gepoolten Daten von 3.178 Patienten mit unterschiedlichen Tumorarten. Die häufigsten Nebenwirkungen (> 10%) waren Fatigue (35,9%), verminderter Appetit (25,5%), Übelkeit (23,5%), Husten (20,8%), Dyspnoe (20,5%), Fieber (20,1%), Diarrhoe (19,7%), Hautausschlag (19,5%), Rückenschmerzen (15,3%), Erbrechen (15,0%), Asthenie (14,5%), Arthralgie (13,9%), Schmerzen der Skelettmuskulatur (13,0%), Pruritus (12,6%) und Harnwegsinfektion (11,6%).

Die Sicherheit von Atezolizumab als Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln, wurde bei 2.759 Patienten mit unterschiedlichen Tumorarten untersucht. Die häufigsten Nebenwirkungen (≥ 20%) waren Übelkeit (37,4%), Fatigue (36,4%), Neutropenie (33,7%), Anämie (33,2%), Diarrhoe (29,5%), Hautausschlag (28,5%), Verstopfung (27,0%), periphere Neuropathie (26,8%), verminderter Appetit (24,6%), Thrombozytopenie (21,2%) und Husten (20,1%).

Die Beschreibung der klinischen Studien mit Tecentriq sind dem Abschnitt 5.1 der Fachinformation von Tecentriq 1.200 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung zu entnehmen.

Weitere Angaben zu schwerwiegenden Nebenwirkungen sind in Abschnitt 4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen aufgeführt.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen (Adverse Drug Reactions = ADRs) sind gemäß MedDRA nach Systemorganklasse (system organ class = SOC) und Häufigkeitskategorien in Tabelle 2 für Atezolizumab als Monotherapie oder als Kombinationstherapie aufgelistet. Nebenwirkungen, die bekanntermaßen unter der Therapie mit Atezolizumab als Monotherapie bzw. unter Chemotherapie allein auftreten können, können ebenso unter der Kombinationstherapie auftreten, auch wenn diese nicht in den klinischen Studien zur Untersuchung der Kombinationstherapie

beobachtet wurden. Die folgenden Häufigkeitskategorien wurden verwendet: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100), selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000). Die Nebenwirkungen werden für jede Häufigkeitsgruppe in absteigender Reihenfolge der Häufigkeit dargestellt.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Die im Folgenden aufgeführten Daten geben Informationen zu klinisch signifikanten Nebenwirkungen bei Atezolizumab als Monotherapie in klinischen Studien (siehe Abschnitt 5.1). Angaben zu den signifikanten Nebenwirkungen von Atezolizumab in der Kombinationstherapie sind dargestellt, sofern klinisch relevante Unterschiede im Vergleich zu Atezolizumab als Monotherapie

Tabelle 2: Zusammenfassung der Nebenwirkungen bei Patienten, die mit Atezolizumab behandelt wurden

Atezolizumab Monotherapie		Atezolizumab als Kombinationstherapie
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Sehr häufig	Harnwegsinfektion ^a	Lungeninfektion ^b
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Sehr häufig		Anämie, Thrombozytopenie ^c , Neutropenie ^d , Leukopenie ^e
Häufig	Thrombozytopenie ^c	Verminderte Lymphozytenzahl
Erkrankungen des Immunsystems		
Häufig	Infusionsbedingte Reaktion ^f	
Endokrine Erkrankungen		
Sehr häufig		Hypothyreose ^g
Häufig	Hypothyreose ^g	
Gelegentlich	Hyperthyreose ^h , Diabetes mellitus ⁱ , Nebenniereninsuffizienz ^j	
Selten	Hypophysitis ^k	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Sehr häufig	Verminderter Appetit	Verminderter Appetit
Häufig	Hypokaliämie, Hyponatriämie, Hyperglykämie	Hypokaliämie, Hyponatriämie, Hypomagnesiämie
Erkrankungen des Nervensystems		
Sehr häufig		Periphere Neuropathie ^l , Schwindel, Kopfschmerzen
Häufig		Synkope
Gelegentlich	Guillain-Barré-Syndrom ^m , Meningoenzephalitis ⁿ	
Selten	Myasthenes Syndrom ^p	
Herzerkrankungen		
Selten	Myokarditis ^p	
Gefäßerkrankungen		
Häufig	Hypotonie	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Sehr häufig	Husten, Dyspnoe	Dyspnoe, Husten
Häufig	Pneumonitis ^q , Hypoxie, verstopfte Nase, Nasopharyngitis	Dysphonie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Sehr häufig	Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe ^r	Übelkeit, Diarrhoe ^r , Verstopfung, Erbrechen
Häufig	Bauchschmerzen, Kolitis ^s , Dysphagie, oropharyngeale Schmerzen ^t	Stomatitis, Geschmacksstörung
Gelegentlich	Pankreatitis ^u	

Fortsetzung Tabelle 2 auf Seite 7



Fortsetzung Tabelle 2

Atezolizumab Monotherapie		Atezolizumab als Kombinationstherapie
Leber- und Gallenerkrankungen		
Häufig	Erhöhte AST, erhöhte ALT, Hepatitis ^v	Erhöhte AST, erhöhte ALT
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		
Sehr häufig	Hautausschlag ^w , Pruritus	Hautausschlag ^w , Pruritus
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		
Sehr häufig	Arthralgie, Rückenschmerzen, Schmerzen der Skelettmuskulatur ^x	Arthralgie, Schmerzen der Skelettmuskulatur ^x , Rückenschmerzen
Gelegentlich	Myositis ^y	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		
Häufig		Proteinurie ^z
Selten	Nephritis ^{aa}	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Sehr häufig	Fieber, Fatigue, Asthenie	Fieber, Fatigue, Asthenie
Häufig	Grippeähnliche Erkrankung, Schüttelfrost	

