

Tecentriq[®]

(atezolizumabe)

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.
Solução para diluição para infusão

840 mg em 14 mL (60mg/mL)
1.200 mg em 20 mL (60mg/mL)

APRESENTAÇÕES

Solução para diluição para infusão.

Caixa com 1 frasco-ampola de dose única de 840 mg em 14 mL (60 mg/mL) ou de 1.200 mg em 20 mL (60 mg/mL).

VIA INTRAVENOSA**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

Cada frasco-ampola de dose única com 14 mL contém

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

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

ou

Cada frasco-ampola de dose única com 20 mL contém

Princípio ativo: atezolizumabe 1.200 mg (60 mg/mL).

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES****Carcinoma urotelial (CU)**

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

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

Câncer de pulmão de não pequenas células de estágio inicial

Tecentriq®, como monoterapia, é indicado como tratamento adjuvante após ressecção e quimioterapia baseada em platina em pacientes adultos com câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) em estágio II a IIIA (vide item Resultados de eficácia) cujos tumores tenham expressão de PD-L1 $\geq 1\%$ das células tumorais (TC).

Câncer de pulmão de não pequenas células avançado

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

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

Tecentriq®, em combinação com nab-paclitaxel e carboplatina, é indicado para o tratamento de primeira linha de pacientes adultos com CPNPC não escamoso metastático, que não apresentam mutações ativadoras do EGFR ou mutações do tumor positivas para ALK.

Tecentriq®, como monoterapia, é indicado para a primeira linha de tratamento de pacientes adultos com CPNPC avançado que são considerados inelegíveis à quimioterapia a base de platina (sobre os critérios de inelegibilidade à quimioterapia a base de platina, vide item 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA, Estudo IPSOS (MO29872)).

Tecentriq®, em monoterapia, é indicado para o tratamento de primeira linha de pacientes adultos com CPNPC metastático escamoso e não escamoso cujos tumores apresentam expressão de PD-L1 $\geq 50\%$ nas TC ou $\geq 10\%$ nas células imunes infiltrantes de tumor (CI) e que não têm CPNPC EGFR mutado ou ALK positivo.

Câncer de pulmão de pequenas células (CPPC)

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

Câncer de mama triplo-negativo (CMTN)

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

Carcinoma hepatocelular (CHC)

Tecentriq®, em combinação com o bevacizumabe, é indicado para o tratamento de pacientes adultos com carcinoma hepatocelular (CHC) irresssecável, que não tenham recebido terapia sistêmica prévia.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Carcinoma urotelial

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

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

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

Atezolizumabe foi administrado em dose fixa de 1.200 mg por infusão intravenosa a cada 3 semanas. Não foi permitida redução da dose de atezolizumabe. Os pacientes foram tratados até a perda do benefício clínico avaliado pelo investigador

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

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

O desfecho de eficácia primário para IMvigor211 é a sobrevivência global (SG). Os desfechos de eficácia secundários avaliados pelo investigador de acordo com os Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos (RECIST) v1.1 (em inglês, *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* v1.1) são taxa de resposta objetiva (TRO), sobrevida livre de progressão (SLP) e duração da resposta (DRO). As comparações em relação à SG entre o braço de tratamento e o braço de controle nas populações CI 2/3, CI 1/2/3 e ITT (intenção para tratar, isto é, todos os pacientes, independentemente da expressão de PD-L1) foram testadas utilizando-se um procedimento hierárquico de sequência fixa, com base no teste *log-rank* estratificado bicaudado com nível de significância em 5% (*stratified log-rank test at two-sided level of 5%*) como segue: Etapa 1) População CI 2/3; Etapa 2) População CI 1/2/3; Etapa 3) População de todos os pacientes, independentemente da expressão de PD-L1. Os resultados de SG para cada uma das etapas 2 e 3 apenas poderiam ser testados formalmente para significância estatística se o resultado na etapa anterior fosse estatisticamente significativo.

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

Uma análise de sobrevida atualizada exploratória foi realizada com uma duração mediana de acompanhamento de 34 meses na população ITT. A SG mediana foi de 8,6 meses (IC de 95%: 7,8;9,6) no braço do atezolizumabe e 8,0 meses (IC de 95%: 7,2; 8,6) no braço da quimioterapia com uma razão de risco de 0,82 (IC de 95%: 0,71; 0,94). Consistente com a tendência observada na análise primária para taxas de SG de 12 meses, taxas de SG de 24 e 30 meses numericamente mais altas foram observadas para pacientes no braço do atezolizumabe em comparação com o braço da quimioterapia na população ITT. A porcentagem de pacientes vivos em 24 meses (estimativa KM) foi de 12,7% no braço da quimioterapia e 22,5% no braço do atezolizumabe; e em 30 meses (estimativa de KM) foi de 9,8% no braço de quimioterapia e 18,1% no braço de atezolizumabe.

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

Desfecho de eficácia	Atezolizumabe (n = 467)	Quimioterapia (n = 464)
<i>Desfecho de eficácia primário</i>		
<i>SG*</i>		
Número de óbitos (%)	324 (69,4%)	350 (75,4%)
Tempo mediano até eventos (meses)	8,6	8,0
IC 95%	7,8; 9,6	7,2; 8,6
Razão de risco estratificada [†] (*C 95%)	0,85 (0,73; 0,99)	
SG em 12 meses (%)**	39,2%	32,4%
<i>Desfechos secundários e exploratórios</i>		
<i>SLP avaliada pelo investigador (RECIST v1.1)</i>		
Número de eventos (%)	407 (87,2%)	410 (88,4%)
Duração mediana de SLP (meses)	2,1	4,0
IC 95%	2,1; 2,2	3,4; 4,2
Razão de risco estratificada (IC 95%)	1,10 (0,95; 1,26)	
<i>TRO avaliada pelo investigador (RECIST v1.1)</i>		
	n = 462	n = 461
Número de respondedores confirmados (%)	62 (13,4%)	62 (13,4%)
IC 95%	10,45; 16,87	10,47; 16,91
Número de resposta completa (%)	16 (3,5%)	16 (3,5%)
Número de resposta parcial (%)	46 (10,0%)	46 (10,0%)
Número de doença estável (%)	92 (19,9%)	162 (35,1%)
<i>DRO avaliada pelo investigador (RECIST v1.1)</i>		
	n = 62	n = 62
Mediana em meses***	21,7	7,4
IC 95%	13,0; 21,7	6,1; 10,3

IC = intervalo de confiança; DRO = duração de resposta; TRO = taxa de resposta objetiva; SG = sobrevida global; SLP = sobrevida livre de progressão; RECIST = Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos v1.1.

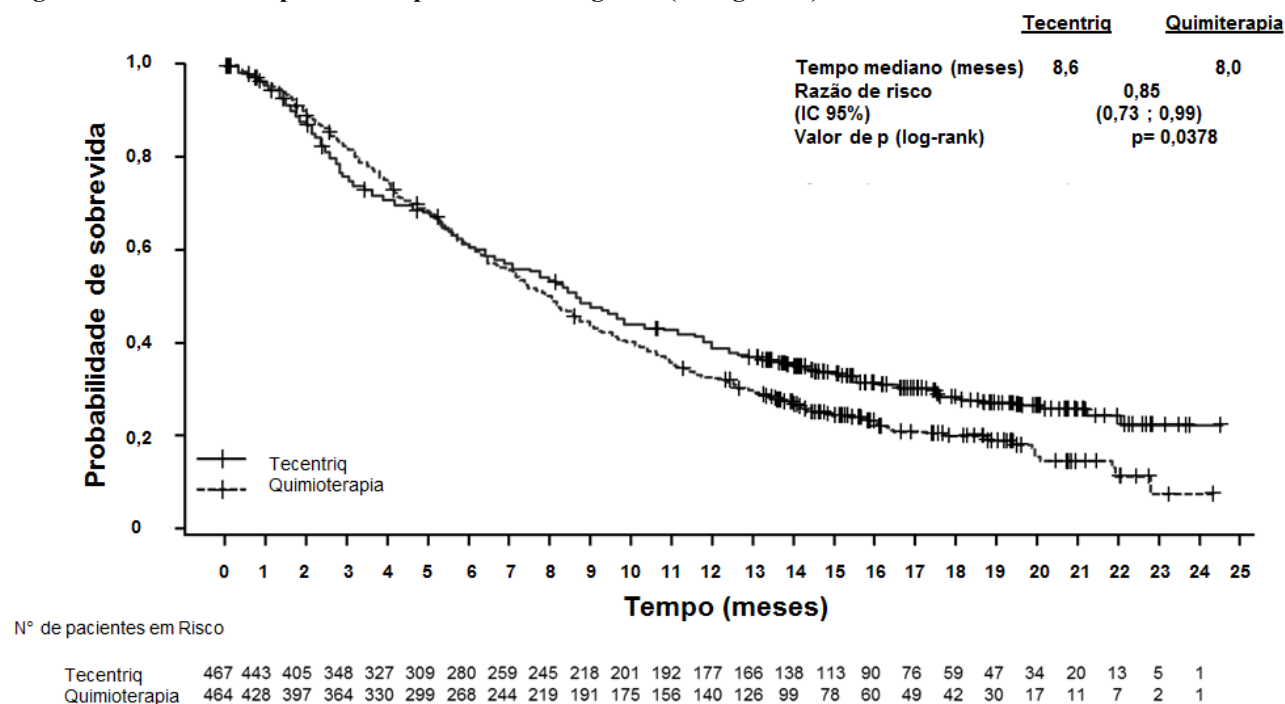
* Uma análise de SG da população de todos os pacientes foi realizada com base no teste *log-rank* estratificado, por propósito descritivo apenas (p= 0,0378); de acordo com a análise pré-especificada hierárquica, o valor de p para análise de SG na população de todos os pacientes não pode ser considerado estatisticamente significativo.

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

** Baseado em estimativa Kaplan-Meier.

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

Figura 1 – Curva de Kaplan-Meier para sobrevida global (IMvigor211)



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

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

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

Na Coorte 1, 119 pacientes foram tratados com atezolizumabe 1.200mg por infusão intravenosa a cada 3 semanas até progressão da doença. A idade mediana foi de 73 anos. A maioria dos pacientes era do sexo masculino (81%) e a maioria era branca (91%).

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

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

A análise primária foi realizada quando todos os pacientes apresentaram, pelo menos, 24 semanas de acompanhamento. A duração mediana do tratamento foi de 15,0 semanas e a duração mediana de acompanhamento de sobrevida foi de 8,5 meses em todos os pacientes, independentemente da expressão de PD-L1. Foram observadas TROs clinicamente

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

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

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

Desfechos de eficácia	Expressão PD-L1 $\geq$ 5% em CI	Expressão PD-L1 $\geq$ 1% em CI	Todos os pacientes, independentemente da expressão de PD-L1
TRO (avaliada por IRF; RECIST v1.1)	n = 32	n = 80	n = 119
Número de respondedores (%)	9 (28,1%)	19 (23,8%)	27 (22,7%)
IC 95%	13,8; 46,8	15,0; 34,6	15,5; 31,3
Número de respostas completas (%)	4 (12,5%)	8 (10,0%)	11 (9,2%)
IC 95%	(3,5; 29,0)	(4,4; 18,8)	(4,7; 15,9)
Número de respostas parciais (%)	5 (15,6%)	11 (13,8%)	16 (13,4%)
IC 95%	(5,3; 32,8)	(7,1; 23,3)	(7,9; 20,9)
DRO (avaliada por IRF; RECIST v1.1)	n = 9	n = 19	n = 27
Pacientes com evento (%)	3 (33,3%)	5 (26,3%)	8 (29,6%)
Mediana (meses) IC 95%	NE (11,1; NE)	NE (NE)	NE (14,1; NE)
SLP (avaliada por IRF; RECIST v1.1)	n = 32	n = 80	n = 119
Pacientes com evento (%)	24 (75,0%)	59 (73,8%)	88 (73,9%)
Mediana (meses) IC 95%	4,1 (2,3; 11,8)	2,9 (2,1; 5,4)	2,7 (2,1; 4,2)
SG	n = 32	n = 80	n = 119
Pacientes com evento (%)	18 (56,3%)	42 (52,5%)	59 (49,6%)
Mediana (meses) IC 95%	12,3 (6,0; NE)	14,1 (9,2; NE)	15,9 (10,4; NE)
Taxa de SG em 1 ano (%)	52,4%	54,8%	57,2%

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

No momento da análise final da Coorte 1, os pacientes apresentaram um tempo mediano de sobrevida de acompanhamento de 96,4 meses. A sobrevida global mediana foi de 12,3 meses (IC 95%: 6,0; 49,8) em pacientes com expressão de PD-L1 $\geq$ 5% (pacientes incluídos na indicação terapêutica).

Na Coorte 2, os desfechos de eficácia coprimários foram TRO confirmada de acordo com a avaliação por IRF, utilizando RECIST v1.1 e TRO avaliada pelo investigador de acordo com os critérios do RECIST Modificado (mRECIST). Houve

310 pacientes tratados com atezolizumabe 1.200mg por infusão intravenosa a cada 3 semanas até perda de benefício clínico. A análise primária da Coorte 2 foi realizada quando todos os pacientes apresentaram, pelo menos, 24 semanas de acompanhamento. O estudo atingiu seus desfechos coprimários na Coorte 2, demonstrando TROs estatisticamente significantes avaliadas por IRF, RECIST v1.1 e pelo investigador de acordo com os critérios do RECIST Modificado (mRECIST), comparadas com a taxa de resposta de 10% do controle histórico pré-especificado.

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

No momento da análise final da Coorte 2, os pacientes apresentaram um tempo mediano de acompanhamento de sobrevida de 46,2 meses. A sobrevida global mediana foi de 11,9 meses (IC 95%: 9,0; 22,8) em pacientes com expressão de PD-L1 $\geq$ 5%, 9,0 meses (IC 95%: 7,1; 11,1) em pacientes com expressão de PD-L1 $\geq$ 1% e 7,9 meses (IC 95%: 6,7; 9,3) em todos os participantes.

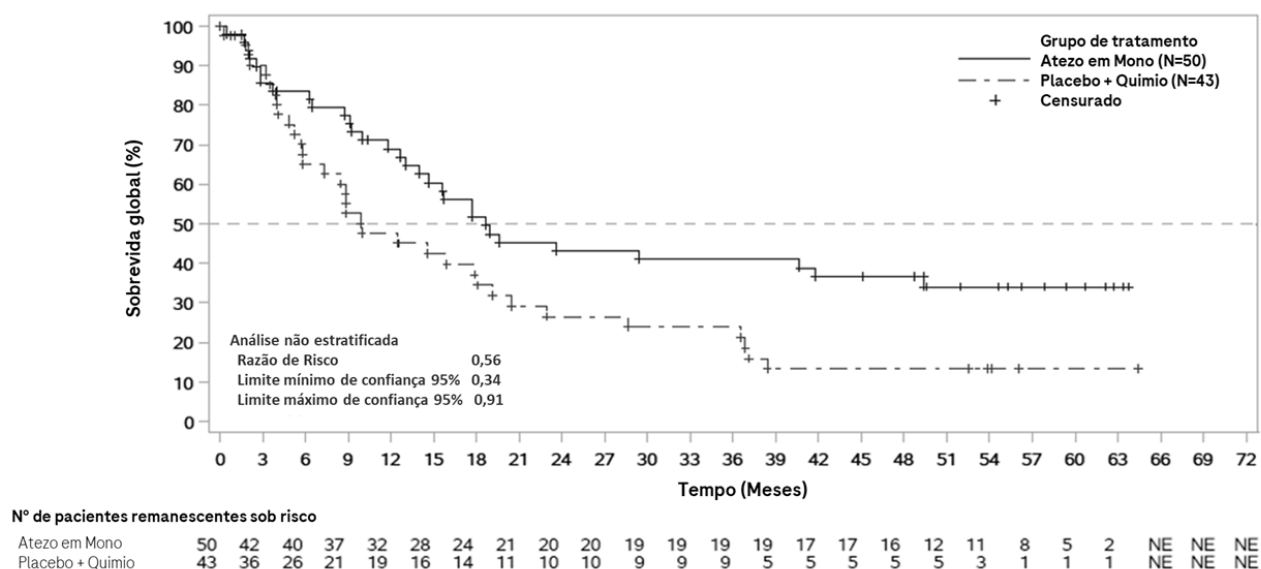
IMvigor130 (WO30070): estudo de fase III, multicêntrico, randomizado e placebo-controlado de atezolizumabe em monoterapia e em combinação com quimioterapia a base de platina em pacientes com carcinoma urotelial (UC) localmente avançado ou metastático não tratados

Um estudo de fase III, multicêntrico, randomizado, controlado por placebo e parcialmente cego (apenas nos Braços A e C), IMvigor130, foi conduzido para avaliar a eficácia e a segurança da quimioterapia combinada com atezolizumabe + platina (ou seja, cisplatina ou carboplatina com gemcitabina), Braço A, ou monoterapia com atezolizumabe (Braço B, braço aberto) versus placebo + quimioterapia combinada com platina (Braço C) em pacientes com carcinoma urotelial localmente avançada ou metastática que não haviam recebido terapia sistêmica prévia no contexto metastático. Os desfechos coprimários de eficácia foram a sobrevida livre de progressão (SLP) avaliada pelo investigador no Braço A versus Braço C e a sobrevida global (SG). no Braço A versus C e depois no Braço B versus C, analisados de forma hierárquica. A sobrevida global não foi estatisticamente significativa para a comparação do Braço A versus Braço C e, portanto, nenhum teste formal adicional pôde ser conduzido conforme a ordem hierárquica de testes predefinida.

Com base na recomendação de um comitê independente de monitoramento de dados (iDMC), após uma revisão inicial dos dados de sobrevida, foi interrompida a inclusão de pacientes no braço de tratamento de atezolizumabe em monoterapia cujos tumores têm uma baixa expressão de PD-L1 (menos de 5% de células imunes marcando positivo para PD-L1 por imuno-histoquímica) após observar a diminuição da sobrevida global para este subgrupo em uma análise interina não planejada. No entanto, isso ocorreu depois que a grande maioria dos pacientes já havia sido recrutada.

Dos 719 pacientes incluídos nos grupos de monoterapia com atezolizumabe (n=360) e quimioterapia isolada (n=359), 50 e 43 pacientes, respectivamente, eram inelegíveis para cisplatina pelos critérios de Galsky e tinham tumores com alta expressão de PD-L1 ($\geq 5\%$ das células imunes com coloração positiva para PD-L1 por imuno-histoquímica usando o ensaio VENTANA PD-L1 [SP142]). Em uma análise exploratória neste subgrupo de pacientes, o RR não estratificada para SG foi de 0,56 (IC de 95%: 0,34; 0,91). A SG mediana foi de 18,6 meses (IC de 95%: 14,0; 49,4) no grupo de monoterapia com atezolizumabe vs. 10,0 meses (IC de 95%: 7,4; 18,1) no grupo de quimioterapia isolada (vide Figura 2).

Figura 2 - Curva de Kaplan-Meier da sobrevida global em pacientes não elegíveis para cisplatina cujos tumores são PD-L1 alto (Braço B vs. Braço C)



Câncer de pulmão de não pequenas células

Tratamento adjuvante de CPNPC em estágio inicial

IMpower010 (GO29527): Estudo de fase III, randomizado, em pacientes com CPNPC ressecável e após quimioterapia à base de cisplatina

Um estudo de fase III, aberto, multicêntrico, randomizado, GO29527 (IMpower010), foi realizado para avaliar a eficácia e segurança de atezolizumabe no tratamento adjuvante de pacientes com CPNPC estágio IB (tumores ≥ 4 cm) - IIIA (de acordo com o *Union for International Cancer Control / American Joint Committee on Cancer staging system*, 7ª edição). Um total de 1.280 pacientes incluídos teve ressecção tumoral completa e foram elegíveis para receber até 4 ciclos de quimioterapia à base de cisplatina. Os regimes de quimioterapia à base de cisplatina são descritos na Tabela 3.

Tabela 3 – Regimes de quimioterapia adjuvante (IMpower010)

Quimioterapia adjuvante à base de cisplatina: Cisplatina 75 mg/m ² IV no dia 1 de cada ciclo de 21 dias com um dos seguintes regimes de tratamento	Vinorelbina 30 mg/m ² IV, dia 1 e dia 8
	Docetaxel 75 mg/m ² IV, dia 1
	Gencitabina 1250 mg/m ² IV, dia 1 e dia 8
	Pemetrexede 500 mg/m ² IV, dia 1

Após a conclusão da quimioterapia à base de cisplatina (até quatro ciclos), um total de 1.005 pacientes foram randomizados em uma proporção de 1: 1 para receber atezolizumabe (braço A) ou melhor tratamento de suporte (BSC)

(braço B). Atezolizumabe foi administrado em uma dose fixa de 1.200 mg por infusão IV a cada 3 semanas por 16 ciclos, a menos que houvesse recorrência da doença ou toxicidade inaceitável. A randomização foi estratificada por sexo, estágio da doença, histologia e expressão de PD-L1.

Os pacientes foram excluídos se tivessem história de doença autoimune; administração de uma vacina viva atenuada dentro de 28 dias antes da randomização; administração de agentes imunoestimuladores sistêmicos dentro de 4 semanas ou medicamentos imunossupressores sistêmicos dentro de 2 semanas antes da randomização. As avaliações do tumor foram conduzidas no início da fase de randomização e a cada 4 meses durante o primeiro ano após o dia 1 do ciclo 1 e, a seguir, a cada 6 meses até o ano cinco, e depois anualmente.

Os dados demográficos e as características basais da doença foram bem equilibrados entre os braços de tratamento. A idade mediana foi de 62 anos (intervalo: 26 a 84 anos) e 67% dos pacientes eram do sexo masculino. A maioria dos pacientes eram brancos (73%) e 24% eram asiáticos. A maioria dos pacientes eram fumantes atuais ou anteriores (78%) e o *status* de desempenho do ECOG basal nos pacientes era 0 (55%) ou 1 (44%). No geral, 12% dos pacientes tinham estágio IB, 47% tinham estágio II e 41% tinham doença em estágio IIIA. A porcentagem de pacientes que apresentaram tumores com expressão de PD-L1 $\geq 1\%$ em TC conforme medido pelo ensaio VENTANA PD-L1 (SP263) foi de 55%.

O desfecho primário de eficácia foi a sobrevida livre de doença (SLD), conforme avaliado pelo investigador. A SLD foi definida como o tempo desde a data de randomização até a data de ocorrência de qualquer um dos seguintes: primeira recorrência documentada da doença, novo CPNPC primário ou morte devido a qualquer causa, o que ocorresse primeiro. Uma medida principal de desfecho de eficácia secundária foi a sobrevida global (SG).

No momento da análise interina de SLD, o estudo atingiu seu desfecho primário e demonstrou uma melhora estatisticamente significativa e clinicamente significativa de SLD no braço do atezolizumabe em comparação com o braço BSC na população de pacientes com estágio II - IIIA PD-L1 $\geq 1\%$ TC. O tempo médio de acompanhamento foi de aproximadamente 32 meses. Os dados de SG foram imaturos no momento da análise interina de SLD com aproximadamente 18,9% das mortes relatadas em ambos os braços na população de pacientes com estágio II - IIIA PD-L1 $\geq 1\%$ TC. Uma análise exploratória da SG sugeriu uma tendência a favor de atezolizumabe em relação ao BSC (RR estratificado de 0,77; IC 95%: 0,51; 1,17) nesta população de pacientes.

O estudo também demonstrou uma melhora estatisticamente significativa na SLD para todos os pacientes randomizados com estágio II - IIIA (RR estratificado de 0,79, IC 95% (0,64; 0,96; valor de $p = 0,0205$).

Os principais resultados de eficácia estão resumidos na Tabela 4. A curva de Kaplan-Meier para SLD é apresentada na Figura 3.

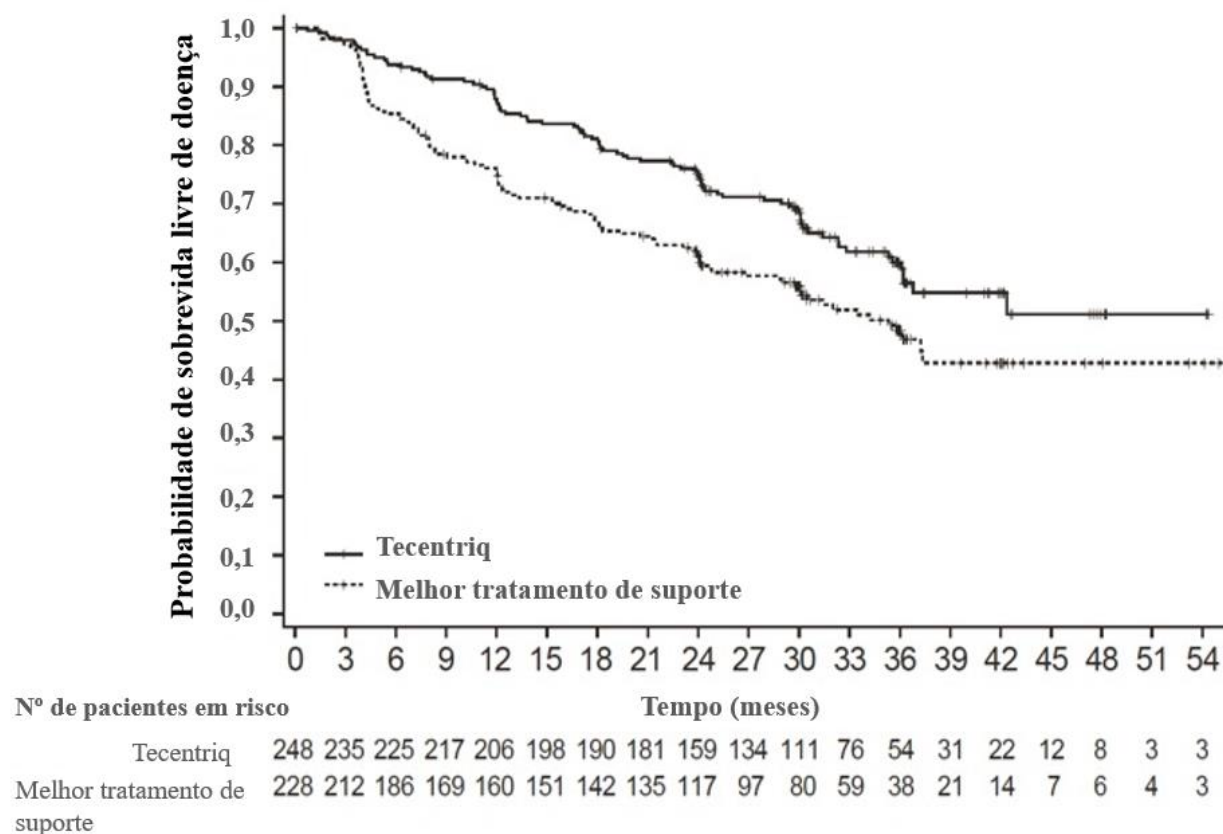
Tabela 4 – Resumo de eficácia na população de pacientes com estágio II - IIIA e expressão de PD-L1 $\geq 1\%$ TC (IMpower010)

Desfecho de eficácia	Braço A (atezolizumabe)	Braço B (melhor tratamento de suporte)
SLD avaliada pelo investigador	n = 248	n = 228
Nº de eventos (%)	88 (35,5%)	105 (46,1%)
Duração média da SLD (meses)	NE	35,3
IC 95%	36,1; NE	29,0; NE
Razão de risco estratificada* (IC 95%)	0,66 (0,50; 0,88)	
Valor de p	0,004	
Taxa de SLD de 3 anos (%)	60,0	48,2

SLD = Sobrevida livre de doença; IC = intervalo de confiança; NE = não estimável

*Estratificado por estágio da doença, sexo e histologia

Figura 3 – Curva de Kaplan-Meier para sobrevida livre de doença na população de pacientes com estágio II – IIIA e expressão de PD-L1 $\geq$ 1% TC (IMpower010)



A melhora observada de SLD no braço de atezolizumabe em comparação com o braço de melhor tratamento de suporte foi consistentemente mostrada na maioria dos subgrupos pré-especificados na população de pacientes estágio II – IIIA PD-L1 $\geq$ 1% TC, incluindo ambos os pacientes com CPNPC não escamoso (RR não estratificado: 0,60 [IC 95%: 0,42; 0,84], SLD mediana 42,3 vs. 30,1 meses) e pacientes com CPNPC escamoso (RR não estratificado: 0,78 [IC 95%: 0,47; 1,29], SLD mediana NE vs. meses NE).

