Tecentriq® 840 mg/1 200 mg

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tecentriq® 840 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Tecentriq® 1 200 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Tecentriq 840 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

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

Tecentriq 1 200 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Eine Durchstechflasche mit 20 ml Konzentrat enthält 1 200 mg Atezolizumab*.

Nach Verdünnung (siehe Abschnitt 6.6) sollte die finale Konzentration der verdünnten Lösung zwischen 3,2 und 16,8 mg/ml liegen.

* Atezolizumab ist ein im Fc-Teil modifizierter, humanisierter monoklonaler Immunglobulin(Ig) G1-anti-PD-L1(programmed death ligand 1)-Antikörper, der in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters mittels rekombinanter Desoxyribonukleinsäure(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

Urothelkarzinom (*urothelial carcinoma*, UC)

Tecentriq als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten UC
- nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie oder
- die für eine Behandlung mit Cisplatin als ungeeignet angesehen werden, und deren Tumoren eine PD-L1-Expression ≥ 5 % aufweisen (siehe Abschnitt 5.1).

Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (*non-small cell lung cancer,* NSCLC) im Frühstadium

Tecentriq als Monotherapie wird angewendet zur adjuvanten Behandlung des NSCLC nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie bei erwachsenen Patienten mit hohem Risiko für ein Rezidiv und deren Tumoren eine PD-L1-Expression auf ≥ 50 % der Tumorzellen (*tumour cells*, TC) aufweisen und kein EGFR(*epidermal growth factor receptor*, epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor)-mutiertes oder ALK(anaplastische-Lymphomkinase)-positives NSCLC haben (siehe Abschnitt 5.1 zu den Auswahlkriterien).

Metastasiertes NSCLC

Tecentriq wird angewendet in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie. Bei Patienten mit EGFR-mutiertem oder ALK-positivem NSCLC ist Tecentriq in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin nur nach Versagen der entsprechenden zielgerichteten Therapien anzuwenden (siehe Abschnitt 5.1).

Tecentriq wird angewendet in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie bei erwachsenen Patienten, die kein EGFR-mutiertes oder ALK-positives NSCLC haben (siehe Abschnitt 5.1).

Tecentriq als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC, deren Tumoren eine PD-L1-Expression ≥ 50 % der TC oder ≥ 10 % bei tumorinfiltrierenden Immunzellen (*immune cells,* IC) aufweisen und die kein EGFR-mutiertes oder ALK-positives NSCLC haben (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-mutiertem oder ALK-positivem NSCLC sollten vor der Therapie mit Tecentriq zudem auch bereits entsprechende zielgerichtete Therapien erhalten haben (siehe Abschnitt 5.1).

Kleinzelliges Lungenkarzinom (*small cell lung cancer,* SCLC)

Tecentriq wird angewendet in Kombination mit Carboplatin und Etoposid bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des SCLC im fortgeschrittenen Stadium (*extensive-stage small cell lung cancer*, ES-SCLC) (siehe Abschnitt 5.1).

Triple-negatives Mammakarzinom (*triple-negative breast cancer*, TNBC)

Tecentriq wird angewendet in Kombination mit nab-Paclitaxel bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des nicht resezierbaren lokal fortgeschrittenen oder metastasierten TNBC, deren Tumoren eine PD-L1-Expression ≥ 1 % aufweisen und die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben.

Hepatozelluläres Karzinom (*hepatocellular carcinoma*, HCC)

Tecentriq wird angewendet in Kombination mit Bevacizumab bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren HCC, die keine vorherige systemische Behandlung erhalten haben (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

PD-L1-Testung bei Patienten mit UC oder TNBC oder NSCLC

Tecentriq als Monotherapie

Patienten mit Erstlinien-UC, NSCLC im Frühstadium oder metastasiertem Erstlinien-NSCLC sind für eine Behandlung anhand der Tumor-PD-L1-Expression auszuwählen, die mittels eines validierten Tests bestätigt wurde (siehe Abschnitt 5.1).

Tecentriq als Kombinationstherapie

Patienten mit nicht vorbehandeltem TNBC sind für eine Behandlung anhand der Tumor-PD-L1-Expression auszuwählen, die mittels eines validierten Tests bestätigt wurde (siehe Abschnitt 5.1).

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Tecentriq beträgt entweder 840 mg, einmal alle zwei Wochen intravenös verabreicht, oder 1 200 mg, einmal alle drei Wochen intravenös verabreicht, **oder** 1 680 mg, einmal alle vier Wochen intravenös verabreicht, wie in Tabelle 1 dargestellt.

Wird Tecentriq als Kombinationstherapie verabreicht, beachten Sie für die Arzneimittel der Kombinationstherapie bitte die jeweiligen Fachinformationen (siehe auch Abschnitt 5.1).

Siehe Tabelle 1

Tabelle 1: Empfohlene Dosierung für Tecentriq, intravenös verabreicht

Indikation	Empfohlene Dosierung und Schema	Dauer der Behandlung
Tecentriq Monotherapie		
Erstlinien-UC	• 840 mg alle zwei Wochen oder • 1 200 mg alle drei Wochen oder • 1 680 mg alle vier Wochen	Bis eine Krankheitsprogression oder eine nicht kontrollierbare Toxizität auftritt.
Metastasiertes Erstlinien-NSCLC		
NSCLC im Frühstadium	• 840 mg alle zwei Wochen oder • 1 200 mg alle drei Wochen oder • 1 680 mg alle vier Wochen	Für die Dauer von 1 Jahr, außer es kommt zu einem Rezidiv oder zum Auftreten inakzeptabler Toxizität. Eine Behandlungsdauer von über einem Jahr wurde nicht untersucht.

Fortsetzung Tabelle 1 auf Seite 2

Fortsetzung Tabelle 1

Indikation	Empfohlene Dosierung und Schema	Dauer der Behandlung
Tecentriq Monotherapie		
Zweitlinien-UC Zweitlinien-NSCLC	• 840 mg alle zwei Wochen oder • 1 200 mg alle drei Wochen oder • 1 680 mg alle vier Wochen	Bis zum Verlust des klinischen Nutzens oder bis eine nicht kontrollierbare Toxizität auftritt.
Tecentriq Kombinationstherapie		
Erstlinien-nicht-Plattenepithel-NSCLC mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin	Induktions- und Erhaltungsphasen: • 840 mg alle zwei Wochen oder • 1 200 mg alle drei Wochen oder • 1 680 mg alle vier Wochen Wenn am selben Tag verabreicht, dann ist Tecentriq zuerst zu verabreichen. Induktionsphase für Kombinationspartner (vier oder sechs Zyklen): Bevacizumab, Paclitaxel und danach Carboplatin werden alle drei Wochen verabreicht. Erhaltungsphase (ohne Chemotherapie): Bevacizumab alle drei Wochen.	Bis eine Krankheitsprogression oder eine nicht kontrollierbare Toxizität auftritt. Atypisches Ansprechen (d. h. eine initiale Krankheitsprogression gefolgt von einer Tumorregression) wurde unter fortgeführter Behandlung mit Tecentriq nach Krankheitsprogression beobachtet. Eine Weiterbehandlung über eine Krankheitsprogression hinaus kann nach Ermessen des Arztes in Erwägung gezogen werden.
Erstlinien-nicht-Plattenepithel-NSCLC mit nab-Paclitaxel und Carboplatin	Induktions- und Erhaltungsphasen: • 840 mg alle zwei Wochen oder • 1 200 mg alle drei Wochen oder • 1 680 mg alle vier Wochen Wenn am selben Tag verabreicht, dann ist Tecentriq zuerst zu verabreichen. Induktionsphase für Kombinationspartner (vier oder sechs Zyklen): Nab-Paclitaxel und Carboplatin werden an Tag 1 verabreicht; zusätzlich wird nab-Paclitaxel an Tag 8 und 15 jedes 3-wöchigen Zyklus verabreicht.	Bis eine Krankheitsprogression oder eine nicht kontrollierbare Toxizität auftritt. Atypisches Ansprechen (d. h. eine initiale Krankheitsprogression gefolgt von einer Tumorregression) wurde unter fortgeführter Behandlung mit Tecentriq nach Krankheitsprogression beobachtet. Eine Weiterbehandlung über eine Krankheitsprogression hinaus kann nach Ermessen des Arztes in Erwägung gezogen werden.
Erstlinien-ES-SCLC mit Carboplatin und Etoposid	Induktions- und Erhaltungsphasen: • 840 mg alle zwei Wochen oder • 1 200 mg alle drei Wochen oder • 1 680 mg alle vier Wochen Wenn am selben Tag verabreicht, dann ist Tecentriq zuerst zu verabreichen. Induktionsphase für Kombinationspartner (vier Zyklen): Carboplatin und danach Etoposid werden an Tag 1 verabreicht; zusätzlich wird Etoposid an Tag 2 und 3 jedes 3-wöchigen Zyklus verabreicht.	Bis eine Krankheitsprogression oder eine nicht kontrollierbare Toxizität auftritt. Atypisches Ansprechen (d. h. eine initiale Krankheitsprogression gefolgt von einer Tumorregression) wurde unter fortgeführter Behandlung mit Tecentriq nach Krankheitsprogression beobachtet. Eine Weiterbehandlung über eine Krankheitsprogression hinaus kann nach Ermessen des Arztes in Erwägung gezogen werden.
Erstlinien-nicht resezierbares lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes TNBC mit nab-Paclitaxel	• 840 mg alle zwei Wochen oder • 1 200 mg alle drei Wochen oder • 1 680 mg alle vier Wochen Wenn am selben Tag wie nab-Paclitaxel verabreicht, dann ist Tecentriq zuerst zu verabreichen. Nab-Paclitaxel wird in einer Dosierung von 100 mg/m^2 an Tag 1, 8 und 15 jedes 28-Tage-Zyklus verabreicht.	Bis eine Krankheitsprogression oder eine nicht kontrollierbare Toxizität auftritt.
Fortgeschrittenes oder nicht resezierbares HCC mit Bevacizumab	• 840 mg alle zwei Wochen oder • 1 200 mg alle drei Wochen oder • 1 680 mg alle vier Wochen Wenn am selben Tag wie Bevacizumab verabreicht, dann ist Tecentriq zuerst zu verabreichen. Bevacizumab wird in einer Dosierung von 15 mg/kg Körpergewicht (KG) alle 3 Wochen verabreicht.	Bis zum Verlust des klinischen Nutzens oder bis eine nicht kontrollierbare Toxizität auftritt.

Verspätete oder versäumte Dosen

Wenn eine geplante Dosis von Tecentriq versäumt wurde, ist diese so schnell wie möglich nachzuholen. 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 2

Spezielle Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tecentriq bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen.
Zurzeit vorliegende Daten sind in den Abschnitten 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben, eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

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).

Patienten asiatischer Herkunft

Aufgrund von erhöhten hämatologischen Toxizitäten, die in der Studie IMpower150

Tabelle 2: 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 bei Patienten ohne HCC	Grad 2: (ALT oder AST > 3 bis 5 × obere Normalgrenze [upper limit of normal,ULN] *oder* Bilirubinwert im Blut > 1,5 bis 3 × 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 × ULN *oder* Bilirubinwert im Blut > 3 × ULN)	Behandlung mit Tecentriq dauerhaft absetzen
Hepatitis bei Patienten mit HCC	Wenn AST/ALT bei Behandlungsbeginn im Normbereich und Anstieg auf > 3 × bis ≤ 10 × ULN *oder* Wenn AST/ALT bei Behandlungsbeginn > 1 × bis ≤ 3 × ULN und Anstieg auf > 5 × bis ≤ 10 × ULN *oder* Wenn AST/ALT bei Behandlungsbeginn > 3 × bis ≤ 5 × ULN und Anstieg auf > 8 × bis ≤ 10 × 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
	Wenn AST-/ALT-Anstieg auf > 10 × ULN oder Gesamtbilirubin Anstieg auf > 3 × ULN	Behandlung mit Tecentriq dauerhaft absetzen
Kolitis	Grad 2 oder 3 Diarrhoe (Anstieg um ≥ 4 Stuhlgänge/Tag gegenüber Behandlungsbeginn) *oder* 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 (Nüchternglucose 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

Fortsetzung Tabelle 2 auf Seite 4

Fortsetzung Tabelle 2

Immunvermittelte Nebenwirkung	Schweregrad	Anpassung der Behandlung
Hautausschlag/schwere kutane Nebenwirkungen	Grad 3 oder Verdacht auf Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) oder toxische epidermale Nekrolyse (TEN)[1]	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 4 oder bestätigtes Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) oder bestätigte toxische epidermale Nekrolyse (TEN)[1]	Behandlung mit Tecentriq dauerhaft absetzen
Myastheniesyndrom/ Myasthenia gravis, Guillain-Barré-Syndrom, Meningoenzephalitis und Gesichtsparese	Grad 1 oder 2 Gesichtsparese	Behandlung mit Tecentriq unterbrechen Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, wenn das Ereignis vollständig abgeklungen ist. Wenn das Ereignis während der Unterbrechung der Behandlung mit Tecentriq nicht vollständig abgeklungen ist, Behandlung mit Tecentriq dauerhaft absetzen
	Alle Grade Myastheniesyndrom/Myasthenia gravis, Guillain Barré Syndrom und Meningo-enzephalitis oder Grad 3 oder 4 Gesichtsparese	Behandlung mit Tecentriq dauerhaft absetzen
Myelitis	Grad 2, 3 oder 4	Behandlung mit Tecentriq dauerhaft absetzen
Pankreatitis	Grad 3 oder 4 Erhöhung der Serumamylase- oder Lipase-Spiegel (> 2 × ULN) oder Grad 2 oder 3 Pankreatitis	Behandlung mit Tecentriq unterbrechen Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, sobald sich die Serumamylase- und Lipase-Spiegel innerhalb von 12 Wochen wieder auf Grad 0 oder Grad 1 verbessert haben oder die Symptome der Pankreatitis abgeklungen sind, und die Kortikosteroid-Dosis auf ≤ 10 mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents verringert wurde
	Grad 4 oder jeglicher Grad rezidivierender Pankreatitis	Behandlung mit Tecentriq dauerhaft absetzen
Myokarditis	Grad 2 oder höher	Behandlung mit Tecentriq dauerhaft absetzen
Nephritis	Grad 2 (Kreatininspiegel > 1,5–3,0 × gegenüber Behandlungsbeginn oder > 1,5–3,0 × 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 × gegenüber Behandlungsbeginn oder > 3,0 × 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
Erkrankungen des Perikards	Grad 1 Perikarditis	Behandlung mit Tecentriq unterbrechen[2]
	Grad 2 oder höher	Behandlung mit Tecentriq dauerhaft absetzen
Hämophagozytische Lymphohistiozytose	Verdacht auf hämophagozytische Lymphohistiozytose[1]	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)
Sonstige Nebenwirkungen	**Schweregrad**	**Anpassung der Behandlung**
Infusionsbedingte Reaktionen	Grad 1 oder 2	Infusionsgeschwindigkeit verringern oder die Infusion unterbrechen. Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, sobald das Ereignis abgeklungen ist
	Grad 3 oder 4	Behandlung mit Tecentriq dauerhaft absetzen

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

[1] Unabhängig vom Schweregrad

[2] Eine gründliche kardiologische Untersuchung ist durchzuführen, um die Ätiologie zu bestimmen und um entsprechend zu behandeln.

bei asiatischen Patienten beobachtet wurden, wird empfohlen, mit einer Anfangsdosis von 175 mg/m² Paclitaxel alle drei Wochen zu beginnen.

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 oder mäßiger Leberfunktionsstörung keine Dosisanpassung erforderlich. Tecentriq wurde bisher nicht bei Patienten mit 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 Prüfungen zu NSCLC, TNBC, ES-SCLC, Zweitlinien-UC und HCC 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 die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig 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 Atezolizumab zu unterbrechen und Kortikosteroide sind zu verabreichen. Nach Besserung auf ≤ Grad 1 sind die Kortikosteroide über einen Zeitraum von ≥ 1 Monat auszuschleichen. Basierend auf limitierten Daten aus klinischen Prüfungen 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 Prüfungen mit Atezolizumab beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sind auf Anzeichen und Symptome einer Pneumonitis zu überwachen, und andere Ursachen als eine immunvermittelte Pneumonitis sind auszuschließen.

Die Behandlung mit Atezolizumab ist bei Pneumonitis von Grad 2 zu unterbrechen und eine Behandlung mit 1 – 2 mg/kg Körpergewicht (KG)/Tag Prednison oder eines Äquivalents ist einzuleiten. Wenn sich die Symptome auf ≤ 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 ≤ 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 Prüfungen 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.

Bei Patienten ohne HCC ist die Behandlung mit Atezolizumab zu unterbrechen, wenn Ereignisse von Grad 2 (ALT oder AST > 3 bis 5 x ULN oder Bilirubin im Blut > 1,5 bis 3 x ULN) länger als 5 bis 7 Tage anhalten, und eine Behandlung mit 1 – 2 mg/kg KG/Tag Prednison oder eines Äquivalents ist einzuleiten. Wenn sich das unerwünschte Ereignis auf ≤ 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 ≤ 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 × ULN oder Bilirubin im Blut > 3 × ULN).

Bei Patienten mit HCC ist die Behandlung mit Atezolizumab zu unterbrechen, wenn ALT oder AST von Normalwerten bei Behandlungsbeginn auf > 3 × bis ≤ 10 × ULN oder von > 1 × bis ≤ 3 × ULN bei Behandlungsbeginn auf > 5 × bis ≤ 10 × ULN oder von > 3 × bis ≤ 5 × ULN bei Behandlungsbeginn auf > 8 × bis ≤ 10 × ULN ansteigen, und länger als 5 bis 7 Tage anhalten. Eine Behandlung mit 1 – 2 mg/kg KG/Tag Prednison oder eines Äquivalents ist einzuleiten. Wenn sich das Ereignis auf ≤ 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 ≤ Grad 1 verbessert hat und die Kortikosteroid-Dosis auf ≤ 10 mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents verringert wurde. Die Behandlung mit Atezolizumab ist dauerhaft abzusetzen, wenn ALT oder AST auf > 10 × ULN oder das Gesamtbilirubin auf > 3 × ULN ansteigt.

Immunvermittelte Kolitis

Fälle von Diarrhoe oder Kolitis wurden in klinischen Prüfungen 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 – 2 mg/kg KG/Tag Prednison oder eines Äquivalents einzuleiten. Bei Grad 3 Diarrhoe oder Kolitis ist eine Behandlung mit intravenösen Kortikosteroiden (1 – 2 mg/kg KG/Tag Methylprednisolon oder eines Äquivalents) einzuleiten. Nach einer Besserung der Symptome sollte eine Behandlung mit 1 – 2 mg/kg KG/Tag Prednison oder eines Äquivalents eingeleitet werden. Wenn sich die Symptome auf ≤ 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 ≤ 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. Die potenzielle

Komplikation einer gastrointestinalen Perforation in Verbindung mit Kolitis sollte in Betracht gezogen werden.

Immunvermittelte Endokrinopathien

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

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

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

Bei symptomatischer Nebenniereninsuffizienz ist die Behandlung mit Atezolizumab zu unterbrechen und eine Behandlung mit intravenösen Kortikosteroiden (1 – 2 mg/kg KG/Tag Methylprednisolon oder eines Äquivalents) einzuleiten. Sobald sich die Symptome verbessern, ist die Behandlung mit 1 – 2 mg/kg KG/Tag Prednison oder eines Äquivalents fortzuführen. Wenn sich die Symptome auf ≤ 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 ≤ 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 – 2 mg/kg KG/Tag Methylprednisolon oder eines Äquivalents) einzuleiten. Bei Bedarf sollte eine Hormonsubstitutionstherapie eingeleitet werden. Sobald sich die Symptome verbessern, ist die Behandlung mit 1 – 2 mg/kg KG/Tag Prednison oder eines Äquivalents fortzuführen. Wenn sich die Symptome auf ≤ 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 ≤ 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 ≥ Grad 3 (Nüchternglucose > 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 Prüfungen 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 – 2 mg/kg KG/Tag Methylprednisolon oder eines Äquivalents) ist einzuleiten. Nach einer Verbesserung der Symptome sollte eine Behandlung mit 1 – 2 mg/kg KG/Tag Prednison oder eines Äquivalents eingeleitet werden.

Immunvermittelte Neuropathien

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

Myelitis wurde in klinischen Prüfungen mit Atezolizumab beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sind engmaschig auf Anzeichen und Symptome, die auf eine Myelitis hindeuten, zu überwachen.

