

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tecentriq 840 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
Tecentriq 1.200 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Tecentriq 840 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Ένα φιαλίδιο 14 mL πυκνού διαλύματος περιέχει 840 mg ατεζολιζουμάμπης*

Tecentriq 1.200 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Ένα φιαλίδιο 20 mL πυκνού διαλύματος περιέχει 1.200 mg ατεζολιζουμάμπης*

Μετά από την αραιώση (βλ. παράγραφο 6.6), η τελική συγκέντρωση του αραιωμένου διαλύματος θα πρέπει να είναι μεταξύ 3,2 και 16,8 mg/mL.

*Η ατεζολιζουμάμπη είναι ένα Fc-βιοτεχνολογικά παρασκευασμένο, εξανθρωποποιημένο IgG1 μονοκλωνικό αντίσωμα κατά του συνδέτη του υποδοχέα προγραμματισμένου θανάτου 1 (PD-L1), το οποίο παράγεται από κύτταρα ωοθηκών κινέζικου χάμστερ με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Διαυγές, άχρωμο προς ελαφρά κίτρινο υγρό. Το διάλυμα έχει pH 5,5 - 6,1 και οσμωγραμμομοριακότητα 129 - 229 mOsm/kg.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Ουροθηλιακό Καρκίνωμα (UC)

Το Tecentriq ως μονοθεραπεία ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό UC:

- μετά από προηγούμενη χημειοθεραπεία που περιέχει πλατίνη ή
- ασθενών που θεωρούνται ακατάλληλοι για σισπλατίνη και των οποίων οι όγκοι έχουν έκφραση του PD-L1 $\geq 5\%$ (βλ. παράγραφο 5.1).

Μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα (ΜΜΚΠ) πρώιμου σταδίου

Το Tecentriq ως μονοθεραπεία ενδείκνυται ως επικουρική θεραπεία μετά από πλήρη εξαίρεση και χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνη για ενήλικες ασθενείς με ΜΜΚΠ με υψηλό κίνδυνο υποτροπής των οποίων οι όγκοι έχουν έκφραση PD-L1 σε $\geq 50\%$ των καρκινικών κυττάρων (TC) και που δεν έχουν μετάλλαξη EGFR ή ALK θετικό ΜΜΚΠ (βλ. παράγραφο 5.1 για τα κριτήρια επιλογής).

Προχωρημένος ΜΜΚΠ

Το Tecentriq, σε συνδυασμό με μπεβασιζουμάμπη, πακλιταξέλη και καρβοπλατίνη, ενδείκνυται για τη θεραπεία πρώτης γραμμής σε ενήλικες ασθενείς με μεταστατικό ΜΜΚΠ από μη πλακώδες επιθήλιο. Σε ασθενείς με μετάλλαξη στον υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR) ή θετικό στην κινάση αναπλαστικού λεμφώματος (ALK) ΜΜΚΠ, το Tecentriq, σε συνδυασμό με μπεβασιζουμάμπη, πακλιταξέλη και καρβοπλατίνη, ενδείκνυται μόνο κατόπιν αποτυχίας στοχευμένων θεραπειών (βλ. παράγραφο 5.1).

Το Tecentriq σε συνδυασμό με nab-πακλιταξέλη και καρβοπλατίνη ενδείκνυται για τη θεραπεία πρώτης γραμμής ενηλίκων ασθενών με μεταστατικό ΜΜΚΠ από μη πλακώδες επιθήλιο χωρίς μετάλλαξη στον υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR) ή θετικό στην κινάση αναπλαστικού λεμφώματος (ALK) ΜΜΚΠ. (βλ. παράγραφο 5.1).

Το Tecentriq ως μονοθεραπεία ενδείκνυται για τη θεραπεία πρώτης γραμμής ενηλίκων ασθενών με μεταστατικό ΜΜΚΠ, των οποίων οι όγκοι έχουν έκφραση PD-L1 σε $\geq 50\%$ των TC ή $\geq 10\%$ των κυττάρων του ανοσοποιητικού που διηθούν τον όγκο (IC) και που δεν έχουν μετάλλαξη EGFR ή ALK θετικό ΜΜΚΠ (βλ. παράγραφο 5.1).

Το Tecentriq ως μονοθεραπεία ενδείκνυται για τη θεραπεία πρώτης γραμμής ενηλίκων ασθενών με προχωρημένο ΜΜΚΠ οι οποίοι δεν είναι κατάλληλοι για θεραπεία με βάση την πλατίνη (βλ. παράγραφο 5.1 για κριτήρια επιλογής).

Το Tecentriq ως μονοθεραπεία ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ΜΜΚΠ μετά από προηγούμενη χημειοθεραπεία. Οι ασθενείς με μετάλλαξη EGFR ή ALK θετικό ΜΜΚΠ θα πρέπει επίσης να έχουν λάβει κατάλληλες στοχεύουσες θεραπείες πριν λάβουν το Tecentriq (βλ. παράγραφο 5.1).

Μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα (ΜΚΠ)

Το Tecentriq, σε συνδυασμό με καρβοπλατίνη και ετοποσίδη, ενδείκνυται για τη θεραπεία πρώτης γραμμής ενηλίκων ασθενών με εκτεταμένου σταδίου μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (ΕΣ-ΜΚΠ) (βλ. παράγραφο 5.1).

Τριπλά-αρνητικός καρκίνος του μαστού (TNBC)

Το Tecentriq σε συνδυασμό με nab-πακλιταξέλη ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με ανεγχείρητο τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό TNBC των οποίων οι όγκοι έχουν έκφραση του PD-L1 $\geq 1\%$ και δεν έχουν λάβει προηγουμένως χημειοθεραπεία για μεταστατική νόσο.

Ηπατοκυτταρικός καρκίνος (ΗΚΚ)

Το Tecentriq, σε συνδυασμό με μπεβασιζουμάμπη, ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με προχωρημένο ή ανεγχείρητο ΗΚΚ, οι οποίοι δεν έχουν λάβει προηγούμενη συστηματική θεραπεία (βλ. παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Tecentriq πρέπει να ξεκινά και να χορηγείται υπό την επίβλεψη ιατρών με εμπειρία στη θεραπεία του καρκίνου.

Έλεγχος του PD-L1 για ασθενείς με UC ή TNBC ή ΜΜΚΠ

Το Tecentriq ως μονοθεραπεία

Εάν προσδιορίζεται στην ένδειξη, η επιλογή ασθενών για θεραπεία με Tecentriq με βάση την έκφραση

του PD-L1 στον όγκο θα πρέπει να επιβεβαιώνεται με μια επικυρωμένη δοκιμασία (βλ. παραγράφους 4.1 και 5.1).

Το Tecentriq σε συνδυαστική θεραπεία

Οι ασθενείς με TNBC που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία, θα πρέπει να επιλέγονται για την αγωγή με βάση την έκφραση του PD-L1 στον όγκο, που επιβεβαιώνεται με μια επικυρωμένη δοκιμασία (βλ. παράγραφο 5.1).

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση του Tecentriq είναι είτε 840 mg χορηγούμενα ενδοφλεβίως κάθε δύο εβδομάδες, είτε 1.200 mg χορηγούμενα ενδοφλεβίως κάθε τρεις εβδομάδες, **είτε** 1.680 mg χορηγούμενα ενδοφλεβίως κάθε τέσσερις εβδομάδες, όπως παρουσιάζεται στον Πίνακα 1.

Όταν το Tecentriq χορηγείται σε συνδυαστική θεραπεία, παρακαλούμε ανατρέξτε επίσης στις πλήρεις πληροφορίες συνταγογράφησης για το συνδυασμό φαρμάκων (βλέπε επίσης παράγραφο 5.1).

Πίνακας 1: Συνιστώμενη δόση του Tecentriq με ενδοφλέβια χορήγηση

Ένδειξη	Συνιστώμενη δόση και χρονοδιάγραμμα	Διάρκεια θεραπείας
Το Tecentriq ως μονοθεραπεία		
1 ^{ης} γραμμής UC	<ul style="list-style-type: none"> 840 mg κάθε 2 εβδομάδες ή 1.200 mg κάθε 3 εβδομάδες ή 1.680 mg κάθε 4 εβδομάδες 	Μέχρι την πρόοδο της νόσου ή την εμφάνιση μη διαχειρίσιμης τοξικότητας.
1 ^{ης} γραμμής μεταστατικός ΜΜΚΠ		
1 ^{ης} γραμμής ΜΜΚΠ ακατάλληλος για πλατίνη		
ΜΜΚΠ πρώιμου σταδίου	<ul style="list-style-type: none"> 840 mg κάθε 2 εβδομάδες ή 1.200 mg κάθε 3 εβδομάδες ή 1.680 mg κάθε 4 εβδομάδες 	Επί 1 έτος, εκτός εάν παρουσιαστεί υποτροπή της νόσου ή μη αποδεκτή τοξικότητα. Διάρκεια θεραπείας μεγαλύτερη από 1 έτος δεν μελετήθηκε.
2 ^{ης} γραμμής UC	<ul style="list-style-type: none"> 840 mg κάθε 2 εβδομάδες ή 1.200 mg κάθε 3 εβδομάδες ή 1.680 mg κάθε 4 εβδομάδες 	Μέχρι την απώλεια κλινικού οφέλους ή την εμφάνιση μη διαχειρίσιμης τοξικότητας.
2 ^{ης} γραμμής ΜΜΚΠ		
Το Tecentriq σε συνδυαστική θεραπεία		
1 ^{ης} γραμμής ΜΜΚΠ από μη πλακώδες επιθήλιο με μεβασισουμάμπη, πακλιταξέλη και καρβοπλατίνη	<p>Φάσεις επαγωγής και συντήρησης:</p> <ul style="list-style-type: none"> 840 mg κάθε 2 εβδομάδες ή 1.200 mg κάθε 3 εβδομάδες ή 1.680 mg κάθε 4 εβδομάδες <p>Το Tecentriq θα πρέπει να χορηγείται πρώτο όταν πρόκειται να χορηγηθεί την ίδια ημέρα.</p> <p>Φάση επαγωγής για τους συνδυαστικούς παράγοντες (τέσσερις ή έξι κύκλοι): Η μεβασισουμάμπη, η πακλιταξέλη και έπειτα η καρβοπλατίνη χορηγούνται κάθε τρεις εβδομάδες.</p> <p>Φάση συντήρησης (χωρίς χημειοθεραπεία): Μεβασισουμάμπη κάθε 3 εβδομάδες.</p>	Μέχρι την πρόοδο της νόσου ή την εμφάνιση μη διαχειρίσιμης τοξικότητας. Έχουν παρατηρηθεί άτυπες ανταποκρίσεις (δηλ. μια αρχική πρόοδος της νόσου ακολουθούμενη από συρρίκνωση του όγκου) με συνεχιζόμενη θεραπεία με Tecentriq μετά την πρόοδο της νόσου. Η θεραπεία πέραν της προόδου της νόσου μπορεί να εξεταστεί κατά την κρίση του γιατρού.

Ένδειξη	Συνιστώμενη δόση και χρονοδιάγραμμα	Διάρκεια θεραπείας
1 ^{ης} γραμμής ΜΜΚΠ από μη πλακώδες επιθήλιο με nab-πακλιταξέλη και καρβοπλατίνη	<p>Φάσεις επαγωγής και συντήρησης:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 840 mg κάθε 2 εβδομάδες ή • 1.200 mg κάθε 3 εβδομάδες ή • 1.680 mg κάθε 4 εβδομάδες <p>Το Tecentriq θα πρέπει να χορηγείται πρώτο όταν πρόκειται να χορηγηθεί την ίδια ημέρα.</p> <p>Φάση επαγωγής για τους συνδυαστικούς παράγοντες (τέσσερις ή έξι κύκλοι): Η nab-πακλιταξέλη και η καρβοπλατίνη χορηγούνται κατά την ημέρα 1. Επιπλέον, η nab-πακλιταξέλη χορηγείται κατά τις ημέρες 8 και 15 κάθε κύκλου 3 εβδομάδων.</p>	Μέχρι την πρόοδο της νόσου ή την εμφάνιση μη διαχειρίσιμης τοξικότητας. Έχουν παρατηρηθεί άτυπες ανταποκρίσεις (δηλ. μια αρχική πρόοδος της νόσου ακολουθούμενη από συρρίκνωση του όγκου) με συνεχιζόμενη θεραπεία με Tecentriq μετά την πρόοδο της νόσου. Η θεραπεία πέραν της προόδου της νόσου μπορεί να εξεταστεί κατά την κρίση του γιατρού.
1 ^{ης} γραμμής ΕΣ-ΜΚΠ με καρβοπλατίνη και ετοποσίδη	<p>Φάσεις επαγωγής και συντήρησης:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 840 mg κάθε 2 εβδομάδες ή • 1.200 mg κάθε 3 εβδομάδες ή • 1.680 mg κάθε 4 εβδομάδες <p>Το Tecentriq θα πρέπει να χορηγείται πρώτο όταν πρόκειται να χορηγηθεί την ίδια ημέρα.</p> <p>Φάση επαγωγής για τους συνδυαστικούς παράγοντες (τέσσερις κύκλοι): Η καρβοπλατίνη και έπειτα η ετοποσίδη χορηγούνται κατά την ημέρα 1. Η ετοποσίδη χορηγείται επίσης κατά τις ημέρες 2 και 3 κάθε κύκλου 3 εβδομάδων.</p>	Μέχρι την πρόοδο της νόσου ή την εμφάνιση μη διαχειρίσιμης τοξικότητας. Έχουν παρατηρηθεί άτυπες ανταποκρίσεις (δηλ. μια αρχική πρόοδος της νόσου ακολουθούμενη από συρρίκνωση του όγκου) με συνεχιζόμενη θεραπεία με Tecentriq μετά την πρόοδο της νόσου. Η θεραπεία πέραν της προόδου της νόσου μπορεί να εξεταστεί κατά την κρίση του γιατρού.
1 ^{ης} γραμμής ανεγχείρητος τοπικά προχωρημένος ή μεταστατικός TNBC με nab-πακλιταξέλη	<ul style="list-style-type: none"> • 840 mg κάθε 2 εβδομάδες ή • 1.200 mg κάθε 3 εβδομάδες ή • 1.680 mg κάθε 4 εβδομάδες <p>Το Tecentriq θα πρέπει να χορηγείται πριν από την nab-πακλιταξέλη όταν πρόκειται να χορηγηθεί την ίδια ημέρα. Η nab-πακλιταξέλη θα πρέπει να χορηγείται σε δόση 100 mg/ m² κατά τις ημέρες 1, 8, και 15 κάθε κύκλου 28 ημερών.</p>	Μέχρι την πρόοδο της νόσου ή την εμφάνιση μη διαχειρίσιμης τοξικότητας.
Προχωρημένος ή ανεγχείρητος ΗΚΚ με μπεβασιζουμάμπη	<ul style="list-style-type: none"> • 840 mg κάθε 2 εβδομάδες ή • 1.200 mg κάθε 3 εβδομάδες ή • 1.680 mg κάθε 4 εβδομάδες <p>Το Tecentriq θα πρέπει να χορηγείται πριν από την μπεβασιζουμάμπη όταν πρόκειται να χορηγηθεί την ίδια ημέρα. Η μπεβασιζουμάμπη χορηγείται σε δόση 15 mg/kg βάρους σώματος (ΒΣ) κάθε 3 εβδομάδες.</p>	Μέχρι την απώλεια του κλινικού οφέλους ή την εμφάνιση μη διαχειρίσιμης τοξικότητας.

Καθυστέρηση ή παράλειψη δόσεων

Εάν μια προγραμματισμένη δόση Tecentriq παραλειφθεί, πρέπει να χορηγηθεί όσο το δυνατόν συντομότερα. Το χρονοδιάγραμμα χορήγησης πρέπει να προσαρμόζεται, ώστε να διατηρείται το κατάλληλο μεσοδιάστημα μεταξύ των δόσεων.

Τροποποίηση της δόσης κατά τη διάρκεια της θεραπείας

Δεν συνιστώνται μειώσεις της δόσης του Tecentriq.

Καθυστέρηση ή διακοπή της δόσης (βλ. επίσης παραγράφους 4.4 και 4.8)

Πίνακας 2: Συμβουλή για την τροποποίηση της δόσης για το Tecentriq

Ανοσομεσολαβούμενη ανεπιθύμητη ενέργεια	Βαρύτητα	Τροποποίηση θεραπείας
Πνευμονίτιδα	Βαθμού 2	Διακόψτε προσωρινά το Tecentriq Η θεραπεία ενδέχεται να συνεχιστεί εάν το συμβάν βελτιωθεί σε Βαθμό 0 ή Βαθμό 1 εντός 12 εβδομάδων, και τα κορτικοστεροειδή έχουν μειωθεί σε ≤ 10 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ανά ημέρα
	Βαθμού 3 ή 4	Διακόψτε οριστικά το Tecentriq
Ηπατίτιδα σε ασθενείς χωρίς ΗΚΚ	Βαθμού 2: (ALT ή AST > 3 έως 5 x ανώτατο φυσιολογικό όριο [ULN]) ή χολερυθρίνη αίματος $> 1,5$ έως 3 x ULN)	Διακόψτε προσωρινά το Tecentriq Η θεραπεία ενδέχεται να συνεχιστεί εάν το συμβάν βελτιωθεί σε Βαθμό 0 ή Βαθμό 1 εντός 12 εβδομάδων, και τα κορτικοστεροειδή έχουν μειωθεί σε ≤ 10 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ανά ημέρα
	Βαθμού 3 ή 4: (ALT ή AST > 5 x ULN) ή χολερυθρίνη αίματος > 3 x ULN)	Διακόψτε οριστικά το Tecentriq

Ανοσομεσολαβούμενη ανεπιθύμητη ενέργεια	Βαρύτητα	Τροποποίηση θεραπείας
Ηπατίτιδα σε ασθενείς με ΗΚΚ	<p>Εάν η AST/ALT είναι εντός φυσιολογικών ορίων κατά την αρχική μέτρηση και αυξηθεί σε $> 3 \times$ έως $\leq 10 \times$ ULN</p> <p>ή</p> <p>Εάν η AST/ALT είναι $> 1 \times$ έως $\leq 3 \times$ ULN κατά την αρχική μέτρηση και αυξηθεί σε $> 5 \times$ έως $\leq 10 \times$ ULN</p> <p>ή</p> <p>Εάν η AST/ALT είναι $> 3 \times$ έως $\leq 5 \times$ ULN κατά την αρχική μέτρηση και αυξηθεί σε $> 8 \times$ έως $\leq 10 \times$ ULN</p>	<p>Διακόψτε προσωρινά το Tecentriq</p> <p>Η θεραπεία ενδέχεται να συνεχιστεί εάν το συμβάν βελτιωθεί σε Βαθμό 0 ή Βαθμό 1 εντός 12 εβδομάδων και τα κορτικοστεροειδή έχουν μειωθεί σε ≤ 10 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ανά ημέρα</p>
	<p>Εάν η AST/ALT αυξηθεί σε $> 10 \times$ ULN</p> <p>ή</p> <p>η ολική χολερυθρίνη αυξηθεί σε $> 3 \times$ ULN</p>	<p>Διακόψτε οριστικά το Tecentriq</p>
Κολίτιδα	<p>Διάρροια Βαθμού 2 ή 3 (αύξηση ≥ 4 κενώσεων/ημέρα σε σχέση με την αρχική εκτίμηση)</p> <p>ή</p> <p>Συμπτωματική Κολίτιδα</p>	<p>Διακόψτε προσωρινά το Tecentriq</p> <p>Η θεραπεία ενδέχεται να συνεχιστεί εάν το συμβάν βελτιωθεί σε Βαθμό 0 ή Βαθμό 1 εντός 12 εβδομάδων, και τα κορτικοστεροειδή έχουν μειωθεί σε ≤ 10 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ανά ημέρα</p>
	<p>Διάρροια Βαθμού 4 ή Κολίτιδα (απειλητική για τη ζωή, ενδείκνυται επείγουσα παρέμβαση)</p>	<p>Διακόψτε οριστικά το Tecentriq</p>
Υποθυρεοειδισμός ή υπερθυρεοειδισμός	<p>Συμπτωματικός</p>	<p>Διακόψτε προσωρινά το Tecentriq</p> <p><u>Υποθυρεοειδισμός:</u> Η θεραπεία μπορεί να συνεχιστεί όταν τα συμπτώματα ελεγχθούν με θεραπεία υποκατάστασης με θυρεοειδική ορμόνη και τα επίπεδα της TSH μειωθούν.</p> <p><u>Υπερθυρεοειδισμός:</u> Η θεραπεία μπορεί να συνεχιστεί όταν τα συμπτώματα ελέγχονται με αντιθυρεοειδικά φαρμακευτικά προϊόντα και η</p>

Ανοσομεσολαβούμενη ανεπιθύμητη ενέργεια	Βαρύτητα	Τροποποίηση θεραπείας
		λειτουργία του θυρεοειδούς βελτιώνεται.
Επινεφριδιακή ανεπάρκεια	Συμπτωματική	<p>Διακόψτε προσωρινά το Tecentriq</p> <p>Η θεραπεία ενδέχεται να συνεχιστεί εάν τα συμπτώματα βελτιωθούν σε Βαθμό 0 ή Βαθμό 1 εντός 12 εβδομάδων, και τα κορτικοστεροειδή έχουν μειωθεί σε ≤ 10 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ανά ημέρα και ο ασθενής είναι σταθερός με τη θεραπεία υποκατάστασης</p>
Υποφυσίτιδα	Βαθμού 2 ή 3	<p>Διακόψτε προσωρινά το Tecentriq</p> <p>Η θεραπεία ενδέχεται να συνεχιστεί εάν τα συμπτώματα βελτιωθούν σε Βαθμό 0 ή Βαθμό 1 εντός 12 εβδομάδων, και τα κορτικοστεροειδή έχουν μειωθεί σε ≤ 10 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ανά ημέρα και ο ασθενής είναι σταθερός με τη θεραπεία υποκατάστασης</p>
	Βαθμού 4	Διακόψτε οριστικά το Tecentriq
Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1	Βαθμού 3 ή 4 υπεργλυκαιμία (γλυκόζη νηστείας > 250 mg/dL ή 13.9 mmol/L)	<p>Διακόψτε προσωρινά το Tecentriq</p> <p>Η θεραπεία μπορεί να συνεχίσει μόλις επιτευχθεί μεταβολικός έλεγχος με τη θεραπεία υποκατάστασης με ινσουλίνη</p>
Εξάνθημα /Σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες	Βαθμού 3 ή πιθανολογούμενο σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS) ή τοξική επιδερμική νεκρόλυση (TEN) ¹	<p>Διακόψτε προσωρινά το Tecentriq</p> <p>Η θεραπεία ενδέχεται να συνεχιστεί μόλις τα συμπτώματα βελτιωθούν σε Βαθμού 0 ή Βαθμού 1 εντός 12 εβδομάδων, και τα κορτικοστεροειδή έχουν μειωθεί σε ≤ 10 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ανά ημέρα</p>
	Βαθμού 4 ή επιβεβαιωμένο σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS) ή τοξική επιδερμική νεκρόλυση (TEN) ¹	Διακόψτε οριστικά το Tecentriq

Ανοσομεσολαβούμενη ανεπιθύμητη ενέργεια	Βαρύτητα	Τροποποίηση θεραπείας
Μυασθενικό σύνδρομο/μυασθένεια gravis, σύνδρομο Guillain-Barré, Μηνιγγοεγκεφαλίτιδα και Πάρεση προσώπου	Πάρεση προσώπου Βαθμού 1 ή 2	Διακόψτε προσωρινά το Tecentriq Η θεραπεία ενδέχεται να συνεχιστεί εάν το συμβάν επιλυθεί πλήρως. Εάν το συμβάν δεν επιλυθεί πλήρως κατά την προσωρινή διακοπή του Tecentriq, διακόψτε οριστικά το Tecentriq.
	Όλοι οι Βαθμοί Μυασθενικού συνδρόμου/μυασθένειας gravis, συνδρόμου Guillain-Barré και Μηνιγγοεγκεφαλίτιδας ή Πάρεση προσώπου Βαθμού 3 ή 4	Διακόψτε οριστικά το Tecentriq
Μυελίτιδα	Βαθμού 2, 3 ή 4	Διακόψτε οριστικά το Tecentriq
Παγκρεατίτιδα	Αυξημένα επίπεδα αμυλάσης ή λιπάσης ορού Βαθμού 3 ή 4 (> 2 x ULN) ή παγκρεατίτιδα Βαθμού 2 ή 3	Διακόψτε προσωρινά το Tecentriq Η θεραπεία ενδέχεται να συνεχιστεί εάν τα επίπεδα αμυλάσης και λιπάσης ορού βελτιωθούν σε Βαθμό 0 ή Βαθμό 1 εντός 12 εβδομάδων, ή τα συμπτώματα της παγκρεατίτιδας έχουν υποχωρήσει, και τα κορτικοστεροειδή έχουν μειωθεί σε ≤10 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ανά ημέρα
	Υποτροπιάζουσας παγκρεατίτιδας Βαθμού 4 ή οποιουδήποτε βαθμού	Διακόψτε οριστικά το Tecentriq
Μυοκαρδίτιδα	Βαθμού 2 ή μεγαλύτερου	Διακόψτε οριστικά το Tecentriq
Νεφρίτιδα	Βαθμού 2: (επίπεδο κρεατινίνης > 1,5 έως 3,0 x αρχική εκτίμηση ή > 1,5 έως 3,0 x ULN)	Διακόψτε προσωρινά το Tecentriq Η θεραπεία ενδέχεται να συνεχιστεί εάν το συμβάν βελτιωθεί σε Βαθμού 0 ή Βαθμού 1 εντός 12 εβδομάδων και τα κορτικοστεροειδή έχουν μειωθεί σε ≤ 10 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ανά ημέρα
	Βαθμού 3 ή 4: (επίπεδο κρεατινίνης > 3,0 x αρχική εκτίμηση ή > 3,0 x ULN)	Διακόψτε οριστικά το Tecentriq

Ανοσομεσολαβούμενη ανεπιθύμητη ενέργεια	Βαρύτητα	Τροποποίηση θεραπείας
Μυοσίτιδα	Βαθμού 2 ή 3	Διακόψτε προσωρινά το Tecentriq
	Βαθμού 4 ή Βαθμού 3 υποτροπιάζουσα μυοσίτιδα	Διακόψτε οριστικά το Tecentriq
Περικαρδιακές διαταραχές	Βαθμού 1 περικαρδίτιδα	Διακόψτε προσωρινά το Tecentriq ²
	Βαθμού 2 ή μεγαλύτερου	Διακόψτε οριστικά το Tecentriq
Αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστικοκύττωση	Υποψία για αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστικοκύττωση ¹	Διακόψτε οριστικά το Tecentriq
Άλλες ανοσομεσολαβούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες	Βαθμού 2 ή Βαθμού 3	Διακόψτε προσωρινά μέχρι οι ανεπιθύμητες ενέργειες ανακάμψουν σε Βαθμού 0 ή 1 εντός 12 εβδομάδων και τα κορτικοστεροειδή έχουν μειωθεί σε ≤ 10 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ανά ημέρα
	Βαθμού 4 ή υποτροπιάζουσες Βαθμού 3	Διακόψτε οριστικά το Tecentriq (εκτός από ενδοκρινολογικές που ελέγχονται με ορμονική θεραπεία υποκατάστασης)
Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες	Βαρύτητα	Τροποποίηση θεραπείας
Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση	Βαθμού 1 ή 2	Μειώστε τον ρυθμό έγχυσης ή διακόψτε την έγχυση. Η θεραπεία μπορεί να συνεχιστεί με την υποχώρηση του συμβάντος.
	Βαθμού 3 ή 4	Διακόψτε οριστικά το Tecentriq

ALT = αμινοτρανσφεράση της αλανίνης, AST = ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, ULN = ανώτερο φυσιολογικό όριο

Σημείωση: Η τοξικότητα πρέπει να βαθμονομείται με την τρέχουσα έκδοση των Σύνηθων Κριτηρίων Ορολογίας για τις Ανεπιθύμητες Ενέργειες του Εθνικού Ινστιτούτου για τον Καρκίνο (NCI-CTCAE).

¹ Ανεξαρτήτως σοβαρότητας

² Διενεργείστε μια λεπτομερή καρδιακή αξιολόγηση για τον προσδιορισμό της αιτιολογίας και διαχειριστείτε καταλλήλως

Ειδικοί πληθυσμοί

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Tecentriq σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στις παραγράφους 4.8, 5.1 και 5.2, αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία.

Ηλικιωμένοι

Βάσει μιας φαρμακοκινητικής ανάλυσης πληθυσμού, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του Tecentriq σε ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1).

Ασιάτες ασθενείς

Εξαιτίας αυξημένης αιματολογικής τοξικότητας που παρατηρείται σε Ασιάτες ασθενείς στην Impower150, προτείνεται η αρχική δόση πακλιταξέλης να είναι 175 mg/m^2 κάθε τρεις εβδομάδες.

Νεφρική δυσλειτουργία

Βάσει μιας φαρμακοκινητικής ανάλυσης πληθυσμού, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2). Τα δεδομένα από ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία είναι πολύ περιορισμένα για να εξαχθούν συμπεράσματα για τον συγκεκριμένο πληθυσμό.

Ηπατική δυσλειτουργία

Βάσει μιας φαρμακοκινητικής ανάλυσης πληθυσμού, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Το Tecentriq δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Κατάσταση λειτουργικότητας κατά τη Συνεργαζόμενη Ογκολογική Ομάδα της Ανατολικής Ακτής των ΗΠΑ (ECOG) ≥ 2

Οι ασθενείς με κατάσταση λειτουργικότητας ≥ 2 κατά ECOG αποκλείστηκαν από τις κλινικές μελέτες στον TNBC, τον ΕΣ-ΜΚΠ το UC 2^{ης} γραμμής και το ΗΚΚ (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

Τρόπος χορήγησης

Είναι σημαντικό να ελέγχετε τις ετικέτες του προϊόντος για να βεβαιωθείτε ότι η σωστή φαρμακοτεχνική μορφή (ενδοφλέβια ή υποδόρια) χορηγείται στον ασθενή, όπως έχει συνταγογραφηθεί.

Το ενδοφλέβιο σκεύασμα Tecentriq δεν προορίζεται για υποδόρια χορήγηση και θα πρέπει να χορηγείται μόνο μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης. Οι εγχύσεις δεν πρέπει να χορηγούνται ως ενδοφλέβια χορήγηση push ή bolus.

Οι ασθενείς που λαμβάνουν επί του παρόντος ενδοφλέβιο Tecentriq μπορούν να αλλάξουν σε ενέσιμο διάλυμα ατεζολιζουμάμπης ή αντίστροφα.

Η αρχική δόση του ενδοφλέβιου Tecentriq πρέπει να χορηγείται σε διάστημα 60 λεπτών. Εάν η πρώτη έγχυση γίνεται καλά ανεκτή, όλες οι επόμενες εγχύσεις μπορούν να χορηγηθούν σε διάστημα 30 λεπτών.

Για οδηγίες σχετικά με την αραίωση και τον χειρισμό του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στην ατεζολιζουμάμπη ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, η ονομασία και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου προϊόντος θα πρέπει να καταγράφεται ευκρινώς.

Ανοσομεσολαβούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι περισσότερες ανοσομεσολαβούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που εκδηλώθηκαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ατεζολιζουμάμπη ήταν αναστρέψιμες με διακοπή της θεραπείας της ατεζολιζουμάμπης και έναρξη θεραπείας με κορτικοστεροειδή ή/και υποστηρικτική φροντίδα. Παρατηρήθηκαν ανοσομεσολαβούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες επηρέασαν περισσότερο του ενός συστήματα του οργανισμού. Ανοσομεσολαβούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες με την ατεζολιζουμάμπη ενδέχεται να εκδηλωθούν μετά την τελευταία δόση ατεζολιζουμάμπης.

Για πιθανολογούμενες ανοσομεσολαβούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες, πρέπει να διεξαχθεί ενδελεχής αξιολόγηση με σκοπό την επιβεβαίωση της αιτιολογίας ή τον αποκλεισμό άλλων αιτιών. Με βάση τη βαρύτητα της ανεπιθύμητης ενέργειας, η θεραπεία με ατεζολιζουμάμπη πρέπει να διακόπτεται προσωρινά και να χορηγούνται κορτικοστεροειδή. Αμέσως μετά τη βελτίωση σε Βαθμού ≤ 1 , τα κορτικοστεροειδή πρέπει να μειώνονται σταδιακά κατά τη διάρκεια ≥ 1 μηνός. Με βάση περιορισμένα δεδομένα από κλινικές δοκιμές σε ασθενείς των οποίων οι ανοσομεσολαβούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες δεν μπορούσαν να ελεγχθούν με χρήση συστηματικών κορτικοστεροειδών, μπορεί να εξεταστεί η χορήγηση άλλων συστηματικών ανοσοκατασταλτικών.

Η ατεζολιζουμάμπη πρέπει να διακόπτεται οριστικά για οποιαδήποτε ανοσομεσολαβούμενη ανεπιθύμητη ενέργεια Βαθμού 3 που επανεμφανίζεται και για οποιοσδήποτε ανοσομεσολαβούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 4 εκτός από ενδοκρινολογικές που ελέγχονται με θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8).

Σε ασθενείς με προϋπάρχον αυτοάνοσο νόσημα (ΑΙΔ), δεδομένα από μελέτες παρατήρησης υποδεικνύουν ότι ο κίνδυνος ανοσομεσολαβούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από θεραπεία με αναστολέα ανοσολογικού σημείου ελέγχου μπορεί να είναι αυξημένος σε σύγκριση με τον κίνδυνο σε ασθενείς χωρίς προϋπάρχον ΑΙΔ. Επιπλέον, οι εξάρσεις του υποκείμενου ΑΙΔ ήταν συχνές, αλλά στην πλειονότητα ήταν ήπιες και διαχειρίσιμες.

Ανοσο-επαγόμενη πνευμονίτιδα

Περιστατικά πνευμονίτιδας, συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων περιστατικών, έχουν παρατηρηθεί σε κλινικές μελέτες με την ατεζολιζουμάμπη (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για ενδείξεις και συμπτώματα πνευμονίτιδας και θα πρέπει να αποκλείονται λοιπές αιτίες εκτός της ανοσο-επαγόμενης πνευμονίτιδας.

Η θεραπεία με ατεζολιζουμάμπη θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά για την πνευμονίτιδα Βαθμού 2, και θα πρέπει να ξεκινά η χορήγηση 1 έως 2 mg/kg βάρους σώματος (ΒΣ)/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου. Εάν τα συμπτώματα βελτιωθούν σε Βαθμό ≤ 1 , τα κορτικοστεροειδή θα πρέπει να μειωθούν σταδιακά σε διάστημα ≥ 1 μήνα. Η θεραπεία με ατεζολιζουμάμπη ενδέχεται να συνεχιστεί όταν το συμβάν βελτιωθεί σε Βαθμό ≤ 1 εντός 12 εβδομάδων, και τα κορτικοστεροειδή έχουν μειωθεί σε ≤ 10 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ανά ημέρα. Η θεραπεία με ατεζολιζουμάμπη πρέπει να διακοπεί οριστικά για την πνευμονίτιδα Βαθμού 3 ή 4.

Ανοσομεσολαβούμενη ηπατίτιδα

Περιστατικά ηπατίτιδας, ορισμένα εκ των οποίων οδήγησαν σε θανατηφόρες εκβάσεις, έχουν παρατηρηθεί σε κλινικές μελέτες με την ατεζολιζουμάμπη (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα ηπατίτιδας.

Η ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST), η αμινοτρανσφεράση αλανίνης (ALT) και η χολερυθρίνη θα πρέπει να παρακολουθούνται πριν από την έναρξη της θεραπείας, κατά διαστήματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ατεζολιζουμάμπη και σύμφωνα με τις ενδείξεις βάσει της κλινικής αξιολόγησης.

Για ασθενείς χωρίς ΗΚΚ, η θεραπεία με ατεζολιζουμάμπη θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά εάν το συμβάν Βαθμού 2 (ALT ή AST >3 έως 5 x ULN, ή χολερυθρίνη αίματος >1,5 έως 3 x ULN) επιμένει για περισσότερες από 5 έως 7 ημέρες, και θα πρέπει να ξεκινήσει η χορήγηση 1 έως 2 mg/kg ΒΣ/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου. Εάν το συμβάν βελτιωθεί σε Βαθμού ≤1, τα κορτικοστεροειδή πρέπει να μειωθούν σταδιακά σε διάστημα ≥1 μήνα.

Η θεραπεία με ατεζολιζουμάμπη ενδέχεται να συνεχιστεί εάν το συμβάν βελτιωθεί σε Βαθμό ≤1 εντός 12 εβδομάδων, και τα κορτικοστεροειδή έχουν μειωθεί σε ≤10 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμο ανά ημέρα. Η θεραπεία με ατεζολιζουμάμπη πρέπει να διακοπεί οριστικά για τα συμβάντα Βαθμού 3 ή Βαθμού 4 (ALT ή AST > 5,0 x ULN ή χολερυθρίνη αίματος > 3 x ULN).

Για ασθενείς με ΗΚΚ, η θεραπεία με ατεζολιζουμάμπη θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά εάν η ALT ή η AST αυξηθεί σε > 3 x έως ≤ 10 x ULN από τα φυσιολογικά όρια κατά την αρχική μέτρηση, ή > 5 x έως ≤ 10 x ULN από > 1 x έως ≤ 3 x ULN κατά την αρχική μέτρηση ή > 8 x έως ≤ 10 x ULN από > 3 x ULN έως ≤ 5 x ULN κατά την αρχική μέτρηση και παραμένει για περισσότερο από 5 έως 7 ημέρες και θα πρέπει να ξεκινάει χορήγηση 1 έως 2 mg/kg ΒΣ/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμο. Εάν το συμβάν βελτιωθεί σε Βαθμό ≤ 1, τα κορτικοστεροειδή θα πρέπει να μειωθούν σταδιακά σε διάστημα ≥ 1 μήνα.

Η θεραπεία με ατεζολιζουμάμπη μπορεί να συνεχιστεί εάν το συμβάν βελτιωθεί σε Βαθμό ≤ 1 εντός 12 εβδομάδων και τα κορτικοστεροειδή έχουν μειωθεί σε ≤ 10 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμο ανά ημέρα. Η θεραπεία με ατεζολιζουμάμπη πρέπει να διακοπεί οριστικά εάν η ALT ή η AST αυξηθεί σε > 10 x ULN ή η ολική χολερυθρίνη αυξηθεί > 3 x ULN.

Ανοσο-επαγόμενη κολίτιδα

Περιστατικά διάρροιας ή κολίτιδας έχουν παρατηρηθεί σε κλινικές μελέτες με την ατεζολιζουμάμπη (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα κολίτιδας.

Η θεραπεία με ατεζολιζουμάμπη θα πρέπει να διακοπεί προσωρινά για τη διάρροια Βαθμού 2 ή Βαθμού 3 (αύξηση ≥ 4 κενώσεων/ημέρα σε σχέση με την αρχική εκτίμηση) ή κολίτιδα (συμπτωματική). Για τη διάρροια Βαθμού 2 ή την κολίτιδα, εάν τα συμπτώματα επιμένουν > 5 ημέρες ή επανεμφανιστούν, θα πρέπει να ξεκινήσει θεραπεία με 1 έως 2 mg/kg ΒΣ/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου. Για τη διάρροια Βαθμού 3 ή την κολίτιδα, θα πρέπει να ξεκινήσει θεραπεία με ενδοφλέβια κορτικοστεροειδή (1 έως 2 mg/kg ΒΣ/ημέρα μεθυλπρεδνιζολόνης ή ισοδύναμου). Μόλις τα συμπτώματα βελτιωθούν, θα πρέπει να ξεκινήσει θεραπεία με 1 έως 2 mg/kg ΒΣ/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου. Εάν τα συμπτώματα βελτιωθούν σε Βαθμό ≤1, τα κορτικοστεροειδή θα πρέπει να μειωθούν σταδιακά σε διάστημα ≥ 1 μήνα. Η θεραπεία με ατεζολιζουμάμπη ενδέχεται να συνεχιστεί εάν το συμβάν βελτιωθεί σε Βαθμό ≤1 εντός 12 εβδομάδων, και τα κορτικοστεροειδή έχουν μειωθεί σε ≤10 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμο ανά ημέρα. Η θεραπεία με ατεζολιζουμάμπη πρέπει να διακοπεί οριστικά για τη διάρροια ή την κολίτιδα Βαθμού 4 (απειλητική για τη ζωή, ενδείκνυται επείγουσα παρέμβαση). Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η πιθανή επιπλοκή της διάτρησης του γαστρεντερικού σωλήνα που σχετίζεται με την κολίτιδα.

Ανοσομεσολαβούμενες ενδοκρινολογικές παθήσεις

Υποθυρεοειδισμός, υπερθυρεοειδισμός, επινεφριδιακή ανεπάρκεια, υποφυσίτιδα και σακχαρώδη διαβήτης τύπου 1, συμπεριλαμβανομένης της διαβητικής κετοξέωσης, έχουν παρατηρηθεί σε κλινικές μελέτες με την ατεζολιζουμάμπη (βλ. παράγραφο 4.8).

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για κλινικά σημεία και συμπτώματα ενδοκρινολογικής παθήσεως. Η θυρεοειδική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται πριν από και περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ατεζολιζουμάμπη. Θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο κατάλληλης αντιμετώπισης των ασθενών με μη φυσιολογικές εξετάσεις θυρεοειδικής λειτουργίας στην αρχική εκτίμηση.

Οι ασυμπτωματικοί ασθενείς με μη φυσιολογικές εξετάσεις θυρεοειδικής λειτουργίας μπορούν να λάβουν ατεζολιζουμάμπη. Επί συμπτωματικού υποθυρεοειδισμού, θα πρέπει να διακοπεί προσωρινά η χορήγηση ατεζολιζουμάμπης και θα πρέπει να ξεκινήσει η χορήγηση θεραπείας υποκατάστασης θυρεοειδικής ορμόνης, όπως απαιτείται. Ο μεμονωμένος υποθυρεοειδισμός μπορεί να αντιμετωπιστεί με θεραπεία υποκατάστασης και χωρίς κορτικοστεροειδή. Επί συμπτωματικού υπερθυρεοειδισμού, θα πρέπει να διακοπεί προσωρινά η χορήγηση ατεζολιζουμάμπης και θα πρέπει να ξεκινήσει η χορήγηση αντιθυρεοειδικού φαρμακευτικού προϊόντος, όπως απαιτείται. Η θεραπεία με ατεζολιζουμάμπη μπορεί να συνεχιστεί όταν τα συμπτώματα ελέγχονται και η λειτουργία του θυρεοειδούς βελτιώνεται.

Για τη συμπτωματική επινεφριδιακή ανεπάρκεια, η ατεζολιζουμάμπη θα πρέπει να διακοπεί προσωρινά και θα πρέπει να ξεκινήσει η χορήγηση θεραπείας με ενδοφλέβια κορτικοστεροειδή (1 έως 2 mg/kg ΒΣ/ημέρα μεθυλπρεδνιζολόνης ή ισοδύναμου). Μόλις τα συμπτώματα βελτιωθούν, θα πρέπει να ακολουθήσει θεραπεία με 1 έως 2 mg/kg ΒΣ/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου. Εάν τα συμπτώματα βελτιωθούν σε Βαθμού ≤ 1 , τα κορτικοστεροειδή θα πρέπει να μειωθούν σταδιακά σε διάστημα ≥ 1 μήνα. Η θεραπεία ενδέχεται να συνεχιστεί εάν το συμβάν βελτιωθεί σε Βαθμού ≤ 1 εντός 12 εβδομάδων και τα κορτικοστεροειδή έχουν μειωθεί σε ≤ 10 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμο ανά ημέρα και ο ασθενής είναι σταθερός με τη θεραπεία υποκατάστασης (εάν απαιτείται).

Για υποφυσίτιδα Βαθμού 2 ή Βαθμού 3, η ατεζολιζουμάμπη θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά και να ξεκινήσει η χορήγηση θεραπείας με ενδοφλέβια κορτικοστεροειδή (1 έως 2 mg/kg ΒΣ/ημέρα μεθυλπρεδνιζολόνης ή ισοδύναμου), και θα πρέπει να ξεκινήσει η χορήγηση ορμονικής υποκατάστασης όπως απαιτείται. Μόλις τα συμπτώματα βελτιωθούν, πρέπει να ακολουθήσει θεραπεία με 1 έως 2 mg/kg ΒΣ/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου. Εάν τα συμπτώματα βελτιωθούν σε Βαθμού ≤ 1 , τα κορτικοστεροειδή θα πρέπει να μειωθούν σταδιακά σε διάστημα ≥ 1 μήνα. Η θεραπεία ενδέχεται να συνεχιστεί εάν το συμβάν βελτιωθεί σε Βαθμού ≤ 1 εντός 12 εβδομάδων, τα κορτικοστεροειδή έχουν μειωθεί σε ≤ 10 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ανά ημέρα και ο ασθενής είναι σταθερός με τη θεραπεία υποκατάστασης (εάν απαιτείται). Η θεραπεία με ατεζολιζουμάμπη θα πρέπει να διακοπεί οριστικά για την υποφυσίτιδα Βαθμού 4.

Θα πρέπει να ξεκινά θεραπεία με ινσουλίνη για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1. Για την υπεργλυκαιμία Βαθμού ≥ 3 (γλυκόζη νηστείας > 250 mg/dL ή 13,9 mmol/L), η χορήγηση της ατεζολιζουμάμπης θα πρέπει να διακοπεί. Η θεραπεία με ατεζολιζουμάμπη μπορεί να συνεχίσει εάν επιτευχθεί μεταβολικός έλεγχος με τη θεραπεία υποκατάστασης με ινσουλίνη.

Ανοσομεσολαβούμενη μηνιγγοεγκεφαλίτιδα

Μηνιγγοεγκεφαλίτιδα έχει παρατηρηθεί σε κλινικές μελέτες με την ατεζολιζουμάμπη (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για κλινικές ενδείξεις και συμπτώματα μηνιγγίτιδας ή εγκεφαλίτιδας.

Η θεραπεία με ατεζολιζουμάμπη πρέπει να διακοπεί οριστικά για την οποιοδήποτε βαθμού μηνιγγίτιδα ή εγκεφαλίτιδα. Θα πρέπει να ξεκινήσει θεραπεία με ενδοφλέβια κορτικοστεροειδή (1 έως 2 mg/kg ΒΣ/ημέρα μεθυλπρεδνιζολόνης ή ισοδύναμου ανά ημέρα). Μόλις τα συμπτώματα βελτιωθούν, θα πρέπει να ακολουθήσει θεραπεία με 1 έως 2 mg/kg ΒΣ/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου.

Ανοσομεσολαβούμενες νευροπάθειες

Μυασθενικό σύνδρομο/μυασθένεια gravis ή σύνδρομο Guillain-Barré, το οποίο ενδέχεται να είναι απειλητικό για τη ζωή, και πάρεση προσώπου παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που λαμβάνουν ατεζολιζουμάμπη. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για συμπτώματα κινητικής και αισθητηριακής νευροπάθειας.

Έχει παρατηρηθεί μυελίτιδα σε κλινικές δοκιμές με ατεζολιζουμάμπη (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία και συμπτώματα που υποδηλώνουν μυελίτιδα.

Η θεραπεία με ατεζολιζουμάμπη πρέπει να διακοπεί οριστικά για οποιονδήποτε βαθμό μυασθενικού συνδρόμου/μυασθένειας gravis ή συνδρόμου Guillain-Barré. Θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο έναρξης συστηματικών κορτικοστεροειδών (σε δόση 1 έως 2 mg/kg ΒΣ/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου).

Η θεραπεία με ατεζολιζουμάμπη θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά για πάρεση προσώπου Βαθμού 1 ή 2 και θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο θεραπείας με συστηματικά κορτικοστεροειδή (1 έως 2 mg/kg σωματικού βάρους/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου). Η θεραπεία μπορεί να συνεχιστεί μόνο εάν το συμβάν υποχωρήσει πλήρως. Η θεραπεία με ατεζολιζουμάμπη θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά για πάρεση προσώπου Βαθμού 3 ή Βαθμού 4 ή οποιαδήποτε άλλη νευροπάθεια που δεν υποχωρεί πλήρως κατά την προσωρινή διακοπή της ατεζολιζουμάμπης.

Η θεραπεία με ατεζολιζουμάμπη πρέπει να διακόπτεται οριστικά για μυελίτιδα Βαθμού 2, 3 ή 4.

Ανοσο-επαγόμενη παγκρεατίτιδα

Στις κλινικές μελέτες με την ατεζολιζουμάμπη έχει παρατηρηθεί παγκρεατίτιδα, συμπεριλαμβανομένων των αυξήσεων των επιπέδων αμυλάσης και λιπάσης ορού (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία και συμπτώματα που υποδηλώνουν οξεία παγκρεατίτιδα.

Η θεραπεία με ατεζολιζουμάμπη θα πρέπει να διακοπεί επί αυξημένων επιπέδων αμυλάσης ή λιπάσης ορού Βαθμού ≥ 3 ($> 2 \times \text{ULN}$), ή παγκρεατίτιδα Βαθμού 2 ή 3, και θα πρέπει να ξεκινήσει θεραπεία με ενδοφλέβια κορτικοστεροειδή (1-2 mg/kg ΒΣ/ημέρα μεθυλπρεδνιζολόνης ή ισοδύναμου ανά ημέρα). Μόλις τα συμπτώματα βελτιωθούν, θα πρέπει να ακολουθήσει θεραπεία με 1 έως 2 mg/kg ΒΣ/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου. Η θεραπεία με ατεζολιζουμάμπη ενδέχεται να συνεχιστεί εάν τα επίπεδα αμυλάσης και λιπάσης ορού βελτιωθούν σε Βαθμό ≤ 1 εντός 12 εβδομάδων ή τα συμπτώματα της παγκρεατίτιδας έχουν υποχωρήσει, και τα κορτικοστεροειδή έχουν μειωθεί σε ≤ 10 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου. Η θεραπεία με ατεζολιζουμάμπη θα πρέπει να διακοπεί οριστικά για τον Βαθμό 4 ή για την υποτροπιάζουσα παγκρεατίτιδα οποιουδήποτε βαθμού.