- ^a Schließt Berichte von Harnwegsinfektion, Zystitis, Pyelonephritis, Harnwegsinfektion durch Escherichia, bakterieller Harnwegsinfektion, Niereninfektion, akuter Pyelonephritis, Harnwegsinfektion durch Pilze, pseudomonaler Harnwegsinfektion ein.
- ^b Schließt Berichte von Pneumonie, Bronchitis, Lungeninfektion, Infektionen der unteren Atemwege, infektiöser Exazerbation einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD – chronic obstructive pulmonary disease), infektiösem Pleuraerguss, Tracheobronchitis, atypischer Pneumonie, Lungenabszess und Pyopneumothorax ein.
- ^c Schließt Berichte von Thrombozytopenie und verminderter Thrombozytenzahl ein.
- ^d Schließt Berichte von Neutropenie, erniedrigter Neutrophilenzahl, febriler Neutropenie, neutropenischer Sepsis und Granulozytopenie ein.
- ^e Schließt Berichte von verminderter Leukozytenzahl und Leukopenie ein.
- ^f Schließt Berichte von Zytokin-Freisetzungs-Syndrom, Überempfindlichkeit und anaphylaktischer Reaktion ein.
- ^g Schließt Berichte von autoimmuner Hypothyreose, Immunthyreoiditis, anomaalem Thyreotropin im Blut, erniedrigtem Thyreotropin im Blut, erhöhtem Thyreotropin im Blut, Euthyroid-Sick-Syndrom, Struma, Hypothyreose, Myxödem, Schilddrüsenerkrankung, anomalen Schilddrüsenfunktionstests, Thyreoiditis, akuter Thyreoiditis, erniedrigtem Thyroxin, erniedrigtem freien Thyroxin, erhöhtem freien Thyroxin, erhöhtem Thyroxin, erniedrigtem Trijodthyronin, anomalem freien Trijodthyronin, erniedrigtem freien Trijodthyronin, erhöhtem freien Trijodthyronin ein.
- ^h Schließt Berichte von Hyperthyreose, Morbus Basedow, endokriner Ophthalmopathie und Exophthalmus ein.
- ⁱ Schließt Berichte von Diabetes mellitus, Typ-1-Diabetes mellitus, diabetischer Ketoazidose und Ketoazidose ein.
- ^j Schließt Berichte von Nebenniereninsuffizienz und primärer Nebenniereninsuffizienz ein.
- ^k Schließt Berichte von Hypophysitis und Temperaturregulationsstörung ein.
- ^l Schließt Berichte von peripherer Neuropathie, autoimmuner Neuropathie, peripherer sensorischer Neuropathie, Polyneuropathie, Herpes zoster, peripherer motorischer Neuropathie, neuralgischer Amyotrophie, peripherer sensomotorischer Neuropathie, toxischer Neuropathie, axonaler Neuropathie, lumbosakraler Plexopathie, Arthropathia neuropathica und peripherer Nerveninfektion ein.
- ^m Schließt Berichte von Guillain-Barré-Syndrom und demyelinisierender Polyneuropathie ein.
- ⁿ Schließt Berichte von Enzephalitis, Meningitis und Photophobie ein.
- ^o Schließt Berichte von Myasthenia gravis ein.
- ^p Berichtet in Studien außerhalb des gepoolten Datensatzes. Die Häufigkeit basiert auf der programmweiten Anwendung.
- ^q Schließt Berichte von Pneumonitis, Lungeninfiltration, Bronchiolitis, interstitieller Lungenerkrankung und Strahlenpneumonitis ein.
- ^r Schließt Berichte von Diarrhoe, plötzlich auftretendem Stuhl drang, häufigen Stuhlgängen und gastrointestinaler Hypermotilität ein.
- ^s Schließt Berichte von Kolitis, autoimmuner Kolitis, ischämischer Kolitis, mikroskopischer Kolitis und ulzerativer Kolitis ein.
- ^t Schließt Berichte von oropharyngealen Schmerzen, oropharyngealen Beschwerden und Reizung des Rachens ein.
- ^u Schließt Berichte von Autoimmunpankreatitis, Pankreatitis, akuter Pankreatitis, erhöhter Lipase und erhöhter Amylase ein.
- ^v Schließt Berichte von Aszites, autoimmuner Hepatitis, hepatozellulärer Schädigung, Hepatitis, akuter Hepatitis, Hepatotoxizität, Leberfunktionsstörung, arzneimittelinduzierter Leberschädigung, Leberversagen, Lebersteatose, Leberläsion, Ösophagusvarizenblutung und Ösophagusvarizen ein.
- ^w Schließt Berichte von Akne, pustulöser Akne, Dermatitis, akneiformer Dermatitis, allergischer Dermatitis, bullöser Dermatitis, generalisierter exfoliativer Dermatitis, Arzneimittellexanthem, Ekzem, infiziertem Ekzem, Erythem, Erythema multifforme, Erythem des Augenlids, exfoliativem Hautausschlag, Ausschlag auf dem Augenlid, fixes Arzneimittellexanthem, Follikulitis, Furunkel, generalisiertem Erythem, palmar-plantarem Erythrodysästhesie-Syndrom, Hautausschlag, erythematösem Hautausschlag, generalisiertem Hautausschlag, makulösem Hautausschlag, makulopapulösem Hautausschlag, papulösem Hautausschlag, papulosquamösem Hautausschlag, Hautausschlag mit Juckreiz, pustulösem Hautausschlag, vesikulärem Hautausschlag, seborrhoischer Dermatitis, Exfoliation der Haut, Hauttoxizität, Hautulkus, Epidermolysis acuta toxica und toxischem Hautausschlag ein.
- ^x Schließt Berichte von Schmerzen der Skelettmuskulatur und Myalgie ein.
- ^y Schließt Berichte von Myositis, Rhabdomyolyse, Polymyalgia rheumatica, Dermatomyositis, Muskelabszess und Vorhandensein von Myoglobin im Urin ein.
- ^z Schließt Berichte von Proteinurie, Vorhandensein von Protein im Urin, Hämoglobinurie und nephrotischem Syndrom ein.
- ^{aa} Schließt einen Bericht einer Nephritis und einer Purpura-Schönlein-Henoch-Nephritis ein.

beobachtet wurden. Die Behandlungsempfehlungen bei diesen Nebenwirkungen sind in den Abschnitten 4.2 und 4.4 beschrieben.

Immunvermittelte Pneumonitis

Eine Pneumonitis trat bei 2,7 % (87/3.178) der Patienten auf, die Atezolizumab als Monotherapie erhielten. Unter den 87 Patienten erlitt einer ein tödliches Ereignis. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 3,4 Monate (Bereich: 3 Tage bis 24,8 Monate). Die mediane Dauer betrug 1,4 Monate (Bereich: 0 Tage bis 21,2+ Monate; + kennzeichnet einen zensierten Wert). Die Pneumonitis führte bei 12 (0,4 %) Patienten zum Absetzen von Atezolizumab. Eine Pneumonitis, die eine Anwendung von Kortikosteroiden erforderlich machte, trat bei 1,6 % (51/3.178) der mit Atezolizumab als Monotherapie behandelten Patienten auf.

Immunvermittelte Hepatitis

Eine Hepatitis trat bei 2,0 % (62/3.178) der Patienten auf, die Atezolizumab als Monotherapie erhielten. Unter den 62 Patienten erlitten zwei ein tödliches Ereignis. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 1,5 Monate (Bereich: 6 Tage bis 18,8 Monate). Die mediane Dauer betrug 2,1 Monate (Bereich: 0 Tage bis 22,0+ Monate; + kennzeichnet einen zensierten Wert). Die Hepatitis führte bei 6 (< 0,2 %) Patienten zum Absetzen von Atezolizumab. Eine Hepatitis, die eine Anwendung von Kortikosteroiden erforderlich machte, trat bei 0,6 % (18/3.178) der mit Atezolizumab als Monotherapie behandelten Patienten auf.