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

Bei einer Gesichtsparese von Grad 1 oder 2 ist die Behandlung mit Atezolizumab zu unterbrechen und eine Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden (1 – 2 mg/kg KG/Tag Prednison oder Äquivalent) in Betracht zu ziehen. Die Behandlung kann erst dann wieder aufgenommen werden, wenn das Ereignis vollständig abgeklungen ist. Die Behandlung mit Atezolizumab ist bei einer Gesichtsparese von Grad 3 oder 4 oder bei jeder anderen Neuropathie, die während der Unterbrechung der Behandlung mit Atezolizumab nicht vollständig abklingt, dauerhaft abzusetzen.

Bei Myelitis von Grad 2, 3 oder 4 muss die Behandlung mit Atezolizumab dauerhaft abgesetzt werden.

Immunvermittelte Pankreatitis

Das Auftreten von Pankreatitis, einschließlich eines Anstiegs der Amylase- und Lipase-Spiegel im Serum, wurde in klinischen Prüfungen 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 ≥ Grad 3 erhöhten Amylase- oder Lipase-Spiegeln im Serum (> 2 × ULN) oder Grad 2 oder 3 Pankreatitis zu unterbrechen und eine Behandlung mit intravenösen Kortikosteroiden (1 – 2 mg/kg KG/Tag Methylprednisolon oder eines Äquivalents) ist einzuleiten. Sobald sich die Symptome verbessern, ist die Behandlung mit 1 – 2 mg/kg 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 ≤ 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

Fälle von Myokarditis, einschließlich tödlicher Fälle, wurden mit Atezolizumab beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sind auf Anzeichen und Symptome einer Myokarditis zu überwachen. Myokarditis kann ebenfalls eine klinische Manifestation einer Myositis sein und ist entsprechend zu behandeln.

Patienten mit kardialen oder kardiopulmonalen Symptomen sind auf eine mögliche Myokarditis zu untersuchen, damit bereits im frühen Stadium geeignete Maßnahmen eingeleitet werden können. Bei Verdacht auf Myokarditis ist die Behandlung mit Atezolizumab zu unterbrechen, eine sofortige Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden in einer Dosis von 1 – 2 mg/kg KG/Tag Prednison oder eines Äquivalents ist einzuleiten sowie eine umgehende kardiologische Untersuchung mit diagnostischer Abklärung gemäß den aktuellen klinischen Leitlinien. Sobald die Diagnose einer Myokarditis gestellt wurde, ist die Behandlung mit Atezolizumab bei Myokarditis von Grad ≥ 2 dauerhaft abzusetzen (siehe Abschnitt 4.2).

Immunvermittelte Nephritis

Das Auftreten von Nephritis wurde in klinischen Prüfungen 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 – 2 mg/kg KG/Tag Prednison oder eines Äquivalents einzuleiten. Die Behandlung mit Atezolizumab kann wieder aufgenommen werden, wenn sich das Ereignis innerhalb von 12 Wochen auf ≤ Grad 1 verbessert hat und die Kortikosteroid-Dosis auf ≤ 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 mit Atezolizumab beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sind auf Anzeichen und Symptome einer Myositis zu überwachen. Patienten mit Verdacht auf Myositis sind auf Anzeichen einer Myokarditis zu überwachen.

Wenn ein Patient Anzeichen und Symptome einer Myositis entwickelt, ist eine engmaschige Überwachung durchzuführen und der Patient unverzüglich zur Beurteilung und Behandlung an einen Spezialisten zu überweisen. Bei Myositis Grad 2 oder 3 ist die Behandlung mit Atezolizumab zu unterbrechen und eine Behandlung mit Kortikosteroiden (1 – 2 mg/kg KG/Tag Prednison oder eines Äquivalents) einzuleiten. Wenn sich die Symptome auf ≤ 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 ≤ Grad 1 verbessert hat und die Kortikosteroid-Dosis auf ≤ 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 ≤ 10 mg/Tag Prednison verringert werden konnte.

Immunvermittelte schwere kutane Nebenwirkungen

Bei mit Atezolizumab behandelten Patienten wurden immunvermittelte schwere kutane Nebenwirkungen (*severe cutaneous adverse reactions*, SCARs) einschließlich Fälle von Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN) berichtet. Die Patienten sind auf schwere Hautreaktionen zu überwachen und andere Ursachen sind auszuschließen. Bei Verdacht auf eine SCAR sind die Patienten zur weiteren Diagnose und Behandlung an einen Spezialisten zu überweisen.

Basierend auf dem Schweregrad der Nebenwirkung ist die Behandlung mit Atezolizumab bei Reaktionen der Haut von Grad 3 zu unterbrechen und eine Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden in einer Dosis von 1 – 2 mg/kg KG/Tag Prednison oder eines Äquivalents einzuleiten. Die Behandlung mit Atezolizumab kann wieder aufgenommen werden, sobald sich das Ereignis innerhalb von 12 Wochen auf ≤ Grad 1 verbessert hat und die Kortikosteroid-Dosis auf ≤ 10 mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents verringert wurde. Bei Reaktionen der Haut von Grad 4 ist die Behandlung mit Atezolizumab dauerhaft abzusetzen und Kortikosteroide sind anzuwenden.

Die Behandlung mit Atezolizumab ist bei Patienten mit Verdacht auf SJS oder TEN zu unterbrechen. Bei bestätigtem SJS oder TEN ist Atezolizumab dauerhaft abzusetzen. Vorsicht ist geboten, wenn die Anwendung von Atezolizumab bei einem Patienten in Erwägung gezogen wird, bei dem bereits während einer vorherigen Behandlung mit anderen immunstimulierenden Krebsmedikamenten eine schwere oder lebensbedrohliche kutane Nebenwirkung aufgetreten ist.

Immunvermittelte Erkrankungen des Perikards

Erkrankungen des Perikards, einschließlich Perikarditis, Perikarderguss und Herzbeuteltamponade, von denen einige zum Tod führten, wurden unter Atezolizumab beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sind auf klinische Anzeichen und Symptome von Erkrankungen des Perikards zu überwachen.

Bei Verdacht auf Perikarditis Grad 1 ist die Behandlung mit Atezolizumab zu unterbrechen und umgehend eine kardiologische Untersuchung mit diagnostischer Abklärung gemäß den aktuellen klinischen Leitlinien einzuleiten. Bei Verdacht auf eine Erkrankung des Perikards ≥ Grad 2 ist die Behandlung mit Atezolizumab zu unterbrechen, eine sofortige Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden in einer Dosierung von 1 bis 2 mg/kg KG/Tag Prednison oder eines Äquivalents einzuleiten sowie eine umgehende kardiologische Untersuchung mit diagnostischer Abklärung gemäß den aktuellen klinischen Leitlinien zu veranlassen. Sobald die Diagnose einer Erkrankung des Perikards gestellt ist, muss die Behandlung mit Atezolizumab bei einer Erkrankung des Perikards ≥ Grad 2 dauerhaft abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Hämophagozytische Lymphohistiozytose

Bei Patienten, die Atezolizumab erhielten, wurde über hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH), einschließlich Fälle mit tödlichem Ausgang, berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Eine HLH ist in Betracht zu ziehen, wenn das Erscheinungsbild des Zytokin-Freisetzungssyndroms atypisch ist oder länger andauert. Die Patienten sind auf klinische Anzeichen und Symptome einer HLH zu überwachen. Bei Verdacht auf HLH muss Atezolizumab dauerhaft abgesetzt werden und die Patienten sind zur weiteren Diagnose und Behandlung an einen Spezialisten zu überweisen.

Andere immunvermittelte Nebenwirkungen

Angesichts des Wirkmechanismus von Atezolizumab können andere immunvermittelte Nebenwirkungen auftreten, einschließlich nicht-infektiöser Zystitis.

Alle vermuteten immunvermittelten Nebenwirkungen sollen bewertet werden, um andere Ursachen auszuschließen. Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome immunvermittelter Nebenwirkungen überwacht und je nach Schweregrad der Nebenwirkung mit Behandlungsmodifikationen und Kortikosteroiden, wie klinisch indiziert, behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2 und Abschnitt 4.8).

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 NSCLC 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 kombiniert mit nab-Paclitaxel Neutropenien und periphere Neuropathien auftreten, so können diese durch Unterbrechung der Behandlung mit nab-Paclitaxel reversibel sein. Ärzte müssen die Fachinformation von nab-Paclitaxel bezüglich spezifischer Vorsichtsmaßnahmen und Kontraindikationen beachten.

Anwendung von Atezolizumab bei bisher unbehandelten Patienten mit UC, 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 Tumorinfiltration in die großen Blutgefäße des Brustkorbs oder eindeutiger Kavitation pulmonaler Läsionen, wie mittels bildgebender Verfahren festgestellt, wurden aus der zulassungsrelevanten klinischen Prüfung IMpower150 ausgeschlossen, nachdem einige Fälle tödlicher pulmonaler Hämorrhagie beobachtet wurden. Pulmonale Hämorrhagie ist ein be-

kannter 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.

Anwendung von Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab bei HCC

Die Daten von HCC-Patienten mit Child-Pugh-Score-B-Lebererkrankung, die mit Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab behandelt wurden, sind sehr begrenzt und es liegen derzeit keine Daten für HCC-Patienten mit Child-Pugh-Score-C-Lebererkrankung vor.

Patienten, die mit Bevacizumab behandelt werden, haben ein erhöhtes Blutungsrisiko und bei Patienten mit HCC, die mit Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab behandelt wurden, wurden Fälle von schweren gastrointestinalen Blutungen, einschließlich tödlicher Ereignisse, berichtet. Bei Patienten mit HCC sollte vor Beginn der Behandlung mit Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab ein Screening auf Ösophagusvarizen und deren anschließende Behandlung entsprechend der klinischen Praxis durchgeführt werden. Bevacizumab sollte bei Patienten, bei denen unter der Kombinationsbehandlung Blutungen von Grad 3 oder 4 auftreten, dauerhaft abgesetzt werden. Bitte beachten Sie die Fachinformation von Bevacizumab.

Diabetes mellitus kann während der Behandlung mit Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab auftreten. Ärzte sollten den Blutzuckerspiegel je nach klinischer Indikation vor und regelmäßig während der Behandlung mit Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab überwachen.

Anwendung von Atezolizumab als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC

Ärzte sollten den verzögerten Beginn der Atezolizumab-Wirkung vor Einleitung der Erstlinienbehandlung als Monotherapie bei Patienten mit NSCLC berücksichtigen. Bei Atezolizumab wurde im Vergleich zu Chemotherapie eine erhöhte Anzahl an Todesfällen innerhalb von 2,5 Monaten nach der Randomisierung, gefolgt von einem Langzeitüberlebensvorteil, beobachtet. Es konnten keine spezifischen Faktoren, die mit frühen Todesfällen in Verbindung stehen, identifiziert werden (siehe Abschnitt 5.1).

Von klinischen Prüfungen ausgeschlossene Patienten

Patienten mit folgenden Erkrankungen waren von der Teilnahme an den klinischen Prüfungen ausgeschlossen: Autoimmunerkrankung in der Vorgeschichte, Pneumonitis in der Vorgeschichte, aktive Gehirnmetastasen, HIV, Infektion mit Hepatitis B oder Hepatitis C (bei Patienten ohne HCC), Patienten mit erheblichen kardiovaskulären Erkrankungen und Patienten mit unzureichender hämatologischer Funktion bzw. unzureichender Funktion 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 oder innerhalb von 2 Wochen vor Einleitung der Studienbehandlung therapeutische orale oder intravenöse Antibiotika erhalten hatten, waren von der Teilnahme an den klinischen Prüfungen ausgeschlossen.

Patientenpass

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 Ermüdung (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 4 739 Patienten mit unterschiedlichen Tumorarten. Die häufigsten Nebenwirkungen (> 10 %) waren Ermüdung (Fatigue) (29,9 %), verminderter Appetit (20,0 %), Hautausschlag (20,0 %), Übelkeit (19,4 %), Diarrhoe (18,4 %), Fieber (18,3 %), Husten (18,1 %), Arthralgie (16,6 %), Dyspnoe (16,4 %), Pruritus (13,7 %), Asthenie (12,9 %), Rücken-

schmerzen (12,5 %), Erbrechen (11,9 %), Harnwegsinfektion (11,1 %) und Kopfschmerzen (10,5 %).

Die Sicherheit von Atezolizumab als Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln wurde bei 4 535 Patienten mit unterschiedlichen Tumorarten untersucht. Die häufigsten Nebenwirkungen (≥ 20 %) waren Anämie (36,8 %), Neutropenie (36,6 %), Übelkeit (35,5 %), Ermüdung (Fatigue) (33,1 %), Alopezie (28,1 %), Hautausschlag (27,8 %), Diarrhoe (27,6 %), Thrombozytopenie (27,1 %), Obstipation (25,8 %), verminderter Appetit (24,7 %) und periphere Neuropathie (24,4 %).

Anwendung von Atezolizumab im adjuvanten NSCLC-Setting

Das Sicherheitsprofil von Atezolizumab im adjuvanten Setting in der Patientenpopulation mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) (IMpower010) stimmte im Allgemeinen mit dem Sicherheitsprofil der gepoolten Monotherapie bei fortgeschrittener Erkrankung überein. Allerdings lag die Häufigkeit immunvermittelter Nebenwirkungen von Atezolizumab in der IMpower010 bei 51,7 % im Vergleich zu 38,4 % in der gepoolten Monotherapiepopulation mit fortgeschrittener Erkrankung. Im adjuvanten Setting wurden keine neuen immunvermittelten Nebenwirkungen festgestellt.

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 Ereignissen von Grad 3 und 4 (63,6 % im Vergleich zu 57,5 %), Ereignissen von Grad 5 (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, Ermüdung (Fatigue), Fieber, mukosale Entzündung, verminderter Appetit, vermindertes 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, Hämoptyse und zerebrovaskulärer Insult, einschließlich tödlicher Ereignisse.

Weitere Angaben zu schwerwiegenden Nebenwirkungen sind in Abschnitt 4.4 aufgeführt.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen (adverse reactions = ARs) sind gemäß MedDRA nach Systemorganklasse (system organ class = SOC) und Häufigkeitskategorien in Tabelle 3 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 Prüfungen zur Untersuchung der Kombinationstherapie beobachtet wurden. Die folgenden Häufigkeitskategorien wurden verwendet: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100), selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000), sehr selten (< 1/10 000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). 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 Prüfungen (siehe Abschnitt 5.1). Angaben zu den signifikanten Nebenwirkungen von Atezolizumab als Kombinationstherapie sind dargestellt,

Tabelle 3: 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]
Häufig		Sepsis[aj]
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Sehr häufig		Anämie, Thrombozytopenie[d], Neutropenie[e], Leukopenie[f]
Häufig	Thrombozytopenie[d]	Lymphopenie[g]
Selten	Hämophagozytische Lymphohistiozytose	Hämophagozytische Lymphohistiozytose
Erkrankungen des Immunsystems		
Häufig	Infusionsbedingte Reaktion[h]	Infusionsbedingte Reaktion[h]
Endokrine Erkrankungen		
Sehr häufig		Hypothyreose[i]
Häufig	Hypothyreose[i], Hyperthyreose[j]	Hyperthyreose[j]
Gelegentlich	Diabetes mellitus[k], Nebenniereninsuffizienz[l]	
Selten	Hypophysitis[m]	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Sehr häufig	Verminderter Appetit	Verminderter Appetit
Häufig	Hypokaliämie[ae], Hyponatriämie[af], Hyperglykämie	Hypokaliämie[ae], Hyponatriämie[af], Hypomagnesiämie[n]
Erkrankungen des Nervensystems		
Sehr häufig	Kopfschmerzen	Periphere Neuropathie[o], Kopfschmerzen
Häufig		Synkope, Schwindelgefühl
Gelegentlich	Guillain-Barré-Syndrom[p], Meningoenzephalitis[q]	
Selten	Myastheniesyndrom[r], Gesichtsparese, Myelitis	Gesichtsparese
Augenerkrankungen		
Selten	Uveitis	
Herzerkrankungen		
Selten	Myokarditis[s]	
Häufig	Erkrankungen des Perikards[ao]	
Gelegentlich		Erkrankungen des Perikards[ao]
Gefäßerkrankungen		
Sehr häufig		Hypertonie[ai]
Häufig	Hypotonie	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Sehr häufig	Dyspnoe, Husten	Dyspnoe, Husten, Nasopharyngitis[am]
Häufig	Pneumonitis[t], Hypoxie[ag], Nasopharyngitis[am]	Dysphonie

Fortsetzung Tabelle 3 auf Seite 10

Fortsetzung Tabelle 3

Atezolizumab Monotherapie		Atezolizumab als Kombinationstherapie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Sehr häufig	Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe[u]	Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe[u], Obstipation
Häufig	Kolitis[v], Abdominalschmerzen, Dysphagie, Schmerzen im Oropharynx[w], Mundtrockenheit	Stomatitis, Dysgeusie
Gelegentlich	Pankreatitis[x]	
Leber- und Gallenerkrankungen		
Häufig	Erhöhte AST, erhöhte ALT, Hepatitis[y]	Erhöhte AST, erhöhte ALT
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		
Sehr häufig	Hautausschlag[z], Pruritus	Hautausschlag[z], Pruritus, Alopezie[ah]
Häufig	Trockene Haut	
Gelegentlich	Schwere kutane Nebenwirkungen[ak], Psoriasis[an]	Schwere kutane Nebenwirkungen[ak], Psoriasis[an]
Selten	Pemphigoid	Pemphigoid
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		
Sehr häufig	Arthralgie, Rückenschmerzen	Arthralgie, Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems[aa], Rückenschmerzen
Häufig	Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems[aa]	
Gelegentlich	Myositis[ab]	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		
Häufig	Erhöhtes Kreatinin im Blut[c]	Proteinurie[ac], erhöhtes Kreatinin im Blut[c]
Gelegentlich	Nephritis[ad]	
Nicht bekannt	Nicht-infektiöse Zystitis[al]	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Sehr häufig	Fieber, Ermüdung (Fatigue), Asthenie	Fieber, Ermüdung (Fatigue), Asthenie, peripheres Ödem
Häufig	Grippeähnliche Erkrankung, Schüttelfrost	
Untersuchungen		
Häufig		Erhöhte alkalische Phosphatase im Blut

[a] Schließt Berichte von Harnwegsinfektion, Zystitis, Pyelonephritis, Harnwegsinfektion durch Escherichia, bakterieller Harnwegsinfektion, Niereninfektion, akuter Pyelonephritis, chronische Pyelonephritis, Pyelitis, Nierenabszess, Infektion des Harntrakts durch Streptokokken, Urethritis, Harnwegsinfektion durch Pilze, Harnwegsinfektion durch Pseudomonas ein.

[b] Schließt Berichte von Pneumonie, Bronchitis, Infektionen der unteren Atemwege, infektiösem Pleuraerguss, Tracheobronchitis, atypischer Pneumonie, Lungenabszess, infektiöser Exazerbation einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung, parakanzeröser Pneumonie, Pyopneumothorax, Pleurainfektion, Pneumonie nach einem Eingriff ein.

[c] Schließt Berichte von erhöhtem Kreatinin im Blut, Hyperkreatininämie ein.

[d] Schließt Berichte von Thrombozytopenie, erniedrigter Thrombozytenzahl ein.

[e] Schließt Berichte von Neutropenie, erniedrigter Neutrophilenzahl, febriler Neutropenie, neutropenischer Sepsis, Granulozytopenie ein.

[f] Schließt Berichte von erniedrigter Leukozytenzahl, Leukopenie ein.

[g] Schließt Berichte von Lymphopenie, erniedrigter Lymphozytenzahl ein.

[h] Schließt Berichte von infusionsbedingter Reaktion, Zytokin-Freisetzungssyndrom, Überempfindlichkeit, Anaphylaxie ein.

[i] Schließt Berichte von Schilddrüsenantikörper-positiver autoimmuner Hypothyreose, Immunthyreoiditis, anomalem Thyreotropin im Blut, erniedrigtem Thyreotropin im Blut, erhöhtem Thyreotropin im Blut, Euthyroid-Sick-Syndrom, Struma, Hypothyreose, immunvermittelter Hypothyreose, Myxödem, Myxödemkoma, primärer Hypothyreose, Schilddrüsenerkrankung, erniedrigtem Schilddrüsenhormon, 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, stummer Thyreoiditis, chronischer Thyroiditis ein.

[j] Schließt Berichte von Hyperthyreose, Basedow-Krankheit, endokriner Ophthalmopathie, Exophthalmus ein.

[k] Schließt Berichte von Diabetes mellitus, Typ-1-Diabetes mellitus, diabetischer Ketoazidose, Ketoazidose ein.

Fortsetzung Tabelle 3 auf Seite 11

sofern klinisch relevante Unterschiede im Vergleich zu Atezolizumab als Monotherapie beobachtet wurden. Die Behandlungsempfehlungen bei diesen Nebenwirkungen sind in den Abschnitten 4.2 und 4.4 beschrieben.

