

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TECENTRIQ 1200 mg/20 ml infüzyonluk çözelti hazırlamak için konsantre

Steril

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

#### Etkin madde:

20 mL konsantre bir flakon içinde 1200 mg atezolizumab içerir.

Dilüsyondan sonra 1 mL solüsyon yaklaşık olarak 4,4 mg atezolizumab içerir (bkz. Bölüm 6.6).

Atezolizumab, rekombinant DNA teknolojisiyle Çin hamsteri yumurtalık hücrelerinde üretilen, bir Fc bölgesi değiştirilmiş, hümanize IgG1 anti-programlı ölüm-ligandı 1 (PD-L1) monoklonal antikordur.

#### Yardımcı madde(ler):

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyonluk çözelti hazırlamak için steril konsantre

Berrak, renksiz ila hafif sarımsı sıvı

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri (KHDAK)

TECENTRIQ'in, performans durumu ECOG 0-1 olan, EGFR, ALK, ROS negatif, semptomatik beyin metastazı olmayan, lokal ileri ve/veya metastatik küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) nedeniyle daha önce 1-2 basamak kemoterapi almış ve progresyon gelişmiş hastaların tedavisinde tekrar progresyona kadar kullanımı endikedir.

TECENTRIQ, EGFR mutant ya da ALK pozitif olmayan ve PD-L1 ekspresyonu tümör hücrelerinde (TC)  $\geq$  %50 ya da tümör infiltrate edici immün hücrelerde  $\geq$  %10 olan, aktif beyin metastazı olmayan, ECOG 0 veya 1 metastatik küçük hücreli dışı akciğer kanseri erişkin hastaların birinci basamak tedavisinde monoterapi olarak endikedir. Skuamoz hastalarda EGFR ve/veya ALK durumunun belirlenmiş olması aranmaz.

## Küçük Hücreli Akciğer Kanseri (KHAK)

TECENTRIQ'in, karboplatin ve etoposidle kombine olarak yaygın evre küçük hücreli akciğer kanseri olan yetişkin hastaların birinci basamak tedavisinde kullanımı endikedir.

### Ürotelyal Kanser:

TECENTRIQ'in, platin bazlı kemoterapi ile kombinasyon halinde, daha öncesinde adjuvan/neoadjuvan kemoterapi almayan, immün hücrelerde PD-L1 ekspresyonu %5 ve üzerinde pozitif olan metastatik ürotelyal karsinomlu yetişkin hastaların birinci basamak tedavisinde kullanımı endikedir.

TECENTRIQ'in, monoterapi olarak, sisplatine uygun olmadığı düşünülen (GFR %60'ın altında veya grad 2 işitme kaybı olan veya Elektromiyografi ile orta derecede periferik nöropatisi olan hastalar) ve immün hücrelerde PD-L1 ekspresyonu %5 ve üzerinde pozitif olan, metastatik ürotelyal karsinomlu yetişkin hastaların birinci basamak tedavisinde kullanımı endikedir.

### Hepatoselüler Kanser:

TECENTRIQ'in bevacizumab ile kombine olarak, daha önce sistemik tedavi görmemiş, ECOG performans durumu 0 ve 1 olan, Child-Pugh skoru A olan, metastatik veya lokorejyonel tedaviye uygun olmayan rezeke edilemeyen hepatoselüler karsinomlu yetişkin hastaların tedavisinde kullanımı endikedir.

## 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

TECENTRIQ, kanser tedavisinde deneyimli bir hekimin gözetimi altında uygulanmalıdır.

### Ürotelyal kanseri olan hastalarda PD-L1 testi

Önceden tedavi edilmemiş ürotelyal kanserli hastaların tedaviye uygunluğu, valide edilmiş bir test ile teyid edilmiş PD-L1 tümör ekspresyonuna göre yapılmalıdır (bkz. Bölüm 5.1).

### Pozoloji/Uygulama sıklığı ve süresi:

#### *TECENTRIQ monoterapisi*

Önerilen TECENTRIQ dozu, üç haftada bir intravenöz yoldan uygulanan 1200 mg'dır.

#### *TECENTRIQ kombinasyon tedavisi*

#### *KHAK – TECENTRIQ ile karboplatin ve etoposid kombinasyonu*

İndüksiyon fazında, 1. günde önerilen TECENTRIQ dozu intravenöz yoldan uygulanan 1200 mg ve takiben sırasıyla karboplatin ve etoposiddir. Etoposid 2. ve 3. günlerde intravenöz yoldan uygulanır. Bu rejim 4 siklus boyunca her 3 haftada bir uygulanır.

İndüksiyon fazını, kemoterapi olmadan, yalnızca 3 haftada bir 1200 mg intravenöz yoldan TECENTRIQ uygulanan ikame fazı takip eder.

#### *Hepatoselüler Kanser (HSK)*

## TECENTRIQ ile bevacizumab kombinasyonu

Önerilen TECENTRIQ dozu 1200 mg'dır ve bunu takiben 15 mg/kg bevacizumab ile üç haftada bir intravenöz yoldan uygulanır.

### Tedavi süresi:

#### 2. Basamak Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri (KHDAK) ve Hepatoselüler Kanser (HSK)

Klinik faydanın kaybedilmesine (bkz. Bölüm 5.1) veya yönetilemeyen toksisiteye kadar hastaların TECENTRIQ ile tedavi edilmeleri önerilmektedir.

#### 1. Basamak Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri (KHDAK) (TECENTRIQ monoterapi ve 1. Basamak Ürotelyal Kanser

Hastalık progresyonuna veya yönetilemeyen toksisiteye kadar hastaların TECENTRIQ ile tedavi edilmeleri önerilmektedir.

### Geciken veya atlanan dozlar:

Planlanmış bir TECENTRIQ dozu atlanırsa mümkün olan en kısa sürede uygulanmalıdır. Uygulama planı, dozlar arasında 3 haftalık bir aralık korunacak şekilde ayarlanmalıdır.

### Tedavi sırasında doz modifikasyonları:

TECENTRIQ için doz azaltımı önerilmez.

### Doz gecikmesi veya kesilmesi (ayrıca bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8):

**Tablo 1: TECENTRIQ için doz modifikasyon tavsiyesi**

İmmünite ile ilişkili advers reaksiyon	Şiddet	Tedavi modifikasyonu
Pnömonit	2. derece	TECENTRIQ tedavisine ara verilir.  Olay 12 hafta içinde 0. derece veya 1. dereceye iyileştiğinde ve kortikosteroidler günde $\leq 10$ mg prednizon eşdeğerine düşürüldüğünde tedaviye devam edilebilir.
	3. veya 4. derece	TECENTRIQ tedavisi tamamen kesilir.
Hepatoselüler kanseri olmayan hastalarda hepatit	2. derece: (ALT veya AST $>3-5$ x normalin üst sınırı [NÜS] veya  kan bilirubin $>1,5-3$ x NÜS)	TECENTRIQ tedavisine ara verilir.  Olay 12 hafta içinde 0. derece veya 1. dereceye iyileştiğinde ve kortikosteroidler günde $\leq 10$ mg prednizon veya

<b>İmmünite ile ilişkili advers reaksiyon</b>	<b>Şiddet</b>	<b>Tedavi modifikasyonu</b>
		eşdeğerine düşürüldüğünde tedaviye devam edilebilir.
	3. veya 4. derece: (ALT veya AST >5 x NÜS  veya  kan bilirubin >3 x NÜS)	TECENTRIQ tedavisi tamamen kesilir.
<b>Hepatoselüler kanserli hastalarda hepatit</b>	Eğer AST veya ALT başlangıçta normal seviyelerde olup >3 x ila ≤10 x NÜS'e yükselirse  veya  Eğer AST veya ALT başlangıçta >1 x ila ≤3 x NÜS olup >5 x ila ≤10 x NÜS'e yükselirse  veya  Eğer AST veya ALT başlangıçta >3 x ila ≤5 x NÜS olup >8 x ila ≤10 x NÜS'e yükselirse	TECENTRIQ tedavisine ara verilir.  Olay 12 hafta içinde 0. derece veya 1. dereceye iyileştiğinde ve kortikosteroidler günde ≤10 mg prednizon veya eşdeğerine düşürüldüğünde tedaviye devam edilebilir.
	Eğer AST veya ALT >10 x NÜS'e yükselirse  veya  total bilirubin >3 x NÜS'e yükselirse	TECENTRIQ tedavisi tamamen kesilir.
<b>Kolit</b>	2. veya 3. derece diyare (başlangıca göre ≥4 dışkı/gün)  veya  Semptomatik kolit	TECENTRIQ tedavisine ara verilir.  Olay 12 hafta içinde 0. derece veya 1. dereceye iyileştiğinde ve kortikosteroidler günde ≤10 mg prednizon veya eşdeğerine düşürüldüğünde tedaviye devam edilebilir.
	4. derece diyare veya kolit (yaşamı tehdit edici; acil müdahale endike)	TECENTRIQ tedavisi tamamen kesilir.
<b>Hipotiroidizm veya</b>	Semptomatik	TECENTRIQ tedavisine ara

<b>İmmünite ile ilişkili advers reaksiyon</b>	<b>Şiddet</b>	<b>Tedavi modifikasyonu</b>
<b>hipertiroidizm</b>		<p>verilir.</p> <p><u>Hipotiroidizm:</u> Semptomlar tiroid replasman tedavisi ile kontrol altına alındığında ve TSH düzeyleri düşmeye başladığında tedaviye devam edilebilir.</p> <p><u>Hipertiroidizm:</u> Semptomlar anti-tiroid bir tıbbi ürün ile kontrol altına alındığında ve tiroid fonksiyonu iyileşmeye başladığında tedaviye devam edilebilir.</p>
<b>Adrenal yetmezlik</b>	Semptomatik	<p>TECENTRIQ tedavisine ara verilir.</p> <p>Semptomlar 12 hafta içinde 0. derece veya 1. dereceye iyileştiğinde ve kortikosteroidler günde ≤10 mg prednizon veya eşdeğerine düşürüldüğünde ve hastanın durumu replasman tedavisinde stabil hale geldiğinde tedaviye devam edilebilir.</p>
<b>Hipofizit</b>	2. veya 3. derece	<p>TECENTRIQ tedavisine ara verilir.</p> <p>Semptomlar 12 hafta içinde 0. derece veya 1. dereceye iyileştiğinde ve kortikosteroidler günde ≤10 mg prednizon veya eşdeğerine düşürüldüğünde ve hastanın durumu replasman tedavisinde stabil hale geldiğinde tedaviye devam edilebilir.</p>
	4. derece	TECENTRIQ tedavisi tamamen kesilir.
<b>Tip 1 diabetes mellitus</b>	3. veya 4. derece hiperglisemi (açlık glukozu >250 mg/dL veya 13,9 mmol/L)	<p>TECENTRIQ tedavisine ara verilir.</p> <p>İnsülin replasman tedavisinde metabolik</p>

<b>İmmünite ile ilişkili advers reaksiyon</b>	<b>Şiddet</b>	<b>Tedavi modifikasyonu</b>
		kontrol elde edildiğinde tedaviye devam edilebilir.
<b>İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar</b>	1. veya 2. derece	İnfüzyon hızı yarıya indirilir veya kesilir.  Olay düzeldikten sonra tedavi sürdürülebilir.
	3. veya 4. derece	TECENTRIQ tedavisi tamamen kesilir.
<b>Döküntü/Şiddetli kutanöz advers reaksiyonlar</b>	3. derece  veya şüpheli Stevens-Johnson sendromu (SJS) veya toksik epidermal nekroliz (TEN)	TECENTRIQ tedavisine ara verilir.  Semptomlar 12 hafta içinde 0. derece veya 1. dereceye iyileştiğinde ve kortikosteroidler günde ≤10 mg prednizon veya eşdeğerine düşürüldüğünde tedaviye devam edilebilir.
	4. derece  veya doğrulanmış Stevens-Johnson sendromu (SJS) veya toksik epidermal nekroliz (TEN) <sup>1</sup>	TECENTRIQ tedavisi tamamen kesilir.
<b>Miyastenik sendrom/ miyastenia gravis, Guillain-Barré sendromu ve meningoensefalit</b>	Tüm dereceler	TECENTRIQ tedavisi tamamen kesilir.
<b>Pankreatit</b>	Serum amilaz veya lipaz düzeylerinde 3. veya 4. derece yükselme (> 2 NÜS) veya 2. veya 3. derece pankreatit	TECENTRIQ tedavisine ara verilir.  Serum amilaz ve lipaz düzeyleri 12 hafta içinde 0. derece veya 1. dereceye iyileştiğinde veya pankreatit semptomları düzeldiğinde ve kortikosteroidler günde ≤10 mg prednizon veya eşdeğerine düşürüldüğünde TECENTRIQ ile tedaviye devam edilebilir.
	4. derece veya herhangi bir derecede nükseden pankreatit	TECENTRIQ tedavisi tamamen kesilir.
<b>Miyokardit</b>	2. derece	TECENTRIQ tedavisine ara verilir.

<b>İmmünite ile ilişkili advers reaksiyon</b>	<b>Şiddet</b>	<b>Tedavi modifikasyonu</b>
		Olay 12 hafta içinde 0. derece veya 1. dereceye iyileştiğinde ve kortikosteroidler günde ≤10 mg prednizon veya eşdeğerine düşürüldüğünde tedaviye devam edilebilir.
	3. veya 4. derece	TECENTRIQ tedavisi tamamen kesilir.
<b>Nefrit</b>	2. derece (kreatinin düzeyi > başlangıca göre 1,5 – 3 x veya >1,5 – 3 x NÜS)	TECENTRIQ tedavisine ara verilir.  Olay 12 hafta içinde 0. derece veya 1. dereceye iyileştiğinde ve kortikosteroidler günde ≤10 mg prednizon veya eşdeğerine düşürüldüğünde tedaviye devam edilebilir.
	3. veya 4. derece (kreatinin düzeyinde başlangıca göre 3 kat artış veya NÜS'e göre 3 kat artış)	TECENTRIQ tedavisi tamamen kesilir.
<b>Miyozit</b>	2. veya 3. derece	TECENTRIQ tedavisine ara verilir
	3. veya 4. derecede nükseden miyozit	TECENTRIQ tedavisi tamamen kesilir.
<b>İmmünite ile ilişkili diğer advers reaksiyonlar</b>	2. veya 3. derece	Olay 12 hafta içinde 0. derece veya 1. dereceye iyileşene ve kortikosteroidler günde ≤10 mg prednizon veya eşdeğerine düşürülene kadar TECENTRIQ tedavisine ara verilir.
	4. veya 3. derece nükseden advers olaylar	TECENTRIQ tedavisi tamamen kesilir. (replasman hormonlarıyla kontrol altına alınan endokrinopatiler hariç)

Not: Toksikite dereceleri, Ulusal Kanser Enstitüsü Advers Olaylar için Ortak Terminoloji Kriterleri, Versiyon 4.0'a (NCI-CTCAE v.4) uygundur.

<sup>1</sup> Şiddetten bağımsız olarak

TECENTRIQ ile tedavi edilen hastalara ilacın riskleri hakkında bilgi veren Hasta Uyarı Kartları verilmelidir.

#### **Uygulama şekli:**

TECENTRIQ intravenöz kullanıma yöneliktir. TECENTRIQ infüzyonları intravenöz puşe veya bolus şeklinde uygulanmamalıdır.

İlk TECENTRIQ dozu 60 dakika uygulanmalıdır. İlk infüzyon tolere edilirse, sonraki tüm infüzyonlar 30 dakikada uygulanabilir.

Tıbbi ürünün uygulanmadan önceden seyreltilmesi ve kullanımına ilişkin talimatlar için Bölüm 6.6'ya bakınız.

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

#### **Karaciğer yetmezliği:**

Popülasyon farmakokinetik analizine göre hafif veya orta düzeyde karaciğer bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir. Şiddetli karaciğer bozukluğu olan hastalara ilişkin veri mevcut değildir (bkz. Bölüm 5.2).

#### **Böbrek yetmezliği:**

Popülasyon farmakokinetik analizine göre hafif ve orta derecede böbrek bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. Bölüm 5.2). Şiddetli böbrek bozukluğu olanlara ait bilgi, bu popülasyonda bir sonuca varmak için çok azdır.

#### **Pediyatrik popülasyon:**

TECENTRIQ'in çocuklarda ve 18 yaş altındaki adolesanlarda güvenliliği ve etkililiği gösterilmemiştir. Mevcut olan veriler Bölüm 4.8, 5.1 ve 5.2'de anlatılmıştır ancak pozoloji ile ilgili herhangi bir tavsiye verilememektedir.

#### **Geriyatrik popülasyon:**

Popülasyon farmakokinetik analizine göre 65 yaş ve üstündeki hastalarda TECENTRIQ doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. Bölüm 4.8 ve 5.1).

Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu (ECOG) performans statüsü  $\geq 2$

ECOG performans statüsü  $\geq 2$  olan hastalar Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri (KHDAK), Erken Evre Küçük Hücreli Akciğer Kanseri (EE-KHAK), 2. Basamak Ürotelyal Kanseri ve Hepatoselüler Kanseri klinik çalışmalarına dahil edilmemiştir (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.1).

### **4.3. Kontrendikasyonlar**

TECENTRIQ'in etkin maddesi atezolizumaba veya Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

### **4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

#### **İmmünite ile ilişkili advers reaksiyonlar:**

TECENTRIQ ile tedavi sırasında oluşan immünite ile ilişkili advers reaksiyonların çoğu ilacın kesilmesi ve kortikosteroidlerin veya destekleyici tedavinin başlatılmasıyla geri döndürülebilir olmuştur. Birden fazla vücut sistemini etkileyen immünite ile ilişkili advers reaksiyonlar görülmüştür ve bu reaksiyonlar TECENTRIQ'in son dozundan sonra da oluşabilir.

İmmünite ile ilişkili şüpheli advers reaksiyonlar için etyolojiyi doğrulamak veya diğer nedenleri dışlamak için yeterli değerlendirme yapılmalıdır. Advers etkilerin şiddetine bağlı olarak, TECENTRIQ tedavisine ara verilir ve kortikosteroid uygulanır. Olay  $\leq 1$ . dereceye iyileştiğinde kortikosteroid kullanımı 1 ay boyunca azaltılarak kesilir. İmmünite ile ilişkili istenmeyen reaksiyonların kortikosteroid kullanımı ile kontrol edilemediği hastalarda, klinik çalışmalardan elde edilen sınırlı verilere dayanarak, diğer sistemik immunosupresan ajanların kullanımı düşünülebilir.

Herhangi bir 3. derece immünite ile ilişkili advers reaksiyon ikinci defa ortaya çıkarsa ve replasman hormonlar ile kontrol edilen endokrinopatiler hariç herhangi bir 4. derece immünite ile ilişkili advers reaksiyon görülürse TECENTRIQ tedavisi tamamen kesilmelidir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.8).

### **İmmünite ile ilişkili pnömonit:**

TECENTRIQ ile yürütülen klinik çalışmalarda ölümcül vakalar da dahil olmak üzere pnömonit vakaları gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Hastalar pnömonit belirtileri ve semptomları için izlenmeli ve immünite ile ilişkili pnömonit dışındaki sebepler dışlanmalıdır.

2. derece pnömonit durumunda TECENTRIQ ile tedaviye ara verilmeli ve günde 1-2 mg/kg prednizon veya eşdeğeri ile tedavi başlatılmalıdır. Semptomlar  $\leq 1$ . dereceye iyileşirse kortikosteroidler  $\geq 1$  ayda azaltılmalıdır. Olay 12 hafta içinde  $\leq 1$ . dereceye iyileşirse ve kortikosteroidler günde  $\leq 10$  mg prednizon veya eşdeğerine düşürülürse TECENTRIQ ile tedaviye devam edilebilir. 3. veya 4. derece pnömonit durumunda TECENTRIQ ile tedavi kalıcı olarak bırakılmalıdır.

### **İmmünite ile ilişkili hepatit:**

TECENTRIQ ile yürütülen klinik çalışmalarda bazıları ölümcül sonuçlara yol açan hepatit vakaları gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Hastalar hepatit belirtileri ve semptomları için izlenmelidir.

Aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT) ve bilirubin, TECENTRIQ ile tedavi öncesinde ve tedavi sırasında periyodik olarak ve klinik çalışmalarda belirtildiği gibi izlenmelidir.

Hepatoselüler kanseri olmayan hastalarda 2. derece olay (ALT veya AST  $>3-5$  x NÜS veya kan bilirubin  $>1,5-3$  x NÜS) 5-7 günden uzun süre devam ederse TECENTRIQ ile tedaviye ara verilmeli ve günde 1-2 mg/kg prednizon veya eşdeğeri ile tedavi başlatılmalıdır. Olaylar  $\leq 1$ . dereceye iyileşirse kortikosteroidler  $\geq 1$  ayda azaltılmalıdır.