Immunvermittelte Kolitis

Eine Kolitis trat bei 1,1 % (34/3.178) der Patienten auf, die Atezolizumab als Monotherapie erhielten. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 4,7 Monate (Bereich: 15 Tage bis 17,2 Monate). Die mediane Dauer betrug 1,2 Monate (Bereich: 3 Tage bis 17,8+ Monate; + kennzeichnet einen zensierten Wert). Die Kolitis führte bei 8 (0,3 %) Patienten zum Absetzen von Atezolizumab. Eine Kolitis, die eine Anwendung von Kortikosteroiden erforderlich machte, trat bei 0,6 % (19/3.178) der mit Atezolizumab als Monotherapie behandelten Patienten auf.

Immunvermittelte Endokrinopathien

Thyreoidale Erkrankungen

Eine Hypothyreose trat bei 5,2 % (164/3.178) der Patienten auf, die Atezolizumab als Monotherapie erhielten. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 4,9 Monate (Bereich: 0 Tage bis 31,3 Monate). Eine Hyperthyreose trat bei 0,9 % (30/3.178) der Patienten auf, die Atezolizumab als Monotherapie erhielten. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 2,1 Monate (Bereich: 21 Tage bis 15,7 Monate).

Nebenniereninsuffizienz

Eine Nebenniereninsuffizienz trat bei 0,4 % (12/3.178) der Patienten auf, die Atezolizumab als Monotherapie erhielten. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 5,5 Monate (Bereich: 3 Tage bis 19 Monate). Die mediane Dauer betrug 16,8 Monate (Bereich: 0 Tage bis 16,8 Monate). Nebenniereninsuffizienz führte bei einem (< 0,1 %)

Patienten zum Absetzen von Atezolizumab. Eine Nebenniereninsuffizienz, die eine Anwendung von Kortikosteroiden erforderlich machte, trat bei 0,3 % (9/3.178) der mit Atezolizumab als Monotherapie behandelten Patienten auf.

Hypophysitis

Hypophysitis trat bei < 0,1 % (2/3.178) der Patienten auf, die Atezolizumab als Monotherapie erhielten. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 7,2 Monate (Bereich: 24 Tage bis 13,7 Monate). Bei einem Patienten war die Anwendung von Kortikosteroiden erforderlich und die Behandlung mit Atezolizumab wurde abgesetzt.

Hypophysitis trat bei 0,8 % (3/393) der Patienten auf, die Atezolizumab zusammen mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin erhielten. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 7,7 Monate (Bereich: 5,0 bis 8,8 Monate). Bei zwei Patienten war die Anwendung von Kortikosteroiden erforderlich. Hypophysitis trat bei 0,4 % (2/473) der Patienten auf, die Atezolizumab zusammen mit nab-Paclitaxel und Carboplatin erhielten. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 5,2 Monate (Bereich: 5,1 bis 5,3 Monate). Bei beiden Patienten war die Anwendung von Kortikosteroiden erforderlich.

Diabetes mellitus

Diabetes mellitus trat bei 0,3 % (11/3.178) der Patienten auf, die Atezolizumab als Monotherapie erhielten. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 3,6 Monate (Bereich: 3 Tage bis 9,9 Monate). Diabetes mellitus führte bei < 0,1 % (3/3.178) Patienten zum Absetzen von Atezolizumab.

Immunvermittelte Meningoenzephalitis

Eine Meningoenzephalitis trat bei 0,4 % (13/3.178) der Patienten auf, die Atezolizumab als Monotherapie erhielten. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 15 Tage (Bereich: 0 Tage bis 12,5 Monate). Die mediane Dauer betrug 26 Tage (Bereich: 6 Tage bis 14,5+ Monate; + kennzeichnet einen zensierten Wert).

Eine Meningoenzephalitis, die eine Anwendung von Kortikosteroiden erforderlich machte, trat bei 0,2 % (6/3.178) der mit Atezolizumab behandelten Patienten auf. Vier Patienten mussten Atezolizumab absetzen.

Immunvermittelte Neuropathien

Guillain-Barré-Syndrom und demyelinisierende Polyneuropathie traten bei 0,2 % (5/3.178) der Patienten auf, die Atezolizumab als Monotherapie erhielten. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 7 Monate (Bereich: 18 Tage bis 8,1 Monate). Die mediane Dauer lag bei 8,0 Monaten (Bereich: 18 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 % (2/3.178) der Patienten auf, die Atezolizumab als Monotherapie erhielten.

Myasthenes Syndrom

Myasthenia gravis trat bei < 0,1 % (1/3.178) Patienten auf, die Atezolizumab als Monotherapie erhielten. Die Zeit bis zum Auftreten betrug 1,2 Monate.

Immunvermittelte Pankreatitis

Eine Pankreatitis, einschließlich erhöhter Amylase- und Lipasespiegel, trat bei 0,6 % (18/3.178) der Patienten auf, die Atezolizumab als Monotherapie erhielten. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 5,0 Monate (Bereich: 9 Tage bis 16,9 Monate). Die mediane Dauer betrug 24 Tage (Bereich: 3 Tage bis 12,0+ Monate; + kennzeichnet einen zensierten Wert). Eine Pankreatitis führte bei 3 (< 0,1 %) Patienten zum Absetzen der Behandlung mit Atezolizumab. Eine Pankreatitis, die eine Anwendung von Kortikosteroiden erforderlich machte, trat bei 0,1 % (4/3.178) der Patienten auf, die Atezolizumab als Monotherapie erhielten.

Immunvermittelte Myokarditis

Eine Myokarditis trat bei < 0,1 % (2/8.000) der Patienten auf, die Atezolizumab in klinischen Studien für verschiedene Tumorarten und Behandlungskombinationen erhielten. Die Zeit bis zum Auftreten betrug 18 bzw. 33 Tage. Beide Patienten benötigten Kortikosteroide und mussten Atezolizumab absetzen.

Immunvermittelte Nephritis

Eine Nephritis trat bei < 0,1 % (3/3.178) der Patienten auf, die Atezolizumab erhielten. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 13,1 Monate (Bereich: 9,0 bis 17,5 Monate). Die mediane Dauer betrug 2,8 Monate (Bereich: 15 Tage bis 9,5+ Monate; + kennzeichnet einen zensierten Wert). Nephritis führte bei 2 (< 0,1 %) Patienten zum Absetzen von Atezolizumab. Ein Patient benötigte Kortikosteroide und musste Atezolizumab absetzen.

Immunvermittelte Myositis

Eine Myositis trat bei 0,4 % (12/3.178) der Patienten auf, die Atezolizumab als Monotherapie erhielten. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 5,4 Monate (Bereich: 0,7 bis 11,0 Monate). Die mediane Dauer betrug 3,5 Monate (Bereich: 0,1 bis 22,6+ Monate; + kennzeichnet einen zensierten Wert). Myositis führte bei einem Patienten (< 0,1 %) zum Absetzen von Atezolizumab. Bei sieben Patienten (0,2 %) war die Anwendung von Kortikosteroiden erforderlich.