Tratamento de primeira linha de CPNPC avançado

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

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

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

No total, 1.202 pacientes foram incluídos, e foram randomizados (1:1:1) para receber um dos regimes de tratamento descritos na Tabela 5. A randomização foi estratificada por sexo, presença de metástases hepáticas e expressão tumoral do PD-L1 em TC e CI.

Tabela 5 – Regimes de tratamento intravenoso (IMpower150)

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

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

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

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

^d Bevacizumabe é administrado até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável

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

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

No momento da análise interina de SG, pacientes tiveram uma mediana de acompanhamento de 19,7 meses. Os principais resultados desta análise bem como a análise de SLP atualizada na população ITT estão resumidas nas Tabelas 6 e 7. A curva de Kaplan-Meier para SG na população de ITT é apresentada na Figura 4 e a Figura 5 resume os resultados de SG na população ITT e nos subgrupos PD-L1. Os resultados atualizados de SLP são apresentados nas Figuras 6 e 7.

Tabela 6 – Resumo de eficácia atualizada na população ITT (IMpower150)

Desfecho de eficácia	Braço A (atezolizumabe + paclitaxel + carboplatina)	Braço B (atezolizumabe + bevacizumabe + paclitaxel + carboplatina)	Braço C (bevacizumabe + paclitaxel + carboplatina)
Desfechos secundários[#]			
<i>SLP avaliada pelo investigador (RECIST v1.1)**</i>	n = 402	n = 400	n = 400
Nº de eventos (%)	330 (82,1%)	291 (72,8%)	355 (88,8%)
Duração mediana da SLP (meses)	6,7	8,4	6,8
IC 95%	(5,7; 6,9)	(8,0; 9,9)	(6,0; 7,0)
Razão de risco estratificada ^{‡^} (IC 95%)	0,91 (0,78; 1,06)	0,59 (0,50; 0,69)	-
Valor p ^{1,2}	0,2194	< 0,0001	-
SLP em 12 meses (%)	24	38	20
<i>Análise interina da SG**</i>	n = 402	n = 400	n = 400
Nº de mortes (%)	206 (51,2%)	192 (48,0%)	230 (57,5%)
Tempo mediano até os eventos (meses)	19,5	19,8	14,9
IC 95%	(16,3; 21,3)	(17,4; 24,2)	(13,4; 17,1)
Razão de risco estratificada ^{‡^} (IC 95%)	0,85 (0,71; 1,03)	0,76 (0,63; 0,93)	-
Valor p ^{1,2}	0,0983	0,006	-
SG em 6 meses (%)	84	85	81
SG em 12 meses (%)	66	68	61
<i>Melhor Resposta Global avaliada pelo investigador^{*3} (RECIST 1.1)</i>	n = 401	n = 397	n = 393
Nº de responsivos (%)	163 (40,6%)	224 (56,4%)	158 (40,2%)
IC 95%	(35,8; 45,6)	(51,4; 61,4)	(35,3; 45,2)
Nº de respostas completas (%)	8 (2,0%)	11 (2,8%)	3 (0,8%)
Nº de respostas parciais (%)	155 (38,7%)	213 (53,7%)	155 (39,4%)
<i>DRO** avaliada pelo investigador (RECIST v1.1)</i>	n = 163	n = 224	n = 158
Mediana em meses	8,3	11,5	6,0
IC 95%	(7,1; 11,8)	(8,9; 15,7)	(5,5; 6,9)

[#]Os desfechos primários foram SLP e SG e eles foram avaliados na população ITT do tipo selvagem por exemplo excluindo pacientes com mutação de EGFR ou rearranjos ALK.

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

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

³ Melhor resposta global para resposta completa e resposta parcial

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

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

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

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

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

Tabela 7 – Resumo dos dados atualizados de eficácia para Braço A versus Braço B na população ITT (IMpower150)

Desfecho de eficácia	Braço A (atezolizumabe + paclitaxel + carboplatina)	Braço B (atezolizumabe + bevacizumabe + paclitaxel + carboplatina)
<i>SLP avaliada pelo investigador (RECIST v1.1)*</i>	n = 402	n = 400
No. de eventos (%)	330 (82,1%)	291 (72,8%)
Duração mediana da SLP (meses)	6,7	8,4
IC 95%	(5,7 ; 6,9)	(8,0 ; 9,9)
Razão de risco estratificada ‡^ (IC 95%)		0,67 (0,57; 0,79)
Valor p ^{1,2}		< 0,0001
<i>Análise interina da SG*</i>	n = 402	n = 400
No. de mortes (%)	206 (51,2%)	192 (48,0%)
Tempo mediano até os eventos (meses)	19,5	19,8
IC 95%	(16,3 ; 21,3)	(17,4 ; 24,2)
Razão de risco estratificada ‡^ (IC 95%)		0,90 (0,74; 1,10)
Valor p ^{1,2}		0,3000

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

² Para fins informativos; na população de ITT as comparações entre o braço A e o braço B não foram incluídas na análise hierárquica pré-especificada

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

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

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

Figura 4 – Curva de Kaplan-Meier para Sobrevida Global na população de ITT (IMpower150)

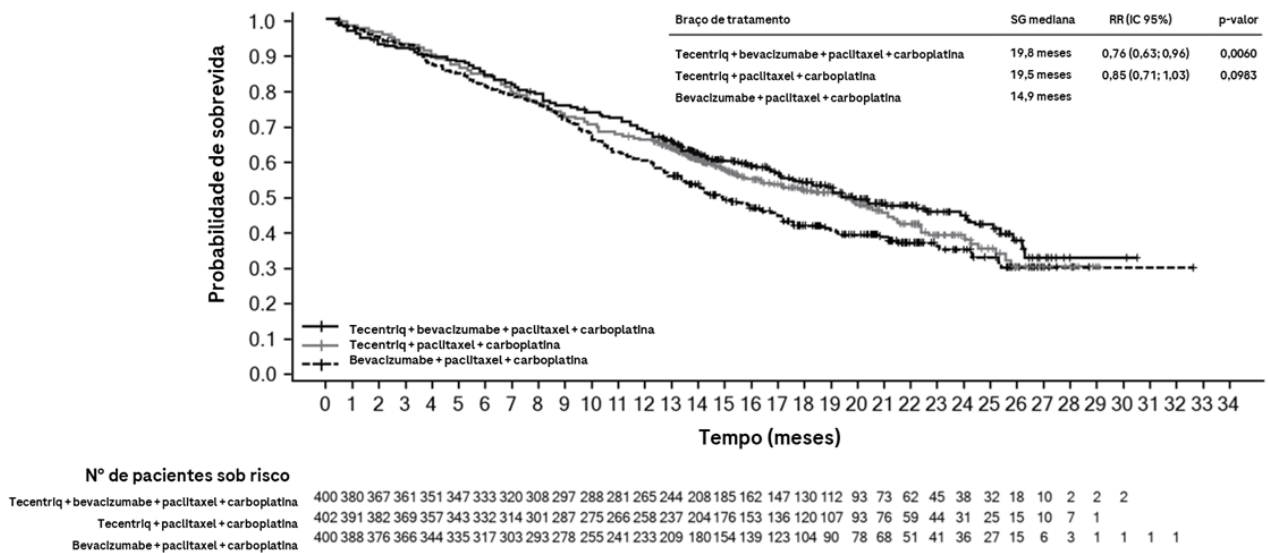


Figura 5 – Forest Plot de sobrevida global por expressão de PD-L1 na população ITT, braços B versus C (IMpower150)

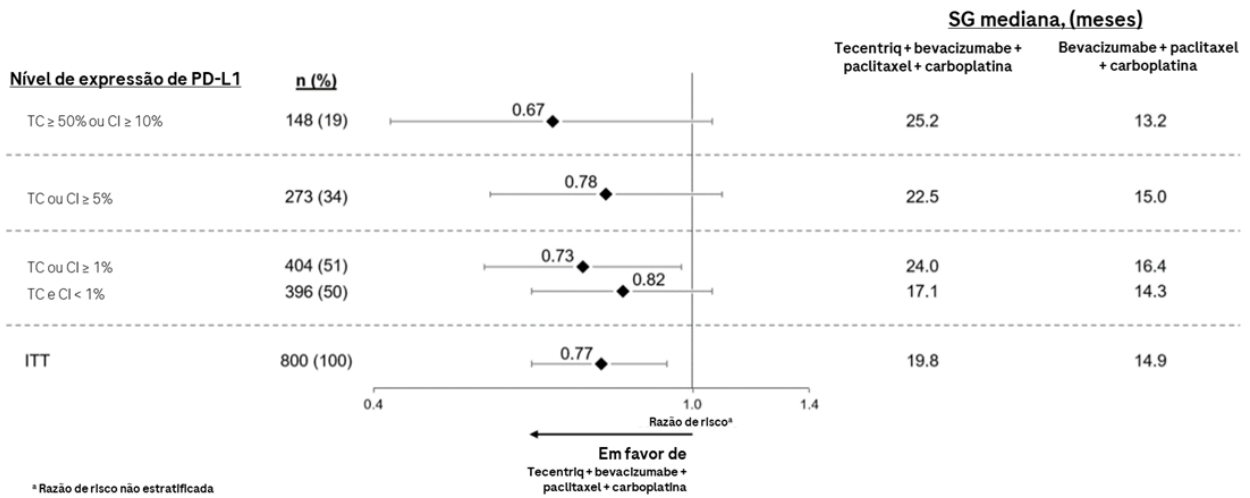


Figura 6 – Curva de Kaplan-Meier para SLP na população ITT (IMpower150)

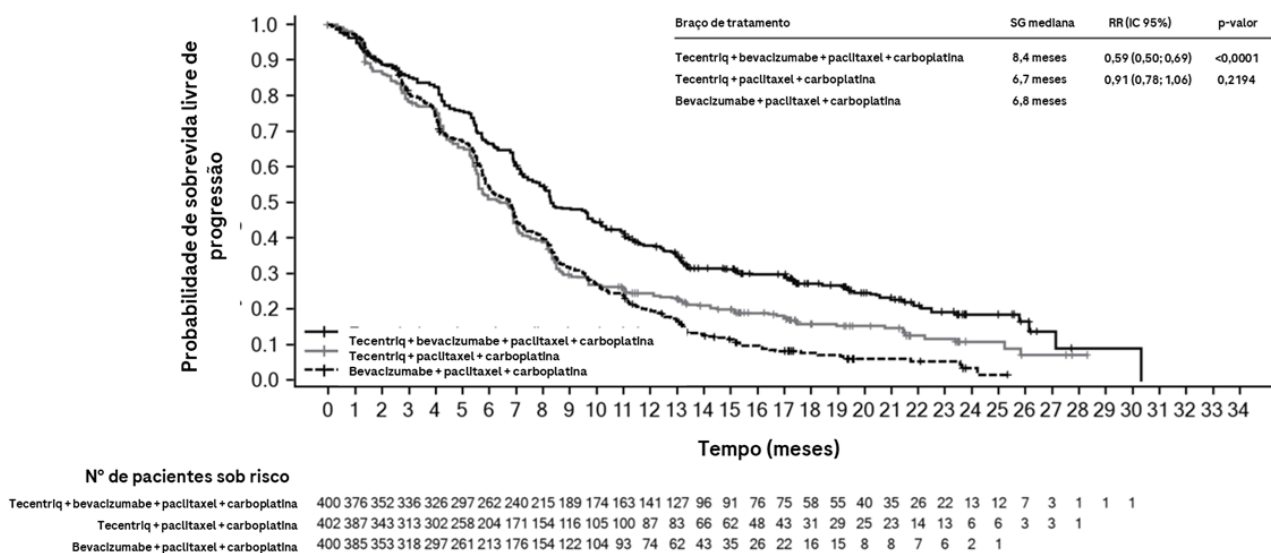
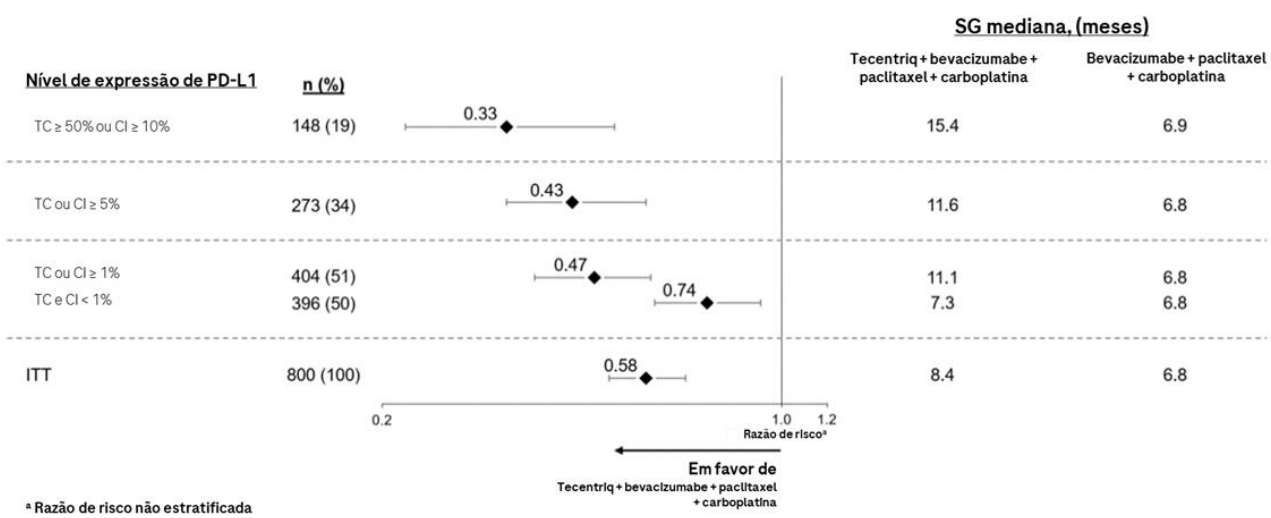


Figura 7 – Forest plot da sobrevida livre de progressão por expressão de PD-L1 na população ITT, braço B versus C (IMpower150)



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

IMpower 130 (GO29537): Estudo clínico de fase III, randomizado, em pacientes com CPNPC não escamoso metastático sem tratamento quimioterápico prévio, em combinação com nab-paclitaxel e carboplatina

Um estudo de fase III, aberto, randomizado, GO29537 (IMpower130), foi realizado para avaliar a eficácia e a segurança de atezolizumabe em combinação com nab-paclitaxel e carboplatina, em pacientes com CPNPC não escamoso metastático sem tratamento quimioterápico prévio. Pacientes com mutações EGFR ou rearranjos ALK deveriam ter sido previamente tratados com inibidores de tirosina quinase.

O estadiamento dos pacientes ocorreu de acordo com o *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* 7ª edição. Os pacientes foram excluídos caso apresentassem um histórico de doença autoimune, administração de uma vacina viva atenuada no período de 28 dias antes da randomização, administração de agentes imunoestimulantes no período de 4 semanas ou medicações imunossupressoras sistêmicas no período de 2 semanas antes da randomização e metástases no sistema nervoso central (SNC) ativas ou não tratadas. Pacientes que tiveram tratamento prévio com agonistas de CD137 ou terapias de bloqueio do ponto de controle imunológico (anticorpos terapêuticos anti-PD-1 e anti-PD-L1) não eram elegíveis. No entanto, os pacientes que tiveram tratamento prévio com anti-CTLA-4 poderiam ser incluídos, desde que a última dose fosse recebida pelo menos 6 semanas antes da randomização, e não houvesse histórico de efeitos adversos graves relacionados ao sistema imunológico anti-CTLA-4 (NCI CTCAE Graus 3 e 4). As avaliações tumorais foram realizadas a cada 6 semanas durante as 48 primeiras semanas após o Ciclo 1, e então a cada 9 semanas depois disso. As amostras de tumor foram avaliadas quanto à expressão do PD-L1 em células tumorais (TC) e células imunes infiltrantes de tumor (CI), e os resultados foram utilizados para definir os subgrupos de expressão do PD-L1 para as análises descritas a seguir.

Os pacientes, incluindo aqueles com mutações ativadoras do EGFR ou rearranjos do gene ALK, foram recrutados e randomizados em uma proporção de 2:1 para administração de um dos regimes de tratamento descritos na Tabela 8. A randomização foi estratificada por sexo, presença de metástases hepáticas e expressão tumoral do PD-L1 em TC e CI. Pacientes recebendo o regime de tratamento B puderam alterar o regime de tratamento e receber atezolizumabe em monoterapia após progressão da doença.

Tabela 8 – Regimes de tratamento intravenoso (IMpower 130)

Regime de tratamento	Indução (quatro ou seis ciclos de 21 dias)	Manutenção (Ciclos de 21 dias)
A	atezolizumabe (1.200mg) ^a + nab-paclitaxel (100 mg/m ²) ^{b,c} + carboplatina (6xASC) ^c	atezolizumabe (1.200mg) ^a
B	nab-paclitaxel (100 mg/m ²) ^{b,c} + carboplatina (6xASC) ^c	Melhor terapia de suporte ou pemetrexede

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

^b Nab-paclitaxel é administrado nos dias 1, 8 e 15 de cada ciclo

^c Nab-paclitaxel e carboplatina são administrados até a conclusão de 4-6 ciclos, ou até progressão da doença, ou toxicidade inaceitável, o que ocorrer primeiro

Os dados demográficos e as características da doença no período basal da população do estudo definida como ITT-WT (n = 679) foram bem equilibrados entre os braços de tratamento. A idade mediana foi de 64 anos (variação: 18 a 86). A maioria dos pacientes eram do sexo masculino (59%) e brancos (90%). Quatorze ponto sete por cento dos pacientes apresentavam metástases hepática no período basal, e a maioria dos pacientes era fumante ou ex-fumante (90%). A maioria dos pacientes apresentavam capacidade funcional determinada por ECOG no período basal de 1 (59%) e expressão de PD-L1 < 1% (aproximadamente 52%). Dentre 107 pacientes do braço B que tiveram um estado de resposta de doença estável, resposta parcial ou resposta completa após terapia de indução, 40 receberam terapia de manutenção com pemetrexede.

A análise primária foi conduzida em todos os pacientes, excluindo aqueles com mutações ativadoras do EGFR ou rearranjos do gene ALK, definida como população ITT-WT (n = 679). Os pacientes apresentaram um tempo mediano de acompanhamento de sobrevida de 18,6 meses e demonstraram melhora na sobrevida global (SG) e sobrevida livre de progressão (SLP) com atezolizumabe + nab-paclitaxel + carboplatina em comparação com o controle. Os resultados principais são resumidos na Tabela 9 e as curvas de Kaplan-Meier para SG e SLP são apresentadas na Figura 8 e 10,

respectivamente. Os resultados exploratórios de SG e SLP por expressão de PD-L1 são resumidos nas figuras 9 e 11, respectivamente. Pacientes com metástase hepática não apresentaram melhora na SLP ou SG com atezolizumabe, nab-paclitaxel e carboplatina, comparado à nab-paclitaxel e carboplatina (RR de 0,93, IC 95%: 0,59; 1,47 para SLP e RR de 1,04, IC 95%: 0,63; 1,72 para SG, respectivamente).

Cinquenta e nove por cento (59%) dos pacientes do braço nab-paclitaxel e carboplatina receberam qualquer imunoterapia anticâncer após progressão da doença, que inclui crossover com atezolizumabe (41% de todos os pacientes), comparado com 7,3% dos pacientes no braço atezolizumabe, nab-paclitaxel e carboplatina.

Em uma análise exploratória com acompanhamento mais longo (mediana: 24,1 meses), a mediana de SG para ambos os braços de tratamento se manteve inalterada com relação à análise primária, com RR = 0,82 (IC 95%: 0,67; 1,01).

Tabela 9 – Resumo de eficácia do IMpower 130 na população de análise primária (população ITT-WT)

Desfechos de eficácia	Braço A atezolizumabe + nab- paclitaxel + carboplatina	Braço B nab-paclitaxel + carboplatina
Desfechos co-primários		
SG	n = 451	n = 228
Nº de mortes (%)	226 (50,1%)	131 (57,5%)
Tempo mediano até os eventos (meses)	18,6	13,9
IC 95%	(16,0; 21,2)	(12,0; 18,7)
Razão de risco estratificada‡ (IC 95%)	0,79 (0,64; 0,98)	
Valor p	0,033	
SG em 12 meses (%)	63	56
SLP avaliada pelo investigador (RECIST v1.1)	n = 451	n = 228
Nº de eventos (%)	347 (76,9%)	198 (86,8%)
Duração mediana de SLP (meses)	7,0	5,5
IC 95%	(6,2; 7,3)	(4,4; 5,9)
Razão de risco estratificada‡ (IC 95%)	0,64 (0,54; 0,77)	
Valor p	< 0,0001	
SLP em 12 meses (%)	29%	14%
Outros desfechos		
Taxa de resposta objetiva (TRO) avaliada pelo investigador (RECIST v1.1)^	n = 447	n = 226
Nº de respondedores confirmados (%)	220 (49,2%)	72 (31,9%)
IC 95%	(44,5; 54,0)	(25,8; 38,4)
Nº de resposta completa (%)	11 (2,5%)	3 (1,3%)
Nº de resposta parcial (%)	209 (46,8%)	69 (30,5%)
Duração de resposta (DRO) confirmada pelo investigador (RECIST v1.1)	n = 220	n = 72
Mediana em meses	8,4	6,1
IC 95%	(6,9; 11,8)	(5,5; 7,9)

‡ Estratificado por sexo e expressão tumoral do PD-L1 em TC e CI

^ TRO e Duração de resposta confirmada são desfechos exploratórios

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

IC=intervalo de confiança; TRO=taxa de resposta objetiva; DRO=duração da resposta; SG=sobrevida global.

Figura 8 – Curva de Kaplan-Meier para Sobrevida Global (IMpower 130)

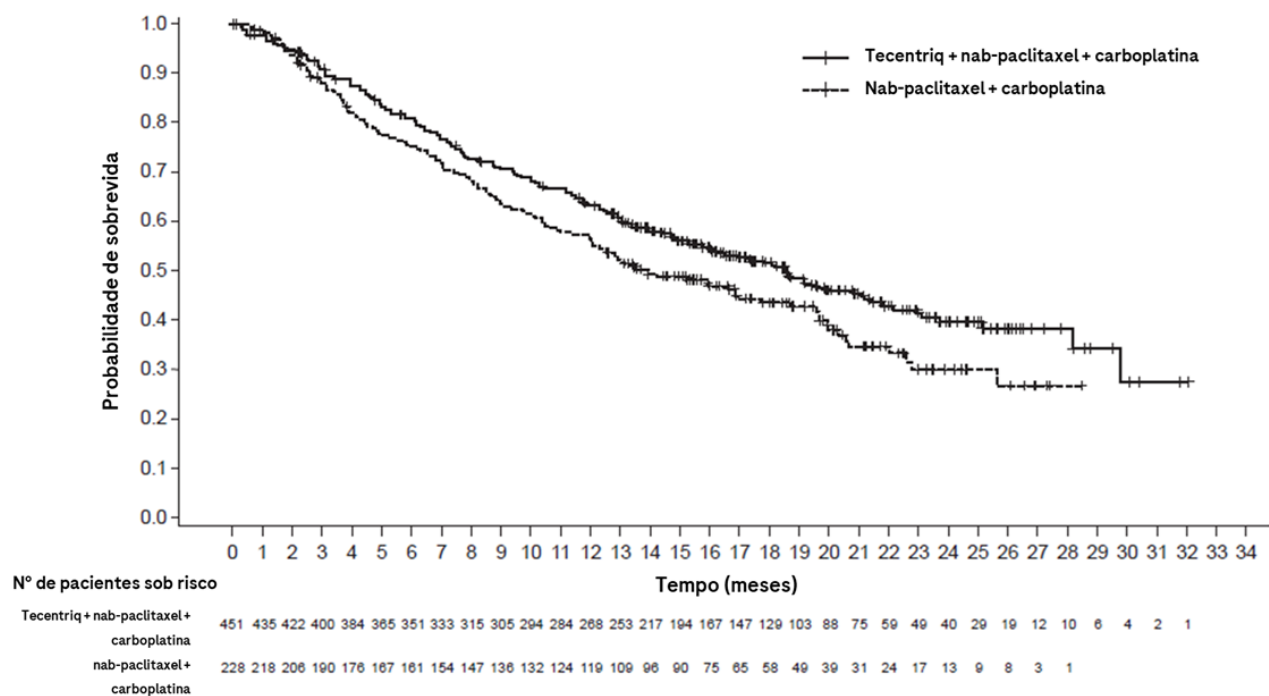


Figura 9 – Forest plot de Sobrevida Global por expressão do PD-L1 (IMpower 130)

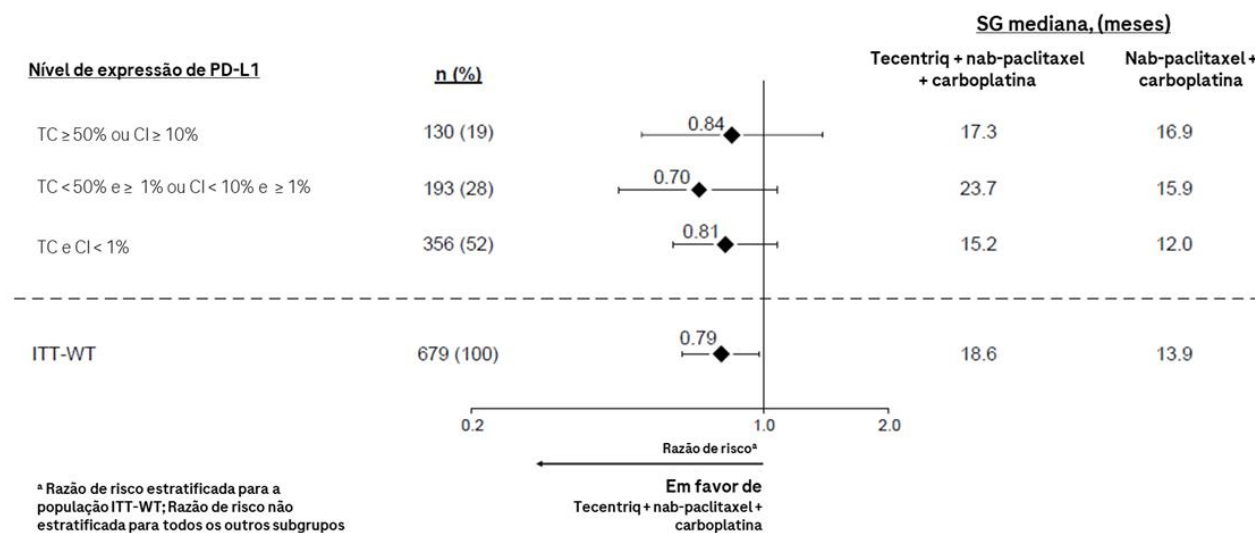


Figura 10 – Curva de Kaplan-Meier para Sobrevida Livre de Progressão (IMpower130)