Olay 12 hafta içinde  $\leq 1$ . dereceye iyileşirse ve kortikosteroidler günde  $\leq 10$  mg prednizon veya eşdeğerine düşürülürse TECENTRIQ ile tedaviye devam edilebilir. 3. veya 4. derece olaylarda (ALT veya AST  $>5$  x NÜS veya kan bilirubin  $>3$  x NÜS) TECENTRIQ ile tedavi kalıcı olarak bırakılmalıdır.

Hepatoselüler kanseri olan hastalarda, ALT veya AST başlangıçtaki normal sınırlardan  $>3$  ila  $\leq 10$  x NÜS'e; veya başlangıçtan  $>1$  ila  $\leq 3$  x NÜS'ten  $>5$  ila  $\leq 10$  x NÜS'e; veya başlangıçtan  $>3$  ila  $\leq 5$  x NÜS'ten  $>8$  ila  $\leq 10$  x NÜS'e yükselir ve 5-7 günden uzun süre devam ederse TECENTRIQ ile tedaviye ara verilmeli ve günde 1-2 mg/kg prednizon veya eşdeğeri ile tedavi başlatılmalıdır. Olaylar  $\leq 1$ . dereceye iyileşirse kortikosteroidler  $\geq 1$  ayda azaltılmalıdır.

12 hafta içinde olaylar  $\leq 1$ . dereceye iyileşirse ve kortikosteroidler günde  $\leq 10$  mg veya eşdeğerine azaltılırsa TECENTRIQ tedavisine devam edilebilir. ALT veya AST  $> 10 \times$  NÜS veya total bilirubin  $> 3 \times$  NÜS'e yükselirse TECENTRIQ tedavisi tamamen kesilmelidir.

### **İmmünite ile ilişkili kolit:**

TECENTRIQ ile yürütülen klinik çalışmalarda diyare veya kolit vakaları gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Hastalar kolit belirtileri ve semptomları için izlenmelidir.

2. veya 3. derece diyare (başlangıca göre  $\geq 4$  dışkı/gün artış) veya kolit (semptomatik) durumunda TECENTRIQ ile tedaviye ara verilmelidir. 2. derece diyare veya kolit durumunda semptomlar  $> 5$  gün devam ederse veya nüksederse, günde 1-2 mg/kg prednizon veya eşdeğeri ile tedavi başlatılmalıdır. 3. derece diyare veya kolit durumunda IV kortikosteroidlerle (1-2 mg/kg/gün metilprednizolon veya eşdeğeri) tedavi başlatılmalı ve semptomlar iyileşmeye başladığında günde 1-2 mg/kg prednizon veya eşdeğerine geçilmelidir. Semptomlar  $\leq 1$ . dereceye iyileşirse kortikosteroidler  $\geq 1$  ayda azaltılmalıdır. Olay 12 hafta içinde  $\leq 1$ . dereceye iyileşirse ve kortikosteroidler günde  $\leq 10$  mg prednizon veya eşdeğerine düşürülürse TECENTRIQ ile tedaviye devam edilebilir. 4. derece (yaşamı tehdit edici; acil müdahale endike) diyare veya kolit durumunda TECENTRIQ ile tedavi kalıcı olarak bırakılmalıdır.

### **İmmünite ile ilişkili endokrinopatiler:**

TECENTRIQ ile yürütülen klinik çalışmalarda hipotiroidizm, hipertiroidizm, adrenal yetmezlik, hipofizit ve diyabetik ketoasidoz dahil olmak üzere tip 1 diabetes mellitus vakaları gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.8).

Hastalar endokrinopatilerin klinik belirtileri ve semptomları için izlenmelidir. Tiroid fonksiyonu TECENTRIQ ile tedavi öncesinde ve tedavi sırasında periyodik olarak izlenmelidir. Başlangıçta anormal tiroid fonksiyon testleri olan hastaların uygun şekilde tedavi edilmesi düşünülmelidir.

Anormal tiroid fonksiyonu olan asemptomatik hastalar TECENTRIQ alabilir. Semptomatik hipotiroidizm durumunda TECENTRIQ ile tedaviye ara verilmeli ve tiroid hormonu replasmanı gerektiğinde başlatılmalıdır. İzole hipotiroidizm kortikosteroidler kullanılmadan replasman tedavisi ile yönetilebilir. Semptomatik hipertiroidizm durumunda TECENTRIQ ile tedaviye ara verilmeli ve bir anti-tiroid tıbbi ürün gerektiği gibi başlatılmalıdır. Semptomlar kontrol altına alındığında ve tiroid fonksiyonu iyileştiğinde TECENTRIQ ile tedaviye devam edilebilir.

Semptomatik adrenal yetmezlik durumunda TECENTRIQ ile tedaviye ara verilmeli ve intravenöz kortikosteroid (günde 1-2 mg/kg metilprednizolon veya eşdeğeri) ile tedavi başlatılmalıdır. Semptomlar iyileştiğinde günde 1-2 mg/kg prednizon veya eşdeğeri ile tedavi uygulanmalıdır. Semptomlar  $\leq 1$ . dereceye iyileşirse kortikosteroidler  $\geq 1$  ayda azaltılmalıdır. Olay 12 hafta içinde  $\leq 1$ . dereceye iyileşirse ve kortikosteroidler günde  $\leq 10$  mg prednizon veya eşdeğerine düşürülürse ve hastanın durumu replasman tedavisinde stabilse (gerekli ise) tedaviye devam edilebilir.

2. veya 3. derece hipofizit için TECENTRIQ kesilmeli ve intravenöz kortikosteroidler (1 ila 2 mg/kg/gün metilprednizolon veya eşdeğeri) ile tedavi başlatılmalı ve ihtiyaca göre hormon replasman tedavisi başlatılmalıdır. Belirtiler düzeldiğinde 1 ila 2 mg/kg/gün prednizon veya eşdeğeri ile tedavi uygulanmalıdır. Semptomlar  $\leq 1$ . dereceye iyileşirse, kortikosteroidler  $\geq 1$

ay boyunca azaltılarak kesilebilir. Olay, 12 hafta içinde  $\leq 1$ . dereceye iyileşir ve kortikosteroidler günde  $\leq 10$  mg prednizona veya eşdeğerine düşürülürse ve hasta replasman tedavisinde (eğer gerekli ise) stabil kalırsa, tedaviye devam edilebilir. 4. derece hipofizit için TECENTRIQ tedavisi kesilmelidir.

Tip 1 diabetes mellitus için insülin tedavisi başlatılmalıdır.  $\geq 3$ . derece hiperglisemi (açlık glukozu  $>250$  mg/dL veya 13,9 mmol/L) durumunda TECENTRIQ ile tedaviye ara verilmelidir. İnsülin replasman tedavisinde metabolik kontrol elde edilirse TECENTRIQ ile tedaviye devam edilebilir.

### **İmmünite ile ilişkili meningoensefalit:**

TECENTRIQ ile yürütülen klinik çalışmalarda meningoensefalit gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Hastalar menenjit veya ensefalitin klinik belirtileri ve semptomları için izlenmelidir.

Herhangi bir derece menenjit veya ensefalit durumunda TECENTRIQ ile tedavi kalıcı olarak bırakılmalıdır. İntravenöz kortikosteroidler (günde 1-2 mg/kg metilprednizolon veya eşdeğeri) ile tedavi başlatılmalı ve hastanın durumu iyileştiğinde 1-2 mg/kg prednizon veya eşdeğerine geçilmelidir.

### **İmmünite ile ilişkili nöropatiler:**

TECENTRIQ alan hastalarda yaşamı tehdit edici olabilen miyastenik sendrom/miyastenia gravis veya Guillain-Barré sendromu gözlenmiştir. Hastalar motor ve duyuşsal nöropati semptomları için izlenmelidir.

Herhangi bir derece miyastenik sendrom/miyastenia gravis veya Guillain-Barré sendromu durumunda TECENTRIQ ile tedavi kalıcı olarak bırakılmalıdır. Günde 1-2 mg/kg dozda prednizon veya eşdeğeri ile sistemik kortikosteroidlerin başlatılması düşünülmelidir.

### **İmmünite ile ilişkili pankreatit:**

TECENTRIQ ile yürütülen klinik çalışmalarda serum amilaz ve lipaz düzeylerinde artışlar dahil olmak üzere pankreatit gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Hastalar akut pankreatiti düşündüren belirtiler ve semptomlar için yakından izlenmelidir.

Serum amilaz veya lipaz düzeylerinde  $\geq 3$ . derece artış ( $> 2$  NÜS) veya 2. veya 3. derece pankreatit durumunda TECENTRIQ ile tedaviye ara verilmeli ve günde 1-2 mg/kg IV metilprednizolon veya eşdeğeri ile tedavi başlatılmalıdır. Semptomlar iyileştiğinde günde 1-2 mg/kg prednizon veya eşdeğeri ile tedavi uygulanmalıdır. Serum amilaz ve lipaz düzeyleri 12 hafta içinde  $\leq 1$ . dereceye iyileştiğinde veya pankreatit semptomları düzeldiğinde ve kortikosteroidler günde  $\leq 10$  mg prednizon veya eşdeğerine düşürüldüğünde TECENTRIQ ile tedaviye devam edilebilir. 4. derece veya herhangi bir derecede nükseden pankreatit durumunda TECENTRIQ ile tedavi kalıcı olarak bırakılmalıdır.

### **İmmünite ile ilişkili miyokardit:**

TECENTRIQ ile yürütülen klinik çalışmalarda miyokardit gözlemlenmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Hastalar miyokarditi düşündüren belirtiler ve semptomlar için yakından izlenmelidir.

2. derece miyokardit durumunda TECENTRIQ ile tedaviye ara verilmeli ve günde 1-2 mg/kg

metilprednizolon veya eşdeğeri ile sistemik kortikosteroidler başlatılmalıdır. Olay, 12 hafta içinde  $\leq 1$ . dereceye iyileşir ve kortikosteroidler günde  $\leq 10$  mg prednizona veya eşdeğerine düşürüldüğünde tedaviye devam edilebilir. 3. veya 4. derece miyokardit durumunda TECENTRIQ ile tedavi kalıcı olarak bırakılmalıdır.

### **İmmünite ile ilişkili nefrit:**

TECENTRIQ ile yürütülen klinik çalışmalarda nefrit gözlemlenmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Hastalar renal fonksiyonda değişiklikler için yakından izlenmelidir.

2. derece nefrit durumunda TECENTRIQ ile tedaviye ara verilmeli ve günde 1-2 mg/kg prednizon veya eşdeğeri ile sistemik kortikosteroidler başlatılmalıdır. Olay, 12 hafta içinde  $\leq 1$ . dereceye iyileşir ve kortikosteroidler günde  $\leq 10$  mg prednizona veya eşdeğerine düşürüldüğünde tedaviye devam edilebilir. 3. veya 4. derece nefrit durumunda TECENTRIQ ile tedavi kalıcı olarak bırakılmalıdır.

### **İmmünite ile ilişkili miyozit:**

TECENTRIQ ile yürütülen klinik çalışmalarda ölümcül vakalar da dahil olmak üzere miyozit vakaları gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Hastalar miyozit belirtileri ve semptomları açısından izlenmelidir.

2. ve 3. derece miyozit durumunda TECENTRIQ ile tedaviye ara verilmeli ve günde 1-2 mg/kg prednizon veya eşdeğeri ile sistemik kortikosteroidler başlatılmalıdır. Semptomlar  $\leq 1$ . dereceye iyileşirse, klinik olarak belirtildiği gibi kortikosteroidler azaltılarak kesilebilir. Olay, 12 hafta içinde  $\leq 1$ . dereceye iyileşir ve kortikosteroidler günde  $\leq 10$  mg prednizona veya eşdeğerine düşürüldüğünde tedaviye devam edilebilir. 3. veya 4. derece tekrarlayan miyozit durumunda ya da kortikosterod dozu başlangıçtan sonraki 12 hafta içinde günde  $\leq 10$  mg prednizon eşdeğerine düşürülemediğinde TECENTRIQ ile tedavi kalıcı olarak bırakılmalıdır.

### **İmmünite ile ilişkili şiddetli kutanöz advers reaksiyonlar:**

TECENTRIQ ile tedavi edilen hastalarda, Stevens-Johnson sendromu (SJS) ve toksik epidermal nekroliz (TEN) dahil olmak üzere immünite ile ilişkili şiddetli kutanöz advers reaksiyonlar bildirilmiştir. Hastalar şüpheli şiddetli cilt reaksiyonları açısından izlenmeli ve diğer sebepler dışlanmalıdır. Şüpheli şiddetli kutanöz advers reaksiyonları varlığında hastalar daha ileri teşhis ve takip için bir uzmana yönlendirilmelidir.

Advers reaksiyonların şiddetine bağlı olarak, 3. derece cilt reaksiyonu durumunda TECENTRIQ ile tedaviye ara verilmeli ve günde 1-2 mg/kg prednizon veya eşdeğeri ile sistemik kortikosteroidler başlatılmalıdır. Olay, 12 hafta içinde  $\leq 1$ . dereceye iyileşir ve kortikosteroidler günde  $\leq 10$  mg prednizona veya eşdeğerine düşürüldüğünde TECENTRIQ tedavisine devam edilebilir. 4. derece cilt reaksiyonları durumunda TECENTRIQ ile tedavi kalıcı olarak bırakılmalı ve kortikosteroid uygulanmalıdır.

Stevens-Johnson sendromu (SJS) ve toksik epidermal nekroliz (TEN) şüphesi olan hastalarda TECENTRIQ ile tedaviye ara verilmelidir. Doğrulanmış Stevens-Johnson sendromu (SJS) ve toksik epidermal nekroliz (TEN) vakalarında TECENTRIQ ile tedavi kalıcı olarak bırakılmalıdır.

Daha önce diğer immün sistemi stimüle edici ajanlarla tedavi sırasında şiddetli veya hayati

tehdit eden cilt advers reaksiyonlar yaşıyan hastaların TECENTRIQ tedavisine başlanması dikkatli olarak değerlendirilmelidir.

### **İmmünite ile ilişkili diğer advers reaksiyonlar:**

TECENTRIQ'in etki mekanizması göz önünde bulundurulduğunda, enfektif olmayan sistitin de dahil olduğu immünite ile ilişkili diğer potansiyel advers reaksiyonlar görülebilir.

Diğer sebepleri dışlamak için tüm şüpheli immünite ile ilişkili advers reaksiyonları değerlendiriniz. Hastalar immünite ile ilişkili advers reaksiyonlarına ait işaretler ve semptomlar açısından gözlenmeli ve reaksiyonun şiddetine göre, klinik gerekliliğe göre tedavi modifikasyonu ve kortikosteroidler ile yönetilmelidir (Bkz. Bölüm 4.2 ve 4.8).

### **İnfüzyon ile ilişkili reaksiyonlar:**

TECENTRIQ ile yürütülen klinik çalışmalarda infüzyon ile ilgili reaksiyonlar gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.8).

1. veya 2. derece infüzyon ile ilişkili reaksiyon görüldüğünde infüzyon hızı düşürülmeli veya tedavi kesilmelidir. 3. veya 4. derece infüzyon ile ilgili reaksiyon görüldüğünde TECENTRIQ tedavisi tamamen sonlandırılmalıdır. 1. veya 2. derece infüzyon ile ilişkili reaksiyon görülen hastalar yakından izlenerek TECENTRIQ almaya devam edebilir; bu hastalarda antipiretik ve antihistaminiklerle premedikasyon değerlendirilebilir.

Hastalığa spesifik önlemler

*TECENTRIQ'in, daha önce tedavi almamış sisplatine uygun olmayan ürotelyal kanseri olan hastalarda kullanılması*

Imvigor210 Cohort 1 çalışma popülasyonunun başlangıç ve prognostik hastalık karakterizasyonu, klinikteki sisplatine uygun olmayan ama karboplatin bazlı kombinasyon kemoterapi kullanımına uygun olan hastalar ile genel olarak karşılaştırılabilir olmuştur. Herhangi bir kemoterapi için uygun olmayan hastalara ait alt grup için veriler yetersizdir, bu nedenle TECENTRIQ bu hastalarda dikkatli kullanılmalı ve bireysel olarak potansiyel risk ve yarar dengesi dikkatli olarak değerlendirilmelidir.

*Hepatoselüler kanseri olan hastalarda TECENTRIQ'in bevacizumab ile birlikte kullanılması*

Child-Pugh B karaciğer hastalığı olan, TECENTRIQ ile bevacizumab kombinasyon tedavisi alan HSK hastalarına ait veriler çok sınırlıdır ve mevcut durumda Child-Pugh C karaciğer hastalığı olan HSK hastalarına ait veri bulunmamaktadır.

Bevacizumab ile tedavi edilen hastalarda hemoraji riski yüksektir ve TECENTRIQ ile birlikte bevacizumab kullanan hepatoselüler kanserli hastalarda ölümcül olayları da kapsayan şiddetli gastrointestinal hemoraji vakaları bildirilmiştir. Hepatoselüler kanseri olan hastalarda TECENTRIQ ile birlikte bevacizumab tedavisine başlamadan önce klinik pratik olarak özofageal varislerin taranması ve tedavisi yapılmalıdır. Kombinasyon tedavisi ile 3. veya 4. derece kanama geçiren hastalarda bevacizumab tedavisi tamamen kesilmelidir. Konu ile ilgili bevacizumab Kısa Ürün Bilgisine bakınız.

TECENTRIQ ile birlikte bevacizumab tedavisi sırasında diyabetes mellitus ortaya çıkabilir.

Hekimler TECENTRIQ ile birlikte bevacizumab tedavisi öncesinde ve periyodik olarak tedavi boyunca klinik olarak gerekliliklere göre kan glukoz seviyelerini takip etmelidir.

### *1. Basamak Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri tedavisinde monoterapi olarak TECENTRIQ kullanımı*

Hekimler 1.Basamak Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri (KHDAK) olan hastalarda monoterapi tedavisine başlamadan önce TECENTRIQ'in gecikmeli etkisini değerlendirmelidir. TECENTRIQ ile kemoterapi karşılaştırmasında randomizasyondan sonraki 2,5 ay boyunca görülen daha yüksek ölüm vaka sayısını uzun süreli sağkalım faydası takip etmiştir. Erken ölüm vakaları ile ilgili spesifik faktör(ler) tespit edilmemiştir (bkz. Bölüm 5.1).

Klinik çalışmalardan dışlanan hastalar:

Aşağıdaki koşullara sahip hastalar klinik çalışmalara dahil edilmemiştir: Otoimmün hastalık geçmişi, pnömonit geçmişi, aktif beyin metastazı, HIV, hepatit B ya da hepatit C enfeksiyonu, önemli kardiyovasküler hastalığı ve yetersiz hematolojik ve hedef organ fonksiyonu olmayan hastalar. Kayıttan 28 gün önce canlı, zayıflatılmış bir aşı uygulanan hastalar, çalışmaya başlamadan önceki 4 hafta içerisinde sistemik immün sistemi uyarıcı ajanlar veya 2 hafta içerisinde sistemik immunosupresif ajanlar kullanan hastalar ve çalışmaya başlamadan 2 hafta önce terapötik oral veya IV antibiyotik kullanan hastalar klinik çalışmalara alınmamıştır.

Biyoteknolojik ürünlerin takip edilebilirliği:

Biyoteknolojik ürünlerin takip edilebilirliğinin sağlanması için uygulanan ürünün ticari ismi ve seri numarası mutlaka hasta dosyasına kaydedilmelidir.

Hasta Uyarı Kartı:

TECENTRIQ reçete eden hekimler, TECENTRIQ tedavisinin risklerini hastalarına açıklamalıdır. TECENTRIQ ile tedavi edilen hastalara ilacın riskleri hakkında bilgi veren Hasta Uyarı Kartları verilmeli ve kartı her zaman yanlarında taşımaları söylenmelidir.

### **4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşim ve diğer etkileşim biçimleri**

TECENTRIQ ile herhangi bir resmi farmakokinetik ilaç etkileşimi çalışması yapılmamıştır. TECENTRIQ dolaşımdan katabolizma ile temizlendiğinden metabolik ilaç-ilaç etkileşimleri beklenmemektedir.

TECENTRIQ ile tedaviye başlamadan önce, TECENTRIQ'in farmakodinamik aktivitesine ve etkililiğine yapabilecekleri potansiyel etkiler nedeniyle sistemik kortikosteroidlerin veya immunosupresanların kullanılmasından kaçınılmalıdır. Bununla birlikte, sistemik kortikosteroidler veya diğer immunosupresif maddeler, TECENTRIQ tedavisine başladıktan sonra immünite ile ilişkili advers reaksiyonların tedavisinde kullanılabilir (bkz. Bölüm 4.4).

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

TECENTRIQ ile herhangi bir farmakokinetik ilaç etkileşimi çalışması yapılmamıştır.

### **Pediyatrik popülasyon:**

TECENTRIQ ile pediyatrik popülasyonda herhangi bir farmakokinetik ilaç etkileşimi çalışması yapılmamıştır.

#### **4.6. Gebelik ve laktasyon**

##### **Genel tavsiye:**

Gebelik kategorisi: D

##### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/doğum kontrolü (kontrasepsiyon):**

Çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınlar TECENTRIQ ile tedavi sırasında ve tedaviden 5 ay sonraya kadar etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanılmalıdır.