Anwendung von Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin

In der Erstlinienstudie beim NSCLC (IMpower150) wurde eine insgesamt höhere Frequenz von unerwünschten Ereignissen beim Vierfach-Regime bestehend aus Atezolizumab, Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin im Vergleich zu Atezolizumab, Paclitaxel und Carboplatin beobachtet, einschließlich Grad 3 und 4 Ereignissen (63,6 % im Vergleich zu 57,5 %), Grad 5 Ereignissen (6,1 % im Vergleich zu 2,5 %), unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bezogen auf Atezolizumab (52,4 % im Vergleich zu 48,0 %) sowie unerwünschten Ereignissen, die zum Abbruch von einer in der Studie erhaltenen Therapie führten (33,8 % im Vergleich zu 13,3 %). Übelkeit, Diarrhoe, Stomatitis, Fatigue, Fieber, mukosale Entzündung, verminderter Appetit, verminderter Gewicht, Hypertonie und Proteinurie wurden bei Patienten, die Atezolizumab in

Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin erhielten, häufiger berichtet (≥ 5 % Unterschied). Andere klinisch signifikante unerwünschte Ereignisse, die öfter unter Atezolizumab, Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin beobachtet wurden, waren Epistaxis, Hämoptysie und zerebrovaskulärer Insult, einschließlich tödlicher Ereignisse.

Immunogenität

In mehreren Phase-III-Studien entwickelten 13,1 % bis 36,4 % der Patienten therapiebedingte Anti-Drug-Antikörper (ADA). Insgesamt schien der ADA-Status keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Sicherheit zu haben.

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

Ältere Patienten

Bezüglich Sicherheit wurden insgesamt keine Unterschiede zwischen Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren und jüngeren Patienten festgestellt, die Atezolizumab als Monotherapie erhielten. In der Studie IMpower150 war ein Alter von ≥ 65 Jahren bei Patienten, die Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Carboplatin und Paclitaxel erhielten, mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von unerwünschten Ereignissen verbunden.

Die Daten für Patienten im Alter von ≥ 75 Jahren aus den Studien IMpower150 und IMpower133 sind zu begrenzt, um Rückschlüsse auf diese Population zuzulassen (siehe Abschnitt 5.1).

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: L01XC32

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

Die Beschreibung der Studien mit Tecentriq in der Anwendung 1.200 mg alle drei Wochen ist der Fachinformation von Tecentriq 1.200 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung zu entnehmen.

Dauer der Behandlung

Die Behandlung mit Atezolizumab war 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 Atezolizumab mithilfe von im Prüfplan vorgesehenen medizinischen Interventionen nicht erfolgreich behandelt und stabilisiert werden kann
- Nachweis eines klinischen Nutzens gemäß Bewertung durch den Prüfarzt

Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC, die für eine Behandlung mit Cisplatin als ungeeignet angesehen werden, und Patienten mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasiertem TNBC, wurden bis zur Krankheitsprogression mit Atezolizumab behandelt.

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 Gehirnmastasen, einer Verabreichung von attenuierten Lebendimpfstoffen innerhalb von 28 Tagen vor Studieneinschluss, einer Verabreichung von systemischen Immunsstimulanzien 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 ausgegogen. 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 Behandlungs-

beginn 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 Ansprechrates (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 %) basiert: 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 Abbildung 1 dargestellt.

IMvigor210 (GO29293): Einarmlige 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 Chemo-

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

Wirksamkeitsendpunkte	Atezolizumab (n = 467)	Chemotherapie (n = 464)
Primäre Wirksamkeitsendpunkte		
Gesamtüberleben (OS)*		
Anz. 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)	
12-Monats-Gesamtüberleben (%)**	39,2 %	32,4 %
Sekundäre und explorative Endpunkte		
Vom Prüfarzt bewertetes PFS (RECIST v1.1)		
Anz. 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
Anz. 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.

* Eine Analyse des Gesamtüberlebens in der Gesamtpopulation wurde basierend auf dem stratifizierten Log-Rank-Test durchgeführt und das Ergebnis nur zu deskriptiven Zwecken angegeben (p = 0,0378); gemäß prä-spezifizierter Analysehierarchie kann der p-Wert für die OS-Analyse in der All-comer-Population nicht als statistisch signifikant betrachtet werden.

† 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 Kaplan-Meier-Schätzung

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

therapie ungeeignet waren oder bei denen mindestens 12 Monate nach Behandlung mit einem platinhaltigen neoadjuvanten oder adjuvanten Chemotherapie-Regime 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.

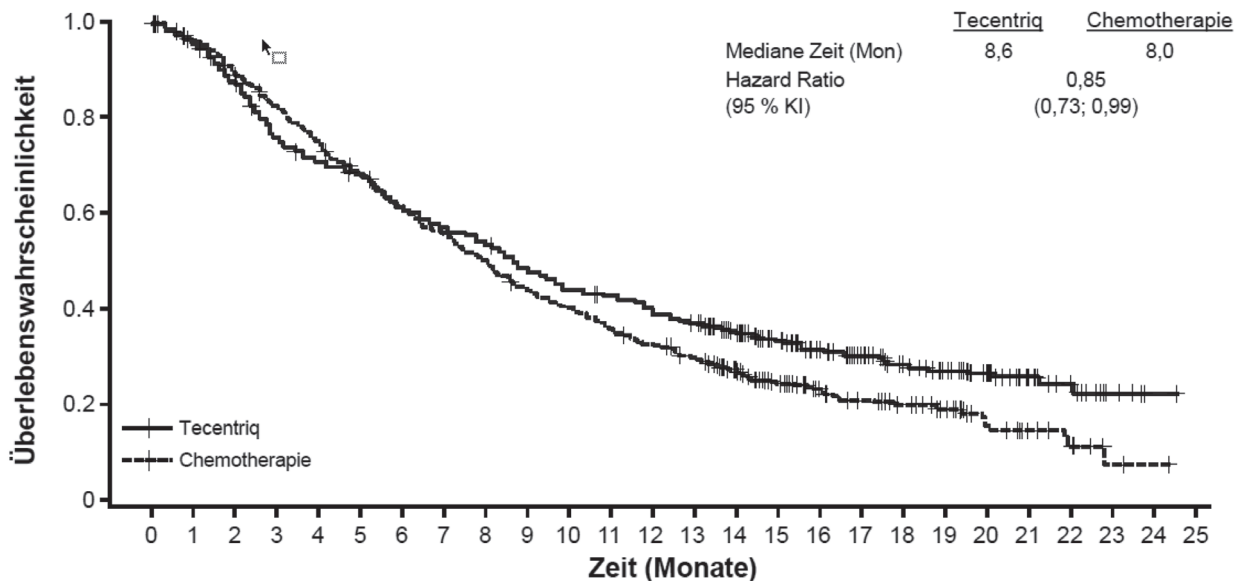
In Kohorte 1 wurden 119 Patienten mit 1.200 mg Atezolizumab als intravenöse Infusion alle 3 Wochen bis zur Krankheitsprogression behandelt. Das mediane Alter betrug 73 Jahre. Die meisten Patienten waren männlich (81 %) und der Großteil der Patienten war hellhäutig (91 %).