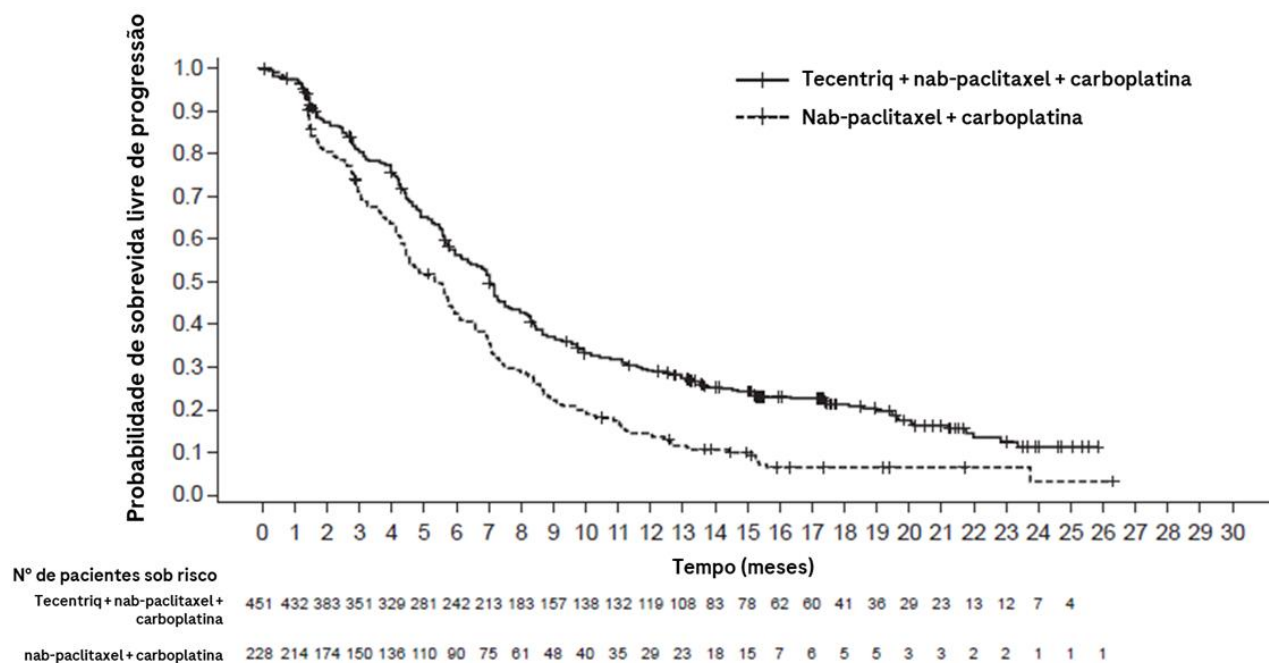
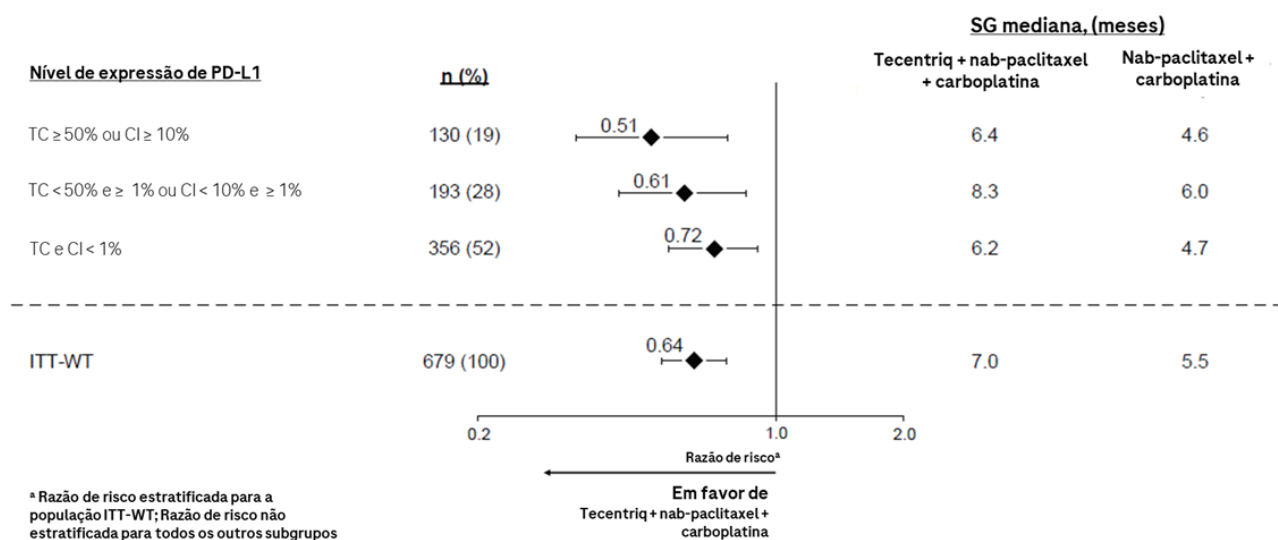


Figura 11 – *Forest plot* de Sobrevida Livre de Progressão por expressão do PD-L1 (IMpower 130)



IMpower110 (GO29431): Estudo de fase III, randomizado, em pacientes com CPNPC metastático sem tratamento quimioterápico prévio

Um estudo de fase III, aberto, multicêntrico, randomizado, IMpower110, foi conduzido para avaliar a eficácia e a segurança do atezolizumabe em pacientes com CPNPC metastático sem tratamento quimioterápico prévio. Os pacientes apresentavam expressão de PD-L1 $\geq 1\%$ TC (coloração para PD-L1 $\geq 1\%$ das células tumorais) ou $\geq 1\%$ CI (células imunes infiltrantes de tumor coradas para PD-L1 abrangendo $\geq 1\%$ da área tumoral) com base no ensaio VENTANA PD-L1 (SP142).

Um total de 572 pacientes foram randomizados em uma proporção de 1:1 para receber atezolizumabe (Braço A) ou quimioterapia (Braço B). O atezolizumabe foi administrado na forma de uma dose fixa de 1.200 mg por infusão IV a cada 3 semanas até a perda do benefício clínico avaliada pelo investigador ou toxicidade inaceitável. Os regimes quimioterápicos estão descritos na Tabela 10. A randomização foi estratificada por sexo, capacidade funcional pelo ECOG, histologia e expressão tumoral de PD-L1 em CT e CI.

Tabela 10 – Regimes de tratamento quimioterápico intravenoso (IMpower110)

Regime de tratamento	Indução (quatro ou seis ciclos de 21 dias)	Manutenção (ciclos de 21 dias)
B (não escamoso)	cisplatina ^a (75 mg/m ²) + pemetrexede ^a (500 mg/m ²) OU carboplatina ^a (6xASC) + pemetrexede ^a (500 mg/m ²)	pemetrexede ^{b,d} (500 mg/m ²)
B (escamoso)	cisplatina ^a (75 mg/m ²) + gencitabina ^{a,c} (1250 mg/m ²) OU carboplatina ^a (5xASC) + gencitabina ^{a,c} (1000 mg/m ²)	Melhor tratamento de suporte ^d

^a Cisplatina, carboplatina, pemetrexede e gencitabina são administrados até a conclusão de 4 ou 6 ciclos, ou progressão da doença, ou toxicidade inaceitável

^b O pemetrexede é administrado como regime de manutenção a cada 21 dias até a ocorrência de progressão da doença ou toxicidade inaceitável

^c A gencitabina é administrada nos dias 1 e 8 de cada ciclo

^d Não foi permitido cruzamento do braço de controle (quimioterapia à base de platina) para o braço de atezolizumabe (Braço A)

Pacientes foram excluídos caso apresentassem um histórico de doença autoimune, administração de vacina viva atenuada no período de 28 dias antes da randomização, administração de agentes imunoestimuladores sistêmicos no período de 4 semanas ou de medicamentos imunossupressores sistêmicos no período de 2 semanas antes da randomização, metástases ativas ou não tratadas no SNC. As avaliações tumorais foram realizadas a cada 6 semanas durante as primeiras 48 semanas após o Dia 1 do Ciclo 1, e a cada 9 semanas a partir de então.

As características demográficas e basais da doença em pacientes com expressão de PD-L1 $\geq 1\%$ TC ou $\geq 1\%$ CI que não apresentam mutações EGFR ou rearranjos ALK (n = 554) estavam bem equilibrados entre os braços de tratamento. A idade mediana foi de 64,5 anos (faixa: 30 a 87) e 70% dos pacientes eram do sexo masculino. A maioria dos pacientes era branca (84%) e asiática (14%). A maior parte dos pacientes era fumante ou ex-fumante (87%) e a capacidade funcional pelo ECOG dos pacientes no período basal era 0 (36%) ou 1 (64%). No geral, 69% dos pacientes apresentavam doença não escamosa e 31% dos pacientes apresentavam doença escamosa. As características demográficas e basais da doença em pacientes com alta expressão de PD-L1 (PD-L1 $\geq 50\%$ TC ou $\geq 10\%$ CI) que não apresentam mutações EGFR ou rearranjos ALK (n = 205) foram geralmente representativos da população mais ampla do estudo e estavam equilibrados entre os braços de tratamento.

O desfecho primário foi a sobrevida global (SG). No momento da análise interina de SG, os pacientes com alta expressão de PD-L1, exceto aqueles com mutações EGFR ou rearranjos ALK (n = 205), demonstraram melhora estatisticamente significativa na SG de pacientes randomizados para atezolizumabe (Braço A) em comparação com quimioterapia (Braço

B) (RR de 0,59, IC de 95%: 0,40, 0,89; SG mediana de 20,2 meses vs 13,1 meses) com um valor de p bilateral de 0,0106. O tempo mediano de acompanhamento da sobrevida em pacientes com alta expressão de PD-L1 foi de 15,7 meses.

Em uma análise exploratória de SG com acompanhamento mais longo (mediana: 31,3 meses) para esses pacientes, a SG mediana para o braço de atezolizumabe permaneceu inalterada em relação à análise interina de SG primária (20,2 meses) e foi de 14,7 meses para o braço de quimioterapia (RR de 0,76, IC 95%: 0,54, 1,09). Os principais resultados da análise interina estão resumidos na Tabela 11. As curvas de Kaplan-Meier para SG e SLP em pacientes com alta expressão de PD-L1 são apresentadas nas Figura 12 e 13. Uma proporção maior de pacientes morreu nos primeiros 2,5 meses no braço do atezolizumabe (16/107, 15,0%) em comparação com o braço da quimioterapia (10/98, 10,2%). Nenhum fator(es) específico(s) associado(s) às mortes prematuras puderam ser identificado(s).

Tabela 11 – Resumo de eficácia em pacientes com alta expressão de PD-L1 $\geq$ 50% TC ou $\geq$ 10% CI (IMpower110)

Desfechos de eficácia	Braço A (atezolizumabe)	Braço B (quimioterapia)
<i>Desfecho primário</i>		
<i>Análise da SG</i>	n = 107	n = 98
Nº. de mortes (%)	64 (59,8%)	64 (65,3%)
Tempo mediano para eventos (meses)	20,2	14,7
IC de 95%	(17,2; 27,9)	(7,4; 17,7)
Razão de risco estratificado [‡] (IC de 95%)	0,76 (0,54; 1,09)	
SG em 12 meses (%)	66,1	52,3
<i>Desfechos secundários</i>		
<i>SLP avaliada pelo investigador (RECIST v1.1)</i>	n = 107	n = 98
Nº. de eventos (%)	82 (76,6%)	87 (88,8%)
Duração mediana da SLP (meses)	8,2	5,0
IC de 95%	(6,8; 11,4)	(4,2; 5,7)
Razão de risco estratificado [‡] (IC de 95%)	0,59 (0,43; 0,81)	
SLP em 12 meses (%)	39,2	19,2
<i>TRO avaliada pelo investigador (RECIST 1.1)</i>	n = 107	n = 98
Nº. de respondedores (%)	43 (40,2%)	28 (28,6%)
IC de 95%	(30,8; 50,1)	(19,9; 38,6)
Nº. de resposta completa (%)	1 (0,9%)	2 (2,0%)
Nº. de resposta parcial (%)	42 (39,3%)	26 (26,5%)
<i>DRO avaliada pelo investigador (RECIST 1.1)</i>	n = 43	n = 28
Mediana em meses	38,9	8,3
IC de 95%	(16,1; NE)	(5,6; 11,0)

[‡] Estratificado por sexo e capacidade funcional pelo ECOG (0 vs. 1)

SLP = sobrevida livre de progressão; RECIST = Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos v1.1; IC = intervalo de confiança; TRO = taxa de resposta objetiva; DRO = duração da resposta; SG = sobrevida global; NE = não estimável.

Figura 12: Curva de Kaplan-Meier para sobrevida global em pacientes com alta expressão de PD-L1 $\geq 50\%$ TC ou $\geq 10\%$ CI (IMpower110)

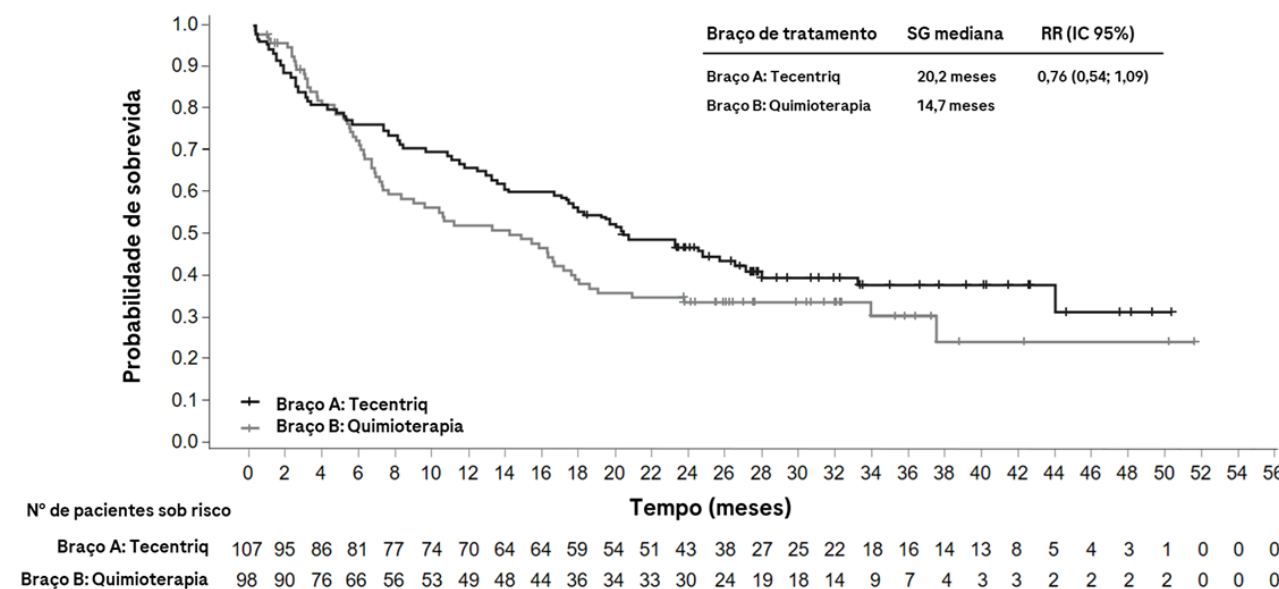
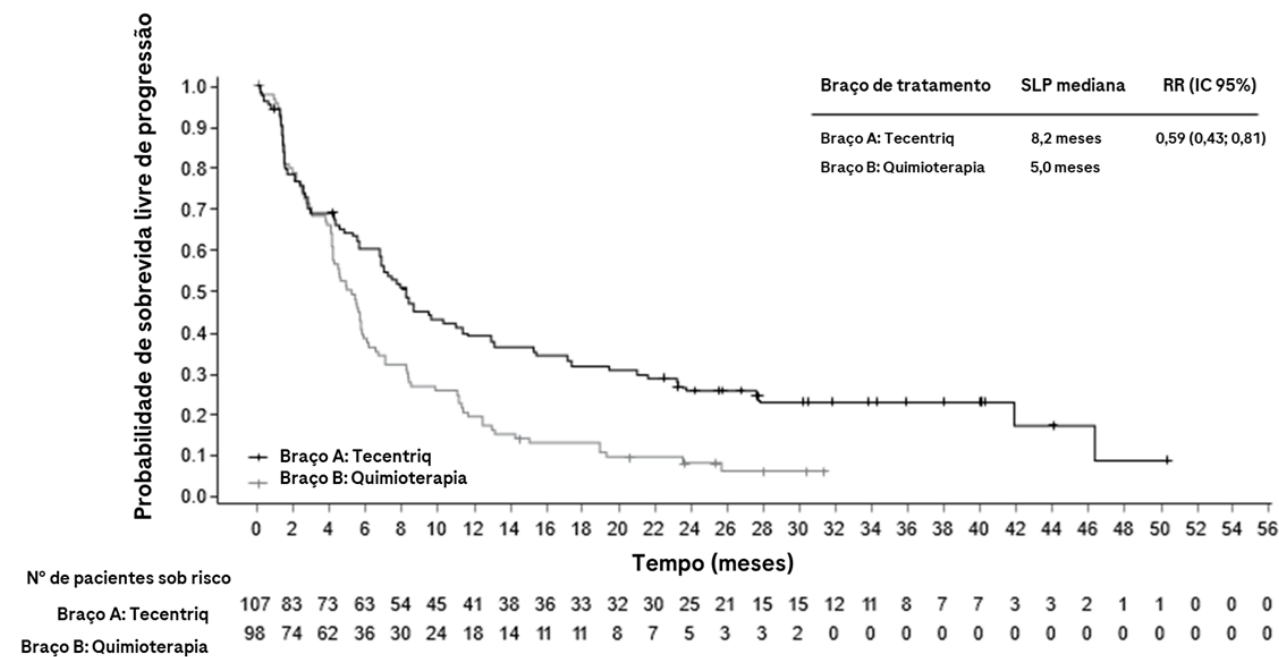


Figura 13: Curva de Kaplan-Meier para sobrevida livre de progressão em pacientes com alta expressão de PD-L1 $\geq 50\%$ TC ou $\geq 10\%$ CI (IMpower110)



A melhora da SG observada no braço de atezolizumabe em comparação com o braço de quimioterapia foi consistentemente demonstrada nos subgrupos em pacientes com alta expressão de PD-L1, incluindo pacientes com CPNPC não escamoso (razão de risco [RR] de 0,62, IC de 95%: 0,40; 0,96; SG mediana de 20,2 vs. 10,5 meses) e pacientes com CPNPC escamoso (RR de 0,56, IC de 95%: 0,23; 1,37; SG mediana não atingida vs. 15,3 meses). Os dados de pacientes com idade ≥ 75 anos e de pacientes que nunca fumaram são limitados demais para tirar conclusões nesses subgrupos.

IPSOS (MO29872): estudo de fase III, randomizado, em pacientes com CPNPC localmente avançado, irresssecável, ou metastático sem tratamento prévio e que são inelegíveis à quimioterapia à base de platina.

Um estudo de fase III, aberto, randomizado e controlado, MO29872 (IPSOS), foi conduzido para avaliar a eficácia e segurança de atezolizumabe comparado com quimioterapia em monoterapia (vinorelbina ou gencitabina por escolha do investigador) em pacientes sem tratamento prévio com CPNPC avançado, recorrente (Estádio IIIB [conforme a 7ª edição da AJCC] não passível de tratamento multimodalidade) ou metastático (Estádio IV) que eram inelegíveis para quimioterapia à base de platina.

Os seguintes critérios de seleção definem pacientes inelegíveis para quimioterapia à base de platina que estão incluídos na indicação terapêutica: Pacientes com > 80 anos de idade, ou com um status de desempenho ECOG PS de 3, ou pacientes com um ECOG PS de 2 em combinação com comorbidades relevantes, ou de idade mais avançada (≥ 70 anos) em combinação com comorbidades relevantes. Comorbidades relevantes estão relacionadas a distúrbios cardíacos, distúrbios do sistema nervoso, distúrbios psiquiátricos, distúrbios vasculares, distúrbios renais, distúrbios do metabolismo e nutrição ou distúrbios pulmonares que contraindiquem o tratamento com terapia à base de platina, conforme avaliação do médico.

O estudo excluiu pacientes com menos de 70 anos que tinham um ECOG PS de 0 ou 1; pacientes com metástases no SNC ativas ou não tratadas; administração de vacinas vivas atenuadas nas 4 semanas anteriores à randomização; administração de medicamentos imunoestimuladores sistêmicos ou imunossupressores sistêmicos nas 4 semanas anteriores à randomização. Os pacientes com mutações no EGFR ou rearranjos de ALK foram também excluídos do estudo. Os pacientes eram elegíveis independentemente do status PD-L1 do tumor.

Os pacientes foram randomizados em uma proporção de 2:1 para receber atezolizumabe (braço A) ou quimioterapia (braço B). Atezolizumabe foi administrado em dose fixa de 1.200 mg por infusão intravenosa a cada 3 semanas até progressão da doença de acordo com RECIST v1.1 ou toxicidade inaceitável. Os regimes de quimioterapia estão descritos na Tabela 12. A randomização foi estratificada por histologia (escamosa/não escamosa), expressão de PD-L1 (status de PD-L1 IHC avaliado por VENTANA PD-L1 (SP142): TC3 ou IC3 vs TC0/1/2 e IC0/1/2 vs desconhecido) e metástases cerebrais (sim/não).

Tabela 12: Regime de tratamento (IPSOS)

Regime de tratamento	
A	atezolizumabe 1.200 mg por infusão IV no dia 1 a cada ciclo de 21 dias.
B	vinorelbina: infusão IV de 25-30 mg/m ² ou administração por via oral de 60-80 mg/m ² nos dias 1 e 8 de cada ciclo de 21 dias ou nos dias 1, 8 e 15 de cada ciclo de 28 dias ou administração semanal, OU
	gencitabina: infusão IV a 1 000-1 250 mg/m ² nos dias 1 e 8 de cada ciclo de 21 dias ou nos dias 1, 8 e 15 de cada ciclo de 28 dias.

Um total de 453 pacientes foram recrutados para o estudo (população ITT). A população compreendia predominantemente pacientes brancos (65,8%) e homens (72,4%). A idade mediana dos pacientes foi de 75 anos e 72,8% tinham 70 anos ou mais. A proporção de pacientes com ECOG PS de 0, 1, 2 e 3 foi de 1,5%, 15,0%, 75,9% e 7,5%, respectivamente. De modo geral, 13,7% dos pacientes tinham doença no estágio IIIB não passível de tratamento de multimodalidade e 86,3% tinham doença no estágio IV. O percentual de pacientes que tiveram tumores com expressão PD-L1 TC $< 1\%$, 1-49% e

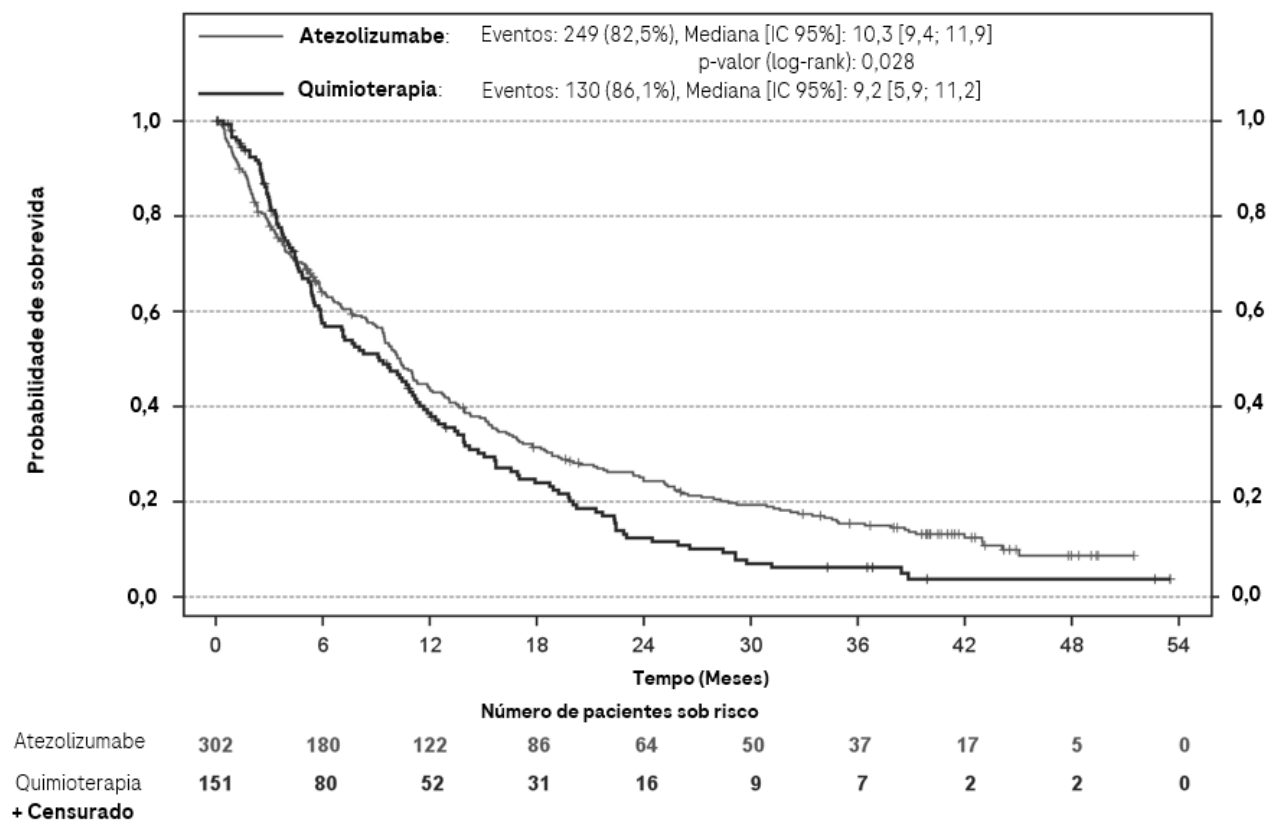
≥ 50%, conforme VENTANA PD-L1 (SP263), foi de 46,8%, 28,7% e 16,6%, respectivamente, enquanto 7,9% dos pacientes tinham a expressão de PD-L1 desconhecida.

O desfecho primário do estudo foi a Sobrevida Global (SG). Na análise final de SG, a mediana de seguimento foi de 41,0 meses. Resultados de eficácia são apresentados na Tabela 13 e Figura 14.

Tabela 13: Resumo de eficácia para pacientes com CPNPC inelegíveis para quimioterapia à base de platina (IPSOS)

Desfecho de eficácia	atezolizumabe (N = 302)	quimioterapia (N = 151)
Desfecho primário		
SG		
Número de eventos (%)	249 (82,5%)	130 (86,1%)
Tempo mediano para eventos (meses) (IC 95%)	10,3 (9,4; 11,9)	9,2 (5,9; 11,2)
Razão de risco estratificado (IC 95%)*	0,78 (0,63; 0,97)	
Valor de p (Log-rank estratificado)	p = 0,028	
Desfechos secundário		
SLP avaliada pelo investigador (RECIST 1.1)		
Número de eventos (%)	276 (91,4%)	138 (91,4%)
Duração mediana da SLP (meses) (IC 95%)	4,2 (3,7; 5,5)	4,0 (2,9; 5,4)
Razão de risco estratificado (IC 95%) ‡	0,87 (0,70; 1,07)	
TRO (RECIST 1.1)		
Número de respondedores (%)	51 (16,9%)	12 (7,9%)
DRO (RECIST 1.1)		
Mediana em meses (IC 95%)	14,0 (8,1; 20,3)	7,8 (4,8; 9,7)
IC = intervalo de confiança; DRO = duração da resposta; TRO = taxa de resposta objetiva; SG = sobrevida global; SLP = sobrevida livre de progressão; RECIST = <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v1.1</i> . ‡Razão de risco estimada e IC de 95% obtida a partir do modelo Cox com o grupo de tratamento como covariável. Para a análise estratificada, foram adicionados como fatores de estratificação o subtipo histológico, o estado PD-L1 IHC e metástases cerebrais (sim/não).		