Ανοσο-επαγόμενη μυοκαρδίτιδα

Περιπτώσεις μυοκαρδίτιδας, συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων περιπτώσεων, έχουν παρατηρηθεί με την ατεζολιζουμάμπη (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα μυοκαρδίτιδας. Η μυοκαρδίτιδα μπορεί επίσης να είναι μια κλινική εκδήλωση μυοσίτιδας και θα πρέπει να αντιμετωπίζεται ανάλογα.

Οι ασθενείς με καρδιακά ή καρδιοαναπνευστικά συμπτώματα θα πρέπει να αξιολογούνται για πιθανή μυοκαρδίτιδα, ώστε να διασφαλιστεί η έναρξη των κατάλληλων μέτρων σε πρώιμο στάδιο. Επί υποψίας μυοκαρδίτιδας, η θεραπεία με ατεζολιζουμάμπη θα πρέπει να διακοπεί προσωρινά, θα πρέπει να ξεκινήσει άμεση χορήγηση συστηματικών κορτικοστεροειδών σε δόση 1 έως 2 mg/kg ΒΣ/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου και άμεση καρδιολογική διαβούλευση με διαγνωστική εξέταση σύμφωνα με τις τρέχουσες κλινικές οδηγίες, θα πρέπει να ξεκινήσει. Μόλις τεθεί η διάγνωση μυοκαρδίτιδας, η θεραπεία με ατεζολιζουμάμπη πρέπει να διακόπτεται οριστικά για μυοκαρδίτιδα Βαθμού ≥ 2 (βλ. παράγραφο 4.2).

Ανοσομεσολαβούμενη νεφρίτιδα

Η νεφρίτιδα έχει παρατηρηθεί σε κλινικές δοκιμές με την ατεζολιζουμάμπη (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για αλλαγές στη νεφρική λειτουργία.

Η θεραπεία με ατεζολιζουμάμπη θα πρέπει να διακοπεί προσωρινά για τη νεφρίτιδα Βαθμού 2 και πρέπει να ξεκινήσει η θεραπεία με συστηματικά κορτικοστεροειδή σε δόση 1 έως 2 mg/kg ΒΣ/ ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου. Η θεραπεία με ατεζολιζουμάμπη μπορεί να συνεχιστεί εάν το συμβάν βελτιωθεί σε \leq Βαθμού 1 εντός 12 εβδομάδων και τα κορτικοστεροειδή έχουν μειωθεί σε \leq 10 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ημερησίως. Η θεραπεία με ατεζολιζουμάμπη πρέπει να διακόπτεται οριστικά για νεφρίτιδα Βαθμού 3 ή 4.

Ανοσο-επαγόμενη μυοσίτιδα

Περιπτώσεις μυοσίτιδας, συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων περιπτώσεων, έχουν παρατηρηθεί με την ατεζολιζουμάμπη (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα μυοσίτιδας. Οι ασθενείς με πιθανολογούμενη μυοσίτιδα θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία μυοκαρδίτιδας.

Εάν ένας ασθενής αναπτύξει σημεία και συμπτώματα μυοσίτιδας, θα πρέπει να εφαρμόζεται στενή παρακολούθηση και ο ασθενής να παραπέμπεται σε ειδικό για αξιολόγηση και θεραπεία χωρίς καθυστέρηση. Η θεραπεία με ατεζολιζουμάμπη θα πρέπει να διακοπεί προσωρινά σε μυοσίτιδα βαθμού 2 ή 3 και θα πρέπει να ξεκινήσει θεραπεία με κορτικοστεροειδή (1-2 mg / kg ΒΣ/ ημέρα πρεδνιζόνη ή ισοδύναμο). Εάν τα συμπτώματα βελτιθούν σε \leq βαθμού 1, μειώστε σταδιακά τα κορτικοστεροειδή όπως ενδείκνυται κλινικά. Η θεραπεία με την ατεζολιζουμάμπη μπορεί να συνεχιστεί εάν το συμβάν βελτιωθεί σε \leq βαθμού 1 εντός 12 εβδομάδων και τα κορτικοστεροειδή έχουν μειωθεί σε \leq 10 mg πρεδνιζόνης από το στόμα ή ισοδύναμο ανά ημέρα. Η θεραπεία με την ατεζολιζουμάμπη θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά για βαθμού 4 ή βαθμού 3 υποτροπιάζουσα μυοσίτιδα ή όταν δεν είναι δυνατόν να μειωθεί η δόση κορτικοστεροειδών στο ισοδύναμο των \leq 10 mg πρεδνιζόνης ανά ημέρα εντός 12 εβδομάδων μετά την εμφάνιση.

Σοβαρές ανοσομεσολαβούμενες δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες

Έχουν αναφερθεί σοβαρές ανοσομεσολαβούμενες δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες (SCARs), συμπεριλαμβανομένων περιπτώσεων συνδρόμου Stevens-Johnson (SJS) και τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης (TEN), σε ασθενείς που λαμβάνουν ατεζολιζουμάμπη. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για πιθανολογούμενες σοβαρές δερματικές αντιδράσεις και άλλες αιτίες θα πρέπει να αποκλείονται. Για πιθανολογούμενες SCARs, οι ασθενείς θα πρέπει να παραπέμπονται σε έναν ειδικό για περαιτέρω διάγνωση και αντιμετώπιση.

Με βάση τη σοβαρότητα της ανεπιθύμητης ενέργειας, η ατεζολιζουμάμπη θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά για δερματικές αντιδράσεις Βαθμού 3 και θα πρέπει να ξεκινάει θεραπεία με συστηματικά κορτικοστεροειδή σε μια δόση 1-2 mg/kg ΒΣ/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου. Η θεραπεία με ατεζολιζουμάμπη μπορεί να συνεχιστεί εάν το συμβάν βελτιωθεί σε \leq Βαθμού 1 εντός 12 εβδομάδων και τα κορτικοστεροειδή έχουν μειωθεί σε \leq 10 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ανά ημέρα. Η θεραπεία με ατεζολιζουμάμπη θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά για δερματικές αντιδράσεις Βαθμού 4 και θα πρέπει να χορηγούνται κορτικοστεροειδή.

Η ατεζολιζουμάμπη θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά σε ασθενείς με πιθανολογούμενο SJS ή TEN. Για επιβεβαιωμένο SJS ή TEN, η ατεζολιζουμάμπη θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά.

Θα πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή όταν εξετάζεται η χρήση της ατεζολιζουμάμπης σε έναν ασθενή που στο παρελθόν είχε βιώσει σοβαρή ή απειλητική για τη ζωή δερματική ανεπιθύμητη ενέργεια κατά τη διάρκεια προηγούμενης θεραπείας με άλλους ανοσοδιεγερτικούς αντικαρκινικούς παράγοντες.

Ανοσομεσολαβούμενες περικαρδιακές διαταραχές

Περικαρδιακές διαταραχές, συμπεριλαμβανομένης της περικαρδίτιδας, της περικαρδιακής συλλογής και του καρδιακού επιπωματισμού, ορισμένες από τις οποίες οδήγησαν σε θανατηφόρα έκβαση, έχουν παρατηρηθεί με την ατεζολιζουμάμπη (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για κλινικά σημεία και συμπτώματα περικαρδιακών διαταραχών.

Εάν υπάρχει υποψία περικαρδίτιδας Βαθμού 1, η θεραπεία με ατεζολιζουμάμπη θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά και θα πρέπει να ξεκινά άμεση καρδιολογική αξιολόγηση με διαγνωστικές εξετάσεις σύμφωνα με τις τρέχουσες κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες. Εάν υπάρχει υποψία περικαρδιακών διαταραχών Βαθμού ≥ 2 , η θεραπεία με ατεζολιζουμάμπη θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά, να αρχίζει έγκαιρη θεραπεία με συστηματικά κορτικοστεροειδή σε δόση 1 έως 2 mg/kg σωματικού βάρους/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου και να ξεκινάει άμεση καρδιολογική αξιολόγηση με διαγνωστικές εξετάσεις σύμφωνα με τις τρέχουσες κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες. Μόλις επιβεβαιωθεί η διάγνωση ενός συμβάντος περικαρδιακής διαταραχής, η θεραπεία με ατεζολιζουμάμπη πρέπει να διακόπτεται οριστικά για περικαρδιακές διαταραχές Βαθμού ≥ 2 (βλ. παράγραφο 4.2).

Αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστοκύτωση

Αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστοκύτωση (HLH), συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων περιστατικών, έχει αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν ατεζολιζουμάμπη (βλ. παράγραφο 4.8). Η HLH θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν η παρουσίαση του συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών είναι άτυπη ή παρατεταμένη. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για κλινικά σημεία και συμπτώματα HLH. Για υποψία HLH, η ατεζολιζουμάμπη πρέπει να διακόπτεται οριστικά και οι ασθενείς θα πρέπει να παραπέμπονται σε ειδικό για περαιτέρω διάγνωση και αντιμετώπιση.

Άλλες ανοσομεσολαβούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες

Δεδομένου του μηχανισμού δράσης της ατεζολιζουμάμπης, ενδέχεται να εμφανιστούν άλλες πιθανές ανοσομεσολαβούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένης της μη λοιμώδους κυστίτιδας.

Αξιολογήστε όλες τις πιθανολογούμενες ανοσομεσολαβούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες για να αποκλείσετε άλλες αιτίες. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα ανοσομεσολαβούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών και, με βάση τη σοβαρότητα της αντίδρασης, να αντιμετωπίζονται με τροποποιήσεις της θεραπείας και κορτικοστεροειδή όπως ενδείκνυται κλινικά (βλ. παράγραφο 4.2 και παράγραφο 4.8).

Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις

Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση έχουν παρατηρηθεί με την ατεζολιζουμάμπη (βλ. παράγραφο 4.8).

Ο ρυθμός έγχυσης θα πρέπει να μειωθεί ή η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί στους ασθενείς με Βαθμού 1 ή 2 σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις. Η ατεζολιζουμάμπη θα πρέπει να διακοπεί οριστικά στους ασθενείς με σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις Βαθμού 3 ή 4. Οι ασθενείς με Βαθμού 1 ή 2 σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις μπορούν να συνεχίσουν να λαμβάνουν ατεζολιζουμάμπη με στενή παρακολούθηση. Μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο προφυλακτικής φαρμακευτικής αγωγής με αντιπυρετικά και αντισταμινικά.

Προφυλάξεις για συγκεκριμένες ασθένειες

Χρήση της ατεζολιζουμάμπης σε συνδυασμό με μπεβασιζουμάμπη, πακλιταξέλη και καρβοπλατίνη σε ασθενείς με μεταστατικό ΜΜΚΠ από μη πλακώδες επιθήλιο

Οι ιατροί πρέπει να εξετάζουν με προσοχή τους κινδύνους που μπορεί να προκύψουν συνδυαστικά με το σχήμα τεσσάρων φαρμάκων ατεζολιζουμάμπη, μπεβασιζουμάμπη, πακλιταξέλη και καρβοπλατίνη πριν την έναρξη της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.8).

Χρήση της ατεζολιζουμάμπης σε συνδυασμό με nab-paclitaxel σε μεταστατικό TNBC

Η ουδετεροπενία και οι περιφερικές νευροπάθειες που εμφανίζονται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ατεζολιζουμάμπη και nab-paclitaxel μπορεί να είναι αναστρέψιμες με διακοπές της nab-paclitaxel. Οι γιατροί θα πρέπει να συμβουλευούνται την περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος (ΠΧΠ) της nab-paclitaxel για συγκεκριμένες προφυλάξεις και αντενδείξεις αυτού του φαρμάκου.

Χρήση της ατεζολιζουμάμπης στο UC για ασθενείς που δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία και θεωρούνται ακατάλληλοι για σισπλατίνη

Η αρχική εκτίμηση και τα προγνωστικά χαρακτηριστικά της νόσου του πληθυσμού μελέτης της κοόρτης 1 της IMvigor210 ήταν συνολικά συγκρίσιμα με αυτά των ασθενών της κλινικής που θεωρούνταν ακατάλληλοι για σισπλατίνη αλλά κατάλληλοι για συνδυασμό χημειοθεραπείας με βάση την καρβοπλατίνη. Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα σχετικά με την υποομάδα ασθενών που θα ήταν ακατάλληλοι για οποιαδήποτε χημειοθεραπεία. Κατά συνέπεια, η ατεζολιζουμάμπη θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς, μετά από προσεκτική αξιολόγηση της πιθανής σχέσης οφέλους-κινδύνου σε ατομική βάση.

Χρήση της ατεζολιζουμάμπης σε συνδυασμό με μεβεσισουμάμπη, πακλιταξέλη και καρβοπλατίνη

Ασθενείς με MMKP οι οποίοι είχαν σαφή διήθηση από τον όγκο στα μεγάλα θωρακικά αγγεία ή εμφανή δημιουργία σπηλαίων στις πνευμονικές βλάβες, όπως αυτά φαίνονται στον απεικονιστικό έλεγχο, εξαιρέθηκαν από τη βασική κλινική δοκιμή IMpower150 αφότου παρατηρήθηκαν μερικές περιπτώσεις θανατηφόρας πνευμονικής αιμορραγίας, η οποία και αποτελεί γνωστό παράγοντα κινδύνου στη θεραπεία με bevacizumab. Απουσία δεδομένων, η ατεζολιζουμάμπη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτούς τους πληθυσμούς, μετά από προσεκτική αξιολόγηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου για τον ασθενή.

Χρήση της ατεζολιζουμάμπης σε συνδυασμό με μεβεσισουμάμπη, πακλιταξέλη και καρβοπλατίνη σε EGFR + ασθενείς με MMKP που έχουν κάνει πρόοδο νόσου υπό ερλοτινίμη + μεβεσισουμάμπη

Στη μελέτη IMpower150, δεν υπάρχουν δεδομένα για την αποτελεσματικότητα της ατεζολιζουμάμπης σε συνδυασμό με μεβεσισουμάμπη, πακλιταξέλη και καρβοπλατίνη σε EGFR + ασθενείς που έχουν κάνει πρόοδο νόσου σε ερλοτινίμη + μεβεσισουμάμπη.

Χρήση της ατεζολιζουμάμπης σε συνδυασμό με μεβεσισουμάμπη σε ΗΚΚ

Τα δεδομένα σε ασθενείς με ΗΚΚ με ηπατική νόσο Child-Pugh B που έλαβαν θεραπεία με ατεζολιζουμάμπη σε συνδυασμό με μεβεσισουμάμπη είναι πολύ περιορισμένα και προς το παρόν δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σε ασθενείς με ΗΚΚ με ηπατική νόσο Child-Pugh C.

Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με μεβεσισουμάμπη έχουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας και περιστατικά σοβαρής γαστρεντερικής αιμορραγίας, συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων συμβάντων, αναφέρθηκαν σε ασθενείς με ΗΚΚ οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με ατεζολιζουμάμπη σε συνδυασμό με μεβεσισουμάμπη. Σε ασθενείς με ΗΚΚ, ο έλεγχος και η επακόλουθη θεραπεία των οισοφαγικών κισμών θα πρέπει να πραγματοποιούνται σύμφωνα με την κλινική πρακτική πριν από την έναρξη της θεραπείας με το συνδυασμό ατεζολιζουμάμπης και μεβεσισουμάμπης. Η μεβεσισουμάμπη θα πρέπει να διακόπτεται μόνιμα σε ασθενείς που παρουσιάζουν αιμορραγία Βαθμού 3 ή 4 με τη θεραπεία συνδυασμού. Παρακαλούμε ανατρέξτε στην Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για τη μεβεσισουμάμπη.

Σακχαρώδης διαβήτης μπορεί να εμφανιστεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ατεζολιζουμάμπη σε συνδυασμό με μεβεσισουμάμπη. Οι γιατροί θα πρέπει να παρακολουθούν τα επίπεδα γλυκόζης στο

αίμα πριν και περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ατεζολιζουμάμπη σε συνδυασμό με μετεβασίζουμάμπη, όπως ενδείκνυται κλινικά.

Χρήση της ατεζολιζουμάμπης ως μονοθεραπεία για θεραπεία πρώτης γραμμής σε μεταστατικό ΜΜΚΠ

Οι ιατροί θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψιν την καθυστερημένη έναρξη δράσης της ατεζολιζουμάμπης πριν ξεκινήσουν θεραπεία πρώτης γραμμής ως μονοθεραπεία σε ασθενείς με ΜΜΚΠ. Ένας υψηλότερος αριθμός θανάτων, εντός 2,5 μηνών μετά την τυχαιοποίηση, ακολουθούμενος από μακροχρόνιο όφελος επιβίωσης, παρατηρήθηκε με ατεζολιζουμάμπη σε σύγκριση με χημειοθεραπεία. Δεν μπόρεσε να εντοπιστεί συγκεκριμένος παράγοντας που σχετίζεται με πρόωρους θανάτους (βλ. παράγραφο 5.1).

Ασθενείς που αποκλείστηκαν από τις κλινικές δοκιμές

Οι ασθενείς με τις παρακάτω παθήσεις αποκλείστηκαν από κλινικές δοκιμές: ιστορικό αυτοάνοσης νόσου, ιστορικό πνευμονίτιδας, ενεργή εγκεφαλική μετάσταση, κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG ≥ 2 (εκτός από ασθενείς με προχωρημένο ΜΜΚΠ οι οποίοι δεν είναι κατάλληλοι για θεραπεία με βάση την πλατίνη), HIV, λοίμωξη από ηπατίτιδα Β ή ηπατίτιδα C (για ασθενείς χωρίς ηπατοκυτταρικό καρκίνο), σημαντική καρδιαγγειακή νόσο και ασθενείς με ανεπαρκή αιματολογική λειτουργία και λειτουργία των τελικών οργάνων. Οι ασθενείς που έλαβαν εμβόλιο με ζώντες εξασθενημένους μικροοργανισμούς εντός 28 ημερών πριν από την ένταξη, συστηματικούς ανοσοδιεγερτικούς παράγοντες εντός 4 εβδομάδων ή συστηματικά ανοσοκατασταλτικά φαρμακευτικά προϊόντα εντός 2 εβδομάδων πριν από την ένταξη στη μελέτη, θεραπευτικά από του στόματος ή ενδοφλέβια αντιβιοτικά εντός 2 εβδομάδων πριν από την έναρξη της θεραπείας της μελέτης, αποκλείστηκαν από τις κλινικές δοκιμές.

Κάρτα ασθενούς

Ο συνταγογράφος ιατρός πρέπει να συζητήσει τους κινδύνους της θεραπείας με Tecentriq με τον ασθενή. Ο ασθενής θα πάρει την κάρτα ασθενούς και θα του δοθούν οδηγίες να την έχει συνέχεια μαζί του.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί επίσημες μελέτες φαρμακοκινητικής αλληλεπίδρασης με την ατεζολιζουμάμπη. Από τη στιγμή που η ατεζολιζουμάμπη καθαίρεται από την κυκλοφορία μέσω του καταβολισμού, δεν αναμένονται μεταβολικές φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις.

Η χρήση συστηματικών κορτικοστεροειδών ή ανοσοκατασταλτικών πριν από την έναρξη της ατεζολιζουμάμπης θα πρέπει να αποφεύγεται εξαιτίας της πιθανής παρεμβολής με τη φαρμακοδυναμική δραστηριότητα και αποτελεσματικότητα της ατεζολιζουμάμπης. Ωστόσο, για τη θεραπεία των ανοσομεσολαβούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μπορούν να χρησιμοποιηθούν συστηματικά κορτικοστεροειδή ή άλλα ανοσοκατασταλτικά μετά από την έναρξη της θεραπείας με ατεζολιζουμάμπη (βλ. παράγραφο 4.4).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες με αναπαραγωγική δυνατότητα

Οι γυναίκες με αναπαραγωγική δυνατότητα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια και για 5 μήνες μετά από τη θεραπεία με ατεζολιζουμάμπη.

Κύηση

Δεν διατίθενται κλινικά δεδομένα από τη χρήση της ατεζολιζουμάμπης στις έγκυες γυναίκες. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί αναπτυξιακές και αναπαραγωγικές μελέτες με την ατεζολιζουμάμπη. Οι μελέτες σε ζώα έχουν δείξει ότι η αναστολή του μονοπατιού PD-L1/PD-1 σε μοντέλα κύησης μύδους μπορεί να οδηγήσει σε ανοσομεσολαβούμενη απόρριψη του αναπτυσσόμενου εμβρύου που οδηγεί σε εμβρυϊκό θάνατο (βλ. παράγραφο 5.3). Τα αποτελέσματα αυτά υποδεικνύουν πιθανό κίνδυνο, βάσει του μηχανισμού δράσης του, ότι δηλ. η χορήγηση ατεζολιζουμάμπης κατά τη διάρκεια της κύησης θα μπορούσε να προκαλέσει εμβρυϊκή βλάβη, συμπεριλαμβανομένου του αυξημένου ποσοστού αποβολής ή μη βιώσιμης κύησης.

Οι ανθρώπινες ανοσοσφαιρίνες G1 (IgG1) είναι γνωστό ότι διαπερνούν τον πλακουντιακό φραγμό και η ατεζολιζουμάμπη είναι ένα IgG1. Επομένως, η ατεζολιζουμάμπη μπορεί να περάσει από τη μητέρα στο αναπτυσσόμενο έμβryo.

Η ατεζολιζουμάμπη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης εκτός εάν η κλινική κατάσταση της γυναίκας χρήζει θεραπείας με ατεζολιζουμάμπη.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό αν η ατεζολιζουμάμπη εκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Η ατεζολιζουμάμπη είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα και αναμένεται να υπάρχει στο πρωτόγαλα και σε χαμηλές συγκεντρώσεις στη συνέχεια. Δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος για το νεογνό/βρέφος. Πρέπει να ληφθεί απόφαση σχετικά με τη διακοπή του θηλασμού ή τη διακοπή της θεραπείας με Tecentriq, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα.

Γονιμότητα

Δεν διατίθενται κλινικά δεδομένα για τις πιθανές επιδράσεις της ατεζολιζουμάμπης στη γονιμότητα. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες τοξικότητας κατά την αναπαραγωγή και την ανάπτυξη με την ατεζολιζουμάμπη. Ωστόσο, βάσει μελέτης τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης 26 εβδομάδων, η ατεζολιζουμάμπη είχε επίδραση στον έμμηνο κύκλο σε εκτιμώμενη AUC περίπου 6 φορές την AUC σε ασθενείς που λαμβάνουν τη συνιστώμενη δόση και η επίδραση ήταν αναστρέψιμη (βλ. παράγραφο 5.3). Δεν υπάρχουν επιδράσεις στα αναπαραγωγικά όργανα των αρρένων.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Tecentriq έχει ήσσονος σημασίας επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χρήσης μηχανημάτων. Οι ασθενείς που εμφανίζουν κόπωση θα πρέπει να συμβουλευούνται να μην οδηγούν και χρησιμοποιούν μηχανήματα μέχρι την υποχώρηση των συμπτωμάτων (βλ. παράγραφο 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Η ασφάλεια της ατεζολιζουμάμπης ως μονοθεραπεία βασίζεται στα συγκεντρωτικά δεδομένα από 5.039 ασθενείς με διάφορους τύπους όγκων. Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες (> 10%) ήταν η κόπωση (29,3%), η μειωμένη όρεξη (20,1%), το εξάνθημα (19,7%), η ναυτία (18,8%), ο βήχας (18,2%), η διάρροια (18,1%), η πυρεξία (17,9%), η δύσπνοια (16,6%), η αρθραλγία (16,2%), ο κνησμός (13,3%), η εξασθένιση (13%), η οσφυαλγία (12,2%), ο έμετος (11,7%), η λοίμωξη του ουροποιητικού (11,0%) και η κεφαλαλγία (10,2%).

Η ασφάλεια της ατεζολιζουμάμπης που χορηγήθηκε σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, έχει αξιολογηθεί σε 4.535 ασθενείς με πολλαπλούς τύπους καρκίνου. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ($\geq 20\%$) ήταν η αναιμία (36,8%), η ουδετεροπενία (36,6%), η ναυτία (35,5%), η κόπωση

(33,1%), η αλωπεκία (28,1%), το εξάνθημα (27,8%), η διάρροια (27,6%), η θρομβοπενία (27,1%), η δυσκοιλιότητα (25,8%), η μειωμένη όρεξη (24,7%) και η περιφερική νευροπάθεια (24,4%).

Χρήση της ατεζολιζουμάμπης στο πλαίσιο επικουρικής θεραπείας για τον ΜΜΚΠ

Το προφίλ ασφάλειας της ατεζολιζουμάμπης στο πλαίσιο επικουρικής θεραπείας στον πληθυσμό ασθενών με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (ΜΜΚΠ) (IMpower010) ήταν γενικά συνεπές με το συνολικό συγκεντρωτικό προφίλ ασφάλειας της μονοθεραπείας στο πλαίσιο της προχωρημένης νόσου. Ωστόσο, η συχνότητα εμφάνισης των ανοσομεσολαβούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών της ατεζολιζουμάμπης στην IMpower010 ήταν 51,7% σε σύγκριση με 38,4% στον συγκεντρωτικό πληθυσμό μονοθεραπείας με προχωρημένη νόσο. Δεν εντοπίστηκε καμία νέα ανοσομεσολαβούμενη ανεπιθύμητη ενέργεια στο πλαίσιο της επικουρικής θεραπείας.

Χρήση της ατεζολιζουμάμπης σε συνδυασμό με μπεβασιζουμάμπη, πακλιταξέλη και καρβοπλατίνη

Στη μελέτη πρώτης γραμμής ΜΜΚΠ (IMpower150) παρατηρήθηκε μια συνολικά υψηλότερη συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών στο σχήμα των τεσσάρων φαρμάκων, της ατεζολιζουμάμπης με μπεβασιζουμάμπη, πακλιταξέλη και της καρβοπλατίνη σε σύγκριση με την ατεζολιζουμάμπη, την πακλιταξέλη και την καρβοπλατίνη, συμπεριλαμβανομένων των συμβάντων Βαθμών 3 και 4 (63,6% σε σύγκριση με 57,5%), συμβάντων Βαθμού 5 (6,1% σε σύγκριση με 2,5%), ανεπιθύμητων ενεργειών ιδιαίτερου ενδιαφέροντος για την ατεζολιζουμάμπη (52,4% έναντι 48,0%), καθώς και ανεπιθύμητων ενεργειών που οδήγησαν στην απόσυρση οποιασδήποτε θεραπείας μελέτης (33,8% έναντι 13,3%). Σε ασθενείς που λάμβαναν ατεζολιζουμάμπη σε συνδυασμό με μπεβασιζουμάμπη, πακλιταξέλη και καρβοπλατίνη, αναφέρθηκαν σε υψηλότερη συχνότητα (διαφορά $\geq 5\%$) ναυτία, διάρροια, στοματίτιδα, κόπωση, πυρεξία, βλεννογονίτιδα, μειωμένη όρεξη, μείωση βάρους, υπέρταση και πρωτεϊνουρία. Άλλες κλινικά σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν συχνότερα στο σκέλος της ατεζολιζουμάμπης με μπεβασιζουμάμπη, πακλιταξέλη και καρβοπλατίνη ήταν η επίσταξη, η αιμόπτυση, το εγκεφαλικό επεισόδιο, συμπεριλαμβανομένων και θανατηφόρων συμβάντων.

Περισσότερες πληροφορίες σχετικά με σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες παρέχονται στην παράγραφο 4.4.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών υπό μορφή Πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες (ARs) αναφέρονται ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα (SOC) του MedDRA και κατηγορίες συχνότητας στον Πίνακα 3 για την ατεζολιζουμάμπη που χορηγείται ως μονοθεραπεία ή ως συνδυασμένη θεραπεία. Ανεπιθύμητες ενέργειες που είναι γνωστές ότι συμβαίνουν με ατεζολιζουμάμπη ή χημειοθεραπείες χορηγούμενες μεμονωμένα, μπορεί να εμφανιστούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα σε συνδυασμό, ακόμη και αν αυτές οι αντιδράσεις δεν αναφέρθηκαν σε κλινικές δοκιμές με συνδυασμένη θεραπεία. Οι ακόλουθες κατηγορίες συχνότητας έχουν χρησιμοποιηθεί: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Σε κάθε κατηγορία συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Πίνακας 3: Περίληψη ανεπιθύμητων ενεργειών σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ατεζολιζουμάμπη

Ατεζολιζουμάμπη σε μονοθεραπεία		Ατεζολιζουμάμπη σε συνδυασμένη θεραπεία
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις		
Πολύ συχνές	λοίμωξη του ουροποιητικού ^a	λοίμωξη του πνεύμονα ^b
Συχνές		σήψη ^{aj}
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος		
Πολύ συχνές		αναιμία, θρομβοπενία ^d , ουδετεροπενία ^e , λευκοπενία ^f
Συχνές	θρομβοπενία ^d	λεμφοπενία ^g
Σπάνιες	αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστιοκύτωση	αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστιοκύτωση
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		
Συχνές	σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση ^h	σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση ^h
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος		
Πολύ συχνές		υποθυρεοειδισμός ⁱ
Συχνές	υποθυρεοειδισμός ⁱ , υπερθυρεοειδισμός ^j	υπερθυρεοειδισμός ^j
Όχι συχνές	σακχαρώδης διαβήτης ^k , επινεφριδιακή ανεπάρκεια ^l , υποφυσίτιδα ^m	υποφυσίτιδα ^m
Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές		
Πολύ συχνές	μειωμένη όρεξη	μειωμένη όρεξη
Συχνές	υποκαλιαιμία ^{ae} , υπονατριαιμία ^{af} , υπεργλυκαιμία	υποκαλιαιμία ^{ae} , υπονατριαιμία ^{af} , υπομαγνησιαιμία ⁿ
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		
Πολύ συχνές	κεφαλαλγία	περιφερική νευροπάθεια ^o , κεφαλαλγία
Συχνές		συγκοπή, ζάλη
Όχι συχνές	Σύνδρομο Guillain-Barré ^p , μηνιγγοεγκεφαλίτιδα ^q	
Σπάνιες	μυασθενικό σύνδρομο ^r , πάρεση προσώπου, μυελίτιδα	πάρεση προσώπου
Διαταραχές του οφθαλμού		
Σπάνιες	ραγοειδίτιδα	

Ατεζολιζουμάμπη σε μονοθεραπεία		Ατεζολιζουμάμπη σε συνδυασμένη θεραπεία
Καρδιακές διαταραχές		
Συχνές	περικαρδιακές διαταραχές ^{ao}	
Όχι συχνές		περικαρδιακές διαταραχές ^{ao}
Σπάνιες	μυοκαρδίτιδα ^s	
Αγγειακές διαταραχές		
Πολύ συχνές		υπέρταση ^{ai}
Συχνές	υπόταση	
Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές του μεσοθωρακίου		
Πολύ συχνές	δύσπνοια, βήχας	δύσπνοια, βήχας, ρινοφαρυγγίτιδα ^{am}
Συχνές	πνευμονίτιδα ^l , υποξία ^{ag} , ρινοφαρυγγίτιδα ^{am}	δυσφωνία
Γαστρεντερικές διαταραχές		
Πολύ συχνές	ναυτία, έμετος, διάρροια ^u	ναυτία, έμετος, διάρροια ^u , δυσκοιλιότητα
Συχνές	κολίτιδα ^v , κοιλιακό άλγος, δυσφαγία, στοματοφαρυγγικό άλγος ^w , ξηρό στόμα	στοματίτιδα, δυσγευσία
Όχι συχνές	παγκρεατίτιδα ^x	
Σπάνιες	κοιλιοκάκη	κοιλιοκάκη
Ηπατοχολικές διαταραχές		
Συχνές	αυξημένη AST, αυξημένη ALT, ηπατίτιδα ^y	αυξημένη AST, αυξημένη ALT
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		
Πολύ συχνές	εξάνθημα ^z , κνησμός	εξάνθημα ^z , κνησμός, αλωπεκία ^{ah}
Συχνές	ξηροδερμία ^{ap}	
Όχι συχνές	σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες ^{ak} , ψωρίαση ^{an}	σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες ^{ak} , ψωρίαση ^{an}
Σπάνιες	πεμφιγοειδές	πεμφιγοειδές
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		
Πολύ συχνές	αρθραλγία, οσφυαλγία	αρθραλγία, μυοσκελετικός πόνος ^{aa} , οσφυαλγία
Συχνές	μυοσκελετικός πόνος ^{aa}	
Όχι συχνές	μυοσίτιδα ^{ab}	
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		
Συχνές	αυξημένη κρεατινίνη αίματος ^c	πρωτεϊνουρία ^{ac} , αυξημένη κρεατινίνη αίματος ^c
Όχι συχνές	νεφρίτιδα ^{ad}	
Μη γνωστής συχνότητας	μη λοιμώδης κυστίτιδα ^{al}	

Ατεζολιζουμάμπη σε μονοθεραπεία		Ατεζολιζουμάμπη σε συνδυασμένη θεραπεία
Γενικές διαταραχές και διαταραχές στη θέση χορήγησης		
Πολύ συχνές	πυρεξία, κόπωση, εξασθένιση	πυρεξία, κόπωση, εξασθένιση, περιφερικό οίδημα
Συχνές	γριπώδης συνδρομή, ρίγη	
Παρακλινικές εξετάσεις		
Συχνές		αυξημένη αλκαλική φωσφατάση αίματος
Όχι συχνές	αυξημένη κρεατινοφωσφοκινάση αίματος	

^a Περιλαμβάνει αναφορές λοιμώξεων του ουροποιητικού, κυστίτιδας, πυελονεφρίτιδας, λοίμωξης ουροφόρων οδών από *escherichia*, βακτηριακής λοίμωξης ουροφόρων οδών, λοίμωξης νεφρών, οξείας πυελονεφρίτιδας, χρόνιας πυελονεφρίτιδας, πυελίτιδας, νεφρικού αποστήματος, στρεπτοκοκκικής λοίμωξης του ουροποιητικού συστήματος, ουρηθρίτιδας, μυκητιασικής λοίμωξης του ουροποιητικού συστήματος, λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος από ψευδομονάδα.

^b Περιλαμβάνει αναφορές πνευμονίας, βρογχίτιδας, λοίμωξης κατώτερου αναπνευστικού συστήματος, λοιμώδους υπεζωκοτικής συλλογής, τραχειοβρογχίτιδας, άτυπης πνευμονίας, πνευμονικού αποστήματος, λοιμώδους παρόξυνσης χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας, παρανεοπλασματικής πνευμονίας, πνοπνευμοθώρακα, υπεζωκοτικής λοίμωξης, πνευμονίας μετά από επέμβαση.

^c Περιλαμβάνονται αναφορές αυξημένης κρεατινίνης αίματος, υπερκρεατιναιμία.

^d Περιλαμβάνονται αναφορές θρομβοπενίας, μειωμένου αριθμού αιμοπεταλίων.

^e Περιλαμβάνει αναφορές ουδετεροπενίας, μειωμένο αριθμό ουδετερόφιλων, εμπύρετη ουδετεροπενία, ουδετεροπενική σήψη, κοκκιοκυτταροπενία.

^f Περιλαμβάνει αναφορές για μειωμένο αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων, λευκοπενία.

^g Περιλαμβάνει αναφορές λεμφοπενίας, μειωμένου αριθμού λεμφοκυττάρων.

^h Περιλαμβάνει αναφορές σχετιζόμενης με την έγχυση αντίδρασης, συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών, υπερευαισθησίας, αναφυλαξίας.

ⁱ Περιλαμβάνει αναφορές θετικού για αντισώματα έναντι του θυρεοειδούς, αυτοάνοσου υποθυρεοειδισμού, αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας, μειωμένη ορμόνη διέγερσης του θυρεοειδούς αίματος, αυξημένη ορμόνη διέγερσης του θυρεοειδούς αίματος, συνδρόμου ευθυρεοειδικού ασθενούς, βρογχοκήλης, υποθυρεοειδισμού, επαγόμενου από το ανοσοποιητικό υποθυρεοειδισμού, ανοσομεσολαβούμενης θυρεοειδίτιδας, μυξοιδήματος, πρωτοπαθούς υποθυρεοειδισμού, διαταραχής θυρεοειδούς, μειωμένων θυρεοειδικών ορμονών, μη φυσιολογικής δοκιμασίας λειτουργίας θυρεοειδούς, θυρεοειδίτιδας, οξείας θυρεοειδίτιδας, μειωμένης θυροξίνης, μειωμένης ελεύθερη θυροξίνης, αυξημένης ελεύθερης θυροξίνης, αυξημένης θυροξίνης, μειωμένης τρι-ιωδοθυρονίνης, αυξημένης τρι-ιωδοθυρονίνης, μη φυσιολογικής ελεύθερης τρι-ιωδοθυρονίνης, μειωμένης ελεύθερης τρι-ιωδοθυρονίνης, αυξημένης ελεύθερης τρι-ιωδοθυρονίνης, σιωπηλής θυρεοειδίτιδας.

^j Περιλαμβάνει αναφορές υπερθυρεοειδισμού, νόσου Basedow's, ενδοκρινικής οφθαλμοπάθειας, εξόφθαλμου.

^k Περιλαμβάνει αναφορές σακχαρώδους διαβήτη, σακχαρώδους διαβήτη τύπου 1, διαβητικής κετοξέωσης, κετοξέωσης.

^l Περιλαμβάνει αναφορές επινεφριδιακής ανεπάρκειας, μειωμένης κορτικοτροπίνης αίματος, ανεπάρκειας γλυκοκορτικοειδών και πρωτοπαθούς επινεφριδιακής ανεπάρκειας, δευτεροπαθούς ανεπάρκειας του φλοιού των επινεφριδίων.

^m Περιλαμβάνει αναφορές υποφυσίτιδας, υποϋποφυσισμού, δευτεροπαθούς φλοιοεπινεφριδιακής ανεπάρκειας, διαταραχής της ρύθμισης της θερμοκρασίας.

ⁿ Περιλαμβάνει αναφορές υπομαγνησισαιμίας, μειωμένο μαγνήσιο αίματος.

^o Περιλαμβάνει αναφορές περιφερικής νευροπάθειας, αυτοάνοσης νευροπάθειας, περιφερικής αισθητικής νευροπάθειας, πολυνευροπάθειας, έρπητα ζωστήρα, περιφερικής κινητικής νευροπάθειας, νευραλγικής αμυοτροφίας, περιφερικής αισθητικοκινητικής νευροπάθειας, τοξικής νευροπάθειας, αξονική νευροπάθεια, κάκωση οσφυοϊερού πλέγματος, νευροπαθητική αρθροπάθεια, λοίμωξης περιφερικού νεύρου, νευρίτιδας, επαγόμενης από το ανοσοποιητικό νευροπάθειας.

^p Περιλαμβάνει αναφορές συνδρόμου Guillain-Barré, ανιούσας χαλαρής παράλυσης, απομυελινωτικής πολυνευροπάθειας.

^q Περιλαμβάνει αναφορές εγκεφαλίτιδας, αυτοάνοσης εγκεφαλίτιδας, μηνιγγίτιδας, μηνιγγίτιδας άσηπτης, φωτοφοβίας

^r Περιλαμβάνει αναφορές μυασθένειας gravis

^s Περιλαμβάνει αναφορές μυοκαρδίτιδας, αυτοάνοσης μυοκαρδίτιδας και επαγόμενης από το ανοσοποιητικό μυοκαρδίτιδας.

¹ Περιλαμβάνει αναφορές πνευμονίτιδας, πνευμονικής διήθησης, βρογχιολίτιδας, ανοσο-επαγόμενης πνευμονοπάθειας, επαγόμενης από το ανοσοποιητικό πνευμονίτιδας, διάμεσης πνευμονοπάθειας, κυψελιδίτιδας, θολερότητας πνευμόνων, πνευμονικής ίνωσης, πνευμονικής τοξικότητας, πνευμονίτιδας από ακτινοβολία.

^u Περιλαμβάνει αναφορές διάρροιας, επιτακτικής αφόδευσης, συχνές κενώσεις, υπερκινητικότητας του γαστρεντερικού σωλήνα.

^v Περιλαμβάνει αναφορές κολίτιδας, αυτοάνοσης κολίτιδας, ισχαιμικής κολίτιδας, μικροσκοπικής κολίτιδας, ελκώδους κολίτιδας, κολίτιδας εκ παρακάμψεως, ηωσινοφιλικής κολίτιδας, επαγόμενης από το ανοσοποιητικό εντεροκολίτιδας.

^w Περιλαμβάνει αναφορές στοματοφαρυγγικού άλγους, στοματοφαρυγγικής δυσφορίας, ερεθισμού του λαιμού.

^x Περιλαμβάνει αναφορές αυτοάνοσης παγκρεατίτιδας, παγκρεατίτιδας, οξείας παγκρεατίτιδας, αυξημένης λιπάσης, αυξημένης αμυλάσης.

^y Περιλαμβάνει αναφορές ασκίτη, αυτοάνοσης ηπατίτιδας, ηπατικής κυτταρόλυσης, ηπατίτιδας, οξείας ηπατίτιδας, τοξικής ηπατίτιδας, ηπατοτοξικότητας, ανοσομεσολαβούμενης ηπατίτιδας, ηπατικής διαταραχής, ηπατικής βλάβης προκαλούμενης από το φάρμακο, ηπατικής ανεπάρκειας, ηπατικής στεάτωσης, ηπατικής αλλοίωσης, ηπατικής κάκωσης, αιμορραγίας οισοφαγικών κισσών, οισοφαγικών κισσών, αυτόματης βακτηριακής περιτονίτιδας.

^z Περιλαμβάνει αναφορές ακμής, φλύκταινας, δερματίτιδας, δερματίτιδας ομοιάζουσας με ακμή, αλλεργικής δερματίτιδας, φαρμακευτικού εξανθήματος, εκζέματος, μολυσμένου εκζέματος, ερυθήματος, ερυθήματος βλεφάρου, εξανθήματος του βλεφάρου, τοπικού εξανθήματος υποτροπιάζοντος, θυλακίτιδας, δοθιήνα, δερματίτιδας χειρός, ανοσομεσολαβούμενης δερματίτιδας, επιχείλιας φλύκταινας, στοματικής φλύκταινας με αιματηρό υγρό, συνδρόμου παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαιθησίας, πεμφιγοειδούς, εξανθήματος, ερυθθηματώδους εξανθήματος, κηλιδώδους εξανθήματος, κηλιδοβλατιδώδους εξανθήματος, εξανθήματος τύπου ιλαράς, βλατιδώδους εξανθήματος, βλατιδολεπιδώδους εξανθήματος, κνησμώδους εξανθήματος, φλυκταινώδους εξανθήματος, φυσαλιδώδους εξανθήματος, δερματίτιδας του οσχέου, σηγγατορροϊκής δερματίτιδας, απολέπισης του δέρματος, δερματικής τοξικότητας, δερματικού έλκους, εξανθήματος στη θέση αγγειακής προσπέλασης.

^{aa} Περιλαμβάνει αναφορές μυοσκελετικού πόνου, μυαλγίας, οστικού πόνου.

^{ab} Περιλαμβάνει αναφορές μυοσίτιδας, ραβδομυόλυσης, ρευματικής πολυμυαλγίας, δερματομυοσίτιδας, μυϊκού αποστήματος, παρουσίας μυοσφαιρίνης στα ούρα, μυοπάθειας, πολυμυοσίτιδας.

^{ac} Περιλαμβάνει αναφορές πρωτεϊνουρίας, παρουσίας πρωτεΐνης ούρων, αιμοσφαιρινουρίας, διαταραχής στα ούρα, νεφρωσικού συνδρόμου, αλβουμινουρίας.

^{ad} Περιλαμβάνει αναφορές νεφρίτιδας, αυτοάνοσης νεφρίτιδας, νεφρίτιδας σε πορφύρα Henoch-Schonlein, παρανεοπλασματικής σπειραματονεφρίτιδας, διάμεσης νεφρίτιδας των ουροφόρων σωληναρίων.

^{ae} Περιλαμβάνει αναφορές υποκαλιαιμίας, μειωμένου καλίου αίματος.

^{af} Περιλαμβάνει αναφορές υπονατριάμιας, μειωμένου νατρίου αίματος.

^{ag} Περιλαμβάνει αναφορές υποξίας, μειωμένου κορεσμού οξυγόνου, μειωμένου pO₂.

^{ah} Περιλαμβάνει αναφορές αλωπεκίας, μαδάρωσης, γυροειδούς αλωπεκίας, ολικής αλωπεκίας, υποτρίχωσης.

^{ai} Περιλαμβάνει αναφορές υπέρτασης, αυξημένης αρτηριακής πίεσης, υπερτασικής κρίσης, αυξημένης συστολικής αρτηριακής πίεσης, διαστολικής υπέρτασης, αρτηριακής πίεσης ανεπαρκώς ελεγχόμενης, υπερτασικής αμφιβληστροειδοπάθειας, υπερτασικής νεφροπάθειας, ιδιοπαθούς υπέρτασης, ορθοστατικής υπέρτασης.

^{aj} Περιλαμβάνει αναφορές σήψης, σηπτικού σοκ, ουροσήψης, ουδετεροπενικής σήψης, πνευμονικής σήψης, βακτηριακής σήψης, σήψης από klebsiella, κοιλιακής σήψης, σήψης από candida, σήψης από escherichia, σήψης από ψευδομονάδα, σταφυλοκοκκικής σήψης.

^{ak} Περιλαμβάνει αναφορές φυσαλιδώδους δερματίτιδας, απολεπιστικού εξανθήματος, πολύμορφου ερυθήματος, αποφολιδωτικής δερματίτιδας, αποφολιδωτικής γενικευμένης δερματίτιδας, τοξικού επιδερμικού εξανθήματος, συνδρόμου Stevens-Johnson, αντίδρασης φαρμάκου με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα, τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης, δερματικής αγγειίτιδας.

^{al} Περιλαμβάνει αναφορές μη λοιμώδους κυστίτιδας και επαγόμενης από το ανοσοποιητικό κυστίτιδας.

^{am} Περιλαμβάνει αναφορές ρινοφαρυγγίτιδας, ρινικής συμφόρησης και ρινόρροιας.

^{an} Περιλαμβάνει αναφορές ψωρίασης, ψωριασιόμορφης δερματίτιδας.

^{ao} Περιλαμβάνει αναφορές περικαρδίτιδας, περικαρδιακής συλλογής, καρδιακού επιπωματισμού και συμπιεστικής περικαρδίτιδας.

^{ap} Περιλαμβάνει αναφορές ξηροδερμίας, ξήρωσης

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Τα δεδομένα που ακολουθούν αποτυπώνουν πληροφορίες για σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες για την ατεζολιζουμάμη ως μονοθεραπεία στις κλινικές δοκιμές (βλ. παράγραφο 5.1). Λεπτομέρειες σχετικά με τις σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες της ατεζολιζουμάμης όταν χορηγείται σε συνδυασμό παρουσιάζονται εάν παρατηρηθούν κλινικά σημαντικές διαφορές σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με ατεζολιζουμάμη. Οι κατευθυντήριες οδηγίες αντιμετώπισης αυτών των

ανεπιθύμητων ενεργειών περιγράφονται στις παραγράφους 4.2 και 4.4.

Ανοσο-επαγόμενη πνευμονίτιδα

Πνευμονίτιδα σημειώθηκε στο 3,0% (151/5.039) των ασθενών που έλαβαν ατεζολιζουμάμπη ως μονοθεραπεία. Από αυτούς τους ασθενείς, τρεις εμφάνισαν θανατηφόρα συμβάντα. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ήταν 3,7 μήνες (εύρος: 3 ημέρες έως 29,8 μήνες). Η διάμεση διάρκεια ήταν 1,7 μήνες (εύρος: 0 ημέρες έως 27,8+ μήνες· το + σημαίνει περικεκομμένη τιμή). Η πνευμονίτιδα οδήγησε σε διακοπή της ατεζολιζουμάμπης σε 41 (0,8%) ασθενείς. Πνευμονίτιδα για την αντιμετώπιση της οποίας απαιτούνταν η χρήση κορτικοστεροειδών σημειώθηκε στο 1,8% (92/5.039) των ασθενών που έλαβαν ατεζολιζουμάμπη ως μονοθεραπεία.

Ανοσομεσολαβούμενη ηπατίτιδα

Ηπατίτιδα σημειώθηκε στο 1,7% (88/5.039) των ασθενών που έλαβαν μονοθεραπεία με ατεζολιζουμάμπη. Από τους 88 ασθενείς, τρεις εμφάνισαν θανατηφόρα συμβάντα. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ήταν 1,4 μήνες (εύρος: 0 ημέρες έως 26,3 μήνες). Η διάμεση διάρκεια ήταν 1 μήνας (εύρος: 0 ημέρες έως 52,1+ μήνες· το + σημαίνει περικεκομμένη τιμή). Η ηπατίτιδα οδήγησε σε διακοπή της ατεζολιζουμάμπης σε 46 (0,9%) ασθενείς. Ηπατίτιδα για την αντιμετώπιση της οποίας απαιτούνταν η χρήση κορτικοστεροειδών σημειώθηκε στο 2,6% (130/5.039) των ασθενών που έλαβαν ατεζολιζουμάμπη ως μονοθεραπεία.

Ανοσο-επαγόμενη κολίτιδα

Κολίτιδα σημειώθηκε στο 1,2% (62/5.039) των ασθενών που έλαβαν ατεζολιζουμάμπη ως μονοθεραπεία. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ήταν 4,5 μήνες (εύρος: 15 ημέρες έως 36,4 μήνες). Η διάμεση διάρκεια ήταν 1,4 μήνες (εύρος: 3 ημέρες έως 50,2+ μήνες· το + σημαίνει περικεκομμένη τιμή). Η κολίτιδα οδήγησε σε διακοπή της ατεζολιζουμάμπης σε 24 (0,5%) ασθενείς. Κολίτιδα για την αντιμετώπιση της οποίας απαιτούνταν η χρήση κορτικοστεροειδών σημειώθηκε στο 0,6% (30/5.039) των ασθενών που έλαβαν ατεζολιζουμάμπη ως μονοθεραπεία.