##### **Gebelik dönemi:**

TECENTRIQ'in hamile kadınlar üzerinde etkisine dair herhangi bir veri bulunmamaktadır. TECENTRIQ ile gelişimsel çalışmalar ve üreme çalışmaları yapılmamıştır. Hayvan çalışmalarıyla, PD-L1/PD-1 yolak inhibisyonunun fare gebelik modellerinde immünite ile ilişkili, fetüs ölümüyle sonuçlanan fetüs gelişiminin reddine sebep olduğu gösterilmiştir (bkz. Bölüm 5.3). Bu sonuçlar, etki mekanizmasına bağlı olarak potansiyel bir risk oluşturmakta olup, gebelik döneminde TECENTRIQ uygulamasının artmış düşük ve ölü doğum oranları dahil olmak üzere fetal zarara sebep olabileceğini göstermektedir.

TECENTRIQ bir insan G1 immunoglobulinidir (IgG1) ve IgG1'in plasenta bariyerini aştığı bilinmektedir. Bu nedenle, TECENTRIQ'in anneden gelişmekte olan fetüse geçme potansiyeli bulunmaktadır.

Gebe kadınların klinik durumu TECENTRIQ ile tedavi gerektirmedikçe gebelik sırasında TECENTRIQ kullanılmamalıdır.

##### **Laktasyon dönemi:**

TECENTRIQ'in anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. TECENTRIQ bir monoklonal antikordur ve ilk gelen sütte bulunması ve daha sonra da az miktarda sütte bulunması beklenmektedir. Yeni doğanlar ve infantlar üzerindeki risk dışlanamaz. Emzirmenin çocuk için faydaları ve tedavinin anne için faydaları dikkate alınarak emzirmenin durdurulması veya TECENTRIQ tedavisinin durdurulması kararlaştırılmalıdır.

##### **Üreme yeteneği/fertilite:**

TECENTRIQ'in fertilite üzerindeki olası etkilerine ilişkin veri bulunmamaktadır. TECENTRIQ'in doğurganlık üzerindeki etkisini değerlendirme amaçlı reproduktif ve gelişimsel toksisite çalışmaları yapılmamıştır. Bununla birlikte, 26 haftalık yinelenen doz toksisitesi çalışmasında, önerilen dozda TECENTRIQ kullanan hastalarda menstrüel siklusta eğri altında kalan alanı yaklaşık 6 katına çıkardığı ve geri dönüşümlü olduğu görülmüştür (bkz. Bölüm 5.3). Erkek reproduktif organları üzerinde etki görülmemiştir.

#### **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

TECENTRIQ'in araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde bilinen bir etkisi yoktur. Bununla

birlikte, yorgunluk hissedenden hastalara semptomlar hafifleyene kadar araç ve makine kullanılmamaları tavsiyesinde bulunulmalıdır (bkz. Bölüm 4.8).

#### 4.8. İstenmeyen etkiler

##### Güvenlilik profilinin özeti:

TECENTRIQ monoterapisinin güvenliliği, çoklu tümör tiplerinde 3,854 hastadaki havuzlanmış verilere dayandırılmıştır. En yaygın advers reaksiyonlar (>%10); yorgunluk (%33,1), iştah kaybı (%23,5), bulantı (%21,8), pireksi (%19,7), döküntü (%19,7), öksürük (%19,3), diyare (%19,3), dispne (%18,7), kas-iskelet ağrısı (%14,3), sırt ağrısı (%14), asteni (%13,9), kusma (%13,6), pirürit (%13,5), artralji (%13,1), idrar yolu enfeksiyonu (%12,4) ve baş ağrısı (%10,9) olmuştur.

TECENTRIQ'in diğer tıbbi ürünlerle kombinasyonunda kullanımının güvenliliği, çoklu tümör tiplerinde 4371 hastada değerlendirilmiştir. En yaygın advers reaksiyonlar ( $\geq$ %20); anemi (%36,8), nötropeni (35,8), bulantı (%34,4), yorgunluk (%33), trombositopeni (%27,7), diyare (%27,1), döküntü (%27), alopesi (%26,4), konstipasyon (%25,7), iştah azalması (%25), periferik nöropati (%23) olmuştur.

Ciddi advers reaksiyonlara dair detaylı bilgiler Bölüm 4.4 Özel Kullanım Uyarıları ve Önlemleri bölümünde verilmektedir.

##### Advers reaksiyonların tablo halinde listesi

Advers İlaç Reaksiyonları (ADR), MedDRA sistem organ sınıfına (SOC) ve sıklık kategorilerine göre Tablo 2'de TECENTRIQ monoterapi veya kombinasyon tedavisi için listelenmiştir. Kombinasyon tedavisi kullanılan klinik çalışmalarda raporlanmasa bile, tek başına TECENTRIQ ile veya kemoterapiler ile ortaya çıkabileceği bilinen advers reaksiyonlar, kombinasyon tedavisi sırasında ortaya çıkabilir.

Aşağıdaki sıklık kategorileri kullanılmıştır:

Çok yaygın ( $\geq$ 1/10), yaygın ( $\geq$ 1/100 ila <1/10), yaygın olmayan ( $\geq$ 1/1000 ila <1/100), seyrek ( $\geq$ 1/10.000 ila <1/1000), çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

**Tablo 2: TECENTRIQ ile tedavi edilen hastalarda meydana gelen advers reaksiyonların özeti**

TECENTRIQ monoterapi		TECENTRIQ kombinasyon tedavisi
<b>Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar</b>		
Çok yaygın	İdrar yolları enfeksiyonu <sup>a</sup>	Akciğer enfeksiyonu <sup>b</sup>
Yaygın		Sepsis <sup>aj</sup>
<b>Kan ve lenf sistemi hastalıkları</b>		
Çok yaygın		Anemi, trombositopeni <sup>d</sup> , nötropeni <sup>e</sup> , lökopeni <sup>f</sup>
Yaygın	Trombositopeni <sup>d</sup>	Lenfopeni <sup>g</sup>
<b>Bağışıklık sistemi hastalıkları</b>		
Yaygın	İnfüzyonla ilgili reaksiyon <sup>h</sup>	İnfüzyonla ilgili reaksiyon <sup>h</sup>
<b>Endokrin hastalıklar</b>		
Çok yaygın		Hipotiroidizm <sup>i</sup>

<b>TECENTRIQ monoterapi</b>		<b>TECENTRIQ kombinasyon tedavisi</b>
Yaygın	Hipotiroidizm <sup>i</sup> , Hipertiroidizm <sup>j</sup>	Hipertiroidizm <sup>j</sup>
Yaygın olmayan	Diabetes mellitus <sup>k</sup> , Adrenal yetmezlik <sup>l</sup>	
Seyrek	Hipofizit <sup>m</sup>	
<b>Metabolizma ve beslenme hastalıkları</b>		
Çok yaygın	İştah kaybı	İştah kaybı
Yaygın	Hipokalemi <sup>ae</sup> , Hiponatremi <sup>af</sup> , Hiperglisemi	Hipokalemi <sup>ae</sup> , Hiponatremi <sup>af</sup> , Hipomagnezemi <sup>n</sup>
<b>Sinir sistemi hastalıkları</b>		
Çok yaygın	Baş ağrısı	Periferik nöropati <sup>o</sup> , Baş ağrısı
Yaygın		Senkop, Baş dönmesi
Yaygın olmayan	Guillain-Barré sendromu <sup>p</sup> , Meningoensefalit <sup>q</sup>	
Seyrek	Miyastenik sendrom <sup>r</sup>	
<b>Göz Hastalıkları</b>		
Seyrek	Üveit	
<b>Kardiyak hastalıklar</b>		
Seyrek	Miyokardit <sup>s</sup>	
<b>Vasküler hastalıklar</b>		
Çok yaygın		Hipertansiyon <sup>ai</sup>
Yaygın	Hipotansiyon	
<b>Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar</b>		
Çok yaygın	Öksürük, Dispne	Dispne, Öksürük
Yaygın	Pnömonit <sup>t</sup> , Hipoksi <sup>ag</sup> , Nazal konjesyon, Nazofarenjit	Disfoni
<b>Gastrointestinal hastalıklar</b>		
Çok yaygın	Bulantı, Kusma, Diyare <sup>u</sup>	Bulantı, Diyare <sup>u</sup> , Konstipasyon, Kusma
Yaygın	Karın ağrısı, Kolit <sup>v</sup> , Disfaji, Orafaringeal ağrı <sup>w</sup>	Stomatit, Disguzi
Yaygın olmayan	Pankreatit <sup>x</sup>	
<b>Hepatobiliyer hastalıkları</b>		
Yaygın	AST artışı, ALT artışı, Hepatit <sup>y</sup>	AST artışı, ALT artışı
<b>Deri ve deri altı doku hastalıkları</b>		
Çok yaygın	Döküntü <sup>z</sup> , Pirürit	Döküntü <sup>z</sup> , Pirürit, Alopesi <sup>ah</sup>
Yaygın	Ciltte kuruluk	
Yaygın olmayan	Psoriasis, Şiddetli kutanöz advers reaksiyonlar <sup>ak</sup>	Psoriasis, Şiddetli kutanöz advers reaksiyonlar <sup>ak</sup>
Seyrek	Pemfigoid	Pemfigoid
<b>Kas-İskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları</b>		
Çok yaygın	Artralji, Sırt ağrısı, Kas- iskelet ağrısı <sup>aa</sup>	Artralji, Sırt ağrısı, Kas-iskelet ağrısı <sup>aa</sup>
Yaygın olmayan	Miyozit <sup>ad</sup>	
<b>Böbrek ve idrar hastalıkları</b>		
Yaygın	Kanda kreatinin yükselmesi <sup>c</sup>	Proteinüri <sup>ac</sup> , Kanda kreatinin yükselmesi <sup>c</sup>
Seyrek	Nefrit <sup>ad</sup>	

<b>TECENTRIQ monoterapi</b>		<b>TECENTRIQ kombinasyon tedavisi</b>
Bilinmiyor	Enfektif olmayan sistit <sup>al</sup>	
<b>Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar</b>		
Çok yaygın	Pireksi, Yorgunluk, Asteni	Pireksi, Yorgunluk, Asteni, Periferal ödem
Yaygın	Grip benzeri hastalık, Ürperme	
<b>Araştırmalar</b>		
Yaygın		Kanda alkalin fosfataz yükselmesi

<sup>a</sup> İdrar yolları enfeksiyonu, sistit, piyelonefrit, escherichia idrar yolları enfeksiyonu, bakteriyel idrar yolları enfeksiyonu, böbrek enfeksiyonu, akut piyelonefrit, fungal idrar yolları enfeksiyonu, psödomonal idrar yolları enfeksiyonu raporlarını içerir.

<sup>b</sup> Pnömoni, bronşit, alt solunum yolu enfeksiyonu, KOAH'ın enfektif alevlenmesi, enfeksiyöz plevral efüzyon, trakeobronşit, atipik pnömoni, akciğer apsisi, piyopnömotoraks, plevral enfeksiyon raporlarını içerir.

<sup>c</sup> Kanda kreatinin yükselmesi, hiperkreatinemi raporlarını içerir

<sup>d</sup> Trombositopeni ve platelet sayısında azalma raporlarını içerir.

<sup>e</sup> Nötropeni, nötrofil sayısında azalma, febril nötropeni, nötropenik sepsis, granülositopeni raporlarını içerir.

<sup>f</sup> Beyaz kan hücresi sayısında azalma ve lökopeni raporlarını içerir.

<sup>g</sup> Lenfopeni, lenfosit sayısında azalma raporlarını içerir.

<sup>h</sup> İnfüzyonla ilişkili reaksiyon, sitokin salınım sendromu, aşırı duyarlılık ve anafilaksi raporlarını içerir.

<sup>i</sup> Otoimmün hipotiroidizm, otoimmün tiroidit, kanda tiroid stimüle edici hormon anomalisi, kanda tiroid stimüle edici hormon azalması, kanda tiroid stimüle edici hormon artışı, ötiroid hasta sendromu, guatr, hipotiroidizm, miksödem, miksödem koması, tiroid bozukluğu, tiroid fonksiyon testi anomalisi, tiroidit, akut tiroidit, tiroksin azalması, serbest tiroksin azalması, serbest tiroksin artışı, tiroksin artışı, triiyodotironin azalması, anormal serbest triiyodotironin, serbest triiyodotironin azalması, serbest triiyodotironin artışı, sessiz tiroidit, kronik tiroidit raporlarını içerir.

<sup>j</sup> Hipertiroidizm, Basedow hastalığı, endokrin oftalmopati, eksoftalmi raporlarını içerir.

<sup>k</sup> Diabetes mellitus, tip 1 diabetes mellitus, diyabetik ketoasidoz, ketoasidoz raporlarını içerir.

<sup>l</sup> Adrenal yetmezlik, glukokortikoid yetmezliği ve primer adrenal yetmezlik raporlarını içerir.

<sup>m</sup> Hipofizit ve sıcaklık düzenleme bozukluğu raporlarını içerir.

<sup>n</sup> Hipomagnezemi, kanda magnezyum düşüklüğü raporlarını içerir.

<sup>o</sup> Periferal nöropati, otoimmün nöropati, periferal duyuşal nöropati, polinöropati, herpes zoster, periferal motor nöropati, nevraljik amyotrofi, periferal sensorimotor nöropati, toksik nöropati, aksonal nöropati, lumbosakral pleksopati, nöropatik artropati, periferal sinir enfeksiyonu raporlarını içerir.

<sup>p</sup> Guillain-Barre sendromu ve demiyalizan polinöropati raporlarını içerir.

<sup>q</sup> Ensefalit, menenjit, fotofobi raporlarını içerir.

<sup>r</sup> Myastenia gravis raporlarını içerir.

<sup>s</sup> Otoimmün miyokardit raporlarını içerir.

<sup>t</sup> Pnömonit, akciğer infiltrasyonu, bronşiolit, immünite ile ilişkili pnömonit, interstisyel akciğer hastalığı, akciğer opasitesi, pulmoner toksisite ve radyasyon pnömoniti raporlarını içerir.

<sup>u</sup> İshal, acil dışkılama, sık bağırsak hareketleri, hemorajik diyare, gastrointestinal hipermotilite raporlarını içerir.

<sup>v</sup> Kolit, otoimmün kolit, iskemik kolit, mikroskobik kolit, ülseratif kolit, immünite ile ilişkili kolit raporlarını içerir.

<sup>w</sup> Orofaringeal ağrı, orofaringeal rahatsızlık, boğaz irritasyonu raporlarını içerir.

<sup>x</sup> Otoimmün pankreatit, pankreatit, akut pankreatit, yüksek lipaz, yüksek amilaz raporlarını

içerir.

<sup>y</sup> Asit, otoimmün hepatit, hepatoselüler hasar, hepatit, akut hepatit, hepatotoksisite, karaciğer hastalığı, ilaç bağımlı karaciğer hastalığı, karaciğer yetmezliği, karaciğer yağlanması, karaciğer lezyonları, özofagus varis kanaması, özofajiyal varis raporlarını içerir.

<sup>z</sup> Akne, akne sivilcesi, kabarcık, kanlı kabarcık, dermatit, dermatit akneiform, alerjik dermatit, ekfoliyatif dermatit, ilaç döküntüsü, egzama, enfekte egzama, eritem, göz kapağı eritemi, göz kapağı döküntüsü, sabit döküntü, folikülit, fronkül, el dermatiti, dudakta kabarcık, ağızda kanlı kabarcık, palmar-plantar eritrodizestesi sendromu, döküntü, eritratemöz döküntü, foliküler döküntü, genel döküntü, maküler döküntü, makülopapüler döküntü, papüler döküntü, papüloskuamoz döküntü, kaşıntılı döküntü, püstüler döküntü, veziküler döküntü, skrotal dermatit, seboreik dermatit, deri soyulması, deri toksisitesi, cilt ülseri raporlarını içerir.

<sup>aa</sup> Kas-iskelet ağrısı, miyalji, kemik ağrısı raporlarını içerir.

<sup>ab</sup> Miyozit, rabdomiyoliz, polimiyalji, romatika, dermartomiyozit, kas apsesi, miyoglobin idrarının mevcut raporlarını içerir.

<sup>ac</sup> Proteinüri, mevcut idrar protein, hemoglobinüri, idrar anomaliliği, nefrotik sendrom, albuminüri raporlarını içerir.

<sup>ad</sup> Otoimmün nefrit, nefrit, Henoch-Schonlein Purpura nefriti, paraneoplastik glomerulonefrit, tubülointerstisyel nefrit raporlarını içerir.

<sup>ae</sup> Hipokalemi, kanda potasyum azalması raporlarını içerir.

<sup>af</sup> Hiponatremi, kanda sodyum azalması raporlarını içerir.

<sup>ag</sup> Hipoksi, oksijen saturasyonu azalması, pO<sub>2</sub> azalması raporlarını içerir.

<sup>ah</sup> Alopesi, madarozis, alopesi areata, alopesi totalis, hipotrikoz raporlarını içerir.

<sup>ai</sup> Hipertansiyon, kan basıncı artışı, hipertansif krizler, sistolik kan basıncı artışı, diyastolik hipertansiyon, uygun şekilde kontrol edilemeyen kan basıncı, hipertansif retinopati, hipertansif nefropati, esansiyel hipertansiyon raporlarını içerir.

<sup>aj</sup> Sepsis, septik şok, ürosepsis, nötropenik sepsis, pulmoner sepsis, bakteriyel sepsis, klebsiella sepsis, abdominal sepsis, kandida sepsis, echerichia sepsis, psödomonal sepsis, stafilokokal sepsis raporlarını içerir.

<sup>ak</sup> Bulöz dermatit, ekfoliyatif döküntü, eritema multiforme, genel ekfoliyatif dermatit, toksik cilt erüpsiyonu, Steven-Johnson sendromu, eosinofili ve sistemik semptomları olan ilaç reaksiyonu, toksik epidermal nekrolizis, kutanöz vaskülit raporlarını içerir.

<sup>al</sup> Enfektif olmayan ve immün aracılı sistit raporlarını içerir.

### **Seçilen advers reaksiyonların açıklaması:**

Aşağıdaki veriler, klinik çalışmalarda TECENTRIQ monoterapi ile oluşan anlamlı advers reaksiyonlarla ilgili bilgileri yansıtır (bkz. Bölüm 5.1). TECENTRIQ kombinasyonu ile ortaya çıkan advers reaksiyonlara ait detaylı bilgiler, eğer advers reaksiyon TECENTRIQ monoterapiye göre klinik olarak anlamlı bir farklılık gösteriyorsa karşılaştırmalı olarak verilmiştir. Bu advers reaksiyonlar için yönetim kılavuzları Bölüm 4.2 ve 4.4'te açıklanmaktadır.

**İmmünite ile ilişkili pnömonit:**

Pnömonit, TECENTRIQ monoterapi alan hastaların %2,9 (111/3854) kadarında meydana gelmiştir. 111 hasta içinde bir olay ölümcül olmuştur. Başlangıca kadar geçen medyan süre 4 ay (aralık: 3 gün – 29,8 ay) olmuştur. Medyan süre 1,6 ay (aralık: 0 gün – 21,7+ ay; "+" sansürlenmiş bir değeri gösterir) olmuştur. Pnömonit, 18 hastada (%0,5) TECENTRIQ'in bırakılmasına yol açmıştır. Kortikosteroid kullanımı gerektiren pnömonit, TECENTRIQ monoterapi alan hastaların %1,7'sinde (64/3854) meydana gelmiştir.

**İmmünite ile ilişkili hepatit:**

Hepatit, TECENTRIQ monoterapi alan hastaların %1,8'inde (68/3854) meydana gelmiştir. 68 hasta içinde 2 ölümcül olay olmuştur. Başlangıca kadar geçen medyan süre 1,5 ay (aralık: 6 gün – 18,8 ay) olmuştur. Medyan süre 2,1 ay (aralık: 0 gün – 22+ ay; "+" sansürlenmiş bir değeri gösterir) olmuştur. Hepatit, 10 hastada (<%0,3) TECENTRIQ'in bırakılmasına yol açmıştır. Kortikosteroid kullanımı gerektiren hepatit, TECENTRIQ monoterapi alan hastaların %0,5'inde (19/3854) meydana gelmiştir.

İmmünite ile ilişkili kolit:

Kolit, TECENTRIQ monoterapi alan hastaların %1,2'sinde (46/3854) meydana gelmiştir. Başlangıca kadar geçen medyan süre 4,8 ay (aralık: 15 gün – 17,2 ay) olmuştur. Medyan süre 1,2 ay (aralık: 4 gün – 35,9+ ay; "+" sansürlenmiş bir değeri gösterir) olmuştur. Kolit, 15 hastada (%0,4) TECENTRIQ'in bırakılmasına yol açmıştır. Kortikosteroid kullanımı gerektiren kolit TECENTRIQ monoterapi alan hastaların %0,5'inde (21/3854) meydana gelmiştir.