Immunvermittelte Pneumonitis

Eine Pneumonitis trat bei 2,9 % (138/4 739) der Patienten auf, die Atezolizumab als Monotherapie erhielten. Unter den 138 Patienten erlitten zwei ein tödliches Ereignis. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 4,0 Monate (Bereich: 3 Tage bis 29,8 Monate). Die mediane Dauer betrug 1,8 Monate (Bereich: 1 Tag bis 27,8+ Monate; + kennzeichnet einen zensierten Wert). Die Pneumonitis führte bei 32 (0,7 %) Patienten zum Absetzen von Atezolizumab. Eine Pneumonitis, die eine Anwendung von Kortikosteroiden erforderlich machte, trat bei 1,7 % (80/4 739) der mit Atezolizumab als Monotherapie behandelten Patienten auf.

Immunvermittelte Hepatitis

Eine Hepatitis trat bei 1,7 % (81/4 739) der Patienten auf, die Atezolizumab als Monotherapie erhielten. Unter den 81 Patienten erlitten zwei ein tödliches Ereignis. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 1,9 Monate (Bereich: 6 Tage bis 18,8 Monate). Die mediane Dauer betrug 1,9 Monate (Bereich: 1 Tag bis 32,4+ Monate; + kennzeichnet einen zensierten Wert). Die Hepatitis führte bei 16 (0,3 %) Patienten zum Absetzen von Atezolizumab. Eine Hepatitis, die eine Anwendung von Kortikosteroiden erforderlich machte, trat bei 0,6 % (27/4 739) der mit Atezolizumab als Monotherapie behandelten Patienten auf.

Immunvermittelte Kolitis

Eine Kolitis trat bei 1,2 % (59/4 739) der Patienten auf, die Atezolizumab als Monotherapie erhielten. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 4,9 Monate (Bereich: 15 Tage bis 17,2 Monate). Die mediane Dauer betrug 1,4 Monate (Bereich: 3 Tage bis 50,2+ Monate; + kennzeichnet einen zensierten Wert). Die Kolitis führte bei 22 (0,5 %) Patienten zum Absetzen von Atezolizumab. Eine Kolitis, die eine Anwendung von Kortikosteroiden erforderlich machte, trat bei 0,6 % (27/4 739) der mit Atezolizumab als Monotherapie behandelten Patienten auf.

Immunvermittelte Endokrinopathien

Thyreoidale Erkrankungen

Eine Hypothyreose trat bei 8,4 % (400/4 739) der Patienten auf, die Atezolizumab als Monotherapie erhielten. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 4,2 Monate (Bereich: 1 Tag bis 34,5 Monate). Eine Hypothyreose trat bei 17,4 % (86/495) der Patienten auf, die Atezolizumab als Monotherapie im adjuvanten NSCLC-Setting erhielten. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 4,0 Monate (Bereich: 22 Tage bis 11,8 Monate).

Eine Hyperthyreose trat bei 2,4 % (114/4 739) der Patienten auf, die Atezolizumab als Monotherapie erhielten. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 2,76 Monate (Bereich: 1 Tag bis 24,3 Mo-

Fortsetzung Tabelle 3

[l] Schließt Berichte von Nebenniereninsuffizienz, erniedrigtem Corticotropin im Blut, Glucocorticoid-Mangel, primärer Nebenniereninsuffizienz, sekundärer Nebennierenrindeninsuffizienz ein.
[m] Schließt Berichte von Hypophysitis und Temperaturregulationsstörung ein.
[n] Schließt Berichte von Hypomagnesiämie, erniedrigtem Magnesium im Blut ein.
[o] Schließt Berichte von peripherer Neuropathie, Autoimmun-Neuropathie, peripherer sensorischer Neuropathie, Polyneuropathie, Herpes zoster, peripherer motorischer Neuropathie, neuralgischer Schulteramyotrophie, peripherer sensomotorischer Neuropathie, toxischer Neuropathie, axonaler Neuropathie, lumbosakraler Plexopathie, Arthropathia neuropathica, peripherer Nerveninfektion, Neuritis, immunvermittelter Neuropathie ein.
[p] Schließt Berichte von Guillain-Barré-Syndrom und demyelinisierender Polyneuropathie ein.
[q] Schließt Berichte von Enzephalitis, autoimmuner Enzephalitis, Meningitis, Photophobie ein.
[r] Schließt Berichte von Myasthenia gravis ein.
[s] Schließt Berichte von Myokarditis, Autoimmunmyokarditis, immunvermittelter Myokarditis ein.
[t] Schließt Berichte von Pneumonitis, Lungeninfiltration, Bronchiolitis, immunvermittelter Pneumonitis, interstitieller Lungenerkrankung, Alveolitis, Opazität in der Lunge, Lungentoxizität, strahlenbedingter Pneumonitis ein.
[u] Schließt Berichte von Diarrhoe, Stuhldrang, häufigen Stuhlgängen, haemorrhagischer Diarrhoe, gastrointestinaler Hypermotilität ein.
[v] Schließt Berichte von Kolitis, autoimmuner Kolitis, ischämischer Kolitis, mikroskopischer Kolitis, Kolitis ulcerosa, Diversionskolitis, immunvermittelter Enterokolitis ein.
[w] Schließt Berichte von Schmerzen im Oropharynx, Beschwerden im Oropharynx, Rachenreizung ein.
[x] Schließt Berichte von Autoimmunpankreatitis, Pankreatitis, akuter Pankreatitis, erhöhter Lipase, erhöhter Amylase ein.
[y] Schließt Berichte von Aszites, autoimmuner Hepatitis, hepatozellulärer Schädigung, Hepatitis, akuter Hepatitis, toxischer Hepatitis, Hepatotoxizität, Leberfunktionsstörung, arzneimittelbedingtem Leberschaden, Leberversagen, Steatosis hepatis, Leberläsion, Ösophagusvarizen mit Blutung, ösophageale Varizen ein.
[z] Schließt Berichte von Akne, pustulöser Akne, Blasen, Blutblasen, Dermatitis, akneiformer Dermatitis, allergischer Dermatitis, exfoliativer Dermatitis, Medikamentenausschlag, Ekzem, infiziertem Ekzem, Erythem, Erythem des Augenlids, Ausschlag am Augenlid, fixem Exanthem, Follikulitis, Furunkel, Handekzem, Lippenbläschen, Blutblasen am Mund, palmar-plantarem Erythrodysästhesiesyndrom, Pemphigoid, Hautausschlag, erythematösem Hautausschlag, follikulärem Ausschlag, generalisiertem Hautausschlag, makulösem Hautausschlag, makulopapulösem Hautausschlag, papulösem Hautausschlag, papulosquamösem Hautausschlag, Hautausschlag mit Juckreiz, pustulösem Hautausschlag, blasigem Hautausschlag, Dermatitis am Skrotum, seborrhoischer Dermatitis, Exfoliation der Haut, Hauttoxizität, Hautulkus ein.
[aa] Schließt Berichte von Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems, Myalgie, Knochenschmerzen ein.
[ab] Schließt Berichte von Myositis, Rhabdomyolyse, Polymyalgia rheumatica, Dermatomyositis, Muskelabszess und nachweisbarem Myoglobin im Urin ein.
[ac] Schließt Berichte von Proteinurie, nachweisbarem Protein im Urin, Hämoglobinurie, Anomalie des Urins, nephrotischem Syndrom, Albuminurie ein.
[ad] Schließt Berichte von Nephritis, autoimmuner Nephritis, Purpura-Schönlein-Henoch-Nephritis, paraneoplastischer Glomerulonephritis, tubulo-interstitieller Nephritis ein.
[ae] Schließt Berichte von Hypokaliämie, erniedrigtem Kalium im Blut ein.
[af] Schließt Berichte von Hyponatriämie, erniedrigtem Natrium im Blut ein.
[ag] Schließt Berichte von Hypoxie, erniedrigter Sauerstoffsättigung, pO_2 erniedrigt ein.
[ah] Schließt Berichte von Alopezie, Madarosis, Alopecia areata, Alopecia totalis, Hypotrichose ein.
[ai] Schließt Berichte von Hypertonie, erhöhtem Blutdruck, hypertensiver Krise, erhöhtem systolischen Blutdruck, diastolischer Hypertonie, inadäquat eingestelltem Blutdruck, hypertonischer Retinopathie, hypertensiver Nephropathie, essentieller Hypertonie, orthostatischer Hypertonie ein.
[aj] Schließt Berichte von Sepsis, septischem Schock, Urosepsis, neutropenischer Sepsis, pulmonaler Sepsis, bakterieller Sepsis, Klebsiella-Sepsis, Abdominalsepsis, Candidasepsis, Escherichia-Sepsis, Sepsis durch Pseudomonas, Sepsis durch Staphylokokken ein.
[ak] Schließt Berichte von bullöser Dermatitis, exfoliativem Hautausschlag, Erythema multiforme, Dermatitis exfoliativa, toxischem Hautausschlag, Stevens-Johnson-Syndrom, Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen, Epidermolysis acuta toxica, kutaner Vaskulitis ein.
[al] Schließt Berichte von nicht-infektiöser und immunvermittelter Zystitis ein.
[am] Schließt Berichte von Nasopharyngitis, verstopfter Nase und Rhinorrhoe ein.
[an] Schließt Berichte von Psoriasis, psoriasiformer Dermatitis und Psoriasis guttata ein.
[ao] Schließt Berichte von Perikarditis, Perikarderguss, Herzbeuteltamponade und konstriktive Perikarditis ein.

nate). Eine Hyperthyreose trat bei 6,5 % (32/495) der Patienten auf, die Atezolizumab als Monotherapie im adjuvanten NSCLC-Setting erhielten. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 2,8 Monate (Bereich: 1 Tag bis 9,9 Monate).

Nebenniereninsuffizienz

Eine Nebenniereninsuffizienz trat bei 0,5 % (23/4 739) der Patienten auf, die Atezolizumab als Monotherapie erhielten. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 6,3 Monate (Bereich: 3 Tage bis 21,4 Monate). Eine Nebenniereninsuffizienz führte bei 5 (0,1 %) Patienten zum Absetzen von Atezolizumab. Eine Nebenniereninsuffizienz, die eine Anwendung von Kortikosteroiden erforderlich machte, trat bei 0,4 % (19/4 739) der mit Atezolizumab als Monotherapie behandelten Patienten auf.

Hypophysitis

Hypophysitis trat bei 0,1 % (5/4 739) der Patienten auf, die Atezolizumab als Monotherapie erhielten. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 6,9 Monate (Bereich: 24 Tage bis 13,7 Monate). Bei 4 (< 0,1 %) Patienten war die Anwendung von Kortikosteroiden erforderlich und die Behandlung mit Atezolizumab wurde bei 1 (< 0,1 %) Patienten 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 2 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 0,5 % (26/4 739) der Patienten auf, die Atezolizumab als Monotherapie erhielten. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 5,4 Monate (Bereich: 3 Tage bis 29,0 Monate). Diabetes mellitus führte bei < 0,1 % (3/4 739) Patienten zum Absetzen von Atezolizumab.

Diabetes mellitus trat bei 2,0 % (10/493) der Patienten mit HCC auf, die Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab erhielten. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 4,4 Monate (Bereich: 1,2 Monate bis 8,3 Monate). Diabetes mellitus führte bei keinem Patienten zum Absetzen von Atezolizumab.

Immunvermittelte Meningoenzephalitis

Eine Meningoenzephalitis trat bei 0,5 % (22/4 739) der Patienten auf, die Atezolizumab als Monotherapie erhielten. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 16 Tage (Bereich: 1 Tag bis 12,5 Monate). Die mediane Dauer betrug 24 Tage (Bereich: 6 Tage bis 14,5+ Monate; + kennzeichnet einen zensierten Wert).

Eine Meningoenzephalitis, die eine Anwendung von Kortikosteroiden erforderlich machte, trat bei 0,3 % (12/4 739) der mit Atezolizumab behandelten Patienten auf. Acht Patienten (0,2 %) mussten Atezolizumab absetzen.

Immunvermittelte Neuropathien

Guillain-Barré-Syndrom und demyelinisierende Polyneuropathie

Guillain-Barré-Syndrom und demyelinisierende Polyneuropathie traten bei 0,1 % (6/4 739) der Patienten auf, die Atezolizumab als Monotherapie erhielten. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 4,1 Monate

(Bereich: 18 Tage bis 8,1 Monate). Die mediane Dauer lag bei 8,0 Monaten (Bereich: 18 Tage bis 24,5+ 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 % (3/4 739) der Patienten auf, die Atezolizumab als Monotherapie erhielten.

Immunvermittelte Gesichtsparese

Eine Gesichtsparese trat bei < 0,1 % (1/4 739) der Patienten auf, die Atezolizumab als Monotherapie erhielten. Die Zeit bis zum Auftreten betrug 29 Tage. Die Dauer lag bei 1,1 Monaten. Das Ereignis erforderte keine Anwendung von Kortikosteroiden und führte nicht zum Absetzen von Atezolizumab.

Immunvermittelte Myelitis

Eine Myelitis trat bei < 0,1 % (1/4 739) der Patienten auf, die Atezolizumab als Monotherapie erhielten. Die Zeit bis zum Auftreten betrug 3 Tage. Das Ereignis erforderte die Anwendung von Kortikosteroiden, führte jedoch nicht zum Absetzen von Atezolizumab.

Myastheniesyndrom

Myasthenia gravis trat bei < 0,1 % (1/4 739) 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 0,8 % (37/4 739) der Patienten auf, die Atezolizumab als Monotherapie erhielten. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 5,5 Monate (Bereich: 1 Tag bis 24,8 Monate). Die mediane Dauer betrug 1 Monat (Bereich: 3 Tage bis 40,4+ 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 % (7/4 739) der Patienten auf, die Atezolizumab als Monotherapie erhielten.

Immunvermittelte Myokarditis

Eine Myokarditis trat bei < 0,1 % (4/4 739) der Patienten auf, die Atezolizumab als Monotherapie erhielten. Von diesen 4 Patienten kam es bei einem im adjuvanten NSCLC-Setting zu einem tödlichen Ereignis. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 3,4 Monate (Bereich: 1,5 bis 4,9 Monate). Die mediane Dauer betrug 15 Tage (Bereich: 12 Tage bis 2,8 Monate). Eine Myokarditis führte bei 3 (< 0,1 %) Patienten zum Absetzen von Atezolizumab. Bei 2 (< 0,1 %) Patienten war die Anwendung von Kortikosteroiden erforderlich.

Immunvermittelte Nephritis

Eine Nephritis trat bei 0,2 % (11/4 739) der Patienten auf, die Atezolizumab erhielten. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 5,1 Monate (Bereich: 3 Tage bis 17,5 Monate). Nephritis führte bei 5 (0,1 %) Patienten zum Absetzen von Atezolizumab. Bei 5 (0,1 %) Patienten war die Anwendung von Kortikosteroiden erforderlich.

Immunvermittelte Myositis

Eine Myositis trat bei 0,5 % (25/4 739) der Patienten auf, die Atezolizumab als Monotherapie erhielten. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 3,5 Monate (Bereich: 12 Tage bis 11,5 Monate). Die mediane Dauer betrug 3,2 Monate (Bereich: 9 Tage bis 51,1+ Monate; + kennzeichnet einen zensierten Wert). Eine Myositis führte bei 6 Patienten (0,1 %) zum Absetzen von Atezolizumab. Bei 7 Patienten (0,1 %) war die Anwendung von Kortikosteroiden erforderlich.

Immunvermittelte schwere kutane Nebenwirkungen

Schwere kutane Nebenwirkungen (SCARs) traten bei 0,6 % (30/4 739) der Patienten auf, die eine Monotherapie mit Atezolizumab erhielten. Von den 30 Patienten erlitt einer ein tödliches Ereignis. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 4,8 Monate (Bereich: 3 Tage bis 15,5 Monate). Die mediane Dauer betrug 2,4 Monate (Bereich: 1 Tag bis 37,5+ Monate; + kennzeichnet einen zensierten Wert). Bei 3 (< 0,1 %) Patienten führten SCARs zum Absetzen von Atezolizumab. Bei 0,2 % (9/4 739) der Patienten, die eine Monotherapie mit Atezolizumab erhielten, traten SCARs auf, die den Einsatz von systemischen Kortikosteroiden erforderten.

Immunvermittelte Erkrankungen des Perikards

Erkrankungen des Perikards traten bei 1,0 % (48/4 739) der Patienten auf, die eine Monotherapie mit Atezolizumab erhielten. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 1,4 Monate (Bereich: 6 Tage bis 17,5 Monate). Die mediane Dauer betrug 1,4 Monate (Bereich: 1 Tag bis 51,5+ Monate; + kennzeichnet einen zensierten Wert). Erkrankungen des Perikards führten bei 3 (< 0,1 %) Patienten zum Absetzen von Tecentriq. Erkrankungen des Perikards, die die Anwendung von Kortikosteroiden erforderten, traten bei 0,1 % (7/4 739) der Patienten auf.

Immunogenität

In mehreren Phase-II- und -III-Studien entwickelten 13,1 % bis 54,1 % der Patienten therapiebedingte Anti-Drug-Antikörper (ADA). Patienten, die therapiebedingte ADA entwickelten, wiesen bei Behandlungsbeginn tendenziell schlechtere Gesundheits- und Krankheitsmerkmale auf. Diese Unausgewogenheiten in den Gesundheits- und Krankheitsmerkmalen zu Behandlungsbeginn können die Interpretation von pharmakokinetischen (PK) Analysen sowie Wirksamkeits- und Sicherheitsanalysen verzerren. Um die Auswirkung von ADA auf die Wirksamkeit zu beurteilen, wurden explorative Analysen durchgeführt, die um die Unausgewogenheiten bei den Gesundheits- und Krankheitsmerkmalen zu Behandlungsbeginn bereinigt waren. Diese Analysen schlossen eine mögliche Abschwächung des Wirksamkeitsvorteils bei Patienten, die ADA entwickelten, im Vergleich zu Patienten, die keine ADA entwickelten, nicht aus. Die mediane Zeit bis zum Auftreten von ADA reichte von 3 Wochen bis 5 Wochen.

In gepoolten Datensätzen von Patienten, die Atezolizumab als Monotherapie (n = 3 460) beziehungsweise als Kombinationstherapie (n = 2 285) erhalten haben, wurden für die ADA-positive Population im Vergleich zur ADA-negativen Population die folgenden Anteile unerwünschter Ereignisse (adverse events, AEs) beobachtet: (bei Monotherapie) Grad 3 - 4 AEs 46,2 % vs. 39,4 %, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (serious adverse events, SAEs) 39,6 % vs. 33,3 %, AEs, die zum Abbruch der Behandlung führten, 8,5 % vs. 7,8 %; (bei Kombinationstherapie) Grad 3–4 AEs 63,9 % vs. 60,9 %, SAEs 43,9 % vs. 35,6 %, AEs, die zum Abbruch der Behandlung führten, 22,8 % vs. 18,4 %. Jedoch kann man anhand der verfügbaren Daten keine sicheren Schlussfolgerungen über mögliche Muster von Nebenwirkungen ziehen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit von Atezolizumab bei Kindern und Jugendlichen ist nicht ausreichend belegt. In einer klinischen Prüfung mit 69 pädiatrischen Patienten (< 18 Jahre) wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet und das Sicherheitsprofil war vergleichbar mit dem von Erwachsenen.

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, IMpower133 und IMpower110 sind zu begrenzt, um Rückschlüsse auf diese Population zuzulassen.

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: L01FF05

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

Urothelkarzinom

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

Eine unverblindete, multizentrische, internationale, randomisierte Studie der Phase III (IMvigor211) wurde zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Atezolizumab im Vergleich zu Chemotherapie (Vinflunin, Docetaxel oder Paclitaxel gemäß Ermessen des Prüfarztes) bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC durchgeführt, die während oder im Anschluss an ein platinhaltiges Chemotherapieregime eine Krankheitsprogression erlitten. Von der Studie ausgeschlossen waren Patienten mit einer Autoimmunerkrankung in der Vorgeschichte, aktiven oder Kortikosteroid-abhängigen Gehirnmetastasen, einer Verabreichung von attenuierten Lebendimpfstoffen innerhalb von 28 Tagen vor Studieneinschluss, einer Verabreichung von systemischen Immunstimulanzien innerhalb von 4 Wochen oder von systemischen Immunsuppressiva innerhalb von 2 Wochen vor Einschluss. Tumorbewertungen wurden in den ersten 54 Wochen alle 9 Wochen und anschließend alle 12 Wochen durchgeführt. Tumorproben wurden prospektiv auf PD-L1-Expression auf tumorinfiltrierenden Immunzellen (IC) getestet und die Ergebnisse für die Einteilung in PD-L1-Expression-Subgruppen für die nachfolgend beschriebenen Analysen verwendet.