Ανοσομεσολαβούμενες ενδοκρινολογικές παθήσεις

Διαταραχές του θυρεοειδούς

Υποθυρεοειδισμός σημειώθηκε στο 8,5% (427/5.039) των ασθενών που έλαβαν ατεζολιζουμάμπη ως μονοθεραπεία. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ήταν 4,2 μήνες (εύρος: 0 ημέρες έως 38,5 μήνες). Υποθυρεοειδισμός σημειώθηκε στο 17,4% (86/495) των ασθενών που έλαβαν ατεζολιζουμάμπη ως μονοθεραπεία στο πλαίσιο επικουρικής θεραπείας του ΜΜΚΠ. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ήταν 4,0 μήνες (εύρος: 22 ημέρες έως 11,8 μήνες).

Υπερθυρεοειδισμός σημειώθηκε στο 2,4% (121/5.039) των ασθενών που έλαβαν ατεζολιζουμάμπη ως μονοθεραπεία. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ήταν 2,7 μήνες (εύρος: 0 ημέρες έως 24,3 μήνες). Υπερθυρεοειδισμός σημειώθηκε στο 6,5% (32/495) των ασθενών που έλαβαν ατεζολιζουμάμπη ως μονοθεραπεία στο πλαίσιο επικουρικής θεραπείας του ΜΜΚΠ. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ήταν 2,8 μήνες (εύρος: 1 ημέρα έως 9,9 μήνες).

Επινεφριδιακή ανεπάρκεια

Επινεφριδιακή ανεπάρκεια σημειώθηκε στο 0,5% (24/5.039) των ασθενών που έλαβαν ατεζολιζουμάμπη ως μονοθεραπεία. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ήταν 6,2 μήνες (εύρος: 3 ημέρες έως 21,4 μήνες). Επινεφριδιακή ανεπάρκεια οδήγησε στη διακοπή της ατεζολιζουμάμπης σε 5 (0,1%) ασθενείς. Επινεφριδιακή ανεπάρκεια για την αντιμετώπιση της οποίας απαιτούνταν η χρήση κορτικοστεροειδών σημειώθηκε στο 0,4% (20/5.039) των ασθενών που έλαβαν ατεζολιζουμάμπη ως μονοθεραπεία.

Υποφυσίτιδα

Υποφυσίτιδα σημειώθηκε σε 0,2% (9/5.039) των ασθενών που έλαβαν ατεζολιζουμάμπη ως μονοθεραπεία. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ήταν 5,3 μήνες (εύρος: 21 ημέρες έως 13,7 μήνες). Έξι (0,1%) ασθενείς χρειάστηκαν τη χρήση κορτικοστεροειδών και η θεραπεία με ατεζολιζουμάμπη διακόπηκε σε 1 (< 0,1%) ασθενή.

Υποφυσίτιδα εμφανίστηκε στο 1,4% (15/1.093) των ασθενών που έλαβαν ατεζολιζουμάμπη σε συνδυασμό με πακλιταξέλη ακολουθούμενη από ατεζολιζουμάμπη, πυκνής δόσης δοξορουβικίνη ή επιρουβικίνη και κυκλοφωσφαμίδη. Ο διάμεσος χρόνος έναρξης ήταν 3,8 μήνες (εύρος: 2,4 έως 10,7 μήνες). Έντεκα ασθενείς (1,0%) χρειάστηκαν τη χρήση κορτικοστεροειδών. Η θεραπεία με ατεζολιζουμάμπη διακόπηκε σε 7 (0,6%) ασθενείς.

Η υποφυσίτιδα εμφανίστηκε σε 0,8% (3/393) των ασθενών που έλαβαν ατεζολιζουμάμπη με μπεβασιζουμάμπη, πακλιταξέλη και καρβοπλατίνη. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ήταν 7,7 μήνες (εύρος: 5,0 έως 8,8 μήνες). Δύο ασθενείς χρειάστηκαν τη χρήση κορτικοστεροειδών.

Η υποφυσίτιδα εμφανίστηκε σε 0,4% (2/473) των ασθενών που έλαβαν ατεζολιζουμάμπη με nab-πακλιταξέλη και καρβοπλατίνη. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ήταν 5,2 μήνες (εύρος: 5,1 έως 5,3 μήνες). Σε όλους τους ασθενείς χρειάστηκε η χρήση κορτικοστεροειδών.

Σακχαρώδης διαβήτης

Σακχαρώδης διαβήτης σημειώθηκε στο 0,6% (30/5.039) των ασθενών που έλαβαν ατεζολιζουμάμπη ως μονοθεραπεία. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ήταν 5,5 μήνες (εύρος: 3 ημέρες έως 29,0 μήνες). Ο σακχαρώδης διαβήτης οδήγησε σε διακοπή της ατεζολιζουμάμπης σε < 0,1% (3/5.039) των ασθενών. Τέσσερις (< 0,1%) ασθενείς χρειάστηκαν τη χρήση κορτικοστεροειδών.

Σακχαρώδης διαβήτης σημειώθηκε στο 2,0% (10/493) των ασθενών με ΗΚΚ που έλαβαν ατεζολιζουμάμπη σε συνδυασμό με μπεβασιζουμάμπη. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ήταν 4,4 μήνες (εύρος: 1,2 μήνες - 8,3 μήνες). Κανένα συμβάν σακχαρώδη διαβήτη δεν οδήγησε σε διακοπή της ατεζολιζουμάμπης.

Ανοσομεσολαβούμενη μηνιγγοεγκεφαλίτιδα

Μηνιγγοεγκεφαλίτιδα σημειώθηκε στο 0,4% (22/5.039) των ασθενών που έλαβαν ατεζολιζουμάμπη ως μονοθεραπεία. Ο μέσος χρόνος έως την έναρξη ήταν 15 ημέρες (εύρος: 0 ημέρες έως 12,5 μήνες). Η μέση διάρκεια ήταν 24 ημέρες (εύρος: 6 μέρες έως 14,5 + μήνες` το + υποδηλώνει περικεκομμένη τιμή).

Η μηνιγγοεγκεφαλίτιδα για την αντιμετώπιση της οποίας απαιτούνταν η χρήση κορτικοστεροειδών σημειώθηκε σε 0,2% (12/5.039) των ασθενών που έλαβαν ατεζολιζουμάμπη και οι οχτώ ασθενείς (0,2%) διέκοψαν την ατεζολιζουμάμπη.

Ανοσομεσολαβούμενες νευροπάθειες

Σύνδρομο Guillain-Barré και απομυελινωτική πολυνευροπάθεια

Σύνδρομο Guillain-Barré και απομυελινωτική πολυνευροπάθεια σημειώθηκε στο 0,1% (6/5.039) των ασθενών που έλαβαν ατεζολιζουμάμπη ως μονοθεραπεία. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ήταν 4,1 μήνες (εύρος: 18 ημέρες έως 8,1 μήνες). Η διάμεση διάρκεια ήταν 8,0 μήνες (εύρος: 18 ημέρες έως 24,5+ μήνες, το + σημαίνει περικεκομμένη τιμή). Το σύνδρομο Guillain-Barré οδήγησε σε διακοπή της ατεζολιζουμάμπης σε 1 (< 0,1%) ασθενή. Σύνδρομο Guillain-Barré για την αντιμετώπιση του οποίου απαιτούνταν η χρήση κορτικοστεροειδών σημειώθηκε στο < 0,1% (3/5.039) των ασθενών που έλαβαν ατεζολιζουμάμπη ως μονοθεραπεία.

Ανοσομεσολαβούμενη πάρεση προσώπου

Πάρεση του προσώπου εμφανίστηκε σε < 0,1% (1/5.039) των ασθενών που έλαβαν μονοθεραπεία με ατεζολιζουμάμπη. Ο χρόνος έως την έναρξη ήταν 29 ημέρες. Η διάρκεια ήταν 1,1 μήνας. Το συμβάν δεν απαίτησε τη χρήση κορτικοστεροειδών και το συμβάν δεν οδήγησε σε διακοπή της ατεζολιζουμάμπης.

Ανοσολογικά διαμεσολαβούμενη μυελίτιδα

Μυελίτιδα εμφανίστηκε σε < 0,1% (1/5.039) των ασθενών που έλαβαν μονοθεραπεία με ατεζολιζουμάμπη. Ο χρόνος έως την έναρξη ήταν 3 ημέρες. Το συμβάν απαίτησε τη χρήση κορτικοστεροειδών αλλά δεν οδήγησε σε διακοπή της ατεζολιζουμάμπης.

Μυασθενικό σύνδρομο

Μυασθένεια gravis σημειώθηκε σε < 0,1% (2/5.039) των ασθενών (συμπεριλαμβανομένου ενός θανατηφόρου περιστατικού) που έλαβαν ατεζολιζουμάμπη ως μονοθεραπεία. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ήταν 2,6 μήνες (εύρος: 1,2 μήνες έως 4 μήνες).

Ανοσο-επαγόμενη παγκρεατίτιδα

Παγκρεατίτιδα, συμπεριλαμβανομένης της αυξημένης αμυλάσης και της αυξημένης λιπάσης σημειώθηκε στο 0,8% (40/5.039) των ασθενών που έλαβαν ατεζολιζουμάμπη ως μονοθεραπεία. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ήταν 5 μήνες (εύρος: 0 ημέρες έως 24,8 μήνες). Η διάμεση διάρκεια ήταν 24 ημέρες (εύρος: 3 ημέρες έως 40,4 μήνες' το + σημαίνει περικεκομμένη τιμή). Η παγκρεατίτιδα οδήγησε στη διακοπή της ατεζολιζουμάμπης σε 3 (< 0,1%) ασθενείς. Παγκρεατίτιδα για την αντιμετώπιση της οποίας απαιτούνταν η χρήση κορτικοστεροειδών σημειώθηκε στο 0,2% (8/5.039) των ασθενών που έλαβαν ατεζολιζουμάμπη ως μονοθεραπεία.

Ανοσο-επαγόμενη μυοκαρδίτιδα

Η μυοκαρδίτιδα παρουσιάστηκε σε < 0,1% (5/5.039) των ασθενών που έλαβαν ατεζολιζουμάμπη ως μονοθεραπεία. Από τους 5 ασθενείς, ένας παρουσίασε θανατηφόρο συμβάν στο πλαίσιο επικουρικής θεραπείας του ΜΜΚΠ. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ήταν 3,7 μήνες (εύρος: 1,5 έως 4,9 μήνες). Η διάμεση διάρκεια ήταν 14 ημέρες (εύρος: 12 ημέρες έως 2,8 μήνες). Η μυοκαρδίτιδα οδήγησε σε διακοπή της ατεζολιζουμάμπης σε 3 (< 0,1%) ασθενείς. Τρεις (<0,1%) ασθενείς χρειάστηκαν τη χρήση κορτικοστεροειδών.

Ανοσομεσολαβούμενη νεφρίτιδα

Η νεφρίτιδα εμφανίστηκε σε 0,2% (11/5.039) των ασθενών που έλαβαν ατεζολιζουμάμπη. Ο διάμεσος χρόνος για την έναρξη ήταν 5,1 μήνες (εύρος: 3 ημέρες έως 17,5 μήνες). Η νεφρίτιδα οδήγησε σε διακοπή της ατεζολιζουμάμπης σε 5 (\leq 0,1%) ασθενείς. Πέντε (< 0,1%) ασθενείς χρειάστηκαν τη χρήση κορτικοστεροειδών.

Ανοσο-επαγόμενη μυοσίτιδα

Η μυοσίτιδα εμφανίστηκε σε 0,6% (32/5.039) των ασθενών που έλαβαν ατεζολιζουμάμπη ως μονοθεραπεία. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ήταν 3,5 μήνες (εύρος: 12 ημέρες έως 11,5 μήνες). Η διάμεση διάρκεια ήταν 3,2 μήνες (εύρος: 9 ημέρες έως 51,1+ μήνες' το + σημαίνει περικεκομμένη τιμή). Η μυοσίτιδα οδήγησε σε διακοπή της ατεζολιζουμάμπης σε 6 (0,1%) ασθενείς. Δέκα (0,2%) ασθενείς χρειάστηκαν τη χρήση κορτικοστεροειδών.

Σοβαρές ανοσομεσολαβούμενες δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες

Σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες (SCARs) εμφανίστηκαν στο 0,6% (30/5.039) των ασθενών που έλαβαν ατεζολιζουμάμπη ως μονοθεραπεία. Από τους 30 ασθενείς, ένας εμφάνισε ένα

θανατηφόρο συμβάν. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ήταν 4,8 μήνες (εύρος: 3 ημέρες έως 15,5 μήνες). Η διάμεση διάρκεια ήταν 2,4 μήνες (εύρος: 1 ημέρα έως 37,5+ μήνες· το + σημαίνει περικεκομμένη τιμή). Οι SCARs οδήγησαν σε διακοπή της ατεζολιζουμάμπης σε 3 ασθενείς (< 0,1%). Οι SCARs που απαιτούσαν τη χρήση συστηματικών κορτικοστεροειδών εμφανίστηκαν στο 0,2% (9/5.039) των ασθενών που λάμβαναν ατεζολιζουμάμπη ως μονοθεραπεία.

Ανοσομεσολαβούμενες περικαρδιακές διαταραχές

Περικαρδιακές διαταραχές εμφανίστηκαν στο 1% (49/5.039) των ασθενών που έλαβαν μονοθεραπεία με ατεζολιζουμάμπη. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ήταν 1,4 μήνες (εύρος: 6 ημέρες έως 17,5 μήνες). Η διάμεση διάρκεια ήταν 2,5 μήνες (εύρος: 0 έως 51,5+ μήνες, όπου το + υποδηλώνει μια λογοκριμένη τιμή). Οι περικαρδιακές διαταραχές οδήγησαν σε διακοπή του Tecentriq σε 3 (< 0,1%) ασθενείς. Περικαρδιακές διαταραχές που απαιτούσαν τη χρήση κορτικοστεροειδών εμφανίστηκαν στο 0,2% (7/5.039) των ασθενών.

Επιδράσεις χαρακτηριστικές της κατηγορίας των αναστολέων των σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού συστήματος

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με άλλους αναστολείς σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού έχουν αναφερθεί οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες ενδέχεται να εμφανιστούν επίσης κατά τη θεραπεία με ατεζολιζουμάμπη: εξωκρινής παγκρεατική ανεπάρκεια.

Ανοσογονικότητα

Σε πολλαπλές μελέτες φάσης II και III, το 13,1% έως 54,1% των ασθενών ανέπτυξαν σχετιζόμενα με τη θεραπεία αντισώματα έναντι του φαρμάκου (ADAs). Οι ασθενείς που ανέπτυξαν σχετιζόμενα με τη θεραπεία ADAs έτειναν να έχουν γενικά φτωχότερα χαρακτηριστικά υγείας και νόσου κατά την έναρξη. Αυτές οι ανισορροπίες στα χαρακτηριστικά της υγείας και της νόσου κατά την έναρξη μπορεί να συγγέουν την ερμηνεία των αναλύσεων φαρμακοκινητικής (ΦΚ), αποτελεσματικότητας και ασφάλειας. Διεξήχθησαν διερευνητικές αναλύσεις προσαρμογής για ανισορροπίες στα χαρακτηριστικά της υγείας και της νόσου κατά την έναρξη για να αξιολογηθεί η επίδραση των ADA στην αποτελεσματικότητα. Αυτές οι αναλύσεις δεν απέκλεισαν πιθανή μείωση του οφέλους αποτελεσματικότητας σε ασθενείς που ανέπτυξαν ADA σε σύγκριση με ασθενείς που δεν ανέπτυξαν ADA. Ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση των ADA κυμαινόταν από 3 εβδομάδες έως 5 εβδομάδες.

Σε συγκεντρωτικά σύνολα δεδομένων για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ατεζολιζουμάμπη ως μονοθεραπεία (N = 3.460) και σε θεραπείες συνδυασμού (N = 2.285), παρατηρήθηκαν τα ακόλουθα ποσοστά ανεπιθύμητων συμβάντων (ΑΣ) για τον θετικό σε ADA πληθυσμό σε σύγκριση με τον αρνητικό σε ADA πληθυσμό, αντίστοιχα: Βαθμού 3-4 ΑΣ 46,2% έναντι 39,4%, Σοβαρά Ανεπιθύμητα Συμβάντα (ΣΑΣ) 39,6% έναντι 33,3%, ΑΣ που οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας 8,5% έναντι 7,8% (για μονοθεραπεία)· Βαθμού 3-4 ΑΣ 63,9% έναντι 60,9%, ΣΑΣ 43,9% έναντι 35,6%, ΑΣ που οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας 22,8% έναντι 18,4% (για θεραπεία συνδυασμού). Ωστόσο, τα διαθέσιμα δεδομένα δεν επιτρέπουν την εξαγωγή οριστικών συμπερασμάτων σχετικά με πιθανά μοτίβα ανεπιθύμητων ενεργειών.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια της ατεζολιζουμάμπης σε παιδιά και εφήβους δεν έχει τεκμηριωθεί. Δεν παρατηρήθηκαν νέα σήματα ασφάλειας σε μια κλινική δοκιμή με 69 παιδιατρικούς ασθενείς (<18 ετών) και το προφίλ ασφάλειας ήταν συγκρίσιμο με αυτό των ενηλίκων.

Ηλικιωμένοι

Καμία συνολική διαφορά στην ασφάλεια δεν παρατηρήθηκε μεταξύ ασθενών ηλικίας < 65, 65-74 και 75-84 ετών που έλαβαν μονοθεραπεία με ατεζολιζουμάμπη. Τα δεδομένα για ασθενείς ηλικίας ≥ 85 ετών είναι πολύ περιορισμένα για να εξαχθούν σημαντικά συμπεράσματα σχετικά με αυτόν τον πληθυσμό.

Στη μελέτη IMpower150, η ηλικία ≥ 65 ετών συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης ανεπιθύμητων ενεργειών σε ασθενείς που λαμβάνουν ατεζολιζουμάμπη σε συνδυασμό με μπεβασιζουμάμπη, καρβοπλατίνη και πακλιταξέλη. Στις μελέτες IMpower150, IMpower133 και IMpower110, τα δεδομένα για ασθενείς ≥ 75 ετών ήταν πολύ περιορισμένα για να εξαχθούν συμπεράσματα. Στη μελέτη IPSOS σε ασθενείς με 1^{ης} γραμμής ΜΜΚΠ οι οποίοι ήταν ακατάλληλοι για πλατίνη, δεν υπήρξαν συνολικές διαφορές στο προφίλ ασφάλειας για 1^{ης} γραμμής μονοθεραπεία με ατεζολιζουμάμπη μεταξύ των ηλικιακών υποομάδων των ασθενών.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με την υπερδοσολογία με την ατεζολιζουμάμπη.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία ή συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών και θα πρέπει να ξεκινά η χορήγηση κατάλληλης συμπτωματικής θεραπείας.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, μονοκλωνικά αντισώματα και αντισώματα συζευγμένων φαρμάκων, αναστολείς PD-1/PDL-1 (Πρωτεΐνη προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου 1/ συνδέτης 1 προγραμματισμένου θανάτου). Κωδικός ATC: L01FF05.

Μηχανισμός δράσης

Ο συνδέτης του υποδοχέα προγραμματισμένου θανάτου 1 (PD-L1) μπορεί να εκφραστεί στα καρκινικά κύτταρα ή/και τα κύτταρα του ανοσοποιητικού που διηθούν τον όγκο και μπορεί να συμβάλλει στην αναστολή της αντικαρκινικής ανοσολογικής απάντησης στο μικροπεριβάλλον του όγκου. Η σύνδεση του PD-L1 στους υποδοχείς PD-1 και B7.1 που εντοπίζονται στα T λεμφοκύτταρα και στα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα καταστέλλει την κυτταροτοξική δραστηριότητα των T λεμφοκυττάρων, τον πολλαπλασιασμό τους και την παραγωγή κυτοκινών.

Η ατεζολιζουμάμπη είναι ένα Fc-βιοτεχνολογικά παρασκευασμένο, εξανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα G1 (IgG1) που δεσμεύεται απευθείας στο PD-L1 και παρέχει διπλό αποκλεισμό των υποδοχέων PD-1 και B7.1, αποτρέποντας την PD-L1/PD-1 διαμεσολαβούμενη αναστολή της ανοσολογικής απάντησης, συμπεριλαμβανομένης της επανενεργοποίησης της αντικαρκινικής ανοσολογικής απάντησης χωρίς να επάγει την εξαρτώμενη από το αντίσωμα κυτταρική κυτταροτοξικότητα. Η ατεζολιζουμάμπη διαφυλάσσει την PD-L2/PD-1 αλληλεπίδραση επιτρέποντας στα PD-L2/PD-1 διαμεσολαβούμενα ανασταλτικά σήματα να διακινούνται.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Ουροθηλιακό καρκίνωμα

IMvigor211 (GO29294): Τυχαιοποιημένη μελέτη σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό UC που έχουν προηγουμένως υποβληθεί σε χημειοθεραπεία

Πραγματοποιήθηκε μια φάσης III, ανοικτής επισήμανσης, πολυκεντρική, διεθνής, τυχαιοποιημένη μελέτη, (IMvigor211), για να αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της ατεζολιζουμάμπης σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία (επιλογή του ερευνητή μεταξύ βινφλουνίνης, δοσεταξέλης ή πακλιταξέλης) σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό UC που έχουν εμφανίσει εξέλιξη της νόσου κατά τη διάρκεια ή μετά από ένα σχήμα που περιείχε πλατίνη. Η συγκεκριμένη μελέτη απέκλεισε ασθενείς με ιστορικό αυτοάνοσης νόσου, ενεργού ή εξαρτώμενης από κορτικοστεροειδή εγκεφαλικής μετάστασης, χορήγησης εμβολίου με ζώντες, εξασθενημένους ιούς σε διάστημα 28 ημερών πριν από την ένταξη και χορήγησης συστηματικών ανοσοδιεγερτικών παραγόντων σε διάστημα 4 εβδομάδων ή συστηματικού ανοσοκατασταλτικού προϊόντος σε διάστημα 2 εβδομάδων πριν από την ένταξη. Οι εκτιμήσεις του όγκου πραγματοποιούνταν κάθε 9 εβδομάδες για τις πρώτες 54 εβδομάδες, και κάθε 12 εβδομάδες στη συνέχεια. Τα δείγματα του όγκου αξιολογήθηκαν προοπτικά για την έκφραση του PD-L1 σε κύτταρα του ανοσοποιητικού που διηθούν τον όγκο (IC) και τα αποτελέσματα χρησιμοποιήθηκαν για να οριστούν οι υποομάδες έκφρασης του PD-L1 για τις αναλύσεις που περιγράφονται στη συνέχεια.

Εντάχθηκαν συνολικά 931 ασθενείς. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν (1:1) για να λάβουν είτε ατεζολιζουμάμπη είτε χημειοθεραπεία. Η τυχαιοποίηση διαστρωματώθηκε ανά χημειοθεραπεία (βινφλουνίνη έναντι ταξάνης), κατάσταση έκφρασης του PD-L1 στα IC (< 5% έναντι ≥ 5%), αριθμό προγνωστικών παραγόντων κινδύνου (0 έναντι 1-3), και ηπατικών μεταστάσεων (ναι έναντι όχι). Οι προγνωστικοί παράγοντες κινδύνου περιελάμβαναν χρόνο από την προηγούμενη χημειοθεραπεία < 3 μηνών, κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG > 0 και αιμοσφαιρίνη < 10 g/dL.

Η ατεζολιζουμάμπη χορηγήθηκε ως σταθερή δόση 1.200 mg μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης κάθε 3 εβδομάδες. Δεν επιτράπηκε μείωση δόσης της ατεζολιζουμάμπης. Οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία μέχρι απώλεια του κλινικού οφέλους σύμφωνα με την εκτίμηση του ερευνητή ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας. Η βινφλουνίνη χορηγήθηκε σε δόση 320 mg/m² με ενδοφλέβια έγχυση στην ημέρα 1 κάθε κύκλου 3 εβδομάδων μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας. Η πακλιταξέλη χορηγήθηκε σε δόση 175 mg/m² με ενδοφλέβια έγχυση σε διάστημα 3 ωρών την ημέρα 1 κάθε κύκλου 3 εβδομάδων μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας. Η δοσεταξέλη χορηγήθηκε σε δόση 75 mg/m² με ενδοφλέβια έγχυση την ημέρα 1 κάθε κύκλου 3 εβδομάδων μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας. Για όλους τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία, η διάμεση διάρκεια της θεραπείας ήταν 2,8 μήνες για το σκέλος της ατεζολιζουμάμπης, 2,1 μήνες για τα σκέλη της βινφλουνίνης και της πακλιταξέλης και 1,6 μήνες για το σκέλος της δοσεταξέλης.

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά της νόσου κατά την αρχική εκτίμηση του κύριου πληθυσμού ανάλυσης ήταν καλά ισορροπημένα ανάμεσα στα σκέλη θεραπείας. Η διάμεση ηλικία ήταν 67 έτη (εύρος: 31 έως 88), και το 77,1% των ασθενών ήταν άνδρες. Η πλειονότητα των ασθενών ήταν λευκοί (72,1%), το 53,9% των ασθενών του σκέλους της χημειοθεραπείας έλαβαν βινφλουνίνη, 71,4% των ασθενών είχαν τουλάχιστον έναν κακό προγνωστικό παράγοντα κινδύνου και 28,8% είχαν μετάσταση στο ήπαρ κατά την έναρξη. Η αρχική κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG ήταν 0 (45,6%) ή 1 (54,4%). Η ουροδόχος κύστη ήταν η αρχική εντόπιση του όγκου στο 71,1% των ασθενών, ενώ 25,4% των ασθενών είχαν UC του ανώτερου ουροποιητικού. Ένα ποσοστό 24,2% των ασθενών που έλαβαν μόνο προηγούμενη επικουρική ή εισαγωγική θεραπεία που περιείχε πλατίνη και παρουσίασαν εξέλιξη της νόσου σε διάστημα 12 μηνών.

Το κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας για την IMvigor211 είναι η συνολική επιβίωση (OS). Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας που αξιολογήθηκαν κατά τα εκτιμώμενα από τον ερευνητή Κριτήρια Αξιολόγησης της Ανταπόκρισης σε Συμπαγείς Όγκους (RECIST), έκδοση 1.1, είναι το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR), η επιβίωση χωρίς

εξέλιξη της νόσου (PFS) και η διάρκεια της ανταπόκρισης (DOR). Οι συγκρίσεις ως προς την OS μεταξύ του σκέλους θεραπείας και του σκέλους ελέγχου εντός των πληθυσμών IC2/3, IC1/2/3 και ITT (Πρόθεση για θεραπεία, δηλαδή ανεξαρτήτως έκφρασης) ελέγχθηκαν χρησιμοποιώντας μια ιεραρχική σταθερής ακολουθίας διαδικασία με βάση έναν διαστρωματωμένο έλεγχο log-rank σε αμφίπλευρο επίπεδο της τάξης του 5% ως εξής: στάδιο 1) πληθυσμός IC2/3, στάδιο 2) πληθυσμός IC1/2/3, στάδιο 3) πληθυσμός ανεξαρτήτως έκφρασης. Τα αποτελέσματα της OS για κάθε ένα από τα στάδια 2 και 3 μπορούσαν να ελεγχθούν ως προς τη στατιστική σημαντικότητα μόνο εάν το αποτέλεσμα στο προηγούμενο επίπεδο ήταν στατιστικά σημαντικό.

Η διάμεση παρακολούθηση της επιβίωσης είναι 17 μήνες. Η κύρια ανάλυση της μελέτης IMvigor211 δεν πέτυχε το κύριο καταληκτικό σημείο της OS. Η ατεζολιζουμάμπη δεν κατέδειξε στατιστικά σημαντικό όφελος ως προς την επιβίωση συγκριτικά με τη χημειοθεραπεία σε ασθενείς που είχαν προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία για τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό UC. Σύμφωνα με την προκαθορισμένη ιεραρχική σειρά ελέγχου, ο πληθυσμός IC2/3 ελέγχθηκε πρώτος, με HR για την OS της τάξης του 0,87 (95% ΔΕ: 0.63, 1,21; διάμεση OS 11,1 έναντι 10,6 μήνες για την ατεζολιζουμάμπη και τη χημειοθεραπεία αντίστοιχα). Η διαστρωματωμένη τιμή-p log-rank ήταν 0,41 και συνεπώς τα αποτελέσματα θεωρούνται στατιστικώς μη σημαντικά σε αυτόν τον πληθυσμό. Κατά συνέπεια, δεν μπορούσαν να διεξαχθούν επίσημοι έλεγχοι στατιστικής σημαντικότητας για την OS στον πληθυσμό IC1/2/3 ή στους πληθυσμούς ανεξαρτήτως έκφρασης και τα αποτελέσματα αυτών των αναλύσεων θα θεωρούνταν διερευνητικά. Τα κύρια αποτελέσματα σε όλους τους πληθυσμούς ανεξαρτήτως έκφρασης συνοψίζονται στον Πίνακα 4. Η καμπύλη Kaplan-Meier για την OS στον πληθυσμό ανεξαρτήτως έκφρασης παρουσιάζεται στην Εικόνα 1.

Μια διερευνητική επικαιροποιημένη ανάλυση επιβίωσης διεξήχθη με διάμεση διάρκεια παρακολούθησης της επιβίωσης 34 μηνών στον πληθυσμό ITT. Η διάμεση OS ήταν 8,6 μήνες (95% CI: 7,8, 9,6) στο σκέλος της ατεζολιζουμάμπης και 8,0 μήνες (95% CI: 7,2, 8,6) στο σκέλος της χημειοθεραπείας με αναλογία κινδύνου 0.82 (95% CI: 0.71 0.94). Συνεπώς με την τάση που παρατηρήθηκε στην πρωταρχική ανάλυση για τα ποσοστά OS 12 μηνών, αριθμητικά υψηλότερα ποσοστά OS 24 και 30 μηνών παρατηρήθηκαν για τους ασθενείς στο σκέλος της ατεζολιζουμάμπης σε σύγκριση με το σκέλος της χημειοθεραπείας στον πληθυσμό ITT. Το ποσοστό των εν ζωή ασθενών στους 24 μήνες (εκτίμηση KM) ήταν 12,7% στο σκέλος της χημειοθεραπείας και 22,5% στο σκέλος της ατεζολιζουμάμπης· και στους 30 μήνες (εκτίμηση KM) ήταν 9,8% στο σκέλος της χημειοθεραπείας και 18,1% στο σκέλος της ατεζολιζουμάμπης.

Πίνακας 4: Σύνοψη αποτελεσματικότητας σε ανεξαρτήτως έκφρασης (IMvigor211)

Καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας	Ατεζολιζουμάμπη (n=467)	Χημειοθεραπεία (n=464)
Κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας		
Συνολική επιβίωση (OS)*		
Αρ. θανάτων (%)	324 (69,4%)	350 (75,4%)
Διάμεσος χρόνος έως τα συμβάντα (μήνες)	8,6	8,0
95% ΔΕ	7,8, 9,6	7,2, 8,6
Διαστρωματωμένη [†] αναλογία κινδύνου (95% ΔΕ)	0,85 (0,73, 0,99)	
OS στους 12 μήνες (%)**	39,2%	32,4%
Δευτερεύοντα και διερευνητικά καταληκτικά σημεία		
PFS κατά την εκτίμηση του ερευνητή (κριτήρια RECIST έκδοση 1.1)		
Αρ. συμβάντων (%)	407 (87,2%)	410 (88,4%)
Διάμεση διάρκεια PFS (μήνες)	2,1	4,0
95% ΔΕ	2,1, 2,2	3,4, 4,2
Διαστρωματωμένη αναλογία κινδύνου (95% ΔΕ)	1,10 (0,95, 1,26)	
ORR κατά την εκτίμηση του ερευνητή (κριτήρια RECIST έκδοση 1.1)		
	n=462	n=461
Αρ. επιβεβαιωμένων ανταποκριθέντων (%)	62 (13,4%)	62 (13,4%)
95% ΔΕ	10,45, 16,87	10,47, 16,91
Αρ. πλήρως ανταποκριθέντων (%)	16 (3,5%)	16 (3,5%)
Αρ. μερικώς ανταποκριθέντων (%)	46 (10,0%)	46 (10,0%)
Αρ. με σταθερή νόσο (%)	92 (19,9%)	162 (35,1%)
DOR κατά την εκτίμηση του ερευνητή (κριτήρια RECIST έκδοση 1.1)		
	n=62	n=62
Διάμεσος αριθμός μηνών ***	21,7	7,4
95% ΔΕ	13,0, 21,7	6,1, 10,3

ΔΕ= διάστημα εμπιστοσύνης, DoR= διάρκεια ανταπόκρισης, ORR= ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης, OS= συνολική επιβίωση, PFS= επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου, RECIST=Κριτήρια αξιολόγησης της ανταπόκρισης σε συμπαγείς όγκους, έκδοση 1.1.

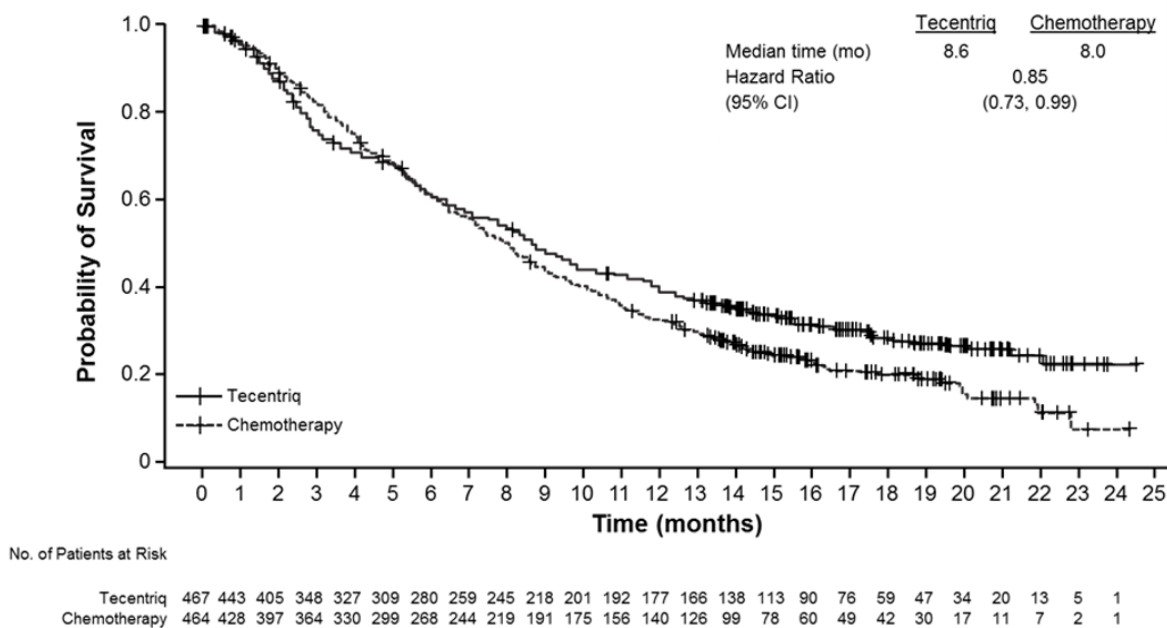
** Μια ανάλυση OS στον πληθυσμό ανεξαρτήτως έκφρασης διενεργήθηκε με βάση τον διαστρωματωμένο έλεγχο log-rank και το αποτέλεσμα παρέχεται μόνο για περιγραφικούς σκοπούς (p=0.0378), σύμφωνα με την προκαθορισμένη ιεραρχία της ανάλυσης, η τιμή-p για την ανάλυση OS στον πληθυσμό ανεξαρτήτως έκφρασης δεν μπορεί να θεωρηθεί στατιστικώς σημαντική.

† Διαστρωμάτωση ανά χημειοθεραπεία (βινφλουνίνη έναντι ταξάνης), κατάσταση στα IC (<5% έναντι ≥ 5%), αριθμό προγνωστικών παραγόντων κινδύνου (0 έναντι 1-3), και ηπατικών μεταστάσεων (ναι έναντι όχι).

** Με βάση την εκτίμηση Kaplan-Meier

*** Οι ανταποκρίσεις συνεχίζονταν στο 63% των ανταποκριθέντων στο σκέλος της ατεζολιζουμάμπης και στο 21% στο σκέλος των ανταποκριθέντων στο σκέλος της χημειοθεραπείας.

Εικόνα 1: Καμπύλη Kaplan-Meier για τη συνολική επιβίωση (IMvigor211)



IMvigor210 (GO29293): Μελέτη ενός σκέλους σε ασθενείς που δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία για το ουροθηλιακό καρκίνωμα και οι οποίοι δεν είναι κατάλληλοι για θεραπεία με σισπλατίνη και σε ασθενείς που έχουν προηγουμένως υποβληθεί σε χημειοθεραπεία για το ουροθηλιακό καρκίνωμα

Πραγματοποιήθηκε μια φάσης II, πολυκεντρική, διεθνής, δύο κοορτών, ενός σκέλους κλινική μελέτη, η IMvigor210, σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό UC (γνωστός και ως καρκίνος της ουροδόχου κύστης).

Η μελέτη ενέταξε συνολικά 438 ασθενείς και συμπεριελάμβανε δύο κοορτές ασθενών. Η κοόρτη 1 περιελάμβανε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία και έπασχαν από τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό UC, οι οποίοι δεν ήταν επιλέξιμοι ή κατάλληλοι για χημειοθεραπεία με βάση τη σισπλατίνη ή είχαν εμφανίσει εξέλιξη της νόσου μετά από τουλάχιστον 12 μήνες μετά το πέρας εισαγωγικής ή επικουρικής χημειοθεραπείας που περιέχει πλατίνη. Η κοόρτη 2 περιελάμβανε ασθενείς που είχαν λάβει τουλάχιστον ένα σχήμα χημειοθεραπείας με βάση την πλατίνη για το τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό UC ή είχαν εμφανίσει εξέλιξη της νόσου εντός 12 μηνών από λήψη εισαγωγικής ή επικουρικής θεραπείας με σχήμα χημειοθεραπείας που περιέχει πλατίνη.

Στην κοόρτη 1, 119 ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ατεζολιζουμάμπη 1.200 mg με ενδοφλέβια έγχυση κάθε 3 εβδομάδες μέχρι να εμφανίσουν εξέλιξη της νόσου. Η διάμεση ηλικία ήταν 73 έτη. Οι περισσότεροι ασθενείς ήταν άρρενες (81%) και η πλειονότητα των ασθενών ήταν λευκοί (91%).

Η κοόρτη 1 περιελάμβανε 45 ασθενείς (38%) με κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG της τάξης του 0, 50 ασθενείς (42%) με κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG της τάξης του 1 και 24 ασθενείς (20%) με κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG της τάξης του 2, 35 ασθενείς (29%) χωρίς παράγοντες κινδύνου κατά Bajorin (κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG ≥ 2 και σπλαχνική μετάσταση), 66 ασθενείς (56%) με έναν παράγοντα κινδύνου κατά Bajorin και 18 ασθενείς (15%) με δύο παράγοντες κινδύνου κατά Bajorin, 84 ασθενείς (71%) με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία (ρυθμός σπειραματικής διήθησης [GFR] < 60 mL/min) και 25 ασθενείς (21%) με μετάσταση στο ήπαρ.

Το κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας για την Κοόρτη 1 ήταν το επιβεβαιωμένο αντικειμενικό ποσοστό ανταπόκρισης (ORR) σύμφωνα με την εκτίμηση της ανεξάρτητης αρχής αξιολόγησης (IRF) χρησιμοποιώντας τα κριτήρια RECIST έκδοση 1.1.

Η κύρια ανάλυση πραγματοποιήθηκε όταν όλοι οι ασθενείς είχαν υποβληθεί σε παρακολούθηση για τουλάχιστον 24 εβδομάδες. Η διάμεση διάρκεια θεραπείας ήταν 15,0 εβδομάδες και η διάμεση παρακολούθηση της επιβίωσης ήταν 8,5 μήνες στους ασθενείς ανεξαρτήτως έκφρασης. Εμφανίστηκε κλινικά σημείον εκτιμώμενο από την IRF ποσοστό ORR σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST έκδοση 1.1. Ωστόσο, συγκριτικά με το προκαθορισμένο ιστορικό ποσοστό ανταπόκρισης ελέγχου του 10%, δεν επιτεύχθηκε στατιστική σημαντικότητα για το κύριο καταληκτικό σημείο. Τα επιβεβαιωμένα ORR σύμφωνα με τα κριτήρια IRF-RECIST έκδοση 1.1 ήταν 21,9% (95% ΔΕ: 9,3, 40,0) στους ασθενείς με έκφραση PD-L1 $\geq 5\%$, 18,8% (95% ΔΕ: 10,9, 29,0) στους ασθενείς με έκφραση PD-L1 $\geq 1\%$, και 19,3% (95% ΔΕ: 12,7, 27,6) στους ασθενείς ανεξαρτήτως έκφρασης. Η διάμεση διάρκεια της ανταπόκρισης (DOR) δεν επιτεύχθηκε σε καμία υποομάδα έκφρασης PD-L1 ή στους ασθενείς ανεξαρτήτως έκφρασης. Τα δεδομένα συνολικής επιβίωσης (OS) δεν ήταν ώριμα με αναλογία συμβάντος-ασθενών περίπου 40%. Η διάμεση OS για όλες τις υποομάδες ασθενών (έκφραση PD-L1 $\geq 5\%$ και $\geq 1\%$) και στους ασθενείς ανεξαρτήτως έκφρασης ήταν 10,6 μήνες.

Διεξάχθηκε μια επικαιροποιημένη ανάλυση με διάμεση διάρκεια παρακολούθησης της επιβίωσης 17,2 μηνών για την κοόρτη 1 και συνοψίζεται στον Πίνακα 5. Η διάμεση διάρκεια της ανταπόκρισης (DOR) δεν επιτεύχθηκε σε καμία υποομάδα έκφρασης PD-L1 ή στους ασθενείς ανεξαρτήτως έκφρασης.

Πίνακας 5: Περίληψη επικαιροποιημένης αποτελεσματικότητας (Κοόρτη 1 της μελέτης IMvigor210)

Καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας	Έκφραση PD-L1 $\geq 5\%$ στα IC	Έκφραση PD-L1 $\geq 1\%$ στα IC	Ανεξαρτήτως έκφρασης
ORR (Εκτίμηση IRF, κριτήρια RECIST έκδοση 1.1)	n = 32	n = 80	n = 119
Αρ. ανταποκριθέντων (%)	9 (28,1%)	19 (23,8%)	27 (22,7%)
95% ΔΕ	13,8, 46,8	15,0, 34,6	15,5, 31,3
Αρ. πλήρως ανταποκριθέντων (%)	4 (12,5%)	8 (10,0%)	11 (- 9,2%)
95% ΔΕ	(3,5, 29,0)	(4,4, 18,8)	(4,7, 15,9)
Αρ. μερικώς ανταποκριθέντων (%)	5 (15,6%)	11 (13,8%)	16 (13,4%)
95% ΔΕ	(5,3, 32,8)	(7,1, 23,3)	(7,9, 20,9)
DOR (Εκτίμηση IRF, κριτήρια RECIST έκδοση 1.1)	n = 9	n = 19	n = 27
Ασθενείς με συμβάν (%)	3 (33,3%)	5 (26,3%)	8 (29,6%)
Διάμεση διάρκεια (μήνες) (95% ΔΕ)	NE (11,1, NE)	NE (NE)	NE (14,1, NE)
PFS (Εκτίμηση IRF, κριτήρια RECIST έκδοση 1.1)	n = 32	n = 80	n = 119
Ασθενείς με συμβάν (%)	24 (75,0%)	59 (73,8%)	88 (73,9%)
Διάμεση διάρκεια (μήνες) (95% ΔΕ)	4,1 (2,3, 11,8)	2,9 (2,1, 5,4)	2,7 (2,1, 4,2)
OS	n = 32	n = 80	n = 119
Ασθενείς με συμβάν (%)	18 (56,3%)	42 (52,5%)	59 (49,6%)
Διάμεση διάρκεια (μήνες) (95% ΔΕ)	12,3 (6,0, NE)	14,1 (9,2, NE)	15,9 (10,4, NE)
Ποσοστό συνολικής επιβίωσης (OS) στο 1 έτος (%)	52,4%	54,8%	57,2%

ΔΕ= διάστημα εμπιστοσύνης, DoR= διάρκεια ανταπόκρισης, IC= κύτταρα του ανοσοποιητικού που διηθούν τον όγκο, IRF= ανεξάρτητη αρχή αξιολόγησης, NE= μη εκτιμήσιμο, ORR= ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης, OS= συνολική επιβίωση, PFS= επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου, RECIST= Κριτήρια αξιολόγησης της ανταπόκρισης σε συμπαγείς όγκους, έκδοση 1.1.

Κατά τη στιγμή της τελικής ανάλυσης για την Κοόρτη 1, οι ασθενείς είχαν διάμεσο χρόνο παρακολούθησης επιβίωσης 96,4 μήνες. Η διάμεση OS ήταν 12,3 μήνες (95% CI: 6,0, 49,8) σε ασθενείς με έκφραση PD-L1 $\geq 5\%$ (ασθενείς που περιλαμβάνονται στη θεραπευτική ένδειξη).

Στην Κοόρτη 2, τα συν-πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας ήταν το επιβεβαιωμένο ORR σύμφωνα με την εκτίμηση της ανεξάρτητης αρχής αξιολόγησης (IRF) χρησιμοποιώντας τα κριτήρια RECIST έκδοση 1.1 και το εκτιμώμενο από τον ερευνητή ORR σύμφωνα με τα τροποποιημένα κριτήρια RECIST (mRECIST). 310 ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ατεζολιζουμάμπη 1.200 mg με ενδοφλέβια έγχυση κάθε 3 εβδομάδες μέχρι την απώλεια του κλινικού οφέλους. Η αρχική ανάλυση της κοόρτης 2 πραγματοποιήθηκε όταν όλοι οι ασθενείς είχαν υποβληθεί σε παρακολούθηση για τουλάχιστον 24 εβδομάδες. Η μελέτη πέτυχε τα συν-πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία στην κοόρτη 2 επιδεικνύοντας στατιστικά σημαντικά ποσοστά ORR σύμφωνα με τα εκτιμώμενα από την IRF κριτήρια RECIST έκδοση 1.1 και τα εκτιμώμενα από τον ερευνητή κριτήρια mRECIST συγκριτικά με το προκαθορισμένο ποσοστό ανταπόκρισης ιστορικού ελέγχου της τάξης του 10%.

Διεξάχθηκε επίσης μια ανάλυση με διάμεση διάρκεια παρακολούθησης της επιβίωσης 21,1 μηνών για την Κοόρτη 2. Τα επιβεβαιωμένα ORR σύμφωνα με τα κριτήρια IRF-RECIST έκδοση 1.1 ήταν 28,0% (95% ΔΕ: 19,5, 37,9) στους ασθενείς με έκφραση PD-L1 \geq 5%, 19,3% (95% ΔΕ: 14,2, 25,4) στους ασθενείς με έκφραση PD-L1 \geq 1%, και 15,8% (95% ΔΕ: 11,9, 20,4) στους ασθενείς ανεξαρτήτως έκφρασης. Το επιβεβαιωμένο ORR σύμφωνα με την εκτίμηση του ερευνητή για τα κριτήρια mRECIST ήταν 29,0% (95% ΔΕ: 20,4, 38,9) στους ασθενείς με έκφραση PD-L1 \geq 5%, 23,7% (95% ΔΕ: 18,1, 30,1) στους ασθενείς με έκφραση PD-L1 \geq 1%, και 19,7% (95% ΔΕ: 15,4, 24,6) στους ασθενείς ανεξαρτήτως έκφρασης. Το ποσοστό πλήρους ανταπόκρισης σύμφωνα με τα κριτήρια IRF-RECIST έκδοση 1.1 στον πληθυσμό ανεξαρτήτως έκφρασης ήταν 6,1% (95% ΔΕ: 3,7, 9,4). Για την κοόρτη 2, η διάμεση DoR δεν επιτεύχθηκε σε οποιαδήποτε υποομάδα έκφρασης του PD-L1 ή στους ασθενείς ανεξαρτήτως έκφρασης, επιτεύχθηκε, ωστόσο, σε ασθενείς με έκφραση PD-L1 < 1% (13,3 μήνες, 95% ΔΕ 4,2, NE). Το ποσοστό OS στους 12 μήνες ήταν 37% στους ασθενείς ανεξαρτήτως έκφρασης.

Κατά τη στιγμή της τελικής ανάλυσης για την Κοόρτη 2, οι ασθενείς είχαν διάμεσο χρόνο παρακολούθησης επιβίωσης 46,2 μήνες. Η διάμεση OS ήταν 11,9 μήνες (95% CI: 9,0, 22,8) σε ασθενείς με έκφραση PD-L1 \geq 5%, 9,0 μήνες (95% CI: 7,1, 11,1) σε ασθενείς με έκφραση PD-L1 \geq 1% και 7,9 μήνες (95 % CI: 6,7, 9,3) σε όλους τους συμμετέχοντες..