Figura 14: Curva de Kaplan-Meier para sobrevida global de pacientes com CPNPC inelegíveis para quimioterapia à base de platina (IPSOS)



Tratamento de segunda linha de CPNPC

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

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

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

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

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

Atezolizumabe foi administrado em dose fixa de 1.200 mg por infusão IV a cada 3 semanas. Não foi permitida nenhuma redução de dose. Os pacientes foram tratados até a perda do benefício clínico, de acordo com avaliação do investigador. Docetaxel foi administrado na dose de 75 mg/m² por infusão IV no dia 1 de cada ciclo de 3 semanas até a progressão da

doença. Para todos os pacientes tratados, a duração mediana do tratamento foi de 2,1 meses para o braço docetaxel e de 3,4 meses para o braço de atezolizumabe.

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

O desfecho de eficácia primário foi a sobrevida global (SG). Os principais resultados desse estudo com a sobrevida mediana de acompanhamento de 21 meses estão resumidos na Tabela 14. As curvas de Kaplan-Meier para SG na população de intenção de tratamento (ITT) são apresentadas na Figura 15. A Figura 16 resume os resultados de SG nos subgrupos ITT e PD-L1, demonstrando o benefício de SG com **Tecentriq®** em todos os subgrupos, incluindo aqueles com expressão PD-L1 < 1% em TC e CI.

Tabela 14 – Resumo de eficácia na população da análise primária (todos os pacientes, independentemente da expressão PD-L1)* (OAK)

Desfecho de eficácia	Atezolizumabe (n = 425)	Docetaxel (n = 425)
Desfecho de eficácia primário		
Sobrevida global (SG)		
Número de óbitos (%)	271 (64%)	298 (70%)
Tempo mediano até eventos (meses)	13,8	9,6
IC 95%	(11,8; 15,7)	(8,6; 11,2)
Razão de risco estratificada [†] (IC 95%)	0,73 (0,62; 0,87)	
Valor de p**	0,0003	
SG em 12 meses (%)***	218 (55%)	151 (41%)
SG em 18 meses (%)***	157 (40%)	98 (27%)
Desfechos secundários		
SLP avaliada pelo investigador (RECIST v1.1)		
Número de eventos (%)	380 (89%)	375 (88%)
Duração mediana de SLP (meses)	2,8	4,0
IC 95%	(2,6; 3,0)	(3,3; 4,2)
Razão de risco estratificada (IC 95%)	0,95 (0,82; 1,10)	
TRO avaliada pelo investigador (RECIST v1.1)		
Número de respondedores (%)	58 (14%)	57 (13%)
IC 95%	(10,5; 17,3)	(10,3; 17,0)
DRO avaliada pelo investigador (RECIST v1.1)		
	n = 58	n = 57
Mediana em meses	16,3	6,2
IC 95%	(10,0; NE)	(4,9; 7,6)

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

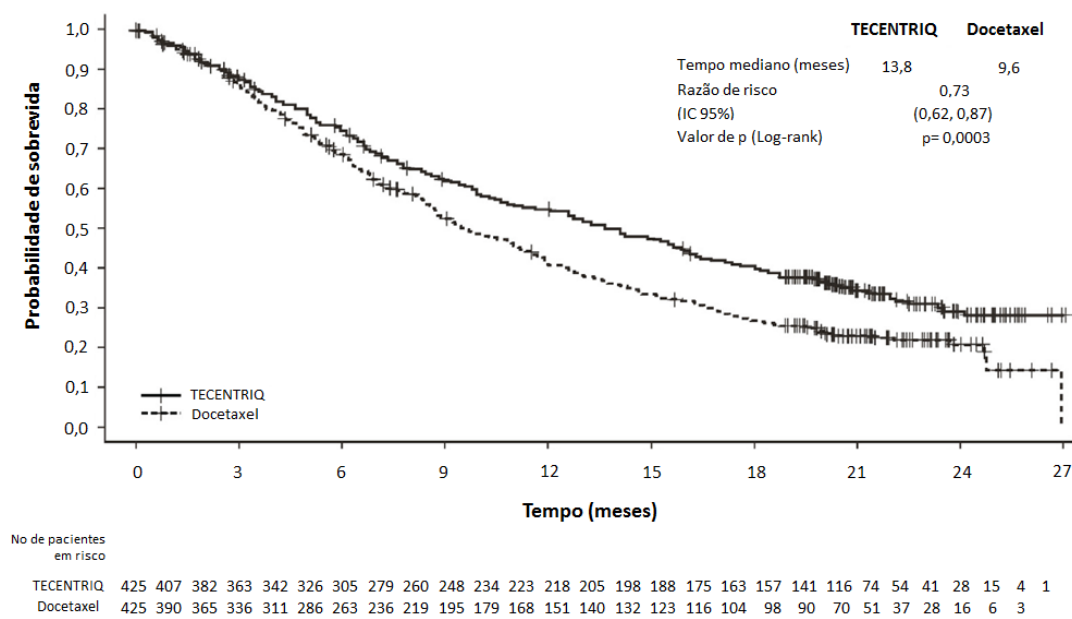
* A população da análise primária consiste dos primeiros 850 pacientes randomizados.

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

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

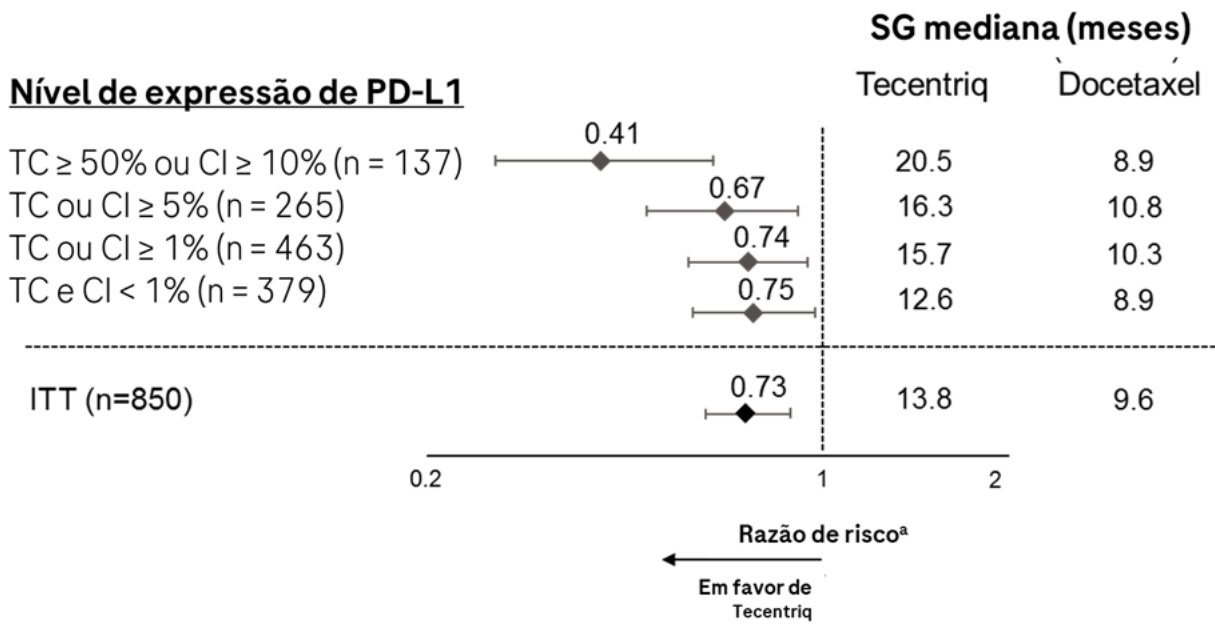
*** Baseado nas estimativas Kaplan-Meier.

Figura 15 – Curva de Kaplan-Meier para sobrevida global na população da análise primária (todos os pacientes, independentemente da expressão de PD-L1) (OAK)



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

Figura 16 – Gráfico de sobrevida global por expressão PD-L1 na população da análise primária (OAK)



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

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

atezolizumabe e docetaxel, respectivamente) e pacientes com CPNPC escamoso (RR de 0,73, IC 95%: 0,54; 0,98; SG mediana de 8,9 *versus* 7,7 meses para atezolizumabe e docetaxel, respectivamente). A melhoria observada na SG foi consistentemente demonstrada nos subgrupos de pacientes, incluindo aqueles com metástases cerebrais na linha de base (RR de 0,54; IC 95%: 0,31; 0,94; SG mediana de 20,1 *versus* 11,9 meses para atezolizumabe e docetaxel, respectivamente) e pacientes que nunca fumaram (RR de 0,71; IC 95%: 0,47; 1,08; SG mediana de 16,3 *versus* 12,6 meses para atezolizumabe e docetaxel, respectivamente). No entanto, pacientes com mutações EGFR não apresentaram melhoria na SG com atezolizumabe em comparação a docetaxel (RR de 1,24; IC 95%: 0,71; 2,18; SG mediana de 10,5 *versus* 16,2 meses para atezolizumabe e docetaxel, respectivamente).

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

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

Um estudo de fase II, multicêntrico, internacional, randomizado, aberto, controlado, POPLAR, foi conduzido em pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático que progrediram durante ou após um regime contendo platina, independentemente da expressão PD-L1. O desfecho primário de eficácia foi a sobrevida global. Um total de 287 pacientes foi randomizado 1:1 para receber atezolizumabe (1.200 mg por infusão intravenosa a cada 3 semanas até perda do benefício clínico) ou docetaxel (75mg/m² por infusão intravenosa no dia 1 de cada ciclo de 3 semanas até a progressão da doença). A randomização foi estratificada pelo *status* de expressão PD-L1 em CI, pelo número de regimes quimioterápicos prévios e por histologia. Uma análise atualizada com um total de 200 óbitos observados e uma sobrevida mediana de acompanhamento de 22 meses, demonstrou SG mediana de 12,6 meses em pacientes tratados com atezolizumabe *versus* 9,7 meses em pacientes tratados com docetaxel (RR de 0,69, IC 95%: 0,52; 0,92). A TRO foi de 15,3% *versus* 14,7% e a DRO mediana foi de 18,6 meses *versus* 7,2 meses para atezolizumabe *versus* docetaxel, respectivamente.

Câncer de pulmão de pequenas células (CPPC)

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

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

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

Um total de 403 pacientes foram incluídos e randomizados (1: 1) para receber um dos regimes de tratamento descritos na Tabela 15. A randomização foi estratificada por sexo, *status* de desempenho ECOG e presença de metástases cerebrais.

Tabela 15 – Regimes de tratamento intravenosos (IMpower133)

Regime de tratamento	Indução (quatro ciclos de 21 dias)	Manutenção (ciclos de 21 dias)
A	atezolizumabe (1.200 mg) ^a + carboplatina (5xASC) ^b + etoposídeo (100 mg/m ²) ^{b,c}	atezolizumabe (1.200 mg) ^a
B	placebo + carboplatina (5xASC) ^b + etoposídeo (100 mg/m ²) ^{b,c}	placebo

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

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

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

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

No momento da análise primária, os pacientes tiveram um acompanhamento mediano de sobrevida de 13,9 meses. Uma melhora estatisticamente significativa na SG foi observada com atezolizumabe em combinação com carboplatina e etoposídeo comparado com o braço controle (RR de 0,70, IC 95%: 0,54; 0,91; SG mediana de 12,3 meses versus 10,3 meses). Na análise exploratória final de SG com acompanhamento mais longo (mediana: 22,9 meses), a SG mediana para ambos os braços permaneceu inalterada em relação a análise interina primária da SG. Os resultados de SLP, TRO e DRO da análise primária assim como da análise exploratória final da SG são apresentados na Tabela 16. As curvas de Kaplan-Meier para sobrevida global e sobrevida livre de progressão são apresentados nas Figuras 17 e 18. Dados de pacientes com metástases cerebrais são muito limitados para chegar a conclusões nesta população.

Tabela 16 – Resumo de eficácia (IMpower133)

Principais desfechos de eficácia	Braço A (atezolizumabe + carboplatina + etoposídeo)	Braço B (placebo + carboplatina + etoposídeo)
Desfechos coprimários		
Análise da SG*	n=201	n=202
Número de óbitos (%)	142 (70,6%)	160 (79,2%)
Tempo mediano até eventos (meses)	12,3	10,3
(IC 95%)	(10,8; 15,8)	(9,3; 11,3)
Razão de risco estratificada [‡] (IC 95%)	0,76 (0,60; 0,95)	
Valor de p	0,0154***	
SG em 12 meses (%)	51,9	39,0
SLP avaliada pelo investigador (RECIST v1.1)**	n=201	n=202
Número de eventos (%)	171 (85,1%)	189 (93,6%)
Duração mediana da SLP (meses)	5,2	4,3
(IC 95%)	(4,4; 5,6)	(4,2; 4,5)
Razão de risco estratificada [‡] (IC 95%)	0,77 (0,62; 0,96)	
Valor de p	0,0170	
SLP em 6 meses (%)	30,9	22,4
SLP em 12 meses (%)	12,6	5,4
Outros desfechos		

TRO avaliada pelo investigador (RECIST v1.1)**^	n=201	n=202
Número de respondentes (%)	121 (60,2%)	130 (64,4%)
(IC 95%)	(53,1; 67,0)	(57,3; 71,0)
Número de resposta completa (%)	5 (2,5%)	2 (1,0%)
Número de resposta parcial (%)	116 (57,7%)	128 (63,4%)
DRO avaliada pelo investigador (RECIST v1.1)**^	n=121	n=130
Mediana em meses	4,2	3,9
(IC 95%)	(4,1; 4,5)	(3,1; 4,2)

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

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

*Análise final exploratória da SG na data de corte do estudo clínico de 24 de janeiro de 2019

** Análises de SLP, TRO e DRO na data de corte do estudo clínico de 24 de abril de 2018

*** Fornecido por propósito descritivo apenas

^TRO e DRO confirmadas são desfechos exploratórios

Figura 17 – Curva de Kaplan-Meier para sobrevida global (IMpower133)

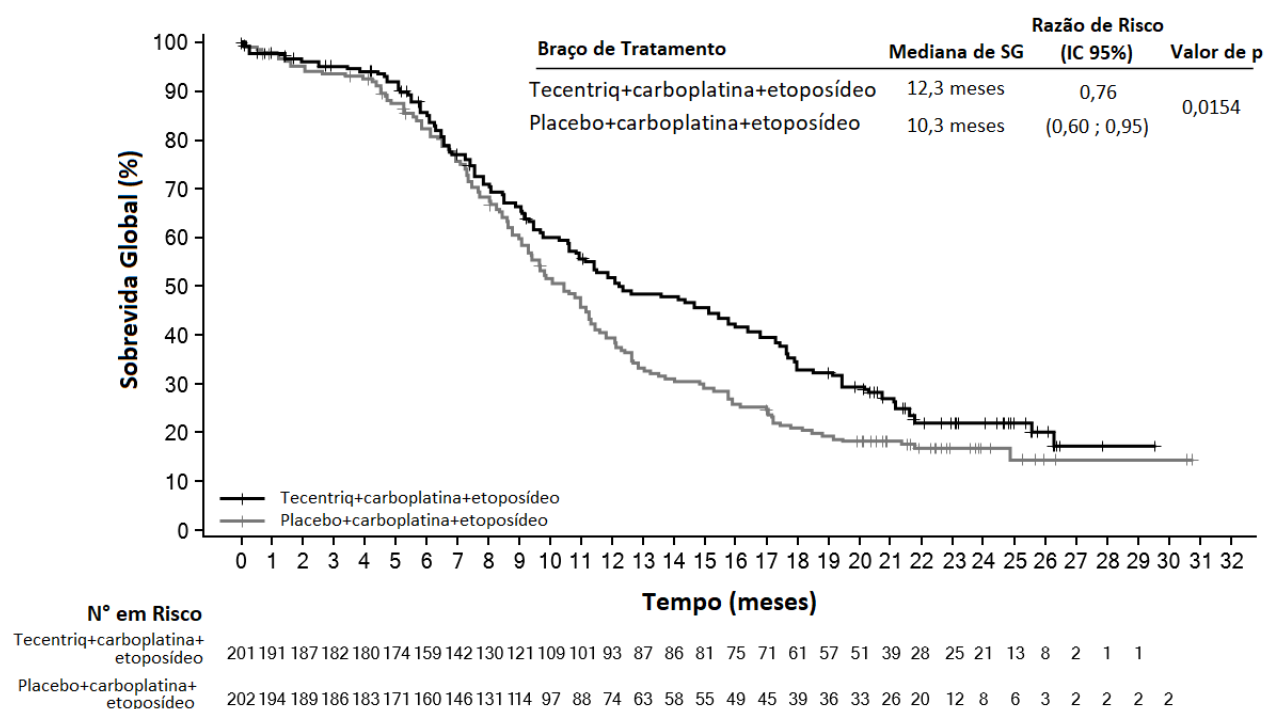
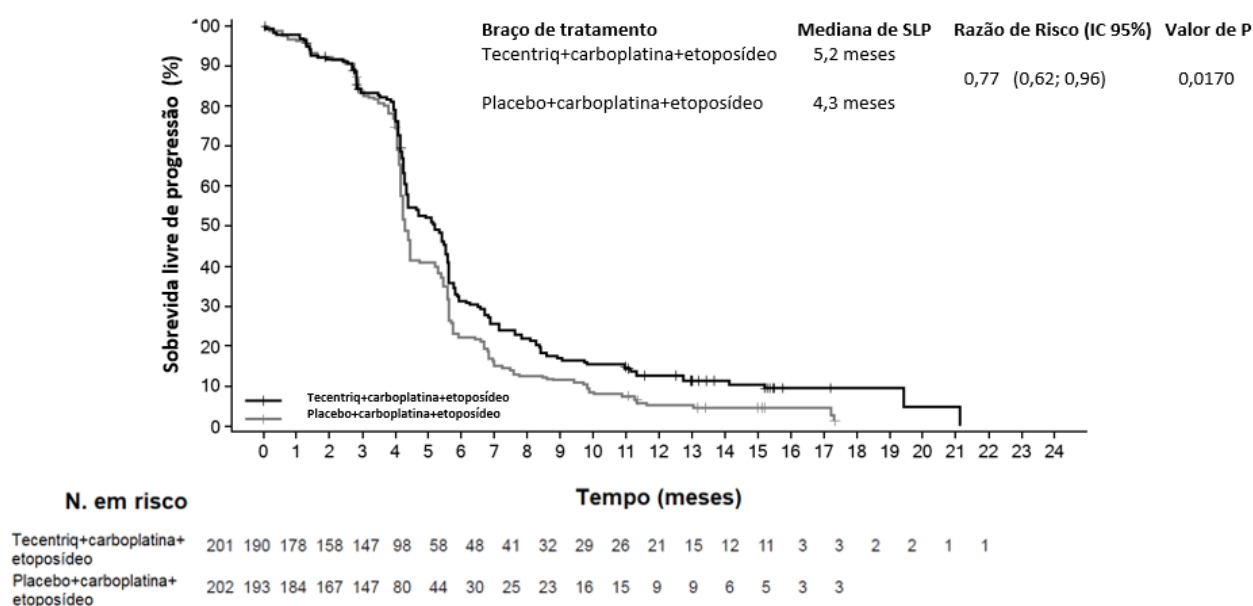


Figura 18 – Curva de Kaplan-Meier para sobrevida livre de progressão (IMpower133)



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

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

Câncer de mama triplo negativo

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

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

Um total de 902 pacientes foram recrutados e estratificados pela presença de metástases hepáticas, tratamento anterior com taxano e pela expressão de PD-L1 em células imunes infiltrantes de tumor (CI) (células imunes infiltrantes de tumor coradas para PD-L1 [CI] $<1\%$ da área tumoral *versus* $\geq 1\%$ da área tumoral) determinado por teste específico (VENTANA PD-L1 (SP142)).

Os pacientes foram, então, randomizados para receber atezolizumabe 840 mg ou placebo por infusão intravenosa nos Dias 1 e 15 de cada ciclo de 28 dias mais nab-paclitaxel (100 mg/m^2) administrado por infusão intravenosa nos Dias 1, 8 e 15 de cada ciclo de 28 dias. Os pacientes receberam tratamento até a progressão radiográfica da doença, de acordo com RECIST v1.1, ou até toxicidade inaceitável. O tratamento com atezolizumabe poderia ser continuado quando nab-paclitaxel fosse interrompido devido a toxicidade inaceitável. O número médio de ciclos de tratamento foi de 7 para atezolizumabe e 6 para nab-paclitaxel em cada braço de tratamento.

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

Os desfechos de eficácia co-primários incluíram sobrevida livre de progressão (SLP) avaliada pelo investigador na população de pacientes ITT (população com intenção de tratar) e nos pacientes com expressão de PD-L1 $\geq 1\%$, de acordo com RECIST v1.1, assim como sobrevida global (SG) na população ITT e nos pacientes com expressão de PD-L1 $\geq 1\%$. Os desfechos secundários de eficácia incluíram a taxa de resposta objetiva (TRO) e a duração da resposta (DOR) de acordo com o RECIST v1.1.

Os resultados de SLP, TRO e DOR do IMpassion130, para os pacientes com expressão de PD-L1 $\geq 1\%$ por ocasião da análise final de SLP, com sobrevida mediana de acompanhamento de 13 meses, são apresentados na Tabela 17 com as

curvas de Kaplan-Meier para SLP na Figura 19. Pacientes com expressão de PD-L1 < 1% não demonstraram melhora em SLP quando atezolizumabe foi adicionado ao nab-paclitaxel (RR de 0,94; IC 95%: 0,78; 1,13).

A análise final de SG foi realizada em pacientes com expressão de PD-L1 $\geq$ 1% com um acompanhamento de 19,12 meses, os resultados de SG são apresentados na Tabela 17 e a curva de Kaplan-Meier na Figura 20. Pacientes com expressão de PD-L1 < 1% não demonstraram aumento de SG quando atezolizumabe foi adicionado ao nab-paclitaxel (RR de 1,02; IC 95%: 0,84; 1,24).

Análises exploratórias de subgrupo foram realizadas em paciente com expressão PD-L1 $\geq$ 1%, explorando tratamento (neo) adjuvante anterior, mutação BRCA1/2 e metástases cerebrais assintomáticas no início do estudo.

Em pacientes que receberam tratamento prévio (neo) adjuvante (n=242), a razão de risco para SLP primário (final) foi de 0,79 e 0,77 para SG final enquanto que, em pacientes que não receberam tratamento prévio (neo) adjuvante (n=127), a razão de risco para SLP primário (final) foi de 0,44 e 0,54 para SG final.

No estudo IMpassion130, dos 614 pacientes testados, 89 (15%) apresentavam mutações BRCA1/2 patogênicas. Do subgrupo PD-L1+/BRCA1/2 mutante, 19 pacientes receberam atezolizumabe mais nab-paclitaxel e 26, placebo mais nab-paclitaxel. Baseado em análises exploratórias e reconhecendo o pequeno tamanho da amostra, a presença de mutação BRCA1/2 não parece impactar o benefício clínico da SLP de atezolizumabe e nab-paclitaxel.

Não houve evidência de eficácia em pacientes com metástases cerebrais assintomáticas no início do estudo, embora o número de pacientes tratados tenha sido pequeno. A mediana da SLP foi de 2,2 meses no braço atezolizumabe mais nab-paclitaxel (n=15) em comparação com 5,6 meses no braço placebo mais nab-paclitaxel (n=11) (razão de risco de 1,40 [IC 95%: 0,57; 3,44]).

Tabela 17 – Resumo de eficácia em pacientes com expressão de PD-L1 $\geq$ 1% (IMpassion130)

Principais desfechos de eficácia	atezolizumabe + nab-paclitaxel	placebo + nab-paclitaxel
<i>Desfechos primários de eficácia</i>	n=185	n=184
SLP avaliada pelo investigador (RECIST v1.1) – Análise primária³		
Nº de eventos (%)	138 (74,6%)	157 (85,3%)
Duração mediana de SLP (meses)	7,5	5,0
IC de 95%	(6,7; 9,2)	(3,8; 5,6)
Razão de Risco Estratificado [‡] (IC de 95%)	0,62 (0,49; 0,78)	
valor de p ¹	<0,0001	
SLP em 12 meses (%)	29,1%	16,4%
SLP avaliada pelo investigador (RECIST v1.1) – Análise exploratória atualizada⁴		
Nº de eventos (%)	149 (80,5%)	163 (88,6%)
Duração mediana de SLP (meses)	7,5	5,3
IC de 95%	(6,7; 9,2)	(3,8; 5,6)
Razão de Risco Estratificado [‡] (IC de 95%)	0,63 (0,50; 0,80)	
valor de p ¹	<0,0001	
SLP em 12 meses (%)	30,3%	17,3%
Sobrevida global (SG)^{1,2,5}		
Nº de mortes (%)	120 (64,9%)	139 (75,5%)
Tempo mediano para eventos (meses)	25,4	17,9
IC de 95%	(19,6; 30,7)	(13,6; 20,3)
Razão de Risco Estratificado [‡] (IC de 95%)	0,67 (0,53; 0,86)	
<i>Desfechos secundários e exploratórios de eficácia</i>		
TRO avaliada pelo investigador (RECIST v1.1)	n=185	n=183
Nº de respondedores (%)	109 (58,9%)	78 (42,6%)

IC de 95%	(51,5; 66,1)	(35,4; 50,1)
Nº de resposta completa (%)	19 (10,3%)	2 (1,1%)
Nº de resposta parcial (%)	90 (48,6%)	76 (41,5%)
Nº de doença estável (%)	38 (20,5%)	49 (26,8%)
Duração da resposta (DOR) avaliada pelo investigador	n=109	n=78
Mediana (meses)	8,5	5,5
IC de 95%	(7,3; 9,7)	(3,7; 7,1)

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

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

³ Por análise final para SLP, TRO, DOR e primeira análise interina para SG na data de corte do estudo clínico de 17 de abril de 2018

⁴ Por análise exploratória de SLP na data de corte do estudo clínico de 2 de janeiro de 2019

⁵ Por análise de SG final na data de corte do estudo clínico de 14 de abril de 2020

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

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

Figura 19 – Curva de Kaplan-Meier para a sobrevida livre de progressão no IMpassion 130 em pacientes com expressão de PD-L1 $\geq 1\%$

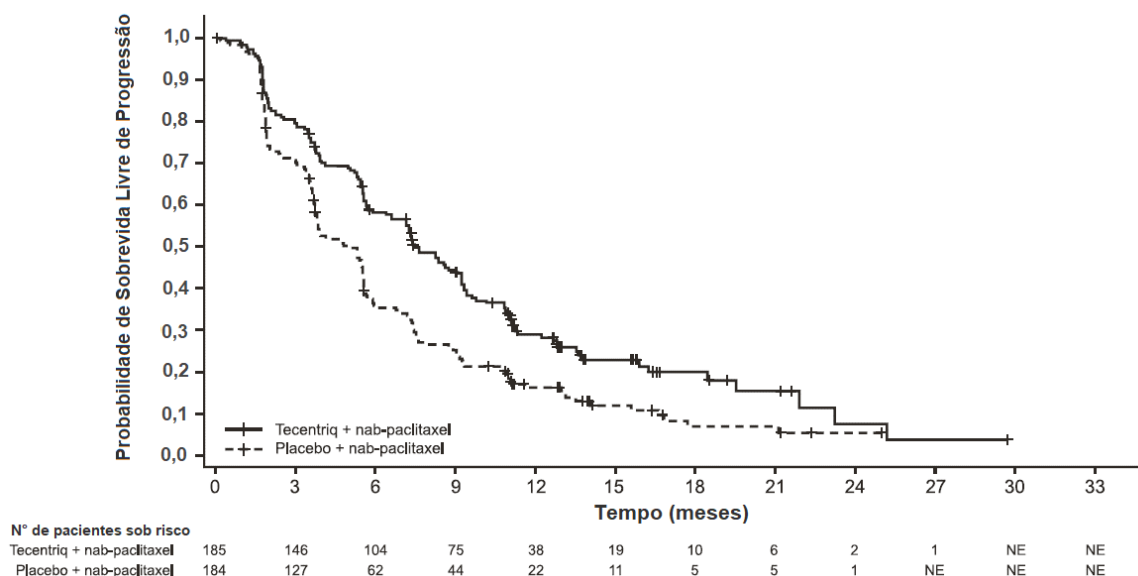
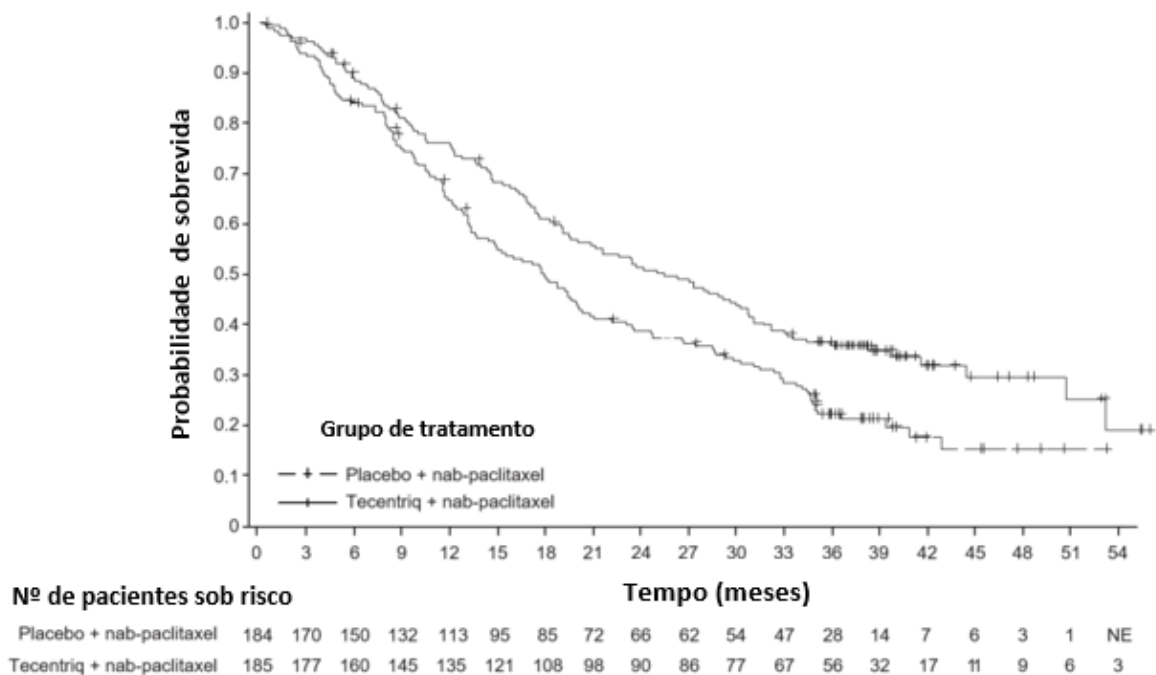


Figura 20 – Curva de Kaplan-Meier para a sobrevida global no IMpassion 130 em pacientes com expressão de PD-L1 $\geq 1\%$



O tempo para deterioração (um declínio sustentado em ≥ 10 pontos do escore da linha de base) do estado de saúde global e qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) reportado pelo paciente medidos pelo EORTC QLQ C30 foi similar em cada grupo de tratamento indicando que todos os pacientes mantiveram a linha de base de QVRS por período de tempo semelhante.