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

Atezolizumab wurde in einer Fixdosis von 1 200 mg alle 3 Wochen als intravenöse Infusion verabreicht. Eine Dosisreduktion war nicht zulässig. Die Patienten wurden bis zum Verlust des klinischen Nutzens gemäß Bewertung des Prüfarztes oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität behandelt. Vinflunin wurde in einer Dosierung von 320 mg/m^2 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/m^2 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/m^2 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 ausgewogen. Das mediane Alter lag bei 67 Jahren (Bereich: 31 bis 88); 77,1 % der Patienten waren männlich. Die Mehrheit der Patienten war kaukasischer Herkunft (72,1 %); 53,9 % der Patienten im Chemotherapie-Arm erhielten Vinflunin. 71,4 % der Patienten hatten mindestens einen schlechten prognostischen Risikofaktor und 28,8 % hatten zu Behandlungsbeginn Lebermetastasen. Der ECOG-Performance-Status betrug zu Behandlungsbeginn 0 (45,6 %) oder 1 (54,4 %). Bei 71,1 % der Patienten lag der Primärtumor in der Blase, und 25,4 % der Patienten hatten ein UC der oberen Harnwege. 24,2 % der Patienten hatten nur eine vorherige platinhaltige adjuvante oder neoadjuvante Therapie erhalten, und es war innerhalb von 12 Monaten zu einer Krankheitsprogression gekommen.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt in der Studie IMvigor211 ist das Gesamtüberleben (*overall survival,* OS). Die sekundären Wirksamkeitsendpunkte sind die anhand der RECIST-Kriterien (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) v1.1 vom Prüfarzt bewertete objektive Ansprechrate (*objective response rate,* ORR), das progressionsfreie Überleben (*progression free survival,* PFS) sowie die Dauer des Ansprechens (*duration of response,* 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, alle Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllen*) wurden nach folgendem hierarchischem festgelegtem Verfahren getestet, das auf einem stratifizierten zweiseitigen Log-Rank-Test (5 %) basierte: Schritt 1) IC2/3-Population; Schritt 2) IC1/2/3-Population; Schritt 3) All-comers-Population. Die OS-Ergebnisse für Schritt 2 und Schritt 3 konnten nur formal auf statistische Signifikanz getestet werden, wenn das Ergebnis im vorangegangenen Schritt statistisch signifikant war.

Die mediane Nachbeobachtungszeit des Überlebens beträgt 17 Monate. Die Primäranalyse der Studie IMvigor211 erreichte den primären Endpunkt für OS nicht. Atezolizumab zeigte keinen statistisch signifikanten Überlebensvorteil im Vergleich zu Chemotherapie bei Patienten mit vorbehandeltem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC. Gemäß der vorgegebenen hierarchischen Testreihenfolge wurde die IC2/3-Population zuerst geprüft und zeigte ein OS HR von 0,87 (95-%-KI: 0,63; 1,21; medianes OS 11,1 vs. 10,6 Monate für Atezolizumab bzw. Chemotherapie). Der stratifizierte Log-Rank-p-Wert betrug 0,41 und somit wurden die Ergebnisse in dieser Population als nicht statistisch signifikant gewertet. Die Konsequenz war, dass keine formalen Tests auf statistische Signifikanz des OS in den IC1/2/3- oder All-comers-Populationen vorgenommen werden konnten. Die Ergebnisse dieser Analysen gelten als explorativ. Die wesentlichen Ergebnisse der All-comer-Population sind in Tabelle 4 zusammengefasst. Die Kaplan-Meier-Kurve für OS in der All-comer-Population ist in Abbildung 1 dargestellt.

Eine exploratorische, aktualisierte Analyse zum Überleben wurde in der ITT-Population mit einer medianen Nachbeobachtungszeit des Überlebens von 34 Monaten durchgeführt. Das mediane OS betrug im Atezolizumab-Arm 8,6 Monate (95-%-KI: 7,8; 9,6) und im Chemotherapie-Arm 8,0 Monate (95-%-KI: 7,2; 8,6), mit einer Hazard Ratio von 0,82 (95-%-KI: 0,71; 0,94). In Übereinstimmung mit dem bei der Primäranalyse beobachteten Trend bezüglich 12-Monats-OS-Raten wurden in der ITT-Population bei Patienten im Atezolizumab-Arm im Vergleich zu Patienten im Chemotherapie-Arm numerisch höhere 24-Monats- und 30-Monats-OS-Raten beobachtet. Der Prozentsatz der noch lebenden Patienten betrug in Monat 24 (KM-Schätzer) im Chemotherapie-Arm 12,7 % und im Atezolizumab-Arm 22,5 %. In Monat 30 (KM-Schätzer) betrug der Prozentsatz der noch lebenden Patienten im Chemotherapie-Arm 9,8 % und im Atezolizumab-Arm 18,1 %.

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

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

Tabelle 4: 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 bewertete 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 bewertete 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.

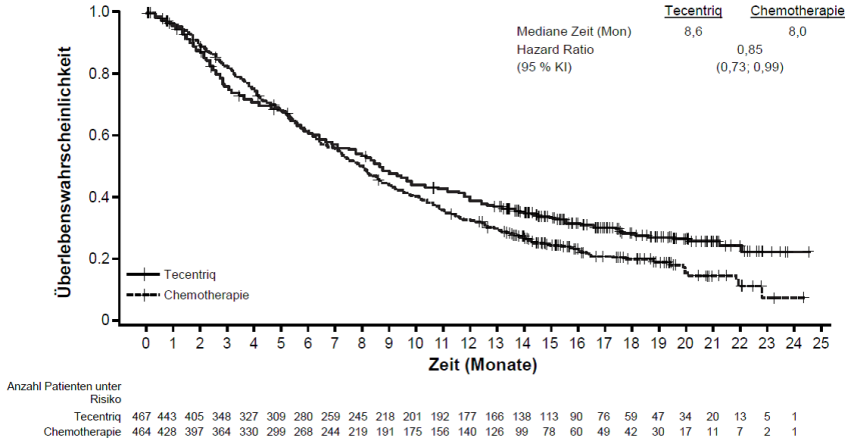
* Eine Analyse des Gesamtüberlebens in der Gesamtpopulation wurde basierend auf dem stratifizierten Log-Rank-Test durchgeführt und das Ergebnis nur zu deskriptiven Zwecken angegeben (p = 0,0378); gemäß prä-spezifizierter Testhierarchie kann der p-Wert für die OS-Analyse in der All-comer-Population nicht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

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



In die Studie wurden insgesamt 438 Patienten eingeschlossen und in zwei Kohorten aufgeteilt. In Kohorte 1 wurden vorher nicht behandelte Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC eingeschlossen, die für eine cisplatinbasierte Chemotherapie ungeeignet waren oder bei denen mindestens 12 Monate nach Behandlung mit einem platinhaltigen neoadjuvanten oder adjuvanten Chemotherapie-Regime 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 kaukasischer Herkunft (91 %).

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

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

Die Primäranalyse wurde durchgeführt, als alle Patienten für mindestens 24 Wochen nachbeobachtet worden waren. Die mediane Dauer der Behandlung betrug 15,0 Wochen, und die mediane Nachbeobachtungszeit des Überlebens betrug 8,5 Monate bei allen 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 betrugen 21,9 % (95-%-KI: 9,3; 40,0) für Patienten mit einer PD-L1-Expression ≥ 5 %, 18,8 % (95-%-KI: 10,9; 29,0) für Patienten mit PD-L1-Expression ≥ 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 ≥ 5 % und ≥ 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 5 zusammengefasst. Die DOR wurde weder in einer PD-L1-Expression-Subgruppe noch bei allen Patienten (all comers) erreicht.

Ko-primäre Wirksamkeitsendpunkte in Kohorte 2 waren die bestätigte, IRF-bewertete ORR unter Verwendung von RECIST v1.1 und die Prüfarzt-bewertete ORR unter Verwendung der modifizierten RECIST-Kriterien (mRECIST). Es wurden 310 Patienten mit Atezolizumab 1 200 mg als intravenöse Infusion alle 3 Wochen bis zum Verlust des klinischen Nutzens behandelt. Die Primäranalyse von Kohorte 2 wurde durchgeführt, als alle Patienten für mindestens 24 Wochen nachbeobachtet worden waren. In der Studie wurden die ko-primären Endpunkte aus Kohorte 2 erreicht. Die Studie zeigte eine statistisch signifikante, IRF-bewertete ORR unter Verwendung von RECIST v1.1 und eine

Tabelle 5: Zusammenfassung der aktualisierten Wirksamkeit (IMvigor210, Kohorte 1)

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

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

statistisch signifikante Prüfarzt-bewertete ORR unter Verwendung von mRECIST, verglichen mit einer prä-spezifizierten historischen Kontrollansprechrate von 10 %.

Eine Analyse für Kohorte 2 wurde auch nach einer medianen Nachbeobachtungszeit des Überlebens von 21,1 Monaten durchgeführt. Die bestätigten ORR gemäß IRF-RECIST v1.1 betrugen 28,0 % (95-%-KI: 19,5; 37,9) bei Patienten mit PD-L1-Expression ≥ 5 %, 19,3 % (95-%-KI: 14,2; 25,4) bei Patienten mit PD-L1-Expression ≥ 1 % und 15,8 % (95-%-KI: 11,9; 20,4) bei allen Patienten (all comers). Die bestätigten ORR gemäß Prüfarzt-bewerteter mRECIST betrugen 29,0 % (95-%-KI: 20,4; 38,9) bei Patienten mit PD-L1-Expression ≥ 5 %, 23,7 % (95-%-KI: 18,1; 30,1) bei Patienten mit PD-L1-Expression ≥ 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 comer) 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 %.

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

Adjuvante Behandlung des NSCLC im Frühstadium

IMpower010 (GO29527): Randomisierte Studie der Phase III an Patienten mit reseziertem NSCLC nach cisplatinbasierter Chemotherapie

Eine unverblindete, multizentrische, randomisierte Studie der Phase III, GO29527 (IMpower010), wurde durchgeführt, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Atezolizumab bei der adjuvanten Behandlung von Patienten mit NSCLC im Stadium IB (Tumore ≥ 4 cm) – IIIA (gemäß Staging-System der Union for International Cancer Control/American Joint Committee on Cancer, 7. Version) zu untersuchen.

Die folgenden Auswahlkriterien definieren Patienten mit hohem Risiko für ein Rezidiv gemäß dem Anwendungsgebiet und entsprechen der Patientenpopulation mit Stadium II – IIIA gemäß der 7. Version des Staging-Systems:

Tumorgröße ≥ 5 cm; oder Tumoren jeglicher Größe, die entweder mit einem N1- oder N2-Status einhergehen; oder Tumoren, die in thorakale Strukturen eindringen (direktes Eindringen in die parietale Pleura, die Brustwand, das Zwerchfell, den Nervus phrenicus, die mediastinale Pleura, den parietalen Herzbeutel, das Mediastinum, das Herz, die großen Gefäße, die Luftröhre, den Nervus laryngeus recurrens, die Speiseröhre, den Wirbelkörper oder die Carina); oder Tumoren, die den Hauptbronchus < 2 cm distal der Carina, aber ohne Beteiligung der Carina betreffen; oder Tumoren, die mit einer Atelektase oder obstruktiven Pneumonitis der gesamten Lunge einhergehen; oder Tumoren mit separatem/n Knoten im gleichen oder einem anderen ipsilateralen Lappen als dem primären.

Die Studie schloss keine Patienten mit N2-Status ein, bei denen der Tumor in das Mediastinum, das Herz, die großen Gefäße, die Luftröhre, den Nervus laryngeus recurrens, die Speiseröhre, den Wirbelkörper oder die Carina eingedrungen war, oder bei denen ein separater/separate Tumorknoten in einem anderen ipsilateralen Lappen vorhanden war.

Insgesamt wurden 1 280 Patienten in die Studie aufgenommen, bei denen der Tumor vollständig entfernt wurde und die für bis zu 4 Zyklen einer cisplatinbasierten Chemotherapie in Frage kamen. Die cisplatinbasierten Chemotherapieschemata sind in Tabelle 6 dargestellt.

Nach Abschluss der cisplatinbasierten Chemotherapie (bis zu vier Zyklen) wurden insgesamt 1 005 Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten entweder Atezolizumab (Arm A) oder die bestmögliche unterstützende Behandlung (*best supportive care*, BSC) (Arm B). Atezolizumab wurde in einer Fixdosis von 1 200 mg alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 16 Zyklen verabreicht, es sei denn, es kam zu einem Rezidiv oder zu inakzeptabler Toxizität. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Geschlecht, Krankheitsstadium, Histologie und PD-L1-Expression.

Patienten mit einer Autoimmunerkrankung in der Anamnese oder Patienten, die innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung einen abgeschwächten Lebendimpfstoff oder innerhalb von 4 Wochen vor der Randomisierung systemische Immunstimulanzien oder innerhalb von 2 Wochen vor der Randomisierung systemische Immunsuppressiva erhalten hatten, wurden ausgeschlossen. Tumorbewertungen wurden zu Randomisierungsbeginn und während des

Tabelle 6: Adjuvante Chemotherapieschemata (IMpower010)

Adjuvante cisplatinbasierte Chemotherapie: Cisplatin 75 mg/m² intravenös an Tag 1 eines jeden 21-tägigen Zyklus mit einem der folgenden Behandlungschemata	Vinorelbin 30 mg/m² intravenös, Tag 1 und 8
	Docetaxel 75 mg/m² intravenös, Tag 1
	Gemcitabin 1 250 mg/m² intravenös, Tag 1 und 8
	Pemetrexed 500 mg/m² intravenös, Tag 1 (Nicht-Plattenepithel)

ersten Jahres nach Zyklus 1, Tag 1 alle 4 Monate und dann alle 6 Monate bis Jahr 5 und danach jährlich durchgeführt.

Die demographischen Charakteristika der ITT-Population und deren Krankheitscharakteristika zu Behandlungsbeginn waren zwischen den Behandlungsarmen ausgeglichen. Das mediane Alter betrug 62 Jahre (Bereich: 26 – 84), und 67 % der Patienten waren männlich. Die Mehrheit der Patienten waren kaukasischer (73 %) und 24 % asiatischer Herkunft. Die meisten Patienten waren Raucher oder ehemalige Raucher (78 %). Der ECOG-Performance-Status betrug bei den Patienten zu Behandlungsbeginn 0 (55 %) oder 1 (44 %). Insgesamt hatten 12 % der Patienten ein NSCLC im Stadium IB, 47 % im Stadium II und 41 % im Stadium IIIA. Der Prozentsatz der Patienten, deren Tumoren eine PD-L1-Expression von ≥ 1 % bzw. ≥ 50 % der TC aufwiesen, bewertet mit dem VENTANA PD-L1 (SP263) Assay, betrug 55 % bzw. 26 %.

Der primäre Wirksamkeitsnachweis war das vom Prüfarzt bewertete krankheitsfreie Überleben (*disease-free survival*, DFS). Das DFS war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten eines der folgenden Ereignisse: erstes dokumentiertes Rezidiv, neues primäres NSCLC oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem was zuerst eintrat. Das primäre Wirksamkeitsziel war die Bewertung des DFS in der Patientenpopulation mit PD-L1 ≥ 1 % der TC im Stadium II – IIIA. Wichtige sekundäre Wirksamkeitsziele waren die Bewertung des DFS in der Patientenpopulation mit PD-L1 ≥ 50 % der TC im Stadium II – IIIA und das Gesamtüberleben (OS) in der ITT-Population.

Zum Zeitpunkt der DFS-Zwischenanalyse hatte die Studie ihren primären Endpunkt erreicht. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug etwa 32 Monate. In der Analyse von Patienten mit PD-L1 ≥ 50 % der TC im Stadium II – IIIA und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen (n = 209) wurde eine klinisch bedeutsame Verbesserung des DFS im Atezolizumab-Arm im Vergleich zum BSC-Arm beobachtet (Tabelle 7). Die OS-Daten waren zum Zeitpunkt der DFS-Zwischenanalyse noch unreif; insgesamt wurden etwa 16,3 % Todesfälle in der Patientenpopulation mit PD-L1 ≥ 50 % der TC im Stadium II – IIIA und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen gemeldet. Eine explorative Analyse des OS deutete auf einen Trend zugunsten von Atezolizumab gegenüber BSC hin, mit einer stratifizierten HR von 0,39 (95-%-KI: 0,18; 0,82) in dieser Patientenpopulation.

Die wichtigsten Wirksamkeitsergebnisse für die Patientenpopulation mit PD-L1 ≥ 50 % der TC im Stadium II – IIIA und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen sind in Tabelle 7 zusammengefasst. Die Kaplan-Meier-Kurve für das DFS ist in Abbildung 2 dargestellt.

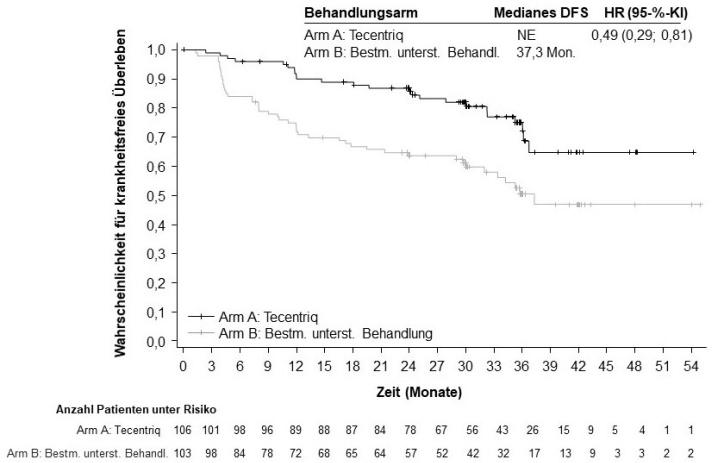
Die beobachtete Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens im Atezolizumab-Arm im Vergleich zum BSC-Arm zeigte sich konsistent in der Mehrzahl der vordefinierten Subgruppen in der Patientenpopulation mit PD-L1 ≥ 50 % der TC im Stadium II – IIIA und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen, darunter sowohl Patienten mit Nicht-Plattenepithel-NSCLC (nicht stratifizierte HR von 0,35; 95-%-KI: 0,18; 0,69; medianes DFS NE *vs*. 35,7 Monate) als auch Patienten mit Plattenepithel-NSCLC (nicht stratifizierte HR von 0,60; 95-%-KI: 0,29; 1,26; medianes DFS 36,7 *vs*. NE Monate).

Tabelle 7: Zusammenfassung der Wirksamkeit in der Patientenpopulation mit PD-L1-Expression ≥ 50 % der TC im Stadium II – IIIA und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen (IMpower010)

Wirksamkeitsendpunkt	**Arm A** (Atezolizumab)	**Arm B** (Bestmögliche unterstützende Behandlung)
Prüfarztbewertetes DFS	n = 106	n = 103
Anzahl der Ereignisse (%)	24 (22,6 %)	45 (43,7 %)
Mediane Dauer des DFS (Monate)	NE	37,3
95-%-KI	NE; NE	30,1; NE
Stratifizierte Hazard Ratio (95-%-KI)	0,49 (0,29; 0,81)	
3-Jahresrate des DFS (%)	75,1	50,4

DFS = *disease-free survival* (krankheitsfreies Überleben); KI = Konfidenzintervall; NE = *not estimable* (nicht schätzbar)

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve des krankheitsfreien Überlebens in der Population mit PD-L1-Expression ≥ 50 % der TC im Stadium II – IIIA und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen (IMpower010)



Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC

IMpower150 (GO29436): Randomisierte Studie der Phase III bei chemotherapienaiven Patienten mit metastasiertem NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie, in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin mit oder ohne Bevacizumab

Eine unverblindete, multizentrische, internationale, randomisierte Studie der Phase III, IMpower150, wurde zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Atezolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin, mit oder ohne Bevacizumab, bei chemotherapienaiven Patienten mit metastasiertem NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie durchgeführt.

Patienten mit einer Autoimmunerkrankung in der Anamnese, Patienten, die mit einem attenuierten Lebendimpfstoff innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung geimpft wurden, systemische Immunstimulanzien innerhalb von 4 Wochen oder systemische Immunsuppressiva innerhalb von 2 Wochen vor der Randomisierung erhalten haben, mit aktiven oder unbehandelten ZNS-Metastasen, eindeutiger Tumorinfiltration in die großen Blutgefäße des Brustkorbs oder eindeutiger Kavitation pulmonaler Läsionen, wie mittels bildgebender Verfahren festgestellt, wurden von der Studie ausgeschlossen. Eine Beurteilung des Tumors wurde während der ersten 48 Wochen alle 6 Wochen nach Zyklus 1, Tag 1 durchgeführt und danach alle 9 Wochen. Tumorproben wurden auf die PD-L1-Expression auf Tumorzellen (TC) und tumorinfiltrierenden Immunzellen (IC) untersucht und die Ergebnisse verwendet, um die PD-L1-Expressions-Subgruppen für die unten beschriebenen Analysen zu definieren.