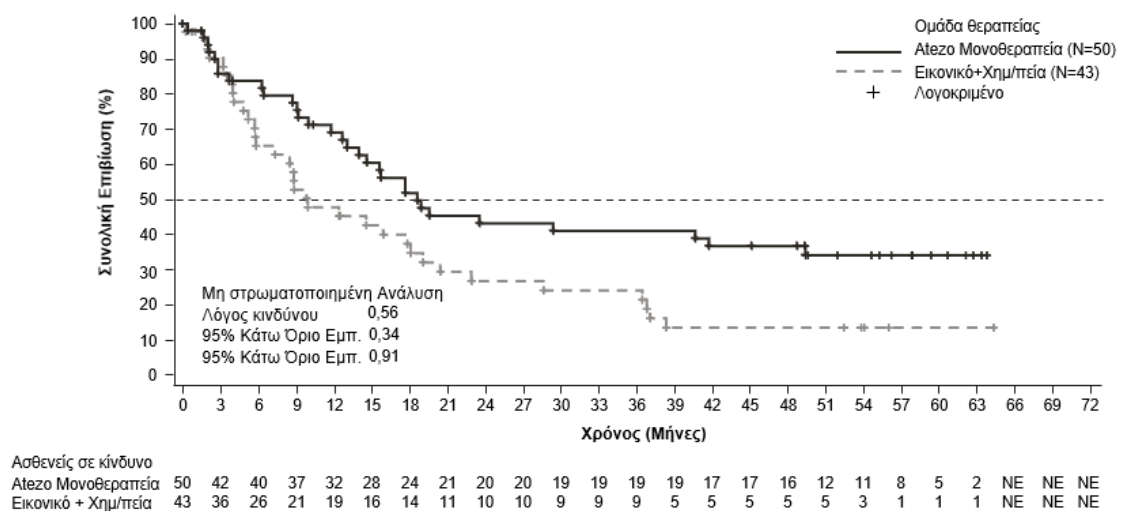
IMvigor130 (WO30070): Φάσης III μελέτη της ατεζολιζουμάμπης ως μονοθεραπεία και σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνη σε ασθενείς με μη θεραπευμένο τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ουροθηλιακό καρκίνωμα.

Μια φάσης III, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, μερικώς τυφλή (Σκέλη Α και Γ μόνο) μελέτη, η IMvigor130, διεξήχθη για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της ατεζολιζουμάμπης + της συνδυαστικής χημειοθεραπείας με βάση την πλατίνη (δηλαδή, είτε σισπλατίνη είτε καρβοπλατίνη με γεμισιταβίνη), Σκέλος Α, ή της μονοθεραπείας με ατεζολιζουμάμπη (Σκέλος Β, σκέλος ανοιχτής επισήμανσης) έναντι του εικονικού φαρμάκου + της συνδυαστικής χημειοθεραπείας με βάση την πλατίνη (Σκέλος Γ) σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ουροθηλιακό καρκίνωμα που δεν είχαν λάβει προηγούμενη συστηματική θεραπεία στο μεταστατικό πλαίσιο. Τα συν-πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας ήταν η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) κατά την εκτίμηση του ερευνητή στο Σκέλος Α έναντι του Σκέλους Γ και η συνολική επιβίωση (OS) στο Σκέλος Α έναντι του Γ και στη συνέχεια στο Σκέλος Β έναντι του Γ, τα οποία αναλύθηκαν με ιεραρχικό τρόπο. Η συνολική επιβίωση δεν ήταν στατιστικά σημαντική για τη σύγκριση του Σκέλους Α έναντι του Σκέλους Γ, και επομένως δεν μπορούσε να διεξαχθεί περαιτέρω επίσημος έλεγχος σύμφωνα με την προκαθορισμένη ιεραρχική σειρά δοκιμών.

Βάσει της σύστασης της ανεξάρτητης επιτροπής παρακολούθησης δεδομένων (iDMC) μετά από πρώιμη ανασκόπηση των δεδομένων επιβίωσης, η ένταξη ασθενών στο σκέλος της μονοθεραπείας με ατεζολιζουμάμπη των οποίων οι όγκοι είχαν χαμηλή έκφραση PD-L1 (λιγότερο από το 5% των κυττάρων του ανοσοποιητικού θετικά για PD -L1 με ανοσοϊστοχημεία με χρήση της δοκιμασίας VENTANA PD-L1 [SP142]) διακόπηκε μετά από παρατήρηση μειωμένης συνολικής επιβίωσης σε αυτήν την υποομάδα σε μια μη προγραμματισμένη πρώιμη ανάλυση, ωστόσο, αυτό συνέβη αφού η συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών είχε ήδη ενταχθεί.

Από τους 719 ασθενείς που εντάχθηκαν στα σκέλη της μονοθεραπείας με ατεζολιζουμάμπη (n=360) και της σκέτης χημειοθεραπείας (n=359), 50 και 43 ασθενείς, αντίστοιχα, δεν ήταν κατάλληλοι για σισπλατίνη με βάση τα κριτήρια Galsky και είχαν όγκους με υψηλή έκφραση PD-L1 ($\geq 5\%$ των ανοσοκυττάρων που χρωματίζονται θετικά για PD-L1 με ανοσοϊστοχημεία με χρήση της δοκιμασίας VENTANA PD-L1 [SP142]). Σε μια διερευνητική ανάλυση σε αυτήν την υποομάδα ασθενών, ο μη στρωματοποιημένος HR για OS ήταν 0,56 (95% CI: 0,34, 0,91). Η διάμεση OS ήταν 18,6 μήνες (95% CI: 14,0, 49,4) στο σκέλος μονοθεραπείας με ατεζολιζουμάμπη έναντι 10,0 μηνών (95% CI: 7,4, 18,1) στο σκέλος της σκέτης χημειοθεραπείας (βλ. Εικόνα 2).

Εικόνα 2 Καμπύλη Kaplan-Meier για τη συνολική επιβίωση σε ασθενείς που δεν ήταν κατάλληλοι για σισπλατίνη των οποίων οι όγκοι έχουν υψηλή έκφραση PD-L1 (Σκέλος Β έναντι Σκέλους Γ)



Μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα

Επικουρική θεραπεία ΜΜΚΠ πρώιμου σταδίου

IMpower010 (GO29527): Τυχαιοποιημένη δοκιμή φάσης III σε ασθενείς με εξαιρεθέντα ΜΜΚΠ, μετά από χημειοθεραπεία με βάση τη σισπλατίνη

Πραγματοποιήθηκε μια φάσης III, ανοικτής επισήμανσης, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη μελέτη, η GO29527 (IMpower010), για να αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της ατεζολιζουμάμπης στην επικουρική θεραπεία ασθενών με ΜΜΚΠ σταδίου IB (όγκοι ≥ 4 cm) – IIIA (σύμφωνα με το σύστημα σταδιοποίησης της Διεθνούς Αντικαρκινικής Ένωσης/της Αμερικανικής Ενιαίας Επιτροπής για τον Καρκίνο, 7η έκδοση).

Τα ακόλουθα κριτήρια επιλογής ορίζουν ασθενείς με υψηλό κίνδυνο υποτροπής που περιλαμβάνονται στη θεραπευτική ένδειξη και αντικατοπτρίζουν τον πληθυσμό ασθενών με νόσο σταδίου II – IIIA σύμφωνα με την 7η έκδοση του συστήματος σταδιοποίησης:

Μέγεθος όγκου ≥ 5 cm ή όγκοι οποιουδήποτε μεγέθους που είτε συνοδεύονται από κατάσταση N1 ή N2 ή όγκοι που είναι διηθητικοί των θωρακικών δομών (διηθούν απευθείας τον τοιχωματικό υπεζωκότα, το θωρακικό τοίχωμα, το διάφραγμα, το φρενικό νεύρο, τον μεσοθωρακικό υπεζωκότα, το τοιχωματικό περικάρδιο, το μεσοθωράκιο, την καρδιά, τα μεγάλα αγγεία, την τραχεία, το παλίνδρομο λαρυγγικό νεύρο, τον οισοφάγο, το σπονδυλικό σώμα, την τρόπιδα) ή όγκοι που περιλαμβάνουν τον κύριο βρόγχο < 2 cm περιφερικά της τρόπιδας, αλλά χωρίς να εμπλέκεται η τρόπιδα ή όγκοι που συσχετίζονται με ατελεκτασία ή αποφρακτική πνευμονίτιδα ολόκληρου του πνεύμονα ή όγκοι με ξεχωριστό(ά) λοβίδιο(α) στον ίδιο λοβό ή σε διαφορετικό ομόπλευρο λοβό ως πρωτοπαθείς.

Η μελέτη δεν συμπεριέλαβε ασθενείς που είχαν κατάσταση N2 με όγκους που διηθούν το μεσοθωράκιο, την καρδιά, τα μεγάλα αγγεία, την τραχεία, το παλίνδρομο λαρυγγικό νεύρο, τον οισοφάγο, το σπονδυλικό σώμα, την τρόπιδα ή με ξεχωριστό(ά) οζίδιο(α) όγκου σε διαφορετικό ομόπλευρο λοβό.

Συνολικά 1.280 ενταγμένοι ασθενείς υποβλήθηκαν σε πλήρη εξαίρεση του όγκου και ήταν επιλέξιμοι για τη λήψη έως 4 κύκλων χημειοθεραπείας με βάση τη σισπλατίνη. Τα σχήματα χημειοθεραπείας με βάση τη σισπλατίνη περιγράφονται στον Πίνακα 6.

Πίνακας 6: Σχήματα επικουρικής χημειοθεραπείας (IMpower010)

Επικουρική χημειοθεραπεία με βάση τη σισπλατίνη: Σισπλατίνη 75 mg/m ² ενδοφλέβια την Ημέρα 1 κάθε κύκλου 21 ημερών με ένα από τα ακόλουθα σχήματα θεραπείας	Βινoreλμίνη 30 mg/m ² ενδοφλέβια, τις Ημέρες 1 και 8
	Δοσεταξέλη 75 mg/m ² ενδοφλέβια, την Ημέρα 1
	Γεμισταβίνη 1.250 mg/m ² ενδοφλέβια, τις Ημέρες 1 και 8
	Πεμετρεξίδη 500 mg/m ² ενδοφλέβια, την Ημέρα 1 (μη πλακώδης)

Μετά την ολοκλήρωση της χημειοθεραπείας με βάση τη σισπλατίνη (έως τέσσερις κύκλοι), ένα σύνολο 1.005 ασθενών τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 για τη λήψη ατεζολιζουμάμπης (Σκέλος Α) ή βέλτιστης υποστηρικτικής φροντίδας (best supportive care, BSC) (Σκέλος Β). Η ατεζολιζουμάμπη χορηγήθηκε ως σταθερή δόση 1.200 mg με ενδοφλέβια έγχυση κάθε 3 εβδομάδες για 16 κύκλους, εκτός εάν υπήρχε υποτροπή της νόσου ή μη αποδεκτή τοξικότητα. Η τυχαιοποίηση στρωματοποιήθηκε σύμφωνα με το φύλο, το στάδιο της νόσου, την ιστολογική εξέταση και την έκφραση PD-L1.

Οι ασθενείς αποκλείστηκαν εάν είχαν ιστορικό αυτοάνοσης νόσου, είχαν εμβολιαστεί με ζώντες, εξασθενημένους μικροοργανισμούς εντός 28 ημερών πριν από την τυχαιοποίηση, είχαν λάβει συστηματικούς ανοσοδιεγερτικούς παράγοντες εντός 4 εβδομάδων ή συστηματικά ανοσοκατασταλτικά φάρμακα εντός 2 εβδομάδων πριν από την τυχαιοποίηση. Διενεργήθηκαν αξιολογήσεις των όγκων κατά την αρχική αξιολόγηση της φάσης τυχαιοποίησης και κάθε 4 μήνες για το πρώτο έτος μετά τον Κύκλο 1, Ημέρα 1 και κάθε 6 μήνες στη συνέχεια έως το πέμπτο έτος και σε ετήσια βάση στη συνέχεια.

Τα δημογραφικά στοιχεία και τα αρχικά χαρακτηριστικά της νόσου στον ΙΤΤ πληθυσμό ήταν καλά ισορροπημένα μεταξύ των σκελών θεραπείας. Η διάμεση ηλικία ήταν τα 62 έτη (εύρος: 26 έως 84) και το 67% των ασθενών ήταν άνδρες. Η πλειονότητα των ασθενών ήταν Λευκοί (73%) και το 24% ήταν Ασιάτες. Οι περισσότεροι ασθενείς ήταν νυν ή πρώην καπνιστές (78%) και η κατάσταση απόδοσης κατά ECOG κατά την αρχική αξιολόγηση στους ασθενείς ήταν 0 (55%) ή 1 (44%). Συνολικά, το 12% των ασθενών είχε νόσο σταδίου IB, το 47% είχε νόσο σταδίου II και το 41% είχε νόσο σταδίου IIIA. Το ποσοστό των ασθενών που είχαν όγκους με έκφραση PD-L1 $\geq 1\%$ και $\geq 50\%$ επί των TC, όπως μετρήθηκε με την VENTANA PD-L1 (SP263) δοκιμή ήταν 55% και 26%, αντίστοιχα.

Το κριτήριο μέτρησης της κύριας έκβασης της αποτελεσματικότητας ήταν η επιβίωση χωρίς νόσο (DFS), όπως αξιολογήθηκε από τον ερευνητή. Η DFS ορίστηκε ως ο χρόνος από την ημερομηνία τυχαιοποίησης έως την ημερομηνία εμφάνισης οποιωνδήποτε από τα παρακάτω: πρώτη τεκμηριωμένη υποτροπή της νόσου, νέος πρωτοπαθής ΜΜΚΠ ή θάνατος από οποιαδήποτε αιτία, όποιο προέκυπτε πρώτο. Ο κύριος στόχος αποτελεσματικότητας ήταν η αξιολόγηση της DFS στον πληθυσμό ασθενών με PD-L1 $\geq 1\%$ TC σταδίου II - IIIA. Οι βασικοί δευτερεύοντες στόχοι αποτελεσματικότητας ήταν η αξιολόγηση του DFS στον πληθυσμό των ασθενών με PD-L1 $\geq 50\%$ TC σταδίου II - IIIA και της συνολικής επιβίωσης (OS) στον ΙΤΤ πληθυσμό.

Κατά τον χρόνο της ενδιάμεσης ανάλυσης της DFS, η μελέτη πέτυχε το κύριο καταληκτικό σημείο της. Στην ανάλυση των ασθενών με PD-L1 $\geq 50\%$ TC σταδίου II - IIIA χωρίς μεταλλάξεις EGFR ή

αναδιατάξεις ALK (n = 209), παρατηρήθηκε βελτίωση της DFS στο σκέλος της ατεζολιζουμάμπης σε σύγκριση με το σκέλος της BSC. Τα αποτελέσματα ήταν συνεπή τη στιγμή της τελικής ανάλυσης DFS, με διάμεσο χρόνο παρακολούθησης τους 65 μήνες.

Τα βασικά αποτελέσματα σχετικά με την αποτελεσματικότητα για την DFS και την OS στον πληθυσμό ασθενών με PD-L1 \geq 50% TC σταδίου II - IIIA, χωρίς μεταλλάξεις EGFR και αναδιατάξεις ALK, συνοψίζονται στον Πίνακα 7. Η καμπύλη Kaplan-Meier για την DFS παρουσιάζεται στην Εικόνα 3.

Πίνακας 7: Σύνοψη της αποτελεσματικότητας στον πληθυσμό ασθενών με έκφραση PD-L1 \geq 50% TC σταδίου II - IIIA χωρίς μεταλλάξεις EGFR ή αναδιατάξεις ALK (IMpower010)

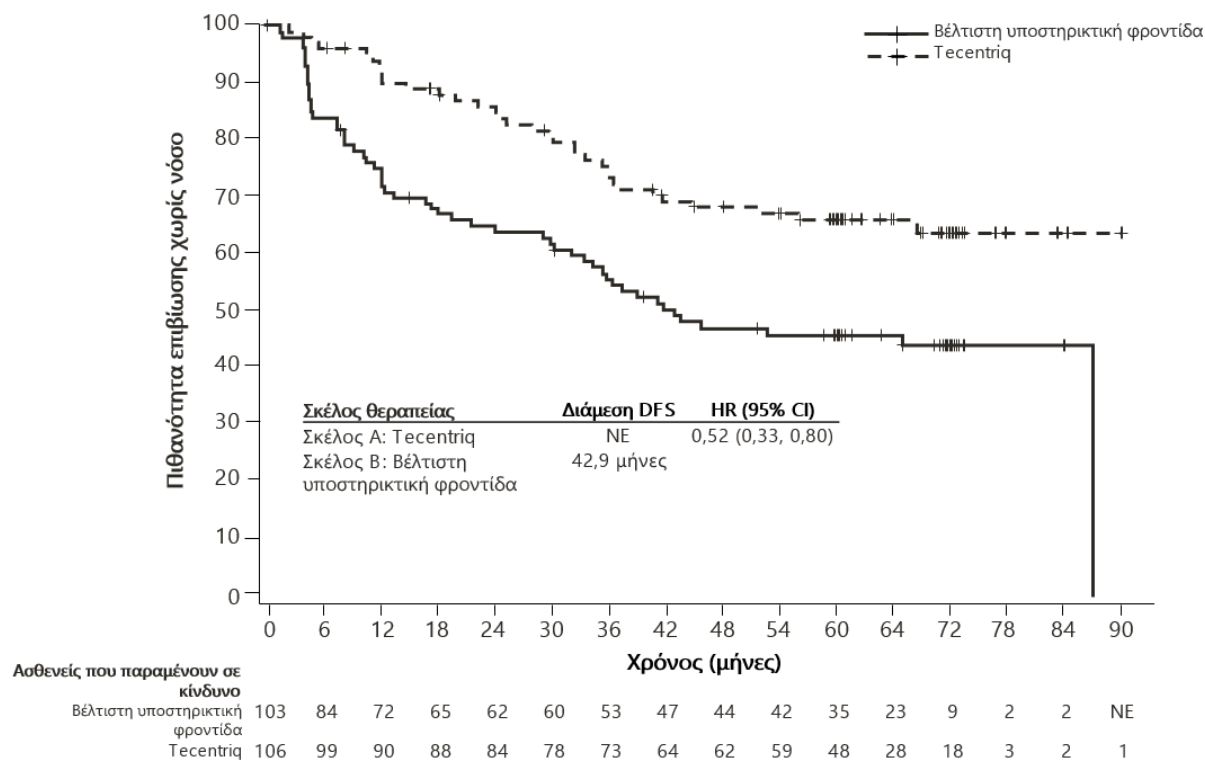
Καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας	Σκέλος A (Ατεζολιζουμάμπη)	Σκέλος B (Βέλτιστη υποστηρικτική φροντίδα)
<i>Αξιολογημένη από τον ερευνητή DFS*</i>	n = 106	n = 103
Αρ. συμβάντων (%)	34 (32,1%)	55 (53,4%)
Διάμεση διάρκεια DFS (μήνες)	NE	42,9
95% CI	(NE)	(32,0, NE)
Στρωματοποιημένος [‡] λόγος κινδύνου (95% CI)	0,52 (0,33, 0,80)	
<i>OS*</i>	n=106	n=103
Αρ. συμβάντων (%)	22 (20,8%)	41 (39,8%)
Διάμεση διάρκεια OS (μήνες)	NE	87,1
95% CI	(NE)	(72,0, NE)
Στρωματοποιημένος [‡] λόγος κινδύνου (95% CI)	0,47 (0,28, 0,80)	

DFS = Επιβίωση χωρίς νόσο, CI = διάστημα εμπιστοσύνης, NE = μη εκτιμήσιμο

*Ενημερωμένη ανάλυση DFS και OS κατά την κλινική αποκοπή στις 26 Ιανουαρίου 2024

[‡] Στρωματοποιείται κατά στάδιο, φύλο και ιστολογία.

Εικόνα 3: Καμπύλη Kaplan-Meier για την επιβίωση χωρίς νόσο στον πληθυσμό των ασθενών με έκφραση PD-L1 $\geq 50\%$ TC σταδίου II - IIIA χωρίς μεταλλάξεις EGFR ή αναδιατάξεις ALK (IMpower10)



Η παρατηρούμενη βελτίωση της DFS στο σκέλος της ατεζολιζουμάμπης σε σύγκριση με το σκέλος της BSC εμφανίστηκε σταθερά στην πλειονότητα των προκαθορισμένων υποομάδων του πληθυσμού των ασθενών με PD-L1 $\geq 50\%$ TC σταδίου II - IIIA χωρίς μεταλλάξεις EGFR ή αναδιατάξεις ALK, συμπεριλαμβανομένων τόσο των ασθενών με μη πλακώδη MMKΠ (μη στρωματοποιημένος HR 0,40, 95% CI: 0,23, 0,70, διάμεση DFS NE έναντι 36,8 μηνών) όσο και των ασθενών με πλακώδη MMKΠ (μη στρωματοποιημένος HR 0,67, 95% CI: 0,34, 1,32, διάμεση DFS δεν μπορούσε να εκτιμηθεί).

Θεραπεία πρώτης γραμμής προχωρημένου MMKΠ

IMpower150 (GO29436): Τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης III σε ασθενείς με μεταστατικό MMKΠ από μη πλακώδες επιθήλιο που υποβάλλονται για πρώτη φορά σε χημειοθεραπεία, σε συνδυασμό με πακλιταξέλη και καρβοπλατίνη, με ή χωρίς μπεβασιζουμάμπη.

Πραγματοποιήθηκε μια φάσης III, ανοικτή, πολυκεντρική, διεθνής, τυχαιοποιημένη μελέτη, (IMpower150), για να αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της ατεζολιζουμάμπης σε συνδυασμό με πακλιταξέλη και καρβοπλατίνη, με ή χωρίς μπεβασιζουμάμπη, σε ασθενείς με μεταστατικό MMKΠ από μη πλακώδες επιθήλιο που υποβάλλονται για πρώτη φορά σε χημειοθεραπεία.

Οι ασθενείς αποκλείστηκαν εάν είχαν ιστορικό αυτοάνοσης νόσου, χορήγησης εμβολίου από ζώντες εξασθενημένους οργανισμούς 28 ημέρες πριν την τυχαιοποίηση, χορήγηση συστηματικών ανοσοδιεγερτικών παραγόντων 4 εβδομάδες ή χορήγηση συστηματικών ανοσοκατασταλτικών φαρμακευτικών προϊόντων 2 εβδομάδες πριν την τυχαιοποίηση, ενεργείς ή μη θεραπευμένες μεταστάσεις του κεντρικού νευρικού συστήματος, σαφή διήθηση των μεγάλων θωρακικών αγγείων από τον όγκο ή σαφή παρουσία σπηλαιών στις πνευμονικές βλάβες, όπως αυτά απεικονίζονται στη ακτινογραφία. Οι αξιολογήσεις όγκου διεξήχθησαν κάθε 6 εβδομάδες για τις πρώτες 48 εβδομάδες μετά τον κύκλο 1, ημέρα 1 και στη συνέχεια κάθε 9 εβδομάδες. Τα δείγματα όγκου αξιολογήθηκαν για έκφραση PD-L1 επί των καρκινικών κυττάρων (TC) και των ανοσοκυττάρων που διηθούν τον

όγκο (IC) και τα αποτελέσματα χρησιμοποιήθηκαν για τον ορισμό των υποομάδων έκφρασης PD-L1 για τις αναλύσεις που περιγράφονται παρακάτω.

Συνολικά, εντάχθηκαν και τυχαιοποιήθηκαν 1.202 ασθενείς (1:1:1) για να λάβουν μία από τις θεραπείες που περιγράφονται στον Πίνακα 8. Η τυχαιοποίηση διαστρωματώθηκε ανά φύλο, παρουσία μεταστάσεων στο ήπαρ και ανά κατάσταση έκφρασης PD-L1 στα TC και IC,

Πίνακας 8: Ενδοφλέβια θεραπευτικά σχήματα (IMpower150)

Θεραπευτικό Σχήμα	Έναρξη (Τέσσερις ή Έξι κύκλοι 21 ημερών)	Συντήρηση (Κύκλοι 21 ημερών)
A	Ατεζολιζουμάμπη ^α (1.200 mg) + πακλιταξέλη (200 mg/m ²) ^{β,γ} + καρβοπλατίνη ^γ (AUC 6)	Ατεζολιζουμάμπη ^α (1.200 mg)
B	Ατεζολιζουμάμπη ^α (1.200 mg) + μπεβασιζουμάμπη ^δ (15 mg/kg BΣ) + πακλιταξέλη (200 mg/m ²) ^{β,γ} + καρβοπλατίνη ^γ (AUC 6)	Ατεζολιζουμάμπη ^α (1.200 mg) + μπεβασιζουμάμπη ^δ (15 mg/kg BΣ)
Γ	Μπεβασιζουμάμπη ^δ (15 mg/kg BΣ) + πακλιταξέλη (200 mg/m ²) ^{β,γ} + καρβοπλατίνη ^γ (AUC 6)	Μπεβασιζουμάμπη ^δ (15 mg/kg BΣ)

α Η ατεζολιζουμάμπη χορηγείται μέχρι την απόλεια κλινικού οφέλους όπως εκτιμήθηκε από τον ερευνητή

β Η δόση έναρξης πακλιταξέλης για ασθενείς ασιατικής φυλής / εθνικότητας ήταν 175 mg / m² λόγω του υψηλότερου συνολικού επιπέδου αιματολογικής τοξικότητας σε ασθενείς από ασιατικές χώρες σε σύγκριση με εκείνους από μη ασιατικές χώρες

γ Η πακλιταξέλη και η καρβοπλατίνη χορηγούνται μέχρι την ολοκλήρωση 4 ή 6 κύκλων ή προόδου νόσου, μη αποδεκτής τοξικότητας, όποιο από αυτά συμβεί πρώτο

δ Η μπεβασιζουμάμπη χορηγείται μέχρι προόδου νόσου ή μη αποδεκτή τοξικότητα

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα βασικά χαρακτηριστικά της νόσου του πληθυσμού της μελέτης ήταν καλά ισορροπημένα μεταξύ των σκελών της θεραπείας. Η διάμεση ηλικία ήταν αυτή των 63 ετών (εύρος: 31 έως 90) και το 60% των ασθενών ήταν άνδρες. Η πλειοψηφία των ασθενών ήταν λευκοί (82%). Περίπου το 10% των ασθενών είχε γνωστή μετάλλαξη EGFR, το 4% είχε γνωστές αναδιατάξεις της ALK, το 14% είχε μετάσταση στο ήπαρ κατά την έναρξη και οι περισσότεροι ασθενείς ήταν νυν ή πρώην καπνιστές (80%). Η κατάσταση απόδοσης ECOG κατά την έναρξη ήταν 0 (43%) ή 1 (57%). Το 51% των όγκων των ασθενών είχε έκφραση PD-L1 ≥ 1% TC ή ≥ 1% IC και το 49% των όγκων των ασθενών είχαν έκφραση PD-L1 < 1% και < 1% IC.

Κατά τη στιγμή της τελικής ανάλυσης για το PFS, οι ασθενείς είχαν διάμεσο χρόνο παρακολούθησης 15,3 μηνών. Ο πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με μεταλλάξεις EGFR ή αναδιατάξεις ALK που θα έπρεπε προηγουμένως να υποβληθούν σε θεραπεία με αναστολείς τυροσινικής κινάσης, κατέδειξε κλινικά σημαντική βελτίωση της PFS στο σκέλος B σε σύγκριση με το σκέλος Γ (HR 0,61, 95% CI: 0,52, 0,72, διάμεση τιμή PFS 8,3 έναντι 6,8 μηνών).

Κατά τη στιγμή της ενδιάμεσης ανάλυσης συνολικής επιβίωσης, οι ασθενείς είχαν διάμεση παρακολούθηση 19,7 μήνες. Τα βασικά αποτελέσματα αυτής της ανάλυσης, καθώς και από την επικαιροποιημένη ανάλυση PFS στον πληθυσμό με πρόθεση για θεραπεία (ITT) συνοψίζονται στους Πίνακες 9 και 10. Η καμπύλη συνολικής επιβίωσης Kaplan-Meier στον πληθυσμό με πρόθεση για θεραπεία παρουσιάζεται στην Εικόνα 4. Η Εικόνα 5 συνοψίζει τα αποτελέσματα της συνολικής επιβίωσης του πληθυσμού με πρόθεση για θεραπεία στις υποομάδες PD-L1. Τα ενημερωμένα αποτελέσματα PFS παρουσιάζονται επίσης στις Εικόνες 6 και 7.

Πίνακας 9: Περίληψη της επικαιροποιημένης αποτελεσματικότητας στον πληθυσμό με πρόθεση για θεραπεία (IMpower150)

Καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας	Σκέλος Α (Ατεζολιζουμάμπη + Πακλιταξέλη + Καρβοπλατίνη)	Σκέλος Β (Ατεζολιζουμάμπη + Μπεβασιζουμάμπη + Πακλιταξέλη + Καρβοπλατίνη)	Σκέλος Γ (Μπεβασιζουμάμπη + Πακλιταξέλη + Καρβοπλατίνη)
Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία[#]			
Αξιολογημένο από τον ερευνητή PFS (RECIST v1.1)*	n = 402	n = 400	n = 400
Αριθμός συμβάντων (%)	330 (82.1%)	291 (72.8%)	355 (88.8%)
Διάμεση διάρκεια του PFS (μήνες)	6.7	8.4	6.8
95% CI	(5.7, 6.9)	(8.0, 9.9)	(6.0, 7.0)
Διαστρωματοποιημένη αναλογία κινδύνου ^{‡,^} (95% CI)	0.91 (0.78, 1.06)	0.59 (0.50, 0.69)	---
Τιμή p ^{1,2}	0.2194	< 0.0001	
12 μήνες PFS (%)	24	38	20
Ενδιάμεση ανάλυση συνολικής επιβίωσης^{‡*}	n = 402	n = 400	n = 400
Αριθμός θανάτων (%)	206 (51.2%)	192 (48.0%)	230 (57.5%)
Διάμεσος χρόνος ως τα συμβάντα (μήνες)	19.5	19.8	14.9
95% CI	(16.3, 21.3)	(17.4, 24.2)	(13.4, 17.1)
Διαστρωματοποιημένη αναλογία κινδύνου ^{‡,^} (95% CI)	0.85 (0.71, 1.03)	0.76 (0.63, 0.93)	---
Τιμή p ^{1,2}	0.0983	0.006	
6 μήνες συνολική επιβίωση (%)	84	85	81
12 μήνες συνολική επιβίωση (%)	66	68	61
Αξιολογημένη από τον Ερευνητή Συνολικά Καλύτερη Ανταπόκριση^{3*} (RECIST 1.1)	n = 401	n = 397	n = 393
Αριθμός ανταποκριθέντων (%)	163 (40.6%)	224 (56.4%)	158 (40.2%)
95% CI	(35.8, 45.6)	(51.4, 61.4)	(35.3, 45.2)
Αριθμός πλήρων ανταποκρίσεων (%)	8 (2.0%)	11 (2.8%)	3 (0.8%)
Αριθμός μερικών ανταποκρίσεων (%)	155 (38.7%)	213 (53.7%)	155 (39.4%)
Αξιολογημένη από τον Ερευνητή DOR* (RECIST v1.1)	n = 163	n = 224	n = 158
Διάμεση διάρκεια σε μήνες	8.3	11.5	6.0
95% CI	(7.1, 11.8)	(8.9, 15.7)	(5.5, 6.9)

[#] Πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας ήταν τα PFS και OS και αναλύθηκαν στον ITT πληθυσμό αγρίου τύπου (WT), δηλαδή εκτός των ασθενών με μεταλλάξεις EGFR ή αναδιατάξεις ALK.

¹ Βασισμένο στον διαστρωματοποιημένο έλεγχο log-rank

² Για ενημερωτικούς σκοπούς. Στον πληθυσμό με πρόθεση για θεραπεία, οι συγκρίσεις μεταξύ του σκέλους Β και του σκέλους Γ καθώς και μεταξύ των σκελών Α και Γ δεν ελέγχθηκαν ακόμη επίσημα σύμφωνα με την προκαθορισμένη ιεραρχία ανάλυσης

³ Συνολική καλύτερη ανταπόκριση για πλήρη ανταπόκριση και μερική ανταπόκριση

[‡] Διαστρωματομένο κατά φύλο, παρουσία μεταστάσεων ήπατος και έκφρασης PD-L1 στον όγκο, σε TC και IC

[^] Το σκέλος Γ είναι η ομάδα σύγκρισης για όλους τους λόγους κινδύνου

* Επικαιροποιημένη ανάλυση PFS και ενδιάμεση ανάλυση OS στην κλινική διακοπή στις 22 Ιανουαρίου 2018

PFS = επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου; RECIST = Κριτήρια Αξιολόγησης της Ανταπόκρισης επί Συμπαγών Όγκων v1.1. CI = διάστημα εμπιστοσύνης; DOR = διάρκεια ανταπόκρισης; OS = συνολική επιβίωση.

Πίνακας 10: Περίληψη της επικαιροποιημένης αποτελεσματικότητας για το σκέλος A έναντι του σκέλους B στον πληθυσμό με πρόθεση για θεραπεία (IMpower150)

Καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας	Σκέλος A (Ατεζολιζουμάμπη + Πακλιταξέλη + Καρβοπλατίνη)	Σκέλος B (Ατεζολιζουμάμπη + Μπεβασιζουμάμπη + Πακλιταξέλη + Καρβοπλατίνη)
<i>Αξιολογημένο από τον ερευνητή PFS (RECIST v1.1)*</i>	n = 402	n = 400
Αριθμός συμβάντων (%)	330 (82,1%)	291 (72,8%)
Διάμεση διάρκεια του PFS (μήνες)	6,7	8,4
95% CI	(5,7, 6,9)	(8,0, 9,9)
Διαστρωματοποιημένη αναλογία κινδύνου ^{‡^} (95% CI)	0,67 (0,57, 0,79)	
Τιμή p ^{1,2}	< 0,0001	
<i>Ενδιάμεση ανάλυση συνολικής επιβίωσης*</i>	n = 402	n = 400
Αριθμός θανάτων (%)	206 (51,2%)	192 (48,0%)
Διάμεσος χρόνος ως τα συμβάντα (μήνες)	19,5	19,8
95% CI	(16,3, 21,3)	(17,4, 24,2)
Διαστρωματοποιημένη αναλογία κινδύνου ^{‡^} (95% CI)	0,90 (0,74, 1,10)	
Τιμή p ^{1,2}	0,3000	

¹ Βασισμένο στον διαστρωματοποιημένο έλεγχο log-rank

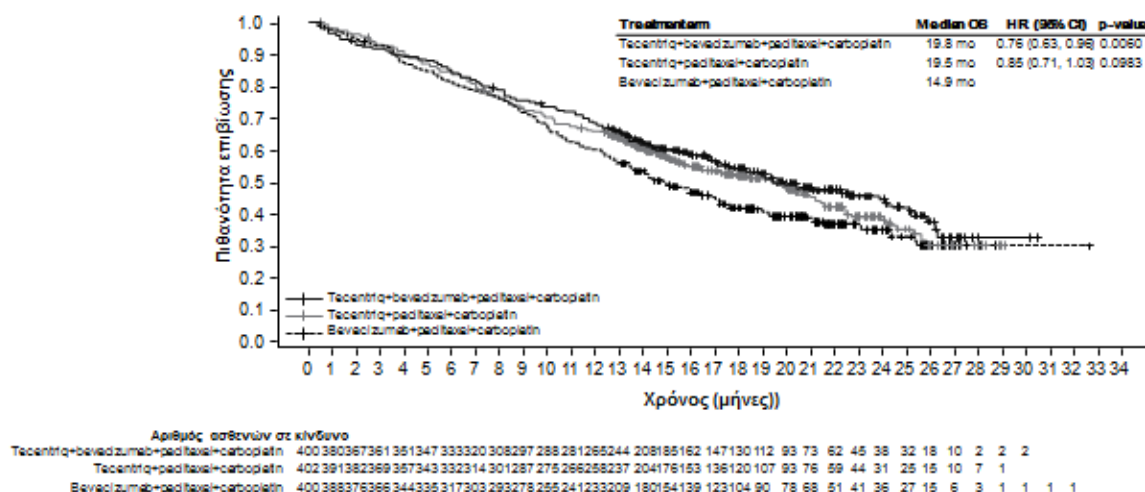
² Για ενημερωτικούς σκοπούς. Στον πληθυσμό με πρόθεση για θεραπεία, οι συγκρίσεις μεταξύ του σκέλους A και του σκέλους B δεν συμπεριλήφθηκαν στην προκαθορισμένη ιεραρχία ανάλυσης

[‡] Διαστρωματομένο κατά φύλο, παρουσία μεταστάσεων ήπατος και έκφρασης PD-L1 σε TC και IC

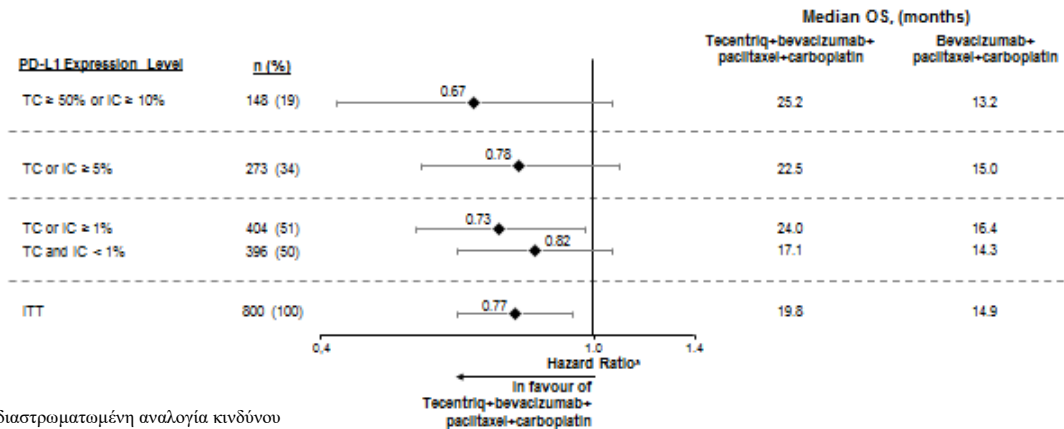
* Επικαιροποιημένη ανάλυση PFS και ενδιάμεση ανάλυση OS στην κλινική διακοπή στις 22 Ιανουαρίου 2018

[^] Το σκέλος A είναι η ομάδα σύγκρισης για όλους τους λόγους κινδύνου

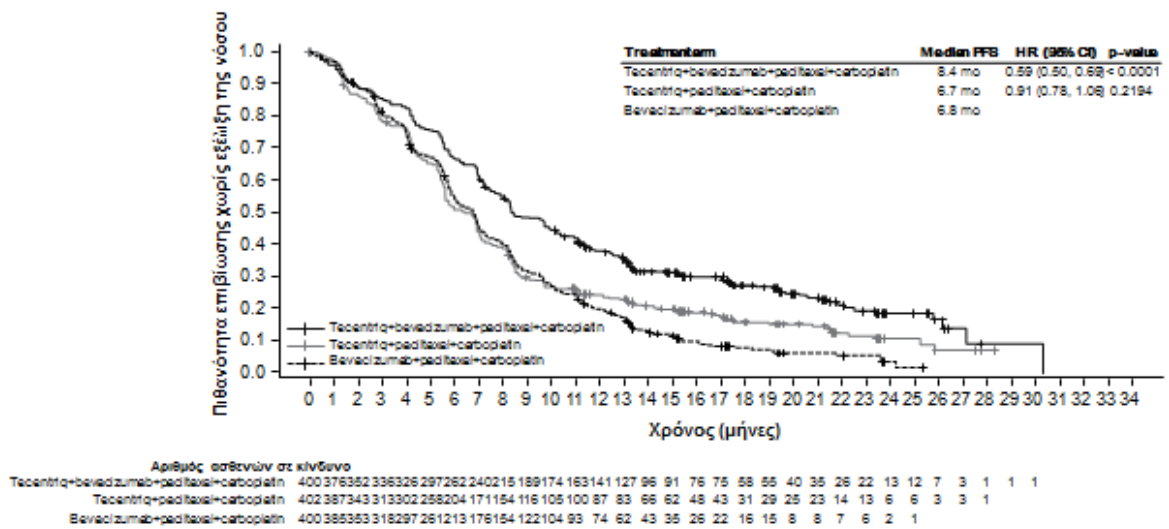
Εικόνα 4: Καμπύλη Kaplan-Meier για συνολική επιβίωση στον πληθυσμό με πρόθεση για θεραπεία (IMpower150)



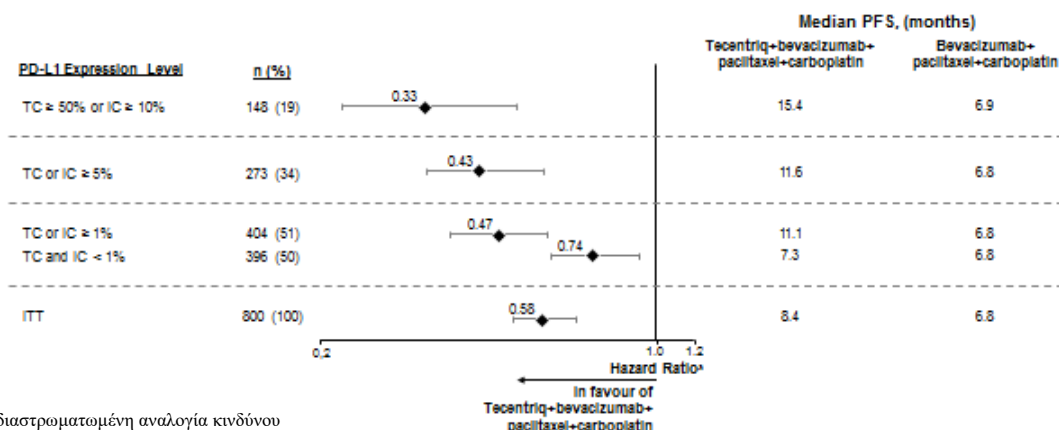
Εικόνα 5: Διάγραμμα forest plot συνολικής επιβίωσης σύμφωνα με την έκφραση PD-L1 στον πληθυσμό με πρόθεση για θεραπεία, Σκέλος Β έναντι Γ (IMpower150)



Εικόνα 6: Καμπύλη Kaplan-Meier για επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου στον πληθυσμό με πρόθεση για θεραπεία (IMpower150)



Εικόνα 7: Διάγραμμα forest plot επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου σύμφωνα με την έκφραση PD-L1 στον πληθυσμό με πρόθεση για θεραπεία, σκέλος Β έναντι Γ (IMpower150)



Στο σκέλος Β σε σχέση με το σκέλος Γ, προκαθορισμένες αναλύσεις υποομάδων από την ενδιάμεση ανάλυση συνολικής επιβίωσης έδειξαν βελτίωση της συνολικής επιβίωσης για ασθενείς με μεταλλάξεις EGFR ή αναδιατάξεις ALK (αναλογία κινδύνου [HR] 0.54, 95% CI: 0.29, 1.03; διάμεση συνολική επιβίωση δεν επετεύχθη έναντι 17.5 μηνών) και ηπατικές μεταστάσεις (HR 0.52, 95% CI: 0.33, 0.82; διάμεση συνολική επιβίωση 13.3 έναντι 9.4 μηνών). Βελτιώσεις του PFS παρουσιάστηκαν επίσης σε ασθενείς με μεταλλάξεις EGFR ή αναδιατάξεις ALK (HR 0.55, 95% CI: 0.35, 0.87; διάμεσο PFS 10.0 έναντι 6.1 μηνών) και μεταστάσεις ήπατος (HR 0.41, 95% CI: 0.26, 0.62; διάμεσο PFS 8.2 έναντι 5.4 μήνες). Τα αποτελέσματα της συνολικής επιβίωσης ήταν παρόμοια για υποομάδες ασθενών <65 και ηλικίας ≥ 65 αντίστοιχα. Δεδομένα για ασθενείς ≥75 ετών είναι πολύ περιορισμένα και δεν είναι δυνατό να συναχθούν συμπεράσματα γι' αυτόν τον πληθυσμό. Για αναλύσεις όλων των υποομάδων, δεν προγραμματίστηκαν επίσημες στατιστικές αναλύσεις.

IMpower130 (GO29537): Μια τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη φάσης III σε ασθενείς με μεταστατικό μη πλακώδη ΜΜΚΠ που υποβάλλονται για πρώτη φορά σε χημειοθεραπεία, σε συνδυασμό με nab-πακλιταξέλη και καρβοπλατίνη.

Μια Φάσης III, τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, ανοιχτής επισήμανσης μελέτη, η GO29537 (IMpower130), διεξήχθη για να αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της ατεζολιζουμάμπης σε συνδυασμό με nab-πακλιταξέλη και καρβοπλατίνη σε ασθενείς με μεταστατικό μη πλακώδη ΜΜΚΠ που υποβάλλονται για πρώτη φορά σε χημειοθεραπεία. Οι ασθενείς με μεταλλάξεις στον υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR) ή ALK αναδιατάξεις θα έπρεπε να έχουν λάβει προηγουμένως αναστολείς της κινάσης της τυροσίνης.

Οι ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν βάσει της 7ης έκδοσης της Αμερικανικής Κοινής Επιτροπής για τον Καρκίνο (AJCC). Αποκλείστηκαν από τη μελέτη οι ασθενείς που είχαν ιστορικό αυτοάνοσης νόσου, χορήγησης εμβολίου από ζώντες εξασθενημένους οργανισμούς σε διάστημα 28 ημερών πριν την τυχαιοποίηση, χορήγηση ανοσοδιεγερτικού παράγοντα σε διάστημα 4 εβδομάδων ή χορήγηση συστηματικών ανοσοκατασταλτικών φαρμακευτικών προϊόντων σε διάστημα 2 εβδομάδων πριν την τυχαιοποίηση και ενεργείς ή μη θεραπευμένες μεταστάσεις του ΚΝΣ. Οι ασθενείς που είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία με CD137 αγωνιστές ή θεραπείες με αναστολέα ανοσολογικού σημείου ελέγχου (θεραπευτικά αντισώματα έναντι του PD-1 και του PD-L1) δεν ήταν επιλέξιμοι. Παρόλα αυτά οι ασθενείς που είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία έναντι του CTLA-4 θα μπορούσαν να ενταχθούν στη μελέτη αν η τελευταία δόση είχε ληφθεί τουλάχιστον 6 εβδομάδες πριν την τυχαιοποίηση και δεν υπήρχε ιστορικό σοβαρών ανοσομεσολαβούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

από θεραπεία έναντι του CTLA-4 (NCI CTCAE Βαθμός 3 και 4). Οι αξιολογήσεις των όγκων διεξήχθησαν κάθε 6 εβδομάδες πριν την τυχαιοποίηση και για τις πρώτες 48 εβδομάδες μετά τον Κύκλο 1, στη συνέχεια κάθε 9 εβδομάδες. Τα δείγματα του όγκου αξιολογήθηκαν για έκφραση PD-L1 επί των καρκινικών κυττάρων (TC) και των ανοσοκυττάρων που διηθούν τον όγκο (IC) και τα αποτελέσματα χρησιμοποιήθηκαν για τον ορισμό των υποομάδων έκφρασης PD-L1 για τις αναλύσεις που περιγράφονται παρακάτω.

Οι ασθενείς, περιλαμβανομένων εκείνων με μεταλλάξεις EGFR ή αναδιατάξεις ALK, εντάχθηκαν και τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 2: 1 για να λάβουν ένα από τα θεραπευτικά σχήματα που περιγράφονται στον Πίνακα 11. Η τυχαιοποίηση στρωματοποιήθηκε με το φύλο, παρουσία μεταστάσεων ήπατος και έκφρασης PD L1 σε TC και IC. Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπευτικό σχήμα Β ήταν σε θέση να διασταυρώσουν (cross over) και να λάβουν μονοθεραπεία με ατεζολιζουμάμπη μετά την πρόοδο της νόσου.

Πίνακας 11: Ενδοφλέβια θεραπευτική αγωγή (IMpower130)

Θεραπευτικό Σχήμα	Έναρξη (Τέσσερις ή Έξι κύκλοι 21 ημερών)	Συντήρηση (Κύκλοι 21 ημερών)
A	Ατεζολιζουμάμπη (1.200 mg) ^α + nab-πακλιταξέλη (100 mg/m ²) ^{β,γ} + καρβοπλατίνη (AUC 6) ^γ	Ατεζολιζουμάμπη (1.200 mg) ^α
B	nab-πακλιταξέλη (100 mg/m ²) ^{β,γ} + καρβοπλατίνη (AUC 6) ^γ	Καλύτερη υποστηρικτική θεραπεία ή remetemexed

^α Η ατεζολιζουμάμπη χορηγείται μέχρι την απώλεια κλινικού οφέλους όπως εκτιμήθηκε από τον ερευνητή

^β Η nab-πακλιταξέλη χορηγείται τις ημέρες 1, 8 και 15 κάθε κύκλου.

^γ Η nab-πακλιταξέλη και η καρβοπλατίνη χορηγούνται μέχρι την ολοκλήρωση 4 - 6 κύκλων ή προόδου νόσου, μη αποδεκτής τοξικότητας, όποιο από αυτά συμβεί πρώτο.

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά της νόσου κατά την αρχική εκτίμηση του πληθυσμού μελέτης που ορίστηκε ως ITT-WT (n=679) ήταν καλά ισορροπημένα ανάμεσα στα σκέλη θεραπειών. Η διάμεση ηλικία ήταν 64 έτη (εύρος: 18 έως 86). Η πλειονότητα των ασθενών ήταν άνδρες (59%), λευκοί (90%). Δεκατέσσερα κόμμα επτά τοις εκατό των ασθενών είχαν μεταστάσεις στο ήπαρ κατά την αρχική εκτίμηση και οι περισσότεροι ασθενείς ήταν νυν ή πρώην καπνιστές (90%). Η πλειονότητα των ασθενών είχαν κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG 1 (59%) κατά την αρχική εκτίμηση και PD-L1 έκφραση < 1% (περίπου 52%). Μεταξύ 107 ασθενών του Σκέλους Β που είχαν κατάσταση ανταπόκρισης σταθερής νόσου, μερικής ανταπόκρισης ή ολικής ανταπόκρισης μετά από τη θεραπεία επαγωγής, 40 έλαβαν εναλλακτική θεραπεία συντήρησης με remetemexed.