Carcinoma hepatocelular (CHC)

IMbrave150 (YO40245): estudo randomizado de fase III em pacientes com CHC irressecável que não tenham recebido terapia sistêmica anterior, em combinação com bevacizumabe

Um estudo de fase III, randomizado, multicêntrico, internacional, aberto, IMbrave150, foi conduzido para avaliar a eficácia e a segurança de atezolizumabe em combinação com bevacizumabe, em pacientes com CHC localmente avançado ou metastático e/ou irressecável, que não receberam tratamento sistêmico anterior. No total, 501 pacientes foram randomizados (2:1) para receber atezolizumabe (1.200 mg) e 15 mg/kg de bevacizumabe a cada 3 semanas, administrados por infusão intravenosa, ou sorafenibe 400 mg por via oral duas vezes ao dia. A randomização foi estratificada por região geográfica, invasão macrovascular e/ou propagação extra-hepática, α -fetoproteína (AFP) no período basal e *status* de desempenho do ECOG. Os pacientes em ambos os braços receberam tratamento até a perda de benefício clínico ou toxicidade inaceitável. Os pacientes puderam descontinuar tanto o atezolizumabe ou bevacizumabe (p. ex., em decorrência de eventos adversos) e continuar com a terapia de agente único até a perda de benefício clínico ou toxicidade inaceitável associada ao agente único.

O estudo incluiu adultos cuja doença não era candidata para ou progrediu após cirurgia e/ou terapias loco-regionais que eram Child-Pugh A, ECOG 0/1 e que não haviam recebido tratamento sistêmico anterior. Sangramento (incluindo eventos fatais) é uma reação adversa conhecida com bevacizumabe, e sangramento do trato gastrointestinal superior é uma complicação comum e com risco de morte em pacientes com CHC. Por isso, os pacientes deveriam ser avaliados quanto à presença de varizes no período de 6 meses antes do tratamento, e foram excluídos caso apresentassem sangramento varicoso no período de 6 meses antes do tratamento, varizes não tratadas ou tratadas de maneira incompleta com sangramento ou alto risco de sangramento. Para pacientes com hepatite B ativa, foram requeridos HBV DNA < 500 UI / mL dentro de 28 dias antes do início do tratamento do estudo, e tratamento padrão anti-HBV por no mínimo 14 dias antes do início e durante a duração do estudo.

Os pacientes também foram excluídos caso apresentassem ascite moderada ou grave; histórico de encefalopatia hepática; CHC fibrolamelar conhecido; CHC sarcomatóide, CHC e colangiocarcinoma misto; coinfeção ativa de HBV e HCV; histórico de doença autoimune; administração de vacina viva atenuada no período de 4 semanas antes da randomização; administração de agentes imunostimulantes sistêmicos no período de 4 semanas ou medicamentos imunossupressores sistêmicos no período de 2 semanas antes da randomização; metástases cerebrais não tratadas ou dependentes de corticosteroides. As avaliações tumorais foram realizadas a cada 6 semanas pelas primeiras 54 semanas após o Dia 1 do Ciclo 1, depois a cada 9 semanas posteriormente.

Os dados demográficos e as características da doença da população do estudo no período basal foram bem equilibrados entre os braços de tratamento. A idade mediana foi de 65 anos (variação: 26 a 88 anos) e 83% eram do sexo masculino. A maioria dos pacientes era asiática (57%) e branca (35%). Quarenta por cento eram da Ásia (exceto Japão), enquanto 60% eram do resto do mundo. Aproximadamente 75% dos pacientes apresentava invasão macrovascular e/ou propagação extra-hepática, e 37% apresentavam um nível de AFP $\geq$ 400 ng/mL no período basal. O índice de desempenho do ECOG no período basal foi de 0 (62%) ou 1 (38%). Os fatores de risco primários para o desenvolvimento de CHC foram infecção pelo vírus da Hepatite B em 48% dos pacientes, infecção pelo vírus da Hepatite C em 22% dos pacientes e doença não viral em 31% dos pacientes. O CHC foi classificado pela *Barcelona Clinic Liver Cancer* (BCLC) como estágio C em 82% dos pacientes, estágio B em 16% dos pacientes e estágio A em 3% dos pacientes.

Os desfechos co-primários de eficácia foram a SG e a SLP avaliada pelo IRF de acordo com os RECIST v1.1. No momento da análise primária, os pacientes apresentaram um tempo mediano de acompanhamento da sobrevida de 8,6 meses. Os dados demonstraram uma melhora estatisticamente significativa na SG e na SLP conforme avaliadas pelo IRF conforme os RECIST v1.1 com atezolizumabe + bevacizumabe em comparação com sorafenibe. Uma melhora estatisticamente significativa também foi observada na taxa de resposta objetiva (TRO) confirmada pelo IRF conforme os RECIST v1.1 e os RECIST modificados (mRECIST) para CHC. Os principais resultados de eficácia estão resumidos na Tabela 18. As curvas de Kaplan-Meier para SG (análise atualizada) e SLP (análise primária) são apresentadas nas Figuras 21 e 22.

Uma análise descritiva de eficácia atualizada foi realizada com um tempo médio de acompanhamento de sobrevida de 15,6 meses. A SG média foi de 19,2 meses (IC de 95%: 17,0, 23,7) no braço de atezolizumabe + bevacizumabe versus 13,4 meses (IC de 95%: 11,4, 16,9) no braço de sorafenibe com um RR de 0,66 (IC de 95%: 0,52, 0,85). A mediana de SLP por avaliação de IRF por RECIST v1.1 foi de 6,9 meses (IC de 95%: 5,8, 8,6) no braço de atezolizumabe + bevacizumabe versus 4,3 meses (IC de 95%: 4,0, 5,6) no braço de sorafenibe com um RR de 0,65 (IC 95%: 0,53, 0,81).

A TRO avaliada por IRF por RECIST v1.1 foi de 29,8% (IC de 95%: 24,8, 35,0) no braço de atezolizumabe + bevacizumabe e 11,3% (IC de 95%: 6,9, 17,3) no braço de sorafenibe. A mediana da duração da resposta (DOR) pela avaliação de IRF por RECIST v1.1 em respondentes confirmados foi de 18,1 meses (IC 95%: 14,6, NE) no braço de atezolizumabe + bevacizumabe em comparação com 14,9 meses (IC 95%: 4,9, 17,0) no braço de sorafenibe.

Tabela 18 – Resumo de eficácia (Análise primária do IMbrave150)

Principais desfechos de eficácia	Atezolizumabe + Bevacizumabe	Sorafenibe
<i>Sobrevida Global (SG)</i>	n = 336	n = 165
Nº de mortes (%)	96 (28,6%)	65 (39,4%)
Tempo mediano até o evento (meses)	NE	13,2
IC de 95%	(NE, NE)	(10,4, NE)
Razão de risco estratificada [‡] (IC de 95%)	0,58 (0,42; 0,79)	
Valor p ¹	0,0006	
SG de 6 meses (%)	84,8%	72,3%
<i>SLP avaliada por IRF, RECIST 1.1</i>	n = 336	n = 165

Nº de eventos (%)	197 (58,6%)	109 (66,1%)
Duração mediana da SLP (meses)	6,8	4,3
IC de 95%	(5,8, 8,3)	(4,0, 5,6)
Razão de risco estratificada ‡ (IC de 95%)	0,59 (0,47, 0,76)	
Valor p ¹	< 0,0001	
SLP de 6 meses	54,5%	37,2%
TRO avaliada por IRF, RECIST 1.1	n = 326	n = 159
Nº de responsivos confirmados (%)	89 (27,3%)	19 (11,9%)
IC de 95%	(22,5, 32,5)	(7,4, 18,0)
Valor p ²	< 0,0001	
Nº de respostas completas (%)	18 (5,5%)	0
Nº de respostas parciais (%)	71 (21,8%)	19 (11,9%)
Nº de casos de doença estável (%)	151 (46,3%)	69 (43,4%)
DOR avaliada por IRF, RECIST 1.1	n = 89	n = 19
Mediana em meses	NE	6,3
IC de 95%	(NE, NE)	(4,7, NE)
Intervalo (meses)	(1,3+; 13,4+)	(1,4+; 9,1+)
TRO avaliada por IRF, mRECIST para CHC	n = 325	n = 158
Nº de responsivos confirmados (%)	108 (33,2%)	21 (13,3%)
IC de 95%	(28,1, 38,6)	(8,4, 19,6)
Valor p ²	< 0,0001	
Nº de respostas completas (%)	33 (10,2%)	3 (1,9%)
Nº de respostas parciais (%)	75 (23,1%)	18 (11,4%)
Nº de casos de doença estável (%)	127 (39,1%)	66 (41,8%)
DOR avaliada pelo IRF, mRECIST para CHC	n=108	n=21
Mediana em meses	NE	6.3
IC de 95%	(NE, NE)	(4.9, NE)
Intervalo (meses)	(1,3+; 13,4+)	(1,4+, 9,1+)

‡ Estratificado por região geográfica (Ásia, exceto Japão vs. resto do mundo), invasão macrovascular e/ou propagação extra-hepática (presença vs. ausência) e AFP no período basal (< 400 vs. ≥ 400 ng/mL)

1. Com base no teste de log-rank estratificado bilateral; 2. Com base no teste de Cochran-Mantel-Haenszel bilateral; + Denota um valor censurado

SLP = sobrevida livre de progressão; RECIST = Critérios de Avaliação da Resposta em Tumores Sólidos v1.1; mRECIST para CHC = Avaliação conforme os RECIST Modificados para Carcinoma Hepatocelular; IRF = Revisor Independente (*Independent Review Facility*); IC = intervalo de confiança; TRO = taxa de resposta objetiva; DOR = duração da resposta; SG = sobrevida global; NE = não estimável; N/A = não aplicável

Figura 21 – Curva de Kaplan-Meier para SG na população de ITT (IMbrave150)

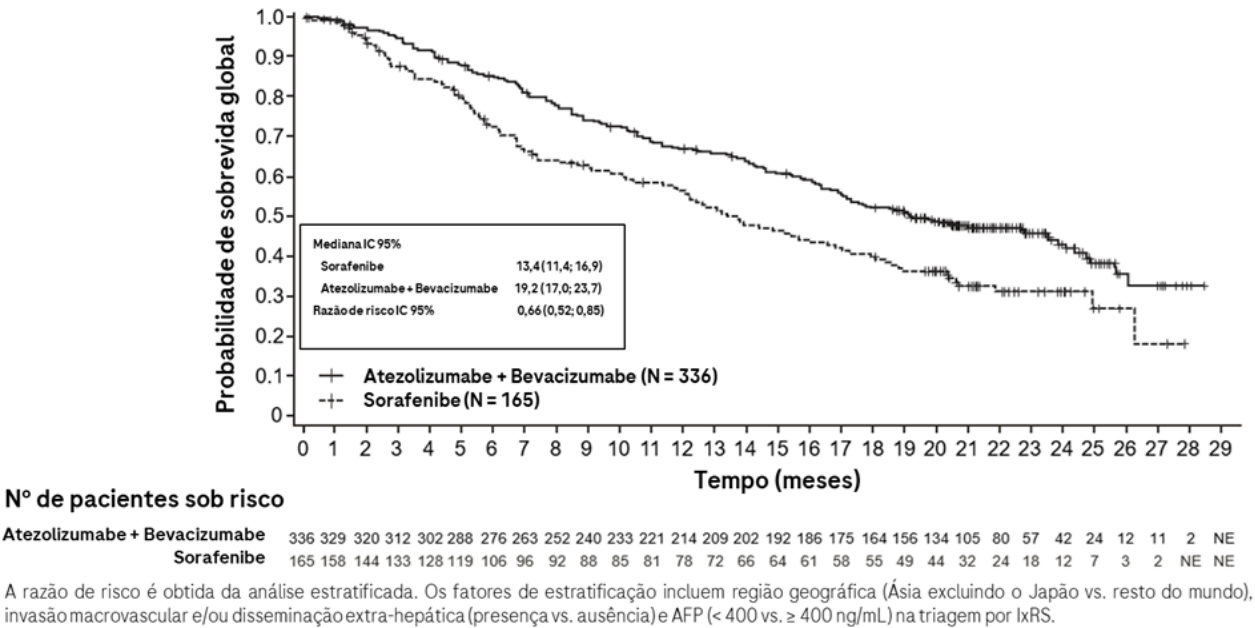
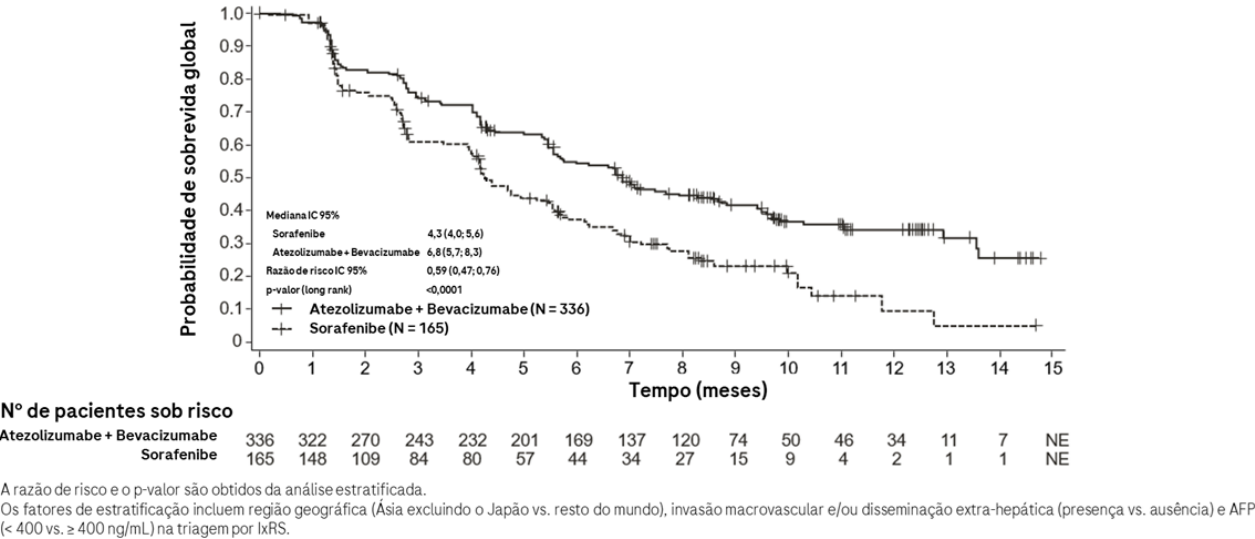


Figura 22 – Curva de Kaplan-Meier para SLP avaliada pelo IRF conforme os RECIST v1.1 na população de ITT (Análise primária do IMbrave150)



Eficácia em idosos

Não foram identificadas diferenças de eficácia em pacientes ≥ 65 anos de idade e mais jovens recebendo atezolizumabe em monoterapia. No estudo IMpower150, a idade ≥ 65 foi associada com a diminuição do efeito de atezolizumabe em pacientes que receberam atezolizumabe em combinação com carboplatina e paclitaxel. Nos estudos IMpower150, IMpower133 e IMpower110 dados para pacientes ≥ 75 anos de idade são muito limitados para tirar conclusões nessa população.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

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

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

Propriedades farmacocinéticas

A exposição a atezolizumabe aumentou proporcionalmente à dose no intervalo de doses de 1 mg/kg a 20 mg/kg, incluindo a dose fixa de 1.200 mg, administrada a cada 3 semanas. Uma análise populacional que incluiu 472 pacientes descreveu a farmacocinética de atezolizumabe para o intervalo de dose: 1 a 20 mg/kg com um modelo de distribuição bicompartimental linear com eliminação de primeira ordem. As propriedades farmacocinéticas de atezolizumabe IV 840 mg administrados a cada 2 semanas, 1.200 mg administrados a cada 3 semanas e 1.680 mg administrados a cada 4 semanas são as mesmas. Espera-se que exposições totais comparáveis sejam alcançadas com estes três regimes de dosagem. Uma análise farmacocinética populacional sugere que o estado de equilíbrio dinâmico é obtido após 6 a 9 semanas após múltiplas doses. O acúmulo sistêmico em área sob a curva (ASC), concentração máxima e por concentração foi de 1,91, 1,46 e 2,75 vezes, respectivamente.

Absorção

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

Distribuição

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

Metabolismo

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

Eliminação

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

Populações especiais

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

Idosos

Não foram conduzidos estudos com atezolizumabe dedicados a pacientes idosos. O efeito da idade na farmacocinética de atezolizumabe foi avaliado na análise de farmacocinética populacional. A idade não foi identificada como uma covariável significativa que influencie a farmacocinética de atezolizumabe com base em pacientes com idades que variam de 21 a 89 anos ($n = 472$) e mediana de 62 anos. Nenhuma diferença clinicamente importante foi observada na farmacocinética

de atezolizumabe entre pacientes < 65 anos (n = 274), pacientes entre 65 – 75 anos (n = 152) e pacientes > 75 anos (n = 46) (vide item “Posologia e Modo de Usar – Populações especiais”).

População pediátrica

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

Insuficiência renal

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

Insuficiência hepática

Não foram conduzidos estudos de atezolizumabe dedicados a pacientes com insuficiência hepática. Na análise de farmacocinética populacional, não houve diferenças clinicamente importantes na depuração (*clearance*) de atezolizumabe observadas em pacientes com insuficiência hepática leve (bilirrubina ≤ LSN (limite superior da normalidade) e AST (aspartato aminotransferase) > LSN ou bilirrubina > 1,0 x a 1,5 x LSN e qualquer AST) ou insuficiência hepática moderada (bilirrubina > 1,5 a 3 x LSN e qualquer AST) em comparação a pacientes com função hepática normal (bilirrubina ≤ LSN e AST ≤ LSN). Não há dados disponíveis em pacientes com insuficiência hepática grave. A insuficiência hepática foi definida pelos critérios do *National Cancer Institute – Organ Dysfunction Working Group* (NCI-ODWG) para disfunção hepática (vide item “Posologia e Modo de Usar – Populações especiais”). No estudo para carcinoma hepatocelular somente foram incluídos pacientes que eram Child-Pugh A. O efeito da insuficiência hepática grave (bilirrubina > 3 x LSN e qualquer AST) na farmacocinética de atezolizumabe é desconhecido.

Dados de segurança pré-clínica

Carcinogenicidade

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

Mutagenicidade

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

Fertilidade

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

Teratogenicidade

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

4. CONTRAINDICAÇÕES

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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

Reações adversas imunomediadas

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

Reações adversas imunomediadas a atezolizumabe podem ocorrer mesmo após a última dose de atezolizumabe.

Em caso de suspeita de reações adversas imunomediadas, deve-se realizar uma avaliação completa para confirmar a etiologia ou excluir outras causas. Com base na gravidade da reação adversa, atezolizumabe deve ser descontinuado e corticosteroides devem ser administrados. Após a melhoria para Grau ≤ 1 , os corticosteroides devem ser reduzidos durante ao menos 30 dias até sua descontinuação. Com base em dados limitados de estudos clínicos em pacientes, cujas reações adversas imunomediadas não puderam ser controladas com o uso de corticosteroides sistêmicos, a administração de outros imunossupressores sistêmicos pode ser considerada.

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

Em paciente com doenças autoimunes (DAI) pré-existentes, os dados de estudos observacionais sugerem que o risco de reações adversas imunomediadas após terapia com inibidores de terapia alvo eram maiores que em pacientes sem DAI pré-existentes. Além disso, as crises de DAI subjacentes eram mais frequentes. Estas crises de DAI, foram, em sua maioria leves e facilmente controláveis clinicamente.

Pneumonite imunomediadas

Casos de pneumonite, incluindo casos fatais, foram observados em estudos clínicos com atezolizumabe (vide item “Reações Adversas”). Os pacientes devem ser monitorados em relação a sinais e sintomas de pneumonite e outras causas além de pneumonite imunomediada devem ser descartadas.

O tratamento com atezolizumabe deve ser suspenso para pneumonite Grau 2 e deve ser introduzida prednisona 1 – 2 mg/kg de peso corporal/dia ou equivalente. Se os sintomas melhorarem para $\leq$ Grau 1, reduza os corticosteroides gradualmente durante ao menos 30 dias. O tratamento com atezolizumabe pode ser reiniciado se o evento melhorar até $\leq$ Grau 1 dentro de 12 semanas e os corticosteroides tiverem sido reduzidos para $\leq$ 10 mg de prednisona ou equivalente por dia. O tratamento com atezolizumabe deve ser permanentemente descontinuado para pneumonite nos Graus 3 ou 4.

Hepatite imunomediada

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

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

Para os pacientes sem CHC, o tratamento com atezolizumabe deve ser suspenso se eventos de Grau 2 (ALT ou AST > 3 a $5 \times$ LSN ou bilirrubina no sangue $> 1,5$ a $3 \times$ LSN) persistirem por mais do que 5 a 7 dias e devem ser introduzidos 1 – 2 mg/kg de peso corporal/dia de prednisona ou equivalente. Se os eventos melhorarem para $\leq$ Grau 1, reduza gradualmente os corticosteroides durante ao menos 30 dias.

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

Para pacientes com CHC, o tratamento com atezolizumabe deve ser suspenso se ALT ou AST estiver dentro de níveis normais e aumentar para $>3x$ a $\leq 10x$ LSN, ou; ALT ou AST estiver entre >1 até $\leq 3x$ dos limites normais e aumentar para >5 a $\leq 10x$ LSN; ALT ou AST estiver entre $>3x$ a $\leq 5x$ dos limites normais e aumentar para >8 a $\leq 10x$ LSN, e persistirem por mais do que 5 a 7 dias, e devem ser introduzidos 1 a 2 mg/kg de peso corporal/dia de prednisona ou equivalente. Se os eventos melhorarem para $\leq$ Grau 1, reduza gradualmente os corticosteroides durante ao menos 30 dias.

O tratamento com atezolizumabe pode ser reiniciado se o evento melhorar para $\leq$ Grau 1 dentro de 12 semanas e os corticosteroides tiverem sido reduzidos para $\leq$ 10 mg de prednisona ou equivalente por dia. O tratamento com atezolizumabe deve ser permanentemente descontinuado se ALT ou ALT aumentar para $> 10 \times$ LSN ou bilirrubina total aumentar $> 3 \times$ LSN.

Colite imunomediada

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

O tratamento com atezolizumabe deve ser suspenso para diarreia de Graus 2 ou 3 (aumento de ≥ 4 evacuações/dia em relação ao basal) ou colite (sintomática). Para diarreia ou colite de Grau 2, se os sintomas persistirem > 5 dias ou recorrerem, inicie 1 – 2 mg/kg de peso corporal/dia de prednisona ou equivalente. Para diarreia ou colite Grau 3, inicie corticosteroides intravenosos (1 – 2 mg/kg de peso corporal/dia de metilprednisolona ou equivalente). Depois que os sintomas melhorarem, inicie 1 – 2 mg/kg de peso corporal/dia de prednisona ou equivalente. Se os sintomas melhorarem para $\leq$ Grau 1, reduza gradualmente os corticosteroides durante ao menos 30 dias. O tratamento com atezolizumabe pode ser reiniciado se o evento melhorar para $\leq$ Grau 1 dentro de 12 semanas e os corticosteroides tiverem sido reduzidos para $\leq$ 10 mg de prednisona ou equivalente por dia. O tratamento com atezolizumabe deve ser permanentemente descontinuado para diarreia ou colite Grau 4 (potencialmente fatal; intervenção urgente é indicada). Deve ser considerada a potencial complicação da perfuração gastrointestinal associada à colite.

Endocrinopatias imunomediada

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

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

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

Para insuficiência adrenal sintomática, atezolizumabe deve ser suspenso e o tratamento com corticosteroides intravenosos (1 – 2 mg/kg de peso corporal/dia de metilprednisolona ou equivalente) deve ser iniciado. Depois

que os sintomas melhorarem, siga com 1 – 2 mg/kg de peso corporal/dia de prednisona ou equivalente. Se os sintomas melhorarem para $\leq$ Grau 1, reduza gradualmente os corticosteroides durante ao menos 30 dias. O tratamento pode ser reiniciado se o evento melhorar para $\leq$ Grau 1 dentro de 12 semanas e os corticosteroides tiverem sido reduzidos para $\leq$ 10 mg de prednisona ou equivalente por dia e o paciente estiver estável com terapia de reposição (se necessário).