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,

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



Anzahl Patienten unter Risiko	Tecentriq	Chemotherapie
0	467	464
1	443	428
2	405	397
3	348	364
4	327	330
5	309	299
6	280	268
7	259	244
8	245	219
9	218	191
10	201	175
11	192	156
12	177	140
13	166	126
14	138	99
15	113	78
16	90	60
17	76	49
18	59	42
19	47	30
20	34	17
21	20	11
22	13	7
23	5	2
24	1	1
25	1	1



und die mediane Nachbeobachtungszeit des Überlebens betrug 8,5 Monate bei allen 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 Prüfärzt-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 Prüfärzt-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 Prüfärzt-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)

	PD-L1- Expression von	PD-L1- Expression von	Alle Patienten (all comers)
Wirksamkeitsendpunkt	\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 teilweiseem 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 Ansprechrte); OS = overall survival (Gesamtüberleben); PFS = progression-free survival (progressionsfreies Überleben); RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v1.1.

IMvigor130 (WO30070): Multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte Studie der Phase III mit Atezolizumab als Monotherapie und in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie an Patienten mit unbehandeltem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom

Basierend auf der Empfehlung eines unabhängigen Datenkontrollkomitees (iDMC) wurde, nach einem frühen Review der Überlebensdaten, der Einschluss von Patienten, deren Tumoren eine niedrige PD-L1-Expression aufweisen (weniger als 5 % der Immunzellen mit immunhistochemisch positiver Färbung für PD-L1), in den Atezolizumab-Monotherapie-Behandlungsarm gestoppt, nachdem in dieser Subgruppe ein verringertes Gesamtüberleben beobachtet wurde. Das iDMC empfahl keine Änderung der Behandlung bei Patienten, die bereits dem Monotherapie-Arm durch Randomisierung zugeteilt worden waren und eine Behandlung erhielten. Es wurden keine weiteren Änderungen empfohlen.

Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom

Zweitlinienbehandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms

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 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 36 Wochen alle 6 Wochen und anschließend alle 9 Wochen durchgeführt. Tumorproben wurden prospektiv auf PD-L1-Expression auf den Tumorzellen (TC) und tumorfiltrierenden 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 Prüfärztes 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 ausge-

wogen. 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-plattenepithelialer 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 Zusammenfassung 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 Gehirnmastasen 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) 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.

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 Ansprechrate); 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-Regime und der Histologie

** Basierend auf dem stratifizierten Log-Rank-Test

*** Basierend auf Kaplan-Meier-Schätzung

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 Wirksamkeitsendpunkt 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.

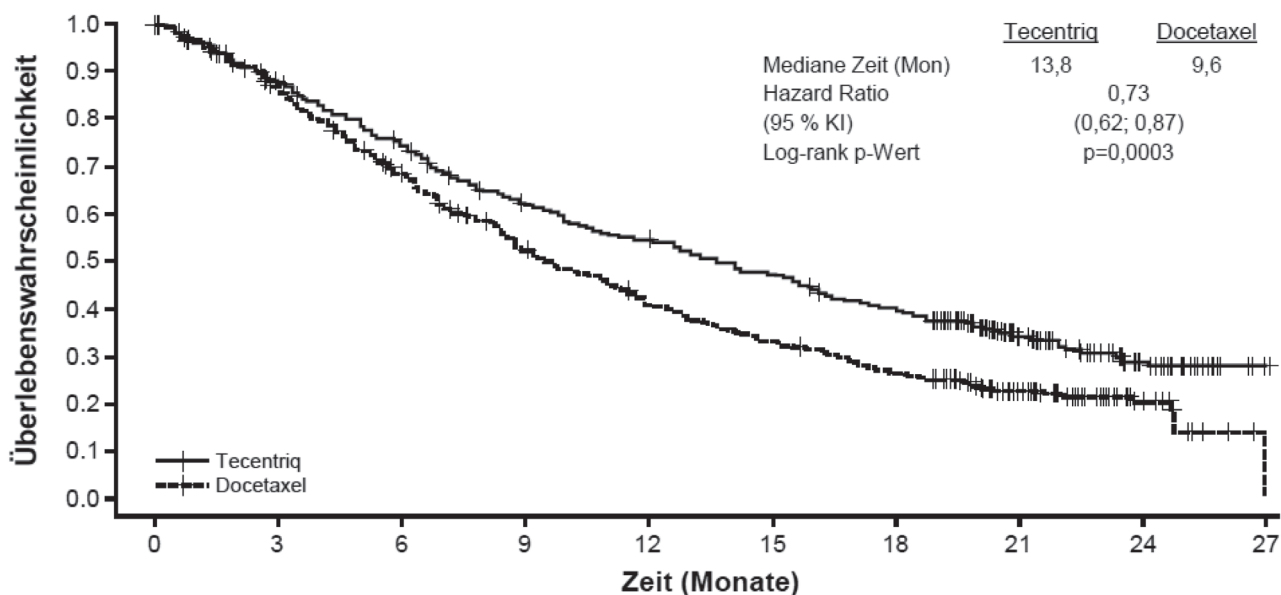
Triple-negatives Mammakarzinom

Impassion130 (WO29522): Randomisierte Studie der Phase III bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem TNBC ohne vorherige Behandlung der metastasierten Erkrankung

Eine doppelblinde, zweiarmige, multizentrische, internationale, randomisierte, placebokontrollierte Studie der Phase III, Impassion130, wurde durchgeführt, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel bei Patienten mit nicht resezierbarem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem TNBC, die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung erhalten hatten, zu beurteilen. Die Patienten mussten für eine Taxan-Monotherapie geeignet sein (d. h. keine schnelle klinische Progression, keine lebensbedrohlichen viszeralen Metastasen, keine Notwendigkeit für eine schnelle Symptom- und/oder Krankheitskontrolle). Sie waren ausgeschlossen, wenn sie innerhalb der letzten 12 Monate mit einer vorherigen Chemotherapie im neoadjuvanten oder adjuvanten Setting behandelt worden waren, eine Autoimmunerkrankung in der Vorgeschichte hatten, innerhalb der letzten 4 Wochen vor der Randomisierung mit einem attenuierten Lebendimpfstoff geimpft worden waren, innerhalb der letzten 4 Wochen vor der Randomisierung systemische Immunstimulanzien oder innerhalb der letzten 2 Wochen vor der Randomisierung systemische Immunsuppressiva erhal-