İmmünite ile ilişkili endokrinopatiler:

Tiroid bozuklukları

Hipotiroidizm, TECENTRIQ monoterapi alan hastaların %6,3'ünde (244/3854) meydana gelmiştir. Başlangıca kadar geçen medyan süre 4,6 ay (aralık: 0 gün – 34,5 ay) olmuştur. Hipertiroidizm, TECENTRIQ monoterapi alan hastaların %1,6'sında (61/3854) meydana gelmiştir. Başlangıca kadar geçen medyan süre 2,4 ay (aralık: 21 gün – 24,3 ay) olmuştur.

Adrenal yetmezlik

Adrenal yetmezlik, TECENTRIQ monoterapi alan hastaların %0,4'ünde (15/3854) meydana gelmiştir. Başlangıca kadar geçen medyan süre 5,9 ay (aralık: 1 gün – 21,4 ay) olmuştur. Medyan süre 16,8 ay (aralık: 2 gün – 35,4 ay) olmuştur. Adrenal yetmezlik 2 hastada (<%0,1) TECENTRIQ'in bırakılmasına neden olmuştur. Kortikosteroid kullanımı gerektiren adrenal yetmezlik TECENTRIQ monoterapi alan hastaların %0,3'ünde (12/3854) meydana gelmiştir.

Hipofizit

Hipofizit, TECENTRIQ monoterapi alan hastaların %0,1'inden azında (3/3854) meydana gelmiştir. Başlangıca kadar geçen medyan süre 5,3 aydır (aralık: 23 gün – 13,7 ay). İki hastada (< %0,1) kortikosteroid kullanımı gerekmiştir ve TECENTRIQ tedavisi durdurulmuştur.

Diabetes mellitus

Diabetes mellitus, TECENTRIQ monoterapi alan hastaların % 0,4'ünde (16/3854) meydana gelmiştir. Medyan süre 5,3 ay (aralık: 4 gün – 29 ay) olmuştur. Diabetes mellitus, hastaların %0,1'inden azında (3/3854) TECENTRIQ'in bırakılmasına yol açmıştır.

Diabetes mellitus, TECENTRIQ ile birlikte atezolizumab alan hepatoselüler kanserli hastaların % 0,2'sinde (10/493) meydana gelmiştir. Başlangıca kadar geçen medyan süre 4,4 ay (aralık: 1,2 ay – 8,3 ay) olmuştur. TECENTRIQ tedavisinin bırakılmasına neden olacak bir diabetes mellitus olayı görülmemiştir.

İmmünite ile ilişkili meningoensefalit:

Meningoensefalit, TECENTRIQ monoterapi alan hastaların %0,4'ünde (14/3854) meydana gelmiştir. Başlangıca kadar geçen medyan süre 16 gün (aralık: 1 gün – 12,5 ay) olmuştur. Medyan süre 22 gün (aralık: 6 gün 14,5+ ay; "+" sansürlenmiş bir değeri gösterir) olmuştur.

Kortikosteroid kullanımını gerektiren meningoensefalit TECENTRIQ tedavisi alan hastaların %0,2'sinde (6/3854) meydana gelmiştir ve 4 hastada TECENTRIQ'in bırakılmasına yol açmıştır.

İmmünite ile ilişkili nöropatiler:

Guillain-Barré sendromu ve demiyalizan polinöropati, TECENTRIQ monoterapi alan hastaların %0,1'inde (5/3854) meydana gelmiştir: Bu olay için başlangıca kadar geçen medyan süre 7 ay (aralık: 17 gün – 8,1 ay) olmuştur. Medyan süre 8 ay (aralık: 19 gün – 8,3 ay+, "+" sansürlenmiş bir değeri gösterir). 1 hasta (< %0,1), Guillain-Barré sendromu nedeniyle TECENTRIQ kullanımını bırakmıştır. Kortikosteroid kullanımını gerektiren Guillain-Barré sendromu TECENTRIQ monoterapi alan hastaların %0,1'inden azında (2/3854) meydana gelmiştir.

Miyastenik sendrom:

Miyostenia gravis, TECENTRIQ monoterapi alan hastaların %0,1'inden azında (1/3854) meydana gelmiştir. Başlangıca kadar geçen süre 1,2 aydır.

İmmünite ile ilişkili pankreatit:

Yüksek amilaz ve yüksek lipaz dahil olmak üzere pankreatit, TECENTRIQ monoterapi alan hastaların %0,8'inde (30/3854) meydana gelmiştir. Başlangıca kadar geçen medyan süre 5 ay (aralık: 1 gün – 24,8 ay) olmuştur. Medyan süre 24 gün (aralık: 3 gün – 22,4+ ay; "+" sansürlenmiş bir değeri gösterir) olmuştur. Pankreatit, 3 hastada (<%0,1) TECENTRIQ'in bırakılmasına yol açmıştır. Kortikosteroid kullanımını gerektiren pankreatit vakaları TECENTRIQ monoterapi alan hastaların %0,1'inde (5/3854) meydana gelmiştir.

İmmünite ile ilişkili miyokardit:

Miyokardit, çoklu tümör tiplerindeki ve tüm tedavi kombinasyonlarındaki TECENTRIQ klinik çalışmalarındaki hastaların %0,1'inden az hastada (1/3854) meydana gelmiştir. Başlangıca kadar geçen süre 4.9 ay olmuştur. Geçen süre 14 gün olmuştur. Miyokardit 1 hastada (<%0,1) TECENTRIQ'in bırakılmasına neden olmuştur.

İmmünite ile ilişkili nefrit:

Nefrit, TECENTRIQ alan hastaların %0,2'sinden az hastada (9/3854) meydana gelmiştir. Başlangıca kadar geçen medyan süre 5,1 ay (aralık: 2 ay – 17,5 ay) olmuştur. Nefrit 4 hastada (< %0,1) TECENTRIQ'in bırakılmasına neden olmuştur. Üç hastada (< %0,1) kortikosteroid kullanımına gerek duyulmuştur.

İmmünite ile ilişkili miyozit:

Miyozit, TECENTRIQ monoterapi alan hastaların %0,4'ünde (16/3854) meydana gelmiştir.

Başlangıca kadar geçen medyan süre 3,3 aydır (aralık: 12 gün ile 11 ay). Medyan süre 4,4 ay (aralık: 2 gün ile 22,6 +ay; + sansürlenmiş bir değeri gösterir). Miyozit 1 hastada (< %0,1) TECENTRIQ'in bırakılmasına neden olmuştur. 7 hastada (%0,2) kortikosteroid kullanımına gerek duyulmuştur.

İmmünite ile ilişkili şiddetli kutanöz advers reaksiyonlar:

TECENTRIQ monoterapi alan hastaların %0,7'sinde (26/3854) şiddetli kutanöz advers reaksiyonlar meydana gelmiştir. 26 hastadan birinde ölümcül olay meydana gelmiştir. Başlangıca kadar geçen medyan süre 5,9 aydır (aralık: 4 gün ile 15,5 ay). Medyan süre 2,3 ay (aralık: 1 gün ile 22,1 +ay; + sansürlenmiş bir değeri gösterir). Şiddetli kutanöz advers reaksiyonlar 3 hastada (< %0,1) TECENTRIQ tedavisinin bırakılmasına neden olmuştur. %0,2 hastada (8/3854) kortikosteroid kullanımına gerek duyulmuştur.

İmmünojenisite:

Çoklu faz III çalışmaları karşılaştırılmasında, hastaların %13,1 ile %54,1'i tedaviye yeni başlayan anti-ilaç antikorları (ADA) geliştirmiştir. Tedavi sonucu oluşmuş anti-ilaç antikorları (ADA) gelişen hastaların başlangıçta genel olarak sağlık durumu ve hastalık karakteristikleri açısından daha zayıf olduğu görülmüştür. Başlangıçtaki bu sağlık ve hastalık karakteristiklerindeki dengesizlikler, farmakokinetik, etkililik ve güvenilirlik analizlerinin yorumlanmasında karışıklık yaratabilmektedir. Anti-ilaç antikorlarının (ADA) etkililiğe etkisini araştırmak için başlangıçtaki sağlık ve hastalık karakteristiklerindeki dengesizlikleri ayarlayan keşif analizleri yapılmıştır. Bu analizlerde ADA geliştiren hastaların, ADA geliştirmeyen hastalara kıyasla etkililik faydasında azalma ihtimali gözardı edilmemiştir. Anti-ilaç antikorlarının başlangıca kadar geçen medyan süresi 3 ila 5 hafta olmuştur.

TECENTRIQ monoterapisi (N=2972) ve kombinasyon tedavileri (N=2285) ile tedavi edilen hastalardan elde edilen hasta havuzu verilerinden, ADA-pozitif popülasyonuna karşı ADA-negatif popülasyonundan elde edilen advers olayların sıklığı sırasıyla: Monoterapi için; 3. ve 4. derece yan etkiler %48,6'ya karşı %42,6, ciddi yan etkiler %42,2'ye karşı %36, tedavinin kesilmesine neden olan yan etkiler %6,2'ye karşı %6,5 iken; Kombinasyon tedavisi için 3. ve 4. derece yan etkiler %63,9'a karşı %60,9, ciddi yan etkiler %43,9'a karşı 35,6, tedavinin kesilmesine neden olan yan etkiler % 22,8'e karşı %18,4 olmuştur. Ancak mevcut verilerden yola çıkarak olası ilaç advers reaksiyonlarının yolağı hakkında kesin sonuçlara varılamamaktadır.

Pediyatrik popülasyon

TECENTRIQ'in çocuklar ve adolesanlardaki güvenliliği bilinmemektedir. 69 pediyatrik hastada (<18 yaş) yapılan bir klinik çalışmada yeni bir güvenilirlik sinyali oluşmamıştır ve güvenilirlik profili erişkinlerinki ile karşılaştırılabilir.

Geriatrik popülasyon

TECENTRIQ monoterapi alan 65 yaş ve üzerindeki hastalar ile daha genç hastalar arasında genel olarak bir güvenilirlik farklılığı gözlemlenmemiştir.

Impower150, IMpower133 ve IMpower110 çalışmalarından elde edilen veriler, 75 yaş ve üzeri hasta grubu hakkında değerlendirme yapılması için çok sınırlıdır.

## Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir ([www.titck.gov.tr](http://www.titck.gov.tr); e-posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto:tufam@titck.gov.tr); tel: 0 800 314 00 08; faks:0 312 218 35 99).

### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

TECENTRIQ doz aşımına ilişkin bilgi mevcut değildir.

Doz aşımı durumunda, hastalar advers reaksiyon belirtileri veya semptomları bakımından yakından izlenmeli ve uygun semptomatik tedavi başlatılmalıdır.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Antineoplastik ajanlar, monoklonal antikolarlar

ATC kodu: L01XC32

#### **Etki mekanizması:**

PD-L1, tümör hücreleri ve/veya tümör infiltre eden immün hücrelerinde eksprese olabilir ve tümör mikroortamında anti-tümör immün yanıtının inhibisyonuna katkıda bulunabilir. PD-L1'in T hücrelerinde ve antijen sunan hücrelerde bulunan PD-1 ve B7.1 reseptörlerine bağlanması sitotoksik T hücresi aktivitesini, T hücresi çoğalmasını ve sitokin üretimini baskılar.

Atezolizumab Fc bölgesi değiştirilmiş, hümanize bir immüno globülin G1 (IgG1) monoklonal bir antikordur; doğrudan PD-L1'e bağlanır ve PD-1 ve B7.1 reseptörlerinin ikili blokajını sağlayarak, antikor bağımlı sellüler sitotoksisiteyi indüklemeyen antitümör immün yanıtın yeniden aktive edilmesi de dahil, immün yanıtın PD-L1/PD-1 aracılı inhibisyonunu serbest bırakır. Atezolizumab, PD-L2/PD-1 etkileşimini koruyarak PD-L2/PD-1 aracılı inhibitör sinyallerin devam etmesine izin verir.

#### **Klinik etkililik ve güvenlilik:**

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri:

*Birinci basamak küçük hücreli dışı akciğer kanseri*

- *IMpower110 (GO29431): Kemoterapi tedavisi almamış metastatik KHDAK hastalarında yapılan randomize Faz III çalışma*

Kemoterapi kullanmamış, metastatik KHDAK hastalarında atezolizumabın etkililiğini ve güvenliliğini değerlendirmek için Faz III, açık etiketli, çok merkezli, randomize bir çalışma olan IMpower133 yürütülmüştür. Hastalardaki PD-L1 ekspresyonu  $\geq 1\%$  TC (PD-L1 tümör hücrelerinin  $\geq 1\%$ 'i boyanmıştır) veya  $\geq 1\%$  IC (tümör bölgesinin  $\geq 1\%$ 'ini kapsayan tümör-infiltre edici immün hücreleri PD-L1 boyanmıştır) VENTANA PD-L1 (SP142) Testine

dayanmaktadır.

Toplamda 572 hasta randomize edilmiş ve 1:1 oranında atezolizumab (A kolu) veya kemoterapi (B kolu) verilmiştir. Atezolizumab, araştırmacı tarafından değerlendirildiği şekilde klinik fayda kaybına veya kabul edilmeyen toksisiteye kadar üç haftada bir intravenöz yolla 1200 mg sabit dozla verilmiştir. Kemoterapi rejimleri Tablo 3'te gösterilmektedir. Randomizasyon cinsiyet, ECOG performans statüsü, histoloji ve TC ile IC'de PD-L1 tümör ekspresyonu ile katmanlaştırılmıştır.

**Tablo 3: Kemoterapi intravenöz tedavi rejimleri (IMpower110)**

Tedavi rejimi	İndüksiyon (Dört veya altı 21 günlük sikluslar)	İdame (21 günlük sikluslar)
B (Skuamoz olmayan)	Sisplatin <sup>a</sup> (75 mg/m <sup>2</sup> ) + pemetreksed <sup>a</sup> (500 mg/m <sup>2</sup> ) veya karboplatin <sup>a</sup> (EAA 6) + pemetreksed <sup>a</sup> (500 mg/m <sup>2</sup> )	Pemetreksed <sup>b,d</sup> (500 mg/m <sup>2</sup> )
B (Skuamoz)	Sisplatin <sup>a</sup> (75 mg/m <sup>2</sup> ) + gemsitabin <sup>a,c</sup> (1250 mg/m <sup>2</sup> ) veya karboplatin <sup>a</sup> (EAA 5) + gemsitabin <sup>a,c</sup> (1000 mg/m <sup>2</sup> )	En iyi destekleyici bakım <sup>d</sup>

<sup>a</sup>Sisplatin, karboplatin, pemetreksed ve gemsitabin 4 veya 6 siklusun tamamlanmasına veya progresif hastalığa veya kabul edilemez toksisiteye kadar uygulanmaktadır

<sup>b</sup>Pemetreksed, progresif hastalığa veya kabul edilemez toksisiteye kadar her 21 gün idame rejimi olarak uygulanmaktadır

<sup>c</sup>Gemsitabin her siklusun 1. ve 8. gününde uygulanmaktadır

<sup>d</sup>Kontrol kolundan (platin bazlı kemoterapi) atezolizumab koluna (A kolu) geçişe izin verilmemiştir

Otoimmün hastalık, randomizasyondan önceki 28 gün içinde canlı, zayıflatılmış aşı uygulaması, 4 hafta içinde sistemik immün sistemi uyarıcı ajanların uygulanması veya randomizasyondan önceki 2 hafta içinde sistemik immün sistemi baskılayıcı ilaçlar öyküsü, aktif veya tedavi edilmemiş merkezi sinir sistemi metastazları olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Tümör değerlendirmeleri, 1. siklus, 1.gün ve bunu takip eden ilk 48 hafta boyunca 6 haftada bir ve daha sonra her 9 haftada bir yürütülmüştür.

EGFR mutasyonları veya ALK yeniden düzenlemeleri olmayan (n=554) PD-L1 ekspresyonu  $\geq$  %1 TC veya  $\geq$  %1 IC olan hastalarda demografik ve çalışma başlangıcı hastalık özellikleri tedavi kolları arasında iyi dengelenmiştir. Medyan yaş 64,5 (dağılım: 30 ila 87) olup hastaların %70'i erkektir. Hastaların çoğunluğu beyaz (%84) ve Asyalıdır (%14). Hastaların çoğu halen sigara kullanmaktadır (%87) ve hastalarda başlangıç ECOG performans durumu 0 (%36) veya 1'dir (%64).

Genel olarak, hastaların %69'unda skuamoz olmayan hastalık ve hastaların %31'inde skuamoz hastalık vardır. EGFR mutasyonları veya ALK yeniden düzenlemeleri olmayan (n=205) yüksek PD-L1 ekspresyonu olan (PD-L1  $\geq$  %50 TC veya  $\geq$  %10 IC) hastalarda demografik ve çalışma başlangıcı hastalık özellikleri genellikle daha geniş çalışma popülasyonunu temsil etmiş ve tedavi kolları arasında dengeli olmuştur.

Birincil sonlanım noktası, genel sağkalım (OS) olmuştur. Geçici genel sağkalım analizi

sirasında, EGFR mutasyonları veya ALK yeniden düzenlemeleri olanlar (n=205) hariç olmak üzere yüksek PD-L1 ekspresyonu olan hastalar, kemoterapiye kıyasla atezolizumaba (Kol A) randomize edilen hastalar için genel sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı iyileşme göstermiş (B kolu) (hasar oranı 0,59, %95 GA: 0,40, 0,89; medyan genel sağkalım 20,2 aya karşı 13,1 ay) olup iki taraflı p değeri 0,0106 bulunmuştur. Yüksek PD-L1 ekspresyonu olan hastalarda ortanca sağkalım takip süresi 15,7 ay olmuştur.

Bu hastalarda daha uzun bir takip süresi (medyan: 31,3 ay) içeren bir keşifsel genel sağkalım analizinde atezolizumab kolu için medyan genel sağkalım, birincil genel sağkalım ara analizine göre (20,2 ay) değişmemiş ve kemoterapi kolu için 14,7 olmuştur (hasar oranı 0,76, %95 GA: 0,54, 1,09). Keşifsel analizdeki başlıca sonuçlar Tablo 4'te özetlenmiştir. Yüksek PD-L1 ekspresyonu olan hastalarda genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım için Kaplan-Meier eğrileri Şekil 1 ve 2'de sunulmaktadır. Atezolizumab kolunda (16/107, %15) kemoterapi koluna kıyasla (10/98, %10,2) hastaların daha yüksek bir oranı ilk 2,5 ay içinde ölüm yaşamıştır. Erken ölümlerle ilişkili herhangi bir spesifik faktör/faktörler tanımlanamamıştır.