O tratamento com atezolizumabe deve ser suspenso em caso de hipofisite Grau 2 e Grau 3 e tratamento com corticosteroides intravenosos (1 – 2 mg/kg de peso corporal/dia de metilprednisolona ou equivalente) e a reposição hormonal devem ser iniciados, se necessário. Depois que os sintomas melhorarem, seguir com 1 – 2 mg/kg de peso corporal/dia de prednisona ou equivalente. Se os sintomas melhorarem para $\leq$ Grau 1, reduza gradualmente os corticosteroides durante ao menos 30 dias. O tratamento pode ser reiniciado se o evento melhorar para $\leq$ Grau 1 dentro de 12 semanas e os corticosteroides tiverem sido reduzidos para $\leq$ 10 mg de prednisona ou equivalente por dia e o paciente estiver estável com terapia de reposição (se necessário). O tratamento com atezolizumabe deve ser permanentemente descontinuado para hipofisite Grau 4.

O tratamento com insulina deve ser iniciado para diabetes *mellitus* tipo 1. Para hiperglicemia $\geq$ Grau 3 (glicose em jejum > 250 mg/dL ou 13,9 mmol/L), atezolizumabe deve ser suspenso. O tratamento com atezolizumabe pode ser reiniciado se o controle metabólico for atingido com terapia de reposição de insulina.

Meningoencefalite imunomediada

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

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

Neuropatias imunomediadas

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

Foi observada mielite em ensaios clínicos com atezolizumabe (vide item “Reações Adversas”). Os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados quanto a sinais e sintomas de mielite.

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

O tratamento com atezolizumabe deve ser suspenso para paresia facial de grau 1 ou 2, e o tratamento com corticosteroides sistêmicos (1 a 2 mg/kg de peso corporal/dia de prednisona ou equivalente) deve ser considerado. O tratamento pode ser retomado apenas se o evento for totalmente resolvido. O tratamento com atezolizumabe deve ser descontinuado permanentemente para paresia facial de Grau 3 ou Grau 4 ou qualquer outra neuropatia que não se resolva totalmente durante a suspensão do atezolizumabe.

O tratamento com atezolizumabe deve ser descontinuado permanentemente para mielite de grau 2, 3 ou 4.

Pancreatite imunomediada

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

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

Miocardite imunomediada

Casos de miocardite, incluindo um casos fatais (vide item “Reações Adversas”), têm sido observados com atezolizumabe. Pacientes devem ser monitorados para sinais e sintomas de miocardite. A miocardite também pode ser uma manifestação clínica de miosite e deve ser tratada adequadamente.

Pacientes com sintomas cardíacos ou cardiopulmonares devem ser avaliados quanto a miocardite para garantir o início de medidas apropriadas em um estágio inicial. Se houver suspeita de miocardite, o tratamento com atezolizumabe deve ser suspenso, corticosteroides sistêmicos na dose de 1 a 2 mg/kg de peso corporal/dia de prednisona ou equivalente devem ser iniciados e consulta cardiológica com investigação diagnóstica de acordo com as diretrizes clínicas atuais deve ser iniciada. Uma vez estabelecido o diagnóstico de miocardite, o tratamento com atezolizumabe deve ser descontinuado permanentemente em casos de miocardite de Grau ≥ 2 .

Nefrite imunomediada

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

O tratamento com atezolizumabe deve ser descontinuado em caso de nefrite Grau 2, e o tratamento com corticosteroides sistêmicos em uma dose de 1 a 2 mg/kg de peso corporal/dia de prednisona ou equivalente deve ser iniciado. O tratamento com atezolizumabe deve ser reiniciado se o evento melhorar para $\leq$ Grau 1 dentro de 12 semanas, e os corticosteroides tenham sido reduzidos para ≤ 10 mg de prednisona ou equivalente por dia. O tratamento com atezolizumabe deve ser permanentemente descontinuado para nefrite Graus 3 ou 4.

Miosite imunomediada

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

Se o paciente desenvolver sinais e sintomas de miosite, um monitoramento rigoroso deve ser implementado e o paciente deve ser encaminhado a um especialista para avaliação e tratamento imediato. O tratamento com atezolizumabe deve ser descontinuado em caso de miosite Graus 2 ou 3 e o tratamento com corticosteroide (1-2 mg/kg de peso corporal/dia de prednisona ou equivalente) deve ser iniciado. Se os sintomas melhorarem para Grau ≤ 1 reduza gradativamente os corticosteroides como clinicamente indicado. O tratamento com **Tecentriq®** deve ser reiniciado se os eventos melhorarem para Grau ≤ 1 dentro de 12 semanas e os corticosteroides tenham sido reduzidos para ≤ 10 mg de prednisona oral ou equivalente por dia. O tratamento com **Tecentriq®** deve ser permanentemente descontinuado em caso de miosite Grau 4 ou Grau 3 recorrente, ou quando não for possível reduzir a dose de corticosteroide para o equivalente a ≤ 10 mg de prednisona por dia dentro de 12 semanas após o início.

Reações adversas cutâneas graves imunomediada

As reações adversas cutâneas graves (SCARs) imunomediadas, incluindo casos de Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e Necrólise Epidérmica Tóxica (NET), foram reportadas em pacientes que receberam **Tecentriq®**. Pacientes devem ser monitorados para suspeita de reações cutâneas graves e outras causas devem

ser excluídas. Em caso de suspeita de SCARs, pacientes devem ser encaminhados a um(a) dermatologista para diagnóstico e tratamento adicionais.

Com base na gravidade da reação adversa, **Tecentriq**[®] deve ser suspenso para reações cutâneas Grau 3 e deve ser iniciado tratamento com corticosteroides sistêmicos a 1 – 2 mg/kg de peso corporal/dia de prednisona ou equivalente. O tratamento com **Tecentriq**[®] pode ser retomado se o evento melhorar para ≤ Grau 1 dentro de 12 semanas e os corticosteroides tenham sido reduzidos para ≤ 10 mg de prednisona oral ou equivalente por dia. O tratamento com **Tecentriq**[®] deve ser permanentemente descontinuado em caso de reação cutânea Grau 4 e corticosteroides devem ser administrados.

Tecentriq[®] deve ser suspenso para pacientes com suspeita de SSJ e NET. Para SSJ e NET confirmados, o tratamento com **Tecentriq**[®] deve ser permanentemente descontinuado.

Deve-se ter cuidado ao considerar o uso de **Tecentriq**[®] em um paciente que, em tratamento anterior com outros agentes antineoplásicos imunoestimulantes, já teve uma reação adversa cutânea grave ou com risco à vida.

Distúrbios pericárdicos imunomediados

Distúrbios pericárdicos, incluindo pericardite, derrame pericárdico e tamponamento cardíaco, alguns levando a desfechos fatais, foram observados com atezolizumabe (vide item “Reações Adversas”). Os pacientes devem ser monitorados quanto a sinais e sintomas clínicos de distúrbios pericárdicos.

Para suspeita de pericardite de Grau 1, o tratamento com atezolizumabe deve ser suspenso e deve ser iniciada consulta cardiológica imediata com avaliação diagnóstica de acordo com as diretrizes clínicas atuais. Para suspeita de distúrbios pericárdicos de Grau ≥ 2, o tratamento com atezolizumabe deve ser suspenso, o tratamento imediato com corticosteroides sistêmicos na dose de 1 a 2 mg/kg de peso corporal/dia de prednisona ou equivalente deve ser iniciado e consulta imediata de cardiologia com investigação diagnóstica de acordo com orientações clínicas devem ser iniciadas. Uma vez estabelecido o diagnóstico de um evento de distúrbio pericárdico, o tratamento com atezolizumabe deve ser descontinuado permanentemente para distúrbios pericárdicos de Grau ≥ 2 (vide item “Posologia e Modo de Usar”).

Linfocitose hemofagocítica

Foi notificada linfocitose hemofagocítica (LHH), incluindo casos fatais, em pacientes tratados com atezolizumabe (veja item “Reações Adversas”). A LHH deve ser considerada quando a apresentação da síndrome de liberação de citocinas é atípica ou prolongada. Os pacientes devem ser monitorados quanto a sinais e sintomas clínicos de LHH. No caso de suspeita de LHH, o atezolizumabe deve ser permanentemente interrompido e os pacientes devem ser encaminhados para um especialista para diagnóstico e tratamento adicionais.

Reações relacionadas à infusão

Reações relacionadas à infusão têm sido observadas com atezolizumabe, incluindo anafilaxia (vide item “Reações Adversas”).

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

Outras reações adversas imunomediadas

Dado o mecanismo de ação do atezolizumabe, podem ocorrer outras reações adversas potenciais imunomediadas, incluindo cistite não infecciosa.

Avalie todas as suspeitas de reações adversas imunomediada para excluir outras causas. Os pacientes devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas de reações adversas imunomediada e, com base na gravidade da reação, devem ser tratados com modificações do tratamento e corticosteroides conforme clinicamente indicado

Precauções específicas da doença

Uso de atezolizumabe em combinação com bevacizumabe, paclitaxel e carboplatina em CPNPC não escamoso

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

Uso de atezolizumabe em combinação com nab-paclitaxel em (CMTN) metastático

A neutropenia e neuropatias periféricas que ocorrem durante o tratamento com atezolizumabe e nab-paclitaxel podem ser reversíveis com interrupções do nab-paclitaxel. Os médicos prescritores devem consultar a bula do nab-paclitaxel para precauções e advertências específicas desse medicamento.

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

As características de base e prognóstico da população do estudo IMvigor210 Coorte 1 foram, de forma geral, comparáveis a pacientes na clínica que seriam considerados inelegíveis à cisplatina, mas elegíveis à quimioterapia combinada à base de carboplatina. Não há dados suficientes sobre o subgrupo de pacientes que não seriam elegíveis a nenhuma quimioterapia, portanto, atezolizumabe deve ser administrado com cautela nesses pacientes, após uma cuidadosa avaliação individual de riscos e benefícios.

Uso de atezolizumabe em combinação com bevacizumabe, paclitaxel e carboplatina

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

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

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

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

Uso de atezolizumabe em combinação com bevacizumabe em pacientes com carcinoma hepatocelular

Os dados em pacientes com CHC com Child-Pugh B tratados com atezolizumabe em combinação com bevacizumabe são muito limitados e atualmente não há dados disponíveis em pacientes com Child-Pugh C.

Pacientes tratados com bevacizumabe apresentam risco aumentado de hemorragia, e casos graves de sangramento gastrointestinal, incluindo eventos fatais, foram relatados em pacientes com carcinoma hepatocelular (CHC) tratados com **Tecentriq®** em combinação com bevacizumabe.

Em pacientes com CHC, a avaliação e o tratamento subsequente de varizes esofágicas devem ser realizados de acordo com a prática clínica antes de iniciar o tratamento com a combinação de **Tecentriq®** e bevacizumabe. O bevacizumabe deve ser descontinuado definitivamente em pacientes que apresentam sangramento de Grau 3 ou 4 com a combinação. Consulte a bula de bevacizumabe para maiores informações.

Diabetes mellitus pode ocorrer durante o tratamento com **Tecentriq®** em combinação com bevacizumabe. Médicos devem monitorar os níveis de glicose no sangue antes e periodicamente durante o tratamento com **Tecentriq®** em combinação com bevacizumabe, conforme indicado clinicamente.

Uso de atezolizumabe como monoterapia para tratamento de primeira linha em CPNPC metastático

Os médicos devem considerar o início tardio do efeito de atezolizumabe antes de iniciar o tratamento de primeira linha em monoterapia em pacientes com CPNPC. Um maior número de mortes em 2,5 meses após a randomização seguido por um benefício de sobrevida em longo prazo foi observado com atezolizumabe em comparação com quimioterapia. Nenhum fator(es) específico(s) associado(s) às mortes prematuras pode ser identificado.

Pacientes excluídos dos estudos clínicos

Os pacientes com as seguintes condições foram excluídos dos estudos clínicos: história de doença autoimune, história de pneumonite, metástase cerebral ativa, ECOG PS ≥ 2 (exceto para pacientes inelegíveis a terapia a base de platina com CPNPC localmente avançado), HIV, infecção por hepatite B ou hepatite C (para pacientes não CHC), doença cardiovascular significativa, pacientes com resultados hematológicos inadequados e com função de órgão-alvo inadequada. Pacientes que receberam vacina viva atenuada dentro de 28 dias antes da inclusão no estudo, agentes imunoestimulantes sistêmicos dentro de 4 semanas ou medicamentos imunossupressores sistêmicos dentro de 2 semanas antes da inclusão no estudo, antibióticos terapêuticos orais ou intravenosos dentro de 2 semanas antes do início do tratamento do estudo foram excluídos dos estudos clínicos.

Gravidez

Categoria de risco na gravidez: C.

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

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

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

Mulheres com possibilidade de engravidar

Mulheres com possibilidade de engravidar devem utilizar contracepção altamente eficaz durante o tratamento e por, pelo menos, 5 meses depois da última dose de atezolizumabe.

Lactação

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.

O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

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

Fertilidade

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

Uso em populações especiais

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

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

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas

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

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Frasco-ampola

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

NÃO CONGELAR. NÃO AGITAR.

Prazo de validade

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

Solução diluída

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

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

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

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

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

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

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

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

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Tecentriq® não contém nenhum conservante antimicrobiano e deve ser preparado por um profissional da saúde, utilizando técnica asséptica. Utilize agulha e seringa estéreis para o preparo de **Tecentriq®**. Não é recomendável o uso de dispositivos de transferência de sistema fechado (*Closed System Transfer Devices* - CSTD) para a preparação de **Tecentriq®**, uma vez que não há evidências sobre a compatibilidade desses dispositivos com o produto.

Não agitar.

Instruções para diluição

Para a dose recomendada de 840 mg: retire 14 mL de líquido concentrado de **Tecentriq®** do frasco-ampola e dilua para uma bolsa de infusão (material da bolsa: cloreto de polivinila (PVC), polietileno (PE), polipropileno (PP) ou poliolefina (PO)), contendo solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%).

Para a dose recomendada de 1.200 mg: retire 20 mL do frasco-ampola de líquido concentrado de **Tecentriq®** e dilua para uma bolsa de infusão (material da bolsa: cloreto de polivinila (PVC), polietileno (PE), polipropileno (PP) ou poliolefina (PO)), contendo solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%).

Para a dose recomendada de 1680 mg: retire 28 mL de líquido concentrado de **Tecentriq®** de dois frascos-ampola de **Tecentriq®** 840 mg e dilua para uma bolsa de infusão (material da bolsa: cloreto de polivinila (PVC), polietileno (PE), polipropileno (PP) ou poliolefina (PO)), contendo solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%).

Após a diluição, a concentração final da solução diluída deve ser entre 3,2 mg/mL e 16,8 mg/mL.

Inverta gentilmente a bolsa para misturar a solução a fim de evitar a formação de espuma. Uma vez preparada a infusão, ela deve ser administrada imediatamente (vide item “Cuidados de Armazenamento do Medicamento”).

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

Incompatibilidades

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

Na ausência de estudos de compatibilidade, esse medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados no item “Instruções para diluição”.

Não co-administre outros medicamentos pela mesma linha de infusão.

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

Método de administração

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

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

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

Teste de PDL-1 para pacientes com CU, CMTN e CPNPC

Tecentriq® em monoterapia

A seleção de pacientes com carcinoma urotelial em primeira linha, câncer de pulmão de não pequenas células em estágio inicial e câncer de pulmão de não pequenas células metastático em primeira linha, para tratamento com **Tecentriq®**, deve ser baseada na expressão de PD-L1, confirmada por um teste validado, vide item “Resultados de Eficácia”.

Tecentriq® em terapia combinada

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

Posologia

A dose recomendada de **Tecentriq®** é 840 mg administrada por via intravenosa a cada duas semanas, ou 1.200 mg administrada por via intravenosa a cada três semanas ou 1.680 mg administrada por via intravenosa a cada quatro semanas, conforme apresentado na Tabela 19.

Quando **Tecentriq®** for administrado em terapia combinada, consulte as informações completas de prescrição para os produtos utilizados em combinação (consulte também item “Resultados de Eficácia”).

Tabela 19: Dose recomendada para Tecentriq® por administração intravenosa

Indicação	Dose recomendada e cronograma	Duração do tratamento
Tecentriq® em monoterapia		
1L Carcinoma urotelial (CU)	• 840 mg a cada 2 semanas ou • 1.200 mg a cada 3 semanas ou • 1.680 mg a cada 4 semanas	Até progressão da doença ou toxicidade não manejável.
1L Câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC)		
1L CPNPC inelegível para quimioterapia a base de platina		
2L CU	• 840 mg a cada 2 semanas ou • 1.200 mg a cada 3 semanas ou • 1.680 mg a cada 4 semanas	Até perda do benefício clínico ou toxicidade não manejável.
2L CPNPC		

Câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) de estágio inicial	• 840 mg a cada 2 semanas ou • 1.200 mg a cada 3 semanas ou • 1.680 mg a cada 4 semanas	Recomenda-se que os pacientes sejam tratados por um ano, a menos que haja recorrência da doença ou toxicidade inaceitável.
Tecentriq® em terapia combinada		
1L CPNPC não escamoso com bevacizumabe, paclitaxel, e carboplatina	Fases de indução e manutenção: • 840 mg a cada 2 semanas ou • 1.200 mg a cada 3 semanas ou • 1.680 mg a cada 4 semanas O Tecentriq® deve ser administrado primeiro quando administrado no mesmo dia. Fase de indução para combinação (quatro ou seis ciclos): Bevacizumabe, paclitaxel e carboplatina são administrados a cada três semanas. Fase de manutenção (sem quimioterapia): Bevacizumabe a cada 3 semanas.	Até a progressão da doença ou toxicidade não manejável. Respostas atípicas (ou seja, uma progressão inicial da doença seguida de redução do tumor) foram observadas com a continuação do tratamento com Tecentriq® após a progressão da doença. O tratamento além da progressão da doença pode ser considerado, a critério do médico.
1L CPNPC não escamoso com nab-paclitaxel e carboplatina	Fases de indução e manutenção: • 840 mg a cada 2 semanas ou • 1.200 mg a cada 3 semanas ou • 1.680 mg a cada 4 semanas O Tecentriq® deve ser administrado primeiro quando administrado no mesmo dia. Fase de indução para combinação (quatro ou seis ciclos): O nab-paclitaxel e carboplatina são administrados no dia 1. Adicionalmente, o nab-paclitaxel é administrado nos dias 8 e 15 de cada ciclo.	Até a progressão da doença ou toxicidade não manejável. Respostas atípicas (ou seja, uma progressão inicial da doença seguida de redução do tumor) foram observadas com a continuação do tratamento com Tecentriq® após a progressão da doença. O tratamento além da progressão da doença pode ser considerado, a critério do médico.
1L câncer de pulmão de células pequenas em estágio extenso (CPPC-EE) com carboplatina e etoposídeo.	Fases de indução e de manutenção: • 840 mg a cada 2 semanas ou • 1.200 mg a cada 3 semanas ou • 1.680 mg a cada 4 semanas O Tecentriq® deve ser administrado primeiro quando administrado no mesmo dia. Fase de indução para combinação (quatro ou seis ciclos): A Carboplatina e, depois, o Etoposídeo são administradas no dia 1. O etoposídeo também é administrada nos dias 2 e 3 de cada ciclo.	Até a progressão da doença ou toxicidade não manejável. Respostas atípicas (ou seja, uma progressão inicial da doença seguida de redução do tumor) foram observadas com a continuação do tratamento com Tecentriq® após a progressão da doença. O tratamento além da progressão da doença pode ser considerado, a critério do médico.

IL câncer da mama triplo- negativo (CMTN) localmente avançado irressecável ou metastático com nab-paclitaxel	• 840 mg a cada 2 semanas ou • 1.200 mg a cada 3 semanas ou • 1.680 mg a cada 4 semanas O Tecentriq[®] deve ser administrado antes do nab-paclitaxel quando administrado no mesmo dia. O nab-paclitaxel deve ser administrado a 100 mg/m² nos dias 1, 8 e 15 de cada ciclo de 28 dias.	Até progressão da doença ou toxicidade não manejável.
Carcinoma hepatocelular (CHC) avançado ou não ressecável com bevacizumabe	• 840 mg a cada 2 semanas ou • 1.200 mg a cada 3 semanas ou • 1.680 mg a cada 4 semanas O Tecentriq[®] deve ser administrado antes do bevacizumabe quando administrado no mesmo dia. O Bevacizumabe é administrado na dose de 15 mg/kg de peso corporal (PC) a cada 3 semanas	Até perda do benefício clínico ou toxicidade não manejável

Doses atrasadas ou perdidas

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

Modificações de dose durante o tratamento

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

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

Tabela 20 – Orientação sobre modificação de dose para Tecentriq[®]

Reação adversa imunomediada	Gravidade	Modificação do tratamento
Pneumonite	Grau 2	Suspenda Tecentriq[®]. O tratamento pode ser reiniciado quando o evento melhorar para Grau 0 ou Grau 1 dentro de 12 semanas, e quando os corticosteroides forem reduzidos para ≤ 10 mg prednisona ou equivalente por dia.
	Grau 3 ou 4	Descontinue permanentemente Tecentriq[®].
Hepatite em pacientes sem CHC	Grau 2: ALT ou AST > 3 a 5 x limite superior da normalidade [LSN] ou bilirrubina sanguínea > 1,5 a 3 x LSN	Suspenda Tecentriq[®]. O tratamento pode ser reiniciado quando o evento melhorar para Grau 0 ou Grau 1 dentro de 12 semanas, e quando os corticosteroides forem reduzidos para ≤ 10 mg prednisona ou equivalente por dia.

Reação adversa imunomediada	Gravidade	Modificação do tratamento
	Grau 3 ou 4: ALT ou AST > 5 x LSN <i>ou</i> bilirrubina sanguínea > 3 x LSN	Descontinue permanentemente Tecentriq® .
Hepatite em pacientes com CHC	ALT /AST aumentar para > 3 a ≤ 10 x LSN <i>ou</i> ALT /AST aumentar de > 1 a ≤ 3 x LSN para > 5 a ≤ 10 x LSN <i>ou</i> ALT /AST aumentar de > 3 a ≤ 5 x LSN para > 8 a ≤ 10 x LSN	Suspenda Tecentriq® . O tratamento pode ser reiniciado quando o evento melhorar para Grau 0 ou Grau 1 dentro de 12 semanas, e quando os corticosteroides forem reduzidos para ≤ 10 mg prednisona ou equivalente por dia.
	ALT /AST aumentar para > 10 x LSN <i>ou</i> bilirrubina total aumentar para > 3 x LSN	Descontinue permanentemente Tecentriq® .
Colite	Diarreia Grau 2 ou 3 (aumento de ≥ 4 evacuações/dia em relação ao valor basal) <i>ou</i> colite sintomática	Suspenda Tecentriq® . O tratamento pode ser reiniciado quando o evento melhorar para Grau 0 ou Grau 1 dentro de 12 semanas, e quando os corticosteroides forem reduzidos para ≤ 10 mg prednisona ou equivalente por dia.
	Diarreia Grau 4 ou colite (potencialmente fatal; indicada intervenção urgente)	Descontinue permanentemente Tecentriq® .
Hipotireoidismo ou hipertireoidismo	Sintomático	Suspenda Tecentriq® . <u>Hipotireoidismo:</u> O tratamento pode ser reiniciado quando os sintomas estiverem controlados através de terapia de reposição hormonal da tireoide e os níveis de TSH estiverem diminuindo. <u>Hipertireoidismo:</u> O tratamento pode ser reiniciado quando os sintomas estiverem controlados através de medicamento antitireoidiano e a função tireoidiana estiver melhorando.

Reação adversa imunomediada	Gravidade	Modificação do tratamento
Insuficiência adrenal	Sintomática	Suspenda Tecentriq® . O tratamento pode ser reiniciado quando os sintomas melhorarem para Grau 0 ou Grau 1 dentro de 12 semanas, e os corticosteroides tenham sido reduzidos para ≤ 10 mg prednisona ou equivalente por dia e o paciente estiver estável na terapia de reposição.
Hipofisite	Grau 2 ou 3	Suspenda Tecentriq® . O tratamento pode ser reiniciado quando os sintomas melhorarem para Grau 0 ou Grau 1 dentro de 12 semanas, e os corticosteroides tenham sido reduzidos para ≤ 10 mg prednisona ou equivalente por dia e o paciente estiver estável na terapia de reposição.
	Grau 4	Descontinue permanentemente Tecentriq® .
Diabetes mellitus tipo 1	Hiperglicemia Grau 3 ou 4 (glicose em jejum > 250 mg/dL ou 13,9 mmol/L)	Suspenda Tecentriq® . O tratamento pode ser reiniciado quando o controle metabólico for obtido com a terapia de reposição de insulina.
Erupção cutânea / Reações adversas cutâneas graves	Grau 3 ou Suspeita de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) ou necrólise epidérmica tóxica (NET) ¹	Suspenda Tecentriq® . O tratamento pode ser reiniciado quando os sintomas melhorarem para Grau 0 ou Grau 1 dentro de 12 semanas e os corticosteroides tenham sido reduzidos para ≤ 10 mg de prednisona ou equivalente por dia.
	Grau 4 ou Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) ou necrólise epidérmica tóxica (NET) confirmadas ¹	Descontinue permanentemente Tecentriq® .
Síndrome miastênica / miastenia gravis, Síndrome de Guillain-Barré, Meningoencefalite e paresia facial	Paresia facial Graus 1 e 2	Suspenda o Tecentriq® . O tratamento pode ser retomado se o evento for totalmente resolvido. Se o evento não for totalmente resolvido durante a suspensão do Tecentriq® , interrompa permanentemente o Tecentriq® .
	Todos os graus Síndrome miastênica/miastenia gravis, síndrome de Guillain Barré e	Descontinue permanentemente Tecentriq® .

Reação adversa imunomediada	Gravidade	Modificação do tratamento
	meningoencefalite ou paresia facial grau 3 ou 4	
Mielite	Graus 2, 3 ou 4	Descontinue permanentemente Tecentriq® .
Pancreatite	Aumento nos níveis de lipase ou amilase séricos Grau 3 ou 4 (> 2 x LSN) Ou pancreatite Grau 2 ou 3	Suspenda Tecentriq® . O tratamento pode ser reiniciado quando os níveis de lipase e amilase séricos melhorarem para Grau 0 ou Grau 1 dentro de 12 semanas ou os sintomas de pancreatite estiverem resolvidos e os corticosteroides tenham sido reduzidos para ≤ 10 mg de prednisona ou equivalente por dia.
	Grau 4 ou qualquer grau de pancreatite recorrente	Descontinue permanentemente Tecentriq® .
Miocardite	Grau ≥ 2	Descontinue permanentemente Tecentriq® .
Nefrite	Grau 2 (nível de creatinina > 1,5 a 3,0 x do valor basal ou > 1,5 a 3,0 x LSN)	Suspenda Tecentriq® . O tratamento pode ser reiniciado quando o evento melhorar para Grau 0 ou Grau 1 dentro de 12 semanas e os corticosteroides tenham sido reduzidos para ≤ 10 mg de prednisona ou equivalente por dia.
	Graus 3 e 4 (nível de creatinina > 3,0 x do valor basal ou > 3,0 x LSN)	Descontinue permanentemente Tecentriq® .
Miosite	Graus 2 ou 3	Suspenda Tecentriq® .
	Grau 4 ou miosite Grau 3 recorrente	Descontinue permanentemente Tecentriq® .
Distúrbios pericárdicos	Pericardite Grau 1	Suspenda Tecentriq® ²
	Grau ≥ 2	Descontinue permanentemente Tecentriq® .
Linfocitose hemofagocítica	Suspeita de linfocitose hemofagocítica ¹	Descontinue permanentemente Tecentriq® .
Outras reações adversas imunomediadas	Grau 2 ou Grau 3	Suspenda Tecentriq® até que as reações adversas voltem a Grau 0-1 dentro de 12 semanas e os corticosteroides tenham sido reduzidos para ≤ 10 mg de prednisona ou equivalente por dia.
	Grau 4 ou Grau 3 recorrente	Descontinue permanentemente Tecentriq® (exceto endocrinopatias controladas com reposição hormonal).
Outras reações adversas	Gravidade	Modificação do Tratamento

Reação adversa imunomediada	Gravidade	Modificação do tratamento
Reações relacionadas à infusão	Grau 1 ou 2	Reduza a taxa de infusão ou interrompa. O tratamento pode ser reiniciado quando o evento for resolvido.
	Grau 3 ou 4	Descontinue permanentemente Tecentriq® .