Η πρωταρχική ανάλυση διεξήχθη σε όλους τους ασθενείς, εξαιρουμένων εκείνων με μεταλλάξεις EGFR ή αναδιατάξεις ALK, που ορίζονται ως πληθυσμός ITT-WT (n = 679). Οι ασθενείς είχαν διάμεσο χρόνο παρακολούθησης της επιβίωσης 18,6 μήνες και εμφάνισαν βελτιωμένη OS και PFS με την ατεζολιζουμάμπη, nab-πακλιταξέλη και καρβοπλατίνη σε σύγκριση με το σκέλος ελέγχου. Τα βασικά αποτελέσματα συνοψίζονται στον Πίνακα 12 και οι καμπύλες Kaplan-Meier για OS και PFS παρουσιάζονται στις Εικόνες 8 και 10, αντίστοιχα. Τα διερευνητικά αποτελέσματα της OS και της PFS σύμφωνα με την έκφραση PD L1 συνοψίζονται στις Εικόνες 9 και 11, αντίστοιχα. Οι ασθενείς με ηπατικές μεταστάσεις δεν εμφάνισαν βελτιωμένη PFS ή OS με ατεζολιζουμάμπη, nab-πακλιταξέλη και καρβοπλατίνη, σε σύγκριση με την nab-πακλιταξέλη και την καρβοπλατίνη (HR 0,93, 95% CI: 0,59, 1,47 για PFS και HR 1,04, 95% CI: 0,63, 1,72 για OS, αντίστοιχα).

Πενήντα εννέα τοις εκατό των ασθενών στο σκέλος της nab-πακλιταξέλης και καρβοπλατίνης έλαβαν οποιαδήποτε ανοσοθεραπεία έναντι του καρκίνου μετά την εξέλιξη της νόσου, η οποία περιλαμβάνει

την ατεζολιζουμάμπη ως θεραπεία διασταύρωσης (41% όλων των ασθενών), σε σύγκριση με το 7,3% των ασθενών στο σκέλος της ατεζολιζουμάμπης, nab-πακλιταξέλης και καρβοπλατίνης.

Σε μια διερευνητική ανάλυση με μεγαλύτερη παρακολούθηση (διάμεσος: 24,1 μήνες), η διάμεση OS και για τα δύο σκέλη παρέμεινε αμετάβλητη σε σχέση με την αρχική ανάλυση, με HR = 0,82 (95% CI: 0,67, 1,01)

Πίνακας 12: Περίληψη της αποτελεσματικότητας από τη μελέτη IMpower130 στον πληθυσμό της αρχικής ανάλυσης (πληθυσμός ITT-WT)

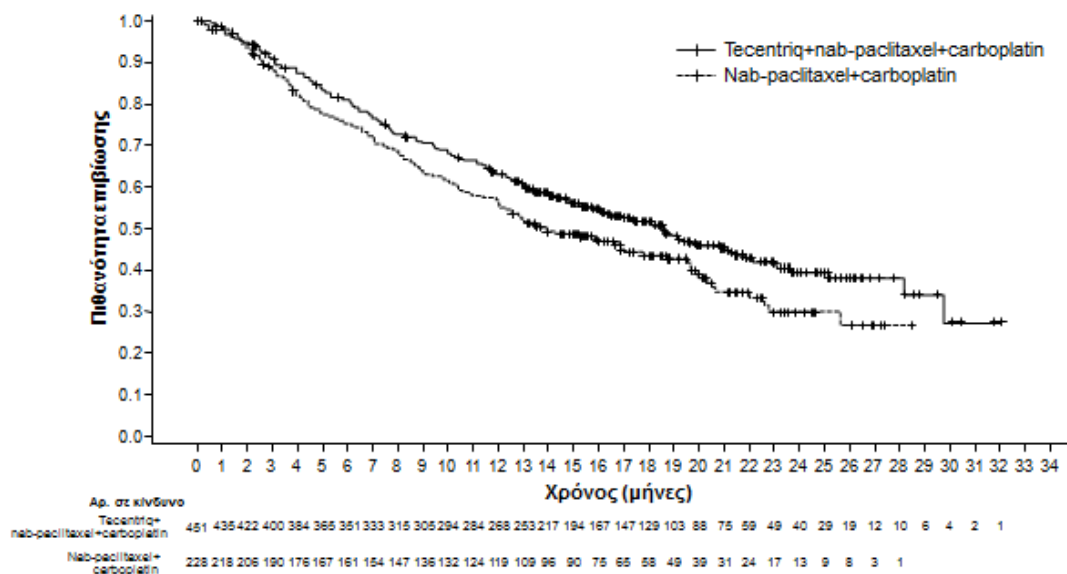
Καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας	Σκέλος Α Ατεζολιζουμάμπη + nab-πακλιταξέλη + καρβοπλατίνη	Σκέλος Β Nab- πακλιταξέλη + καρβοπλατίνη
Συν- πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία		
OS ανάλυση	n=451	n=228
Αρ. θανάτων (%)	226 (50.1%)	131 (57.5%)
Διάμεσος χρόνος έως τα συμβάντα (μήνες)	18.6	13.9
95% ΔΕ	(16.0, 21.2)	(12.0, 18.7)
Διαστρωματοποιημένη αναλογία κινδύνου [‡] (95% ΔΕ)	0.79 (0.64, 0.98)	
Τιμή p	0.033	
OS στους 12 μήνες (%)	63	56
Αξιολογημένο από τον ερευνητή PFS (RECIST v1.1)	n=451	n=228
Αρ. συμβάντων (%)	347 (76.9%)	198 (86.8%)
Διάμεση διάρκεια της PFS (μήνες)	7.0	5.5
95% ΔΕ	(6.2, 7.3)	(4.4, 5.9)
Διαστρωματοποιημένη αναλογία κινδύνου [‡] (95% ΔΕ)	0.64 (0.54, 0.77)	
Τιμή p	< 0.0001	
PFS στους 12 μήνες (%)	29%	14%
Άλλα καταληκτικά σημεία		
Αξιολογημένο από τον ερευνητή ORR (RECIST 1.1)[^]	n=447	n=226
Αρ. ασθενών με επιβεβαιωμένη ανταπόκριση (%)	220 (49.2%)	72 (31.9%)
95% ΔΕ	(44.5, 54.0)	(25.8, 38.4)
Αρ. συνολικής ανταπόκρισης (%)	11 (2.5%)	3 (1.3%)
Αρ. μερικής ανταπόκρισης (%)	209 (46.8%)	69 (30.5%)
Αξιολογημένο από τον ερευνητή DOR(RECIST 1.1)[^]	n=220	n=72
Διάμεση τιμή σε μήνες	8.4	6.1
95% ΔΕ	(6.9, 11.8)	(5.5, 7.9)

[‡] Διαστρωματοποίηση βάσει φύλου και έκφρασης PD-L1 στα TC και στα IC

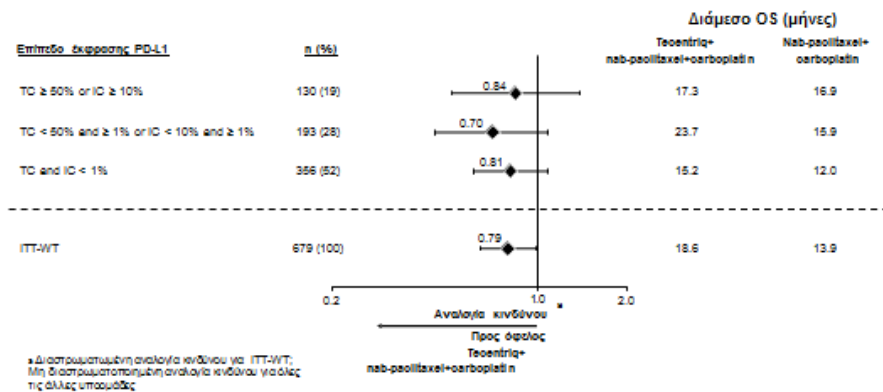
[^] Επιβεβαιωμένα ORR και DoR είναι διερευνητικά καταληκτικά σημεία

PFS= Επibίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου, RECIST= Κριτήρια Αξιολόγησης της Ανταπόκρισης για Συμπαγείς Όγκους v1.1. CI=διάστημα εμπιστοσύνης, ORR=αντικειμενικό ποσοστό ανταπόκρισης, DOR=διάρκεια της ανταπόκρισης, OS=Συνολική επιβίωση,

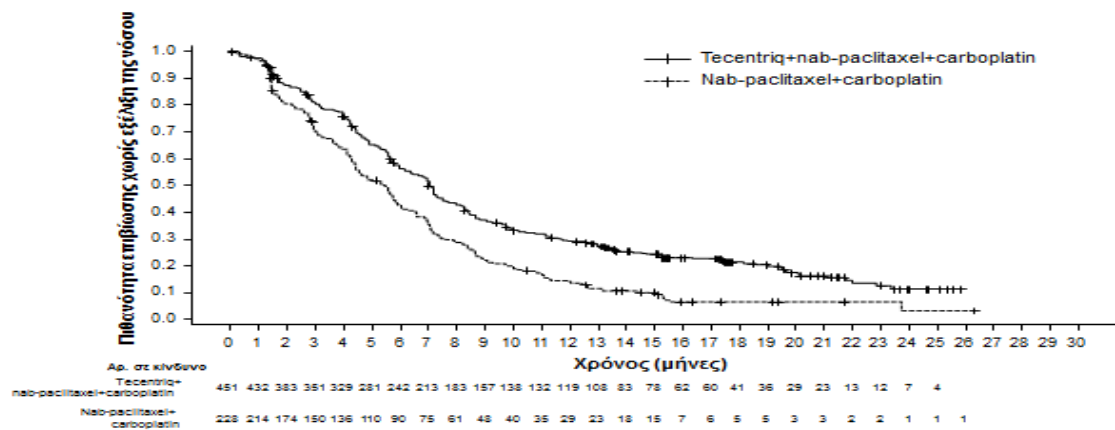
Εικόνα 8: Καμπύλες Kaplan-Meier για την συνολική επιβίωση (IMpower130)



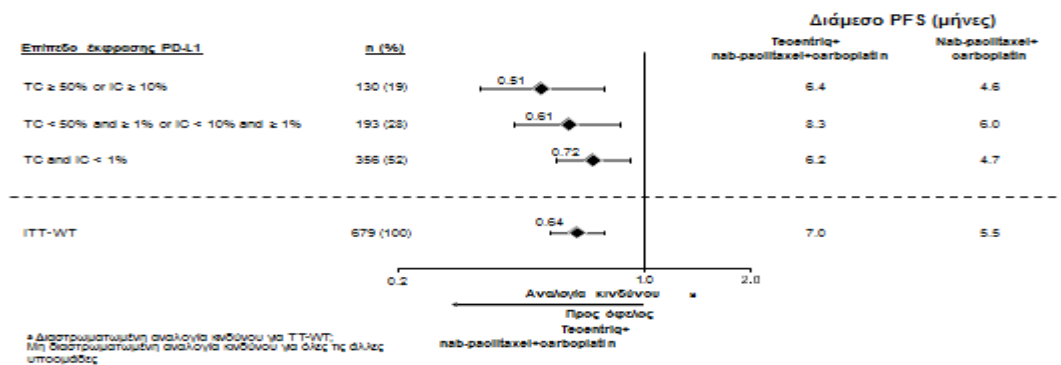
Εικόνα 9: Διάγραμμα forest plot συνολικής επιβίωσης σύμφωνα με την έκφραση PD-L1 (IMpower130)



Εικόνα 10: Καμπύλες Kaplan-Meier επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου (IMpower130)



Εικόνα 11: Διάγραμμα forest plot επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου σύμφωνα με την έκφραση PD-L1 (IMpower130)



IMpower110 (GO29431): Τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης III σε ασθενείς με μεταστατικό ΜΜΚΠ που δεν έχουν προηγουμένως υποβληθεί σε χημειοθεραπεία

Πραγματοποιήθηκε μια φάσης III, ανοικτής επισήμανσης, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη μελέτη, η IMpower110, για να αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της ατεζολιζουμάμπης σε ασθενείς με μεταστατικό ΜΜΚΠ, που δεν είχαν προηγουμένως υποβληθεί σε χημειοθεραπεία. Οι ασθενείς είχαν έκφραση PD-L1 $\geq 1\%$ σε TC (PD-L1 χρώση σε $\geq 1\%$ των κυττάρων του όγκου) ή $\geq 1\%$ σε IC (ανοσοκύτταρα που διεισδύουν στον όγκο [IC] με PD-L1 χρώση που καλύπτουν $\geq 1\%$ της περιοχής του όγκου) που αξιολογείται με την VENTANA PD-L1 (SP142) τεχνική.

Συνολικά 572 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 για να λάβουν ατεζολιζουμάμπη (Σκέλος Α) ή χημειοθεραπεία (Σκέλος Β). Η ατεζολιζουμάμπη χορηγήθηκε ως σταθερή δόση 1.200 mg με ενδοφλέβια έγχυση κάθε 3 εβδομάδες μέχρι να σημειωθεί απώλεια κλινικού οφέλους, σύμφωνα με την εκτίμηση του ερευνητή, ή μη αποδεκτή τοξικότητα. Τα σχήματα χημειοθεραπείας περιγράφονται στον Πίνακα 13. Η τυχαιοποίηση στρωματοποιήθηκε ανά φύλο, κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG, ιστολογικό τύπο και έκφραση όγκου PD-L1 στα TC και τα IC.

Πίνακας 13: Ενδοφλέβια σχήματα χημειοθεραπείας (IMpower110)

Θεραπευτικό σχήμα	Εισαγωγή (Τέσσερις έως Έξι κύκλοι 21-ημερών)	Συντήρηση (κύκλοι 21 ημερών)
B (μη πλακώδες)	Σισπλατίνη ^a (75 mg/m ²) + πεμετρεξίδη ^a (500 mg/m ²) Ή καρβοπλατίνη ^a (AUC 6) + πεμετρεξίδη ^a (500 mg/m ²)	Πεμετρεξίδη ^{b,d} (500 mg/m ²)
B (πλακώδες)	Σισπλατίνη ^a (75 mg/m ²) + γεμισιταβίνη ^{a,c} (1.250 mg/m ²) Ή καρβοπλατίνη ^a (AUC 5) + γεμισιταβίνη ^{a,c} (1.000 mg/m ²)	Καλύτερη υποστηρικτική θεραπεία ^d

^a Η σισπλατίνη, η καρβοπλατίνη, η πεμετρεξίδη και η γεμισιταβίνη χορηγούνται μέχρι την ολοκλήρωση των 4 ή 6 κύκλων, ή την πρόοδο της νόσου, ή μη αποδεκτή τοξικότητα

^b Η πεμετρεξίδη χορηγείται ως σχήμα συντήρησης κάθε 21 ημέρες μέχρι την πρόοδο της νόσου ή μη αποδεκτή τοξικότητα

^c Η γεμισιταβίνη χορηγείται τις ημέρες 1 και 8 κάθε κύκλου

^d Δεν επετράπη διασταυρούμενη μετάβαση (crossover) από το σκέλος ελέγχου (χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνη) στο σκέλος της ατεζολιζουμάμπης (σκέλος A)

Οι ασθενείς αποκλείστηκαν εάν είχαν ιστορικό αυτοάνοσης νόσου, χορήγησης ζώντος, εξασθενημένου εμβολίου εντός 28 ημερών πριν από την τυχαιοποίηση, χορήγησης συστηματικών ανοσοδιεγερτικών παραγόντων εντός 4 εβδομάδων ή συστηματικών ανοσοκατασταλτικών φαρμακευτικών προϊόντων εντός 2 εβδομάδων πριν από την τυχαιοποίηση, ενεργών ή μη θεραπευμένων μεταστάσεων του ΚΝΣ. Οι αξιολογήσεις των όγκων διεξήχθησαν κάθε 6 εβδομάδες για τις πρώτες 48 εβδομάδες μετά τον Κύκλο 1, την Ημέρα 1 και στη συνέχεια κάθε 9 εβδομάδες.

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά της νόσου κατά την αρχική εκτίμηση σε ασθενείς με έκφραση PD-L1 $\geq 1\%$ σε TC ή $\geq 1\%$ σε IC, που δεν είχαν μεταλλάξεις EGFR ή αναδιατάξεις ALK (n = 554) ήταν καλά ισορροπημένα ανάμεσα στα σκέλη θεραπείας. Η διάμεση ηλικία ήταν 64,5 έτη (εύρος: 30 έως 87) και το 70% των ασθενών ήταν άνδρες. Η πλειονότητα των ασθενών ήταν λευκοί (84%) και Ασιάτες (14%). Οι περισσότεροι ασθενείς ήταν νυν ή πρώην καπνιστές (87%) και η αρχική κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG σε ασθενείς ήταν 0 (36%) ή 1 (64%). Συνολικά, το 69% των ασθενών είχε μη πλακώδη νόσο και το 31% των ασθενών είχε πλακώδη νόσο. Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά της νόσου κατά την αρχική εκτίμηση σε ασθενείς με υψηλή έκφραση PD-L1 (PD-L1 $\geq 50\%$ σε TC ή $\geq 10\%$ σε IC) που δεν είχαν μεταλλάξεις EGFR ή αναδιατάξεις ALK (n = 205) ήταν γενικώς αντιπροσωπευτικά του ευρύτερου πληθυσμού της μελέτης και ήταν ισορροπημένα ανάμεσα στα σκέλη θεραπείας.

Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν η συνολική επιβίωση (OS). Κατά τη στιγμή της ενδιάμεσης ανάλυσης OS, οι ασθενείς με υψηλή έκφραση PD-L1, εξαιρουμένων εκείνων με μεταλλάξεις EGFR ή αναδιατάξεις ALK (n = 205), κατέδειξαν στατιστικά σημαντική βελτίωση στην OS για τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στην ατεζολιζουμάμπη (Σκέλος A) σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία (Σκέλος B) (HR 0,59, 95% ΔΕ: 0,40, 0,89· διάμεση OS 20,2 μήνες έναντι 13,1 μηνών) με τιμή p δύο όψεων 0,0106. Ο διάμεσος χρόνος παρακολούθησης της επιβίωσης σε ασθενείς με υψηλή έκφραση PD-L1 ήταν 15,7 μήνες.

Σε μια διερευνητική ανάλυση της OS με μεγαλύτερη παρακολούθηση (διάμεση: 31,3 μήνες) για αυτούς τους ασθενείς, η διάμεση OS για το σκέλος της ατεζολιζουμάμπης ήταν αμετάβλητη σε σχέση με την κύρια ενδιάμεση ανάλυση της OS (20,2 μήνες) και ήταν 14,7 μήνες για το σκέλος χημειοθεραπείας (HR 0,76, 95% ΔΕ: 0,54, 1,09). Τα βασικά αποτελέσματα της διερευνητικής ανάλυσης συνοψίζονται στον Πίνακα 14. Οι καμπύλες Kaplan-Meier για την OS και την PFS σε ασθενείς με υψηλή έκφραση PD-L1 παρουσιάζονται στις Εικόνες 12 και 13. Ένα υψηλότερο ποσοστό ασθενών απεβίωσε τους πρώτους 2,5 μήνες στο σκέλος της ατεζολιζουμάμπης (16/107, 15,0%) σε σύγκριση με το σκέλος χημειοθεραπείας (10/98, 10,2%). Κανένας συγκεκριμένος παράγοντας που σχετίζεται με πρόωρους θανάτους δεν μπόρεσε να εντοπιστεί.

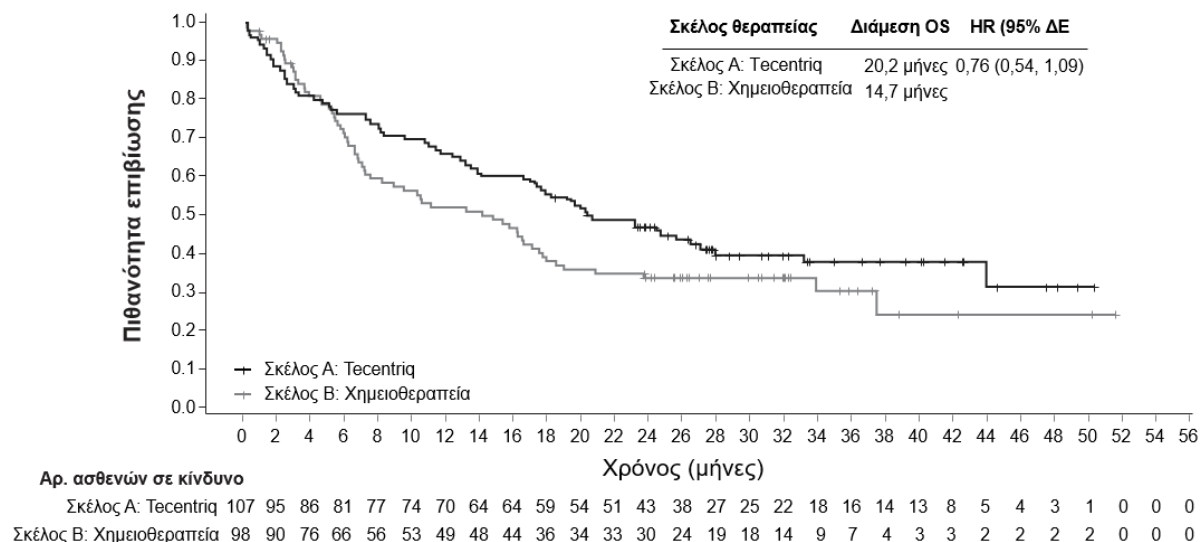
Πίνακας 14: Περίληψη αποτελεσματικότητας σε ασθενείς με υψηλή έκφραση PD-L1 \geq 50% σε TC ή \geq 10% σε IC (IMpower110)

Καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας	Σκέλος Α (Ατεζολιζουμάμπη)	Σκέλος Β (Χημειοθεραπεία)
Κύριο καταληκτικό σημείο		
Συνολική επιβίωση (OS)	n = 107	n = 98
Αρ. θανάτων (%)	64 (59,8%)	64 (65,3%)
Διάμεσος χρόνος έως τα συμβάντα (μήνες)	20,2	14,7
95% ΔΕ	(17,2, 27,9)	(7,4, 17,7)
Διαστρωματωμένη [‡] αναλογία κινδύνου (95% ΔΕ)		0,76 (0,54, 1,09)
OS στους 12 μήνες (%)	66,1	52,3
Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία		
PFS κατά την εκτίμηση του ερευνητή (κριτήρια RECIST έκδοση 1.1)	n = 107	n = 98
Αρ. συμβάντων (%)	82 (76,6%)	87 (88,8%)
Διάμεση διάρκεια PFS (μήνες)	8,2	5,0
95% ΔΕ	(6,8, 11,4)	(4,2, 5,7)
Διαστρωματωμένη [‡] αναλογία κινδύνου (95% ΔΕ)		0,59 (0,43, 0,81)
PFS στους 12 μήνες (%)	39,2	19,2
ORR κατά την εκτίμηση του ερευνητή (κριτήρια RECIST έκδοση 1.1)	n = 107	n = 98
Αρ. ανταποκριθέντων (%)	43 (40,2%)	28 (28,6%)
95% ΔΕ	(30,8, 50,1)	(19,9, 38,6)
Αρ. πλήρων ανταποκρίσεων (%)	1 (0,9%)	2 (2,0%)
Αρ. μερικών ανταποκρίσεων (%)	42 (39,3%)	26 (26,5%)
DOR κατά την εκτίμηση του ερευνητή (κριτήρια RECIST έκδοση 1.1)	n = 43	n = 28
Διάμεσος σε μήνες	38,9	8,3
95% ΔΕ	(16,1, ME)	(5,6, 11,0)

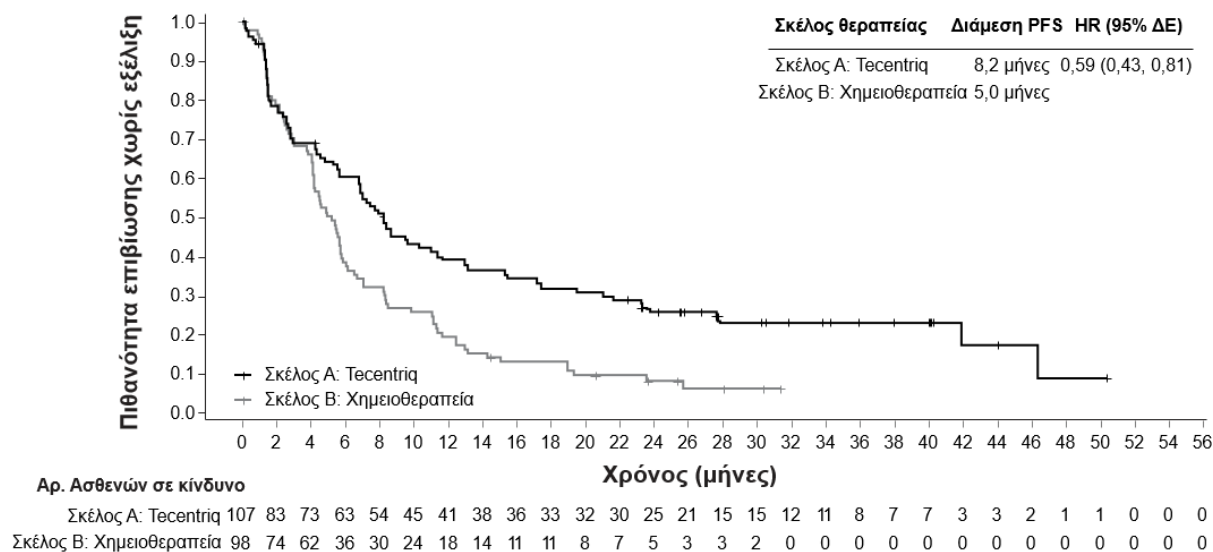
[‡] Διαστρωματώθηκαν ανά φύλο και κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG (0 έναντι 1)

PFS = επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου, RECIST = Κριτήρια αξιολόγησης της ανταπόκρισης σε συμπαγείς όγκους, έκδοση 1.1, ΔΕ= διάστημα εμπιστοσύνης, ORR= ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης, DOR = διάρκεια ανταπόκρισης, OS = συνολική επιβίωση; ME = μη εκτιμήσιμο.

Εικόνα 12: Καμπύλη Kaplan-Meier για τη συνολική επιβίωση σε ασθενείς με υψηλή έκφραση του PD-L1 $\geq 50\%$ σε TC ή $\geq 10\%$ σε IC (IMpower110)



Εικόνα 13: Καμπύλη Kaplan-Meier για την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου σε ασθενείς με υψηλή έκφραση του PD-L1 $\geq 50\%$ σε TC ή $\geq 10\%$ σε IC (IMpower110)



Η παρατηρούμενη βελτίωση στη συνολική επιβίωση (OS) στο σκέλος της ατεζολιζουμάμπης σε σύγκριση με το σκέλος χημειοθεραπείας παρουσιάστηκε σε όλες τις υποομάδες σε ασθενείς με υψηλή έκφραση PD-L1, συμπεριλαμβανομένων και των ασθενών με μη πλακώδη ΜΜΚΠ (λόγος κινδύνου [HR] 0,62, 95% ΔΕ: 0,40, 0,96· διάμεση OS 20,2 έναντι 10,5 μηνών) και των ασθενών με πλακώδη

ΜΜΚΠ (HR 0,56, 95% ΔΕ: 0,23, 1,37· διάμεση OS δεν προσεγγίστηκε έναντι 15,3 μηνών). Τα δεδομένα για ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών και ασθενείς που δεν υπήρξαν ποτέ καπνιστές είναι πολύ περιορισμένα για να εξαχθούν συμπεράσματα σε αυτές τις υποομάδες.

Μελέτη IPSOS (MO29872): Τυχαιοποιημένη δοκιμή φάσης III σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο μη εξαιρεμένο ή μεταστατικό ΜΜΚΠ που δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία και είναι ακατάλληλοι για χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνη

Μια ανοικτής επισήμανσης, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη μελέτη φάσης III, η MO29872 (IPSOS), διεξήχθη για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της ατεζολιζουμάμπης σε σύγκριση με ένα σχήμα χημειοθεραπείας μονού παράγοντα (βινορελμίνη ή γεμισιταβίνη κατ' επιλογή του ερευνητή) σε μη προθεραπευμένους ασθενείς με προχωρημένο ή υποτροπιάζον [Στάδιο IIIB (σύμφωνα με την 7η έκδοση του AJCC) που δεν υπόκειται σε πολυτροπική θεραπεία] ή μεταστατικό (Στάδιο IV) ΜΜΚΠ που θεωρήθηκαν ακατάλληλοι για χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνη.

Τα ακόλουθα κριτήρια επιλογής ορίζουν τους ασθενείς που είναι ακατάλληλοι για χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνη και περιλαμβάνονται στη θεραπευτική ένδειξη: Ασθενείς >80 ετών ή με κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG 3 ή ασθενείς κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG 2 σε συνδυασμό με σχετικές συννοσηρότητες, ή μεγαλύτερης ηλικίας (≥ 70 ετών) σε συνδυασμό με σχετικές συννοσηρότητες. Οι σχετικές συννοσηρότητες σχετίζονται με καρδιακές διαταραχές, διαταραχές του νευρικού συστήματος, ψυχιατρικές διαταραχές, αγγειακές διαταραχές, νεφρικές διαταραχές, διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης ή πνευμονικές διαταραχές που αντενδείκνυνται για θεραπεία με βάση την πλατίνη, όπως εκτιμάται από τον θεράποντα ιατρό.

Από τη μελέτη αποκλείστηκαν ασθενείς ηλικίας κάτω των 70 ετών που είχαν κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG 0 ή 1, ασθενείς με ενεργές ή μη θεραπευμένες μεταστάσεις του ΚΝΣ, που είχαν λάβει ζωντανό, εξασθενημένο εμβόλιο εντός 4 εβδομάδων πριν από την τυχαιοποίηση, που είχαν συστηματικά ανοσοδιεγερτικά ή συστηματικά ανοσοκατασταλτικά φαρμακευτικά προϊόντα εντός 4 εβδομάδων πριν από την τυχαιοποίηση. Ασθενείς με μεταλλάξεις EGFR ή αναδιατάξεις ALK αποκλείστηκαν επίσης από τη μελέτη. Οι ασθενείς ήταν επιλέξιμοι ανεξάρτητα από την κατάσταση PD-L1 του όγκου τους.

Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 2:1 για να λάβουν ατεζολιζουμάμπη (σκέλος Α) ή χημειοθεραπεία (σκέλος Β). Η ατεζολιζουμάμπη χορηγήθηκε ως σταθερή δόση των 1.200 mg με ενδοφλέβια έγχυση κάθε 3 εβδομάδες. Τα σχήματα χημειοθεραπείας περιγράφονται στον Πίνακα 15. Η θεραπεία χορηγήθηκε μέχρι την εξέλιξη της νόσου κατά RECIST v1.1 ή τη μη αποδεκτή τοξικότητα. Η τυχαιοποίηση στρωματοποιήθηκε ανά ιστολογία (πλακώδης/μη πλακώδης), έκφραση του PD-L1 (IHC κατάσταση του PD-L1 όπως μετρήθηκε με τη δοκιμασία VENTANA PD-L1 (SP142): TC3 ή IC3 έναντι TC0/1/2 και IC0/1/2 έναντι άγνωστου) και τις εγκεφαλικές μεταστάσεις (ναι/όχι).

Πίνακας 15: Σχήματα θεραπείας (IPSOS)

Σχήμα θεραπείας	
A	Ατεζολιζουμάμπη 1.200 mg μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης την Ημέρα 1 κάθε κύκλου 21 ημερών.
B	Βινορελμίνη: Ενδοφλέβια έγχυση στα 25-30 mg/m ² ή από του στόματος χορήγηση στα 60-80 mg/m ² τις Ημέρες 1 και 8 κάθε κύκλου 21 ημερών ή τις Ημέρες 1, 8 και 15 κάθε κύκλου 28 ημερών ή εβδομαδιαία χορήγηση ή Γεμισιταβίνη: Ενδοφλέβια έγχυση στα 1.000-1.250 mg/m ² τις Ημέρες 1 και 8 κάθε κύκλου 21 ημερών ή τις Ημέρες 1, 8 και 15 κάθε κύκλου 28 ημερών.

Συνολικά 453 ασθενείς εντάχθηκαν στη μελέτη (πληθυσμός ITT). Ο πληθυσμός αποτελούσε κυρίως Λευκούς (65,8%) και άνδρες (72,4%) ασθενείς. Η διάμεση ηλικία των ασθενών ήταν τα 75 έτη και το 72,8% των ασθενών ήταν ηλικίας 70 ετών και άνω. Το ποσοστό των ασθενών με κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG 0, 1, 2 και 3 ήταν 1,5%, 15,0%, 75,9% και 7,5% αντίστοιχα. Συνολικά,

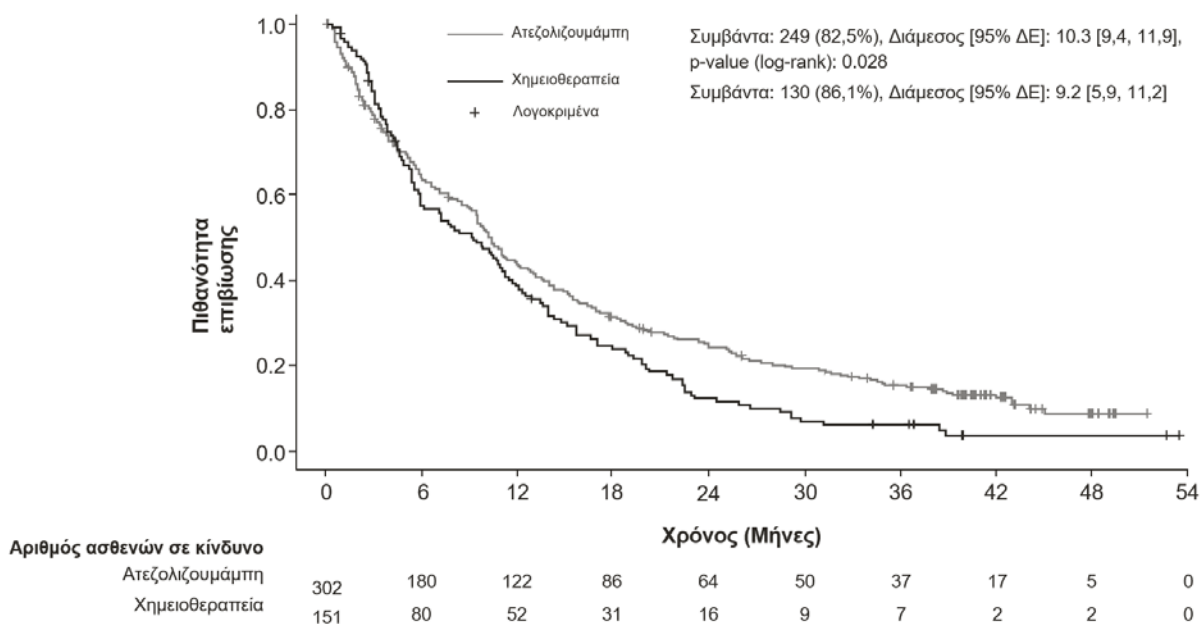
το 13,7% των ασθενών είχαν νόσο σταδίου ΙΙΒ που δεν υπόκειται σε πολυτροπική θεραπεία και το 86,3% είχε νόσο σταδίου ΙV. Το ποσοστό των ασθενών που είχαν όγκους με έκφραση PD-L1 TC < 1%, 1-49% και ≥ 50% όπως μετρήθηκε με τη δοκιμασία VENTANA PD-L1 (SP263) ήταν 46,8%, 28,7% και 16,6% αντίστοιχα, ενώ το 7,9% των ασθενών είχαν άγνωστη κατάσταση έκφρασης PD-L1.

Το κύριο καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η συνολική επιβίωση (OS). Κατά τη στιγμή της τελικής ανάλυσης της OS, η διάμεση παρακολούθηση ήταν 41,0 μήνες. Οι εκβάσεις αποτελεσματικότητας παρουσιάζονται στον Πίνακα 16 και στο Σχήμα 14.

Πίνακας 16: Σύνοψη της αποτελεσματικότητας για ασθενείς με MMKΠ που είναι ακατάλληλοι για χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνη (IPSOS)

Καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας	Ατεζολιζουμάμπη (N = 302)	Χημειοθεραπεία (N = 151)
Κύριο καταληκτικό σημείο		
OS		
Αρ. συμβάντων (%)	249 (82,5%)	130 (86,1%)
Διάμεσος χρόνος έως τα συμβάντα (μήνες) (95% ΔΕ)	10,3 (9,4, 11,9)	9,2 (5,9, 11,2)
Διαστρωματωμένη αναλογία κινδύνου (95% ΔΕ) †	0,78 (0,63, 0,97)	
Τιμή p (Διαστρωματωμένο log-rank)	p = 0,028	
Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία		
PFS κατά την εκτίμηση του ερευνητή (κριτήρια RECIST έκδοση 1.1)		
Αρ. συμβάντων (%)	276 (91,4%)	125 (91,2%)
Διάμεση διάρκεια PFS (μήνες) (95% ΔΕ)	4,2 (3,7, 5,5)	4,2 (3,0, 5,5)
Διαστρωματωμένη αναλογία κινδύνου (95% ΔΕ) †	0,87 (0,70, 1,07)	
ORR (κριτήρια RECIST έκδοση 1.1)		
Αρ. επιβεβαιωμένων ανταποκρίσεων (%)	51 (16,9%)	12 (7,9%)
DOR (κριτήρια RECIST έκδοση 1.1)		
Διάμεσος σε μήνες (95% ΔΕ)	14,0 (8,1, 20,3)	7,8 (4,8, 9,7)
ΔΕ = διάστημα εμπιστοσύνης, DOR = διάρκεια ανταπόκρισης, ORR = ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης, OS = συνολική επιβίωση, PFS = επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου, RECIST = Κριτήρια αξιολόγησης της ανταπόκρισης σε συμπαγείς όγκους, έκδοση 1.1. † Εκτιμώμενη αναλογία κινδύνου και 95% ΔΕ που λήφθηκαν από το μοντέλο Cox με την ομάδα θεραπείας ως συμμεταβλητή. Για τη διαστρωματωμένη ανάλυση, προστέθηκαν ως παράγοντες διαστρωμάτωσης ο ιστολογικός υπότυπος, η κατάσταση PD-L1 IHC και οι εγκεφαλικές μεταστάσεις (ναι/όχι).		

Εικόνα 14: Καμπύλες Kaplan-Meier για τη συνολική επιβίωση για ασθενείς με ΜΜΚΠ που είναι ακατάλληλοι για χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνη (IPSOS)



Θεραπεία δεύτερης γραμμής του ΜΜΚΠ

OAK (GO28915): Τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης III σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ΜΜΚΠ που έχουν προηγουμένως υποβληθεί σε χημειοθεραπεία

Πραγματοποιήθηκε μια φάσης III, ανοικτή, πολυκεντρική, διεθνής, τυχαιοποιημένη μελέτη, OAK, για να αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της ατεζολιζουμάμπης σε σύγκριση με τη δοσεταξέλη σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ΜΜΚΠ που έχουν εμφανίσει εξέλιξη της νόσου κατά τη διάρκεια ή μετά από ένα σχήμα που περιείχε πλατίνη. Η συγκεκριμένη μελέτη απέκλεισε ασθενείς με ιστορικό αυτοάνοσης νόσου, ενεργού ή εξαρτώμενης από τα κορτικοστεροειδή εγκεφαλικής μετάστασης, χορήγησης εμβολίου με ζώντες, εξασθενημένους ιούς σε διάστημα 28 ημερών πριν από την ένταξη, χορήγησης συστηματικών ανοσοδιεγερτικών παραγόντων σε διάστημα 4 εβδομάδων ή συστηματικού ανοσοκατασταλτικού προϊόντος σε διάστημα 2 εβδομάδων πριν από την ένταξη. Οι εκτιμήσεις του όγκου πραγματοποιούνταν κάθε 6 εβδομάδες για τις πρώτες 36 εβδομάδες, και κάθε 9 εβδομάδες στη συνέχεια. Τα δείγματα του όγκου αξιολογήθηκαν προοπτικά για την έκφραση του PD-L1 σε κύτταρα του όγκου (TC) και κύτταρα του ανοσοποιητικού που διηθούν τον όγκο (IC).

Συνολικά εντάχθηκαν 1.225 ασθενείς και σύμφωνα με το σχέδιο ανάλυσης οι πρώτοι 850 τυχαιοποιημένοι ασθενείς συμπεριλήφθηκαν στην αρχική ανάλυση αποτελεσματικότητας. Η τυχαιοποίηση διαστρωματώθηκε ανά κατάσταση έκφρασης PD-L1 στα IC, ανά αριθμό προηγούμενων χημειοθεραπευτικών σχημάτων και ανά ιστολογικό τύπο. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν (1:1) για να λάβουν είτε ατεζολιζουμάμπη είτε δοσεταξέλη.

Η ατεζολιζουμάμπη χορηγήθηκε ως σταθερή δόση 1.200 mg μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης κάθε 3 εβδομάδες. Δεν επιτρεπόταν η μείωση της δόσης. Οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία μέχρι να σημειωθεί απώλεια κλινικού οφέλους σύμφωνα με την εκτίμηση του ερευνητή. Η δοσεταξέλη χορηγήθηκε σε δόση 75 mg/m² με ενδοφλέβια έγχυση στην ημέρα 1 κάθε κύκλου 3 εβδομάδων μέχρι την εξέλιξη της νόσου. Για όλους τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία, η διάμεση διάρκεια της θεραπείας ήταν 2,1 μήνες για το σκέλος της δοσεταξέλης και 3,4 μήνες για το σκέλος της ατεζολιζουμάμπης.

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά της νόσου κατά την αρχική εκτίμηση του κύριου πληθυσμού ανάλυσης ήταν καλά ισορροπημένα ανάμεσα στα σκέλη θεραπείας. Η διάμεση

ηλικία ήταν 64 έτη (εύρος: 33 έως 85), και το 61% των ασθενών ήταν άνδρες. Η πλειονότητα των ασθενών ήταν λευκοί (70%). Περίπου τα τρία τέταρτα των ασθενών είχαν μη πλακώδη ιστολογικό τύπο (74%), το 10% είχε γνωστή μετάλλαξη EGFR, το 0,2% είχε γνωστές αναδιατάξεις ALK, το 10% είχε μεταστάσεις του ΚΝΣ κατά την αρχική εκτίμηση, και οι περισσότεροι ασθενείς ήταν νυν ή πρώην καπνιστές (82%). Η αρχική κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG ήταν 0 (37%) ή 1 (63%). Το εβδομήντα πέντε τοις εκατό των ασθενών είχε λάβει μόνο ένα προηγούμενο θεραπευτικό σχήμα με βάση την πλατίνη.

Το κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η συνολική επιβίωση (OS). Τα κύρια αποτελέσματα της μελέτης αυτής με διάμεση παρακολούθηση της επιβίωσης 21 μηνών συνοψίζονται στον Πίνακα 17. Οι καμπύλες Kaplan-Meier για την OS στον πληθυσμό ITT παρουσιάζονται στην Εικόνα 15. Στην Εικόνα 16 συνοψίζονται τα αποτελέσματα της OS στις υποομάδες ITT και PD-L1, καταδεικνύοντας όφελος στην OS με την ατεζολιζουμάμπη σε όλες τις υποομάδες, συμπεριλαμβανομένων εκείνων με έκφραση PD-L1 < 1% στα TC και IC.

Πίνακας 17: Περίληψη αποτελεσματικότητας στον πληθυσμό αρχικής ανάλυσης (ανεξαρτήτως έκφρασης)* (OAK)

<i>Καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας</i>	<i>Ατεξολιζουμάμπη (n=425)</i>	<i>Δοσεταξέλη (n=425)</i>
<i>Κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας</i>		
<i>Συνολική επιβίωση (OS)</i>		
Αρ. θανάτων (%)	271 (64%)	298 (70%)
Διάμεσος χρόνος έως τα συμβάντα (μήνες)	13,8	9,6
95% ΔΕ	(11,8, 15,7)	(8,6, 11,2)
Διαστρωματωμένη [‡] αναλογία κινδύνου (95% ΔΕ)	0,73 (0,62, 0,87)	
Τιμή p**	0,0003	
OS στους 12 μήνες (%)***	218 (55%)	151 (41%)
OS στους 18 μήνες (%)***	157 (40%)	98 (27%)
<i>Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία</i>		
<i>PFS κατά την εκτίμηση του ερευνητή (κριτήρια RECIST έκδοση 1.1)</i>		
Αρ. συμβάντων (%)	380 (89%)	375 (88%)
Διάμεση διάρκεια PFS (μήνες)	2,8	4,0
95% ΔΕ	(2,6, 3,0)	(3,3, 4,2)
Διαστρωματωμένη αναλογία κινδύνου (95% ΔΕ)	0,95 (0,82, 1,10)	
<i>ORR κατά την εκτίμηση του ερευνητή (κριτήρια RECIST έκδοση 1.1)</i>		
Αρ. ανταποκριθέντων (%)	58 (14%)	57 (13%)
95% ΔΕ	(10,5, 17,3)	(10,3, 17,0)
<i>DOR κατά την εκτίμηση του ερευνητή (κριτήρια RECIST έκδοση 1.1)</i>		
	n=58	n=57
Διάμεσος αριθμός μηνών	16,3	6,2
95% ΔΕ	(10,0, NE)	(4,9, 7,6)

ΔΕ= διάστημα εμπιστοσύνης, DoR= διάρκεια ανταπόκρισης, NE= μη εκτιμήσιμο, ORR= ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης, OS= συνολική επιβίωση, PFS= επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου, RECIST= Κριτήρια αξιολόγησης της ανταπόκρισης σε συμπαγείς όγκους, έκδοση 1.1.

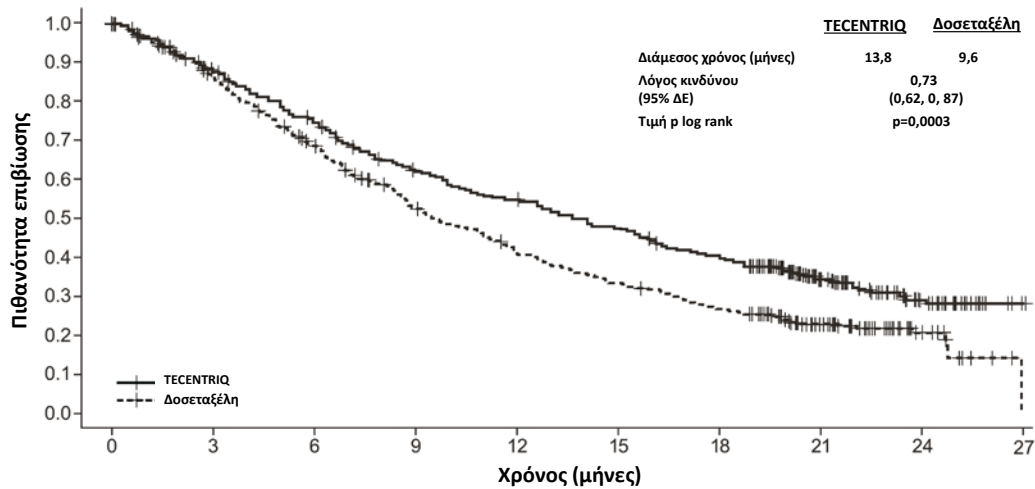
* Ο πληθυσμός αρχικής ανάλυσης αποτελείται από τους πρώτους 850 τυχαιοποιημένους ασθενείς

[‡]Διαστρωματώθηκαν ανά έκφραση του PD-L1 στα κύτταρα του ανοσοποιητικού που διηθούν τον όγκο, ανά αριθμό προηγούμενων χημειοθεραπευτικών σχημάτων και ανά ιστολογικό τύπο

** Βάσει διαστρωματοποιημένου ελέγχου λογαριθμικής κατάταξης (log-rank)

*** Με βάση την εκτίμηση Kaplan-Meier

Εικόνα 15: Καμπύλη Kaplan-Meier για τη συνολική επιβίωση στον πληθυσμό αρχικής ανάλυσης (ανεξαρτήτως έκφρασης) (OAK)

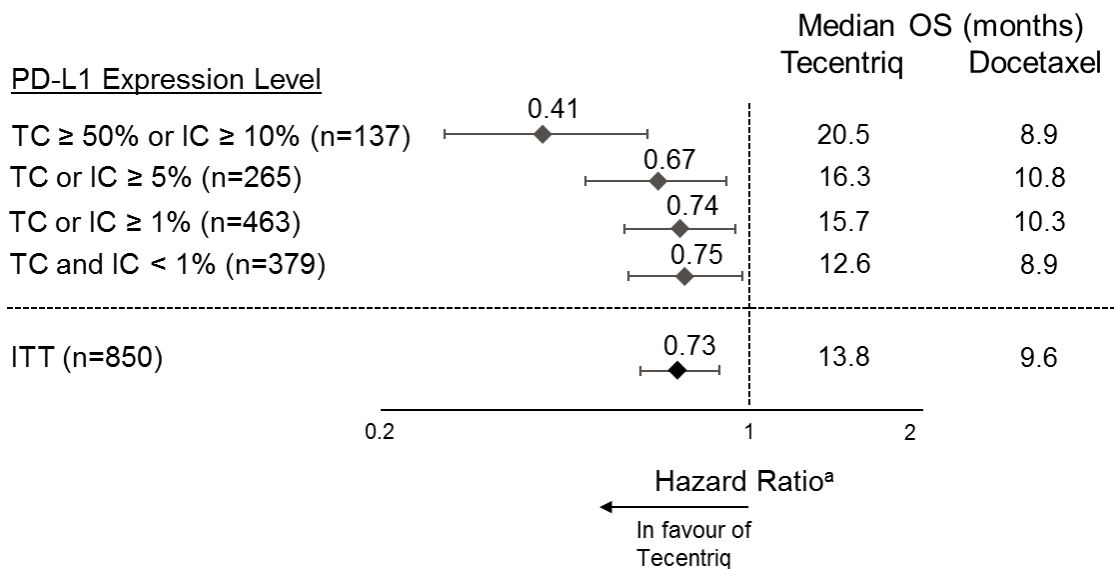


Αρ. ασθενών σε κίνδυνο

TECENTRIQ	425	407	382	363	342	326	305	279	260	248	234	223	218	205	198	188	175	163	157	141	116	74	54	41	28	15	4	1
Δοσεταξέλη	425	390	365	336	311	286	263	236	219	195	179	168	151	140	132	123	116	104	98	90	70	51	37	28	16	6	3	

Ο λόγος κινδύνου εκτιμάται βάσει διαστρωματωμένου μοντέλου Cox. Η τιμή p εκτιμάται βάσει διαστρωματωμένου ελέγχου log-rank.