Insgesamt wurden 1 202 Patienten eingeschlossen, im Verhältnis 1 : 1 : 1 randomisiert und einem der in Tabelle 8 beschriebenen Behandlungsschemata zugeteilt. Die Randomisierung wurde nach Geschlecht, Vorhandensein von Lebermetastasen und PD-L1-Tumorexpression auf TC und IC stratifiziert.

Die demographischen Merkmale und die Merkmale der Grunderkrankung der Studienpopulation zum Behandlungsbeginn waren zwischen den Behandlungsarmen ausgeglichen. Das mediane Alter betrug

63 Jahre (Bereich: 31 bis 90) und 60 % der Patienten waren männlich. Die Mehrheit der Patienten war kaukasischer Herkunft (82 %). Ungefähr 10 % der Patienten hatten eine bekannte EGFR-Mutation, 4 % hatten bekannte ALK-Translokationen, 14 % hatten Lebermetastasen zum Behandlungsbeginn und die meisten Patienten waren Raucher oder ehemalige Raucher (80 %). Der ECOG-Performance-Status betrug zu Behandlungsbeginn 0 (43 %) oder 1 (57 %). 51 % der Tumoren der Patienten hatten eine PD-L1-Expression von ≥ 1 % TC oder ≥ 1 % IC und 49 % der Tumoren der Patienten hatten eine PD-L1-Expression von < 1 % TC und < 1 % IC.

Zum Zeitpunkt der finalen Analyse in Bezug auf das PFS hatten die Patienten eine mediane Nachbeobachtungszeit von 15,3 Monaten. Die ITT-Population, einschließlich Patienten mit EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen, die bereits eine Behandlung mit Tyrosinkinase-Inhibitoren erhalten hatten, zeigte eine klinisch bedeutsame Verbesserung des PFS in Arm B verglichen mit Arm C (HR von 0,61; 95-%-KI: 0,52; 0,72, medianes PFS 8,3 vs. 6,8 Monate).

Zum Zeitpunkt der OS-Interimsanalyse hatten die Patienten eine mediane Nachbeobachtungszeit von 19,7 Monaten. Die wesentlichen Ergebnisse dieser Analyse, wie auch jene der aktualisierten PFS-Analyse in der ITT-Population sind in Tabellen 9 und 10 zusammengefasst. Die Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben in der ITT-Population ist in Abbildung 3 dargestellt. Die Abbildung 4 fasst die Ergebnisse für das OS in den ITT- und PD-L1-Subgruppen zusammen. Aktualisierte Ergebnisse in Bezug auf das PFS sind in den Abbildungen 5 und 6 dargestellt.

In Arm B, verglichen mit Arm C, zeigten präspezifizierte Subgruppenanalysen in der OS-Interimsanalyse eine Verbesserung des OS bei Patienten mit EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen (Hazard Ratio [HR] von 0,54; 95-%-KI: 0,29; 1,03, medianes OS nicht erreicht vs. 17,5 Monate) sowie bei Patienten mit Lebermetastasen (HR von 0,52; 95-%-KI: 0,33; 0,82, medianes OS 13,3 Monate vs. 9,4 Monate). Eine Verbesserung des PFS wurde ebenfalls bei Patienten mit EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen (HR von 0,55; 95-%-KI: 0,35; 0,87, medianes PFS 10 vs. 6,1 Monate) sowie bei Patienten mit Lebermetastasen (HR von 0,41; 95-%-KI: 0,26; 0,62, medianes PFS 8,2 vs. 5,4 Monate) gezeigt. Die OS-Ergebnisse waren bei Patienten im Alter von < 65 und ≥ 65 ähnlich. Die Daten für Patienten im Alter von ≥ 75 Jahren sind zu begrenzt, um Rückschlüsse auf diese Population zuzulassen. Für alle Subgruppenanalysen gilt, dass keine formalen statistischen Untersuchungen geplant waren.

IMpower130 (GO29537): Randomisierte Studie der Phase III bei chemotherapienaiven Patienten mit metastasiertem NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie, in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin

Eine unverblindete, randomisierte Studie der Phase III, GO29537 (IMpower130), wurde zur Untersuchung der Wirksamkeit und Si-

Tabelle 8: Intravenöse Behandlungsschemata (IMpower150)

Behandlungs-schema	Induktion (vier oder sechs 21-Tage-Zyklen)	Erhaltung (21-Tage-Zyklen)
A	Atezolizumab[a] (1 200 mg) + Paclitaxel (200 mg/m²)[b,c] + Carboplatin[c] (AUC 6)	Atezolizumab[a] (1 200 mg)
B	Atezolizumab[a] (1 200 mg) + Bevacizumab[d] (15 mg/kg KG) + Paclitaxel (200 mg/m²)[b,c] + Carboplatin[c] (AUC 6)	Atezolizumab[a] (1 200 mg) + Bevacizumab[d] (15 mg/kg KG)
C	Bevacizumab[d] (15 mg/kg KG) + Paclitaxel (200 mg/m²)[b,c] + Carboplatin[c] (AUC 6)	Bevacizumab[d] (15 mg/kg KG)

[a] Atezolizumab wird bis zum Verlust des klinischen Nutzens gemäß Bewertung des Prüfarztes angewendet
[b] Die Anfangsdosis von Paclitaxel für Patienten asiatischer Herkunft betrug aufgrund der höheren Anzahl hämatologischer Toxizitäten bei Patienten aus asiatischen Ländern, im Vergleich zu Patienten aus nicht-asiatischen Ländern, 175 mg/m²
[c] Paclitaxel und Carboplatin werden bis zum Abschluss von 4 oder 6 Zyklen oder fortschreitender Erkrankung oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität, je nachdem was zuerst eintritt, angewendet
[d] Bevacizumab wird bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder dem Auftreten inakzeptabler Toxizität angewendet

Tabelle 9: Zusammenfassung der aktualisierten Wirksamkeitsergebnisse in der ITT-Population (IMpower150)

Wirksamkeitsendpunkt	Arm A (Atezolizumab + Paclitaxel + Carboplatin)	Arm B (Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin)	Arm C (Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin)
Sekundäre Endpunkte[#]			
Vom Prüfarzt bewertetes PFS (RECIST v1.1)*	n = 402	n = 400	n = 400
Anzahl der Ereignisse (%)	330 (82,1 %)	291 (72,8 %)	355 (88,8 %)
Mediane Dauer des PFS (Monate)	6,7	8,4	6,8
95-%-KI	(5,7; 6,9)	(8,0; 9,9)	(6,0; 7,0)
Stratifizierte Hazard Ratio[‡^] (95-%-KI) p-Wert[1,2]	0,91 (0,78; 1,06) 0,2194	0,59 (0,50; 0,69) < 0,0001	---
12-Monats-PFS (%)	24	38	20
OS-Interimsanalyse*	n = 402	n = 400	n = 400
Anzahl der Todesfälle (%) Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) 95-%-KI	206 (51,2 %) 19,5 (16,3; 21,3)	192 (48,0 %) 19,8 (17,4; 24,2)	230 (57,5 %) 14,9 (13,4; 17,1)
Stratifizierte Hazard Ratio[‡^] (95-%-KI) p-Wert[1,2]	0,85 (0,71; 1,03) 0,0983	0,76 (0,63; 0,93) 0,006	---
6-Monats-OS (%)	84	85	81
12-Monats-OS (%)	66	68	61
Vom Prüfarzt bewertetes bestes Gesamtansprechen[3]* (RECIST v1.1)	n = 401	n = 397	n = 393
Anzahl der Patienten mit Ansprechen (%)	163 (40,6 %)	224 (56,4 %)	158 (40,2 %)
95-%-KI	(35,8; 45,6)	(51,4; 61,4)	(35,3; 45,2)
Anzahl mit vollständigem Ansprechen (%)	8 (2,0 %)	11 (2,8 %)	3 (0,8 %)
Anzahl mit teilweisem Ansprechen (%)	155 (38,7 %)	213 (53,7 %)	155 (39,4 %)
Vom Prüfarzt bewertete DOR* (RECIST v1.1)	n = 163	n = 224	n = 158
Median in Monaten	8.3	11,5	6,0
95-%-KI	(7,1; 11,8)	(8,9; 15,7)	(5,5; 6,9)

[#] Die primären Wirksamkeitsendpunkte waren PFS und OS und wurden in der ITT-Wildtyp-Population analysiert; das heißt ohne Patienten mit EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen
[1] Basierend auf dem stratifizierten Log-Rank-Test
[2] Für Informationszwecke; in der ITT-Population, Vergleiche zwischen Arm B und Arm C sowie zwischen Arm A und Arm C wurden noch nicht formal gemäß prä-spezifizierter Testhierarchie geprüft
[3] Bestes Gesamtansprechen für vollständiges und teilweises Ansprechen
[‡] Stratifiziert nach Geschlecht, Vorhandensein von Lebermetastasen und PD-L1-Tumorexpression auf TC und IC
[^] Arm C ist die Vergleichsgruppe für alle Hazard Ratios
[*] Aktualisierte PFS-Analyse und OS-Interimsanalyse zum Zeitpunkt des klinischen Stichtages 22. Januar 2018

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

Tabelle 10: Zusammenfassung der aktualisierten Wirksamkeitsergebnisse für Arm A vs. Arm B in der ITT-Population (IMpower150)

Wirksamkeitsendpunkt	Arm A (Atezolizumab + Paclitaxel + Carboplatin)	Arm B (Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin)
Vom Prüfarzt bewertetes PFS (RECIST v1.1)*	n = 402	n = 400
Anzahl der Ereignisse (%)	330 (82,1 %)	291 (72,8 %)
Mediane Dauer des PFS (Monate)	6,7	8,4
95-%-KI	(5,7; 6,9)	(8,0; 9,9)
Stratifizierte Hazard Ratio‡^ (95-%-KI)	0,67 (0,57; 0,79)	
p-Wert[1,2]	< 0,0001	
OS-Interimsanalyse*	n = 402	n = 400
Anzahl der Todesfälle (%)	206 (51,2 %)	192 (48,0 %)
Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate)	19,5	19,8
95-%-KI	(16,3; 21,3)	(17,4; 24,2)
Stratifizierte Hazard Ratio‡^ (95-%-KI)	0,90 (0,74; 1,10)	
p-Wert[1,2]	0,3000	

[1] Basierend auf dem stratifizierten Log-Rank-Test
[2] Für Informationszwecke; in der ITT-Population wurden keine Vergleiche zwischen Arm A und Arm B in der prä-spezifizierten Testhierarchie eingeschlossen
‡ Stratifiziert nach Geschlecht, Vorhandensein von Lebermetastasen und PD-L1-Expression auf TC und IC
* Aktualisierte PFS-Analyse und OS-Interimsanalyse zum Zeitpunkt des klinischen Stichtages 22. Januar 2018
^ Arm A ist die Vergleichsgruppe für alle Hazard Ratios

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben in der ITT-Population (IMpower150)

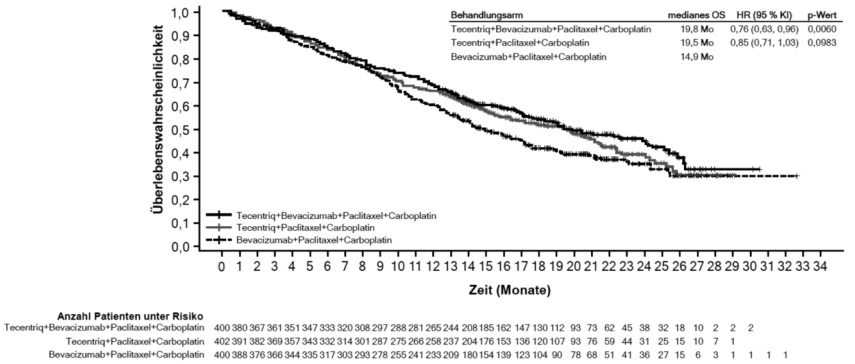
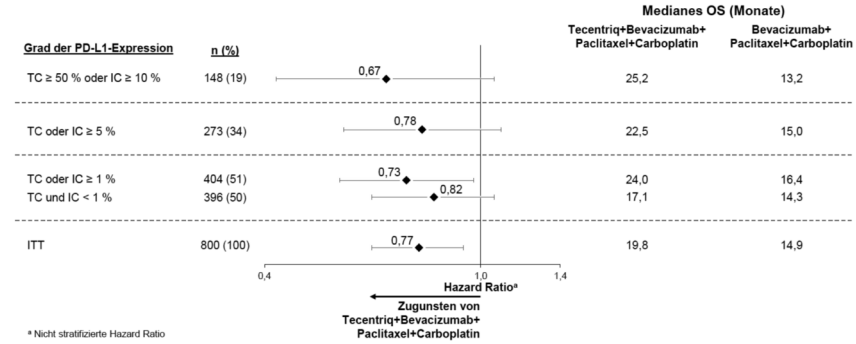


Abbildung 4: Forest-Diagramm zum Gesamtüberleben nach PD-L1-Expression in der ITT-Population, Arm B vs. C (IMpower150)



cherheit von Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin bei chemotherapienaiven Patienten mit metastasiertem NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie durchgeführt. Patienten mit EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen sollten im Vorfeld bereits eine Behandlung mit Tyrosinkinase-Inhibitoren erhalten haben.

Das Tumorstadium der Patienten wurde gemäß des American Joint Committee on Cancer (AJCC), 7. Edition bewertet. Von der Studie ausgeschlossen waren Patienten mit einer Autoimmunerkrankung in der Anamnese, sowie Patienten, die mit einem attenuierten Lebendimpfstoff innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung geimpft worden waren oder Immunstimulanzien innerhalb von 4 Wochen oder systemische Immunsuppressiva innerhalb von 2 Wochen vor der Randomisierung erhalten hatten oder aktive oder unbehandelte ZNS-Metastasen hatten. Ebenfalls nicht geeignet waren Patienten, die eine vorherige Behandlung mit CD137-Agonisten oder Immun-Checkpoint-Inhibitoren (anti-PD-1 und anti-PD-L1 therapeutische Antikörper) erhalten hatten. Patienten, die eine vorherige anti-CTLA-4-Behandlung erhalten hatten, konnten eingeschlossen werden, sofern sie ihre letzte Dosis mindestens 6 Wochen vor der Randomisierung erhalten hatten und keine schweren immunvermittelten unerwünschten Ereignisse durch die CTLA-4-Behandlung auftraten (NCI CTCAE Grade 3 und 4). Eine Beurteilung des Tumors wurde während der ersten 48 Wochen alle 6 Wochen nach Zyklus 1 durchgeführt und danach alle 9 Wochen. Tumorproben wurden auf die PD-L1-Expression auf Tumorzellen (TC) und tumorinfiltrierende Immunzellen (IC) untersucht und die Ergebnisse verwendet, um die PD-L1-Expressions-Subgruppen für die unten beschriebenen Analysen zu definieren.

Die eingeschlossenen Patienten, inklusive der Patienten mit EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen, wurden im Verhältnis 2:1 randomisiert und einem der in Tabelle 11 beschriebenen Behandlungsschemata zugeteilt. Die Randomisierung wurde nach Geschlecht, Vorhandensein von Lebermetastasen und PD-L1-Expression auf TC und IC stratifiziert. Die Patienten, die Behandlungsschema B erhielten, konnten bei Krankheitsprogression das Behandlungsschema wechseln (Crossover) und Atezolizumab als Monotherapie erhalten.

Die demographischen Merkmale und die Merkmale der Grunderkrankung der Studienpopulation (n = 679) zum Behandlungsbeginn waren zwischen den Behandlungsarmen ausgeglichen. Das mediane Alter betrug 64 Jahre (Bereich: 18 bis 86 Jahre). Die Mehrheit der Patienten war männlich (59 %) und kaukasischer Herkunft (90 %). Zum Behandlungsbeginn hatten 14,7 % der Patienten Lebermetastasen und die meisten Patienten waren Raucher oder ehemalige Raucher (90 %). Die Mehrheit der Patienten hatte einen ECOG-Performance-Status von 1 zum Behandlungsbeginn (59 %) und eine PD-L1-Expression < 1 % (ungefähr 52 %). Von 107 Arm B Patienten, die nach der Induktionstherapie entweder eine stabile Erkrankung, ein teilweises oder ein vollständiges Ansprechen als Therapieantwort aufwiesen, erhielten 40 Patienten eine Pemetrexed Wechselerhaltungstherapie.

Die Primäranalyse wurde bei allen Patienten, außer bei Patienten mit EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen, durchgeführt. Diese Population wurde als ITT-WT definiert (n = 679). Die Patienten hatten eine mediane Überlebens-Nachbeobachtungszeit von 18,6 Monaten und zeigten im Vergleich zur Kontrollgruppe ein verbessertes OS und PFS unter Atezolizumab, nab-Paclitaxel und Carboplatin. Die wesentlichen Ergebnisse dieser Analyse sind in Tabelle 12 zusammengefasst und die Kaplan-Meier-Kurven für das OS und das PFS sind in Abbildung 7 bzw. 9 dargestellt. Die explorativen Ergebnisse zu OS und PFS in Abhängigkeit von der PD-L1-Expression sind in den Abbildungen 8 bzw. 10 zusammengefasst. Patienten mit Lebermetastasen zeigten kein verbessertes PFS oder OS unter Anwendung von Atezolizu-

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für das PFS in der ITT-Population (IMpower150)

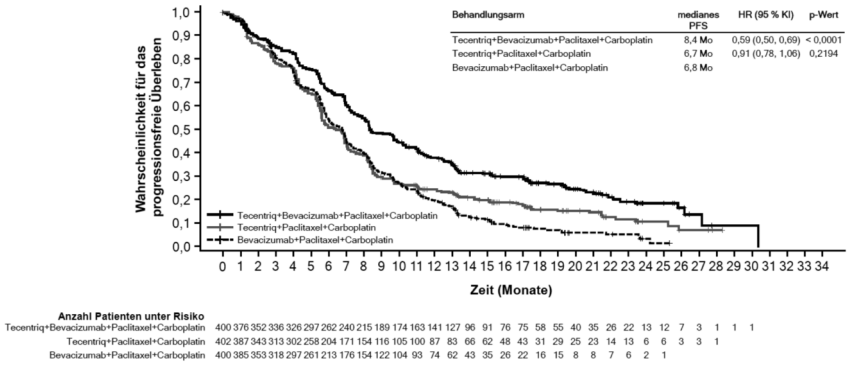


Abbildung 6: Forest-Diagramm zum progressionsfreien Überleben nach PD-L1-Expression in der ITT-Population, Arm B vs. C (IMpower150)

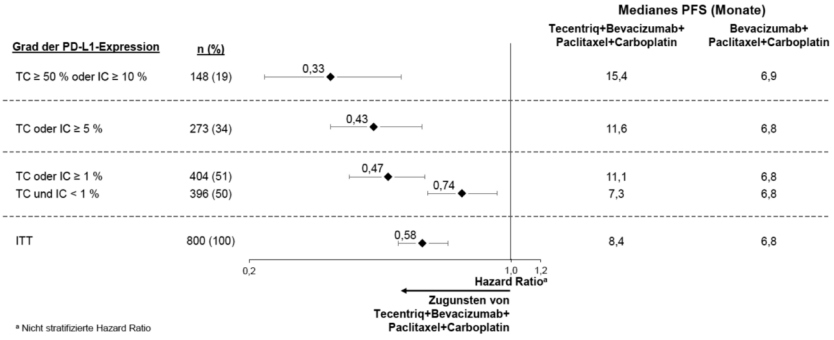


Tabelle 11: Intravenöse Behandlungsschemata (IMpower130)

Behandlungs-schema	Induktion (vier oder sechs 21-Tage-Zyklen)	Erhaltung (21-Tage-Zyklen)
A	Atezolizumab (1 200 mg)[a] + nab-Paclitaxel (100 mg/m²)[b,c] + Carboplatin (AUC 6)[c]	Atezolizumab (1 200 mg)[a]
B	Nab-Paclitaxel (100 mg/m²)[b,c] + Carboplatin (AUC 6)[c]	Bestmögliche unterstützende Behandlung oder Pemetrexed

[a] Atezolizumab wird bis zum Verlust des klinischen Nutzens gemäß Bewertung des Prüfarztes angewendet
[b] Nab-Paclitaxel wird an den Tagen 1, 8 und 15 jedes Zyklus angewendet
[c] Nab-Paclitaxel und Carboplatin werden bis zum Abschluss von 4 – 6 Zyklen oder fortschreitender Erkrankung oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität, je nachdem was zuerst eintritt, angewendet

mab, nab-Paclitaxel und Carboplatin, im Vergleich zu nab-Paclitaxel und Carboplatin (HR von 0,93; 95-%-KI: 0,59; 1,47 für PFS und HR von 1,04; 95-%-KI: 0,63; 1,72 für OS).