**Tablo 4: Yüksek PD-L1 ekspresyonu  $\geq$ %50 TC veya  $\geq$ %10 IC olan hastalarda etkililik özeti (IMpower110)**

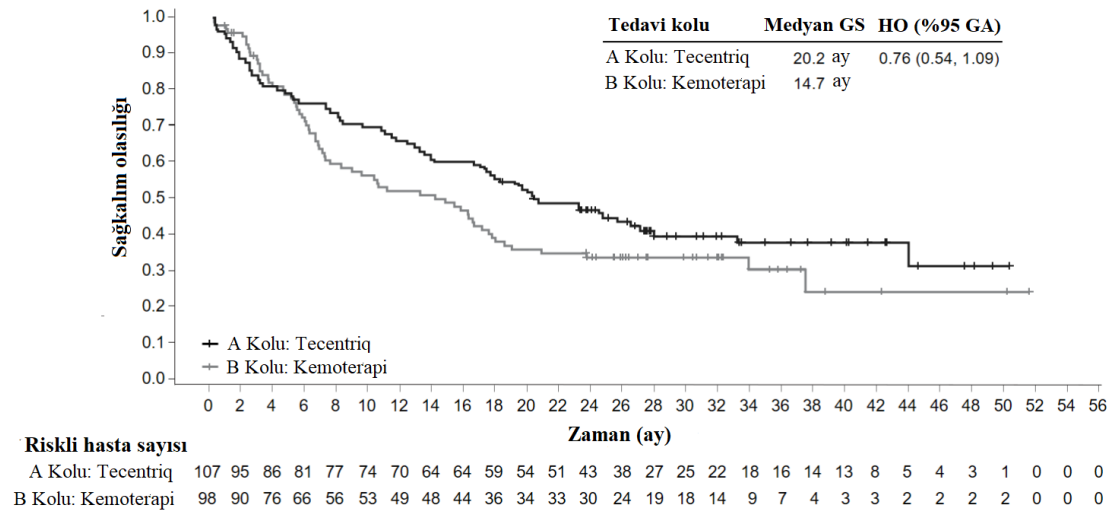
<b>Etkililik sonlanım noktaları</b>	<b>A Kolu (Atezolizumab)</b>	<b>B Kolu (Kemoterapi)</b>
<b>Birincil sonlanım noktası</b>		
<b>Genel sağkalım</b>	n=107	n=98
Ölüm sayısı (%)	64 (%59,8)	64 (%65,3)
Olaylara kadar geçen medyan süre (ay)	20,2	14,7
%95 GA	(17,2, 27,9)	(7,4, 17,7)
Sınıflandırılmış tehlike oranı <sup>†</sup> (%95 GA)	0,76 (0,54, 1,09)	
12 aylık genel sağkalım (%)	66,1	52,3
<b>İkincil sonlanım noktaları</b>		
<b>Araştırmacı tarafından değerlendirilen PS (RECIST v1.1)</b>	n=107	n=98
Olay sayısı (%)	82 (%76,6)	87 (%88,8)
Medyan PS süresi (ay)	8,2	5
%95 GA	(6,8, 11,4)	(4,2, 5,7)
Sınıflandırılmış tehlike oranı <sup>†^</sup> (%95 GA)	0,59 (0,43, 0,81)	
12 aylık progresyonsuz sağkalım (%)	39,2	19,2
<b>Araştırmacı tarafından değerlendirilen OYO (RECIST v1.1)<sup>^</sup></b>	n=107	n=98
Yanıt verenlerin sayısı (%)	43 (%40,2)	28 (%28,6)
%95 GA	(30,8, 50,1)	(19,9, 38,6)
Tam yanıt sayısı (%)	1 (%0,9)	2 (%2)
Kısmi yanıt sayısı (%)	42 (%39,3)	26 (%26,5)
<b>Araştırmacı Tarafından</b>	n=43	n=28

Etkililik noktaları	sonlanım	A Kolu (Atezolizumab)	B Kolu (Kemoterapi)
<i>Değerlendirilen (RECIST v1.1)^</i>	YS		
Medyan (ay)		38,9	8,3
%95 GA		(16,1, TE)	(5,6, 11)

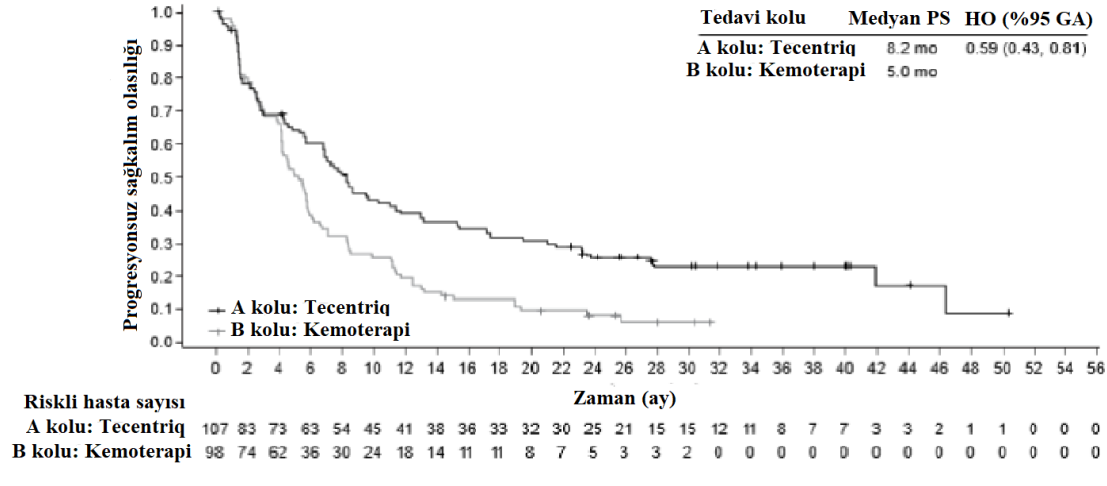
‡ Cinsiyet ve ECOG performans statüsüne (0'a karşı 1) göre sınıflandırılmıştır

PS=progresyonsuz sağkalım; RECIST=Solid Tümörlerde Yanıt Değerlendirme Kriterleri v1.1.; GA= Güven Aralığı; OYO=objektif yanıt oranı; YS=yanıt süresi; GS=genel sağkalım, TE=Tahmin edilemiyor

**Şekil 1: Yüksek PD-L1 ekspresyonu  $\geq\%50$  TC veya  $\geq\%10$  IC olan hastalarda genel sağkalım için Kaplan-Meier eğrisi (IMpower110)**



**Şekil 2: Yüksek PD-L1 ekspresyonu  $\geq\%50$  TC veya  $\geq\%10$  IC olan hastalarda progresyonsuz sağkalım için Kaplan-Meier eğrisi (IMpower110)**



Kemoterapi koluna kıyasla atezolizumab kolunda gözlemlenen genel sağkalım iyileşmesi, hem skuamoz olmayan küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastaları HR 0,62, %95 GA: 0,40, 0,96; medyan genel sağkalım 20,2'ye karşı 10,5 ay) hem de skuamoz küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarını (HR 0,56, %95 GA: 0,23, 1,37; 15,3 aya karşı medyan genel sağkalıma ulaşamaması) içeren alt gruplarda tutarlı bir şekilde gösterilmiştir. 75 yaş ve üzeri hastalara ve hiç sigara içmemiş hastalara ilişkin veriler, bu alt gruplarda sonuç çıkarmak için çok sınırlıdır.

#### İkinci basamak küçük hücreli dışı akciğer kanseri

- *OAK (GO28915): kemoterapi tedavisi almış lokal ileri veya metastatik KHDAK hastalarında yapılan randomize Faz III çalışma*

Platin içeren bir rejim uygulanırken veya sonrasında progresyon görülmüş, lokal ileri veya metastatik KHDAK olan hastalarda, atezolizumab ile dosetakselin etkililik ve güvenilirlik karşılaştırılmasının yapıldığı Faz III, açık etiketli, çok merkezli, uluslararası, randomize bir çalışma olan GO28915 (OAK) yürütülmüştür. Bu çalışma, otoimmün hastalık öyküsü olan, aktif veya kortikosteroid-bağımlı beyin metastazı öyküsü olan, başlangıçtan önceki 28 gün içinde canlı, attenüe aşı olmuş, başlangıçtan önceki 4 hafta içinde sistemik immunostimulatr ajan uygulanmış veya başlangıçtan önceki 2 hafta içinde sistemik immunosupresif tıbbi ürün kullanmış hastalar çalışmaya alınmamıştır. Tümör değerlendirmeleri ilk 36 hafta boyunca her 6 haftada bir ve sonra her 9 haftada bir gerçekleştirilmiştir. Tümör örnekleri, tümör hücrelerinde (TC) ve tümör sızdıran bağışıklık hücrelerinde (IC) PD-L1 ifadesi için prospektif olarak değerlendirilmiştir.

Toplamda 1225 hasta kayıt edilmiştir ve analiz planına göre randomize edilen ilk 850 hasta primer etki analizine dahil edilmiştir. Randomizasyon PD-L1 IC ekspresyon durumu, önceki kemoterapi rejimlerinin sayısı ve histolojiye göre tabakalandırılmıştır. Hastalar 1:1 oranında atezolizumab veya dosetaksel almak üzere randomize edilmiştir.

Atezolizumab üç haftada bir intravenöz infüzyon yoluyla 1200 mg sabit dozda uygulanmıştır. Doz azaltımına izin verilmemiştir. Hastalar, araştırmacı tarafından değerlendirilecek klinik fayda kaybına kadar tedavi edilmiştir. Dosetaksel, progresyona kadar her üç haftalık siklusun 1. gününde intravenöz infüzyon yoluyla 75 mg/m<sup>2</sup> uygulanmıştır. Tedavi edilen tüm hastalar için, medyan tedavi süresi dosetaksel kolu için 2,1 ay ve atezolizumab kolu için 3,4 aydır.

Primer analiz hasta popülasyonunun demografik ve başlangıç özellikleri tedavi kolları arasında

genel olarak iyi değerlendirilmiştir. Medyan yaş 64 yaşdır (aralık: 33-85) ve hastaların %61'i erkektir. Hastaların çoğu beyaz ırktandır (%70). Hastaların yaklaşık olarak üçte birinde non-skuamoz hastalık vardır (%74). %10'unda EGFR mutasyonu, %0,2'sinde ALK yeniden düzenlenmesi ve %10'unda başlangıçta santral sinir sistemi metastazları vardır. Hastaların çoğu halen veya önceden tütün kullanıcısıdır (%82). Başlangıçta ECOG performans skoru 0 (%37) veya 1'dir (%63). Hastaların %75'i önceden yalnızca bir platin bazlı tedavi rejimi almıştır.

Birincil etkililik sonlanım noktası, randomizasyon tarihinden herhangi bir nedenle ölüme kadar geçen süre olarak tanımlanan GS'dir (genel sağkalım). Bu çalışmanın medyan takip sağkalımı da içeren anahtar sonuçları Tablo 5'te özetlenmiştir. ITT popülasyonu (tedavi amaçlı) için Kaplan-Meier eğrileri Şekil 3'te sunulmuştur. Şekil 4, ITT ve PD-L1 alt gruplarındaki GS sonuçlarını özetlemekte olup atezolizumab ile GS altındaki tüm gruplarda, TC ve IC'de % 1'in altında PD-L1 ekspresyonu olanların faydasını göstermektedir.

**Tablo 5: OAK çalışmasından primer analiz popülasyonunda etkililik çalışması (tüm gelenler)\***

Etkililik sonlanım noktası	Atezolizumab (n=425)	Dosetaksel (n=425)
<b><i>Birincil Etkililik Sonlanım Noktası</i></b>		
<b>GS</b>		
Ölüm sayısı (%)	271 (%64)	298 (%70)
Olaylara kadar geçen medyan süre (ay)	13,8	9,6
%95 GA	(11,8; 15,7)	(8,6; 11,2)
Tabakalandırılmış tehlike oranı (%95 GA)		0,73 (0,62; 0,87)
p değeri**		0,0003
12 aylık GS***	218 (%55)	151 (%41)
18 aylık GS***	157 (%40)	98 (%27)
<b><i>İkincil Etkililik Sonlanım Noktaları</i></b>		
<b><i>Araştırmacı tarafından değerlendirilen PS (RECIST v1.1)</i></b>		
Olay sayısı (%)	380 (%89)	375 (%88)
Medyan PS süresi (ay)	2,8	4
%95 GA	(2,6; 3)	(3,3; 4,2)
Sınıflandırılmış tehlike oranı (%95 GA)		0,95 (0,82; 1,10)
<b><i>Araştırmacı Tarafından Değerlendirilen OYO (RECIST v1.1)</i></b>		
Yanıt verenlerin sayısı (%)	58 (%14)	57 (%13)
%95 GA	(10,5; 17,3)	(10,3;17)
<b><i>Araştırmacı Tarafından Değerlendirilen YS (RECIST v1.1)</i></b>		
	n=58	n=57
Medyan (ay)	16,3	6,2
%95 GA	(10; TE)	(4,9; 7,6)

GA=güven aralığı; YS=yanıt süresi; TE=Tahmin edilemiyor; OYO=objektif yanıt oranı; GS=genel sağkalım; PS=progresyonsuz sağkalım; RECIST-STCDK=Solid Tümörlerde Cevap

Değerlendirme Kriterleri v1.1.

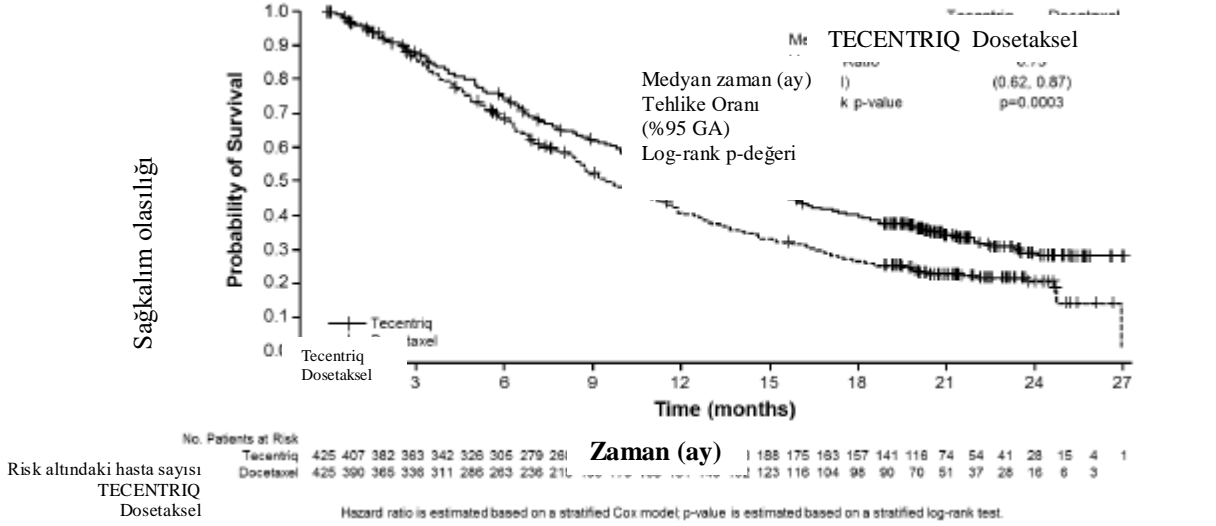
\*Primer analiz popülasyonu randomize edilen ilk 850 hastayı içerir

†IC düzeyleri, tümör sızdıran bağışıklık hücrelerindeki PD-L1 ekspresyonuna, önceki kemoterapi rejimi sayısı ve histolojiye göre sınıflandırılmıştır.

\*\* sınıflandırılmış log-sıra sıralamasına göre

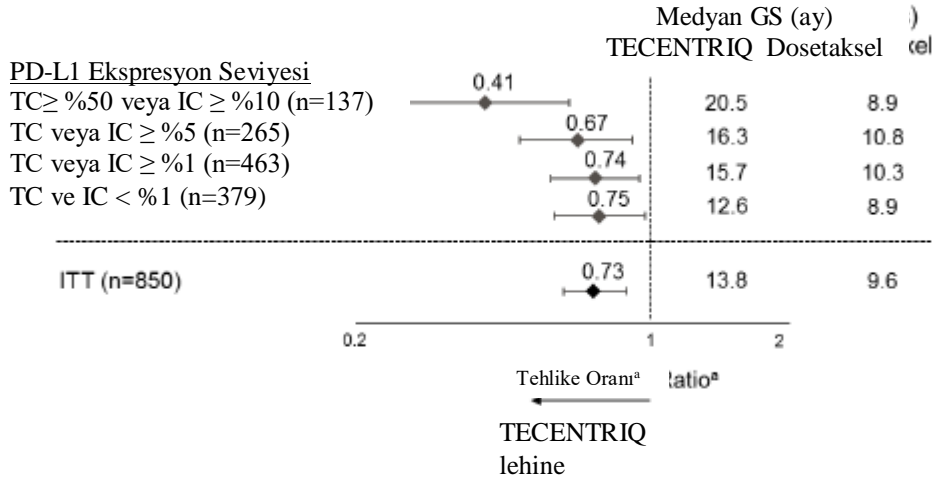
\*\*\* Kaplan-Meier hesaplamalarına göre

**Şekil 3: Primer analiz popülasyonunda genel sağkalım için Kaplan-Meier eğrisi (tüm gelenler) (OAK)**



Tehlike oranı sınıflandırılmış bir Cox modeli üzerinden; p-değeri sınıflandırılmış bir log-rank testi üzerinden tahmin edilmiştir

**Şekil 4: Primer analiz popülasyonunda PD-L1 ekspresyonuna göre genel sağkalım meta-analiz diyagramı (OAK)**



<sup>a</sup> TC ve IC ≥ % 1 için sınıflandırılmış HR. Diğer açıklayıcı altgruplar için sınıflandırılmamış HR

Hem non-skuamoz KHDAK hastalarında (atezolizumab and dosetaksel için sırasıyla; tehlike oranı [HR]: 0,73, 95% GA: 0,60, 0,89; medyan GS < 15,6 vs. 11,2 ay) hem de skuamoz KHDAK hastalarında (atezolizumab and dosetaksel için sırasıyla HR: 0,73, 95% GA: 0,54, 0,98; medyan GS: 8,9 vs. 7,7 ay) dosetaksel ile karşılaştırılan GS değerlerinde gelişme görülmüştür. Gözlemlenen GS gelişimi, başlangıçta beyin metastazı olanlar (atezolizumab and dosetaksel için sırasıyla; tehlike oranı [HR]: 0,54, 95% GA: 0,31, 0,94; medyan GS < 20,1 vs. 11,9 ay) ve hiç tütün tüketmemiş olanlar (atezolizumab and dosetaksel için sırasıyla; tehlike oranı [HR]: 0,71, 95% GA: 0,47, 1,08; medyan GS < 16,3 vs. 12,6 ay) dahil olmak üzere altgruplar arasında tutarlı bir biçimde gösterilmiştir. Bununla birlikte, EGFR mutasyonlu hastalar dosetakselle karşılık atezolizumab kullanımında gelişmiş GS göstermemişlerdir (atezolizumab and dosetaksel için sırasıyla; tehlike oranı [HR]: 1,24, 95% GA: 0,71, 2,18; medyan GS < 10,5 vs. 16,2 ay).

EORTC QLQ-LC13 ile ölçüldüğünde, hasta bildirimli göğüs ağrısındaki kötüleşmeye kadar zamanın, dosetakselle karşılık atezolizumab için (HR: 0,71, 95% GA: 0,49, 1,05; iki kolda da medyana ulaşılmamıştır) uzadığı görülmüştür. EORTC QLQ-LC13 ile ölçülen diğer akciğer kanseri semptomları (örn. öksürük, dispne ve kol/omuz ağrısı) için kötüleşme süreleri atezolizumab ve dosetaksel için benzerdir. Bu sonuçlar çalışmanın açık etiketli dizaynına dayanarak dikkatle yorumlanmıştır.

- *POPLAR (GO28753): kemoterapi tedavisi almış lokal ileri veya metastatik KHDAK hastalarında yapılan randomize Faz II çalışma*

PD-L1 ekspresyonundan bağımsız olarak platin içeren rejim uygulanırken ya da sonrasında progresyon görülmüş, lokal ileri veya metastatik KHDAK olan hastalarda Faz II, çok merkezli, uluslararası, randomize, açık etiketli, kontrollü bir çalışma olan GO28753 (POPLAR) çalışması da yürütülmüştür. Birincil etkililik sonlanım noktası, randomizasyon tarihinden herhangi bir nedenle ölüme kadar geçen süre olarak tanımlanan GS'dir. Toplam 287 hasta 1:1 oranında TECENTRIQ (klinik fayda kaybına kadar üç haftada bir intravenöz infüzyon yoluyla 1200 mg) ya da dosetaksel (progresyona kadar her üç haftalık siklusun 1.gününde intravenöz infüzyon yoluyla 75 mg/m<sup>2</sup>) almak üzere randomize edilmiştir. Randomizasyon, PD-L1 IC ekspresyon durumu, önceki kemoterapi rejimlerinin sayısı ve histolojiye göre tabakalandırılmıştır.

Gözlemlenen toplam 200 ölüm ve 22 aylık medyan GS takibi ile güncelleştirilmiş analiz; dosetaksel ile tedavi edilen hastalarda medyan GS 9,7 ay ve atezolizumab ile tedavi edilen

hastalarda medyan GS 12,6 ay (HR: 0,69% 95 GA: 0,52, 0,92) olarak göstermiştir. Atezolizumab ve dosetaksel için OYO sırasıyla %15,3'e karşı %14,7, medyan YO ise 18,6 ay ve 7,2 aydır.

Küçük hücreli akciğer kanseri:

- *IMpower133 (GO30081): kemoterapi tedavisi almamış yaygın evre KHAK hastalarında karboplatin ve etoposidle kombinasyon halinde yapılan randomize Faz I/III çalışma*

Kemoterapi kullanmamış, yaygın evre KHAK hastalarında atezolizumabın karboplatin ve etoposid ile kombinasyon halinde kullanıldığında etkililiğini ve güvenliliğini değerlendirmek için Faz I/III, randomize, çok merkezli, çift-kör, plasebo kontrollü bir çalışma olan IMpower133 yürütülmüştür.

Aktif veya tedavi edilmemiş beyin metastazı olan, otoimmün hastalık öyküsü olan, randomizasyondan önceki 4 hafta içinde canlı, attenüe aşı olmuş, randomizasyondan önceki 1 hafta içinde sistemik immunostimulatör ajan uygulanmış hastalar çalışmaya alınmamıştır.

Tümör değerlendirmeleri 1. siklusun 1. gününü takiben ilk 48 hafta boyunca her 6 haftada bir ve sonra her 9 haftada bir gerçekleştirilmiştir. Hastalık progresyonundan sonra tedavi edilen hastaların tümör değerlendirmeleri kullanımın bırakılmasına kadar her 6 haftada bir gerçekleştirilmiştir.

Toplamda 403 hasta kayıt edilmiştir ve 1:1 oranında Tablo 6'daki tedavi rejimlerinden birini almak üzere randomize edilmiştir. Randomizasyon cinsiyet, ECOG performans skoru ve beyin metastaz varlığına göre sınıflandırılmıştır.