Εικόνα 16: Διάγραμμα τύπου forest για τη συνολική επιβίωση ανά έκφραση PD-L1 στον πληθυσμό αρχικής ανάλυσης (OAK)^a



^a Διαστρωματωμένο HR για ITT και TC ή IC ≥ 1%. Μη διαστρωματωμένο HR για άλλες διερευνητικές υποομάδες.

Με την ατεζολιζουμάμπη παρατηρήθηκε βελτίωση στην OS συγκριτικά με τη δοσεταξέλη τόσο στους ασθενείς με μη πλακώδες ΜΜΚΠ (αναλογία κινδύνου [HR] της τάξης του 0,73, 95% ΔΕ: 0,60, 0,89, διάμεση OS της τάξης των 15,6 έναντι 11,2 μηνών για την ατεζολιζουμάμπη και τη δοσεταξέλη, αντίστοιχα) όσο και στους ασθενείς με πλακώδη ΜΜΚΠ (HR της τάξεως του 0,73, 95% ΔΕ: 0,54, 0,98, διάμεση OS της τάξης των 8,9 έναντι 7,7 μηνών για την ατεζολιζουμάμπη και τη δοσεταξέλη, αντίστοιχα). Η παρατηρηθείσα βελτίωση της OS καταδείχθηκε με συνέπεια σε υποομάδες ασθενών συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με εγκεφαλικές μεταστάσεις κατά την αρχική εκτίμηση (HR 0,54, 95% ΔΕ: 0,31, 0,94, διάμεση OS 20,1 έναντι 11,9 μήνες για την ατεζολιζουμάμπη και τη δοσεταξέλη, αντίστοιχα) και ασθενών που δεν ήταν ποτέ καπνιστές (HR της τάξεως του 0,71,

95% ΔΕ: 0,47, 1,08, διάμεση OS 16,3 έναντι 12,6 μήνες για την ατεζολιζουμάμπη και τη δοσεταξέλη, αντίστοιχα). Ωστόσο, οι ασθενείς με μεταλλάξεις EGFR δεν παρουσίασαν βελτιωμένη συνολική επιβίωση (OS) με την ατεζολιζουμάμπη συγκριτικά με τη δοσεταξέλη (HR της τάξης του 1,24, 95% ΔΕ: 0,71, 2,18, διάμεση OS 10,5 έναντι 16,2 μήνες για την ατεζολιζουμάμπη και τη δοσεταξέλη, αντίστοιχα).

Παράταση του χρόνου έως την επιδείνωση του αναφερόμενου από τον ασθενή πόνου στο στήθος, όπως εκτιμάται από το ερωτηματολόγιο EORTC QLQ-LC13 παρατηρήθηκε με την ατεζολιζουμάμπη συγκριτικά με τη δοσεταξέλη (HR της τάξεως του 0,71, 95% ΔΕ: 0,49, 1,05, η διάμεση τιμή δεν επιτεύχθηκε σε κανένα από τα σκέλη). Ο χρόνος έως την επιδείνωση σε άλλα συμπτώματα του καρκίνου του πνεύμονα (δηλ. βήχας, δύσπνοια και πόνος στο χέρι/ώμο) όπως εκτιμάται από το ερωτηματολόγιο EORTC QLQ-LC13 ήταν παρόμοιος ανάμεσα στην ατεζολιζουμάμπη και τη δοσεταξέλη. Αυτά τα αποτελέσματα θα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή λόγω σχεδιασμού της ανοικτής επισήμανσης της μελέτης.

POPLAR (GO28753): Τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης II σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ΜΜΚΠ που έχουν προηγουμένως υποβληθεί σε χημειοθεραπεία

Πραγματοποιήθηκε μια φάσης II, πολυκεντρική, διεθνής, τυχαιοποιημένη, ανοιχτή, ελεγχόμενη μελέτη, POPLAR, σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ΜΜΚΠ που παρουσίασαν εξέλιξη κατά τη διάρκεια ή μετά από σχήμα που περιέχει πλατίνη, ανεξαρτήτως έκφρασης PD-L1. Η κύρια έκβαση αποτελεσματικότητας ήταν η συνολική επιβίωση. Συνολικά τυχαιοποιήθηκαν 287 ασθενείς σε αναλογία 1:1 ώστε να λάβουν είτε ατεζολιζουμάμπη (1.200 mg με ενδοφλέβια έγχυση κάθε 3 εβδομάδες μέχρι την απώλεια του κλινικού οφέλους) είτε δοσεταξέλη (75 mg/m² με ενδοφλέβια έγχυση στην ημέρα 1 κάθε κύκλου 3 εβδομάδων μέχρι την εξέλιξη της νόσου). Η τυχαιοποίηση διαστρωματώθηκε ανά κατάσταση έκφρασης PD-L1 στα κύτταρα του ανοσοποιητικού IC, ανά αριθμό προηγούμενων χημειοθεραπευτικών σχημάτων και ανά ιστολογικό τύπο. Η ενημερωμένη ανάλυση συνολικά 200 παρατηρηθέντων θανάτων και η διάμεση παρακολούθηση της επιβίωσης διάρκειας 22 μηνών επέδειξε διάμεση συνολική επιβίωση (OS) 12,6 μηνών στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ατεζολιζουμάμπη, έναντι 9,7 μηνών στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με δοσεταξέλη (HR της τάξης του 0,69, 95% ΔΕ: 0,52, 0,92). Το ORR ήταν 15,3% έναντι 14,7% και η διάμεση DOR ήταν 18,6 μήνες έναντι 7,2 μηνών για την ατεζολιζουμάμπη έναντι της δοσεταξέλης, αντίστοιχα.

Μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα

IMpower133 (GO30081): Μια τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη φάσης I/III σε ασθενείς με εκτεταμένου σταδίου SCLC που υποβάλλονται για πρώτη φορά σε χημειοθεραπεία σε συνδυασμό με καρβοπλατίνη και ετοποσίδη.

Μια Φάσης I/III, τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, η IMpower133, διεξήχθη για να αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της ατεζολιζουμάμπης σε συνδυασμό με καρβοπλατίνη και ετοποσίδη σε ασθενείς που υποβάλλονται για πρώτη φορά σε χημειοθεραπεία για ΕΣ-ΜΚΠ.

Οι ασθενείς εξαιρούνταν αν είχαν ενεργείς ή μη θεραπευμένες μεταστάσεις του ΚΝΣ, ιστορικό αυτοάνοσης νόσου, χορήγησης εμβολίου από ζώντες, εξασθενημένους οργανισμούς σε διάστημα 4 εβδομάδων πριν την τυχαιοποίηση, χορήγηση συστηματικών ανοσοκατασταλτικών φαρμακευτικών προϊόντων σε διάστημα 1 εβδομάδας πριν την τυχαιοποίηση. Οι αξιολογήσεις των όγκων διεξήχθησαν κάθε 6 εβδομάδες για τις πρώτες 48 εβδομάδες μετά τον Κύκλο 1, Ημέρα 1 και στη συνέχεια κάθε 9 εβδομάδες. Στους ασθενείς που κάλυπταν τα καθιερωμένα κριτήρια και συμφώνησαν να συνεχίσουν πέραν της προόδου της ασθένειας έγιναν αξιολογήσεις στους όγκους κάθε 6 εβδομάδες έως τη διακοπή της θεραπείας.

Συνολικά εντάχθηκαν 403 ασθενείς και τυχαιοποιήθηκαν (1:1) για να λάβουν μια από τις θεραπευτικές αγωγές που περιγράφονται στο Πίνακα 18. Η τυχαιοποίηση διαστρωματώθηκε βάσει του φύλου, της κατάστασης λειτουργικότητας κατά ECOG και της παρουσίας μεταστάσεων στον εγκέφαλο.

Πίνακας 18: Ενδοφλέβιες θεραπευτικές αγωγές (IMpower133)

Θεραπευτική Αγωγή	Εισαγωγή (Τέσσερις Κύκλοι των 21-Ημερών)	Συντήρηση (Κύκλοι των 21-Ημερών)
A	ατεζολιζουμάμπη (1.200 mg) ^a + καρβοπλατίνη (AUC 5) ^b + ετοποσίδη (100 mg/m ²) ^{b,c}	ατεζολιζουμάμπη (1.200 mg) ^a
B	εικονικό φάρμακο + καρβοπλατίνη (AUC 5) ^b + ετοποσίδη (100 mg/m ²) ^{b,c}	εικονικό φάρμακο

^a Η ατεζολιζουμάμπη χορηγήθηκε μέχρι την απώλεια κλινικού οφέλους όπως εκτιμήθηκε από τον ερευνητή.

^b Η καρβοπλατίνη και η ετοποσίδη χορηγήθηκαν μέχρι την ολοκλήρωση των 4 κύκλων, ή της προόδου της νόσου ή μη επιτρεπτής τοξικότητας, όποια εμφανίζεται πρώτα.

^c Η ετοποσίδη χορηγήθηκε τις ημέρες 1,2 και 3 κάθε κύκλου.

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά της νόσου κατά την έναρξη, του πληθυσμού της μελέτης ήταν καλά ισορροπημένα μεταξύ των δυο σκελών θεραπείας. Η διάμεση ηλικία ήταν τα 64 έτη (εύρος 26 έως 90 χρόνια), με 10% των ασθενών να είναι ≥ 75 ετών. Η πλειοψηφία των ασθενών ήταν άντρες (65%), λευκοί (80%) και 9% είχαν μεταστάσεις στον εγκέφαλο και οι περισσότεροι ασθενείς ήταν νυν ή πρώην καπνιστές (97%). Η κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG στην έναρξη ήταν 0 (35%) ή 1 (65%).

Την στιγμή της πρωτογενούς ανάλυσης, οι ασθενείς είχαν διάστημα παρακολούθησης της διάμεσης επιβίωσης 13,9 μηνών. Μια στατιστικά σημαντική βελτίωση στην ολική επιβίωση (OS) παρατηρήθηκε με την ατεζολιζουμάμπη σε συνδυασμό με καρβοπλατίνη και ετοποσίδη σε σύγκριση με το σκέλος ελέγχου (HR 0,70, 95% ΔΕ: 0,54, 0,91· διάμεση OS 12,3 μηνών έναντι 10,3 μηνών). Στην τελική διερευνητική ανάλυση της OS με μεγαλύτερη παρακολούθηση (διάμεση: 22,9 μήνες), η διάμεση OS και για τα δύο σκέλη ήταν αμετάβλητη σε σχέση με την πρωτογενή ενδιάμεση ανάλυση της OS. Τα αποτελέσματα της PFS, ORR και DOR από την πρωτογενή ανάλυση, καθώς και τα αποτελέσματα της διερευνητικής τελικής ανάλυσης της OS συνοψίζονται στον Πίνακα 19. Οι καμπύλες Kaplan-Meier για την OS και την PFS παρουσιάζονται στις Εικόνες 17 και 18. Τα δεδομένα για ασθενείς με μεταστάσεις στον εγκέφαλο είναι πολύ περιορισμένα, ώστε να εξαχθούν συμπεράσματα για αυτόν τον πληθυσμό.

Πίνακας 19: Περίληψη της αποτελεσματικότητας (IMpower133)

Κύρια καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας.	Σκέλος Α (Ατεζολιζουμάμπη + καρβοπλατίνη + ετοποσίδη)	Σκέλος Β (Εικονικό φάρμακο + καρβοπλατίνη + ετοποσίδη)
Συν-πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία		
OS ανάλυση*	n=201	n=202
Αρ. θανάτων (%)	142 (70.6%)	160 (79.2%)
Διάμεσος χρόνος έως τα συμβάντα (μήνες)	12.3	10.3
95% ΔΕ	(10.8, 15.8)	(9.3, 11.3)
Διαστρωματοποιημένη αναλογία κινδύνου [‡] (95% ΔΕ)	0.76 (0.60, 0.95)	
Τιμή p-	0.0154***	
OS στους 12 μήνες (%)	51.9	39.0
Αξιολογημένη από τον ερευνητή PFS (RECIST v1.1)**	n=201	n=202
Αρ. συμβάντων (%)	171 (85.1%)	189 (93.6%)
Διάμεση διάρκεια της PFS (μήνες)	5.2	4.3
95% ΔΕ	(4.4, 5.6)	(4.2, 4.5)
Διαστρωματοποιημένη αναλογία κινδύνου [‡] (95% ΔΕ)	0.77 (0.62, 0.96)	
Τιμή p	0.0170	
OS στους 6 μήνες (%)	30.9	22.4
OS στους 12 μήνες (%)	12.6	5.4
Άλλα καταληκτικά σημεία		
Αξιολογημένο από τον ερευνητή ORR (RECIST 1.1)** ^	n=201	n=202
Αρ. ασθενών με ανταπόκριση (%)	121 (60.2%)	130 (64.4%)
95% ΔΕ	(53.1, 67.0)	(57.3, 71.0.)
Αρ. συνολικής ανταπόκρισης (%)	5 (2.5%)	2 (1.0%)
Αρ. μερικής ανταπόκρισης (%)	116 (57.7%)	128 (63.4%)
Αξιολογημένο από τον ερευνητή DOR (RECIST 1.1)** ^	n = 121	n = 130
Διάμεση τιμή σε μήνες	4.2	3.9
95% ΔΕ	(4.1, 4.5)	(3.1, 4.2)

PFS=Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου, RECIST= Κριτήρια Αξιολόγησης της Ανταπόκρισης για Συμπαγείς Όγκους v1.1., CI=διάστημα εμπιστοσύνης, ORR=αντικειμενικό ποσοστό ανταπόκρισης, DOR=διάρκεια της ανταπόκρισης, OS=Συνολική επιβίωση,

[‡] Διαστρωματοποίηση βάσει φύλου και κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG.

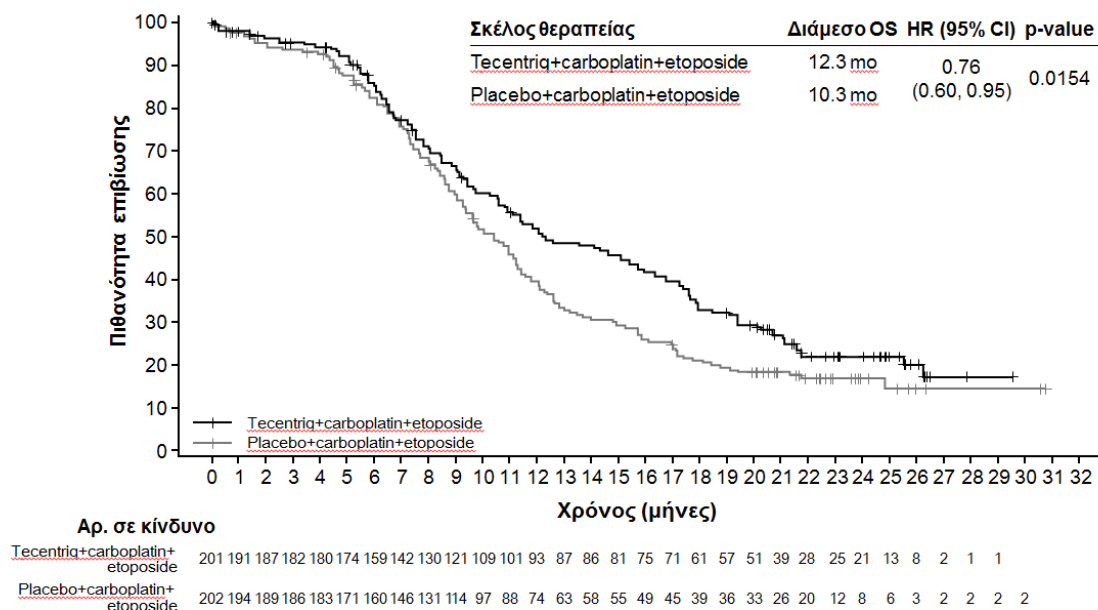
* Τελική ανάλυση διερευνητικού OS σε κλινική διακοπή 24 Ιανουαρίου 2019

** Ανάλυση PFS, ORR και DOR σε κλινική διακοπή 24 Απριλίου 2018

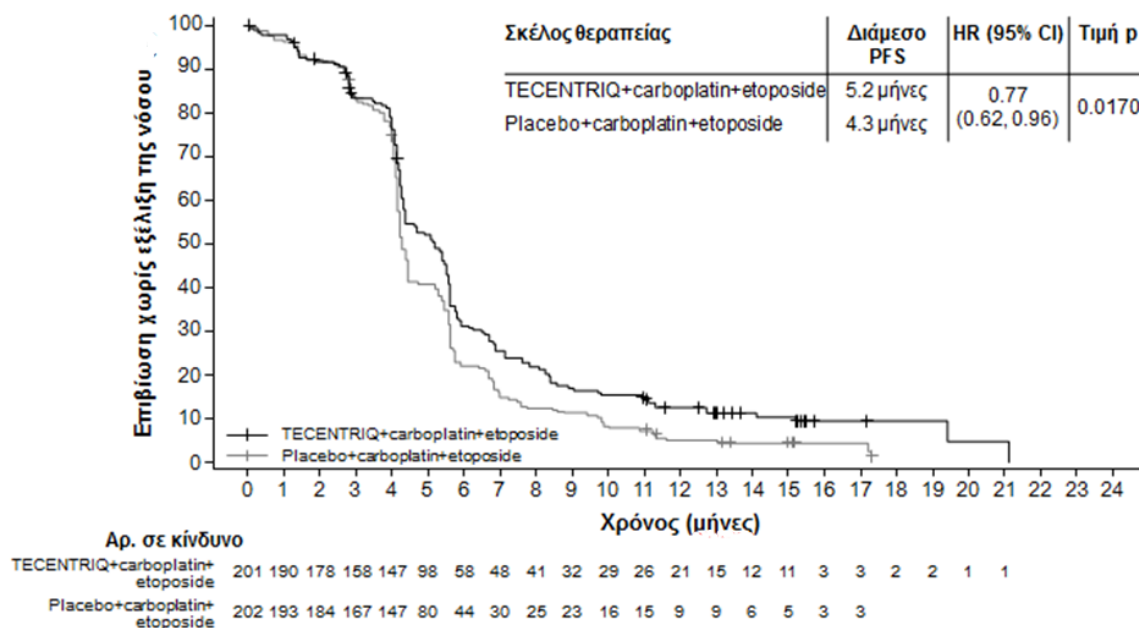
*** Μόνο για περιγραφικούς σκοπούς

^Επιβεβαιωμένα ORR και DoR είναι διερευνητικά καταληκτικά σημεία

Εικόνα 17: Καμπύλη Kaplan-Meier για την συνολική επιβίωση (IMpower133)



Εικόνα 18: Καμπύλη Kaplan-Meier για την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (IMpower133)



Τριπλά-αρνητικός καρκίνος του μαστού

IMpassion130 (WO29522): Μελέτης φάσης III, τυχαιοποιημένη σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό TNBC που δεν έχουν υποβληθεί προηγουμένως σε θεραπεία για μεταστατική νόσο.

Μια φάσης III, διπλά-τυφλή, δύο σκελών, πολυκεντρική, διεθνής, τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, η IMpassion130, διεξήχθη για να αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της ατεζολιζουμάμπης σε συνδυασμό με τη nab-πακλιταξέλη, σε ασθενείς με ανεγχείρητο τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό TNBC που δεν είχαν λάβει προηγούμενη χημειοθεραπεία για μεταστατική νόσο. Οι ασθενείς έπρεπε να είναι κατάλληλοι για μονοθεραπεία με ταξάνη (π.χ. απουσία ταχείας κλινικής εξέλιξης, σπλαχνικών μεταστάσεων απειλητικών για τη ζωή ή ανάγκης για γρήγορο έλεγχο των συμπτωμάτων και/ή της νόσου) και εξαιρούνταν αν είχαν λάβει

προηγούμενη χημειοθεραπεία στο εισαγωγικό ή επικουρικό πλαίσιο τους τελευταίους 12 μήνες, αν είχαν ιστορικό αυτοάνοσης νόσου, αν τους είχε χορηγηθεί ένα ζωντανό, εξασθενημένο εμβόλιο σε διάστημα 4 εβδομάδων πριν την τυχαιοποίηση, αν τους είχαν χορηγηθεί συστηματικοί ανοσοδιεγερτικοί παράγοντες σε διάστημα 4 εβδομάδων πριν την τυχαιοποίηση ή συστηματικά ανοσοκατασταλτικά φαρμακευτικά προϊόντα σε διάστημα 2 εβδομάδων πριν την τυχαιοποίηση, αν είχαν μεταστάσεις στον εγκέφαλο για τις οποίες δεν έχουν λάβει θεραπεία, που είναι συμπτωματικές ή εξαρτώμενες από κορτικοστεροειδή. Οι αξιολογήσεις των όγκων πραγματοποιούνταν κάθε 8 εβδομάδες (± 1 εβδομάδα) για τους πρώτους 12 μήνες μετά τον Κύκλο 1, ημέρα 1 και κάθε 12 εβδομάδες (± 1 εβδομάδα) από εκεί και έπειτα.

Συνολικά 902 ασθενείς εγγράφηκαν και στρωματοποιήθηκαν βάσει παρουσίας μεταστάσεων στο ήπαρ, προηγούμενης θεραπείας με ταξάνη, και κατάστασης έκφρασης του PD-L1 σε ανοσοκύτταρα που διεισδύουν στον όγκο (IC) (ανοσοκύτταρα που διεισδύουν στον όγκο [IC] με χρώση PD-L1 < 1% της περιοχής του όγκου έναντι $\geq 1\%$ της περιοχής του όγκου) που αξιολογείται με την VENTANA PD-L1 (SP142) τεχνική.

Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν ατεζολιζουμάμπη 840 mg ή εικονικό φάρμακο με ενδοφλέβιες εγχύσεις τις ημέρες 1 και 15 κάθε κύκλου 28 ημερών, συν τη nab-πακλιταξέλη (100 mg/m^2) που χορηγήθηκε με ενδοφλέβια έγχυση τις ημέρες 1, 8 και 15 κάθε κύκλου 28 ημερών. Οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία έως την απεικονιστική εξέλιξη της νόσου κατά RECIST v1.1, ή μια μη αποδεκτή τοξικότητα. Η θεραπεία με ατεζολιζουμάμπη θα μπορούσε να συνεχιστεί όταν σταματήσει η χορήγηση της nab-πακλιταξέλης λόγω μη αποδεκτής τοξικότητας. Ο διάμεσος αριθμός κύκλων θεραπείας ήταν 7 για την ατεζολιζουμάμπη και 6 για τη nab-πακλιταξέλη σε κάθε σκέλος θεραπείας.

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά της νόσου κατά την αρχική εκτίμηση του πληθυσμού της μελέτης ήταν καλά ισορροπημένα μεταξύ των σκελών θεραπείας. Οι περισσότεροι ασθενείς ήταν γυναίκες (99,6%), το 67,5% ήταν Λευκοί και το 17,8% Ασιάτες. Η διάμεση τιμή ηλικίας ήταν 55 ετών (εύρος: 20-86). Η αρχική εκτίμηση της κατάστασης λειτουργικής ικανότητας κατά ECOG ήταν 0 (58,4%) ή 1 (41,3%). Συνολικά, το 41% των εγγεγραμμένων ασθενών είχαν έκφραση του PD-L1 $\geq 1\%$, το 27% είχαν μεταστάσεις στο ήπαρ και το 7% είχαν ασυμπτωματικές μεταστάσεις στον εγκέφαλο κατά την αρχική εκτίμηση. Περίπου οι μισοί ασθενείς είχαν λάβει μια ταξάνη (51%) ή ανθρακυκλίνη (54%) στην (νέο)επικουρική θεραπεία. Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών και η καρκινική νόσος κατά την αρχική εκτίμηση στους ασθενείς με έκφραση του PD-L1 $\geq 1\%$ ήταν γενικά αντιπροσωπευτικά του ευρύτερου πληθυσμού της μελέτης.

Τα συν-πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας συμπεριλάμβαναν την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) εκτιμώμενη από τον ερευνητή στον πληθυσμό με πρόθεση για θεραπεία (ITT) και στους ασθενείς με έκφραση του PD-L1 $\geq 1\%$ σύμφωνα με τα RECIST v1.1 κριτήρια, όπως επίσης και τη συνολική επιβίωση (OS) στον πληθυσμό με πρόθεση για θεραπεία και σε ασθενείς με έκφραση του PD-L1 $\geq 1\%$. Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας συμπεριλάμβαναν το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR) και τη διάρκεια της απόκρισης (DOR) σύμφωνα με τα RECIST v1.1 κριτήρια.

Τα αποτελέσματα της επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS), του ποσοστού αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR) και της διάρκειας της ανταπόκρισης (DOR) της IMpassion130 για ασθενείς με έκφραση του PD-L1 $\geq 1\%$ κατά το χρόνο της τελικής ανάλυσης για το PFS με παρακολούθηση διάρκειας επιβίωσης 13 μήνες συνοψίζονται στον Πίνακα 20 με καμπύλες Kaplan-Meier για την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) στην Εικόνα 19. Οι ασθενείς με έκφραση του PD-L1 < 1% δεν παρουσίασαν βελτιωμένη επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) όταν η ατεζολιζουμάμπη προστέθηκε στην nab-πακλιταξέλη (HR 0,94, 95% CI 0,78, 1,13).

Η τελική ανάλυση συνολικής επιβίωσης (OS) διεξήχθη σε ασθενείς με έκφραση του PD-L1 $\geq 1\%$ με μια διάμεση τιμή παρακολούθησης 19,12 μηνών. Τα αποτελέσματα της συνολικής επιβίωσης (OS) παρουσιάζονται στον Πίνακα 20 και οι καμπύλες Kaplan-Meier στην Εικόνα 20. Οι ασθενείς με έκφραση του PD-L1 < 1% δεν παρουσίασαν βελτιωμένη επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (OS) όταν η ατεζολιζουμάμπη προστέθηκε στην nab-πακλιταξέλη (HR 1,02, 95% CI 0,84, 1,24).

Διεξήχθησαν διερευνητικές αναλύσεις υποομάδας σε ασθενείς με έκφραση PD-L1 $\geq 1\%$, εξερευνώντας προηγούμενη (νέο) επικουρική θεραπεία, μετάλλαξη BRCA 1/2 και ασυμπτωματικές εγκεφαλικές μεταστάσεις κατά την έναρξη.

Σε ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενη (νέο) επικουρική θεραπεία (n=242), ο λόγος επικινδυνότητας για το πρωτεύον (τελικό) PFS ήταν 0,79 και 0,77 για το τελικό OS, ενώ σε ασθενείς που δεν έλαβαν προηγούμενη (νέο) επικουρική θεραπεία (n=127) ο λόγος επικινδυνότητας για το πρωτεύον (τελικό) PFS ήταν 0,44 και 0,54 για το τελικό OS.

Στη μελέτη IMpassion130, από τους 614 ασθενείς που εξετάστηκαν, 89 (15%) έφεραν παθογόνες μεταλλάξεις BRCA 1/2. Από την υποομάδα μεταλλάξεων PD-L1+/BRCA1/2, 19 ασθενείς έλαβαν ατεζολιζουμάμπη συν nab-paclitaxel και 26 εικονικό φάρμακο συν nab-paclitaxel. Με βάση την διερευνητική ανάλυση και την αναγνώριση του μικρού μεγέθους δείγματος, η παρουσία της μετάλλαξης BRCA1/2 δεν φαίνεται να επηρεάζει το κλινικό όφελος του PFS της ατεζολιζουμάμπης και της nab-paclitaxel.

Δεν υπήρξαν ενδείξεις αποτελεσματικότητας σε ασθενείς με ασυμπτωματικές εγκεφαλικές μεταστάσεις κατά την έναρξη, αν και ο αριθμός των ασθενών που έλαβαν θεραπεία ήταν μικρός. Η διάμεση τιμή PFS ήταν 2,2 μήνες στο σκέλος ατεζολιζουμάμπης συν nab-πακλιταξέλη (n=15) σε σύγκριση με 5,6 μήνες στο σκέλος εικονικό φάρμακο συν nab-πακλιταξέλη (n=11) (HR 1,40, 95% CI 0,57, 3,44).

Πίνακας 20: Περίληψη της αποτελεσματικότητας σε ασθενείς με έκφραση του PD-L1 \geq 1% (IMpassion130)

Σημαντικά καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας	Ατεζολιζουμάμπη + nab-πακλιταξέλη	Εικονικό φάρμακο + nab-πακλιταξέλη
Κύρια καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας	n=185	n=184
PFS εκτιμώμενη από τον ερευνητή (RECIST v1.1) – Πρωταρχική ανάλυση³		
Αριθμός συμβάντων (%)	138 (74,6%)	157 (85,3%)
Διάμεση διάρκεια PFS (μήνες)	7,5	5,0
95% CI	(6,7, 9,2)	(3,8, 5,6)
Στρωματοποιημένη αναλογία κινδύνου [‡] (95% CI)		0,62 (0,49, 0,78)
p-value ¹		<0,0001
PFS 12 μηνών (%)	29,1	16,4
PFS εκτιμώμενη από τον ερευνητή (RECIST v1.1) – Επικαιροποιημένη διερευνητική ανάλυση⁴		
Αριθμός συμβάντων (%)	149 (80,5%)	163 (88,6%)
Διάμεση διάρκεια PFS (μήνες)	7,5	5,3
95% CI	(6,7, 9,2)	(3,8, 5,6)
Στρωματοποιημένη αναλογία κινδύνου [‡] (95% CI)		0,63 (0,50-0,80)
p-value ¹		<0,0001
PFS 12 μηνών (%)	30,3	17,3
OS^{1,2,5}		
Αριθμός θανάτων (%)	120 (64,9%)	139 (75,5%)
Διάμεσος χρόνος για τα συμβάντα (μήνες)	25,4	17,9
95% CI	(19,6, 30,7)	(13,6, 20,3)
Στρωματοποιημένη αναλογία κινδύνου [‡] (95% CI)		0,67 (0,53, 0,86)
Δευτερεύοντα και διερευνητικά καταληκτικά σημεία		
ORR εκτιμώμενη από τον ερευνητή (RECIST 1.1)³	n=185	n=183
Αριθμός ασθενών με ανταπόκριση (%)	109 (58,9%)	78 (42,6%)
95% CI	(51,5, 66,1)	(35,4, 50,1)
Αριθμός ολικής ανταπόκρισης (%)	19 (10,3%)	2 (1,1%)
Αριθμός μερικής ανταπόκρισης (%)	90 (48,6%)	76 (41,5%)
Αριθμός σταθερής νόσου	38 (20,5%)	49 (26,8%)
DOR εκτιμώμενη από τον ερευνητή³	n=109	n=78
Διάμεση τιμή σε μήνες	8,5	5,5
95% CI	(7,3, 9,7)	(3,7, 7,1)

1. Βάσει του στρωματοποιημένου ελέγχου log-rank.

2. Συγκρίσεις της OS μεταξύ των σκελών θεραπείας σε ασθενείς με έκφραση του PD-L1 \geq 1% δεν ελέγχθηκαν επισήμως, βάσει της προκαθορισμένης ιεραρχίας της ανάλυσης.

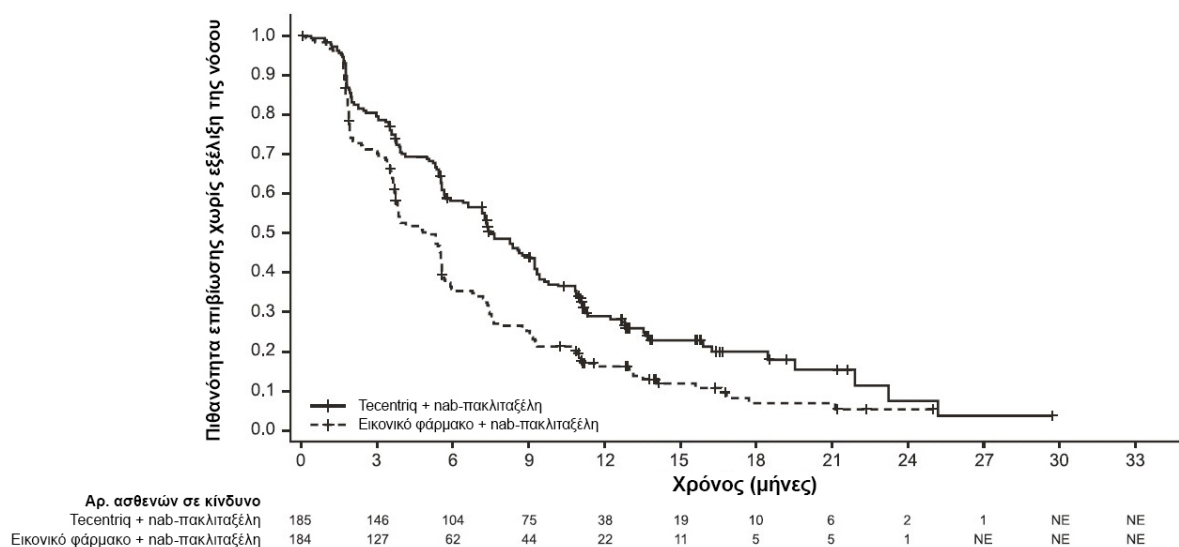
3. Ανά τελική ανάλυση για PFS, ORR, DOR και πρώτη ενδιάμεση ανάλυση για OS σε κλινική διακοπή στις 17 Απριλίου 2018

4. Ανά διερευνητική ανάλυση PFS σε κλινική διακοπή στις 2 Ιανουαρίου 2019

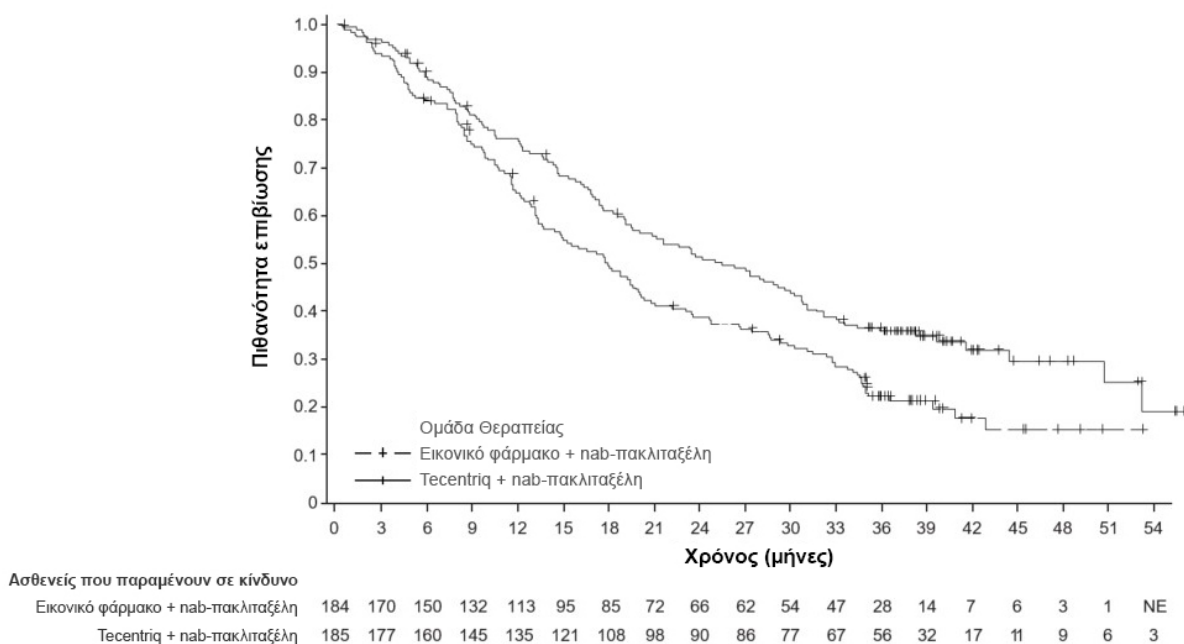
5. Ανά τελική ανάλυση για OS σε κλινική διακοπή στις 14 Απριλίου 2020

[‡] Στρωματοποιημένη βάσει της παρουσίας μεταστάσεων στο ήπαρ και βάσει προηγούμενης θεραπείας με ταξάνη. PFS=Επιβίωση Χωρίς Εξέλιξη της νόσου, RECIST= Κριτήρια Αξιολόγησης της Ανταπόκρισης για Συμπαγείς Όγκους v1.1., CI=διάστημα εμπιστοσύνης, ORR=ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης, DOR=διάρκεια ανταπόκρισης OS=συνολική επιβίωση, NE=μη εκτιμώμενη

Εικόνα 19: Καμπύλη Kaplan-Meier για την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου σε ασθενείς με έκφραση του PD-L1 $\geq 1\%$ (IMpassion130)



Εικόνα 20: Καμπύλη Kaplan-Meier για την συνολική επιβίωση σε ασθενείς με έκφραση του PD-L1 $\geq 1\%$ (IMpassion130)



Ο χρόνος μέχρι την επιδείνωση (σταθερή μείωση ≥ 10 μονάδων από την αρχική βαθμολογία) της αναφερόμενης από τους ασθενείς συνολικής κατάστασης υγείας/της σχετικής με την υγεία ποιότητας ζωής όπως μετρήθηκε με το EORTC QLQ-C30 ήταν παρόμοια σε κάθε ομάδα θεραπείας, υποδεικνύοντας ότι όλοι οι ασθενείς διατήρησαν την αρχική HRQoL για μια συγκρίσιμη χρονική περίοδο.

Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα

IMbrave150 (YO40245): Τυχαιοποιημένη, φάσης III δοκιμή σε ασθενείς με ανεγχείρητο ΗΚΚ, οι οποίοι δεν έχουν λάβει προηγούμενη συστηματική θεραπεία, σε συνδυασμό με μπεβασιζουμάμπη

Μια φάσης III, τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, διεθνής, ανοιχτής επισημάνσης μελέτη, η IMbrave150, διεξήχθη για να αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της ατεζολιζουμάμπης σε συνδυασμό με μπεβασιζουμάμπη, σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό και/ή ανεγχείρητο ΗΚΚ, οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγούμενη συστηματική θεραπεία. Συνολικά 501 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν (2:1) για να λάβουν είτε ατεζολιζουμάμπη (1.200 mg) και 15 mg/kg ΒΣ μπεβασιζουμάμπη κάθε 3 εβδομάδες, χορηγούμενα με ενδοφλέβια έγχυση ή σοραφενίμπη 400 mg, από του στόματος, δύο φορές την ημέρα. Η τυχαιοποίηση στρωματοποιήθηκε ανά γεωγραφική περιοχή, μακροαγγειακή διήθηση και/ή εξωηπατική διασπορά, αρχική μέτρηση α-φетоπρωτεΐνης (AFP) και κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG. Ασθενείς και στα δύο σκέλη έλαβαν θεραπεία μέχρι απώλειας κλινικού οφέλους ή μη αποδεκτής τοξικότητας. Οι ασθενείς θα μπορούσαν να διακόψουν είτε την ατεζολιζουμάμπη είτε τη μπεβασιζουμάμπη (π.χ. λόγω ανεπιθύμητων συμβάντων) και να συνεχίσουν τη θεραπεία με έναν μόνο παράγοντα έως ότου χάσουν το κλινικό όφελος ή έως μη αποδεκτής τοξικότητας που σχετίζεται με τον μόνο παράγοντα.

Στη μελέτη εντάχθηκαν ενήλικες των οποίων η νόσος δεν ήταν ελεγχόμενη ή εξελίχθηκε μετά από χειρουργικές και/ή τοπικοπεριοχικές θεραπείες, που ήταν Child-Pugh A, ECOG 0/1 και οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγούμενη συστηματική θεραπεία. Η αιμορραγία (συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων συμβάντων) είναι μια γνωστή ανεπιθύμητη ενέργεια με τη μπεβασιζουμάμπη και η αιμορραγία του ανώτερου γαστρεντερικού είναι μια συχνή και απειλητική για τη ζωή επιπλοκή σε ασθενείς με ΗΚΚ. Ως εκ τούτου, οι ασθενείς έπρεπε να αξιολογηθούν για την παρουσία κισσών εντός 6 μηνών πριν από τη θεραπεία και αποκλείστηκαν εάν είχαν αιμορραγία από κισσούς εντός 6 μηνών πριν από τη θεραπεία, μη θεραπευμένους ή ανεπαρκώς θεραπευμένους κισσούς με αιμορραγία ή υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας. Για ασθενείς με ενεργή ηπατίτιδα Β, απαιτούνταν HBV DNA <500 IU/mL εντός 28 ημερών πριν από την έναρξη της θεραπείας της μελέτης και τυπική θεραπεία έναντι του HBV για τουλάχιστον 14 ημέρες πριν από την ένταξη στη μελέτη και για τη διάρκεια της μελέτης.

Οι ασθενείς αποκλείστηκαν επίσης εάν είχαν μέτριο ή σοβαρό ασκίτη· ιστορικό ηπατικής εγκεφαλοπάθειας· γνωστό ινοπεταλιώδη ΗΚΚ· σαρκωματοειδή ΗΚΚ, μικτό χολαγγειοκαρκίνωμα και ΗΚΚ· ενεργή συλλοίμωξη HBV και HCV· ιστορικό αυτόανοσου νοσήματος· χορήγηση ενός ζώντος, εξασθενημένου εμβολίου εντός 4 εβδομάδων πριν την τυχαιοποίηση· χορήγηση συστηματικών ανοσοδιεγερτικών παραγόντων εντός 4 εβδομάδων ή συστηματικών ανοσοκατασταλτικών φαρμακευτικών προϊόντων εντός 2 εβδομάδων πριν την τυχαιοποίηση· μη θεραπευμένες ή εξαρτώμενες από κορτικοστεροειδή εγκεφαλικές μεταστάσεις. Οι αξιολογήσεις του όγκου πραγματοποιήθηκαν κάθε 6 εβδομάδες για τις πρώτες 54 εβδομάδες μετά τον Κύκλο 1, Ημέρα 1 και στη συνέχεια κάθε 9 εβδομάδες.

Τα δημογραφικά και τα χαρακτηριστικά της νόσου κατά την αρχική εκτίμηση του πληθυσμού της μελέτης ήταν καλά ισορροπημένα μεταξύ των σκελών θεραπείας. Η διάμεση ηλικία ήταν 65 έτη (εύρος: 26 έως 88 ετών) και 83% ήταν άνδρες. Η πλειοψηφία των ασθενών ήταν Ασιάτες (57%) και λευκοί (35%). 40% προέρχονταν από την Ασία (εκτός Ιαπωνίας), ενώ 60% ήταν από τον υπόλοιπο κόσμο. Περίπου 75% των ασθενών παρουσίαζαν μακροαγγειακή διήθηση και/ή εξωηπατική διασπορά και 37% είχαν AFP \geq 400 ng/mL κατά την αρχική μέτρηση. Η κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG κατά την αρχική μέτρηση ήταν 0 (62%) ή 1 (38%). Οι πρωταρχικοί παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη του ΗΚΚ ήταν λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας Β στο 48% των ασθενών, λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας C στο 22% των ασθενών και μη ιογενής νόσος στο 31% των ασθενών. Το ΗΚΚ κατηγοριοποιήθηκε ως σταδίου C σύμφωνα με το σύστημα σταδιοποίησης του Καρκίνου του Ήπατος της Κλινικής της Βαρκελώνης (BCLC) στο 82% των ασθενών, σταδίου Β στο 16% των ασθενών και σταδίου Α στο 3% των ασθενών.

Τα συν-πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας ήταν η OS και το αξιολογημένο από την IRF PFS, σύμφωνα με τα RECIST v1.1. Τη στιγμή της πρωταρχικής ανάλυσης, οι ασθενείς είχαν

διάστημα παρακολούθησης της διάμεσης επιβίωσης 8,6 μήνες. Τα δεδομένα κατέδειξαν μια στατιστικά σημαντική βελτίωση στην OS και το PFS, όπως αξιολογήθηκε από την IRF, σύμφωνα με τα RECISTv1.1, με ατεζολιζουμάμπη + μπεβασιζουμάμπη σε σύγκριση με τη σοραφενίμπη. Μια στατιστικά σημαντική βελτίωση παρατηρήθηκε επίσης στο επιβεβαιωμένο ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR) από την IRF σύμφωνα με τα RECIST v1.1 και τα τροποποιημένα για ΗΚΚ RECIST (mRECIST). Τα κύρια αποτελέσματα σχετικά με την αποτελεσματικότητα από την πρωταρχική ανάλυση συνοψίζονται στον Πίνακα 21.

Μια περιγραφική επικαιροποιημένη ανάλυση αποτελεσματικότητας πραγματοποιήθηκε με διάστημα παρακολούθησης της διάμεσης επιβίωσης 15,6 μήνες. Η διάμεση OS ήταν 19,2 μήνες (95% ΔΕ: 17,0, 23,7) στο σκέλος ατεζολιζουμάμπης + μπεβασιζουμάμπης έναντι 13,4 μήνες (95% ΔΕ: 11,4, 16,9) στο σκέλος της σοραφενίμπης με αναλογία κινδύνου (HR) 0,66 (95% ΔΕ: 0,52, 0,85). Η διάμεση PFS, όπως αξιολογήθηκε από την IRF σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST έκδοση 1.1, ήταν 6,9 μήνες (95% ΔΕ: 5,8, 8,6) στο σκέλος ατεζολιζουμάμπης + μπεβασιζουμάμπης έναντι 4,3 μήνες (95% ΔΕ: 4,0, 5,6) στο σκέλος της σοραφενίμπης με αναλογία κινδύνου (HR) 0,65 (95% ΔΕ: 0,53, 0,81).

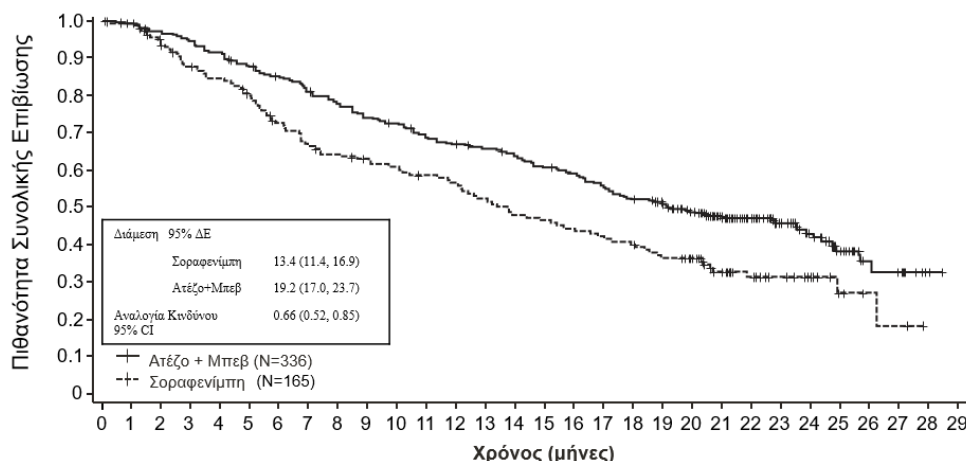
Το αξιολογημένο από την IRF ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR) σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST έκδοση 1.1 ήταν 29,8% (95% ΔΕ: 24,8, 35,0) στο σκέλος ατεζολιζουμάμπης + μπεβασιζουμάμπης και 11,3% (95% ΔΕ: 6,9, 17,3) στο σκέλος της σοραφενίμπης. Η διάμεση διάρκεια της ανταπόκρισης (DOR), όπως αξιολογήθηκε από την IRF σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST έκδοση 1.1, στους ασθενείς με επιβεβαιωμένη ανταπόκριση, ήταν 18,1 μήνες (95% ΔΕ: 14,6, NE) στο σκέλος ατεζολιζουμάμπης + μπεβασιζουμάμπης σε σύγκριση με 14,9 μήνες (95% ΔΕ: 4,9, 17,0) στο σκέλος της σοραφενίμπης.

Οι καμπύλες Kaplan-Meier για την OS (επικαιροποιημένη ανάλυση) και το PFS (πρωταρχική ανάλυση) παρουσιάζονται στις Εικόνες 21 και 22, αντίστοιχα.