Im nab-Paclitaxel und Carboplatin Arm erhielten 59 % der Patienten nach Krankheitsprogression eine geeignete Krebs-Immuntherapie, wovon 41 % der Patienten Atezolizumab im Rahmen der Crossover-Behandlung erhielten, verglichen mit 7,3 % der Patienten im Atezolizumab, nab-Paclitaxel und Carboplatin Arm.

In einer explorativen Auswertung mit längerer Nachbeobachtungszeit (Median 24,1 Monate) blieb das mediane OS in beiden Armen unverändert im Vergleich zur Primäranalyse (HR von 0,82; 95-%-KI: 0,67; 1,01).

IMpower110 (GO29431): Randomisierte Studie der Phase III bei chemotherapienaiven Patienten mit metastasiertem NSCLC

Eine unverblindete, multizentrische, randomisierte Studie der Phase III, IMpower110, wurde durchgeführt, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Atezolizumab bei chemotherapienaiven Patienten mit metastasiertem NSCLC zu untersuchen. Die Patienten hatten eine PD-L1-Expression ≥ 1 % TC (≥ 1 % PD-L1 gefärbte Tumorzellen) oder ≥ 1 % IC (PD-L1 gefärbte tumorinfiltrierende Immunzellen, die ≥ 1 % der Tumorfläche abdecken) basierend auf dem VENTANA PD-L1-(SP142)-Test.

Insgesamt wurden 572 Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert, um Atezolizumab (Arm A) oder Chemotherapie (Arm B) zu erhalten. Atezolizumab wurde in einer Fixdosis von 1 200 mg alle 3 Wochen als intravenöse Infusion bis zum durch den Prüfarzt festgestellten Verlust des klinischen Nutzens oder dem Auftreten einer inakzeptablen Toxizität verabreicht. Die Chemotherapie-Schemata sind in Tabelle 13 beschrieben. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Geschlecht, ECOG-Performance-Status, Histologie und PD-L1-Tumorexpression auf TC und IC.

Patienten mit einer Autoimmunerkrankung in der Anamnese, Patienten, die mit einem attenuierten Lebendimpfstoff innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung geimpft wurden, systemische Immunstimulanzien innerhalb von 4 Wochen oder systemische Immunsuppressiva innerhalb von 2 Wochen vor der Randomisierung erhalten haben, mit aktiven oder unbehandelten ZNS-Metastasen, wurden von der Studie ausgeschlossen. Eine Beurteilung des Tumors wurde während der ersten 48 Wochen alle 6 Wochen nach Zyklus 1, Tag 1 durchgeführt und danach alle 9 Wochen.

Die demographischen Merkmale und die Merkmale der Grunderkrankung der Patienten mit einer PD-L1-Expression ≥ 1 % TC oder ≥ 1 % IC, die keine EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen aufweisen (n = 554), waren zwischen den Behandlungsarmen ausgeglichen. Das mediane Alter betrug 64,5 Jahre (Bereich: 30 bis 87) und 70 % der Patienten waren männlich. Die Mehrheit der Patienten war kaukasischer Herkunft (84 %) und asiatisch (14 %). Die meisten Patienten waren Raucher oder ehemalige Raucher (87 %) und der ECOG-Performance-Status betrug zu Beginn 0 (36 %) oder 1 (64 %). Insgesamt hatten 69 % der Patienten eine Nicht-Plattenepithel-Erkrankung und 31 % der Patienten eine Plattenepithel-Erkrankung. Die demographischen Merkmale und die Merkmale der Grunderkrankung der Patienten mit einer hohen PD-L1-Expression (PD-L1 ≥ 50 % TC oder ≥ 10 % IC), die keine EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen aufweisen (n = 205), waren insgesamt repräsentativ für die breitere Studienpopulation und zwischen den Behandlungsarmen ausgeglichen.

Der primäre Endpunkt war das Gesamtüberleben (OS). Zum Zeitpunkt der OS-Interimsanalyse zeigte sich bei Patienten mit hoher PD-L1-Expression, die randomisiert einer Behandlung mit Atezolizumab (Arm A) zugeteilt worden waren, nicht eingeschlossen die Patienten mit EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen (n = 205), eine statistisch signifikante Verbesserung des OS im Vergleich zu Chemotherapie (Arm B) (HR von 0,59; 95-%-KI: 0,40; 0,89; medianes OS von 20,2 Monaten vs. 13,1 Monaten), mit einem zweiseitigen p-Wert von 0,0106. Die mediane Nachbeobachtungszeit zum Überleben betrug 15,7 Monate bei Patienten mit hoher PD-L1-Expression.

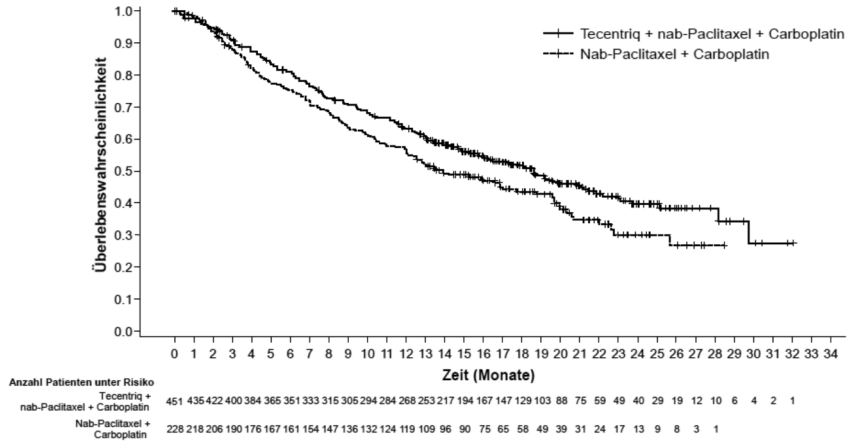
Für diese Patienten blieb das mediane OS in einer explorativen OS-Analyse mit längerer Nachbeobachtungszeit (Median: 31,3 Monate) für den Atezolizumab-Arm unverändert (20,2 Monate) gegenüber der primären OS-Interimsanalyse und betrug für den Chemotherapie-Arm 14,7 Monate (HR von 0,76; 95-%-KI: 0,54; 1,09). Die wichtigsten Ergebnisse der explorativen Analyse sind in Tabelle 14 zusammengefasst. Die Kaplan-Meier-Kurven für OS und PFS bei Patienten mit hoher PD-L1-Expression sind in den Abbildungen 11 und 12 dargestellt. Im Atezolizumab-Arm starben innerhalb der ersten 2,5 Monate mehr Patienten (16/107; 15,0 %) als im Chemotherapie-Arm (10/98; 10,2 %). Es konnten keine spezifischen Faktoren, die mit frühen Todesfällen in Verbindung stehen, identifiziert werden.

Tabelle 12: Zusammenfassung der Wirksamkeit von IMpower130 in der Primäranalyse-Population (ITT-WT Population)

Wirksamkeitsendpunkte	Arm A Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin	Arm B Nab-Paclitaxel + Carboplatin
Co-primäre Endpunkte		
OS	n = 451	n = 228
Anzahl der Todesfälle (%)	226 (50,1 %)	131 (57,5 %)
Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate)	18,6	13,9
95-%-KI	(16,0; 21,2)	(12,0; 18,7)
Stratifizierte Hazard Ratio‡ (95-%-KI)	0,79 (0,64; 0,98)	
p-Wert	0,033	
12-Monats-OS (%)	63	56
Vom Prüfarzt bewertetes PFS (RECIST v1.1)	n = 451	n = 228
Anzahl der Ereignisse (%)	347 (76,9 %)	198 (86,8 %)
Mediane Dauer des PFS (Monate)	7,0	5,5
95-%-KI	(6,2; 7,3)	(4,4; 5,9)
Stratifizierte Hazard Ratio‡ (95-%-KI)	0,64 (0,54; 0,77)	
p-Wert	< 0,0001	
12-Monats-PFS (%)	29 %	14 %
Andere Endpunkte		
Vom Prüfarzt bewertete ORR (RECIST v1.1)^	n = 447	n = 226
Anzahl der Patienten mit Ansprechen (%)	220 (49,2 %)	72 (31,9 %)
95-%-KI	(44,5; 54,0)	(25,8; 38,4)
Anzahl mit vollständigem Ansprechen (%)	11 (2,5 %)	3 (1,3 %)
Anzahl mit teilweisem Ansprechen (%)	209 (46,8 %)	69 (30,5 %)
Vom Prüfarzt bewertete, bestätigte DOR (RECIST v1.1)^	n = 220	n = 72
Median in Monaten	8,4	6,1
95-%-KI	(6,9; 11,8)	(5,5; 7,9)

‡ Stratifiziert nach Geschlecht und PD-L1-Expression auf TC und IC
^ Die bestätigten ORR und DOR sind explorative Endpunkte
PFS = progression-free survival (progressionsfreies Überleben); RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors v1.1.; KI = Konfidenzintervall; ORR = objective response rate (objektive Ansprechrate); DOR = duration of response (Dauer des Ansprechens); OS = overall survival (Gesamtüberleben)

Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben (IMpower130)



Die beobachtete Verbesserung im OS im Atezolizumab-Arm im Vergleich zum Chemotherapie-Arm wurde bei Patienten mit hoher PD-L1-Expression durchgängig in den Subgruppen nachgewiesen, einschließlich bei Patienten mit Nicht-Plattenepithel-NSCLC (Hazard Ratio [HR] von 0,62; 95-%-KI: 0,40; 0,96; medianes OS 20,2 vs. 10,5 Monate) und bei Patienten mit Plattenepithel-NSCLC (HR von 0,56; 95-%-KI: 0,23; 1,37; medianes OS nicht erreicht vs. 15,3 Monate). Die Daten für Patienten im Alter von ≥ 75 Jahren und für Patienten, die lebenslange Nichtraucher waren, sind zu begrenzt, um Rückschlüsse auf diese Subgruppen zuzulassen.

Zweitlinienbehandlung des NSCLC

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

Eine unverblindete, multizentrische, internationale, randomisierte 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 tumorinfiltrierenden Immunzellen (IC) getestet.

Insgesamt wurden 1 225 Patienten in die Studie aufgenommen, von denen die ersten 850 randomisierten Patienten gemäß Analysenplan in die Primäranalyse zur Wirksamkeit eingeschlossen wurden. Die Randomisierung wurde nach PD-L1-Expression-Status auf den IC, der Anzahl der bisherigen Chemotherapie-Regime und nach Histologie stratifiziert. Die Patienten wurden im Verhältnis 1 : 1 randomisiert und erhielten entweder Atezolizumab oder Docetaxel.

Atezolizumab wurde in einer Fixdosis von 1 200 mg alle 3 Wochen als intravenöse Infusion verabreicht. Eine Dosisreduktion war nicht gestattet. Die Patienten wurden bis zum Verlust des klinischen Nutzens gemäß Bewertung des Prüfarztes behandelt. Docetaxel wurde in einer Dosierung von 75 mg/m^2 an Tag 1 jedes 3-Wochen-Zyklus als intravenöse Infusion verabreicht, bis eine Krankheitsprogression auftrat. Bei allen behandelten Patienten betrug die mediane Dauer der Behandlung 2,1 Monate im Docetaxel-Arm und 3,4 Monate im Atezolizumab-Arm.

Die demographische Verteilung sowie die Krankheitsmerkmale bei Behandlungsbeginn der Primäranalyse-Population waren zwischen den Behandlungsarmen gut ausgewogen. Das mediane Alter lag bei 64 Jahren (Bereich: 33 bis 85); 61 % der behandelten Patienten waren männlich. Die Mehrheit der Patienten war kaukasischer Herkunft (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 15 zusam-

Abbildung 8: Forest-Diagramm zum Gesamtüberleben nach PD-L1-Expression (IMpower130)

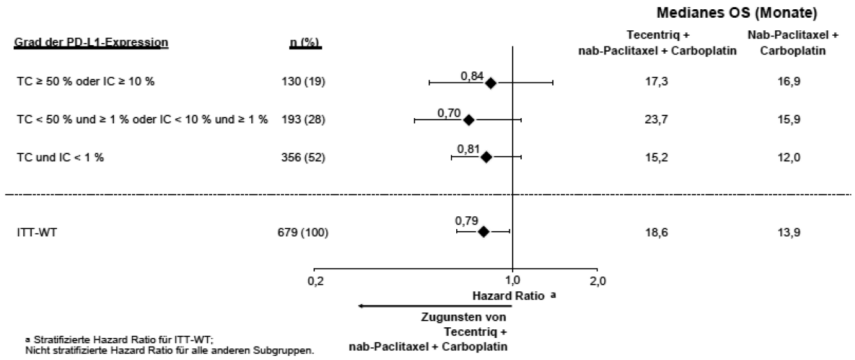


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum progressionsfreien Überleben (IMpower130)

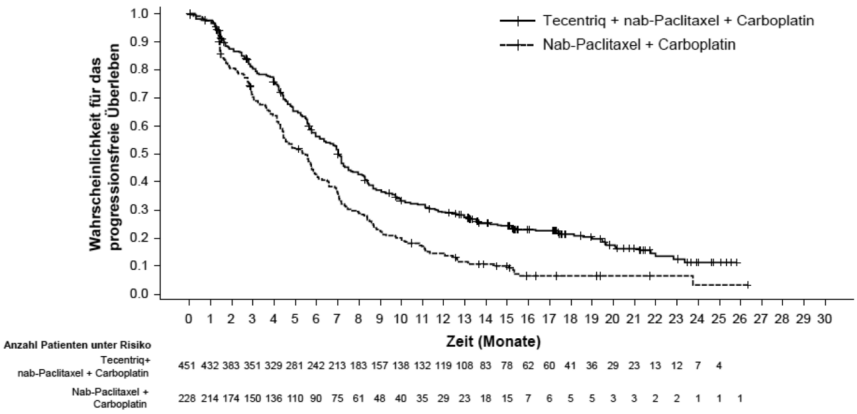


Abbildung 10: Forest-Diagramm zum progressionsfreien Überleben nach PD-L1-Expression (IMpower130)

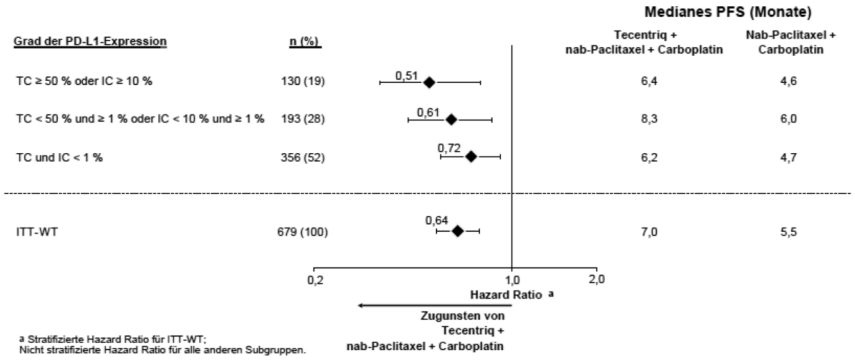


Tabelle 13: Chemotherapie-Behandlungsschemata für die intravenöse Behandlung (IMpower110)

Behandlungs-schema	Induktion (vier oder sechs 21-Tage-Zyklen)	Erhaltung (21-Tage-Zyklen)
B (Nicht-Plattenepithel)	Cisplatin[a] (75 mg/m²) + Pemetrexed[a] (500 mg/m²) ODER Carboplatin[a](AUC 6) + Pemetrexed[a] (500 mg/m²)	Pemetrexed[b,d] (500 mg/m²)
B (Plattenepithel)	Cisplatin[a] (75 mg/m²) + Gemcitabin[a,c] (1 250 mg/m²) ODER Carboplatin[a] (AUC 5) + Gemcitabin[a,c] (1 000 mg/m²)	Bestmögliche unterstützende Behandlung[d]

[a] Cisplatin, Carboplatin, Pemetrexed und Gemcitabin werden bis zum Abschluss von 4 oder 6 Zyklen oder bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität angewendet

[b] Pemetrexed wird als Erhaltungstherapie alle 21 Tage bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder dem Auftreten inakzeptabler Toxizität angewendet

[c] Gemcitabin wird an den Tagen 1 und 8 jedes Zyklus angewendet

[d] Es war kein Crossover vom Kontrollarm (platinbasierte Chemotherapie) in den Atezolizumab-Arm (Arm A) erlaubt

mengefasst. Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben in der *Intention-to-Treat*(ITT)-Population sind in Abbildung 13 dargestellt. Abbildung 14 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] von 0,73; 95-%-KI: 0,60; 0,89; medianes OS 15,6 vs. 11,2 Monate für Atezolizumab bzw. Docetaxel) als auch bei Patienten mit Plattenepithel-NSCLC (HR von 0,73; 95-%-KI: 0,54; 0,98; medianes OS 8,9 vs. 7,7 Monate für Atezolizumab bzw. Docetaxel) beobachtet. Die beobachtete Verbesserung im OS wurde durchgängig bei allen Patienten-Subgruppen nachgewiesen, einschließlich derjenigen mit Gehirnmetastasen zu Behandlungsbeginn (HR von 0,54; 95-%-KI: 0,31; 0,94; medianes OS 20,1 vs. 11,9 Monate für Atezolizumab bzw. Docetaxel) und bei Patienten, die nie geraucht haben (HR von 0,71; 95-%-KI: 0,47; 1,08; medianes OS 16,3 vs. 12,6 Monate für Atezolizumab bzw. Docetaxel). Demgegenüber zeigten Patienten mit einer EGFR-Mutation kein verbessertes Gesamtüberleben unter Atezolizumab gegenüber Docetaxel (HR von 1,24; 95-%-KI: 0,71; 2,18; medianes OS 10,5 vs. 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 von 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 Lungenkrebssymptome (z. B. Husten, Dyspnoe, Schmerzen in Armen/Schultern), gemessen anhand des EORTC QLQ-LC13, war zwischen Atezolizumab und Docetaxel ähnlich. Aufgrund des unverblindeten Studiendesigns sind die Ergebnisse mit Vorsicht zu interpretieren.

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

Eine multizentrische, internationale, randomisierte, unverblindete, 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

Tabelle 14: Zusammenfassung der Wirksamkeit bei Patienten mit hoher PD-L1-Expression ≥ 50 % TC oder ≥ 10 % IC (IMpower110)

Wirksamkeitsendpunkte	Arm A (Atezolizumab)	Arm B (Chemotherapie)
Primärer Wirksamkeitsendpunkt		
Gesamtüberleben (OS)	n = 107	n = 98
Anzahl der Todesfälle (%)	64 (59,8 %)	64 (65,3 %)
Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate)	20,2	14,7
95-%-KI	(17,2; 27,9)	(7,4; 17,7)
Stratifizierte Hazard Ratio‡ (95-%-KI)	0,76 (0,54; 1,09)	
12-Monats-Gesamtüberleben (%)	66,1	52,3
Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte		
Vom Prüfarzt bewertetes PFS (RECIST v1.1)	n = 107	n = 98
Anzahl der Ereignisse (%)	82 (76,6 %)	87 (88,8 %)
Mediane Dauer des PFS (Monate)	8,2	5,0
95-%-KI	(6,8; 11,4)	(4,2; 5,7)
Stratifizierte Hazard Ratio‡ (95-%-KI)	0,59 (0,43; 0,81)	
12-Monats-PFS (%)	39,2	19,2
Vom Prüfarzt bewertete ORR (RECIST v1.1)	n = 107	n = 98
Anzahl der Patienten mit Ansprechen (%)	43 (40,2 %)	28 (28,6 %)
95-%-KI	(30,8; 50,1)	(19,9; 38,6)
Anzahl mit vollständigem Ansprechen (%)	1 (0,9 %)	2 (2,0 %)
Anzahl mit teilweisem Ansprechen (%)	42 (39,3 %)	26 (26,5 %)
Vom Prüfarzt bewertete DOR (RECIST v1.1)	n = 43	n = 28
Median in Monaten	38,9	8,3
95-%-KI	(16,1; NE)	(5,6; 11,0)

‡ Stratifiziert nach Geschlecht und ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)
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).

Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens bei Patienten mit hoher PD-L1-Expression ≥ 50 % TC oder ≥ 10 % IC (IMpower110)

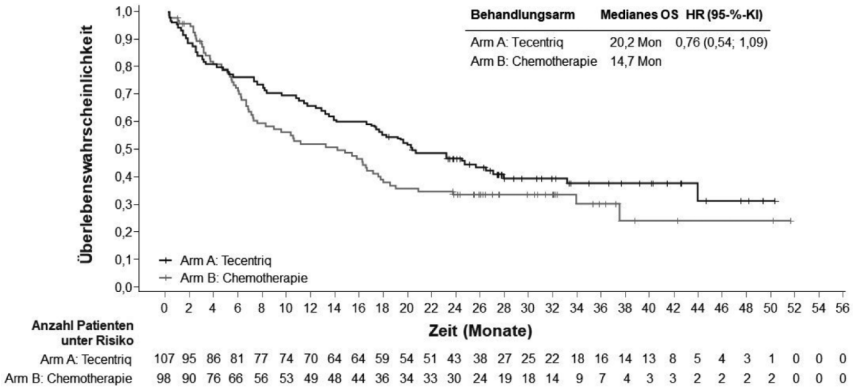
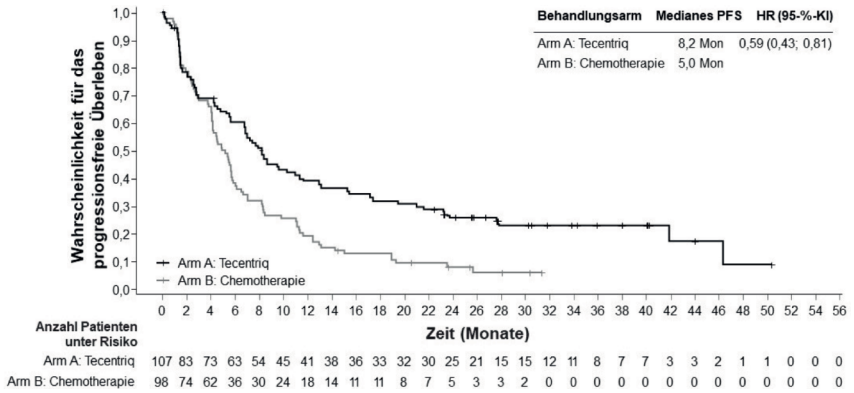


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve des progressionsfreien Überlebens bei Patienten mit hoher PD-L1-Expression ≥ 50 % TC oder ≥ 10 % IC (IMpower110)



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 vs. 9,7 Monaten bei Patienten, die mit Docetaxel behandelt wurden (HR von 0,69; 95-%-KI: 0,52; 0,92). Die ORR betrug 15,3 % vs. 14,7 % und die mediane DOR lag bei 18,6 Monaten vs. 7,2 Monaten für Atezolizumab bzw. Docetaxel.

Kleinzelliges Lungenkarzinom

IMpower133 (GO30081): Randomisierte Studie der Phase I/III bei Patienten mit chemotherapienaivem SCLC im fortgeschrittenen Stadium in Kombination mit Carboplatin und Etoposid

Eine randomisierte, multizentrische, doppelblinde, placebokontrollierte Studie der Phase I/III, IMpower133, wurde zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid bei Patienten mit chemotherapienaivem ES-SCLC durchgeführt.

Patienten mit aktiven oder unbehandelten ZNS-Metastasen oder einer Autoimmunerkrankung in der Anamnese oder die mit einem attenuierten Lebendimpfstoff innerhalb von 4 Wochen vor der Randomisierung geimpft wurden oder die systemische Immunsuppressiva innerhalb von 1 Woche vor der Randomisierung erhalten hatten, wurden von der Studie ausgeschlossen. Eine Beurteilung des Tumors wurde während der ersten 48 Wochen alle 6 Wochen nach Zyklus 1, Tag 1 durchgeführt und danach alle 9 Wochen. Bei Patienten, die die festgelegten Kriterien erfüllten und einwilligten, nach Krankheitsprogression weiterbehandelt zu werden, wurden bis zum Behandlungsabbruch alle 6 Wochen Beurteilungen des Tumors vorgenommen.

Insgesamt wurden 403 Patienten eingeschlossen, im Verhältnis 1 : 1 randomisiert und einem der in Tabelle 16 beschriebenen Behandlungsschemata zugeteilt. Die Randomisierung wurde nach Geschlecht, ECOG-Performance-Satus und Vorhandensein von Hirnmetastasen stratifiziert.

Die demographischen Merkmale und die Merkmale der Grunderkrankung der Studienpopulation zum Behandlungsbeginn waren zwischen den Behandlungsarmen ausgeglichen. Das mediane Alter betrug 64 Jahre (Bereich: 26 bis 90 Jahre) und 10 % der Patienten waren ≥ 75 Jahre. Die Mehrheit der Patienten war männlich (65 %), kaukasischer Herkunft (80 %) und 9 % der Patienten hatten Hirnmetastasen. Die meisten Patienten waren Raucher oder ehemalige Raucher (97 %). Der ECOG-Performance-Status betrug zu Behandlungsbeginn 0 (35 %) oder 1 (65 %).

Zum Zeitpunkt der Primäranalyse hatten die Patienten eine mediane Nachbeobachtungs-

Tabelle 15: 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 bewertete ORR (RECIST v1.1)		
Mit einem Ansprechen (%)	58 (14 %)	57 (13 %)
95-%-KI	(10,5; 17,3)	(10,3; 17,0)
Vom Prüfarzt bewertete 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.

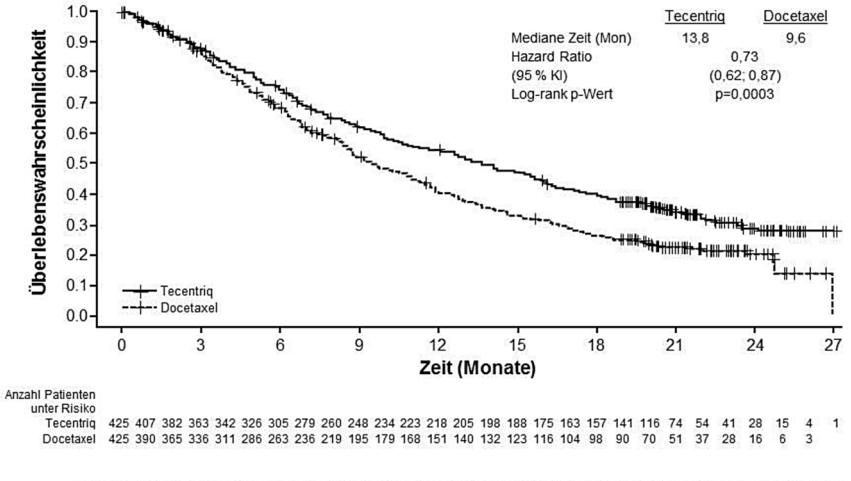
* Die Primäranalyse-Population besteht aus den ersten 850 randomisierten Patienten

‡ Stratifiziert nach PD-L1-Expression auf tumorinfiltrierenden Immunzellen, der Anzahl bisheriger Chemotherapie-Regime und der Histologie

** Basierend auf dem stratifizierten Log-Rank-Test

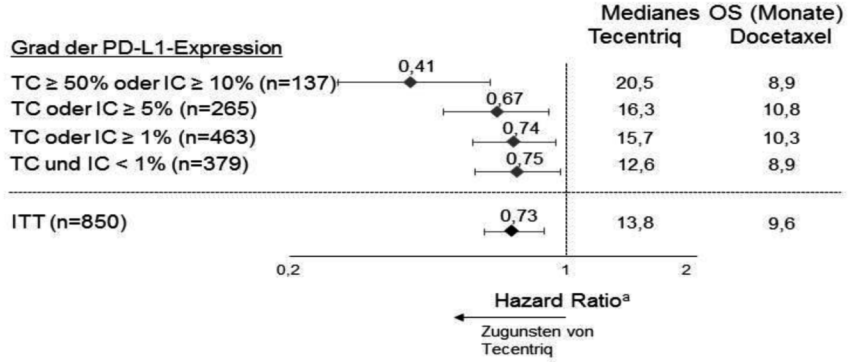
*** Basierend auf Kaplan-Meier-Schätzung

Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben in der Primäranalyse-Population (all comers) (OAK)



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

Abbildung 14: 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.

zeit von 13,9 Monaten. Eine statistisch signifikante Verbesserung des OS wurde bei Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid im Vergleich zum Kontrollarm beobachtet (HR von 0,70; 95-%-KI: 0,54; 0,91; medianes OS von 12,3 Monaten vs. 10,3 Monate). In der finalen explorativen OS-Analyse mit längerer Nachbeobachtung (median: 22,9 Monate) war das mediane OS in beiden Armen unverändert im Vergleich zur primären OS-Interimanalyse. Die Ergebnisse bezüglich PFS, ORR und DOR aus der Primäranalyse wie auch die explorativen Ergebnisse der finalen OS-Analyse sind in Tabelle 17 zusammengefasst. Die Kaplan-Meier-Kurven für das OS und das PFS sind in den Abbildungen 15 und 16 dargestellt. Die Daten zu Patienten mit Hirnmetastasen sind zu begrenzt, um Rückschlüsse auf diese Population zuzulassen.

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 erhalten 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.

Tabelle 16: Intravenöses Behandlungsschema (IMpower133)

Behandlungs-schema	Induktion (vier 21-Tage-Zyklen)	Erhaltung (21-Tage-Zyklen)
A	Atezolizumab (1 200 mg)[a] + Carboplatin (AUC 5)[b] + Etoposid (100 mg/m²)[b,c]	Atezolizumab (1 200 mg) [a]
B	Placebo + Carboplatin (AUC 5)[b] + Etoposid (100 mg/m²)[b,c]	Placebo

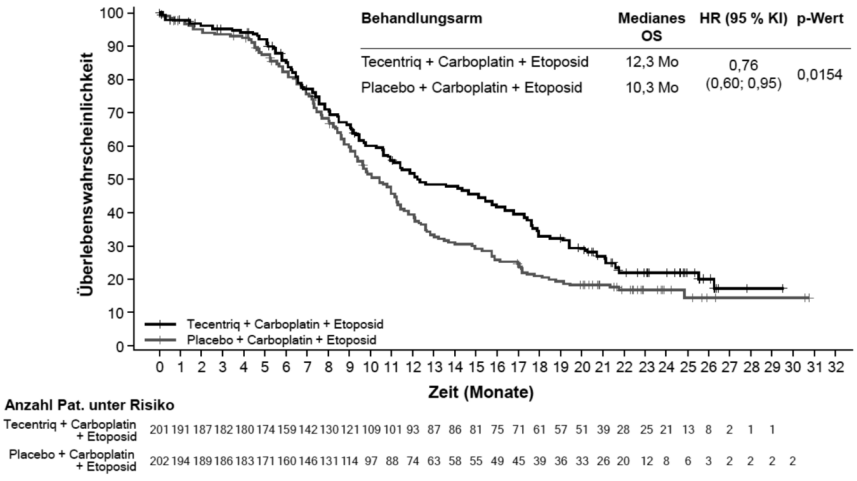
[a] Atezolizumab wurde bis zum Verlust des klinischen Nutzens gemäß Bewertung des Prüfarztes angewendet
[b] Carboplatin und Etoposid wurden bis zum Abschluss von 4 Zyklen oder fortschreitender Erkrankung oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität, je nachdem was zuerst eintrat, angewendet
[c] Etoposid wurde an Tag 1, 2 und 3 jedes Zyklus angewendet

Tabelle 17: Zusammenfassung der Wirksamkeit (IMpower133)

Wesentliche Wirksamkeitsendpunkte	Arm A (Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid)	Arm B (Placebo + Carboplatin + Etoposid)
Co-primäre Endpunkte		
OS-Analyse*	n = 201	n = 202
Anzahl der Todesfälle (%)	142 (70,6 %)	160 (79,2 %)
Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate)	12,3	10,3
95-%-KI	(10,8; 15,8)	(9,3; 11,3)
Stratifizierte Hazard Ratio‡ (95-%-KI)	0,76 (0,60; 0,95)	
p-Wert	0,0154***	
12-Monats-OS (%)	51,9	39,0
Vom Prüfarzt bewertetes PFS (RECIST v1.1)*	n = 201	n = 202
Anzahl der Ereignisse (%)	171 (85,1 %)	189 (93,6 %)
Mediane Dauer des PFS (Monate)	5,2	4,3
95-%-KI	(4,4; 5,6)	(4,2; 4,5)
Stratifizierte Hazard Ratio‡ (95-%-KI)	0,77 (0,62; 0,96)	
p-Wert	0,0170	
6-Monats-PFS (%)	30,9	22,4
12-Monats-PFS (%)	12,6	5,4
Andere Endpunkte		
Vom Prüfarzt bewertete ORR (RECIST 1.1)* ^	n = 201	n = 202
Anzahl der Patienten mit Ansprechen (%)	121 (60,2 %)	130 (64,4 %)
95-%-KI	(53,1; 67,0)	(57,3; 71,0)
Anzahl mit vollständigem Ansprechen (%)	5 (2,5 %)	2 (1,0 %)
Anzahl mit teilweisem Ansprechen (%)	116 (57,7 %)	128 (63,4 %)
Vom Prüfarzt bewertete DOR (RECIST 1.1)* ^	n = 121	n = 130
Median in Monaten	4,2	3,9
95-%-KI	(4,1; 4,5)	(3,1; 4,2)

PFS = progression-free survival (progressionsfreies Überleben); RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v1.1., KI = Konfidenzintervall; ORR = objective response rate (objektive Ansprechrate); OS = overall survival (Gesamtüberleben).
‡ Stratifiziert nach Geschlecht und ECOG-Performance-Status
* Explorative OS-Analyse zum klinischen Stichtag 24. Januar 2019
** PFS-, ORR- und DOR-Analysen zum klinischen Stichtag 24. April 2018
*** nur zu deskriptiven Zwecken
^ Bestätigte ORR und DOR sind explorative Endpunkte

Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben (IMpower133)



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, kombiniert mit 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 % asymptomatische 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 18 und entsprechender Kaplan-Meier-Kurve des PFS in Abbildung 17 zusammengefasst. Patienten mit PD-L1-Expression < 1 % zeigten keine Verbesserung im PFS, wenn Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel angewendet wurde (HR von 0,94; 95-%-KI: 0,78; 1,13).

Die finale OS-Analyse wurde bei Patienten mit einer PD-L1-Expression ≥ 1 % nach einer medianen Nachbeobachtung von 19,12 Monaten durchgeführt. Ergebnisse zum OS sind in Tabelle 18 und entsprechender Kaplan-Meier-Kurve in Abbildung 18 dargestellt. Patienten mit PD-L1-Expression < 1 % zeigten keine Verbesserung im OS, wenn Atezolizumab in Kombi-

nation mit nab-Paclitaxel angewendet wurde (HR von 1,02; 95-%-KI: 0,84; 1,24).

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

Bei Patienten, die eine vorherige (neo-)adjuvante Behandlung erhalten hatten (n = 242), betrug die Hazard Ratio für primäres (finales) PFS 0,79 und für finales OS 0,77, wohingegen bei Patienten, die keine vorherige (neo-)adjuvante Behandlung erhalten hatten (n = 127), die Hazard Ratio für primäres (finales) PFS 0,44 und für finales OS 0,54 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 kombiniert mit nab-Paclitaxel und 26 Patienten Placebo kombiniert mit 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 kombiniert mit nab-Paclitaxel in Bezug auf das PFS zu haben.

Bei Patienten mit asymptomatischen Hirnmetastasen zu Behandlungsbeginn 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 von 1,40; 95-%-KI: 0,57; 3,44).

Die Dauer bis zu einer Verschlechterung des patientenberichteten 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.

Hepatozelluläres Karzinom

IMbrave150 (YO40245): Randomisierte Studie der Phase III in Kombination mit Bevacizumab bei Patienten mit nicht resezierbarem HCC, die keine vorherige systemische Behandlung erhalten haben

Eine randomisierte, multizentrische, internationale, unverblindete Studie der Phase III, IMbrave150, wurde durchgeführt, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem und/oder nicht resezierbarem HCC, die keine vorherige systemische Behandlung erhalten hatten, zu bewerten. Insgesamt wurden 501 Patienten

Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve zum progressionsfreien Überleben (IMpower133)

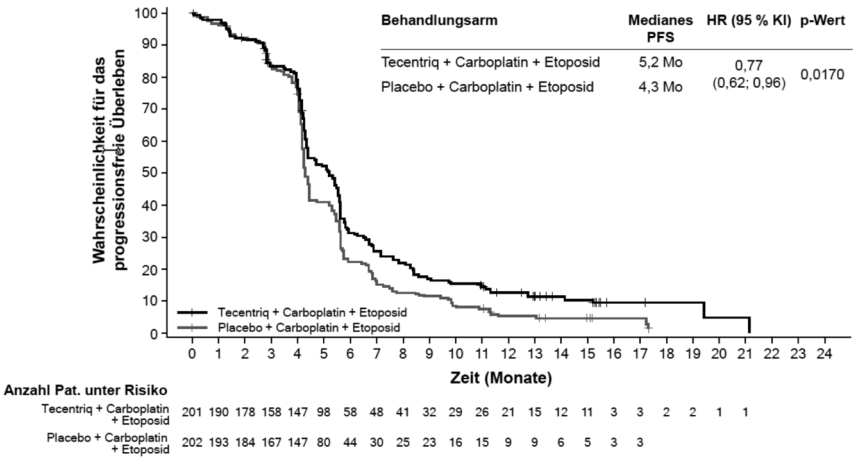


Tabelle 18 Zusammenfassung der Wirksamkeit bei Patienten mit PD-L1-Expression ≥ 1 % (IMpassion130)

Wirksamkeitsendpunkte	Atezolizumab + nab-Paclitaxel	Placebo + nab-Paclitaxel
Primäre Wirksamkeitsendpunkte	n = 185	n = 184
Prüfarzt-bewertetes PFS (RECIST v1.1) – Primäranalyse[3]		
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
Prüfarzt-bewertetes PFS (RECIST v1.1) – aktualisierte explorative Analyse[4]		
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, 5]		
Anzahl der Todesfälle (%)	120 (64,9 %)	139 (75,5 %)
Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate)	25,4	17,9
95-%-KI	(19,6; 30,7)	(13,6; 20,3)
Stratifizierte Hazard Ratio‡ (95-%-KI)	0,67 (0,53; 0,86)	
Sekundäre und explorative Endpunkte		
Prüfarzt-bewertete ORR (RECIST v1.1)[3]	n = 185	n = 183
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 %)
Prüfarzt-bewertete DOR[3]	n = 109	n = 78
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 Testhierarchie nicht formal getestet.
[3] Gemäß finaler Analyse zum PFS, zur ORR, zur DOR und erster Interimsanalyse zum OS zum klinischen Stichtag 17. April 2018
[4] Gemäß explorativer Analyse zum PFS zum klinischen Stichtag 02. Januar 2019
[5] Gemäß finaler Analyse zum OS zum klinischen Stichtag 14. April 2020
‡ 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)

Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve des progressionsfreien Überlebens bei Patienten mit PD-L1-Expression ≥ 1 % (IMpassion130)

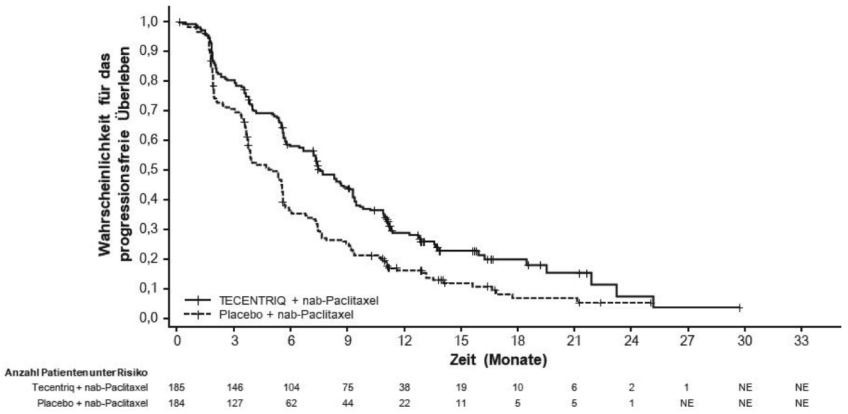
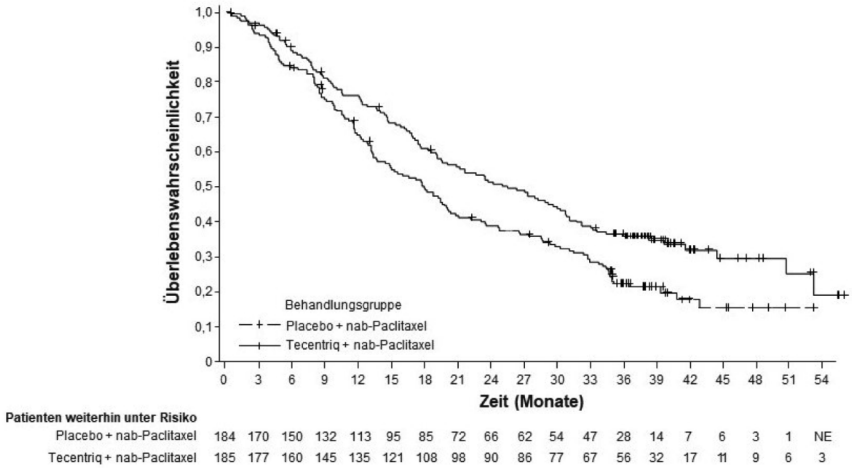


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens bei Patienten mit PD-L1-Expression ≥ 1 % (IMpassion130)



randomisiert (2:1), die entweder Atezolizumab (1 200 mg) und 15 mg/kg KG Bevacizumab alle 3 Wochen als intravenöse Infusion, oder 400 mg Sorafenib oral zweimal pro Tag erhielten. Die Randomisierung wurde nach geographischen Regionen, makrovaskulärer Invasion und/oder extrahepatischer Ausbreitung, Alpha-Fetoprotein (AFP) zu Behandlungsbeginn und ECOG-Performance-Status stratifiziert. In beiden Armen wurden die Patienten bis zum Verlust des klinischen Nutzens oder dem Auftreten einer inakzeptablen Toxizität behandelt. Die Patienten konnten die Behandlung mit entweder Atezolizumab oder Bevacizumab abbrechen (z. B. aufgrund von Nebenwirkungen) und die Behandlung als Monotherapie solange fortführen bis unter der Monotherapie ein Verlust des klinischen Nutzens oder eine inakzeptable Toxizität auftrat.