ALT = alanina aminotransferase; AST = aspartato aminotransferase; LSN = limite superior ao normal.

Nota: Graus de toxicidade devem estar conforme a versão atual do *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*(NCI-CTCAE).

¹ Independente da gravidade

² Realizar uma avaliação cardíaca detalhada para determinar a etiologia e tratar adequadamente

Populações especiais

População pediátrica

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

Idosos

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

Pacientes asiáticos

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

Insuficiência renal

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

Insuficiência hepática

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

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

A segurança de atezolizumabe em monoterapia está baseada em dados agrupados de 5.039 pacientes com diversos tipos de tumores. As reações adversas mais comuns ($> 10\%$) foram fadiga (29,3%), diminuição do apetite (20,1%), erupção cutânea (19,7%), náusea (18,8%), diarreia (18,1%), pirexia (17,9%), tosse (18,2%), artralgia (16,2%), dispneia (16,6%), prurido (13,3%), astenia (13%), dor nas costas (12,2%), vômitos (11,7%), infecção do trato urinário (11%) e cefaleia (10,2%).

A segurança do atezolizumabe administrado em combinação com outros medicamentos foi avaliada em 4.535 pacientes em vários tipos de tumores. As reações adversas mais frequentes ($\geq 20\%$) foram anemia (36,8%), neutropenia (36,6%), náuseas (35,5%), fadiga (33,1%), alopecia (28,1%), erupção cutânea (27,8%), diarreia (27,6%), trombocitopenia (27,1%), constipação (25,8%), diminuição do apetite (24,7%) e neuropatia periférica (24,4%).

Uso de atezolizumabe no cenário adjuvante de CPNPC

O perfil de segurança do atezolizumabe em contexto adjuvante na população de pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas (CPNPC) (IMpower010) foi, de modo geral, consistente com o perfil de segurança geral da monoterapia combinada no contexto avançado. No entanto, a incidência de reações adversas imunomediadas com atezolizumabe no IMpower010 foi de 51,7%, em comparação com 38,4% na população em monoterapia combinada com doença avançada. Não foram identificadas novas reações adversas imunomediadas no contexto adjuvante.

Uso de atezolizumabe em combinação com bevacizumabe, paclitaxel e carboplatina

No estudo de primeira linha de CPNPC (IMpower150), foi observada uma frequência geral mais elevada de eventos adversos no regime de quatro medicamentos de atezolizumabe, bevacizumabe, paclitaxel e carboplatina em comparação com atezolizumabe, paclitaxel e carboplatina, incluindo Grau 3 e 4 eventos (63,6% em comparação com 57,5%), Grau 5 eventos (6,1% comparado a 2,5%), eventos adversos de interesse especial para atezolizumabe (52,4% comparado a 48,0%), bem como eventos adversos que levaram à descontinuação de qualquer tratamento do estudo (33,8% comparado a 13,3%). Náuseas, diarreia, estomatite, fadiga, pirexia, inflamação da mucosa, diminuição do apetite, perda de peso, hipertensão e proteinúria foram relatados com maior frequência (≥ diferença de 5%) em pacientes recebendo atezolizumabe em combinação com bevacizumabe, paclitaxel e carboplatina. Outros eventos adversos clinicamente significativos observados com maior frequência no braço atezolizumabe, bevacizumabe, paclitaxel e carboplatina foram epistaxe, hemoptise e acidente vascular cerebral, incluindo eventos fatais. Mais detalhes sobre reações adversas graves são apresentados no item “Advertências e Precauções”.

Lista tabulada de reações adversas

As reações adversas ao fármaco (RAMs) estão listadas de acordo com a classificação do MedDRA e em categorias de frequências na Tabela 21 para **Tecentriq®** administrado na forma de monoterapia ou em combinação. As reações adversas conhecidas por ocorrerem com atezolizumabe ou quimioterapias, quando administradas em monoterapia, podem ocorrer durante o tratamento com estes produtos em combinação, mesmo se essas reações não tiverem sido reportadas nos estudos clínicos com a terapia combinada. As seguintes categorias de frequência foram utilizadas: muito comum (≥ 1/10), comum (≥ 1/100 a < 1/10), incomum (≥ 1/1.000 a < 1/100), raro (≥ 1/10.000 a < 1/1.000), muito raro (< 1/10.000), não conhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada agrupamento de frequência, as reações adversas são apresentadas na ordem de redução de seriedade.

Tabela 21 – Resumo das reações adversas que ocorreram em pacientes tratados com atezolizumabe

Atezolizumabe em monoterapia		Atezolizumabe em terapia de combinação
Infecções e infestações		
Muito comum	infecções do trato urinário ^a	Infecção pulmonar ^b
Comum		seps ^{aj}
Distúrbios dos sistemas sanguíneo e linfático		
Muito comum		anemia, trombocitopenia ^d , neutropenia ^e , leucopenia ^f
Comum	trombocitopenia ^d	linfopenia ^g
Raro	linfocitose hemofagocítica	linfocitose hemofagocítica
Distúrbios do sistema imune		
Comum	reação relacionada à infusão ^h	reação relacionada à infusão ^h
Distúrbios endócrinos		
Muito comum		hipotireoidismo ⁱ
Comum	hipotireoidismo ⁱ , hipertireoidismo ^j	hipertireoidismo ^j
Incomum	<i>diabetes mellitus</i> ^k , insuficiência adrenal ^l , hipofisite ^m	hipofisite ^m
Distúrbios nutricionais e do metabolismo		
Muito comum	apetite reduzido	apetite reduzido
Comum	hipocalemia ^{ae} , hiponatremia ^{af} , hiperglicemia	hipocalemia ^{ae} , hiponatremia ^{af} , hipomagnesemia ⁿ
Distúrbios do sistema nervoso		
Muito comum	cefaleia	neuropatia periférica ^o , cefaleia
Comum	neuropatia periférica ^o	síncope e tontura
Incomum	síndrome de Guillain-Barré ^p , meningoencefalite ^q	
Raro	síndrome miastênica ^r , paresia facial, mielite	Paresia facial
Distúrbios oculares		
Raro	uveíte	
Distúrbios cardíacos		
Comum	distúrbios pericárdicos ^{ao}	
Incomum		distúrbios pericárdicos ^{ao}
Raro	miocardite ^s	
Distúrbios vasculares		
Muito comum		hipertensão ^{ai}

Comum	hipotensão	
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais		
Muito comum	dispneia, tosse	dispneia, tosse, nasofaringite ^{am}
Comum	pneumonite ^t , hipóxia ^{ag} , nasofaringite ^{am}	disfonia
Distúrbios gastrintestinais		
Muito comum	náusea, vômito, diarreia ^u	náusea, vômito, diarreia ^u , constipação
Comum	colite ^v , dor abdominal, disfagia, dor orofaríngea ^w , boca seca	estomatite, disgeusia, colite ^v
Incomum	pancreatite ^x	
Rara	doença celíaca	doença celíaca
Distúrbios hepatobiliares		
Comum	aumento de AST, aumento de ALT, hepatite ^y	aumento de AST, aumento de ALT
Distúrbios na pele e tecido subcutâneo		
Muito comum	erupção cutânea ^z , prurido	erupção cutânea ^z , prurido, alopecia ^{ah}
Comum	pele seca ^{ap}	
Incomum	reações adversas cutâneas graves ^{ak} , psoríase ^{an} , distúrbios do líquen ^{aq}	reações adversas cutâneas graves ^{ak} , psoríase ^{an}
Rara	penfigoide	Penfigoide, distúrbios do líquen ^{aq}
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conectivo		
Muito comum	artralgia, dor nas costas	artralgia, dor musculoesquelética ^{aa} , dor nas costas
Comum	dor musculoesquelética ^{aa}	
Incomum	miosite ^{ab}	
Distúrbios renais e urinários		
Comum	aumento de creatinina no sangue ^c	proteinúria ^{ac} , aumento de creatinina no sangue ^c
Incomum	nefrite ^{ad}	
Não conhecida	cistite não infecciosa ^{al}	
Distúrbios gerais e do local da administração		
Muito comum	pirexia, fadiga, astenia	pirexia, fadiga, astenia, edema periférico
Comum	doença com sintomas gripais, calafrios	
Investigações		
Comum		aumento de fosfatase alcalina no sangue

Incomum	aumento da creatinofosfoquinase no sangue	
---------	---	--

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

^b Inclui relatos de pneumonia, bronquite, infecção do trato respiratório inferior, exacerbação infecciosa da DPOC, derrame pleural infeccioso, traqueobronquite, pneumonia atípica, abscesso de pulmão, exacerbação infecciosa de doença obstrutiva crônica das vias aéreas, pneumonia de síndrome paraneoplásica, piopneumotórax, infecção pleural, pneumonia pós-procedimento.

^c Inclui relatos de aumento de creatinina no sangue, hipercreatinemia.

^d Inclui relatos de trombocitopenia imune, trombocitopenia e redução da contagem de plaquetas.

^e Inclui relatos de neutropenia, diminuição da contagem de neutrófilos, neutropenia febril, sepse neutropênica, granulocitopenia.

^f Inclui relatos de diminuição na contagem de glóbulos brancos, leucopenia.

^g Inclui relatos de linfopenia, redução na contagem de linfócito.

^h Inclui relatos de reação relacionada à infusão, síndrome de liberação de citocinas, hipersensibilidade, anafilaxia.

ⁱ Inclui relatos de anticorpo anti-tireoide positivo, hipotireoidismo autoimune, tireoidite autoimune, hormônio tireoestimulante anormal, hormônio tireoestimulante diminuído no sangue, hormônio tireoestimulante aumentado no sangue, síndrome do doente eutireoideo, bócio, hipotireoidismo, hipotireoidismo imunomediado, mixedema, coma mixedematoso, hipotireoidismo primário, distúrbio da tireoide, diminuição dos hormônios da tireoide, teste de função tireoidiana anormal, tireoidite, tireoidite aguda, tiroxina diminuída, diminuição da tiroxina livre, aumento de tiroxina livre, aumento de tiroxina, diminuição de tri-iodotironina, tri-iodotironina livre anormal, tri-iodotironina livre diminuída, aumento de tri-iodotironina livre, tireoidite silenciosa, e tireoidite crônica.

^j Inclui relatos de hipertireoidismo, Doença de Basedow, oftalmopatia endócrina e exoftalmia.

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

^l Inclui relatos de insuficiência adrenal, diminuição da corticotropina no sangue, deficiência de glicocorticoide, insuficiência adrenal primária, insuficiência adrenocortical secundária.

^m Inclui relatos de hipofisite, hipopituitarismo, insuficiência adrenocortical secundária e desordem de regulação de temperatura

ⁿ Inclui relatos de hipomagnesemia, redução de magnésio no sangue.

^o Inclui relatos de neuropatia periférica, neuropatia autoimune, neuropatia sensorial periférica, polineuropatia, herpes zoster, neuropatia periférica motora, amiotrofia neurálgica, neuropatia sensorio-motora periférica, neuropatia tóxica, neuropatia axonal, plexopatia lombossacral, artropatia neuropática, e infecção do nervo periférico, neurite, neuropatia imunomediada.

^p Inclui relatos de síndrome de Guillain-Barré e polineuropatia desmielinizante.

^q Inclui relatos de encefalite, encefalite autoimune, meningite e fotofobia.

^r Inclui relatos de miastenia grave.

^s Inclui relatos de miocardite, miocardite autoimune e miocardite imunomediada.

^t Inclui relatos de pneumonite, infiltração pulmonar, bronquiólite, pneumonite imunomediada, doença pulmonar intersticial, alveolite, opacidade pulmonar, toxicidade pulmonar, pneumonite por radiação.

^u Inclui relatos de diarreia, urgência para evacuar, evacuações frequentes, diarreia hemorrágica, hipermotilidade gastrointestinal.

^v Inclui relatos de colite, colite autoimune, colite isquêmica, colite microscópica, colite ulcerativa, colite de desvio, enterocolite imunomediada.

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

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

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

^z Inclui relatos de acne, acne pustular, bolha, bolha de sangue, dermatite, dermatite acneiforme, dermatite alérgica, dermatite esfoliativa, erupção medicamentosa, eczema, infecção de eczema, eritema, eritema de pálpebra, erupção na

pálpebra, erupção permanente, foliculite, furúnculo, dermatite de mão, bolha labial, bolha de sangue oral, síndrome da eritrodisestesia palmo-plantar, penfigoide, erupção cutânea, erupção eritematosa, erupção folicular, erupção generalizada, erupção macular, erupção maculopapular, erupção papular, erupção papuloescamosa, erupção cutânea pruriginosa, erupção pustular, erupção vesicular, dermatite escrotal, dermatite seborreica, esfoliação cutânea, toxicidade cutânea, úlcera cutânea e edema de bolsa escrotal, com ou sem dermatite.

^{aa} Inclui relatos de dor musculoesquelética, mialgia, e dor óssea.

^{ab} Inclui relatos de miosite, rabdomiólise, polimialgia reumática, dermatomiosite, abscesso muscular, e presença de mioglobina na urina.

^{ac} Inclui relatórios de proteinúria, presença de proteína na urina, hemoglobínúria, anormalidades na urina, síndrome nefrótica, e albuminúria.

^{ad} Inclui relatos de nefrite, nefrite autoimune, nefrite por púrpura de Henöch-Schönlein, glomerulonefrite paraneoplásica, nefrite tubulointersticial.

^{ae} Inclui relatos de hipocalemia, redução de potássio no sangue.

^{af} Inclui relatos de hiponatremia, redução de sódio no sangue.

^{ag} Inclui relatos de hipóxia, redução da saturação de oxigênio, pO₂ reduzida.

^{ah} Inclui relatos de alopecia, madarose, alopecia areata, alopecia totalis, hipotricose.

^{ai} Inclui relatos de hipertensão, aumento da pressão sanguínea, crise hipertensiva, aumento da pressão sanguínea sistólica, hipertensão diastólica, pressão sanguínea inadequadamente controlada, retinopatia hipertensiva, nefropatia hipertensiva, hipertensão essencial e hipertensão ortostática.

^{aj} Inclui relatos de sepse, choque séptico, urosepsia, sepse neutropênica, sepse pulmonar, sepse bacteriana, sepse por klebsiella, sepse abdominal, sepse por candida, sepse por escherichia, sepse pseudomonal e sepse estafilocócica.

^{ak} Inclui relatos de dermatite bolhosa, erupção cutânea esfoliativa, eritema multiforme, dermatite esfoliativa generalizada, erupção cutânea tóxica, Síndrome de Stevens-Johnson, erupção cutânea associada ao medicamento com eosinofilia e sintomas sistêmicos, Necrólise Epidérmica Tóxica, vasculite cutânea.

^{al} Inclui relatos de cistite não infecciosa e cistite imunomediada.

^{am} Inclui relatos de nasofaringite, congestão nasal e rinorreia.

^{an} Inclui relatos de psoríase, dermatite psoriasiforme, psoríase gutata.

^{ao} Inclui relatos de pericardite, derrame pericárdico, tamponamento cardíaco e pericardite constrictiva.

^{ap} Inclui relatos de pele seca, xerose.

^{aq} Inclui relatos de queratose liquenóide, líquen escleroso e líquen plano.

Descrição de reações adversas selecionadas

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

Pneumonite imunomediada

Pneumonite ocorreu em 3,0% (151/5.039) dos pacientes que receberam atezolizumabe e monoterapia. Desses pacientes, três apresentaram eventos fatais. O tempo mediano até o início foi de 3,7 meses (intervalo: 3 dias a 29,8 meses). A duração mediana foi de 1,7 meses (intervalo: 0 dias a 27,8+ meses; no qual “+” denota um valor censurado). A pneumonite levou à descontinuação de atezolizumabe em 41 (0,8%) pacientes. A pneumonite com necessidade de uso de corticosteroides ocorreu em 1,8 (92/5.039) dos pacientes recebendo atezolizumabe em monoterapia.

Hepatite imunomediada

Hepatite ocorreu em 1,7% (88/5.039) dos pacientes que receberam atezolizumabe em monoterapia. Dos 88 pacientes, três apresentaram eventos fatais. O tempo mediano até o início foi de 1,4 mês (intervalo: 0 dias a 26,3 meses). A duração mediana foi 1 meses (intervalo: 0 dias a 52,1+ meses; no qual “+” denota um valor censurado). A hepatite levou à descontinuação de atezolizumabe em 46 (0,9%) pacientes. A hepatite com necessidade de uso de corticosteroides ocorreu em 2,6% (130/5.039) dos pacientes recebendo atezolizumabe em monoterapia.

Colite imunomediada

Colite ocorreu em 1,2% (62/5.039) dos pacientes que receberam atezolizumabe em monoterapia. O tempo mediano até o início foi de 4,5 meses (intervalo: 15 dias a 36,4 meses). A duração mediana foi de 1,4 mês (intervalo: 3 dias a 50,2+ meses, no qual “+” denota um valor censurado). A colite levou à descontinuação de atezolizumabe em 24 (0,5%) pacientes. A colite com necessidade de uso de corticosteroides ocorreu em 0,6% (30/5.039) dos pacientes recebendo atezolizumabe em monoterapia.

Endocrinopatias imunomediadas

Distúrbios da tireoide

Hipotireoidismo ocorreu em 8,5% (427/5.039) dos pacientes que receberam atezolizumabe em monoterapia. O tempo mediano até o início foi de 4,2 meses (intervalo: 0 dias a 38,5 meses).

Hipertireoidismo ocorreu em 2,4% (121/5.039) dos pacientes que receberam atezolizumabe em monoterapia. O tempo mediano até o início foi de 2,7 meses (intervalo: 0 dias a 24,3 meses).

Insuficiência adrenal

Insuficiência adrenal ocorreu em 0,5% (25/5.039) dos pacientes que receberam atezolizumabe em monoterapia. O tempo mediano até o início foi de 6,2 meses (intervalo: 3 dias a 21,4 meses). Insuficiência adrenal que levou à descontinuação de atezolizumabe ocorreu em 5 (0,1%) dos pacientes. Insuficiência adrenal com necessidade de uso de corticosteroides ocorreu em 0,4% (20/5.039) dos pacientes recebendo atezolizumabe em monoterapia.

Hipofisite

Hipofisite ocorreu em 0,2% (9/5.039) dos pacientes que receberam atezolizumabe em monoterapia. O tempo mediano até o início para esses pacientes foi de 5,3 meses (intervalo: 21 dias a 13,7 meses). Seis pacientes (0,1%) necessitaram do uso de corticosteroides e o tratamento com atezolizumabe foi descontinuado em 1 paciente (< 0,1%).

A hipofisite ocorreu em 1,4% (15/1.093) dos pacientes que receberam atezolizumabe em combinação com paclitaxel seguido de atezolizumabe, doxorrubicina dose-densa ou epirrubicina e ciclofosfamida. O tempo mediano para início foi de 3,8 meses (intervalo: 2,4 a 10,7 meses). Onze pacientes (1,0%) necessitaram do uso de corticosteroides. O tratamento com atezolizumabe foi interrompido em 7 (0,6%) pacientes.

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

A hipofisite ocorreu em 0,4% (2/473) dos pacientes que receberam atezolizumabe em combinação com nab-paclitaxel e carboplatina. O tempo mediano até a manifestação foi de 5,2 meses (intervalo: 5,1 a 5,3 meses). Os dois pacientes necessitaram do uso de corticosteroides.

Diabetes mellitus

Diabetes mellitus ocorreu em 0,6% (30/5.039) dos pacientes que receberam atezolizumabe em monoterapia. O tempo mediano até o início foi de 5,5 meses (intervalo: 3 dias a 29,0 meses). *Diabetes mellitus* levou à descontinuação de atezolizumabe em < 0,1% (3/5.039) dos pacientes. Quatro (< 0,1%) pacientes necessitaram do uso de corticoides.

Diabetes mellitus ocorreu em 2,0% (10/493) dos pacientes com CHC que receberam atezolizumabe em combinação com bevacizumabe. O tempo médio de início foi de 4,4 meses (intervalo: 1,2 meses - 8,3 meses). Nenhum evento de *diabetes mellitus* levou à descontinuação de atezolizumabe.

Meningoencefalite imunomediada

Meningoencefalite ocorreu em 0,4% (22/5.039) dos pacientes que receberam atezolizumabe em monoterapia. O tempo mediano até o início foi de 15 dias (intervalo: 0 dias a 12,5 meses). A duração mediana foi de 24 dias (intervalo: 6 dias a 14,5+ meses; o “+” denota um valor censurado).

Meningoencefalite com necessidade de uso corticosteroides ocorreu em 0,2% (12/5.039) dos pacientes que receberam atezolizumabe e os oito pacientes (0,2%) descontinuaram atezolizumabe.

Neuropatias imunomediadas

Síndrome de Guillain-Barré e polineuropatia desmielinizante.

Síndrome de Guillain-Barré e polineuropatia desmielinizante ocorreram em 0,1% (6/5.039) dos pacientes que receberam atezolizumabe em monoterapia. O tempo mediano até o início foi de 4,1 meses (intervalo: 18 dias a 8,1 meses). A duração mediana foi de 8,0 meses (intervalo: 18 dias a 24,5+ meses, no qual “+” denota um valor censurado). A síndrome de Guillain-Barré levou à descontinuação de atezolizumabe em 1 paciente (< 0,1%). A síndrome de Guillain-Barré com necessidade de uso corticosteroides ocorreu em < 0,1% (3/5.039) dos pacientes que receberam atezolizumabe em monoterapia.

Paresia facial imunomediada

Paresia facial ocorreu em < 0,1% (1/5.039) dos pacientes que receberam monoterapia com atezolizumabe. O tempo de início foi de 29 dias. A duração foi de 1,1 meses. O evento não exigiu o uso de corticosteroides e o evento não levou à descontinuação do atezolizumabe.

Mielite imunomediada

Mielite ocorreu em < 0,1% (1/5.039) dos pacientes que receberam monoterapia com atezolizumabe. O tempo de início foi de 3 dias. O evento exigiu o uso de corticosteroides, mas não levou à suspensão do atezolizumabe.

Síndrome miastênica

A miastenia *gravis* ocorreu em < 0,1% (2/5.039) dos pacientes que receberam atezolizumabe em monoterapia. O tempo até o início foi de 2,6 meses (intervalo: 1,2 meses a 4 meses).

Pancreatite imunomediada

Pancreatite, incluindo amilase e lipase elevadas, ocorreu em 0,8% (40/5.039) dos pacientes que receberam atezolizumabe em monoterapia. O tempo mediano até o início foi de 5 meses (intervalo: 0 dias a 24,8 meses). A duração mediana foi de 24 dias (intervalo: 3 dias a 40,4+ meses, no qual “+” denota um valor censurado). A pancreatite levou à descontinuação de atezolizumabe em 3 (< 0,1%) pacientes. A pancreatite com necessidade de uso de corticosteroides ocorreu em 0,2% (8/5.039) dos pacientes que receberam atezolizumabe.

Miocardite imunomediada

Miocardite ocorreu em < 0,1% (5/5.039) dos pacientes que receberam monoterapia com atezolizumabe. Dos 5 pacientes, um apresentou um evento fatal. O tempo mediano de início foi de 3,7 meses (intervalo: 1,5 a 4,9 meses). A duração mediana foi de 14 dias (intervalo: 12 dias a 2,8 meses). A miocardite levou à descontinuação do atezolizumabe em 3 (< 0,1%) pacientes. Três (< 0,1%) pacientes necessitaram do uso de corticoide.

Nefrite imunomediada

Nefrite ocorreu em 0,2% (11/5.039) dos pacientes que receberam atezolizumabe. O tempo mediano para o início foi 5,1 meses (intervalo: 3 dias a 17,5 meses). Nefrite levou a descontinuação de atezolizumabe em 5 pacientes ($\leq$ 0,1%). Cinco (0,1%) dos pacientes necessitaram do uso de corticosteroides.

Miosite imunomediada

Miosite ocorreu em 0,6% (32/5.039) dos pacientes que receberam atezolizumabe em monoterapia. O tempo mediano para o início foi 3,5 meses (intervalo: 12 dias a 11,5 meses). A duração mediana foi de 3,2 meses (intervalo: 9 dias a 51,1+ meses; no qual “+” denota um valor censurado). Miosite levou a descontinuação de atezolizumabe em 6 (0,1%) pacientes. Dez pacientes (0,2%) necessitaram do uso de corticosteroides.

Reações adversas cutâneas graves imunomediadas

Reações adversas cutâneas graves (SCARs) ocorreram em 0,6% (30/5.039) dos pacientes que receberam atezolizumabe em monoterapia. De 30 pacientes, um apresentou um evento fatal. O tempo mediano até o início do evento foi de 4,8 meses (intervalo: 3 dias a 15,5 meses). A duração mediana do primeiro evento foi de 2,4 meses (intervalo: 1 dia a 37,5+ meses, no qual “+” denota um valor censurado). As SCARs levaram à descontinuação de atezolizumabe em 3 (< 0,1%) pacientes. As SCARs com necessidade de uso de corticosteroides sistêmicos ocorreram em 0,2% (9/5.039) dos pacientes que receberam atezolizumabe.

Distúrbios pericárdicos imunomediados

Distúrbios pericárdicos ocorreram em 1,0% (49/5.039) dos pacientes que receberam atezolizumabe em monoterapia. O tempo médio de início foi de 1,4 meses (intervalo: 6 dias a 17,5 meses). A duração mediana foi de 2,5 meses (intervalo: 0 dias a 51,5+ meses; + denota um valor censurado). Distúrbios pericárdicos levaram à descontinuação de **Tecentriq**[®] em 3 (< 0,1%) pacientes. Distúrbios pericárdicos que requereram o uso de corticosteroides ocorreram em 0,2% (7/5.039) dos pacientes.

Efeitos da classe de inibidor de controle imunológico

Ocorreram casos das seguintes reações adversas, relatadas durante o tratamento com outros inibidores de controle imunológico, que também podem ocorrer durante o tratamento com atezolizumabe: insuficiência exócrina pancreática.

Uso de atezolizumabe em combinação com bevacizumabe

No estudo CHC (IMbrave150), a duração mediana da exposição ao **Tecentriq**[®] foi de 7,4 meses (intervalo: 0-16 meses), ao bevacizumabe foi de 6,9 meses (intervalo: 0-16 meses) e ao sorafenibe foi de 2,8 meses (intervalo: 0 -16 meses).

A incidência geral de eventos adversos foi semelhante no braço atezolizumabe + bevacizumabe em comparação com o braço sorafenibe, incluindo qualquer grau de eventos (98,2% em comparação com 98,7%), eventos de Grau 3 e 4 (56,5% em comparação com 55,1%) e eventos de Grau 5 (4,6% em comparação com 5,8%). A incidência de eventos adversos de interesse especial para o atezolizumabe foi menor no braço atezolizumabe + bevacizumabe em comparação ao braço sorafenibe (68,7% em comparação com 82,1%). A incidência de eventos adversos que levaram à interrupção de qualquer tratamento do estudo foi numericamente maior no braço atezolizumabe + bevacizumabe em comparação ao braço sorafenibe (15,5% em comparação com 10,3%).

Foram relatados proteinúria, reação relacionada à infusão, prurido, pirexia, hipotireoidismo, epistaxe, edema periférico, hipertensão, dor musculoesquelética e aumento de aminotransferase com maior incidência (diferença $\geq 5\%$) nos pacientes que receberam atezolizumabe em combinação com bevacizumabe.