Πίνακας 21: Περίληψη της αποτελεσματικότητας (IMbrave150 πρωταρχική ανάλυση)

Κύρια καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας	Ατεζολιζουμάμπη + Μπεβασιζουμάμπη	Σοραφενίμπη
OS	n=336	n=165
Αρ. θανάτων (%)	96 (28.6%)	65 (39.4%)
Διάμεσος χρόνος έως το συμβάν (μήνες)	NE	13.2
95% ΔΕ	(NE, NE)	(10.4, NE)
Διαστρωματοποιημένη αναλογία κινδύνου [‡] (95% ΔΕ)		0.58 (0.42, 0.79)
Τιμή p ¹		0.0006
OS στους 6 μήνες (%)	84.8%	72.3%
Αξιολογημένο από την IRF PFS, RECIST 1.1	n=336	n=165
Αριθμός συμβάντων (%)	197 (58.6%)	109 (66.1%)
Διάμεση διάρκεια του PFS (μήνες)	6.8	4.3
95% ΔΕ	(5.8, 8.3)	(4.0, 5.6)
Διαστρωματοποιημένη αναλογία κινδύνου [‡] (95% ΔΕ)		0.59 (0.47, 0.76)
Τιμή p ¹		<0.0001
PFS στους 6 μήνες (%)	54.5%	37.2%
Αξιολογημένη από την IRF ORR RECIST 1.1	n=326	n=159
Αρ. ασθενών με επιβεβαιωμένη ανταπόκριση (%)	89 (27.3%)	19 (11.9%)
95% ΔΕ	(22.5, 32.5)	(7.4, 18.0)
Τιμή p ²		<0.0001
Αρ. συνολικών ανταποκρίσεων (%)	18 (5.5%)	0
Αρ. μερικών ανταποκρίσεων (%)	71 (21.8%)	19 (11.9%)
Αρ. σταθερής νόσου (%)	151 (46.3%)	69 (43.4%)
Αξιολογημένη από την IRF DOR, RECIST 1.1	n=89	n=19
Διάμεση τιμή σε μήνες	NE	6.3
95% ΔΕ	(NE, NE)	(4.7, NE)
Εύρος (μήνες)	(1.3+, 13.4+)	(1.4+, 9.1+)
Αξιολογημένη από την IRF ORR, HCC mRECIST	n=325	n=158
Αρ. ασθενών με επιβεβαιωμένη ανταπόκριση (%)	108 (33.2%)	21 (13.3%)
95% ΔΕ	(28.1, 38.6)	(8.4, 19.6)
Τιμή p- ²		<0.0001
Αρ. συνολικών ανταποκρίσεων (%)	33 (10.2%)	3 (1.9%)
Αρ. μερικών ανταποκρίσεων (%)	75 (23.1%)	18 (11.4%)
Αρ. σταθερής νόσου (%)	127 (39.1%)	66 (41.8%)
Αξιολογημένη από την IRF DOR, HCC mRECIST	n=108	n=21
Διάμεση τιμή σε μήνες	NE	6.3
95% ΔΕ	(NE, NE)	(4.9, NE)
Εύρος (μήνες)	(1.3+, 13.4+)	(1.4+, 9.1+)
[‡] Διαστρωματοποίηση βάσει γεωγραφικής περιοχής (Ασία εκτός Ιαπωνίας έναντι υπόλοιπου κόσμου), μακροαγγειακής διήθησης και/ή εξωηπατικής διασποράς (παρουσία έναντι απουσίας) και AFP (<400 έναντι ≥400 ng / mL) κατά την αρχική μέτρηση 1. Βάσει αμφίπλευρου στρωματοποιημένου log-rank test 2. Ονομαστικές τιμές p βάσει αμφίπλευρου Cochran-Mantel-Haenszel test + Δηλώνει λογοκριμένη τιμή PFS=Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου, RECIST= Κριτήρια Αξιολόγησης της Ανταπόκρισης για Συμπαγείς Όγκους v1.1., HCC mRECIST = Τροποποιημένη εκτίμηση της ανταπόκρισης του ηπατοκυτταρικού καρκίνου κατά RECIST, ΔΕ=διάστημα εμπιστοσύνης, ORR=ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης, DOR=διάρκεια της ανταπόκρισης, OS=Συνολική επιβίωση, NE= μη εκτιμήσιμο (not estimable)		

Εικόνα 21: Καμπύλη Kaplan-Meier για την OS στον ITT πληθυσμό (IMbrave150 επικαιροποιημένη ανάλυση)

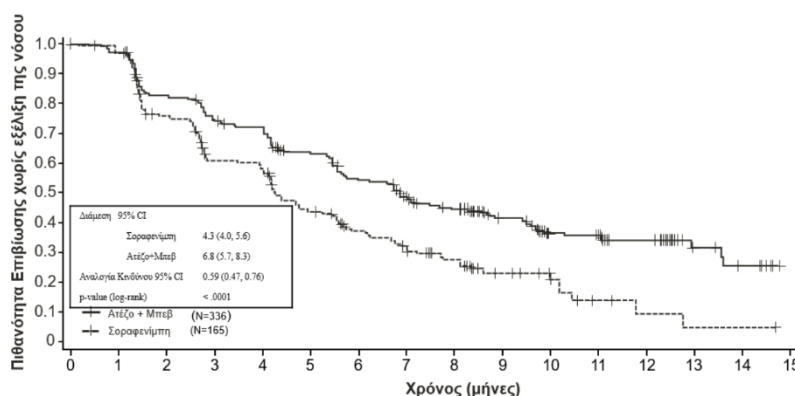


Αριθμός Ασθενών σε Κίνδυνο

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

Η αναλογία κινδύνου προέρχεται από στρωματοποιημένη ανάλυση. Οι παράγοντες διαστρωματοποίησης περιλαμβάνουν τη γεωγραφική περιοχή (Ασία εξαιρουμένης της Ιαπωνίας έναντι του υπόλοιπου κόσμου), μακροαγγειακή διήθηση και/ή εξωηπατική διασπορά (παρουσία έναντι απουσίας) και AFP (<400 vs >=400 ng/ml) κατά τον έλεγχο σύμφωνα με την IxRS.

Εικόνα 22: Καμπύλη Kaplan-Meier για το αξιολογημένο από την IRF PFS, σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST έκδοση 1.1 στον ITT πληθυσμό (IMbrave150 πρωταρχική ανάλυση)



Αριθμός Ασθενών σε Κίνδυνο

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

Ο λόγος κινδύνου και η τιμή p προέρχονται από στρωματοποιημένη ανάλυση. Οι παράγοντες διαστρωματοποίησης περιλαμβάνουν τη γεωγραφική περιοχή (Ασία εξαιρουμένης της Ιαπωνίας έναντι του υπόλοιπου κόσμου), μακροαγγειακή διήθηση και/ή εξωηπατική διασπορά (παρουσία έναντι απουσίας) και AFP (<400 vs >=400 ng/ml) κατά τον έλεγχο σύμφωνα με την IxRS.

Αποτελεσματικότητα σε ηλικιωμένους

Καμία συνολική διαφορά στην αποτελεσματικότητα δεν παρατηρήθηκε μεταξύ ασθενών ≥ 65 ετών και νεότερων ασθενών που λαμβάνουν ατεζολιζουμάμπη ως μονοθεραπεία. Στη μελέτη IMpower150, η ηλικία ≥ 65 ετών συσχετίστηκε με μειωμένη επίδραση της ατεζολιζουμάμπης σε ασθενείς που λαμβάνουν ατεζολιζουμάμπη σε συνδυασμό με καρβοπλατίνη και πακλιταξέλη.

Στις μελέτες IMpower150, IMpower133 και IMpower110, τα δεδομένα για ασθενείς ≥ 75 ετών είναι πολύ περιορισμένα και δεν μπορούν να συναχθούν συμπεράσματα για τον συγκεκριμένο πληθυσμό.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μια πρώιμης φάσης, πολυκεντρική, ανοιχτής επισημάνσης μελέτη διεξήχθη σε παιδιατρικούς (< 18 ετών, n=69) και νεαρούς ενήλικες ασθενείς (18-30 ετών, n=18) με συμπαγείς όγκους που εμφάνιζαν υποτροπή ή πρόοδο νόσου, καθώς και με Hodgkin's και non-Hodgkin's λέμφωμα, για την αξιολόγηση της ασφάλειας και της φαρμακοκινητικής της ατεζολιζουμάμπης. Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία με 15 mg/kg ΒΣ ατεζολιζουμάμπη ενδοφλέβια κάθε 3 εβδομάδες (βλ. παράγραφο 5.2).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η έκθεση στην ατεζολιζουμάμπη αύξησε τη δόση αναλογικά σε δοσολογικό εύρος 1 mg/kg ΒΣ έως 20 mg/kg ΒΣ, συμπεριλαμβανομένης σταθερής δόσης 1.200 mg, η οποία χορηγείται κάθε 3 εβδομάδες. Η ανάλυση πληθυσμού που περιελάμβανε 472 ασθενείς περιέγραψε τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της ατεζολιζουμάμπης για το συγκεκριμένο δοσολογικό εύρος: 1 έως 20 mg/kg ΒΣ με γραμμικό μοντέλο κατανομής δύο διαμερισμάτων με πρωτοταξική αποβολή. Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες 840 mg ενδοφλέβιας ατεζολιζουμάμπης χορηγούμενων κάθε 2 εβδομάδες, 1.200 mg κάθε 3 εβδομάδες και 1.680 mg κάθε 4 εβδομάδες είναι όμοιες. Με αυτά τα τρία δοσολογικά σχήματα αναμένεται να επιτευχθούν συγκρίσιμες συνολικές εκθέσεις. Η ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού προτείνει ότι σταθερή κατάσταση επιτυγχάνεται μετά από 6 έως 9 εβδομάδες πολλαπλής δοσολόγησης. Η συστηματική συσσώρευση στην περιοχή κάτω από την καμπύλη, η μέγιστη συγκέντρωση και η κατώτατη συγκέντρωση ήταν 1,91, 1,46 και 2,75 φορές μεγαλύτερη, αντίστοιχα.

Απορρόφηση

Η ατεζολιζουμάμπη χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση.

Κατανομή

Η ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού υποδεικνύει ότι ο όγκος κατανομής του κεντρικού διαμερίσματος είναι 3,28 L και ο όγκος σε σταθερή κατάσταση είναι 6,91 L σε έναν τυπικό ασθενή.

Βιομετασχηματισμός

Ο μεταβολισμός της ατεζολιζουμάμπης δεν έχει μελετηθεί άμεσα. Τα αντισώματα καθαίρονται κυρίως μέσω του καταβολισμού.

Αποβολή

Μια ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού υποδεικνύει ότι η κάθαρση της ατεζολιζουμάμπης είναι 0,200 L/ημέρα και η τυπική τελική ημίσεια ζωή αποβολής είναι 27 ημέρες.

Ειδικοί πληθυσμοί

Με βάση αναλύσεις φαρμακοκινητικής πληθυσμού και έκθεσης-απόκρισης, η ηλικία (21-89 έτη), η περιοχή, η εθνικότητα, η νεφρική δυσλειτουργία, η ήπια ηπατική δυσλειτουργία, το επίπεδο της έκφρασης του PD-L1 ή η κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG δεν έχουν καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική της ατεζολιζουμάμπης. Το σωματικό βάρος, το φύλο, η θετική κατάσταση ADA, τα επίπεδα αλβουμίνης και το φορτίο του όγκου έχουν στατιστικά σημαντική αλλά όχι κλινικά σχετική επίδραση στη φαρμακοκινητική της ατεζολιζουμάμπης. Δε συνιστώνται προσαρμογές της δόσης.

Ηλικιωμένοι

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί ειδικές μελέτες με την ατεζολιζουμάμπη σε ηλικιωμένους ασθενείς. Η επίδραση της ηλικίας στη φαρμακοκινητική της ατεζολιζουμάμπης εκτιμήθηκε σε μια ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού. Η ηλικία δεν εντοπίστηκε ως σημαντική συμμεταβλητή που επηρεάζει τα φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά της ατεζολιζουμάμπης βάσει του ηλικιακού εύρους των ασθενών 21-89 ετών (n=472), και της διάμεσης ηλικίας των 62 ετών. Δεν παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική διαφορά στη φαρμακοκινητική της ατεζολιζουμάμπης μεταξύ των ασθενών ηλικίας < 65 ετών (n=274), ασθενών ηλικίας μεταξύ 65–75 ετών (n=152) και ασθενών ηλικίας > 75 ετών (n=46) (βλ. παράγραφο 4.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Τα αποτελέσματα φαρμακοκινητικής από μια πρόιμης φάσης, πολυκεντρική, ανοιχτής επισημάνσης μελέτη που διεξήχθη σε παιδιατρικούς ασθενείς (< 18 ετών, n=69) και νεαρούς ενήλικες ασθενείς (18-30 ετών, n=18), δείχνουν ότι η κάθαρση και ο όγκος κατανομής της ατεζολιζουμάμπης ήταν συγκρίσιμα μεταξύ των παιδιατρικών ασθενών που έλαβαν 15 mg/kg BΣ και των νεαρών ενήλικων ασθενών που έλαβαν 1.200 mg ατεζολιζουμάμπης κάθε 3 εβδομάδες, όταν κανονικοποιήθηκαν κατά σωματικό βάρος, με τάση μειωμένης έκθεσης σε παιδιατρικούς ασθενείς, καθώς μειωνόταν το σωματικό βάρος. Αυτές οι διαφορές δε συσχετίστηκαν με μείωση των συγκεντρώσεων της ατεζολιζουμάμπης κάτω από τη θεραπευτική έκθεση-στόχο. Τα δεδομένα για παιδιά <2 ετών είναι περιορισμένα, επομένως δεν μπορούν να διεξαχθούν οριστικά συμπεράσματα.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί ειδικές μελέτες με την ατεζολιζουμάμπη σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Σε μια φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού, δεν εντοπίστηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στην κάθαρση της ατεζολιζουμάμπης σε ασθενείς με ήπιο (εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης [eGFR]) 60 έως 89 mL/min/1,73 m², n=208) ή, μέτρια (eGFR 30 έως 59 mL/min/1,73 m², n=116) νεφρική δυσλειτουργία συγκριτικά με τους ασθενείς με φυσιολογική (eGFR πάνω από ή ίση με 90 mL/min/1,73 m², n=140) νεφρική λειτουργία. Ορισμένοι μόνο ασθενείς είχαν σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (eGFR 15 έως 29 mL/min/1,73 m², n=8) (βλ. παράγραφο 4.2). Η επίδραση της σοβαρής νεφρικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική της ατεζολιζουμάμπης είναι άγνωστη.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί ειδικές μελέτες με την ατεζολιζουμάμπη σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Σε μια φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού, δεν εντοπίστηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στην κάθαρση της ατεζολιζουμάμπης που παρατηρήθηκε σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (χολερυθρίνη ≤ ULN και AST > ULN ή χολερυθρίνη > 1,0 × έως 1,5 × ULN και οποιαδήποτε AST) ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (χολερυθρίνη > 1.5 έως 3 x ULN και οποιαδήποτε AST) σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία (χολερυθρίνη ≤ ULN και AST ≤ ULN). Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (χολερυθρίνη > 3 X ULN και οποιαδήποτε AST). Η ηπατική δυσλειτουργία ορίζεται από τα κριτήρια της ηπατικής δυσλειτουργίας της Ομάδας Εργασίας Οργανικής Δυσλειτουργίας του Εθνικού Αντικαρκινικού Ινστιτούτου (NCI-ODWG) (βλ. παράγραφο 4.2). Η επίδραση της σοβαρής ηπατικής δυσλειτουργίας (χολερυθρίνη > 3 × ULN και οποιαδήποτε AST) στη φαρμακοκινητική της ατεζολιζουμάμπης είναι άγνωστη.

5.3 Προκλινικά δεδομένα ασφάλειας

Καρκινογένεση

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες καρκινογένεσης για να θεμελιωθεί η καρκινογόνος δυναμική της ατεζολιζουμάμπης.

Μεταλλαξιογένεση

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες μεταλλαξιογένεσης για να θεμελιωθεί το δυναμικό μεταλλαξιογένεσης της ατεζολιζουμάμπης. Ωστόσο, τα μονοκλωνικά αντισώματα δεν αναμένεται να μεταβάλλουν το DNA ή τα χρωμοσώματα.

Γονιμότητα

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες γονιμότητας με την ατεζολιζουμάμπη. Ωστόσο, η αξιολόγηση των αναπαραγωγικών οργάνων των αρρένων και των θηλέων πιθήκων της οικογένειας cynomolgus συμπεριλήφθηκε στη μελέτη χρόνιας τοξικότητας. Η εβδομαδιαία χορήγηση ατεζολιζουμάμπης σε θηλυκούς πιθήκους σε μια εκτιμώμενη AUC περίπου 6 φορές την AUC σε ασθενείς που λαμβάνουν τη συνιστώμενη δόση προκάλεσε ένα ακανόνιστο πρότυπο έμμηνου κύκλου και έλλειψη σχηματισμού νέου ωχρού σωματίου στις ωοθήκες, επιδράσεις που ήταν αναστρέψιμες. Δεν υπήρξε επίδραση στα αναπαραγωγικά όργανα των αρρένων.

Τερατογένεση

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αναπαραγωγής ή τερατογένεσης σε ζώα με την ατεζολιζουμάμπη. Οι μελέτες σε ζώα έχουν δείξει ότι η αναστολή του μονοπατιού PD-L1/PD-1 μπορεί να οδηγήσει σε ανοσομεσολαβούμενη απόρριψη του αναπτυσσόμενου εμβρύου που οδηγεί σε εμβρυϊκό θάνατο. Η χορήγηση ατεζολιζουμάμπης θα μπορούσε να προκαλέσει εμβρυϊκή βλάβη, συμπεριλαμβανομένης της εμβρυϊκής θνησιμότητας.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

L-ιστιδίνη
Κρυσταλλικό οξικό οξύ
Σακχαρόζη
Πολυσορβικό 20
Υδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Εν τη απουσία μελετών συμβατότητας, αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

Κλειστό φιαλίδιο

3 χρόνια.

Αραιωμένο διάλυμα

Η χημική και η φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει καταδειχθεί για μέχρι 24 ώρες σε ≤ 30 °C και μέχρι 30 ημέρες σε θερμοκρασία 2 °C έως 8 °C από το χρονικό σημείο της προετοιμασίας.

Από μικροβιολογική άποψη, το διάλυμα για έγχυση θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι και οι συνθήκες φύλαξης πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τις 24 ώρες στους 2 °C έως 8 °C ή 8 ώρες σε θερμοκρασία περιβάλλοντος (≤ 25 °C), εκτός και εάν η διάλυση έχει λάβει χώρα σε ελεγχόμενες και επιβεβαιωμένες άσηπτες συνθήκες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C – 8 °C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να το προστατεύσετε από το φως.

Για τις συνθήκες φύλαξης μετά από την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιαλίδιο από γυαλί-τύπου I με ελαστικό πώμα από βουτύλιο, και κάλυμμα αλουμινίου με ένα πλαστικό, γκρι ή θαλασσί αποσπώμενο καπάκι τύπου flip-off το οποίο περιέχει 14 mL ή 20 mL πυκνού διαλύματος για έγχυση.

Συσκευασία ενός φιαλιδίου.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Το Tecentriq δεν περιέχει αντιμικροβιακά συντηρητικά ή βακτηριοστατικούς παράγοντες και θα πρέπει να προετοιμάζεται από επαγγελματίες υγείας χρησιμοποιώντας άσηπτη τεχνική για να διασφαλιστεί η στειρότητα των παρασκευασμένων διαλυμάτων. Χρησιμοποιήστε μια αποστειρωμένη βελόνα και σύριγγα για να προετοιμάσετε το Tecentriq.

Άσηπτη προετοιμασία, χειρισμός και αποθήκευση:

Κατά την προετοιμασία της έγχυσης πρέπει να εξασφαλίζεται η άσηπτη διαχείριση. Η προετοιμασία πρέπει να:

- να εκτελείται υπό άσηπτες συνθήκες από εκπαιδευμένο προσωπικό σύμφωνα με τους κανόνες ορθής πρακτικής, ιδίως όσον αφορά την άσηπτη παρασκευή παρεντερικών προϊόντων.
- παρασκευάζονται σε απαγωγό ή σε ερμάριο βιολογικής ασφάλειας με τη χρήση τυποποιημένων προφυλάξεων για τον ασφαλή χειρισμό ενδοφλεβίων παραγόντων.
- ακολουθείται από σωστή αποθήκευση του παρασκευασμένου διαλύματος για ενδοφλέβια έγχυση για να διασφαλιστεί η διατήρηση των άσηπτων συνθηκών.

Μην ανακινείτε.

Οδηγίες για την αραίωση

Για τη συνιστώμενη δόση των 840 mg: Θα πρέπει να αναρροφηθούν από το φιαλίδιο δεκατέσσερα mL πυκνό διάλυμα Tecentriq και να αραιωθούν σε σάκο έγχυσης από χλωριούχο πολυβινύλιο (PVC), πολυολεφίνη (PO), πολυαιθυλένιο (PE) ή πολυπροπυλένιο (PP) που περιέχει ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%).

Για τη συνιστώμενη δόση των 1.200 mg: Θα πρέπει να αναρροφηθούν από το φιαλίδιο είκοσι mL πυκνό διάλυμα Tecentriq και να αραιωθούν σε σάκο έγχυσης από χλωριούχο πολυβινύλιο (PVC), πολυολεφίνη (PO), πολυαιθυλένιο (PE) ή πολυπροπυλένιο (PP), που περιέχει ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%).

Για τη συνιστώμενη δόση των 1.680 mg: Θα πρέπει να αναρροφηθούν από δύο φιαλίδια Tecentriq 840 mg είκοσι οκτώ mL πυκνό διάλυμα Tecentriq και να αραιωθούν σε σάκο έγχυσης από χλωριούχο πολυβινύλιο (PVC), πολυολεφίνη (PO), πολυαιθυλένιο (PE) ή πολυπροπυλένιο (PP) που περιέχει ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%).

Μετά από την αραιώση, η τελική συγκέντρωση του αραιωμένου διαλύματος θα πρέπει να είναι μεταξύ 3,2 και 16,8 mg/mL.

Ο σάκος θα πρέπει να αναστραφεί απαλά για να αναμειχθεί το διάλυμα προκειμένου να αποφευχθεί ο αφρισμός. Μόλις παρασκευαστεί το διάλυμα έγχυσης θα πρέπει να χορηγηθεί αμέσως (βλ. παράγραφο 6.3).

Τα παρεντερικώς χορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα θα πρέπει να ελέγχονται οπτικά για ξένες ουσίες και αποχρωματισμό πριν από τη χορήγηση. Εάν παρατηρηθούν σωματίδια ή αποχρωματισμός, το διάλυμα δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται.

Δεν παρατηρήθηκαν ασυμβατότητες μεταξύ του Tecentriq και των ενδοφλέβιων ασκών με επιφάνειες από PVC, PO, PE ή PP που έρχονται σε επαφή με το προϊόν. Επιπροσθέτως, δεν παρατηρήθηκαν ασυμβατότητες με μεμβράνες φίλτρων στη γραμμή που αποτελούνται από πολυαιθερική σουλφόνη ή πολυσουλφόνη και σετ έγχυσης και άλλα βοηθήματα έγχυσης που αποτελούνται από PVC, PE, πολυβουταδιένιο ή πολυουρεθάνη. Η χρήση μεμβρανών φίλτρων στη γραμμή είναι προαιρετική.

Να μην γίνεται συγχορήγηση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων μέσω της ίδιας γραμμής έγχυσης.

Απόρριψη

Η απελευθέρωση του Tecentriq στο περιβάλλον πρέπει να ελαχιστοποιείται. Τυχόν αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Γερμανία

8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/17/1220/001
EU/1/17/1220/002

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 21 Σεπτεμβρίου 2017
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 25 Απριλίου 2022

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tecentriq 1.875 mg ενέσιμο διάλυμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα φιαλίδιο με 15 mL ενέσιμου διαλύματος περιέχει 1.875 mg ατεζολιζουμάμπη.
Κάθε mL διαλύματος περιέχει 125 mg ατεζολιζουμάμπη.

Η ατεζολιζουμάμπη είναι ένα Fc-βιοτεχνολογικά παρασκευασμένο, εξανθρωποποιημένο IgG1 μονοκλωνικό αντίσωμα κατά του συνδέτη του υποδοχέα προγραμματισμένου θανάτου 1 (PD-L1), το οποίο παράγεται από κύτταρα ωοθηκών κινέζικου χάμστερ με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα.

Διαυγές, άχρωμο προς ελαφρά κίτρινο υγρό. Το διάλυμα έχει pH 5,5 - 6,1 και οσμωγραμμομοριακότητα 359 - 459 mOsm/kg.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Ουροθηλιακό Καρκίνωμα (UC)

Το Tecentriq ως μονοθεραπεία ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό UC:

- μετά από προηγούμενη χημειοθεραπεία που περιέχει πλατίνη ή
- ασθενών που θεωρούνται ακατάλληλοι για σισπλατίνη και των οποίων οι όγκοι έχουν έκφραση του PD-L1 $\geq 5\%$ (βλ. παράγραφο 5.1).

Μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα (ΜΜΚΠ) πρώιμου σταδίου

Το Tecentriq ως μονοθεραπεία ενδείκνυται ως επικουρική θεραπεία μετά από πλήρη εξαίρεση και χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα για ενήλικες ασθενείς με ΜΜΚΠ με υψηλό κίνδυνο υποτροπής των οποίων οι όγκοι έχουν έκφραση PD-L1 σε $\geq 50\%$ των καρκινικών κυττάρων (TC) και που δεν έχουν μετάλλαξη EGFR ή ALK θετικό ΜΜΚΠ (βλ. παράγραφο 5.1 για τα κριτήρια επιλογής).

Προχωρημένος ΜΜΚΠ

Το Tecentriq, σε συνδυασμό με μπεβασιζουμάμπη, πακλιταξέλη και καρβοπλατίνη, ενδείκνυται για τη θεραπεία πρώτης γραμμής σε ενήλικες ασθενείς με μεταστατικό ΜΜΚΠ από μη πλακώδες επιθήλιο. Σε ασθενείς με μετάλλαξη στον υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR) ή θετικό στην κίνηση αναπλαστικού λεμφώματος (ALK) ΜΜΚΠ, το Tecentriq, σε συνδυασμό με μπεβασιζουμάμπη, πακλιταξέλη και καρβοπλατίνη, ενδείκνυται μόνο κατόπιν αποτυχίας στοχευμένων θεραπειών (βλ. παράγραφο 5.1).

Το Tecentriq σε συνδυασμό με nab-πακλιταξέλη και καρβοπλατίνη ενδείκνυται για τη θεραπεία πρώτης γραμμής ενήλικων ασθενών με μεταστατικό ΜΜΚΠ από μη πλακώδες επιθήλιο χωρίς μετάλλαξη στον υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR) ή θετικό στην κίνηση αναπλαστικού λεμφώματος (ALK) ΜΜΚΠ. (βλ. παράγραφο 5.1).

Το Tecentriq ως μονοθεραπεία ενδείκνυται για τη θεραπεία πρώτης γραμμής ενηλίκων ασθενών με μεταστατικό ΜΜΚΠ, των οποίων οι όγκοι έχουν έκφραση PD-L1 σε $\geq 50\%$ των TC ή $\geq 10\%$ των κυττάρων του ανοσοποιητικού που διηθούν τον όγκο (IC) και που δεν έχουν μετάλλαξη EGFR ή ALK θετικό ΜΜΚΠ (βλ. παράγραφο 5.1).

Το Tecentriq ως μονοθεραπεία ενδείκνυται για τη θεραπεία πρώτης γραμμής ενηλίκων ασθενών με προχωρημένο ΜΜΚΠ οι οποίοι δεν είναι κατάλληλοι για θεραπεία με βάση την πλατίνη (βλ. παράγραφο 5.1 για κριτήρια επιλογής).

Το Tecentriq ως μονοθεραπεία ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ΜΜΚΠ μετά από προηγούμενη χημειοθεραπεία. Οι ασθενείς με μετάλλαξη EGFR ή ALK θετικό ΜΜΚΠ θα πρέπει επίσης να έχουν λάβει κατάλληλες στοχεύουσες θεραπείες πριν λάβουν το Tecentriq (βλ. παράγραφο 5.1).

Μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα (ΜΚΠ)

Το Tecentriq, σε συνδυασμό με καρβοπλατίνη και ετοποσίδη, ενδείκνυται για τη θεραπεία πρώτης γραμμής ενηλίκων ασθενών με εκτεταμένου σταδίου μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (ΕΣ-ΜΚΠ) (βλ. παράγραφο 5.1).

Τριπλά-αρνητικός καρκίνος του μαστού (TNBC)

Το Tecentriq σε συνδυασμό με nab-πακλιταξέλη ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με ανεγχείρητο τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό TNBC των οποίων οι όγκοι έχουν έκφραση του PD-L1 $\geq 1\%$ και δεν έχουν λάβει προηγουμένως χημειοθεραπεία για μεταστατική νόσο.

Ηπατοκυτταρικός καρκίνος (ΗΚΚ)

Το Tecentriq, σε συνδυασμό με μπεβασιζουμάμπη, ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με προχωρημένο ή ανεγχείρητο ΗΚΚ, οι οποίοι δεν έχουν λάβει προηγούμενη συστηματική θεραπεία (βλ. παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Tecentriq πρέπει να ξεκινά και να χορηγείται υπό την επίβλεψη ιατρών με εμπειρία στη θεραπεία του καρκίνου.

Οι ασθενείς που λαμβάνουν επί του παρόντος ενδοφλέβια ατεζολιζουμάμπη μπορούν να αλλάξουν σε ενέσιμο διάλυμα Tecentriq και αντίστροφα.

Έλεγχος του PD-L1 για ασθενείς με UC ή TNBC ή ΜΜΚΠ

Το Tecentriq ως μονοθεραπεία

Εάν προσδιορίζεται στην ένδειξη, η επιλογή ασθενών για θεραπεία με Tecentriq με βάση την έκφραση του PD-L1 στον όγκο θα πρέπει να επιβεβαιώνεται με μία επικυρωμένη δοκιμασία (βλ. παραγράφους 4.1 και 5.1).

Το Tecentriq σε συνδυαστική θεραπεία

Οι ασθενείς με TNBC που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία, θα πρέπει να επιλέγονται για την αγωγή με βάση την έκφραση του PD-L1 στον όγκο, που επιβεβαιώνεται με μία επικυρωμένη δοκιμασία (βλ. παράγραφο 5.1).

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση του ενέσιμου διαλύματος Tecentriq είναι 1.875 mg χορηγούμενη κάθε τρεις εβδομάδες, όπως παρουσιάζεται στον Πίνακα 1.

Όταν το Tecentriq χορηγείται σε συνδυαστική θεραπεία, παρακαλούμε ανατρέξτε επίσης στις πλήρεις πληροφορίες συνταγογράφησης για το συνδυασμό φαρμάκων (βλέπε επίσης παράγραφο 5.1).

Πίνακας 1: Συνιστώμενη δόση του Tecentriq με υποδόρια χορήγηση

Ένδειξη	Συνιστώμενη δόση και χρονοδιάγραμμα	Διάρκεια θεραπείας
Το Tecentriq ως μονοθεραπεία		
1 ^{ης} γραμμής UC	1.875 mg κάθε 3 εβδομάδες	Μέχρι την πρόοδο της νόσου ή την εμφάνιση μη διαχειρίσιμης τοξικότητας.
1 ^{ης} γραμμής μεταστατικός ΜΜΚΠ		
1 ^{ης} γραμμής ΜΜΚΠ ακατάλληλος για πλατίνη		
ΜΜΚΠ πρώιμου σταδίου	1.875 mg κάθε 3 εβδομάδες	Επί 1 έτος, εκτός εάν παρουσιαστεί υποτροπή της νόσου ή μη αποδεκτή τοξικότητα. Διάρκεια θεραπείας μεγαλύτερη από 1 έτος δεν μελετήθηκε.
2 ^{ης} γραμμής UC	1.875 mg κάθε 3 εβδομάδες	Μέχρι την απώλεια κλινικού οφέλους ή την εμφάνιση μη διαχειρίσιμης τοξικότητας.
2 ^{ης} γραμμής ΜΜΚΠ		
Το Tecentriq σε συνδυαστική θεραπεία		
1 ^{ης} γραμμής ΜΜΚΠ από μη πλακώδες επιθήλιο με μπεβασιζουμάμπη, πακλιταξέλη και καρβοπλατίνη	Φάσεις επαγωγής και συντήρησης: 1.875 mg κάθε 3 εβδομάδες Το Tecentriq θα πρέπει να χορηγείται πρώτο όταν πρόκειται να χορηγηθεί την ίδια ημέρα. Φάση επαγωγής για τους συνδυαστικούς παράγοντες (τέσσερις ή έξι κύκλοι): Η μπεβασιζουμάμπη, η πακλιταξέλη και έπειτα η καρβοπλατίνη χορηγούνται κάθε τρεις εβδομάδες. Φάση συντήρησης (χωρίς χημειοθεραπεία): Μπεβασιζουμάμπη κάθε 3 εβδομάδες.	Μέχρι την πρόοδο της νόσου ή την εμφάνιση μη διαχειρίσιμης τοξικότητας. Έχουν παρατηρηθεί άτυπες ανταποκρίσεις (δηλ. μια αρχική πρόοδος της νόσου ακολουθούμενη από συρρίκνωση του όγκου) με συνεχιζόμενη θεραπεία με Tecentriq μετά την πρόοδο της νόσου. Η θεραπεία πέραν της προόδου της νόσου μπορεί να εξεταστεί κατά την κρίση του γιατρού.
1 ^{ης} γραμμής ΜΜΚΠ από μη πλακώδες επιθήλιο με nab-πακλιταξέλη και καρβοπλατίνη	Φάσεις επαγωγής και συντήρησης: 1.875 mg κάθε 3 εβδομάδες Το Tecentriq θα πρέπει να χορηγείται πρώτο όταν πρόκειται να χορηγηθεί την ίδια ημέρα. Φάση επαγωγής για τους συνδυαστικούς παράγοντες (τέσσερις ή έξι κύκλοι): Η nab-πακλιταξέλη και η καρβοπλατίνη χορηγούνται κατά την ημέρα 1. Επιπλέον, η nab-πακλιταξέλη χορηγείται κατά τις ημέρες 8 και 15 κάθε κύκλου 3 εβδομάδων.	Μέχρι την πρόοδο της νόσου ή την εμφάνιση μη διαχειρίσιμης τοξικότητας. Έχουν παρατηρηθεί άτυπες ανταποκρίσεις (δηλ. μια αρχική πρόοδος της νόσου ακολουθούμενη από συρρίκνωση του όγκου) με συνεχιζόμενη θεραπεία με Tecentriq μετά την πρόοδο της νόσου. Η θεραπεία πέραν της προόδου της νόσου μπορεί να εξεταστεί κατά την κρίση του γιατρού.

Ένδειξη	Συνιστώμενη δόση και χρονοδιάγραμμα	Διάρκεια θεραπείας
1 ^{ης} γραμμής ΕΣ-ΜΚΠ με καρβοπλατίνη και ετοποσίδη	Φάσεις επαγωγής και συντήρησης: 1.875 mg κάθε 3 εβδομάδες Το Tecentriq θα πρέπει να χορηγείται πρώτο όταν πρόκειται να χορηγηθεί την ίδια ημέρα. Φάση επαγωγής για τους συνδυαστικούς παράγοντες (τέσσερις κύκλοι): Η καρβοπλατίνη και έπειτα η ετοποσίδη χορηγούνται κατά την ημέρα 1. Η ετοποσίδη χορηγείται επίσης κατά τις ημέρες 2 και 3 κάθε κύκλου 3 εβδομάδων.	Μέχρι την πρόοδο της νόσου ή την εμφάνιση μη διαχειρίσιμης τοξικότητας. Έχουν παρατηρηθεί άτυπες ανταποκρίσεις (δηλ. μια αρχική πρόοδος της νόσου ακολουθούμενη από συρρίκνωση του όγκου) με συνεχιζόμενη θεραπεία με Tecentriq μετά την πρόοδο της νόσου. Η θεραπεία πέραν της προόδου της νόσου μπορεί να εξεταστεί κατά την κρίση του γιατρού.
1 ^{ης} γραμμής ανεγχείρητος τοπικά προχωρημένος ή μεταστατικός TNBC με nab-πακλιταξέλη	1.875 mg κάθε 3 εβδομάδες Το Tecentriq θα πρέπει να χορηγείται πριν από την nab-πακλιταξέλη όταν πρόκειται να χορηγηθεί την ίδια ημέρα. Η nab-πακλιταξέλη θα πρέπει να χορηγείται σε δόση 100 mg/ m ² κατά τις ημέρες 1, 8, και 15 κάθε κύκλου 28 ημερών.	Μέχρι την πρόοδο της νόσου ή την εμφάνιση μη διαχειρίσιμης τοξικότητας.
Προχωρημένος ή ανεγχείρητος ΗΚΚ με μπεβασιζουμάμπη	1.875 mg κάθε 3 εβδομάδες Το Tecentriq θα πρέπει να χορηγείται πριν από την μπεβασιζουμάμπη όταν πρόκειται να χορηγηθεί την ίδια ημέρα. Η μπεβασιζουμάμπη χορηγείται σε δόση 15 mg/kg βάρους σώματος (ΒΣ) κάθε 3 εβδομάδες.	Μέχρι την απώλεια του κλινικού οφέλους ή την εμφάνιση μη διαχειρίσιμης τοξικότητας.

Καθυστέρηση ή παράλειψη δόσεων

Εάν μια προγραμματισμένη δόση Tecentriq παραλειφθεί, πρέπει να χορηγηθεί όσο το δυνατόν συντομότερα. Το χρονοδιάγραμμα χορήγησης πρέπει να προσαρμόζεται, ώστε να διατηρείται το κατάλληλο μεσοδιάστημα μεταξύ των δόσεων.

Τροποποίηση της δόσης κατά τη διάρκεια της θεραπείας

Δεν συνιστώνται μειώσεις της δόσης του Tecentriq.

Καθυστέρηση ή διακοπή της δόσης (βλ. επίσης παραγράφους 4.4 και 4.8)

Πίνακας 2: Συμβουλή για την τροποποίηση της δόσης για το Tecentriq

Ανοσομεσολαβούμενη ανεπιθύμητη ενέργεια	Βαρύτητα	Τροποποίηση θεραπείας
Πνευμονίτιδα	Βαθμού 2	Διακόψτε προσωρινά το Tecentriq Η θεραπεία ενδέχεται να συνεχιστεί εάν το συμβάν βελτιωθεί σε Βαθμό 0 ή Βαθμό 1 εντός 12 εβδομάδων, και τα κορτικοστεροειδή έχουν μειωθεί σε ≤ 10 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ανά ημέρα
	Βαθμού 3 ή 4	Διακόψτε οριστικά το Tecentriq
Ηπατίτιδα σε ασθενείς χωρίς ΗΚΚ	Βαθμού 2: (ALT ή AST > 3 έως 5 x ανώτατο φυσιολογικό όριο [ULN]) ή χολερυθρίνη αίματος $> 1,5$ έως 3 x ULN)	Διακόψτε προσωρινά το Tecentriq Η θεραπεία ενδέχεται να συνεχιστεί εάν το συμβάν βελτιωθεί σε Βαθμό 0 ή Βαθμό 1 εντός 12 εβδομάδων, και τα κορτικοστεροειδή έχουν μειωθεί σε ≤ 10 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ανά ημέρα
	Βαθμού 3 ή 4: (ALT ή AST > 5 x ULN) ή χολερυθρίνη αίματος > 3 x ULN)	Διακόψτε οριστικά το Tecentriq

Ανοσομεσολαβούμενη ανεπιθύμητη ενέργεια	Βαρύτητα	Τροποποίηση θεραπείας
Ηπατίτιδα σε ασθενείς με ΗΚΚ	<p>Εάν η AST/ALT είναι εντός φυσιολογικών ορίων κατά την αρχική μέτρηση και αυξηθεί σε $> 3 \times$ έως $\leq 10 \times$ ULN</p> <p>ή</p> <p>Εάν η AST/ALT είναι $> 1 \times$ έως $\leq 3 \times$ ULN κατά την αρχική μέτρηση και αυξηθεί σε $> 5 \times$ έως $\leq 10 \times$ ULN</p> <p>ή</p> <p>Εάν η AST/ALT είναι $> 3 \times$ έως $\leq 5 \times$ ULN κατά την αρχική μέτρηση και αυξηθεί σε $> 8 \times$ έως $\leq 10 \times$ ULN</p>	<p>Διακόψτε προσωρινά το Tecentriq</p> <p>Η θεραπεία ενδέχεται να συνεχιστεί εάν το συμβάν βελτιωθεί σε Βαθμό 0 ή Βαθμό 1 εντός 12 εβδομάδων και τα κορτικοστεροειδή έχουν μειωθεί σε ≤ 10 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ανά ημέρα</p>
	<p>Εάν η AST/ALT αυξηθεί σε $> 10 \times$ ULN</p> <p>ή</p> <p>η ολική χολερυθρίνη αυξηθεί σε $> 3 \times$ ULN</p>	<p>Διακόψτε οριστικά το Tecentriq</p>
Κολίτιδα	<p>Διάρροια Βαθμού 2 ή 3 (αύξηση ≥ 4 κενώσεων/ημέρα σε σχέση με την αρχική εκτίμηση)</p> <p>ή</p> <p>Συμπτωματική Κολίτιδα</p>	<p>Διακόψτε προσωρινά το Tecentriq</p> <p>Η θεραπεία ενδέχεται να συνεχιστεί εάν το συμβάν βελτιωθεί σε Βαθμό 0 ή Βαθμό 1 εντός 12 εβδομάδων, και τα κορτικοστεροειδή έχουν μειωθεί σε ≤ 10 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ανά ημέρα</p>
	<p>Διάρροια Βαθμού 4 ή Κολίτιδα (απειλητική για τη ζωή, ενδείκνυται επείγουσα παρέμβαση)</p>	<p>Διακόψτε οριστικά το Tecentriq</p>
Υποθυρεοειδισμός ή υπερθυρεοειδισμός	<p>Συμπτωματικός</p>	<p>Διακόψτε προσωρινά το Tecentriq</p> <p><u>Υποθυρεοειδισμός:</u> Η θεραπεία μπορεί να συνεχιστεί όταν τα συμπτώματα ελεγχθούν με θεραπεία υποκατάστασης με θυρεοειδική ορμόνη και τα επίπεδα της TSH μειωθούν.</p> <p><u>Υπερθυρεοειδισμός:</u> Η θεραπεία μπορεί να συνεχιστεί όταν τα συμπτώματα ελέγχονται με αντιθυρεοειδικά φαρμακευτικά προϊόντα και η</p>

Ανοσομεσολαβούμενη ανεπιθύμητη ενέργεια	Βαρύτητα	Τροποποίηση θεραπείας
		λειτουργία του θυρεοειδούς βελτιώνεται.
Επινεφριδιακή ανεπάρκεια	Συμπτωματική	<p>Διακόψτε προσωρινά το Tecentriq</p> <p>Η θεραπεία ενδέχεται να συνεχιστεί εάν τα συμπτώματα βελτιωθούν σε Βαθμό 0 ή Βαθμό 1 εντός 12 εβδομάδων, και τα κορτικοστεροειδή έχουν μειωθεί σε ≤ 10 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ανά ημέρα και ο ασθενής είναι σταθερός με τη θεραπεία υποκατάστασης</p>
Υποφυσίτιδα	Βαθμού 2 ή 3	<p>Διακόψτε προσωρινά το Tecentriq</p> <p>Η θεραπεία ενδέχεται να συνεχιστεί εάν τα συμπτώματα βελτιωθούν σε Βαθμό 0 ή Βαθμό 1 εντός 12 εβδομάδων, και τα κορτικοστεροειδή έχουν μειωθεί σε ≤ 10 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ανά ημέρα και ο ασθενής είναι σταθερός με τη θεραπεία υποκατάστασης</p>
	Βαθμού 4	Διακόψτε οριστικά το Tecentriq
Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1	Βαθμού 3 ή 4 υπεργλυκαιμία (γλυκόζη νηστείας > 250 mg/dL ή 13.9 mmol/L)	<p>Διακόψτε προσωρινά το Tecentriq</p> <p>Η θεραπεία μπορεί να συνεχίσει μόλις επιτευχθεί μεταβολικός έλεγχος με τη θεραπεία υποκατάστασης με ινσουλίνη</p>
Εξάνθημα /Σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες	Βαθμού 3 ή πιθανολογούμενο σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS) ή τοξική επιδερμική νεκρόλυση (TEN) ¹	<p>Διακόψτε προσωρινά το Tecentriq</p> <p>Η θεραπεία ενδέχεται να συνεχιστεί μόλις τα συμπτώματα βελτιωθούν σε Βαθμού 0 ή Βαθμού 1 εντός 12 εβδομάδων, και τα κορτικοστεροειδή έχουν μειωθεί σε ≤ 10 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ανά ημέρα</p>
	Βαθμού 4 ή επιβεβαιωμένο σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS) ή τοξική επιδερμική νεκρόλυση (TEN) ¹	Διακόψτε οριστικά το Tecentriq

Ανοσομεσολαβούμενη ανεπιθύμητη ενέργεια	Βαρύτητα	Τροποποίηση θεραπείας
Μυασθενικό σύνδρομο/μυασθένεια gravis, σύνδρομο Guillain-Barré, Μηνιγγοεγκεφαλίτιδα και Πάρεση προσώπου	Πάρεση προσώπου Βαθμού 1 ή 2	Διακόψτε προσωρινά το Tecentriq Η θεραπεία ενδέχεται να συνεχιστεί εάν το συμβάν επιλυθεί πλήρως. Εάν το συμβάν δεν επιλυθεί πλήρως κατά την προσωρινή διακοπή του Tecentriq, διακόψτε οριστικά το Tecentriq.
	Όλοι οι Βαθμοί Μυασθενικού συνδρόμου/μυασθένειας gravis, συνδρόμου Guillain-Barré και Μηνιγγοεγκεφαλίτιδας ή Πάρεση προσώπου Βαθμού 3 ή 4	Διακόψτε οριστικά το Tecentriq
Μυελίτιδα	Βαθμού 2, 3 ή 4	Διακόψτε οριστικά το Tecentriq
Παγκρεατίτιδα	Αυξημένα επίπεδα αμυλάσης ή λιπάσης ορού Βαθμού 3 ή 4 (> 2 x ULN) ή παγκρεατίτιδα Βαθμού 2 ή 3	Διακόψτε προσωρινά το Tecentriq Η θεραπεία ενδέχεται να συνεχιστεί εάν τα επίπεδα αμυλάσης και λιπάσης ορού βελτιωθούν σε Βαθμό 0 ή Βαθμό 1 εντός 12 εβδομάδων, ή τα συμπτώματα της παγκρεατίτιδας έχουν υποχωρήσει, και τα κορτικοστεροειδή έχουν μειωθεί σε ≤10 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ανά ημέρα
	Υποτροπιάζουσας παγκρεατίτιδας Βαθμού 4 ή οποιουδήποτε βαθμού	Διακόψτε οριστικά το Tecentriq
Μυοκαρδίτιδα	Βαθμού 2 ή μεγαλύτερου	Διακόψτε οριστικά το Tecentriq
Νεφρίτιδα	Βαθμού 2: (επίπεδο κρεατινίνης > 1,5 έως 3,0 x αρχική εκτίμηση ή > 1,5 έως 3,0 x ULN)	Διακόψτε προσωρινά το Tecentriq Η θεραπεία ενδέχεται να συνεχιστεί εάν το συμβάν βελτιωθεί σε Βαθμού 0 ή Βαθμού 1 εντός 12 εβδομάδων και τα κορτικοστεροειδή έχουν μειωθεί σε ≤ 10 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ανά ημέρα
	Βαθμού 3 ή 4: (επίπεδο κρεατινίνης > 3,0 x αρχική εκτίμηση ή > 3,0 x ULN)	Διακόψτε οριστικά το Tecentriq

Ανοσομεσολαβούμενη ανεπιθύμητη ενέργεια	Βαρύτητα	Τροποποίηση θεραπείας
Μυοσίτιδα	Βαθμού 2 ή 3	Διακόψτε προσωρινά το Tecentriq
	Βαθμού 4 ή Βαθμού 3 υποτροπιάζουσα μυοσίτιδα	Διακόψτε οριστικά το Tecentriq
Περικαρδιακές διαταραχές	Βαθμού 1 περικαρδίτιδα	Διακόψτε προσωρινά το Tecentriq ²
	Βαθμού 2 ή μεγαλύτερου	Διακόψτε οριστικά το Tecentriq
Αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστιοκύττωση	Υποψία για αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστιοκύττωση ¹	Διακόψτε οριστικά το Tecentriq
Άλλες ανοσομεσολαβούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες	Βαθμού 2 ή Βαθμού 3	Διακόψτε προσωρινά μέχρι οι ανεπιθύμητες ενέργειες ανακάμψουν σε Βαθμού 0 ή 1 εντός 12 εβδομάδων και τα κορτικοστεροειδή έχουν μειωθεί σε ≤ 10 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ανά ημέρα
	Βαθμού 4 ή υποτροπιάζουσες Βαθμού 3	Διακόψτε οριστικά το Tecentriq (εκτός από ενδοκρινοπάθειες που ελέγχονται με ορμονική θεραπεία υποκατάστασης)
Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες	Βαρύτητα	Τροποποίηση θεραπείας
Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση	Βαθμού 1 ή 2	Μειώστε τον ρυθμό της ένεσης ή διακόψτε προσωρινά την ένεση. Η θεραπεία μπορεί να συνεχιστεί με την υποχώρηση του συμβάντος.
	Βαθμού 3 ή 4	Διακόψτε οριστικά το Tecentriq

ALT = αμινοτρανσφεράση της αλανίνης, AST = ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, ULN = ανώτερο φυσιολογικό όριο

Σημείωση: Η τοξικότητα πρέπει να βαθμονομείται με την τρέχουσα έκδοση των Σύνηθων Κριτηρίων Ορολογίας για τις Ανεπιθύμητες Ενέργειες του Εθνικού Ινστιτούτου για τον Καρκίνο (NCI-CTCAE).

¹ Ανεξαρτήτως σοβαρότητας

² Διενεργείστε μια λεπτομερή καρδιακή αξιολόγηση για τον προσδιορισμό της αιτιολογίας και διαχειριστείτε καταλλήλως

Ειδικοί πληθυσμοί

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Tecentriq σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα για την ενδοφλέβια ατεζολιζουμάμπη περιγράφονται στις παραγράφους 4.8, 5.1 και 5.2, αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία.

Ηλικιωμένοι

Βάσει μιας φαρμακοκινητικής ανάλυσης πληθυσμού, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του Tecentriq σε ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1).

Ασιάτες ασθενείς

Εξαιτίας αυξημένης αιματολογικής τοξικότητας που παρατηρείται σε Ασιάτες ασθενείς στην Impower150, προτείνεται η αρχική δόση πακλιταξέλης να είναι 175 mg/m^2 κάθε τρεις εβδομάδες.

Νεφρική δυσλειτουργία

Βάσει μιας φαρμακοκινητικής ανάλυσης πληθυσμού, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2). Τα δεδομένα από ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία είναι πολύ περιορισμένα για να εξαχθούν συμπεράσματα για τον συγκεκριμένο πληθυσμό.