**Tablo 6: İntravenöz tedavi rejimi (IMpower133)**

Tedavi rejimi	İndüksiyon (21-günlük 4 siklus)	İdame (21-günlük siklus)
A	atezolizumab (1200 mg) <sup>a</sup> + karboplatin (EAA 5) <sup>b</sup> ve etoposid (100 mg/m <sup>2</sup> ) <sup>b,c</sup>	atezolizumab (1200 mg) <sup>a</sup>
B	plasebo + karboplatin (EAA 5) <sup>b</sup> ve etoposid (100 mg/m <sup>2</sup> ) <sup>b,c</sup>	plasebo

<sup>a</sup> Atezolizumab, araştırmacı tarafından değerlendirilen klinik fayda kaybına kadar uygulanmıştır.

<sup>b</sup> Karboplatin ve etoposid, 4 siklusun tamamlanmasına kadar, veya progresif hastalığa veya kabul edilemez toksisiteye kadar, herhangi biri ilk defa olana kadar uygulanmıştır.

<sup>c</sup> Etoposid her siklusun 1., 2. ve 3. gününde uygulanmıştır.

Hasta popülasyonunun demografik ve başlangıç özellikleri tedavi kolları arasında genel olarak benzer değerlendirilmiştir. Hastaların %10'u 75 yaş ve üzeri olmakla beraber medyan yaş 64 yıldır (aralık: 26-90). Hastaların çoğunluğu erkektir (%65), beyaz ırktandır (%80), %9'unda beyin metastazı vardır ve çoğu halen veya önceden tütün kullanıcısıdır (%97). Başlangıçta ECOG performans skoru 0 (%35) veya 1'dir (%65).

Primer analizde, hastaların medyan sağkalım takip süresi 13,9 aydır. Kontrol koluna kıyasla atezolizumab ile karboplatin ve etoposid kombinasyonu ile GS'de istatistiksel olarak anlamlı bir gelişme gözlemlendi (HR 0,70 %95 GA: 0,54, 0,91; ortalama GS: 12,3 aya 10,3 ay). Uzun

dönem takipli araştırma GS analizinde (ortalama: 22,9 ay), her iki koldaki ortalama GS, başlangıç GS ara analizine göre değişmemiştir. Araştırma analizi yanında başlangıç analiziden elde edilen PS, OYO ve YS sonuçları Tablo 7’de özetlenmiştir. GS ve PS sonuçlarını gösteren Kaplan-Meier eğrileri Şekil 5’te ve 6’da sunulmuştur. Beyin metastazı olan hastalar için veriler bu popülasyonla ilgili sonuç çıkarmak için çok sınırlıdır.

**Tablo 7: Etkililik özeti (IMpower133)**

<b>Etkililik sonlanım noktası</b>	<b>A kolu (atezolizumab + karboplatin + etoposid)</b>	<b>B kolu (plasebo + karboplatin + etoposid)</b>
<b><i>Eş Sonlanım Noktaları</i></b>		
<b>GS analizi</b>	n=201	n=202
Ölüm sayısı (%)	142 (%70,6)	160 (%79,2)
Olaylara kadar geçen medyan süre (ay)	12,3	10,3
%95 GA	(10,8; 15,8)	(9,3; 11,3)
Tabakalandırılmış tehlike oranı <sup>†</sup> (%95 GA) p değeri		0,76 (0,60; 0,95) 0,0154***
12 aylık GS (%)	51,9	39,0
<b><i>Araştırmacı tarafından değerlendirilen PS (RECIST-STCDK v1.1)** ^</i></b>		
	n=201	n=202
Olay sayısı (%)	171 (%85,1)	189 (%93,6)
Medyan PS süresi (ay)	5,2	4,3
%95 GA	(4,4; 5,6)	(4,2; 4,5)
Sınıflandırılmış tehlike oranı (%95 GA) p değeri		0,77 (0,62; 0,96) 0,0170
6 aylık PS (%)	30,9	22,4
12 aylık PS (%)	12,6	5,4
<b><i>Diğer sonlanım noktaları</i></b>		
<b><i>Araştırmacı Tarafından Değerlendirilen OYO (RECIST-STCDK v1.1)** ^</i></b>		
	n=201	n=202
Yanıt verenlerin sayısı (%) %95 GA	121 (%60,2) (53,1; 67)	130 (%64,4) (57,3; 71)
Tam yanıt sayısı (%)	5 (%2,5)	2 (%1)
Parsiyel yanıt sayısı (%)	116 (%57,7)	128 (%63,4)
<b><i>Araştırmacı Tarafından Değerlendirilen YS (RECIST-STCDK v1.1)** ^</i></b>		
	n=121	n=130
Medyan (ay) %95 GA	4,2 (4,1; 4,5)	3,9 (3,1; 4,2)

PS=progresyonsuz sağkalım; RECIST-STCDK=Solid Tümörlerde Cevap Değerlendirme Kriterleri v1.1.; GA=güven aralığı; OYO=objektif yanıt oranı; YS=objektif yanıt süresi; GS=genel sağkalım

<sup>†</sup> Cinsiyet ve ECOG performans skoruna göre tabakalandırılmıştır

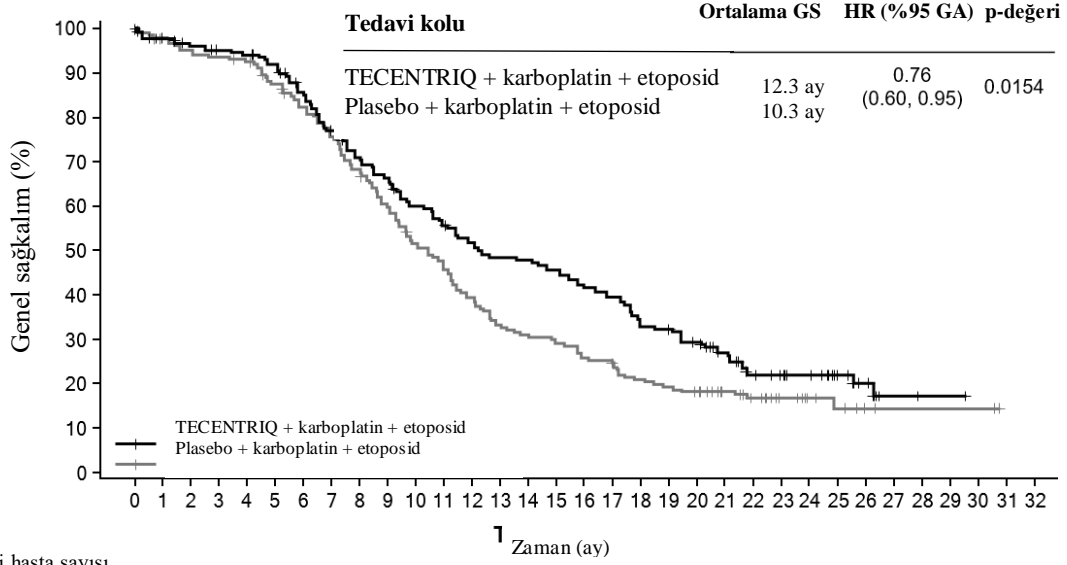
\* Araştırma GS final analizi klinik kesim tarihi 21 Ocak 2019

\*\*PS, OYO ve YS analizi klinik kesim tarihi 24 Nisan 2018

\*\*\* Sadece tanımlayıcı amaçlar için

^ Onaylanan OYO ve YS araştırma sonlanım noktasıdır

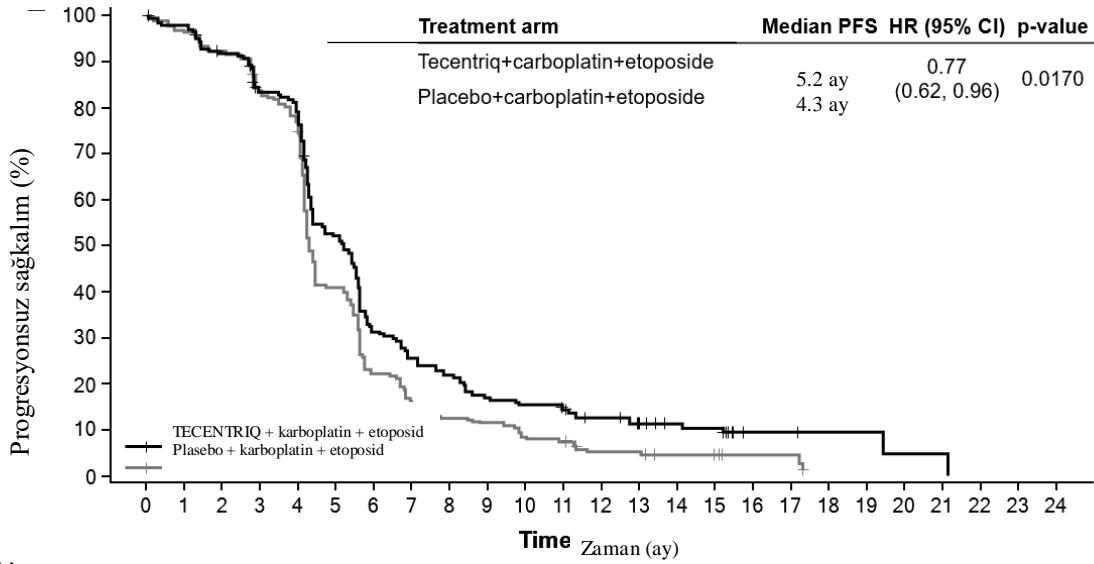
**Şekil 5: Genel sağkalım için Kaplan-Meier eğrisi (IMpower133)**



Risk altındaki hasta sayısı	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32
TECENTRIQ + karboplatin + etoposid	201	191	187	182	180	174	159	142	130	121	109	101	93	87	86	81	75	71	61	57	51	39	28	25	21	13	8	2	1	1			
Plasebo + karboplatin + etoposid	202	194	189	186	183	171	160	146	131	114	97	88	74	63	58	55	49	45	39	36	33	26	20	12	8	6	3	2	2	2	2	2	

**Şekil 6: Progresyonsuz sağkalım için Kaplan-Meier eğrisi (IMpower133)**

Tedavi kolu	Ortalama GS	HR (%95 GA)	p-değeri
TECENTRIQ + karboplatin + etoposid			
Plasebo + karboplatin + etoposid			



Risk altındaki hasta sayısı	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
TECENTRIQ+ karboplatin + etoposid	201	190	178	158	147	98	58	48	41	32	29	26	21	15	12	11	3	3	2	2	1	1			
Placebo + karboplatin + etoposid	202	193	184	167	147	80	44	30	25	23	16	15	9	9	6	5	3	3							

## Ürotelyal Kanser:

- *IMvigor211 (GO29294): Daha önce kemoterapi ile tedavi edilmiş lokal ileri veya metastatik evre ürotelyal kanserli hastalar üzerinde yapılan randomize çalışma*

Platin içeren bir rejim sırasında veya sonrasında hastalık ilerlemesi görülen lokal ileri veya metastatik evre ürotelyal kanserli hastalarda kemoterapiye (araştırmacının seçimine bağlı olarak vinflunin, dosetaksel veya paklitaksel) kıyasla atezolizumabın etkililiğini ve güvenliliğini değerlendirmek için faz III, açık etiketli, çok merkezli, uluslararası, randomize bir çalışma (IMvigor211) yürütülmüştür. Otoimmün hastalık öyküsü olan, aktif veya kortikosteroid-bağımlı beyin metastazı olan, kayıttan önceki 28 gün içinde canlı, attenüe aşı uygulanmış ve kayıttan önceki 4 hafta içinde sistemik immunostimulatr ajan veya 2 hafta içinde sistemik immunosupresif tıbbi ürün uygulanmış hastalar bu çalışmadan dışlanmıştır. Tümör değerlendirmeleri ilk 54 hafta boyunca her 9 haftada bir ve sonrasında her 12 haftada bir gerçekleştirilmiştir. Tümör örnekleri, tümörü infiltre eden immün hücrelerde (IC) PD-L1 ekspresyonu için prospektif olarak değerlendirilmiş ve sonuçlar aşağıda açıklanan analizler için PD-L1 ekspresyon alt gruplarını tanımlamak için kullanılmıştır.

Toplam 931 hasta kaydedilmiştir. Hastalar atezolizumab ya da kemoterapi almak üzere randomize edilmiştir (1:1). Randomizasyon kemoterapi (vinflunin ya da taksan), IC'de PD-L1 ekspresyon durumu (<5 ya da ≥5), prognostik risk faktörlerinin sayısı (0 ya da 1-3) ve karaciğer metastazına (evet ya da hayır) göre sınıflandırılmıştır. Prognostik risk faktörleri arasında önceki kemoterapiden itibaren <3 ay geçmesi, > 0 ECOG performans durumu ve < 10 g/dL hemoglobin yer almıştır.

Atezolizumab, 3 haftada bir intravenöz infüzyon yoluyla 1200 mg sabit dozda uygulanmıştır. Atezolizumab dozunun azaltımına izin verilmemiştir. Hastalar, araştırmacı tarafından değerlendirildiği şekilde klinik faydanın kaybedilmesine veya kabul edilemez toksisite görülene kadar tedavi edilmiştir. Vinflunin, hastalığın ilerlemesine veya kabul edilemez toksisite görülene kadar her 3 haftalık döngünün 1. gününde intravenöz infüzyon yoluyla 320 mg/m<sup>2</sup> dozunda uygulanmıştır. Paklitaksel, hastalığın ilerlemesine veya kabul edilemez

toksosite görülene kadar her 3 haftalık döngünün 1. gününde 3 saat boyunca intravenöz infüzyon yoluyla 175 mg/m<sup>2</sup> dozunda uygulanmıştır. Dosetaksel, hastalığın ilerlemesine veya kabul edilemez toksisite görülene kadar her 3 haftalık döngünün 1. gününde intravenöz infüzyon yoluyla 75 mg/m<sup>2</sup> dozunda uygulanmıştır. Tedavi edilen tüm hastalarda medyan tedavi süresi atezolizumab kolu için 2,8 ay, vinflunin ve paklitaksel kolları için 2,1 ay ve dosetaksel kolu için 1,6 ay olmuştur.

Primer analiz popülasyonunun demografik ve başlangıç hastalık özellikleri tedavi kolları arasında dengeli olmuştur. Medyan yaş 67 (aralık: 31-88) olup hastaların %77,1'i erkektir. Hastaların çoğunluğu (%72,1) beyaz ırktan olup kemoterapi kolundaki hastaların %53,9'u vinflunin almış, başlangıçta hastaların %71,4'ünde en az bir kötü prognostik risk faktörü ve %28,8'inde karaciğer metastazı mevcuttur. Başlangıç ECOG performans durumu 0 (%45,6) veya 1 (%54,4) olmuştur. Hastaların %71,1'inde primer tümör yeri mesanedir ve hastaların %25,4'ünde üst sistem ürotelyal karsinomu mevcuttur. Hastaların %24,2'si daha önce sadece platin içeren adjuvan veya neoadjuvan tedavi almış ve bu hastalarda 12 ay içinde hastalık ilerlemesi görülmüştür.

IMvigor211 için primer etkililik sonlanım noktası genel sağkalımdır (GS). Araştırmacı tarafından değerlendirilen Solid Tümörlerde Yanıt Değerlendirme Kriterleri (RECIST) v1.1'e göre değerlendirilen sekonder etkililik sonlanım noktaları objektif yanıt oranı (OYO), progresyonsuz sağkalım (PS) ve yanıt süresidir (YS). IC  $\geq$ %5, IC  $\geq$ %1 ve ITT (tedavisi amaçlanan, yani tüm katılanlar) popülasyonlarında tedavi kolu ve kontrol kolu arasındaki GS karşılaştırmaları, aşağıdaki şekilde %5'lik iki taraflı seviyede sınıflandırılmış bir log-sıra testine dayalı hiyerarşik, sabit sıralı bir prosedür kullanılarak test edilmiştir: aşama 1) IC  $\geq$ %5 popülasyonu; aşama 2) IC  $\geq$ %1 popülasyonu; aşama 3) tüm katılanlar popülasyonu. Aşama 2 ve 3'ün her birine ait GS sonuçları, ancak önceki aşamaya ait sonuç istatistiksel olarak anlamlıysa, istatistiksel anlamlılık açısından resmi olarak test edilebilmiştir.

Medyan sağkalım takibi 17 aydır. IMvigor211 çalışmasının primer analizi primer genel sağkalım sonlanım noktasını karşılamamıştır. Atezolizumab, daha önce tedavi edilmiş, lokal ileri evre veya metastatik ürotelyal karsinomlu hastalarda kemoterapiye kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir sağkalım faydası göstermemiştir. Önceden belirlenmiş hiyerarşik test sırasına göre, 0,87'lik bir genel sağkalım hasar oranı ile önce IC  $\geq$ % 5 popülasyonu test edilmiştir (%95 GA: 0,63, 1,21; atezolizumab ve kemoterapi için medyan genel sağkalım sırasıyla 10,6 aya karşı 11,1 ay). Sınıflandırılmış log-sıra p değeri 0,41'dir ve bu nedenle sonuçlar bu popülasyonda istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiştir. Sonuç olarak, IC  $\geq$ %1 veya tüm katılanlar popülasyonunda genel sağkalım için herhangi bir istatistiksel anlamlılık testi gerçekleştirilememiş ve bu analizlerin sonuçları açıklayıcı olarak değerlendirilmiştir. Tüm katılanlar popülasyonundaki kilit sonuçlar Tablo 8'de özetlenmiştir. Tüm katılanlar popülasyonunda Kaplan Meier genel sağkalım eğrisi Şekil 7'de sunulmaktadır.

ITT popülasyonunda 34 aylık bir medyan sağkalım takip süresi ile açıklayıcı bir güncellenmiş sağkalım analizi gerçekleştirilmiştir. Medyan genel sağkalım, 0,82'lik bir tehlike oranı (%95 GA: 0,71, 0,94) ile atezolizumab kolunda 8,6 ay (%95 GA: 7,8, 9,6) ve kemoterapi kolunda 8,0 ay (%95 GA: 7,2, 8,6) olmuştur. 12 aylık genel sağkalım oranları için primer analizde gözlemlenen eğilim ile uyumlu olarak, atezolizumab kolundaki hastalarda, ITT popülasyonundaki kemoterapi koluna kıyasla sayısal olarak daha yüksek 24 ve 30 aylık genel sağkalım oranları gözlemlenmiştir. 24. ayda sağ olan hastaların yüzdesi (KM tahmini) kemoterapi kolunda %12,7 ve atezolizumab kolunda %22,5; 30. ayda sağ olan hastaların yüzdesi (KM tahmini) ise kemoterapi kolunda %9,8 ve atezolizumab kolunda %18,1 olmuştur.

**Tablo 8: Tüm katılanlarda etkililik özeti (IMvigor211)**

Etkililik sonlanım noktası	Atezolizumab (n = 467)	Kemoterapi (n = 464)
<b>Primer etkililik sonlanım noktası</b>		
<b>GS*</b>		
Ölüm sayısı (%)	324 (%69,4)	350 (%75,4)
Olaylara kadar geçen medyan süre (ay)	8,6	8
%95 GA	7,8, 9,6	7,2, 8,6
Sınıflandırılmış <sup>†</sup> tehlike oranı (%95 GA)	0,85 (0,73, 0,99)	
12 aylık GS (%)**	%39,2	%32,4
<b>Sekonder ve açıklayıcı sonlanım noktaları</b>		
<b>Araştırmacı tarafından değerlendirilen PS (RECIST v1.1)</b>		
Olay sayısı (%)	407 (%87,2)	410 (%88,4)
Medyan PS süresi (ay)	2,1	4
%95 GA	2,1, 2,2	3,4, 4,2
Sınıflandırılmış tehlike oranı (%95 GA)	1,1 (0,95, 1,26)	
<b>Araştırmacı tarafından değerlendirilen OYO (RECIST v1.1)</b>		
	n = 462	n = 461
Doğrulanmış yanıt verenlerin sayısı (%)	62 (%13,4)	62 (%13,4)
%95 GA	10,45, 16,87	10,47, 16,91
Tam yanıt sayısı (%)	16 (%3,5)	16 (%3,5)
Kısmi yanıt sayısı (%)	46 (%10)	46 (%10)
Stabil hastalık sayısı (%)	92 (%19,9)	162 (%35,1)
<b>Araştırmacı tarafından değerlendirilen YS (RECIST v1.1)</b>		
	n = 62	n = 62
Medyan (ay) ***	21,7	7,4
%95 GA	13, 21,7	6,1, 10,3

GA=güven aralığı; YS=yanıt süresi; OYO=objektif yanıt oranı; GS=genel sağkalım; PS=ilerlemesiz sağkalım; RECIST = Katı Tümörlerde Yanıt Değerlendirme Kriterleri v1.1.