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

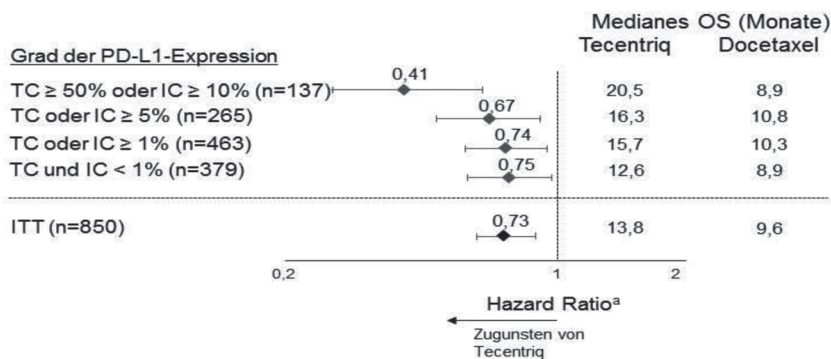


Anzahl Patienten unter Risiko

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	

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)



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

ten hatten, oder unbehandelte, symptomatische oder kortikoidabhängige Hirnmetastasen hatten. Tumor-Bewertungen wurden während der ersten 12 Monate nach Zyklus 1, an Tag 1 alle 8 Wochen durchgeführt (± 1 Woche) und danach alle 12 Wochen (± 1 Woche).

Insgesamt wurden 902 Patienten in die Studie eingeschlossen und stratifiziert nach Vorhandensein von Lebermetastasen, vorheriger Taxanbehandlung und nach PD-L1-Expressionsstatus auf tumorinfiltrierenden Immunzellen (IC) (PD-L1 gefärbte tumorinfiltrierende Immunzellen [IC] < 1% der Tumorfläche vs. ≥ 1% der Tumorfläche), bewertet mit dem VENTANA PD-L1 (SP142) Test.

Die Patienten wurden entweder einer Behandlung mit Atezolizumab 840 mg oder Placebo, als intravenöse Infusionen an den

Tagen 1 und 15 eines jeden 28-tägigen Behandlungszyklus, und nab-Paclitaxel (100 mg/m²), als intravenöse Infusion an den Tagen 1, 8 und 15 jedes 28-tägigen Behandlungszyklus, randomisiert zugeteilt. Die Patienten wurden bis zur radiologischen Krankheitsprogression nach RECIST v1.1 oder dem Auftreten inakzeptabler Toxizitäten behandelt. Die Behandlung mit Atezolizumab konnte weitergeführt werden, wenn nab-Paclitaxel wegen Auftreten inakzeptabler Toxizitäten abgebrochen wurde. Die mediane Anzahl an Behandlungszyklen in jedem Behandlungsarm war für Atezolizumab 7 und für nab-Paclitaxel 6.

Die demographischen Charakteristika der Studienpopulation und deren Krankheitscharakteristika zu Behandlungsbeginn waren zwischen den Behandlungsarmen ausgeglichen. Die meisten Patienten waren Frauen (99,6%), 67,5% waren kaukasischen und

17,8% asiatischen Ursprungs. Das mediane Alter betrug 55 Jahre (Bereich: 20–86). Der ECOG-Performance-Status zu Behandlungsbeginn betrug 0 (58,4%) oder 1 (41,3%). Zu Behandlungsbeginn hatten insgesamt 41% der eingeschlossenen Patienten eine PD-L1-Expression ≥ 1%, 27% hatten Lebermetastasen und 7% asymptotische Hirnmetastasen. Etwa die Hälfte der Patienten erhielten Taxane (51%) oder Anthrazykline (54%) als (neo-)adjuvante Behandlung. Patientendemographien und die Tumorerkrankung von Patienten mit PD-L1-Expression ≥ 1% bei Behandlungsbeginn waren insgesamt für die breitere Studienpopulation repräsentativ.

Die ko-primären Wirksamkeitsendpunkte schlossen Prüfarzt-bewertetes progressionsfreies Überleben (PFS) nach RECIST v1.1 und Gesamtüberleben (OS), jeweils sowohl in der ITT-Population als auch bei Patienten mit PD-L1-Expression ≥ 1%, ein. Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte schlossen die objektive Ansprechrate (ORR) und die Ansprechdauer (DOR) nach RECIST v1.1 ein.

Die Ergebnisse zum PFS, zur ORR und zur DOR aus der Studie IMPassion130 für Patienten mit PD-L1-Expression ≥ 1% zum Zeitpunkt der finalen Analyse zum PFS und nach einer medianen Nachbeobachtung von 13 Monaten sind in Tabelle 6 und entsprechender Kaplan-Meier-Kurve des PFS in Abbildung 4 zusammengefasst. Patienten mit PD-L1-Expression < 1% zeigten keine Verbesserung im PFS, wenn Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel angewendet wurde (HR = 0,94; 95% KI 0,78; 1,13).

Eine aktualisierte OS-Analyse wurde nach einer medianen Nachbeobachtung von 18 Monaten durchgeführt. Ergebnisse zum

OS sind in Tabelle 6 und entsprechender Kaplan-Meier-Kurve in Abbildung 5 dargestellt. Patienten mit PD-L1-Expression < 1 % zeigten keine Verbesserung im OS, wenn Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel angewendet wurde (HR = 0,97; 95 % KI 0,78; 1,20). Zum Zeitpunkt der aktualisierten Analyse zum OS wurde eine explorative Analyse zum PFS durchgeführt, die in Tabelle 6 dargestellt ist.

Exploratorische Subgruppenanalysen wurden bei Patienten mit PD-L1-Expression ≥ 1 % durchgeführt, wobei eine vorherige (neo-)adjuvante Behandlung, BRCA1/2-Mutationen und asymptomatische Hirnmetastasen zu Studienbeginn untersucht wurden.

Bei Patienten, die eine vorherige (neo-)adjuvante Behandlung erhalten hatten (n = 242), betrug die Hazard Ratio für PFS 0,79 und für OS 0,82, wohingegen bei Patienten, die keine vorherige (neo-)adjuvante Behandlung erhalten hatten (n = 127), die Hazard Ratio für PFS 0,44 und für OS 0,53 betrug.

In der Studie IMpassion130 trugen von 614 getesteten Patienten 89 (15 %) eine pathogene BRCA1/2-Mutation. In der PD-L1-positiven und BRCA1/2-mutierten Subgruppe erhielten 19 Patienten Atezolizumab und nab-Paclitaxel bzw. 26 Patienten Placebo und nab-Paclitaxel. Basierend auf einer exploratorischen Analyse und unter Anerkennung der geringen Anzahl an Patienten scheint das Vorhandensein von BRCA1/2-Mutationen keinen Einfluss auf den klinischen Nutzen von Atezolizumab und nab-Paclitaxel in Bezug auf das PFS zu haben.