In die Studie wurden erwachsene Patienten eingeschlossen, deren Erkrankung nicht durch einen operativen Eingriff und/oder lokoregionale Therapien behandelt werden konnte oder danach fortgeschritten ist, die einen Child-Pugh-Score A, ECOG 0/1 aufwiesen und die keine vorherige systemische Behandlung erhalten hatten. Blutungen (einschließlich tödlicher Ereignisse) sind bekannte Nebenwirkungen von Bevacizumab und Blutungen im oberen Gastrointestinaltrakt sind eine häufige und lebensbedrohliche Komplikation bei Patienten mit HCC. Daher mussten die Patienten innerhalb von 6 Monaten vor Behandlungsbeginn auf das Vorhandensein von Varizen untersucht werden und wurden ausgeschlossen, wenn sie innerhalb von 6 Monaten vor Behandlungsbeginn Varizenblutungen, unbehandelte oder unvollständig behandelte Varizen mit Blutungen oder mit einem hohen Blutungsrisiko hatten. Bei Patienten mit aktiver Hepatitis B war ein HBV-DNA-Spiegel < 500 IE/ml innerhalb von 28 Tagen vor Einleitung der Studienbehandlung und eine Standard-Anti-HBV-Behandlung über mindestens 14 Tage vor Studieneintritt und über die gesamte Studiendauer erforderlich.

Patienten wurden auch ausgeschlossen, wenn sie mäßige oder schwere Aszites, eine hepatische Enzephalopathie in der Anamnese, ein bekanntes fibrolamelläres HCC, ein sarkomatoides HCC, ein kombiniertes Cholangiokarzinom und HCC, eine aktive HBV/HCV-Koinfektion oder Autoimmunerkrankungen in der Anamnese hatten, eine Impfung mit einem attenuierten Lebendimpfstoff oder systemische Immunstimulanzien innerhalb von 4 Wochen bzw. systemische Immunsuppressiva innerhalb von 2 Wochen vor der Randomisierung erhalten hatten oder unbehandelte oder kortikosteroidabhängige Hirnmetastasen hatten. In den ersten 54 Wochen wurden alle 6 Wochen Tumoruntersuchungen nach Zyklus 1, Tag 1 durchgeführt, danach alle 9 Wochen.

Die demographischen Merkmale und die Merkmale der Grunderkrankung der Studienpopulation zu Behandlungsbeginn waren zwischen den Behandlungsarmen ausgeglichen. Das mediane Alter betrug 65 Jahre (Bereich: 26 bis 88 Jahre) und 83 % waren männlich. Die Mehrheit der Patienten waren asiatischer (57 %) und kaukasischer Herkunft (35 %). 40 % kamen aus Asien (ohne Japan), während 60 % aus dem Rest der Welt stammten. Ungefähr 75 % der Patienten hatten eine makrovaskuläre Invasion und/oder eine extrahepatische Ausbreitung und 37 % hatten einen Baseline-AFP-Wert ≥ 400 ng/ml. Der ECOG-Performance-Status betrug zu Behandlungsbeginn 0 (62 %) oder 1 (38 %). Die primären Risikofaktoren für die Entwicklung eines HCC waren bei 48 % der Patienten eine Infektion mit dem Hepatitis-B-Virus, bei 22 % der Patienten eine Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus und bei 31 % der Patienten eine nicht-virale Erkrankung. Das HCC wurde bei 82 % der Patienten als *Barcelona-Clinic-Liver-Cancer*-(BCLC)-Stadium C, bei 16 % der Patienten als -Stadium B und bei 3 % der Patienten als -Stadium A eingestuft.

Die co-primären Wirksamkeitsendpunkte waren OS und IRF-bewertetes PFS gemäß RECIST v1.1. Zum Zeitpunkt der primären Analyse hatten die Patienten eine mediane Nachbeobachtungszeit von 8,6 Monaten. Die Daten zeigten eine statistisch signifikante Verbesserung des OS und des PFS, gemäß IRF-RECIST v1.1 bei Atezolizumab + Bevacizumab im Vergleich zu Sorafenib. Eine statistisch signifikante Verbesserung wurde auch bei der bestätigten objektiven Ansprechrate (ORR) gemäß IRF-RECIST v1.1 und HCC-modifiziertem RECIST (mRECIST) beobachtet. Die wesentlichen Wirksamkeitsergebnisse aus der Primäranalyse sind in Tabelle 19 zusammengefasst.

Es wurde eine aktualisierte, deskriptive Wirksamkeitsanalyse mit einer medianen Nachbeobachtungszeit des Überlebens von 15,6 Monaten durchgeführt. Das mediane OS betrug 19,2 Monate (95-%-KI: 17,0; 23,7) im Atezolizumab + Bevacizumab-Arm gegenüber 13,4 Monaten (95-%-KI: 11,4; 16,9) im Sorafenib-Arm mit einer HR von 0,66 (95-%-KI: 0,52; 0,85). Das mediane IRF-bewertete PFS gemäß RECIST v1.1 betrug 6,9 Monate (95-%-KI: 5,8; 8,6) im Atezolizumab + Bevacizumab-Arm gegenüber 4,3 Monaten (95-%-KI: 4,0; 5,6) im Sorafenib-Arm mit einer HR von 0,65 (95-%-KI: 0,53; 0,81).

Die IRF-bewertete ORR gemäß RECIST v1.1 betrug 29,8 % (95-%-KI: 24,8; 35,0) im Atezolizumab + Bevacizumab-Arm und 11,3 % (95-%-KI: 6,9; 17,3) im Sorafenib-Arm. Die mediane IRF-bewertete Dauer des Ansprechens (DOR) gemäß RECIST v1.1 bei den bestätigten Respondern betrug 18,1 Monate (95-%-KI: 14,6: nicht schätzbar) im Atezolizumab + Bevacizu-

mab-Arm im Vergleich zu 14,9 Monaten (95-%-KI: 4,9; 17,0) im Sorafenib-Arm.

Kaplan-Meier-Kurven für OS (aktualisierte Analyse) und PFS (Primäranalyse) sind in den Abbildungen 19 bzw. 20 dargestellt.

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. In der Studie IMpower150 stand das Alter von ≥ 65 mit einer verringerten Wirkung von Atezolizumab bei Patienten, die Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel erhielten, in Verbindung.

Die Daten für Patienten im Alter von ≥ 75 Jahren aus den Studien IMpower150, IMpower133 und IMpower110 sind zu begrenzt, um Rückschlüsse auf diese Population zuzulassen.

Kinder und Jugendliche

Eine frühe, multizentrische, unverblindete Studie wurde mit pädiatrischen (< 18 Jahre, n = 69) und jungen erwachsenen Patienten (18 – 30 Jahre, n = 18) mit rezidivierenden oder progressiven soliden Tumoren sowie mit Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphomen durchgeführt, um die Sicherheit und Pharmakokinetik von Atezolizumab zu untersuchen. Die Patienten wurden mit 15 mg/kg KG Atezolizumab intravenös alle drei Wochen behandelt (siehe Abschnitt 5.2).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Exposition von Atezolizumab erhöhte sich dosisproportional innerhalb des Dosisbereichs von 1 mg/kg KG bis 20 mg/kg KG, 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 KG bis 20 mg/kg KG als lineares Zwei-Kompartiment-Verfügbarkeitsmodell mit Elimination erster Ordnung. Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Atezolizumab intravenös 840 mg verabreicht alle 2 Wochen, 1 200 mg verabreicht alle 3 Wochen und 1 680 mg verabreicht alle 4 Wochen sind identisch. Es wird erwartet mit diesen drei Dosierungen vergleichbare Gesamtexpositionen zu erreichen. Eine populationspharmakokinetische Analyse legt nahe, dass der Steady State nach multiplen Dosen nach 6 bis 9 Wochen erreicht wird. Die systemische Akkumulation der Fläche unter der Kurve, die maximale sowie die minimale Konzentration betrugen das 1,91-, 1,46- bzw. das 2,75-Fache.

Resorption

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

Verteilung

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

Tabelle 19: Zusammenfassung der Wirksamkeit (IMbrave150 Primäranalyse)

Wesentliche Wirksamkeitsendpunkte	Atezolizumab + Bevacizumab	Sorafenib
OS	n = 336	n = 165
Anzahl der Todesfälle (%)	96 (28,6 %)	65 (39,4 %)
Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate)	NE	13,2
95-%-KI	(NE, NE)	(10,4; NE)
Stratifizierte Hazard Ratio‡ (95-%-KI)	0,58 (0,42; 0,79)	
p-Wert[1]	0,0006	
6-Monats-OS (%)	84,8 %	72,3 %
IRF-bewertetes PFS gemäß RECIST 1.1	n = 336	n = 165
Anzahl der Ereignisse (%)	197 (58,6 %)	109 (66,1 %)
Mediane Dauer des PFS (Monate)	6,8	4,3
95-%-KI	(5,8; 8,3)	(4,0; 5,6)
Stratifizierte Hazard Ratio‡ (95-%-KI)	0,59 (0,47; 0,76)	
p-Wert[1]	< 0,0001	
6-Monats-PFS	54,5 %	37,2 %
IRF-bewertete ORR gemäß RECIST 1.1	n = 326	n = 159
Anzahl Patienten mit bestätigtem Ansprechen (%)	89 (27,3 %)	19 (11,9 %)
95-%-KI	(22,5; 32,5)	(7,4; 18,0)
p-Wert[2]	< 0,0001	
Anz. mit vollständigem Ansprechen (%)	18 (5,5 %)	0
Anz. mit teilweisem Ansprechen (%)	71 (21,8 %)	19 (11,9 %)
Anz. mit stabiler Erkrankung (%)	151 (46,3 %)	69 (43,4 %)
IRF-bewertete DOR gemäß RECIST 1.1	n = 89	n = 19
Median in Monaten	NE	6,3
95-%-KI	(NE; NE)	(4,7; NE)
Bereich (Monate)	(1,3+; 13,4+)	(1,4+; 9,1+)
IRF-bewertete ORR, HCC mRECIST	n = 325	n = 158
Anzahl Patienten mit bestätigtem Ansprechen (%)	108 (33,2 %)	21 (13,3 %)
95-%-KI	(28,1; 38,6)	(8,4; 19,6)
p-Wert[2]	< 0,0001	
Anz. mit vollständigem Ansprechen (%)	33 (10,2 %)	3 (1,9 %)
Anz. mit teilweisem Ansprechen (%)	75 (23,1 %)	18 (11,4 %)
Anz. mit stabiler Erkrankung (%)	127 (39,1 %)	66 (41,8 %)
IRF-bewertete DOR, HCC mRECIST	n = 108	n = 21
Median in Monaten	NE	6,3
95-%-KI	(NE; NE)	(4,9; NE)
Bereich (Monate)	(1,3+; 13,4+)	(1,4+; 9,1+)

‡ Stratifiziert nach geographischer Region (Asien ohne Japan *vs.* Rest der Welt), makrovaskulärer Invasion und/oder extrahepatischer Ausbreitung (Vorhandensein *vs.* Abwesenheit) und Baseline-AFP (< 400 *vs.* ≥ 400 ng/ml)

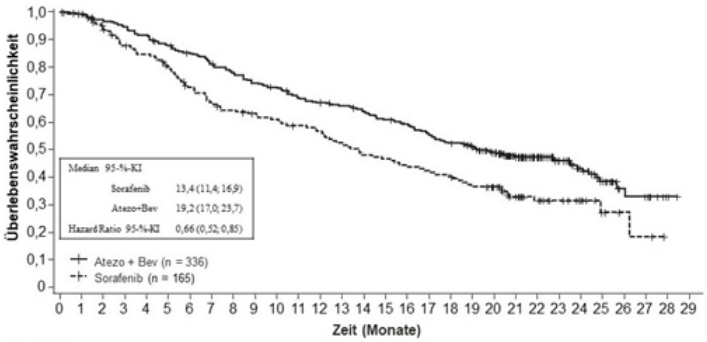
1 Basierend auf einem stratifizierten zweiseitigen Log-Rank-Test

2 Nominale p-Werte basierend auf einem zweiseitigen Cochran-Mantel-Haenszel-Test

\+ kennzeichnet einen zensierten Wert

PFS = progression-free survival (progressionsfreies Überleben); RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors v1.1; HCC mRECIST = Modifizierte RECIST-Bewertung für hepatozelluläres Karzinom; KI = Konfidenzintervall; ORR = objective response rate (objektive Ansprechrate); DOR = duration of response (Dauer des Ansprechens); OS = overall survival (Gesamtüberleben); NE = not estimable (nicht schätzbar)

Abbildung 19*:* Kaplan-Meier-Kurve des OS in der ITT-Population (IMbrave150 aktualisierte Analyse)

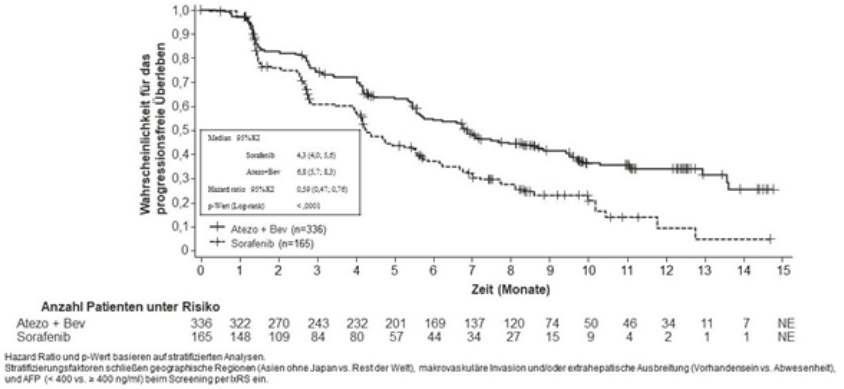


Anzahl Patienten unter Risiko

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

Hazard Ratio basiert auf stratifizierter Analyse. Stratifizierungsfaktoren schließen geographische Regionen (Asien ohne Japan *vs.* Rest der Welt), makrovaskuläre Invasion und/oder extrahepatische Ausbreitung (Vorhandensein *vs.* Abwesenheit) und AFP (< 400 *vs.* ≥ 400 ng/ml) beim Screening per IxRS ein.

Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve des IRF-PFS gemäß RECIST v1.1 in der ITT-Population (IMbrave150 Primäranalyse)



Hazard Ratio und p-Wert basieren auf stratifizierten Analysen.
Stratifizierungsfaktoren schließen geographische Regionen (Asien ohne Japan vs. Rest der Welt), makrovaskuläre Invasion und/oder extrahepatische Ausbreitung (Vorhandensein vs. Abwesenheit), und AFP (< 400 vs. ≥ 400 ng/ml) beim Screening per IxRS ein.

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

Die pharmakokinetischen Ergebnisse einer frühen, multizentrischen, unverblindeten Studie, die mit pädiatrischen (< 18 Jahre, n = 69) und jungen erwachsenen Patienten (18 – 30 Jahre, n = 18) durchgeführt wurde, zeigen, dass Clearance und Verteilungsvolumen von Atezolizumab zwischen pädiatrischen Patienten, welche 15 mg/kg KG Atezolizumab alle drei Wochen erhielten und jungen Erwachsenen, welche 1 200 mg Atezolizumab alle drei Wochen erhielten, nach Normierung auf das Körpergewicht, vergleichbar waren. Dabei war die Exposition bei pädiatrischen Patienten mit abnehmendem Körpergewicht tendenziell niedriger. Diese Unterschiede standen nicht in Zusammenhang mit einer Abnahme der Atezolizumab-Konzentrationen unter die angestrebte therapeutische Exposition. Da die Datenlage für Kinder < 2 Jahre begrenzt ist, kann daraus keine definitive Schlussfolgerung gezogen werden.

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 m^2; n = 208) oder moderater (eGFR 30 bis 59 ml/min/1,73 m^2; n = 116) Nierenfunktionsstörung im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion (eGFR höher als oder gleich 90 ml/min/1,73 m^2; n = 140) festgestellt. Nur wenige Patienten hatten eine schwere Nierenfunktionsstörung (eGFR 15 bis 29 ml/min/1,73 m^2; 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 ≤ ULN und AST > ULN oder Bilirubin > 1,0 bis 1,5 × ULN und beliebige AST) oder mäßiger Leberfunktionsstörung (Bilirubin > 1,5 bis 3 × ULN und beliebige AST) im Vergleich zu Patienten mit normaler Leberfunktion (Bilirubin ≤ ULN und AST ≤ ULN) beobachtet. Zu Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Bilirubin > 3 × ULN und beliebige AST) liegen keine Daten vor. Leberfunktionsstörungen wurden nach den Kriterien für Leberfunktionsstörungen des National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group (NCI-ODWG) definiert (siehe Abschnitt 4.2). Die Auswirkung einer schweren Leberfunktionsstörung (Bilirubin > 3 × 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. Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass die Hemmung des PD-L1/PD-1-Signalweges eine immunvermittelte Abstoßung des sich entwickelnden Fetus, die zu dessen Tod führt, hervorrufen kann. Die Anwendung von Atezolizumab könnte demnach den menschlichen Fetus schädigen, dies kann eine embryonale Letalität mit einschließen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Histidin
Essigsäure 99 %
Saccharose
Polysorbat 20
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses 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 Haltbarkeit der verdünnten Lösung ist ab dem Zeitpunkt der Zubereitung für bis zu 24 Stunden bei ≤ 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 (≤ 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 oder türkisgrünen Flip-off-Deckel aus Plastik mit 14 ml oder 20 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. Für die Zubereitung von Tecentriq sind eine sterile Nadel und Spritze zu verwenden.

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 Polyvinylchlorid(PVC)-, Polyolefin(PO)-, Polyethylen(PE)- oder Polypropylen(PP)-Infusionsbeutel mit 9 mg/ml (0,9%iger) Natriumchlorid-Infusionslösung verdünnen.

Für die empfohlene Dosis von 1 200 mg: 20 ml Konzentrat von Tecentriq aus der Durchstechflasche entnehmen und in einem Polyvinylchlorid(PVC)-, Polyolefin(PO)-, Polyethylen(PE)- oder Polypropylen(PP)-Infusionsbeutel mit 9 mg/ml (0,9%iger) Natriumchlorid-Infusionslösung verdünnen.

Für die empfohlene Dosis von 1 680 mg: 28 ml Konzentrat von Tecentriq aus zwei Tecentriq 840 mg Durchstechflaschen entnehmen und in einem Polyvinylchlorid(PVC)-, Polyolefin(PO)-, Polyethylen(PE)- oder Polypropylen(PP)-Infusionsbeutel mit 9 mg/ml (0,9%iger) Natriumchlorid-Infusionslösung verdünnen.

Nach Verdünnung sollte die finale Konzentration der verdünnten Lösung zwischen 3,2 und 16,8 mg/ml liegen.

Der Beutel sollte vorsichtig umgedreht werden, um die Lösung ohne Schaumbildung zu mischen. Die Infusion ist nach der Zubereitung umgehend zu verabreichen (siehe Abschnitt 6.3).

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

Es wurden keine Inkompatibilitäten zwischen Tecentriq und Infusionsbeuteln mit Oberflächen aus PVC, PO, PE oder 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/1/17/1220/001
EU/1/17/1220/002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
21. September 2017
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 25. April 2022

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. PACKUNGSGRÖSSEN IN DEUTSCHLAND

Tecentriq 840 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
1 Durchstechflasche

Tecentriq 1 200 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
1 Durchstechflasche

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