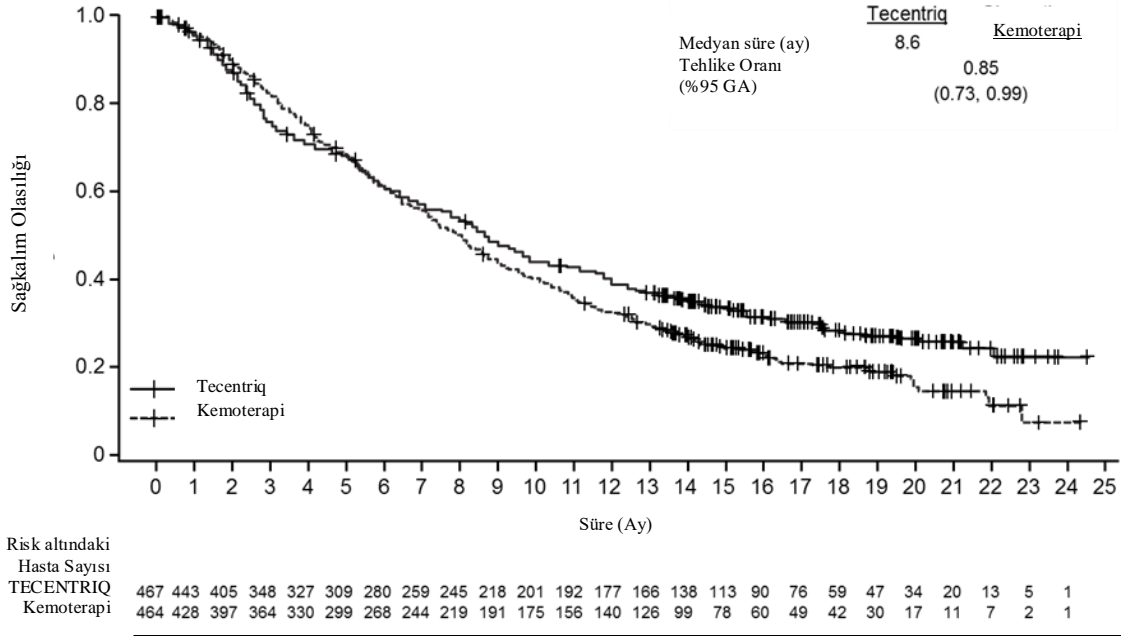
\* Tüm katılanlar popülasyonunda GS analizi sınıflandırılmış log-sıra testine göre gerçekleştirilmiş ve sonuç sadece açıklama amaçlı olarak sunulmuştur (p = 0,0378); önceden belirlenmiş analiz hiyerarşisine göre, tüm katılanlar popülasyonunda GS analizi için p değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilememektedir.

† Kemoterapi (vinflunin ya da taksan), IC'de durum (< %5 ya da ≥ %5), prognostik risk faktörlerinin sayısı (0 ya da 1-3) ve karaciğer metastazına (evet ya da hayır) göre sınıflandırıldı.

\*\* Kaplan-Meier tahminine göre.

\*\*\* Yanıtlar atezolizumab kolunda yanıt verenlerin %63'ünde ve kemoterapi kolunda yanıt verenlerin %21'inde devamlıydı.

Şekil 7: Kaplan Meier genel sağkalım eğrisi (IMvigor211)



- *IMvigor210 (GO29293): Sisplatin tedavisi için uygun bulunmayan, daha önceden tedavi edilmemiş ürotelyal kanserli hastalar üzerinde yapılan tek kollu çalışma*

Lokal ileri veya metastatik evre ürotelyal kanserli (ürotelyal mesane kanseri olarak da bilinir) hastalar üzerinde faz II, çok merkezli, uluslararası, iki kohortlu, tek kollu bir klinik çalışma (IMvigor210) yürütülmüştür.

Çalışmada toplam 438 hasta ve iki hasta kohortu vardır. Kohort 1'e, sisplatin bazlı kemoterapiye uygun bulunmayan veya uygun olmayan ya da platin içeren bir neoadjuvan veya adjuvan kemoterapi rejimi ile uygulanan tedaviden en az 12 ay sonra hastalık ilerlemesi görülen, daha önce tedavi görmemiş, lokal ileri veya metastatik evre ürotelyal kanserli hastalar dahil edilmiştir. Kohort 2'ye ise, lokal ileri veya metastatik evre ürotelyal kanserli için en az bir platin bazlı kemoterapi rejimi alan veya platin içeren bir neoadjuvan veya adjuvan kemoterapi rejimi ile uygulanan tedaviden sonraki 12 ay içinde hastalık ilerlemesi görülen hastalar dahil edilmiştir.

Kohort 1'de, 119 hasta hastalığın ilerlemesine kadar intravenöz infüzyon yoluyla 3 haftada bir 1200 mg atezolizumab ile tedavi edilmiştir. Medyan yaş 73'tür. Hastaların çoğu (%81) erkek ve çoğunluğu (%91) beyaz ırktan olmuştur.

Kohort 1'e, ECOG performans durumu 0 olan 45 hasta (%38), ECOG performans durumu 1 olan 50 hasta (%42) ve ECOG performans durumu 2 olan 24 hasta (%20), Bajorin risk faktörü (ECOG performans durumu  $\geq 2$  ve viseral metastaz) olmayan 35 hasta (%29), bir Bajorin risk faktörü olan 66 hasta (%56) ve iki Bajorin risk faktörü olan 18 hasta (%15), böbrek işlev bozukluğu olan (glomerüler filtrasyon hızı [GFR]  $< 60$  mL/dk) 84 hasta (%71) ve karaciğer metastazı olan 25 hasta (%21) dahil edilmiştir.

Kohort 1'in primer etkililik sonlanım noktası, bağımsız bir değerlendirme tesisi (IRF) tarafından RECIST v1.1 kullanılarak değerlendirilen objektif yanıt oranı (OYO) olarak doğrulanmıştır.

Primer analiz, tüm hastalar en az 24 hafta süreyle takip edildiğinde gerçekleştirilmiştir. Tüm katılanlarda medyan tedavi süresi 15,0 hafta ve medyan sağkalım takip süresi 8,5 ay olmuştur. RECIST v1.1'e göre IRF tarafından değerlendirilen klinik olarak anlamlı OYO'lar gösterilmiş; ancak önceden belirlenmiş %10'luk bir geçmiş kontrol yanıt oranı ile karşılaştırıldığında, anlamlı faydaya ulaşılamamıştır. IRF RECIST v1.1'e göre doğrulanmış OYO'lar PD-L1 ekspresyonu  $\geq$ %5 olan hastalarda %21,9 (%95 GA: 9,3, 40,0), PD-L1 ekspresyonu  $\geq$ %1 olan hastalarda %18,8 (%95 GA: 10,9, 29,0) ve tüm katılanlarda %19,3 (%95 GA: 12,7, 27,6) olmuştur. Herhangi bir PD-L1 ekspresyon alt grubunda veya tüm katılanlarda medyan yanıt süresine (YS) ulaşılmamıştır. Yaklaşık %40'lık bir olay-hasta oranı ile genel sağkalım matür değildir. Tüm hasta alt gruplarında (PD-L1 ekspresyonu  $\geq$  %5 ve  $\geq$  %1) ve tüm katılanlarda medyan genel sağkalım 10,6 ay olmuştur.

Kohort 1 için gerçekleştirilen ve 17,2 aylık bir medyan sağkalım takip süresi ile güncellenmiş olan analiz Tablo 9'da özetlenmektedir. Herhangi bir PD-L1 ekspresyon alt grubunda veya tüm katılanlarda medyan YS'ye ulaşılmamıştır.

**Tablo 9: Güncellenmiş etkililik özeti (IMvigor210 Kohort 1)**

Etkililik sonlanım noktası	IC'de PD-L1 ekspresyonu $\geq$ %5 olanlar	IC'de PD-L1 ekspresyonu $\geq$ %1 olanlar	Tüm Katılanlar
<b><i>OYO (IRF tarafından değerlendirilen; RECIST v1.1)</i></b>	n = 32	n = 80	n = 119
Yanıt verenlerin sayısı (%)	9 (%28,1)	19 (%23,8)	27 (%22,7)
%95 GA	13,8, 46,8	15, 34,6	15,5, 31,3
Tam yanıt sayısı (%)	4 (%12,5)	8 (%10)	11 (%9,2)
%95 GA	(3,5, 29)	(4,4, 18,8)	(4,7, 15,9)
Kısmi yanıt sayısı (%)	5 (%15,6)	11 (%13,8)	16 (%13,4)
%95 GA	(5,3, 32,8)	(7,1, 23,3)	(7,9, 20,9)
<b><i>YS (IRF tarafından değerlendirilen; RECIST v1.1)</i></b>	n = 9	n = 19	n = 27
Olay görülen hastalar (%)	3 (%33,3)	5 (%26,3)	8 (%29,6)
Medyan (ay) (%95 GA)	TE (11,1, TE)	TE (TE)	TE (14,1, TE)
<b><i>PS (IRF tarafından değerlendirilen; RECIST v1.1)</i></b>	n = 32	n = 80	n = 119
Olay görülen hastalar (%)	24 (%75)	59 (%73,8)	88 (%73,9)
Medyan (ay) (%95 GA)	4.1 (2,3, 11,8)	2.9 (2,1, 5,4)	2.7 (2,1, 4,2)
<b><i>GS</i></b>	n = 32	n = 80	n = 119
Olay görülen hastalar (%)	18 (%56,3)	42 (%52,5)	59 (%49,6)
Medyan (ay) (%95 GA)	12,3 (6, TE)	14,1 (9,2, TE)	15,9 (10,4, TE)

1 yıllık GS oranı (%)	%52,4	%54,8	%57,2
-----------------------	-------	-------	-------

GA = güven aralığı; YS = yanıt süresi; IC = tümörü infiltre eden immün hücreler; IRF = bağımsız değerlendirme tesisi; TE = tahmin edilemiyor; OYO = objektif yanıt oranı; GS = genel sağkalım; PS = progresyonsuz sağkalım; RECIST = Katı Tümörlerde Yanıt Değerlendirme Kriterleri v1.1.

Kohort 2’de, ko-primer etkililik sonlanım noktaları, bir IRF tarafından RECIST v1.1 kullanılarak değerlendirilen OYO ve Modifiye RECIST (mRECIST) kriterlerine göre araştırmacı tarafından değerlendirilen OYO olarak doğrulanmıştır. 310 hasta, klinik faydanın kaybedilmesine kadar 3 haftada bir intravenöz infüzyon yoluyla 1200 mg atezolizumab ile tedavi edilmiştir. Kohort 2’nin primer analizi, tüm hastalar en az 24 hafta süreyle takip edildiğinde gerçekleştirilmiştir. Çalışma Kohort 2’deki ko-primer sonlanım noktalarını karşılamış; bu da önceden belirlenmiş %10'luk bir geçmiş kontrol yanıt oranı ile karşılaştırıldığında, IRF tarafından RECIST v1.1 kullanılarak değerlendirilen ve araştırmacı tarafından mRECIST kullanılarak değerlendirilen istatistiksel olarak anlamlı OYO’lar göstermiştir.

Kohort 2’de 21,1 aylık bir medyan sağkalım takip süresi ile de analiz gerçekleştirilmiştir. IRF RECIST v1.1’e göre doğrulanmış OYO’lar, PD-L1 ekspresyonu  $\geq$ %5 olan hastalarda %28 (%95 GA: 19,5, 37,9), PD-L1 ekspresyonu  $\geq$ %1 olan hastalarda %19,3 (%95 GA: 14,2, 25,4) ve tüm katılanlarda %15,8 (%95 GA: 11,9, 20,4) olmuştur. Araştırmacı tarafından değerlendirilen mRECIST’e göre doğrulanmış OYO ise PD-L1 ekspresyonu  $\geq$ %5 olan hastalarda %29 (%95 GA: 20,4, 38,9), PD-L1 ekspresyonu  $\geq$ %1 olan hastalarda %23,7 (%95 GA: 18,1, 30,1) ve tüm katılanlarda %19,7 (%95 GA: 15,4, 24,6) olmuştur. Tüm katılanlar popülasyonunda IRF RECIST v1.1’e göre tam yanıt oranı %6,1 (%95 GA: 3,7, 9,4) olmuştur. Kohort 2’de, herhangi bir PD-L1 ekspresyon alt grubunda veya tüm katılanlarda medyan YS’ye ulaşılmamış; ancak PD-L1 ekspresyonu  $<$ %1 olan hastalarda ulaşılmıştır (13,3 ay; %95 GA 4,2, TE). 12. ayda GS oranı tüm katılanlarda %37 olmuştur.

- *IMvigor130 (WO30070): Tedavi edilmemiş lokal ileri evre veya metastatik ürotelyal karsinomlu hastalarda monoterapi olarak ve platin bazlı kemoterapi ile kombinasyon halinde atezolizumabın değerlendirildiği faz III çok merkezli, randomize, plasebo kontrollü çalışma.*

Sağkalım verilerinin ilk aşamada gözden geçirilmesini takiben bağımsız bir Veri İzleme Kurulu (İDMC) tarafından verilen tavsiyeye dayanılarak, tümörlerinde PD-L1 ekspresyonu düşük olan (PD-L1 ile boyanmış, tümörü infiltre eden immün hücrelerin [IC], tümör alanının  $<$ %5'ini kaplaması) hastaların atezolizumab monoterapisi koluna eklenmesi, bu alt grubun genel sağkalımında azalma gözlemlendikten sonra durdurulmuştur. İDMC, halihazırda monoterapi koluna randomize edilmiş ve monoterapi kolunda tedavi görmekte olan hastalar için herhangi bir tedavi değişikliği tavsiye etmemiştir. Başka bir değişiklik tavsiye edilmemiştir.

Hepatoselüler kanser:

- *IMbrave150 (YO40245): Bevacizumab ile kombinasyon halinde, daha önce sistemik tedavi almamış rezeke edilemeyen hepatoselüler kanserli hastalarda randomize faz III çalışma*

Daha önce sistemik tedavi görmemiş lokal ileri veya metastatik evre ve/veya rezeke edilemeyen hepatoselüler kanserli hastalarda bevacizumab ile kombinasyon halinde atezolizumabın etkililiği ve güvenliliğini değerlendirmek üzere, faz III, randomize, çok merkezli, uluslararası,

açık etiketli bir çalışma olan IMbrave150 yürütülmüştür. Toplamda 501 hasta (2:1) oranında ya intravenöz infüzyon ile her 3 haftada bir uygulanan atezolizumab (1200 mg) ve 15 mg/kg bevacizumaba ya da günde iki kez oral yolla uygulanan sorafenib 400 mg'a randomize edilmiştir. Randomizasyon coğrafi bölge (geri kalan dünya ülkelerine karşı Japonya hariç Asya), makrovasküler invazyon ve/veya ekstrahepatik yayılma (yoka karşı var), başlangıç  $\alpha$ -fetoprotein (AFP) ( $\geq 400$  ng/mL'ye karşı  $< 400$  ng/mL) ve ECOG performans durumuna (1'e karşı 0) göre sınıflandırılmıştır. Her iki koldaki hastalar klinik fayda kaybına veya kabul edilemez toksisiteye kadar tedavi almıştır. Hastalar atezolizumab veya bevacizumabı bırakıp (örn. advers olaylardan dolayı) klinik fayda kaybı veya tekli ajan ile ilişkili kabul edilemez toksisiteye kadar tekli ajan tedavisine devam edebilmiştir.

Çalışmaya Child-Pugh A, ECOG 0/1'e sahip ve daha önce sistemik tedavi almamış yetişkinler kaydedilmiştir. Kanama (ölümcül olaylar dahil) bevacizumab ile bilinen bir advers reaksiyondur ve üst gastrointestinal kanama HSK'li hastalarda yaygın ve hayati risk taşıyan bir komplikasyondur. Bu nedenle, hastaların tedaviden önceki 6 ay içinde varis varlığı açısından değerlendirilmesi zorunlu tutulmuş ve tedaviden önceki 6 ay içinde varise bağlı kanama geçirmişlerse, kanama veya yüksek kanama riski olan tedavi edilmemiş ya da yeterince tedavi edilmemiş varisleri varsa çalışmadan hariç tutulmuştur. Aktif hepatit B'li hastalar için çalışma tedavisine başlamadan önce 28 gün içinde HBV DNA  $< 500$  IU/mL ve çalışmaya dahil olmadan önce ve çalışma boyunca minimum 14 günlük standart anti-HBV tedavisi gerekli olmuştur.

Hastalar ayrıca, orta şiddette veya şiddetli asitleri; hepatik ensefalopati öyküleri, otoimmün hastalık öyküleri varsa, randomizasyondan önceki 4 hafta içinde canlı, attenüe aşı uygulanmışsa; randomizasyondan önceki 4 hafta içinde sistemik immunostimulasyon ajan veya 2 hafta içinde immunsupresif ilaçlar uygulanmışsa; tedavi edilmemiş veya kortikosteroide bağımlı beyin metastazları varsa da hariç tutulmuştur. Tümör değerlendirmeleri 1. Döngü, 1. Günden sonraki ilk 54 hafta boyunca her 6 haftada bir, ardından her 9 haftada bir yürütülmüştür.

Çalışma popülasyonunun demografik ve başlangıç hastalık özellikleri tedavi kolları arasında iyi dengelenmiştir. Medyan yaş 65 olup (aralık: 26 ila 88), hastaların %83'ü erkektir. Hastaların çoğu Asyalı (%57) ve beyazdır (%35). %40'ı Asya'dan (Japonya hariç), %60'ı geri kalan dünya ülkelerindedir. Hastaların yaklaşık %75'i makrovasküler invazyon ve/veya ekstrahepatik yayılma ile başvururken, %37'sinde başlangıç AFP değeri  $\geq 400$  ng/mL'dir. Başlangıç ECOG performans durumu 0 (%62) veya 1'dir (%38). HSK gelişimi açısından birincil risk faktörleri hastaların %48'inde Hepatit B virüsü enfeksiyonu, hastaların %22'sinde Hepatit C virüsü enfeksiyonu ve hastaların %31'inde viral olmayan hastalıktır. HSK, hastaların %82'sinde Barselona Kliniği Karaciğer Kanseri (BCLC) evre C, hastaların %16'sında evre B ve hastaların %3'ünde evre A olarak sınıflandırılmıştır.

Yardımcı-birincil etkililik sonlanım noktaları RECIST v1.1'e göre GS (genel sağkalım) ve bağımsız değerlendirme merkezi (IRF) tarafından değerlendirilen PS'dir (progresyonsuz sağkalım). Birincil analiz zamanında hastalar 8,6 aylık medyan sağkalım takibi süresine sahiptir. Veriler sorafenibe kıyasla atezolizumab + bevacizumab ile RECIST v1.1'e göre IRF tarafından değerlendirildiği üzere PS ve GS'de istatistiksel anlamlı bir iyileşme göstermiştir. İstatistiksel anlamlı bir iyileşme, ayrıca RECIST v1.1'e ve HSK değiştirilmiş RECIST'e (mRECIST) göre IRF tarafından doğrulanmış objektif yanıt oranında da (OYO) gözlenmiştir. Kritik etkililik bulguları Tablo 10'da özetlenmektedir.

15,6 aylık ortanca sağkalım takip süresi ile tanımlayıcı bir güncellenmiş etkililik analizi yürütülmüştür. Medyan GS, atezolizumab + bevacizumab kolunda 19,2 ay (%95 GA: 17, 23,7) iken sorafenib kolunda 13,4 ay (%95 GA: 11,4, 16,9) olup hasar oranı 0,66'dır (%95 GA: 0,52,

0,85). RECIST v1.1 doğrultusunda IRF değerlendirmesine göre medyan progresyonsuz sağkalım, atezolizumab + bevacizumab kolunda 6,9 ay (%95 GA: 5,8, 8,6) iken sorafenib kolunda 4,3 ay (%95 GA: 4, 5,6) olup hasar oranı değeri 0,65'tir (%95 GA: 0,53, 0,81).

RECIST v1.1'e göre IRF ile değerlendirilen genel yanıt oranı, atezolizumab + bevacizumab kolunda %29,8 (%95 GA: 24,8, 35) iken sorafenib kolunda %11,3 (%95 GA: 6,9, 17,3) olmuştur. Doğrulanmış yanıt verenlerde RECIST v1.1 doğrultusunda IRF değerlendirmesine göre ortanca yanıt süresi (YS), atezolizumab + bevacizumab kolunda 18,1 aya (%95 GA: 14,6, tahmin edilemiyor (TE)) kıyasla sorafenib kolunda 14,9 ay bulunmuştur (%95 GA: 4,9, 17).

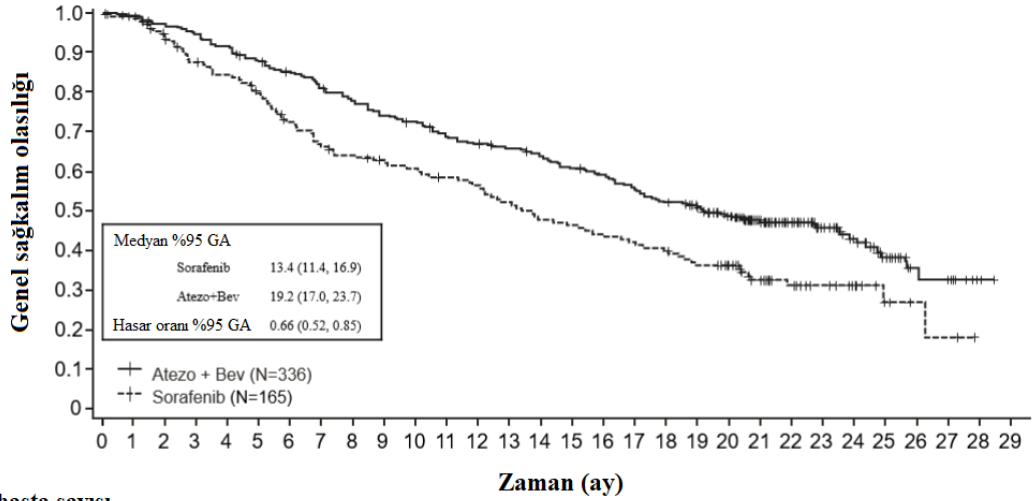
Genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım için Kaplan-Meier eğrileri Şekil 8 ve 9'da sunulmaktadır.