Bei Patienten mit asymptomatischen Hirnmetastasen zu Studienbeginn konnte die Wirksamkeit nicht nachgewiesen werden. Die Anzahl an Patienten war jedoch begrenzt. Das mediane PFS betrug 2,2 Monate im Behandlungsarm Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel (n = 15) verglichen mit 5,6 Monate im Behandlungsarm Placebo in Kombination mit nab-Paclitaxel (n = 11) (HR 1,40; 95 % KI 0,57, 3,44).

Die Dauer bis zu einer Verschlechterung des Patienten-berichteten allgemeinen Gesundheitszustandes/der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (health-related quality of life, HRQoL), was einem Abfall ≥ 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert entspricht, gemessen anhand des EORTC QLQ-C30, war in beiden Behandlungsarmen ähnlich. Das deutet darauf hin, dass die HRQoL über eine vergleichbare Dauer während der Behandlung bei allen Patienten aufrecht erhalten wurde.

Wirksamkeit bei älteren Patienten

Bezüglich Sicherheit wurden insgesamt keine Unterschiede zwischen Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren und jüngeren Patienten festgestellt, die Atezolizumab als Monotherapie erhielten. Die Daten für Patienten im Alter von ≥ 75 Jahren sind zu begrenzt, um Rückschlüsse auf diese Population zuzulassen.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Atezolizumab eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Alters-

Tabelle 6: Zusammenfassung der Wirksamkeit bei Patienten mit PD-L1-Expression ≥ 1 % (IMpassion130)

Wirksamkeitsendpunkte	Atezolizumab + nab-Paclitaxel	Placebo + nab-Paclitaxel
Primäre Wirksamkeitsendpunkte		
Primäranalyse³		
Anzahl der Ereignisse (%)	138 (74,6 %)	157 (85,3 %)
Mediane Dauer des PFS (Monate)	7,5	5,0
95 % KI	(6,7; 9,2)	(3,8; 5,6)
Stratifizierte Hazard Ratio [†] (95 % KI)	0,62 (0,49; 0,78)	
p-Wert ¹	< 0,0001	
12-Monats-PFS (%)	29,1	16,4
Prüfart-bewertetes PFS (RECIST v1.1) – aktualisierte explorative Analyse⁴		
Anzahl der Ereignisse (%)	149 (80,5 %)	163 (88,6 %)
Mediane Dauer des PFS (Monate)	7,5	5,3
95 % KI	(6,7; 9,2)	(3,8; 5,6)
Stratifizierte Hazard Ratio [†] (95 % KI)	0,63 (0,50–0,80)	
p-Wert ¹	< 0,0001	
12-Monats-PFS (%)	30,3	17,3
OS^{1, 2, 4}		
Anzahl der Todesfälle (%)	94 (50,8 %)	110 (59,8 %)
Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate)	25,0	18,0
95 % KI	(19,55; 30,65)	(13,63; 20,07)
Stratifizierte Hazard Ratio [†] (95 % KI)	0,71 (0,54; 0,93)	
Sekundäre und explorative Endpunkte		
Prüfart-bewertetes ORR (RECIST 1.1)³		
Anzahl mit Ansprechen (%)	109 (58,9 %)	78 (42,6 %)
95 % KI	(51,5; 66,1)	(35,4; 50,1)
Anz. mit vollständigem Ansprechen (%)	19 (10,3 %)	2 (1,1 %)
Anz. mit teilweisem Ansprechen (%)	90 (48,6 %)	76 (41,5 %)
Anz. mit stabiler Erkrankung	38 (20,5 %)	49 (26,8 %)
Prüfart-bewertetes DOR³		
Median in Monaten	8,5	5,5
95 % KI	(7,3; 9,7)	(3,7; 7,1)

¹ basierend auf dem stratifizierten Log-Rank-Test.
² Der Vergleich des OS zwischen den Behandlungsarmen bei Patienten mit PD-L1-Expression ≥ 1 % wurde gemäß der prä-spezifizierten Analysenhierarchie nicht formal getestet.
³ Gemäß finaler Analyse zum PFS, zur ORR, zur DOR und erster Interimsanalyse zum OS zum klinischen Cut-off 17. April 2018
⁴ Gemäß zweiter Interimsanalyse zum OS und explorativer Analyse zum PFS zum klinischen Cut-off 02. Januar 2019
[†] Stratifiziert nach Vorhandensein von Lebermetastasen und vorheriger Behandlung mit Taxanen.
PFS = progression-free survival (progressionsfreies Überleben); RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v1.1.; KI = Konfidenzintervall; ORR = objective response rate (objektive Ansprechrate); DOR = duration of response (Dauer des Ansprechens); OS = overall survival (Gesamtüberleben), NE = not estimable (nicht schätzbar)

klassen 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. Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Atezolizu-

umab 840 mg verabreicht alle 2 Wochen sind vergleichbar mit Atezolizumab 1.200 mg verabreicht alle 3 Wochen. Eine populationspharmakokinetische Analyse legt nahe, dass der Steady State nach multiplen Dosen nach 6 bis 9 Wochen erreicht wird. Das maximale systemische Akkumulationsverhältnis über alle Dosierungsschemata beträgt 3,3.

Resorption

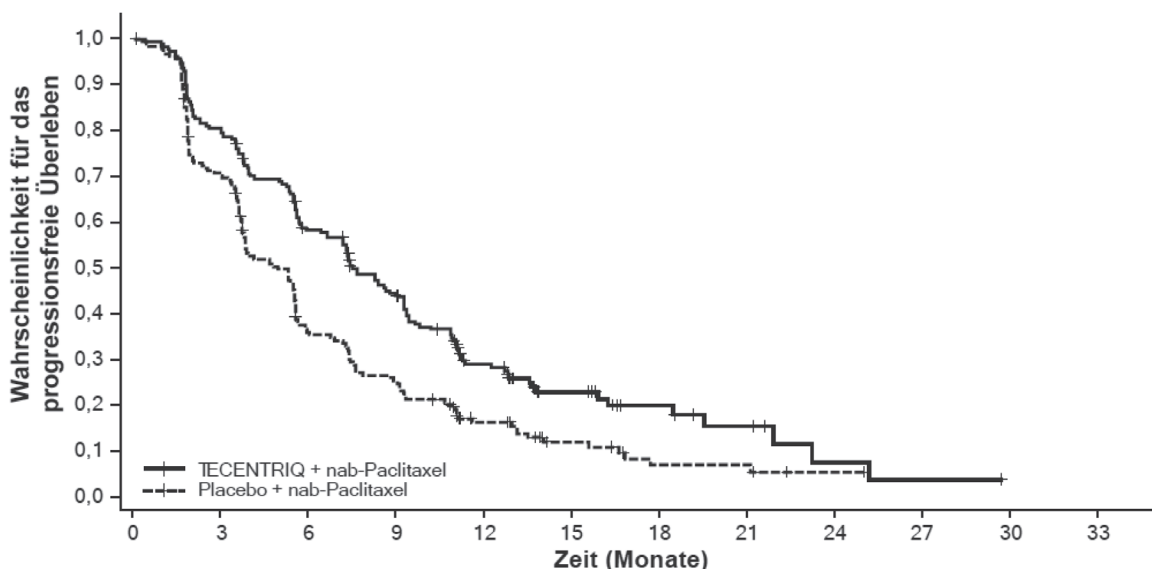
Atezolizumab wird als intravenöse Infusion verabreicht. Es wurden keine Studien mit anderen Arten der Anwendung durchgeführt.