Imunogenicidade

Dentre múltiplos estudos fase II e III, 13,1% a 54,1% dos pacientes desenvolveram anticorpos anti-medicação (ADAs) emergentes do tratamento. Os pacientes que desenvolveram ADAs emergentes do tratamento tendiam a apresentar um pior quadro geral de saúde e da doença antes de ingressarem no estudo. Esses desequilíbrios na saúde e nas características da doença podem confundir sobre a interpretação das análises de farmacocinética (PK), segurança e eficácia. Foram conduzidas análises exploratórias com ajustes para os desequilíbrios dos quadros de saúde e da doença de base para avaliar o efeito de ADAs na eficácia. Essas análises não excluíram possíveis atenuações aos benefícios de eficácia em pacientes que desenvolveram ADAs comparado a pacientes que não desenvolveram ADAs. O tempo médio para o surgimento de ADAs variou entre 3 e 5 semanas.

Em conjuntos de dados agrupados para pacientes tratados com atezolizumabe em monoterapia (N = 3.460) e com terapias em combinação (N = 2.285), as seguintes taxas de eventos adversos (EAs) foram observadas para a população positiva para ADA em comparação com a população negativa para ADA, respectivamente: EAs de grau 3 – 4 em 46,2% vs. 39,4%, eventos adversos sérios (EASs) em 39,6% vs. 33,3%, EAs que levaram à descontinuação do tratamento em 8,5% vs. 7,8% (para monoterapia); EAs de grau 3 – 4 em 63,9% vs. 60,9%, EASs em 43,9% vs. 35,6%, EAs que levaram à descontinuação do tratamento em 22,8% vs. 18,4% (para terapia em combinação). No entanto, os dados disponíveis não permitem tirar conclusões seguras sobre os possíveis padrões de reações adversas a medicamentos.

Pacientes idosos

Nenhuma diferença geral na segurança foi observada entre pacientes com < 65, 65-74, e 75-84 anos de idade recebendo monoterapia com atezolizumabe. Os dados para pacientes com 85 anos de idade ou mais são muito limitados para tirar conclusões significativas sobre essa população.

No estudo IMpower150, a idade ≥ 65 anos estava associada a um maior risco de desenvolvimento de eventos adversos em pacientes que recebem atezolizumabe em combinação com bevacizumabe, carboplatina e paclitaxel. Nos estudos IMpower150, IMpower133, IMpower110 e IMscin001, dados de pacientes ≥ 75 anos de idade foram muito limitados para chegar a conclusões. (vide item “Resultados de eficácia”). No estudo IPSOS, em pacientes com CPNPC inelegíveis para tratamento de primeira linha à base de platina, não houve diferenças gerais no perfil de segurança da monoterapia com atezolizumabe entre os subgrupos de idade dos pacientes.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Não há nenhuma informação sobre superdose com atezolizumabe.

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

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

Registro: 1.0100.0665

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

Importado e registrado por:

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

Rua Dr. Rubens Gomes Bueno, 691 CEP 04730-903 – São Paulo – SP

CNPJ: 33.009.945/0001-23

Serviço Gratuito de Informações – 0800 7720 289

www.roche.com.br



USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

-



V069_Prof_840mg e 1.200mg

Histórico de alteração para bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS*)	Apresentações relacionadas
30/11/2017	2250248/17-3	10456 – PROUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/10/2017	2103134/17-7	10473 – PRODUTO BIOLÓGICO – Aditamento à Solicitação de Registro	10/10/2017	Bula do Profissional da Saúde: - Indicações - Resultado de Eficácia - Características Farmacológicas - Advertências e Precauções - Cuidados de Armazenamento - Posologia e Modo de Usar - Reações Adversas - Adequação dos Dizeres Legais. Bula do Paciente - Informações ao Paciente - Para Que Este Medicamento é Indicado Como Este Medicamento Funciona - O Que Devo Saber Antes de Usar Este Medicamento - Como Devo Usar Este Medicamento - Quais os Males Que Este Medicamento Pode Causar - Adequação dos Dizeres Legais.	VP / VPS	1.200MG SOL DIL INFS IV CT FA VD TRANS X 20ML
02/03/2018	0164638/18-9	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	10/10/2017	2103134/17-7	10473 – PRODUTO BIOLÓGICO – Aditamento à Solicitação de Registro	10/10/2017	Bula do Profissional da Saúde: - Indicações - Resultado de Eficácia - Características Farmacológicas - Advertências e Precauções - Cuidados de Armazenamento - Posologia e Modo de Usar - Reações Adversas	VP/VPS	1.200MG SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 20 ML

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS*)	Apresentações relacionadas
							- Adequação dos Dizeres Legais. Bula do Paciente - Informações ao Paciente - Para Que Este Medicamento é Indicado Como Este Medicamento Funciona - O Que Devo Saber Antes de Usar Este Medicamento - Como Devo Usar Este Medicamento - Quais os Males Que Este Medicamento Pode Causar - Adequação dos Dizeres Legais.		
04/05/2018	0354344/18-7	10456 – PROUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/05/2018	0354344/18-7	10456 – PROUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/05/2018	Bula do Profissional da Saúde: - Advertências e Precauções - Reações Adversas Bula do Paciente - O Que Devo Saber Antes de Usar Este Medicamento - Quais os Males Que Este Medicamento Pode Causar	VP/VPS	1.200MG SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 20 ML
22/08/2018	0827141/18-1	10456 – PROUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/08/2018	0827141/18-1	10456 – PROUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/08/2018	Bula do Profissional da Saúde: - Reações Adversas Bula do Paciente - Quais os Males Que Este Medicamento Pode Causar	VP/VPS	1.200MG SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 20 ML

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS*)	Apresentações relacionadas
07/12/2018	1156378/18-8	10456 – PROUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/07/2018	0573117/18-8	10279 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de Texto de Bula	12/11/2018	Bula do Profissional da Saúde: - Indicações - Resultados de eficácia - Posologia e modo de usar Bula do Paciente - Para que este medicamento é indicado - Como devo usar este medicamento	VP/VPS	1.200MG SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 20 ML
21/01/2019	0057047/19-8	10456 – PROUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/01/2019	0057047/19-8	10456 – PROUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/01/2019	Bula do Profissional da Saúde: - Versionamento de bula Bula do Paciente - Versionamento de bula	VP/VPS	1.200MG SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 20 ML
23/01/2019	0069098/19-8	10456 – PROUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/05/2018	0385168/18-1	1532 – PRODUTO BIOLÓGICO – Alteração de posologia	21/01/2019	Bula do Profissional da Saúde: - Posologia e modo de usar - Advertências e precauções	VPS	1.200MG SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 20 ML
28/03/2019	0280380/19-1	10456 – PROUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/03/2019	0280380/19-1	10456 – PROUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/03/2019	Bula do Profissional da Saúde: - Reações Adversas - Advertências e precauções Bula do Paciente - Quais os Males Que Este Medicamento Pode Causar - O que devo saber antes de usar este medicamento	VPS/VP	1.200MG SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 20 ML

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS*)	Apresentações relacionadas
17/04/2019	0346291/19-9	10456 – PROUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/04/2019	0346291/19-9	10456 – PROUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/04/2019	NA	VPS/VP	1.200MG SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 20 ML
29/05/2019	0479906/19-2	10456 – PROUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	31/10/2018	1061831/18-7	1615 – PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão de Nova Indicação no país	13/05/2019	Bula 1200mg/20mL Bula do Profissional da Saúde: - Advertências e precauções - Reações Adversas Bula do Paciente - O que devo saber antes de usar este medicamento - Quais os males que este medicamento pode causar	VPS/VP	1.200MG SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 20 ML
27/06/2019	0568812/19-4	10456 – PROUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	31/10/2019	1052930/18-6	1615 – PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão de Nova Indicação no país	03/06/2019	Bula 1200mg/20mL Bula do Profissional da Saúde: - Indicações - Resultados de eficácia - Posologia e modo de usar - Advertências e precauções - Reações Adversas Bula do Paciente - Para que este medicamento é indicado - Como devo usar este medicamento - O que devo saber antes de usar este medicamento - Quais os males que este medicamento pode causar	VPS/VP	1.200MG SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 20 ML

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS*)	Apresentações relacionadas
18/07/2019	0630606/19-3	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/03/2018	0242213/18-1	1615 – PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão de Nova Indicação no país	08/07/2019	Bula 1200mg/20mL Bula do Profissional da Saúde: - Indicações - Resultados de eficácia - Posologia e modo de usar - Advertências e precauções - Reações Adversas Bula do Paciente - Para que este medicamento é indicado - Como devo usar este medicamento - O que devo saber antes de usar este medicamento - Quais os males que este medicamento pode causar	VPS/VP	1.200MG SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 20 ML
12/08/2019	1968415/19-1	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/10/2018	1047153/18-7 1061858/18-9	1921 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão do Local de Fabricação do Produto a Granel 1923 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão do local de fabricação do produto em sua embalagem primária	05/08/2019	Bula 1200mg/20mL Bula do Profissional da Saúde: - Dizeres Legais Bula do Paciente: - Dizeres Legais	VPS/VP	1.200MG SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 20 ML

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS*)	Apresentações relacionadas
30/08/2019	2083182-19-0	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	31/10/2018 30/08/2019	1061853/18-8 Não disponível	1519 – PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão de Nova Apresentação Comercial 10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/05/2019 30/08/2019	Bulas 840mg/14mL e 1200mg/20mL Bula do Profissional da Saúde: - Advertências e Precauções Bula do Paciente: - O que devo saber antes de usar este medicamento?	VPS/VP	840MG SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 14 ML 1.200MG SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 20 ML
17/09/2019	2194760/19-1	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/09/2019	2194760/19-1	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/09/2019	Bulas 840mg/14mL e 1200mg/20mL Bula do Profissional da Saúde: - Advertências e Precauções - Reações Adversas Bula do Paciente: - O que devo saber antes de usar este medicamento? -Quais os Males Que Este Medicamento Pode Causar?	VPS/VP	840MG SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 14 ML 1.200MG SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 20 ML
20/12/2019	3531360/19-91	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/12/2018	12100647/18-0	1615 – PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão de Nova Indicação Terapêutica no País	25/11/2019	Bula 1200mg/20mL Bula do Profissional da Saúde: - Indicações - Resultados de Eficácia - Posologia e Modo de Usar - Reações Adversas	VPS/VP	840MG SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 14 ML 1.200MG SOL DIL INFUS IV CT

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS*)	Apresentações relacionadas
							Bula do Paciente: - Para que este medicamento é indicado? - Como devo usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar? Bula 840mg/14mL Bula do Profissional da Saúde: - Reações Adversas Bula do Paciente: - Quais os males que este medicamento pode me causar?		FA VD TRANS X 20 ML
24/03/2020	0887589/20-8	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/03/2020	0887589/20-8	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/03/2020	Bulas 840mg/14mL e 1200mg/20mL Bula do Profissional da Saúde: - Advertências e Precauções - Reações Adversas Bula do Paciente: - O que devo saber antes de usar este medicamento? -Quais os Males Que Este Medicamento Pode Causar?	VPS/VP	840MG SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 14 ML 1.200MG SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 20 ML

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS*)	Apresentações relacionadas
30/04/2020	1337376/20-5	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/03/2020	0954551/20-4	10279 – PRODUTO BIOLÓGICO – Alteração de Texto de Bula	02/04/2020	Bulas 840mg/14mL e 1200mg/20mL Bula do Profissional da Saúde: - Advertências e Precauções - Posologia e Modo de Usar	VPS	840MG SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 14 ML 1.200MG SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 20 ML
29/05/2020	1697313/20-5	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/03/2019	0279998/19-7	1532 – PRODUTO BIOLÓGICO – Alteração de Posologia	11/05/2020	Bulas 840mg/14mL e 1200mg/20mL Bula do Profissional da Saúde: - Advertências e Precauções; - Posologia e Modo de Usar	VPS	840MG SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 14 ML 1.200MG SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 20 ML
25/06/2020	2025867/20-4	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/06/2020	2025867/20-4	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/06/2020	Bulas 840mg/14mL e 1200mg/20mL Bula do Profissional da Saúde: - Advertências e Precauções; - Reações Adversas. Bula do Paciente: - Quais os males que este medicamento pode me causar	VPS/VP	840MG SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 14 ML 1.200MG SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 20 ML
14/08/2020	2716292/20-3	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/03/2020	0845173/20-7	1615 – PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão de Nova Indicação Terapêutica no País	10/08/2020	Bulas 840mg/14mL Bula do Profissional da Saúde: - Características farmacológicas - Advertências e Precauções - Posologia e Modo de Usar - Reações Adversas Bula do Paciente: - Como devo usar este medicamento	VPS/VP	840MG SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 14 ML 1.200MG SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 20 ML

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS*)	Apresentações relacionadas
							- Quais os males que este medicamento pode me causar Bulas 1200mg/20mL Bula do Profissional da Saúde: - Indicações - Resultados de eficácia - Características farmacológicas - Advertências e Precauções - Posologia e Modo de Usar - Reações Adversas Bula do Paciente: - Para que este medicamento é indicado - O que devo saber antes de usar este medicamento - Como devo usar este medicamento - Quais os males que este medicamento pode me causar		
08/09/2020	3044220/20-6	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/09/2020	3044220/20-6	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/09/2020	Bulas 840mg/14mL e 1200mg/20mL Bula do Profissional da Saúde: - Reações Adversas Bula do Paciente: - Quais os males que este medicamento pode me causar	VPS/VP	840MG SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 14 ML 1.200MG SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 20 ML
29/10/2020	3780815/20-0	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de	29/10/2020	3780815/20-0	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração	29/10/2020	Bulas 840mg/14mL Bula do Profissional da Saúde: - Resultados de eficácia - Advertências e Precauções - Posologia e Modo de Usar - Reações Adversas	VPS/VP	840MG SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 14 ML 1.200MG SOL DIL INFUS IV CT

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS*)	Apresentações relacionadas
		Bula – RDC 60/12			de Texto de Bula – RDC 60/12		Bula do Paciente: - O que devo saber antes de usar este medicamento Bulas 1200mg/20mL Bula do Profissional da Saúde: - Resultados de eficácia - Advertências e Precauções - Posologia e Modo de Usar - Reações Adversas Bula do Paciente: - O que devo saber antes de usar este medicamento - Como devo usar este medicamento		FA VD TRANS X 20 ML
11/11/2020	3966786/20-3	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/11/2020	3966786/20-3	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/11/2020	Bulas 840mg/14mL Bula do Profissional da Saúde: - Indicações - Resultados de eficácia - Posologia e Modo de Usar - Reações Adversas Bula do Paciente: - Para que este medicamento é indicado? - Como devo usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar?	VPS/VP	840MG SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 14 ML 1.200MG SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 20 ML
			17/02/2020	0501670/20-3	1532 PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de Posologia	19/10/2020	Bulas 1200mg/20mL Bula do Profissional da Saúde: - Reações Adversas		

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS*)	Apresentações relacionadas
							Bula do Paciente: - Quais os males que este medicamento pode me causar?		
27/11/2020	4192872/20-5	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/11/2020	4192872/20-5	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/11/2020	Bulas 840mg/14mL Bula do Profissional da Saúde: - Advertências e Precauções - Reações Adversas Bula do Paciente: - O que devo saber antes de usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar? Bulas 1200mg/20mL Bula do Profissional da Saúde: - Advertências e Precauções - Reações Adversas Bula do Paciente: - O que devo saber antes de usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar?	VPS/VP	840MG SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 14 ML 1.200MG SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 20 ML
23/12/2020	4552170/20-1	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/12/2020	4552170/20-1	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/12/2020	Bulas 840mg/14mL Bula do Profissional da Saúde: - Advertências e Precauções - Reações Adversas Bula do Paciente: - O que devo saber antes de usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar?	VPS/VP	840MG SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 14 ML 1.200MG SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 20 ML

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS*)	Apresentações relacionadas
							Bulas 1200mg/20mL Bula do Profissional da Saúde: - Advertências e Precauções - Reações Adversas Bula do Paciente: - O que devo saber antes de usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar?		
27/01/2021	0353628219	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/02/2020 10/08/2020	0526669/20-6 2652139203	1615 – PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão de Nova Indicação Terapêutica no País 1513 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração dos cuidados de conservação	11/01/2021	Bulas 840mg/14mL Bula do Profissional da Saúde: - Indicações - Resultados de eficácia - Posologia e modo de usar - Reações adversas Bula do Paciente: - Para que este medicamento é indicado? - Como devo usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar? Bulas 1200mg/20mL Bula do Profissional da Saúde: - Indicações - Resultados de eficácia - Posologia e modo de usar - Reações adversas Bula do Paciente: - Para que este medicamento é indicado? - Como devo usar este medicamento?	VPS/VP	840MG SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 14 ML 1.200MG SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 20 ML

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS*)	Apresentações relacionadas
							- Quais os males que este medicamento pode me causar?		
27/01/2021	0356951219	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/01/2021	0356951219	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/01/2021	Bulas 840mg/14mL Bula do Profissional da Saúde: - Indicações	VPS	840MG SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 14 ML
17/03/2021	1041254219	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/03/2021	1041254219	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/03/2021	Bulas 840mg/14mL e 1200mg/20mL Bula do Profissional da Saúde: - Posologia e modo de usar	VPS	840MG SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 14 ML 1.200MG SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 20 ML
29/04/2021	1639239/21-6	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/04/2021	1639239/21-6	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/04/2021	Bulas 840mg/14mL e 1200mg/20mL Bula do Profissional da Saúde: - Reações adversas Bula do Paciente: - Quais os males que este medicamento pode me causar?	VPS / VP	840MG SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 14 ML 1.200MG SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 20 ML

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS*)	Apresentações relacionadas
02/06/2021	2136845/21-7	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/06/2021	2136845/21-7	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/06/2021	Bulas 840mg/14mL e 1200mg/20mL Bula do Profissional da Saúde: - Reações adversas Bula do Paciente: - Quais os males que este medicamento pode me causar?	VPS/VP	840MG SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 14 ML 1.200MG SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 20 ML
27/09/2021	3818218/21-8	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/09/2021	3818218/21-8	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/09/2021	Bula 840mg/14mL: Bula do Profissional da Saúde: - Resultados de eficácia - Advertências e precauções - Posologia e modo de usar Bula do Paciente: - Como devo usar este medicamento? Bula 1200mg/20mL: Bula do Profissional da Saúde: - Resultados de eficácia - Posologia e modo de usar - Reações Adversas Bula do Paciente: - Como devo usar este medicamento?	VPS/VP	840MG SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 14 ML 1.200MG SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 20 ML
20/10/2021	4143385/21-0	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/10/2021	4143385/21-0	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/10/2021	Bula 840mg/14mL: Bula do Profissional da Saúde: - Advertências e precauções - Reações adversas Bula do Paciente: - O que devo saber antes de usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar?	VPS/VP	840MG SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 14 ML 1.200MG SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 20 ML

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS*)	Apresentações relacionadas
							Bula 1200mg/20mL: Bula do Profissional da Saúde: - Advertências e precauções - Reações adversas Bula do Paciente: - O que devo saber antes de usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar?		
09/12/2021	5095684217	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/06/2021	2534090215	11967 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 77a. Inclusão ou modificação de indicação terapêutica	29/11/2021	Bula 840mg/14mL: Bula do Profissional da Saúde: - Indicações - Resultados de eficácia - Advertências e precauções - Posologia e modo de usar - Reações adversas Bula do Paciente: - Para que este medicamento é indicado? - Como devo usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar? Bula 1200mg/20mL: Bula do Profissional da Saúde: - Indicações - Resultados de eficácia - Advertências e precauções - Posologia e modo de usar - Reações adversas Bula do Paciente: - Para que este medicamento é indicado?	VP/VPS	840MG SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 14 ML 1.200MG SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 20 ML

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS*)	Apresentações relacionadas
							- Como devo usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar?		
01/02/2022	0407983/22-8	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/02/2022	0407983/22-8	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/02/2022	Bula do Profissional da Saúde: - Dados legais Bula do paciente: - Dados legais	VP / VPS	840MG SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 14 ML 1.200MG SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 20 ML
17/02/2022	0587622/22-9	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/02/2022	0587622/22-9	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/02/2022	Bula 840mg/14mL: Bula do Profissional da Saúde: - Indicações - Dados legais - Reações adversas Bula do Paciente: - Quais os males que este medicamento pode me causar? Bula 1200mg/20mL: Bula do Profissional da Saúde: - Reações adversas Bula do Paciente: - Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP / VPS	840MG SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 14 ML 1.200MG SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 20 ML

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS*)	Apresentações relacionadas
28/03/2022	1423746/22-8	10456 PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	28/03/2022	1423746/22-8	10456 PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	28/03/2022	Bula do Paciente - Quais os males que este medicamento pode me causar? Bula do Profissional da Saúde: - Advertências e precauções; - Posologia e modo de usar.	VP/ VPS	840MG SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 14 ML 1.200MG SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 20 ML
26/05/2022	4212014/22-0	10456 PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	09/12/2020	4360485/20-4	10279 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de Texto de Bula	27/04/2022	Bula 840mg/14mL: Bula do Paciente - O que devo saber antes de usar este medicamento? Bula do Profissional da Saúde - Advertências e Precauções - Posologia e Modo de Usar - Reações Adversas Bula 1200mg/20mL: Bula do Paciente - O que devo saber antes de usar este medicamento? Bula do Profissional da Saúde - Resultados de eficácia - Advertências e Precauções	VP / VPS	840MG SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 14 ML 1.200MG SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 20 ML
			21/05/2021	1968616/21-1	1913 - PRODUTO BIOLÓGICO - Aditamento	27/04/2022	Bula 840mg/14mL: Bula do Profissional da Saúde - Reações Adversas Bula 1200mg/20mL: Bula do Profissional da Saúde - Reações Adversas	VPS	840MG SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 14 ML 1.200MG SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 20 ML

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS*)	Apresentações relacionadas
26/05/2022	4212014/22-0	10456 PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	23/12/2020	4556278/20-4	10279 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de Texto de Bula	27/04/2022	Bula 840mg/14mL: Bula do Paciente - O que devo saber antes de usar este medicamento? Bula do Profissional da Saúde - Posologia e Modo de Usar - Advertências e Precauções Bula 1200mg/20mL: Bula do Paciente - O que devo saber antes de usar este medicamento? Bula do Profissional da Saúde - Posologia e Modo de Usar - Advertências e Precauções	VP / VPS	840MG SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 14 ML 1.200MG SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 20 ML
			26/05/2022	4212014/22-0	10456 PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	26/05/2022	Bula 840mg/14mL: Bula do Paciente - O que devo saber antes de usar este medicamento? Bula 1200mg/20mL: Bula do Paciente - O que devo saber antes de usar este medicamento?	VP	840MG SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 14 ML 1.200MG SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 20 ML
12/04/2023	0368344/23-1	10456 PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação	12/04/2023	Não disponível	10456 PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação	12/04/2023	Bula 840mg/14mL: Bula do Paciente - O que devo saber antes de usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar? Bula do Profissional da Saúde - Advertências e precauções - Posologia e modo de usar - Reações adversas	VP / VPS	840MG SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 14 ML 1.200MG SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 20 ML

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS*)	Apresentações relacionadas
		no Bulário RDC 60/12			no Bulário RDC 60/12		Bula 1200mg/20mL: Bula do Paciente - O que devo saber antes de usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar? Bula do Profissional da Saúde - Advertências e precauções - Posologia e modo de usar - Reações adversas		
30/06/2023	0673822/23-1	10456 PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	30/06/2023	0673822/23-1	10456 PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	30/06/2023	Bula do Paciente: -O que devo saber antes de usar este medicamento? -Quais os males que este medicamento pode me causar? Bula do Profissional da Saúde: - Advertências e precauções - Posologia e modo de usar - Reações adversas	VP / VPS	840MG SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 14 ML 1.200MG SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 20 ML
20/09/2023	0999596/23-3	10456 PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	10/03/2022	0993252/22-6	11966 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 76. Alteração de posologia	21/08/2023	Bula do Paciente: -Para que este medicamento é indicado? -Como devo usar este medicamento? -Quais os males que este medicamento pode me causar? Bula do Profissional da Saúde: - Indicação -Resultados e eficácia -Características farmacológicas -Advertências e precauções - Posologia e modo de usar - Reações adversas	VP / VPS	840MG SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 14 ML 1.200MG SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 20 ML

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS*)	Apresentações relacionadas
28/09/2023	1034381/23-7	10456 PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	28/09/2023	1034381/23-7	10456 PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	28/09/2023	Bula do Profissional da Saúde: - Posologia e modo de usar	VP	840MG SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 14 ML 1.200MG SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 20 ML
20/03/2024	0343510/24-3	10456 PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	20/03/2024	0343510/24-3	10456 PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	20/03/2024	Bula do Paciente: -O que devo saber antes de usar este medicamento? Bula do Profissional da Saúde: -Advertências e precauções	VP/VPS	840MG SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 14 ML 1.200MG SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 20 ML
06/05/2024	0599782/24-2	10456 PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	06/05/2024	0599782/24-2	10456 PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	06/05/2024	Bula do Paciente: -O que devo saber antes de usar este medicamento? Bula do Profissional da Saúde: - Advertências e precauções	VP/VPS	840MG SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 14 ML 1.200MG SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 20 ML

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS*)	Apresentações relacionadas
19/07/2024	0986365/24-6	10456 PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	19/07/2024	0986365/24-6	10456 PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	19/07/2024	Bula do paciente: -Quais os males que este medicamento pode me causar? Bula do profissional da saúde: - Reações Adversas	VP / VPS	840MG SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 14 ML 1.200MG SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 20 ML
21/08/2024	1151652/24-5	10456 PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	21/08/2024	1151652/24-5	10456 PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	21/08/2024	Bula do paciente: -Quais os males que este medicamento pode me causar? Bula do profissional da saúde: - Reações Adversas	VP / VPS	840MG SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 14 ML 1.200MG SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 20 ML
14/11/2024	1567020/24-1	10456 PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	14/11/2024	1567020/24-1	10456 PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	14/11/2024	Bula do paciente: - 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? Bula do profissional da saúde: - Posologia e modo de usar - Reações adversas	VP / VPS	840MG SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 14 ML 1.200MG SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 20 ML

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS*)	Apresentações relacionadas
09/12/2024	1679274/24-4	10456 PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	09/12/2024	1679274/24-4	10456 PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	09/12/2024	Bula do paciente: - O que devo saber antes de usar este medicamento? Bula do profissional: - Advertências e precauções	VP / VPS	840MG SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 14 ML 1.200MG SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 20 ML
29/04/2025	0576291/25-1	10456 PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	29/04/2025	0576291/25-1	10456 PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	29/04/2025	Bula do paciente: - Quais os males que este medicamento pode me causar? Bula do profissional: - Reações Adversas	VP / VPS	840MG SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 14 ML 1.200MG SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 20 ML
04/06/2025	0755573/25-1	10456 PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	04/06/2025	0755573/25-1	10456 PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	04/06/2025	Bula do paciente - O que devo saber antes de usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar? Bula do profisisonal da saúde - Advertências e precauções - Reações adversas	VP / VPS	840MG SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 14 ML 1.200MG SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 20 ML

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS*)	Apresentações relacionadas
02/07/2025	0867604/25-5	10456 PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	30/11/2023	1353065/23-8	11973 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 80. Exclusão ou alteração de informações de segurança	30/06/2025	Bula do paciente - O que devo saber antes de usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar? Bula do Profissional - Advertências e precauções - Reações adversas	VP / VPS	840MG SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 14 ML 1.200MG SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 20 ML
			03/05/2024	0587466/24-1	11967 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 77a. Inclusão ou modificação de indicação terapêutica	30/06/2025	Bula do paciente - Para que este medicamento é indicado? - O que devo saber antes de usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar? Bula do Profissional - Indicações - Resultados de eficácia - Advertências e precauções - Posologia e modo de usar - Reações adversas		840MG SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 14 ML 1.200MG SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 20 ML
15/08/2025	Não disponível	10456 PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	15/08/2025	Não disponível	10456 PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	15/08/2025	Bula do paciente - Quais os males que este medicamento pode me causar? Bula do profissional - Advertências e precauções	VP / VPS	840MG SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 14 ML 1.200MG SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 20 ML