**Tablo 10: Etkililik özeti (IMbrave150)**

<b>Kritik etkililik sonlanım noktası:</b>	<b>Atezolizumab+bevacizumab</b>	<b>Sorafenib</b>
<b>GS</b>	n=336	n=165
Ölüm sayısı (%)	96 (%28,6)	65 (%39,4)
Olaya kadar geçen medyan süre (ay)	TE	13,2
%95 GA	(TE, TE)	(10,4, TE)
Sınıflandırılmış tehlike oranı <sup>‡</sup>	0,58 (0,42, 0,79)	
p değeri <sup>1</sup>	0,0006	
6 aylık GS (%)	%84,8	%72,3
<b>IRF tarafından değerlendirilen PS, RECIST 1.1</b>	n=336	n=165
Olay sayısı (%)	197 (%58,6)	109 (%66,1)
Medyan PS süresi (ay)	6,8	4,3
%95 GA	(5,8, 8,3)	(4, 5,6)
Sınıflandırılmış tehlike oranı <sup>‡</sup>	0,59 (0,47, 0,76)	
p değeri <sup>1</sup>	<0,0001	
6 aylık PS	%54,5	%37,2
<b>IRF tarafından değerlendirilen OYO, RECIST 1.1</b>	n=326	n=159
Doğrulanmış yanıt veren sayısı (%)	89 (%27,3)	19 (%11,9)
%95 GA	(22,5, 32,5)	(7,4, 18)
p-değeri <sup>1</sup>	<0,0001	
Tam yanıtların sayısı (%)	18 (%5,5)	0
Kısmi yanıtların sayısı (%)	71 (21,8)	19 (%11,9)
Stabil hastalık sayısı (%)	151 (%46,3)	69 (43,4)

<b>Kritik etkililik sonlanım noktası:</b>	<b>Atezolizumab+bevacizumab</b>	<b>Sorafenib</b>
<b>IRF ile değerlendirilen YS, RECIST 1.1</b>	n=89	n=19
Ay cinsinden medyan	TE	6,3
%95 GA	(TE, TE)	(4,7, TE)
Aralık (ay)	(1,3+, 13,4+)	(1,4+, 9,1+)
<b>IRF tarafından değerlendirilen OYO, HSK mRECIST</b>	n=325	n=158
Doğrulanmış yanıt veren sayısı (%)	108 (%33,2)	21 (%13,3)
%95 GA	(28,1, 38,6)	(8,4, 19,6)
p-değeri <sup>2</sup>	<0,0001	
Tam yanıtların sayısı (%)	33 (%10,2)	3 (%1,9)
Kısmi yanıtların sayısı (%)	75 (%23,1)	18 (%11,4)
Stabil hastalık sayısı (%)	127 (%39,1)	66 (%41,8)
<b>IRF ile değerlendirilen YS, HSK mRECIST</b>	n=108	n=21
Ay cinsinden medyan	TE	6,3
%95 GA	(TE, TE)	(4,9, TE)
Aralık (ay)	(1,3+, 13,4+)	(1,4+, 9,1+)
<p>‡ Coğrafi bölgeye (geri kalan dünya ülkelerine karşı Japonya hariç Asya), makrovasküler invazyon ve/veya ekstrahepatik yayılma (yoka karşı var), başlangıç <math>\alpha</math>-fetoprotein (AFP) (<math>\geq 400</math>'e karşı <math>&lt; 400</math> ng/mL) ve ECOG performans durumuna (1'e karşı 0) göre sınıflandırılmıştır</p> <p>1 İki taraflı sınıflandırılmış log-sıra testi temelinde</p> <p>2 İki taraflı Cochran-Mantel-Haenszel testi temelinde</p> <p>+ Sansürlü bir değeri gösterir</p> <p>PS = progresyonsuz sağkalım; RECIST = Solid Tümörlerde Yanıt Değerlendirme Kriterleri v1.1; CC mRECIST = Hepatoselüler Karsinom İçin Değiştirilmiş RECIST Değerlendirmesi; GA = güven aralığı; OYO = objektif yanıt oranı; YS = yanıt süresi; GS = genel sağkalım; TE = Tahmin edilemiyor; N/A=geçerli değildir</p>		

**Şekil 8: ITT popülasyonunda genel sağkalım için Kaplan-Meier eğrisi (IMbrave150 güncellenmiş analiz)**

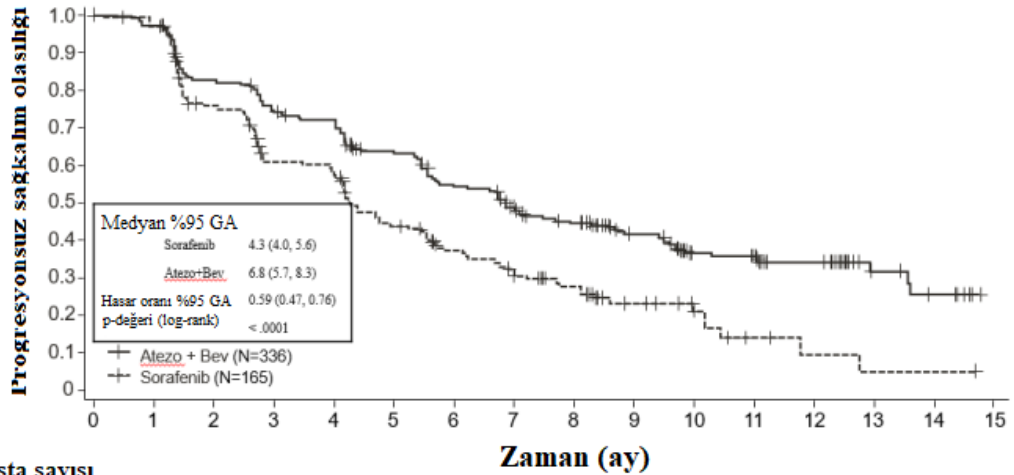


**Risk altındaki hasta sayısı**

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

Hasar oranı katmanlaştırılmış analizden alınmıştır. Katmanlaştırma faktörleri coğrafi bölgeyi (Japonya hariç Asya'ya karşı dünyanın geri kalan bölgeleri), makrovaksüler invazyon ve/veya ekstrahepatik yayılım (varlığına karşı yokluk) ve IxRS taraması başına AFP (<400'e karşı  $\geq$ 400 ng/mL) içermektedir.

**Şekil 9: ITT popülasyonunda RECIST v1.1'e göre IRF-PS için Kaplan-Meier eğrisi (IMbrave150 primer analiz)**



**Risk altındaki hasta sayısı**

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

Hasar oranı katmanlaştırılmış analizden alınmıştır. Katmanlaştırma faktörleri coğrafi bölgeyi (Japonya hariç Asya'ya karşı dünyanın geri kalan bölgeleri), makrovaksüler invazyon ve/veya ekstrahepatik yayılım (varlığına karşı yokluk) ve IxRS taraması başına AFP (<400'e karşı  $\geq$ 400 ng/mL) içermektedir.

**Pediyatrik popülasyon:**

Atezolizumabın güvenlik ve farmakokinetiğini değerlendirmek için relaps veya progresif solid tümörlü ve Hodgkin ile non-Hodgkin lenfomalı pediyatrik (<18 yaş) ve genç erişkin (18-30 yaş, n=69) hastalarda bir erken faz, çok merkezli, açık etiketli çalışma yapılmıştır. Hastalar 3 haftada 1 kez 15 mg/kg intravenöz atezolizumab ile tedavi edilmiştir (bkz. Bölüm 5.2).

### Geriyatrik hastalarda etkililik:

Atezolizumab monoterapisi alan  $\geq 65$  yaş hastalar ve daha genç hastalar arasında etkililikte genel bir farklılık gözlenmemiştir.

## **5.2. Farmakokinetik özellikler**

### **Genel özellikler**

Atezolizumaba maruziyet 1 mg/kg - 20 mg/kg doz aralığında 3 haftada bir uygulanan sabit doz 1200 mg doz ile orantılı olarak artmıştır. 472 hastayı içeren bir popülasyon analizi, aşağıdaki doz aralığı için atezolizumab farmakokinetiğini açıklamıştır: Birinci derece eliminasyonla bir doğrusal iki bölmeli dağılım modeli ile 1 - 20 mg/kg. Bir popülasyon farmakokinetik analizi, 6-9 hafta tekrarlı dozlamadan sonra (2-3 döngü) kararlı durumun elde edildiğini öne sürmektedir. Eğri altındaki alanda, maksimum konsantrasyon ve en düşük konsantrasyonda sistemik birikim sırasıyla 1,91; 1,46 ve 2,75 kat olmuştur.

### Emilim:

Atezolizumab intravenöz infüzyon şeklinde uygulanır. Diğer uygulama yollarıyla yapılan çalışmalar olmamıştır.

### Dağılım:

Popülasyon farmakokinetik analizi, bir hastada merkezi kompartman dağılım hacminin 3,28 L ve kararlı durumunda hacmin 6,91 L olduğunu göstermektedir.

### Biyotransformasyon:

Atezolizumabın metabolizması doğrudan araştırılmamıştır. Antikor klerensi esas olarak katabolizmayla gerçekleşir.

### Eliminasyon:

Popülasyon farmakokinetik analizi, atezolizumabın klerensinin 0,2 L/gün ve tipik terminal eliminasyon yarı ömrününün 27 gün olduğunu göstermektedir.

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

Popülasyon farmakokinetiği ve maruziyet-yanıt analizlerine göre aşağıdaki faktörlerin atezolizumabın farmakokinetiği üzerinde bir etkisi yoktur: yaş, (21-89 yaş), bölge, etnik köken, böbrek bozukluğu, hafif karaciğer bozukluğu, PD-L1 ekspresyonu düzeyi veya ECOG durumu. Vücut ağırlığı, cinsiyet, pozitif ADA durumu, albümin seviyeleri ve tümör yükünün atezolizumab farmakokinetiği üzerindeki etkisi istatistiksel olarak anlamlı ancak klinik olarak anlamlı değildir. Doz ayarlanması önerilmemektedir.

### Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik (<18 yaş) ve genç erişkin (18-30 yaş, n=69) hastalarda yapılan bir erken faz, çok merkezli, açık etiketli çalışmadan elde edilen farmakokinetik sonuçlar, atezolizumab klerensi

ve dağılım hacminin, normal vücut ağırlığında her 3 hafta 15 mg/kg alan pediatrik hastalar ve 1200 mg atezolizumab alan genç erişkin hastalar arasında karşılaştırılabilir olduğunu göstermiştir. Maruziyetin ise, vücut ağırlığı düşükçe pediatrik hastalarda arttığı gözlenmiştir. Bu değışiklikler, atezolizumab konsantrasyonunun terapötik hedef maruziyetinin altına düşmesi ile bağlantılı değildir. 2 yaş altındaki çocuklar için veriler sınırlıdır, bu nedenle kesin sonuçlara varılamamaktadır.

#### Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda TECENTRIQ için özel bir çalışma yapılmamıştır. Yaşın atezolizumabın farmakokinetiği üzerindeki etkisi bir popülasyon farmakokinetik analizinde değerlendirilmiştir. Yaş, 21-89 yaş aralığındaki (n=472) ve medyan 62 yaşındaki hastalar temel alındığında, atezolizumabın farmakokinetiğini etkileyen önemli bir kovaryant olarak tanımlanmamıştır. <65 yaşındaki (n=274), 65-75 yaşındaki (n=152) ve >75 yaşındaki (n=46) hastalarda atezolizumabın farmakokinetiğinde klinik açıdan anlamlı bir fark gözlenmemiştir (bkz. Bölüm 4.2).

#### Böbrek yetmezliği:

Böbrek bozukluğu olan hastalarda TECENTRIQ için özel bir çalışma yapılmamıştır. Popülasyon farmakokinetik analizinde, böbrek fonksiyonu normal (90 mL/dk/1,73 m<sup>2</sup> veya üzeri eGFR; n=140) olan hastalarla karşılaştırıldığında, hafif (60 - 89 mL/dk/1,73 m<sup>2</sup> eGFR; n=208) veya orta şiddetli (30 - 59 mL/dk/1,73 m<sup>2</sup> eGFR; n=116) böbrek bozukluğu olan hastalarda atezolizumabın klerensinde klinik açıdan önemli farklar bulunmamıştır. Yalnızca birkaç hastada şiddetli böbrek bozukluğu vardır (eGFR 15 - 29 mL/dk/1,73 m<sup>2</sup>; n=8) (bkz. Bölüm 4.2). Şiddetli böbrek yetmezliğinin atezolizumabın farmakokinetiği üzerindeki etkisi bilinmemektedir.

#### Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer bozukluğu olan hastalarda TECENTRIQ için özel bir çalışma yapılmamıştır. Popülasyon farmakokinetik analizinde hafif karaciğer bozukluğu (bilirubin  $\leq$ NÜS ve AST>NÜS veya bilirubin <1,0 - 1,5 x NÜS ve herhangi bir AST) ve normal karaciğer fonksiyonu (bilirubin ve AST  $\leq$ NÜS) olan hastalar arasında atezolizumabın klerensi bakımından klinik olarak önemli farklar bulunmamıştır. Orta düzeyde veya şiddetli karaciğer bozukluğu olan hastalara ilişkin veri mevcut değildir. Karaciğer bozukluğu, Ulusal Kanseri Enstitüsü (NCI) karaciğer fonksiyon bozukluğu kriterlerine göre tanımlanmıştır (bkz. Bölüm 4.2). Orta derecede veya şiddetli karaciğer yetmezliğinin (bilirubin > 1,5 veya 3 x NÜS ve AST veya bilirubin > 3 x NÜS ve AST) atezolizumabın farmakokinetiği üzerindeki etkisi bilinmemektedir.

### **5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**

#### **Karsinojenisite:**

TECENTRIQ'in karsinojenik potansiyelini belirlemek için karsinojenisite çalışması yapılmamıştır.

#### **Mutajenisite:**

TECENTRIQ'in mutajenik potansiyelini belirlemek için mutajenisite çalışması yapılmamıştır.

Bununla birlikte, monoklonal antikörlerin DNA veya kromozomları değiştirmesi beklenmemektedir.

### **Fertilite:**

TECENTRIQ ile herhangi bir doğurganlık çalışması yapılmamıştır. Bununla birlikte, kronik toksisite çalışmasına sinomolgus maymunlarında erkek ve dişi üreme organlarının değerlendirilmesi dahil edilmiştir. Atezolizumabın dişi maymunlara tahmini EAA'da uygulanması (önerilen dozu alan hastalardaki EAA'nın yaklaşık 6 katı), geri dönüşümlü olarak düzensiz adet döngüsü paternine ve yumurtalıklarda yeni oluşturulmuş korpus lutea eksikliğine neden olmuştur. Erkek üreme organları üzerinde herhangi bir etki olmamıştır.

### **Teratojenisite:**

TECENTRIQ ile hayvanlarda üreme ve teratojenisite çalışmaları yapılmamıştır. Hayvan çalışmaları, PD-L1/PD-1 yolağının inhibisyonunun büyümekte olan fetüsün reddi riskinde immünite ile ilişkili artışa ve böylelikle fetal ölüme yol açabileceğini ortaya koymuştur. TECENTRIQ uygulamasının gebelik üzerinde advers bir reaksiyona yol açması beklenir ve embriyo-fetal letalitesi de dahil olmak üzere insan fetüsü için bir risk oluşturur.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

L-histidin  
Glasiyal asetik asit  
Sükroz  
Polisorbat 20  
Enjeksiyonluk su

### **6.2. Geçimsizlikler**

Geçimsizlik çalışması yapılmadığından, bu tıbbi ürün, Bölüm 6.6'da sözü edilenler dışında başka tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

### **6.3. Raf ömrü**

Açılmamış flakon: 36 ay

Seyreltilmiş çözelti: Hazırlama zamanından sonra ortam sıcaklığında ( $\leq 30^{\circ}\text{C}$ ) 24 saat ve  $2-8^{\circ}\text{C}$ 'de 30 güne kadar kullanımdaki kimyasal ve fiziksel stabilite gösterilmiştir.

Mikrobiyolojik açıdan, hazırlanan infüzyonluk çözelti hemen kullanılmalıdır. Hemen kullanılmazsa, kullanım sırasındaki saklama süreleri ve kullanım öncesi koşullar kullanıcının sorumluluğundadır ve normalde  $2-8^{\circ}\text{C}$ 'de 24 saatten fazla veya ortam sıcaklığında ( $\leq 25^{\circ}\text{C}$ ) 8 saatten fazla olmamalıdır.

### **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

Buzdolabında saklayınız ( $2^{\circ}\text{C}-8^{\circ}\text{C}$ ).

Işıktan korumak için flakonu karton kutusunda saklayınız.

Dondurmayınız. Çalkalamayınız.

Tıbbi ürünün seyreltme sonrasında saklama koşulları için bkz. Bölüm 6.3.

### **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

20 mL infüzyonluk konsantre çözelti içeren tapalı (butil kauçuk) flakon (Tip I cam).

Bir flakonluk paket.

### **6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler**

TECENTRIQ herhangi bir antimikrobiyal koruyucu içermez ve bir sağlık mesleği mensubu tarafından aseptik teknik kullanılarak hazırlanmalıdır.

TECENTRIQ herhangi bir antimikrobiyal koruyucu veya bakteriyostatik ajan içermemektedir ve hazırlanan çözeltinin steril olmasını sağlamak için bir sağlık mesleği mensubu tarafından aseptik teknik ile hazırlanmalıdır.

Aseptik hazırlama, taşıma ve saklama

İnfüzyonun hazırlanması sırasında aseptik temas sağlanmalıdır. Hazırlama işlemi:

- Eğitilmiş personel tarafından aseptik koşullar altında, özellikle de parenteral ürünlerin aseptik hazırlanmasına ilişkin iyi uygulama kuralları doğrultusunda yapılmalıdır.
- İntravenöz ajanların güvenli teması için standart önlemleri kullanarak laminar hava akımı veya biyolojik güvenlik kabini hazırlanmalıdır.
- Aseptik koşulların idamesini sağlamak için hazırlanan intravenöz infüzyon çözeltisine uygun saklama işlemi ile devam etmelidir.

Çalkalamayınız.

### **Seyreltme talimatları:**

20 mL TECENTRIQ konsantresi flakondan çekilmeli ve içinde sodyum klorür 9 mg/mL (% 0,9) enjeksiyonluk çözelti bulunan bir PVC, polietilen (PE) veya poliolefin infüzyon torbası içine seyreltilmelidir. Seyreltmeden sonra çözeltinin final konsantrasyonu 3,2 ila 16,8 mg/mL olmalıdır.

Torba, köpük oluşumuna izin vermeden çözeltiyi karıştırmak için yavaşça alt üst edilmelidir. İnfüzyon hazırlandığında hemen uygulanmalıdır (bkz. Bölüm 6.3).

Parenteral tıbbi ürünler uygulanmadan önce partiküller ve renk değişimi açısından çıplak gözle incelenmelidir. Partiküller veya renk değişimi gözlenirse çözelti kullanılmamalıdır.

TECENTRIQ ile ürüne temas eden polivinil klorür (PVC), polietilen (PE) veya poliolefin (PO) yüzeyleri olan intravenöz torbalar arasında geçimsizlik gözlenmemiştir. İlave olarak, polietersülfon veya polisülfon içeren düz eksenli filtre membranları ve infüzyon setleri ile PVC, PE, polibutadien veya polieterüretan içeren diğer infüzyon yardımcıları ile de geçimsizlik gözlenmemiştir. Düz eksenli filtre membranlarının kullanılması seçime bağlıdır.

Diğer ilaçları aynı infüzyon hattında birlikte uygulamayınız.

**Kullanılmamış/son kullanma tarihi geçmiş ilaçların imhası:**

Tıbbi ürünlerinin çevreye salınması en aza indirilmelidir. İlaçlar, atık suyla birlikte atılmamalıdır ve evsel atıklarla imhasından kaçınılmalıdır.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller, “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

**7. RUHSAT SAHİBİ**

Roche Müstahzarları Sanayi Anonim Şirketi  
Uniq İstanbul, Ayazağa Cad. No:4, D/101  
Maslak 34396, Sarıyer- İstanbul

**8. RUHSAT NUMARASI(LARI)**

2018/316

**9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 14.06.2018

Ruhsat yenileme tarihi: -

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**