Verteilung

Eine populationspharmakokinetische Analyse zeigte, dass bei einem typischen Patien-

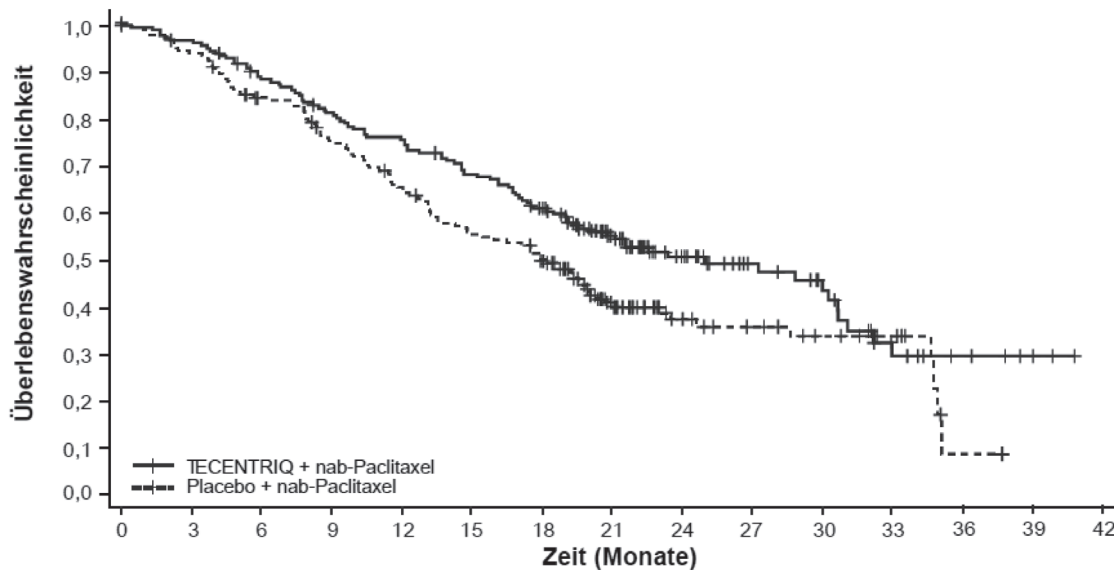


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve des progressionsfreien Überlebens bei Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 1\%$ (IMpassion130)



Anzahl Patienten unter Risiko		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
Tecentriq + nab-Paclitaxel	185	146	104	75	38	19	10	6	2	1	NE	NE	NE
Placebo + nab-Paclitaxel	184	127	62	44	22	11	5	5	1	NE	NE	NE	NE

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens bei Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 1\%$ (IMpassion130)



Anzahl Patienten unter Risiko		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42
Tecentriq + nab-Paclitaxel	185	177	160	145	135	121	106	69	43	28	21	10	6	3	NE	NE
Placebo + nab-Paclitaxel	184	170	147	129	111	93	81	47	26	20	15	10	1	NE	NE	NE

ten 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 ADA-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 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 der 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. Tierexperi-

mentelle 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 mit einschließen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Studien zur Kompatibilität vorliegen, darf das Arzneimittel, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

3 Jahre

Verdünnte Lösung

Die chemische und physikalische Anbruchstabilität ist ab dem Zeitpunkt der Zubereitung für bis zu 24 Stunden bei \leq 30 °C und für bis zu 30 Tage bei 2 °C bis 8 °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 und sollten normalerweise 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C oder 8 Stunden bei Raumtemperatur (\leq 25 °C) nicht überschreiten, es sei denn, die Verdünnung wurde unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen durchgeführt.

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 und einem Aluminiumsiegel mit einem grauen Flip-off-Deckel aus Plastik mit 14 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Packung mit 1 Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Tecentriq enthält keine antimikrobiellen Konservierungsstoffe oder bakteriostatisch wirkende Substanzen und muss unter aseptischen Bedingungen von medizinischem Fachpersonal zubereitet werden, um die Sterilität der zubereiteten Lösung sicherzustellen.

Aseptische Zubereitung, Handhabung und Aufbewahrung

Eine aseptische Handhabung ist bei der Zubereitung der Infusion sicherzustellen. Die Zubereitung ist:

- unter aseptischen Bedingungen durch geschultes Personal, gemäß den Regeln der guten Herstellungspraxis, insbesondere in Bezug auf die aseptische Zubereitung von Parenteralia, durchzuführen.
- unter einem Laminar-Flow-Abzug oder an einer biologischen Sicherheitswerkbank, unter Einhaltung der Standard-Vorsichtsmaßnahmen für die sichere Handhabung intravenöser Substanzen, herzustellen.
- nach erfolgter Zubereitung der Lösung zur intravenösen Infusion angemessen zu lagern, um die Aufrechterhaltung der aseptischen Bedingungen sicherzustellen.

Nicht schütteln.

Hinweise zur Verdünnung

Für die empfohlene Dosis von 840 mg: 14 ml Konzentrat von Tecentriq aus der Durchstechflasche entnehmen und in einem 250-ml-Polyvinylchlorid(PVC)-, Polyolefin(PO)-, Polyethylen(PE)- oder Polypropylen(PP)-Infusionsbeutel mit 9 mg/ml (0,9%iger) Natriumchlorid-Infusionslösung verdünnen. Nach der Verdünnung sollte 1 ml der Lösung ca. 3,2 mg Tecentriq (840 mg/264 ml) enthalten.

Für die empfohlene Dosis von 1.680 mg: 28 ml Konzentrat von Tecentriq aus zwei Tecentriq 840 mg Durchstechflaschen entnehmen und in einem 250-ml-Polyvinylchlorid(PVC)-, Polyolefin(PO)-, Polyethylen(PE)- oder Polypropylen(PP)-Infusionsbeutel mit 9 mg/ml (0,9%iger) Natriumchlorid-Infusionslösung verdünnen. Nach der Verdünnung sollte 1 ml der Lösung ca. 6 mg Tecentriq (1.680 mg/278 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 zwischen Oberflächen aus Polyvinylchlorid (PVC), Polyolefin (PO), Polyethylen (PE) oder Polypropylen (PP) 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.

Andere Arzneimittel nicht über denselben Infusionskatheter verabreichen.

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 GmbH
Emil-Barell-Straße 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/17/1220/002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
21. September 2017

10. STAND DER INFORMATION

September 2019

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. PACKUNGSGRÖSSEN IN DEUTSCHLAND

1 Durchstechflasche N 1

13. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Straße 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