Ηπατική δυσλειτουργία

Βάσει μιας φαρμακοκινητικής ανάλυσης πληθυσμού, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Το Tecentriq δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Κατάσταση λειτουργικότητας κατά τη Συνεργαζόμενη Ογκολογική Ομάδα της Ανατολικής Ακτής των ΗΠΑ (ECOG) ≥ 2

Οι ασθενείς με κατάσταση λειτουργικότητας ≥ 2 κατά ECOG αποκλείστηκαν από τις κλινικές μελέτες στον TNBC, τον ΕΣ-ΜΚΠ το UC 2^{ης} γραμμής και το ΗΚΚ (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

Τρόπος χορήγησης

Είναι σημαντικό να ελέγχετε τις ετικέτες του προϊόντος για να βεβαιωθείτε ότι η σωστή φαρμακοτεχνική μορφή (ενδοφλέβια ή υποδόρια) χορηγείται στον ασθενή, όπως έχει συνταγογραφηθεί.

Το ενέσιμο διάλυμα Tecentriq δεν προορίζεται για ενδοφλέβια χορήγηση και πρέπει να χορηγείται μόνο με υποδόρια ένεση μόνο.

Πριν από τη χορήγηση, αφαιρέστε το ενέσιμο διάλυμα Tecentriq από το ψυγείο και αφήστε το διάλυμα να φτάσει σε θερμοκρασία δωματίου. Για οδηγίες σχετικά με τη χρήση και το χειρισμό του ενέσιμου διαλύματος Tecentriq πριν από τη χορήγηση, ανατρέξτε στην ενότητα 6.6.

Χορηγήστε 15 mL ενέσιμου διαλύματος Tecentriq υποδορίως στον μηρό σε περίπου 7 λεπτά. Συνιστάται η χρήση σετ υποδόριας έγχυσης (π.χ. φτερωτό/πεταλούδα). ΜΗ χορηγείτε στον ασθενή τον υπολειπόμενο όγκο που συγκρατείται στη σωλήνωση.

Το σημείο της ένεσης θα πρέπει να εναλλάσσεται μόνο μεταξύ του αριστερού και του δεξιού μηρού. Οι νέες ενέσεις πρέπει να γίνονται τουλάχιστον 2,5 cm από το παλιό σημείο και ποτέ σε περιοχές όπου το δέρμα είναι κόκκινο, μελανιασμένο, τρυφερό ή σκληρό. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το ενέσιμο διάλυμα Tecentriq, άλλα φαρμακευτικά προϊόντα για υποδόρια χορήγηση θα πρέπει κατά προτίμηση να ενίονται σε διαφορετικά σημεία.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στην ατεζολιζουμάμπη ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, η ονομασία και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου προϊόντος θα πρέπει να καταγράφεται ευκρινώς.

Ανοσομεσολαβούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι περισσότερες ανοσομεσολαβούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που εκδηλώθηκαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ατεζολιζουμάμπη ήταν αναστρέψιμες με διακοπή της θεραπείας της ατεζολιζουμάμπης και έναρξη θεραπείας με κορτικοστεροειδή ή/και υποστηρικτική φροντίδα. Παρατηρήθηκαν ανοσομεσολαβούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες επηρέασαν περισσότερο του ενός συστήματα του οργανισμού. Ανοσομεσολαβούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες με την ατεζολιζουμάμπη ενδέχεται να εκδηλωθούν μετά την τελευταία δόση ατεζολιζουμάμπης.

Για πιθανολογούμενες ανοσομεσολαβούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες, πρέπει να διεξαχθεί ενδελεχής αξιολόγηση με σκοπό την επιβεβαίωση της αιτιολογίας ή τον αποκλεισμό άλλων αιτιών. Με βάση τη βαρύτητα της ανεπιθύμητης ενέργειας, η θεραπεία με ατεζολιζουμάμπη πρέπει να διακόπτεται προσωρινά και να χορηγούνται κορτικοστεροειδή. Αμέσως μετά τη βελτίωση σε Βαθμού ≤ 1 , τα κορτικοστεροειδή πρέπει να μειώνονται σταδιακά κατά τη διάρκεια ≥ 1 μηνός. Με βάση περιορισμένα δεδομένα από κλινικές δοκιμές σε ασθενείς των οποίων οι ανοσομεσολαβούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες δεν μπορούσαν να ελεγχθούν με χρήση συστηματικών κορτικοστεροειδών, μπορεί να εξεταστεί η χορήγηση άλλων συστηματικών ανοσοκατασταλτικών.

Η ατεζολιζουμάμπη πρέπει να διακόπτεται οριστικά για οποιαδήποτε ανοσομεσολαβούμενη ανεπιθύμητη ενέργεια Βαθμού 3 που επανεμφανίζεται και για οποιοσδήποτε ανοσομεσολαβούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 4 εκτός από ενδοκρινολογικές που ελέγχονται με θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8).

Σε ασθενείς με προϋπάρχον αυτοάνοσο νόσημα (ΑΙΔ), δεδομένα από μελέτες παρατήρησης υποδεικνύουν ότι ο κίνδυνος ανοσομεσολαβούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από θεραπεία με αναστολέα ανοσολογικού σημείου ελέγχου μπορεί να είναι αυξημένος σε σύγκριση με τον κίνδυνο σε ασθενείς χωρίς προϋπάρχον ΑΙΔ. Επιπλέον, οι εξάρσεις του υποκείμενου ΑΙΔ ήταν συχνές, αλλά στην πλειονότητα ήταν ήπιες και διαχειρίσιμες.

Ανοσο-επαγόμενη πνευμονίτιδα

Περιστατικά πνευμονίτιδας, συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων περιστατικών, έχουν παρατηρηθεί σε κλινικές μελέτες με την ατεζολιζουμάμπη (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για ενδείξεις και συμπτώματα πνευμονίτιδας και θα πρέπει να αποκλείονται λοιπές αιτίες εκτός της ανοσο-επαγόμενης πνευμονίτιδας.

Η θεραπεία με ατεζολιζουμάμπη θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά για την πνευμονίτιδα Βαθμού 2, και θα πρέπει να ξεκινά η χορήγηση 1 έως 2 mg/kg βάρους σώματος (ΒΣ)/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου. Εάν τα συμπτώματα βελτιωθούν σε Βαθμό ≤ 1 , τα κορτικοστεροειδή θα πρέπει να μειωθούν σταδιακά σε διάστημα ≥ 1 μήνα. Η θεραπεία με ατεζολιζουμάμπη ενδέχεται να συνεχιστεί όταν το συμβάν βελτιωθεί σε Βαθμό ≤ 1 εντός 12 εβδομάδων, και τα κορτικοστεροειδή έχουν μειωθεί σε ≤ 10 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ανά ημέρα. Η θεραπεία με ατεζολιζουμάμπη πρέπει να διακοπεί οριστικά για την πνευμονίτιδα Βαθμού 3 ή 4.

Ανοσομεσολαβούμενη ηπατίτιδα

Περιστατικά ηπατίτιδας, ορισμένα εκ των οποίων οδήγησαν σε θανατηφόρες εκβάσεις, έχουν παρατηρηθεί σε κλινικές μελέτες με την ατεζολιζουμάμπη (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα ηπατίτιδας.

Η ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST), η αμινοτρανσφεράση αλανίνης (ALT) και η χολερυθρίνη θα πρέπει να παρακολουθούνται πριν από την έναρξη της θεραπείας, κατά διαστήματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ατεζολιζουμάμπη και σύμφωνα με τις ενδείξεις βάσει της κλινικής αξιολόγησης.

Για ασθενείς χωρίς ΗΚΚ, η θεραπεία με ατεζολιζουμάμπη θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά εάν το συμβάν Βαθμού 2 (ALT ή AST >3 έως 5 x ULN, ή χολερυθρίνη αίματος >1,5 έως 3 x ULN) επιμένει για περισσότερες από 5 έως 7 ημέρες, και θα πρέπει να ξεκινήσει η χορήγηση 1 έως 2 mg/kg ΒΣ/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου. Εάν το συμβάν βελτιωθεί σε Βαθμού ≤1, τα κορτικοστεροειδή πρέπει να μειωθούν σταδιακά σε διάστημα ≥1 μήνα.

Η θεραπεία με ατεζολιζουμάμπη ενδέχεται να συνεχιστεί εάν το συμβάν βελτιωθεί σε Βαθμό ≤1 εντός 12 εβδομάδων, και τα κορτικοστεροειδή έχουν μειωθεί σε ≤10 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμο ανά ημέρα. Η θεραπεία με ατεζολιζουμάμπη πρέπει να διακοπεί οριστικά για τα συμβάντα Βαθμού 3 ή Βαθμού 4 (ALT ή AST > 5,0 x ULN ή χολερυθρίνη αίματος > 3 x ULN).

Για ασθενείς με ΗΚΚ, η θεραπεία με ατεζολιζουμάμπη θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά εάν η ALT ή η AST αυξηθεί σε > 3 x έως ≤ 10 x ULN από τα φυσιολογικά όρια κατά την αρχική μέτρηση, ή > 5 x έως ≤ 10 x ULN από > 1 x έως ≤ 3 x ULN κατά την αρχική μέτρηση ή > 8 x έως ≤ 10 x ULN από > 3 x ULN έως ≤ 5 x ULN κατά την αρχική μέτρηση και παραμένει για περισσότερο από 5 έως 7 ημέρες και θα πρέπει να ξεκινάει χορήγηση 1 έως 2 mg/kg ΒΣ/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμο. Εάν το συμβάν βελτιωθεί σε Βαθμό ≤ 1, τα κορτικοστεροειδή θα πρέπει να μειωθούν σταδιακά σε διάστημα ≥ 1 μήνα.

Η θεραπεία με ατεζολιζουμάμπη μπορεί να συνεχιστεί εάν το συμβάν βελτιωθεί σε Βαθμό ≤ 1 εντός 12 εβδομάδων και τα κορτικοστεροειδή έχουν μειωθεί σε ≤ 10 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμο ανά ημέρα. Η θεραπεία με ατεζολιζουμάμπη πρέπει να διακοπεί οριστικά εάν η ALT ή η AST αυξηθεί σε > 10 x ULN ή η ολική χολερυθρίνη αυξηθεί > 3 x ULN.

Ανοσο-επαγόμενη κολίτιδα

Περιστατικά διάρροιας ή κολίτιδας έχουν παρατηρηθεί σε κλινικές μελέτες με την ατεζολιζουμάμπη (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα κολίτιδας.

Η θεραπεία με ατεζολιζουμάμπη θα πρέπει να διακοπεί προσωρινά για τη διάρροια Βαθμού 2 ή Βαθμού 3 (αύξηση ≥ 4 κενώσεων/ημέρα σε σχέση με την αρχική εκτίμηση) ή κολίτιδα (συμπτωματική). Για τη διάρροια Βαθμού 2 ή την κολίτιδα, εάν τα συμπτώματα επιμένουν > 5 ημέρες ή επανεμφανιστούν, θα πρέπει να ξεκινήσει θεραπεία με 1 έως 2 mg/kg ΒΣ/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου. Για τη διάρροια Βαθμού 3 ή την κολίτιδα, θα πρέπει να ξεκινήσει θεραπεία με ενδοφλέβια κορτικοστεροειδή (1 έως 2 mg/kg ΒΣ/ημέρα μεθυλπρεδνιζολόνης ή ισοδύναμου). Μόλις τα συμπτώματα βελτιωθούν, θα πρέπει να ξεκινήσει θεραπεία με 1 έως 2 mg/kg ΒΣ/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου. Εάν τα συμπτώματα βελτιωθούν σε Βαθμό ≤1, τα κορτικοστεροειδή θα πρέπει να μειωθούν σταδιακά σε διάστημα ≥ 1 μήνα. Η θεραπεία με ατεζολιζουμάμπη ενδέχεται να συνεχιστεί εάν το συμβάν βελτιωθεί σε Βαθμό ≤1 εντός 12 εβδομάδων, και τα κορτικοστεροειδή έχουν μειωθεί σε ≤10 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμο ανά ημέρα. Η θεραπεία με ατεζολιζουμάμπη πρέπει να διακοπεί οριστικά για τη διάρροια ή την κολίτιδα Βαθμού 4 (απειλητική για τη ζωή, ενδείκνυται επείγουσα παρέμβαση). Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η πιθανή επιπλοκή της διάτρησης του γαστρεντερικού σωλήνα που σχετίζεται με την κολίτιδα.

Ανοσομεσολαβούμενες ενδοκρινοπάθειες

Υποθυρεοειδισμός, υπερθυρεοειδισμός, επινεφριδιακή ανεπάρκεια, υποφυσίτιδα και σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1, συμπεριλαμβανομένης της διαβητικής κετοξέωσης, έχουν παρατηρηθεί σε κλινικές μελέτες με την ατεζολιζουμάμπη (βλ. παράγραφο 4.8).

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για κλινικά σημεία και συμπτώματα ενδοκρινοπάθειας. Η θυρεοειδική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται πριν από και περιοδικά κατά τη διάρκεια της

θεραπείας με ατεζολιζουμάμπη. Θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο κατάλληλης αντιμετώπισης των ασθενών με μη φυσιολογικές εξετάσεις θυρεοειδικής λειτουργίας στην αρχική εκτίμηση.

Οι ασυμπτωματικοί ασθενείς με μη φυσιολογικές εξετάσεις θυρεοειδικής λειτουργίας μπορούν να λάβουν ατεζολιζουμάμπη. Επί συμπτωματικού υποθυρεοειδισμού, θα πρέπει να διακοπεί προσωρινά η χορήγηση ατεζολιζουμάμπης και θα πρέπει να ξεκινήσει η χορήγηση θεραπείας υποκατάστασης θυρεοειδικής ορμόνης, όπως απαιτείται. Ο μεμονωμένος υποθυρεοειδισμός μπορεί να αντιμετωπιστεί με θεραπεία υποκατάστασης και χωρίς κορτικοστεροειδή. Επί συμπτωματικού υπερθυρεοειδισμού, θα πρέπει να διακοπεί προσωρινά η χορήγηση ατεζολιζουμάμπης και θα πρέπει να ξεκινήσει η χορήγηση αντιθυρεοειδικού φαρμακευτικού προϊόντος, όπως απαιτείται. Η θεραπεία με ατεζολιζουμάμπη μπορεί να συνεχιστεί όταν τα συμπτώματα ελέγχονται και η λειτουργία του θυρεοειδούς βελτιώνεται.

Για τη συμπτωματική επινεφριδιακή ανεπάρκεια, η ατεζολιζουμάμπη θα πρέπει να διακοπεί προσωρινά και θα πρέπει να ξεκινήσει η χορήγηση θεραπείας με ενδοφλέβια κορτικοστεροειδή (1 έως 2 mg/kg ΒΣ/ημέρα μεθυλπρεδνιζολόνης ή ισοδύναμου). Μόλις τα συμπτώματα βελτιωθούν, θα πρέπει να ακολουθήσει θεραπεία με 1 έως 2 mg/kg ΒΣ/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου. Εάν τα συμπτώματα βελτιωθούν σε Βαθμού ≤ 1 , τα κορτικοστεροειδή θα πρέπει να μειωθούν σταδιακά σε διάστημα ≥ 1 μήνα. Η θεραπεία ενδέχεται να συνεχιστεί εάν το συμβάν βελτιωθεί σε Βαθμού ≤ 1 εντός 12 εβδομάδων και τα κορτικοστεροειδή έχουν μειωθεί σε ≤ 10 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμο ανά ημέρα και ο ασθενής είναι σταθερός με τη θεραπεία υποκατάστασης (εάν απαιτείται).

Για υποφυσίτιδα Βαθμού 2 ή Βαθμού 3, η ατεζολιζουμάμπη θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά και να ξεκινήσει η χορήγηση θεραπείας με ενδοφλέβια κορτικοστεροειδή (1 έως 2 mg/kg ΒΣ/ημέρα μεθυλπρεδνιζολόνης ή ισοδύναμου), και θα πρέπει να ξεκινήσει η χορήγηση ορμονικής υποκατάστασης όπως απαιτείται. Μόλις τα συμπτώματα βελτιωθούν, πρέπει να ακολουθήσει θεραπεία με 1 έως 2 mg/kg ΒΣ/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου. Εάν τα συμπτώματα βελτιωθούν σε Βαθμού ≤ 1 , τα κορτικοστεροειδή θα πρέπει να μειωθούν σταδιακά σε διάστημα ≥ 1 μήνα. Η θεραπεία ενδέχεται να συνεχιστεί εάν το συμβάν βελτιωθεί σε Βαθμού ≤ 1 εντός 12 εβδομάδων, τα κορτικοστεροειδή έχουν μειωθεί σε ≤ 10 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ανά ημέρα και ο ασθενής είναι σταθερός με τη θεραπεία υποκατάστασης (εάν απαιτείται). Η θεραπεία με ατεζολιζουμάμπη θα πρέπει να διακοπεί οριστικά για την υποφυσίτιδα Βαθμού 4.

Θα πρέπει να ξεκινά θεραπεία με ινσουλίνη για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1. Για την υπεργλυκαιμία Βαθμού ≥ 3 (γλυκόζη νηστείας > 250 mg/dL ή 13,9 mmol/L), η χορήγηση της ατεζολιζουμάμπης θα πρέπει να διακοπεί. Η θεραπεία με ατεζολιζουμάμπη μπορεί να συνεχίσει εάν επιτευχθεί μεταβολικός έλεγχος με τη θεραπεία υποκατάστασης με ινσουλίνη.

Ανοσομεσολαβούμενη μηνιγγοεγκεφαλίτιδα

Μηνιγγοεγκεφαλίτιδα έχει παρατηρηθεί σε κλινικές μελέτες με την ατεζολιζουμάμπη (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για κλινικές ενδείξεις και συμπτώματα μηνιγγίτιδας ή εγκεφαλίτιδας.

Η θεραπεία με ατεζολιζουμάμπη πρέπει να διακοπεί οριστικά για την οποιοδήποτε βαθμού μηνιγγίτιδα ή εγκεφαλίτιδα. Θα πρέπει να ξεκινήσει θεραπεία με ενδοφλέβια κορτικοστεροειδή (1 έως 2 mg/kg ΒΣ/ημέρα μεθυλπρεδνιζολόνης ή ισοδύναμου ανά ημέρα). Μόλις τα συμπτώματα βελτιωθούν, θα πρέπει να ακολουθήσει θεραπεία με 1 έως 2 mg/kg ΒΣ/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου.

Ανοσομεσολαβούμενες νευροπάθειες

Μυασθενικό σύνδρομο/μυασθένεια gravis ή σύνδρομο Guillain-Barré, το οποίο ενδέχεται να είναι απειλητικό για τη ζωή, και πάρεση προσώπου παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που λαμβάνουν ατεζολιζουμάμπη. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για συμπτώματα κινητικής και αισθητηριακής νευροπάθειας.

Έχει παρατηρηθεί μυελίτιδα σε κλινικές δοκιμές με ατεζολιζουμάμπη (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία και συμπτώματα που υποδηλώνουν μυελίτιδα.

Η θεραπεία με ατεζολιζουμάμπη πρέπει να διακοπεί οριστικά για οποιονδήποτε βαθμό μυσθενικού συνδρόμου/μυσθενίας gravis ή συνδρόμου Guillain-Barré. Θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο έναρξης συστηματικών κορτικοστεροειδών (σε δόση 1 έως 2 mg/kg ΒΣ/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου).

Η θεραπεία με ατεζολιζουμάμπη θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά για πάρεση προσώπου Βαθμού 1 ή 2 και θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο θεραπείας με συστηματικά κορτικοστεροειδή (1 έως 2 mg/kg σωματικού βάρους/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου). Η θεραπεία μπορεί να συνεχιστεί μόνο εάν το σπυρί υποχωρήσει πλήρως. Η θεραπεία με ατεζολιζουμάμπη θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά για πάρεση προσώπου Βαθμού 3 ή Βαθμού 4 ή οποιαδήποτε άλλη νευροπάθεια που δεν υποχωρεί πλήρως κατά την προσωρινή διακοπή της ατεζολιζουμάμπης.

Η θεραπεία με ατεζολιζουμάμπη πρέπει να διακόπτεται οριστικά για μυελίτιδα Βαθμού 2, 3 ή 4.

Ανοσο-επαγόμενη παγκρεατίτιδα

Στις κλινικές μελέτες με την ατεζολιζουμάμπη έχει παρατηρηθεί παγκρεατίτιδα, συμπεριλαμβανομένων των αυξήσεων των επιπέδων αμυλάσης και λιπάσης ορού (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία και συμπτώματα που υποδηλώνουν οξεία παγκρεατίτιδα.

Η θεραπεία με ατεζολιζουμάμπη θα πρέπει να διακοπεί επί αυξημένων επιπέδων αμυλάσης ή λιπάσης ορού Βαθμού ≥ 3 ($> 2 \times \text{ULN}$), ή παγκρεατίτιδα Βαθμού 2 ή 3, και θα πρέπει να ξεκινήσει θεραπεία με ενδοφλέβια κορτικοστεροειδή (1-2 mg/kg ΒΣ/ημέρα μεθυλπρεδνιζολόνης ή ισοδύναμου ανά ημέρα). Μόλις τα συμπτώματα βελτιωθούν, θα πρέπει να ακολουθήσει θεραπεία με 1 έως 2 mg/kg ΒΣ/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου. Η θεραπεία με ατεζολιζουμάμπη ενδέχεται να συνεχιστεί εάν τα επίπεδα αμυλάσης και λιπάσης ορού βελτιωθούν σε Βαθμό ≤ 1 εντός 12 εβδομάδων ή τα συμπτώματα της παγκρεατίτιδας έχουν υποχωρήσει, και τα κορτικοστεροειδή έχουν μειωθεί σε $\leq 10 \text{ mg}$ πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου. Η θεραπεία με ατεζολιζουμάμπη θα πρέπει να διακοπεί οριστικά για τον Βαθμό 4 ή για την υποτροπιάζουσα παγκρεατίτιδα οποιουδήποτε βαθμού.

Ανοσο-επαγόμενη μυοκαρδίτιδα

Περιπτώσεις μυοκαρδίτιδας, συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων περιπτώσεων, έχουν παρατηρηθεί με την ατεζολιζουμάμπη (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα μυοκαρδίτιδας. Η μυοκαρδίτιδα μπορεί επίσης να είναι μια κλινική εκδήλωση μυοσίτιδας και θα πρέπει να αντιμετωπίζεται ανάλογα.

Οι ασθενείς με καρδιακά ή καρδιοαναπνευστικά συμπτώματα θα πρέπει να αξιολογούνται για πιθανή μυοκαρδίτιδα, ώστε να διασφαλιστεί η έναρξη των κατάλληλων μέτρων σε πρώιμο στάδιο. Επί υποψίας μυοκαρδίτιδας, η θεραπεία με ατεζολιζουμάμπη θα πρέπει να διακοπεί προσωρινά, θα πρέπει να ξεκινήσει άμεση χορήγηση συστηματικών κορτικοστεροειδών σε δόση 1 έως 2 mg/kg ΒΣ/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου και άμεση καρδιολογική διαβούλευση με διαγνωστική εξέταση σύμφωνα με τις τρέχουσες κλινικές οδηγίες, θα πρέπει να ξεκινήσει. Μόλις τεθεί η διάγνωση μυοκαρδίτιδας, η θεραπεία με ατεζολιζουμάμπη πρέπει να διακόπτεται οριστικά για μυοκαρδίτιδα Βαθμού ≥ 2 (βλ. παράγραφο 4.2).

Ανοσομεσολαβούμενη νεφρίτιδα

Η νεφρίτιδα έχει παρατηρηθεί σε κλινικές δοκιμές με την ατεζολιζουμάμπη (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για αλλαγές στη νεφρική λειτουργία.

Η θεραπεία με ατεζολιζουμάμπη θα πρέπει να διακοπεί προσωρινά για τη νεφρίτιδα Βαθμού 2 και πρέπει να ξεκινήσει η θεραπεία με συστηματικά κορτικοστεροειδή σε δόση 1 έως 2 mg/kg ΒΣ/ ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου. Η θεραπεία με ατεζολιζουμάμπη μπορεί να συνεχιστεί εάν το συμβάν βελτιωθεί σε \leq Βαθμού 1 εντός 12 εβδομάδων και τα κορτικοστεροειδή έχουν μειωθεί σε \leq 10 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ημερησίως. Η θεραπεία με ατεζολιζουμάμπη πρέπει να διακόπτεται οριστικά για νεφρίτιδα Βαθμού 3 ή 4.

Ανοσο-επαγόμενη μυοσίτιδα

Περιπτώσεις μυοσίτιδας, συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων περιπτώσεων, έχουν παρατηρηθεί με την ατεζολιζουμάμπη (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα μυοσίτιδας. Οι ασθενείς με πιθανολογούμενη μυοσίτιδα θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία μυοκαρδίτιδας.

Εάν ένας ασθενής αναπτύξει σημεία και συμπτώματα μυοσίτιδας, θα πρέπει να εφαρμόζεται στενή παρακολούθηση και ο ασθενής να παραπέμπεται σε ειδικό για αξιολόγηση και θεραπεία χωρίς καθυστέρηση. Η θεραπεία με ατεζολιζουμάμπη θα πρέπει να διακοπεί προσωρινά σε μυοσίτιδα βαθμού 2 ή 3 και θα πρέπει να ξεκινήσει θεραπεία με κορτικοστεροειδή (1 έως 2 mg / kg ΒΣ/ ημέρα πρεδνιζόνη ή ισοδύναμο). Εάν τα συμπτώματα βελτιωθούν σε \leq βαθμού 1, μειώστε σταδιακά τα κορτικοστεροειδή όπως ενδείκνυται κλινικά. Η θεραπεία με την ατεζολιζουμάμπη μπορεί να συνεχιστεί εάν το συμβάν βελτιωθεί σε \leq βαθμού 1 εντός 12 εβδομάδων και τα κορτικοστεροειδή έχουν μειωθεί σε \leq 10 mg πρεδνιζόνης από το στόμα ή ισοδύναμο ανά ημέρα. Η θεραπεία με την ατεζολιζουμάμπη θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά για βαθμού 4 ή βαθμού 3 υποτροπιάζουσα μυοσίτιδα ή όταν δεν είναι δυνατόν να μειωθεί η δόση κορτικοστεροειδών στο ισοδύναμο των \leq 10 mg πρεδνιζόνης ανά ημέρα εντός 12 εβδομάδων μετά την εμφάνιση.

Σοβαρές ανοσομεσολαβούμενες δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες

Έχουν αναφερθεί σοβαρές ανοσομεσολαβούμενες δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες (SCARs), συμπεριλαμβανομένων περιπτώσεων συνδρόμου Stevens-Johnson (SJS) και τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης (TEN), σε ασθενείς που λαμβάνουν ατεζολιζουμάμπη. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για πιθανολογούμενες σοβαρές δερματικές αντιδράσεις και άλλες αιτίες θα πρέπει να αποκλείονται. Για πιθανολογούμενες SCARs, οι ασθενείς θα πρέπει να παραπέμπονται σε έναν ειδικό για περαιτέρω διάγνωση και αντιμετώπιση.

Με βάση τη σοβαρότητα της ανεπιθύμητης ενέργειας, η ατεζολιζουμάμπη θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά για δερματικές αντιδράσεις Βαθμού 3 και θα πρέπει να ξεκινάει θεραπεία με συστηματικά κορτικοστεροειδή σε μια δόση 1 έως 2 mg/kg ΒΣ/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου. Η θεραπεία με ατεζολιζουμάμπη μπορεί να συνεχιστεί εάν το συμβάν βελτιωθεί σε \leq Βαθμού 1 εντός 12 εβδομάδων και τα κορτικοστεροειδή έχουν μειωθεί σε \leq 10 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ανά ημέρα. Η θεραπεία με ατεζολιζουμάμπη θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά για δερματικές αντιδράσεις Βαθμού 4 και θα πρέπει να χορηγούνται κορτικοστεροειδή.

Η ατεζολιζουμάμπη θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά σε ασθενείς με πιθανολογούμενο SJS ή TEN. Για επιβεβαιωμένο SJS ή TEN, η ατεζολιζουμάμπη θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά.

Θα πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή όταν εξετάζεται η χρήση της ατεζολιζουμάμπης σε έναν ασθενή που στο παρελθόν είχε βιώσει σοβαρή ή απειλητική για τη ζωή δερματική ανεπιθύμητη ενέργεια κατά τη διάρκεια προηγούμενης θεραπείας με άλλους ανοσοδιεγερτικούς αντικαρκινικούς παράγοντες.

Ανοσομεσολαβούμενες περικαρδιακές διαταραχές

Περικαρδιακές διαταραχές, συμπεριλαμβανομένης της περικαρδίτιδας, της περικαρδιακής συλλογής και του καρδιακού επιπωματισμού, ορισμένες από τις οποίες οδήγησαν σε θανατηφόρα έκβαση, έχουν παρατηρηθεί με την ατεζολιζουμάμπη (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για κλινικά σημεία και συμπτώματα περικαρδιακών διαταραχών.

Εάν υπάρχει υποψία περικαρδίτιδας Βαθμού 1, η θεραπεία με ατεζολιζουμάμπη θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά και θα πρέπει να ξεκινά άμεση καρδιολογική αξιολόγηση με διαγνωστικές εξετάσεις σύμφωνα με τις τρέχουσες κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες. Εάν υπάρχει υποψία περικαρδιακών διαταραχών Βαθμού ≥ 2 , η θεραπεία με ατεζολιζουμάμπη θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά, να αρχίζει έγκαιρη θεραπεία με συστηματικά κορτικοστεροειδή σε δόση 1 έως 2 mg/kg σωματικού βάρους/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου και να ξεκινάει άμεση καρδιολογική αξιολόγηση με διαγνωστικές εξετάσεις σύμφωνα με τις τρέχουσες κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες. Μόλις επιβεβαιωθεί η διάγνωση ενός συμβάντος περικαρδιακής διαταραχής, η θεραπεία με ατεζολιζουμάμπη πρέπει να διακόπτεται οριστικά για περικαρδιακές διαταραχές Βαθμού ≥ 2 (βλ. παράγραφο 4.2).

Αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστοκύττωση

Αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστοκύττωση (HLH), συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων περιστατικών, έχει αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν ατεζολιζουμάμπη (βλ. παράγραφο 4.8). Η HLH θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν η παρουσίαση του συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών είναι άτυπη ή παρατεταμένη. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για κλινικά σημεία και συμπτώματα HLH. Για υποψία HLH, η ατεζολιζουμάμπη πρέπει να διακόπτεται οριστικά και οι ασθενείς θα πρέπει να παραπέμπονται σε ειδικό για περαιτέρω διάγνωση και αντιμετώπιση.

Άλλες ανοσομεσολαβούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες

Δεδομένου του μηχανισμού δράσης της ατεζολιζουμάμπης, ενδέχεται να εμφανιστούν άλλες πιθανές ανοσομεσολαβούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένης της μη λοιμώδους κυστίτιδας.

Αξιολογήστε όλες τις πιθανολογούμενες ανοσομεσολαβούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες για να αποκλείσετε άλλες αιτίες. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα ανοσομεσολαβούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών και, με βάση τη σοβαρότητα της αντίδρασης, να αντιμετωπίζονται με τροποποιήσεις της θεραπείας και κορτικοστεροειδή όπως ενδείκνυται κλινικά (βλ. παράγραφο 4.2 και παράγραφο 4.8).

Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις

Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση έχουν παρατηρηθεί με την ατεζολιζουμάμπη (βλ. παράγραφο 4.8).

Ο ρυθμός της ένεσης θα πρέπει να μειωθεί ή να διακοπεί προσωρινά στους ασθενείς με Βαθμού 1 ή 2 σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις. Η ατεζολιζουμάμπη θα πρέπει να διακοπεί οριστικά στους ασθενείς με σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις Βαθμού 3 ή 4. Οι ασθενείς με Βαθμού 1 ή 2 σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις μπορούν να συνεχίσουν να λαμβάνουν ατεζολιζουμάμπη με στενή παρακολούθηση. Μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο προφυλακτικής φαρμακευτικής αγωγής με αντιπυρετικά και αντιισταμινικά.

Προφυλάξεις για συγκεκριμένες ασθένειες

Χρήση της ατεζολιζουμάμπης σε συνδυασμό με μετβασιζουμάμπη, πακλιταξέλη και καρβοπλατίνη σε ασθενείς με μεταστατικό ΜΜΚΠ από μη πλακώδες επιθήλιο

Οι ιατροί πρέπει να εξετάζουν με προσοχή τους κινδύνους που μπορεί να προκύψουν συνδυαστικά με το σχήμα τεσσάρων φαρμάκων ατεζολιζουμάμπη, μετβασιζουμάμπη, πακλιταξέλη και καρβοπλατίνη πριν την έναρξη της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.8).

Χρήση της ατεζολιζουμάμπης σε συνδυασμό με nab-paclitaxel σε μεταστατικό TNBC

Η ουδετεροπενία και οι περιφερικές νευροπάθειες που εμφανίζονται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ατεζολιζουμάμπη και nab-paclitaxel μπορεί να είναι αναστρέψιμες με διακοπές της nab-paclitaxel. Οι γιατροί θα πρέπει να συμβουλεύονται την περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος (ΠΧΠ) της nab-paclitaxel για συγκεκριμένες προφυλάξεις και αντενδείξεις αυτού του φαρμάκου.

Χρήση της ατεζολιζουμάμπης στο UC για ασθενείς που δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία και θεωρούνται ακατάλληλοι για σισπλατίνη

Η αρχική εκτίμηση και τα προγνωστικά χαρακτηριστικά της νόσου του πληθυσμού μελέτης της κοόρτης 1 της IMvigor210 ήταν συνολικά συγκρίσιμα με αυτά των ασθενών της κλινικής που θεωρούνταν ακατάλληλοι για σισπλατίνη αλλά κατάλληλοι για συνδυασμό χημειοθεραπείας με βάση την καρβοπλατίνη. Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα σχετικά με την υποομάδα ασθενών που θα ήταν ακατάλληλοι για οποιαδήποτε χημειοθεραπεία. Κατά συνέπεια, η ατεζολιζουμάμπη θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς, μετά από προσεκτική αξιολόγηση της πιθανής σχέσης οφέλους-κινδύνου σε ατομική βάση.

Χρήση της ατεζολιζουμάμπης σε συνδυασμό με μεβεσιζουμάμπη, πακλιταξέλη και καρβοπλατίνη

Ασθενείς με MMKP οι οποίοι είχαν σαφή διήθηση από τον όγκο στα μεγάλα θωρακικά αγγεία ή εμφανή δημιουργία σπηλαίων στις πνευμονικές βλάβες, όπως αυτά φαίνονται στον απεικονιστικό έλεγχο, εξαιρέθηκαν από τη βασική κλινική δοκιμή IMpower150 αφότου παρατηρήθηκαν μερικές περιπτώσεις θανατηφόρας πνευμονικής αιμορραγίας, η οποία και αποτελεί γνωστό παράγοντα κινδύνου στη θεραπεία με bevacizumab. Απουσία δεδομένων, η ατεζολιζουμάμπη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτούς τους πληθυσμούς, μετά από προσεκτική αξιολόγηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου για τον ασθενή.

Χρήση της ατεζολιζουμάμπης σε συνδυασμό με μεβεσιζουμάμπη, πακλιταξέλη και καρβοπλατίνη σε EGFR + ασθενείς με MMKP που έχουν κάνει πρόοδο νόσου υπό ερλοτινίμη + μεβεσιζουμάμπη

Στη μελέτη IMpower150, δεν υπάρχουν δεδομένα για την αποτελεσματικότητα της ατεζολιζουμάμπης σε συνδυασμό με μεβεσιζουμάμπη, πακλιταξέλη και καρβοπλατίνη σε EGFR + ασθενείς που έχουν κάνει πρόοδο νόσου σε ερλοτινίμη + μεβεσιζουμάμπη.

Χρήση της ατεζολιζουμάμπης σε συνδυασμό με μεβεσιζουμάμπη σε HKK

Τα δεδομένα σε ασθενείς με HKK με ηπατική νόσο Child-Pugh B που έλαβαν θεραπεία με ατεζολιζουμάμπη σε συνδυασμό με μεβεσιζουμάμπη είναι πολύ περιορισμένα και προς το παρόν δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σε ασθενείς με HKK με ηπατική νόσο Child-Pugh C.

Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με μεβεσιζουμάμπη έχουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας και περιστατικά σοβαρής γαστρεντερικής αιμορραγίας, συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων συμβάντων, αναφέρθηκαν σε ασθενείς με HKK οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με ατεζολιζουμάμπη σε συνδυασμό με μεβεσιζουμάμπη. Σε ασθενείς με HKK, ο έλεγχος και η επακόλουθη θεραπεία των οισοφαγικών κισσών θα πρέπει να πραγματοποιούνται σύμφωνα με την κλινική πρακτική πριν από την έναρξη της θεραπείας με το συνδυασμό ατεζολιζουμάμπης και μεβεσιζουμάμπης. Η μεβεσιζουμάμπη θα πρέπει να διακόπτεται μόνιμα σε ασθενείς που παρουσιάζουν αιμορραγία Βαθμού 3 ή 4 με τη θεραπεία συνδυασμού. Παρακαλούμε ανατρέξτε στην Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για τη μεβεσιζουμάμπη.

Σακχαρώδης διαβήτης μπορεί να εμφανιστεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ατεζολιζουμάμπη σε συνδυασμό με μεβεσιζουμάμπη. Οι γιατροί θα πρέπει να παρακολουθούν τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα πριν και περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ατεζολιζουμάμπη σε συνδυασμό με μεβεσιζουμάμπη, όπως ενδείκνυται κλινικά.

Χρήση της ατεζολιζουμάμπης ως μονοθεραπεία για θεραπεία πρώτης γραμμής σε μεταστατικό MMKP

Οι ιατροί θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη την καθυστερημένη έναρξη δράσης της ατεζολιζουμάμπης πριν ξεκινήσουν θεραπεία πρώτης γραμμής ως μονοθεραπεία σε ασθενείς με MMKP. Ένας υψηλότερος αριθμός θανάτων, εντός 2,5 μηνών μετά την τυχαιοποίηση, ακολουθούμενος από μακροχρόνιο όφελος επιβίωσης, παρατηρήθηκε με ατεζολιζουμάμπη σε σύγκριση με χημειοθεραπεία.

Δεν μπόρεσε να εντοπιστεί συγκεκριμένος παράγοντας που σχετίζεται με πρόωρους θανάτους (βλ. παράγραφο 5.1).

Ασθενείς που αποκλείστηκαν από τις κλινικές δοκιμές

Οι ασθενείς με τις παρακάτω παθήσεις αποκλείστηκαν από κλινικές δοκιμές: ιστορικό αυτοάνοσης νόσου, ιστορικό πνευμονίτιδας, ενεργή εγκεφαλική μετάσταση, κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG ≥ 2 (εκτός από ασθενείς με προχωρημένο ΜΜΚΠ οι οποίοι δεν είναι κατάλληλοι για θεραπεία με βάση την πλατίνη), HIV, λοίμωξη από ηπατίτιδα Β ή ηπατίτιδα C (για ασθενείς χωρίς ηπατοκυτταρικό καρκίνο), σημαντική καρδιαγγειακή νόσο και ασθενείς με ανεπαρκή αιματολογική λειτουργία και λειτουργία των τελικών οργάνων. Οι ασθενείς που έλαβαν εμβόλιο με ζώντες εξασθενημένους μικροοργανισμούς εντός 28 ημερών πριν από την ένταξη· συστηματικούς ανοσοδιεγερτικούς παράγοντες εντός 4 εβδομάδων ή συστηματικά ανοσοκατασταλτικά φαρμακευτικά προϊόντα εντός 2 εβδομάδων πριν από την ένταξη στη μελέτη· θεραπευτικά από του στόματος ή ενδοφλέβια αντιβιοτικά εντός 2 εβδομάδων πριν από την έναρξη της θεραπείας της μελέτης, αποκλείστηκαν από τις κλινικές δοκιμές.

Κάρτα ασθενούς

Ο συνταγογράφος ιατρός πρέπει να συζητήσει τους κινδύνους της θεραπείας με Tecentriq με τον ασθενή. Ο ασθενής θα πάρει την κάρτα ασθενούς και θα του δοθούν οδηγίες να την έχει συνέχεια μαζί του.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί επίσημες μελέτες φαρμακοκινητικής αλληλεπίδρασης με την ατεζολιζουμάμπη. Από τη στιγμή που η ατεζολιζουμάμπη καθαίρεται από την κυκλοφορία μέσω του καταβολισμού, δεν αναμένονται μεταβολικές φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις.

Η χρήση συστηματικών κορτικοστεροειδών ή ανοσοκατασταλτικών πριν από την έναρξη της ατεζολιζουμάμπης θα πρέπει να αποφεύγεται εξαιτίας της πιθανής παρεμβολής με τη φαρμακοδυναμική δραστηριότητα και αποτελεσματικότητα της ατεζολιζουμάμπης. Ωστόσο, για τη θεραπεία των ανοσομεσολαβούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μπορούν να χρησιμοποιηθούν συστηματικά κορτικοστεροειδή ή άλλα ανοσοκατασταλτικά μετά από την έναρξη της θεραπείας με ατεζολιζουμάμπη (βλ. παράγραφο 4.4).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες με αναπαραγωγική δυνατότητα

Οι γυναίκες με αναπαραγωγική δυνατότητα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια και για 5 μήνες μετά από τη θεραπεία με ατεζολιζουμάμπη.

Κύηση

Δεν διατίθενται κλινικά δεδομένα από τη χρήση της ατεζολιζουμάμπης στις έγκυες γυναίκες. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί αναπτυξιακές και αναπαραγωγικές μελέτες με την ατεζολιζουμάμπη. Οι μελέτες σε ζώα έχουν δείξει ότι η αναστολή του μονοπατιού PD-L1/PD-1 σε μοντέλα κύησης μυός μπορεί να οδηγήσει σε ανοσομεσολαβούμενη απόρριψη του αναπτυσσόμενου εμβρύου που οδηγεί σε εμβρυϊκό θάνατο (βλ. παράγραφο 5.3). Τα αποτελέσματα αυτά υποδεικνύουν πιθανό κίνδυνο, βάσει του μηχανισμού δράσης του, ότι δηλ. η χορήγηση ατεζολιζουμάμπης κατά τη διάρκεια της κύησης θα μπορούσε να προκαλέσει εμβρυϊκή βλάβη, συμπεριλαμβανομένου του αυξημένου ποσοστού αποβολής ή μη βιώσιμης κύησης.

Οι ανθρώπινες ανοσοσφαιρίνες G1 (IgG1) είναι γνωστό ότι διαπερνούν τον πλακουντιακό φραγμό και η ατεζολιζουμάμπη είναι ένα IgG1. Επομένως, η ατεζολιζουμάμπη μπορεί να περάσει από τη μητέρα στο αναπτυσσόμενο έμβryo.

Η ατεζολιζουμάμπη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης εκτός εάν η κλινική κατάσταση της γυναίκας χρήζει θεραπείας με ατεζολιζουμάμπη.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό αν η ατεζολιζουμάμπη εκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Η ατεζολιζουμάμπη είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα και αναμένεται να υπάρχει στο πρωτόγαλα και σε χαμηλές συγκεντρώσεις στη συνέχεια. Δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος για το νεογνό/βρέφος. Πρέπει να ληφθεί απόφαση σχετικά με τη διακοπή του θηλασμού ή τη διακοπή της θεραπείας με Tecentriq, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα.

Γονιμότητα

Δεν διατίθενται κλινικά δεδομένα για τις πιθανές επιδράσεις της ατεζολιζουμάμπης στη γονιμότητα. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες τοξικότητας κατά την αναπαραγωγή και την ανάπτυξη με την ατεζολιζουμάμπη. Ωστόσο, βάσει μελέτης τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης 26 εβδομάδων, η ατεζολιζουμάμπη είχε επίδραση στον έμμηνο κύκλο σε εκτιμώμενη AUC περίπου 6 φορές την AUC σε ασθενείς που λαμβάνουν τη συνιστώμενη δόση και η επίδραση ήταν αναστρέψιμη (βλ. παράγραφο 5.3). Δεν υπάρχουν επιδράσεις στα αναπαραγωγικά όργανα των αρρένων.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Tecentriq έχει ήσσονος σημασίας επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χρήσης μηχανημάτων. Οι ασθενείς που εμφανίζουν κόπωση θα πρέπει να συμβουλευούνται να μην οδηγούν και χρησιμοποιούν μηχανήματα μέχρι την υποχώρηση των συμπτωμάτων (βλ. παράγραφο 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Η ασφάλεια της ατεζολιζουμάμπης ως μονοθεραπεία βασίζεται στα συγκεντρωτικά δεδομένα από 5.039 ασθενείς με διάφορους τύπους όγκων στους οποίους χορηγήθηκε ατεζολιζουμάμπη ενδοφλεβίως και 247 ασθενείς με ΜΜΚΠ στους οποίους χορηγήθηκε ατεζολιζουμάμπη υποδορίως. Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες (> 10%) ήταν η κόπωση (29,3%), η μειωμένη όρεξη (20,1%), το εξάνθημα (19,7%), η ναυτία (18,8%), ο βήχας (18,2%), η διάρροια (18,1%), η πυρεξία (17,9%), η δύσπνοια (16,6%), η αρθραλγία (16,2%), ο κνησμός (13,3%), η εξασθένιση (13%), η οσφυαλγία (12,2%), ο έμετος (11,7%), η λοίμωξη του ουροποιητικού (11%) και η κεφαλαλγία (10,2%).

Η ασφάλεια της ενδοφλέβιας ατεζολιζουμάμπης που χορηγήθηκε σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, έχει αξιολογηθεί σε 4.535 ασθενείς με πολλαπλούς τύπους καρκίνου. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ($\geq 20\%$) ήταν η αναιμία (36,8%), η ουδετεροπενία (36,6%), η ναυτία (35,5%), η κόπωση (33,1%), η αλωπεκία (28,1%), το εξάνθημα (27,8%), η διάρροια (27,6%), η θρομβοπενία (27,1%), η δυσκοιλιότητα (25,8%), η μειωμένη όρεξη (24,7%) και η περιφερική νευροπάθεια (24,4%).

Το προφίλ ασφάλειας του ενέσιμου διαλύματος Tecentriq ήταν συνολικά παρόμοιο με το γνωστό προφίλ ασφάλειας του ενδοφλέβιου σκευάσματος, με μια επιπλέον ανεπιθύμητη ενέργεια της αντίδρασης στη θέση ένεσης (4,5% στο σκέλος του υποδόριου Tecentriq έναντι 0% στο σκέλος της ενδοφλέβιας ατεζολιζουμάμπης).

Χρήση της ατεζολιζουμάμπης στο πλαίσιο επικουρικής θεραπείας για τον ΜΜΚΠ

Το προφίλ ασφάλειας της ατεζολιζουμάμπης στο πλαίσιο επικουρικής θεραπείας στον πληθυσμό ασθενών με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (ΜΜΚΠ) (IMpower010) ήταν γενικά συνεπές με το συνολικό συγκεντρωτικό προφίλ ασφάλειας της μονοθεραπείας στο πλαίσιο της προχωρημένης

νόσου. Ωστόσο, η συχνότητα εμφάνισης των ανοσομεσολαβούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών της ατεζολιζουμάμπης στην IMpower010 ήταν 51,7% σε σύγκριση με 38,4% στον συγκεντρωτικό πληθυσμό μονοθεραπείας με προχωρημένη νόσο. Δεν εντοπίστηκε καμία νέα ανοσομεσολαβούμενη ανεπιθύμητη ενέργεια στο πλαίσιο της επικουρικής θεραπείας.

Χρήση της ατεζολιζουμάμπης σε συνδυασμό με μεβεσισιζουμάμπη, πακλιταξέλη και καρβοπλατίνη

Στη μελέτη πρώτης γραμμής MMKP (IMpower150) παρατηρήθηκε μια συνολικά υψηλότερη συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών στο σχήμα των τεσσάρων φαρμάκων, της ατεζολιζουμάμπης με μεβεσισιζουμάμπη, πακλιταξέλη και της καρβοπλατίνη σε σύγκριση με την ατεζολιζουμάμπη, την πακλιταξέλη και την καρβοπλατίνη, συμπεριλαμβανομένων των συμβάντων Βαθμών 3 και 4 (63,6% σε σύγκριση με 57,5%), συμβάντων Βαθμού 5 (6,1% σε σύγκριση με 2,5%), ανεπιθύμητων ενεργειών ιδιαίτερου ενδιαφέροντος για την ατεζολιζουμάμπη (52,4% έναντι 48,0%), καθώς και ανεπιθύμητων ενεργειών που οδήγησαν στην απόσυρση οποιασδήποτε θεραπείας μελέτης (33,8% έναντι 13,3%). Σε ασθενείς που λάμβαναν ατεζολιζουμάμπη σε συνδυασμό με μεβεσισιζουμάμπη, πακλιταξέλη και καρβοπλατίνη, αναφέρθηκαν σε υψηλότερη συχνότητα (διαφορά $\geq 5\%$) ναυτία, διάρροια, στοματίτιδα, κόπωση, πυρεξία, βλεννογονίτιδα, μειωμένη όρεξη, μείωση βάρους, υπέρταση και πρωτεϊνουρία. Άλλες κλινικά σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν συχνότερα στο σκέλος της ατεζολιζουμάμπης με μεβεσισιζουμάμπη, πακλιταξέλη και καρβοπλατίνη ήταν η επίσταξη, η αιμόπτυση, το εγκεφαλικό επεισόδιο, συμπεριλαμβανομένων και θανατηφόρων συμβάντων.

Περισσότερες πληροφορίες σχετικά με σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες παρέχονται στην παράγραφο 4.4.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών υπό μορφή Πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες (ARs) αναφέρονται ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα (SOC) του MedDRA και κατηγορίες συχνότητας στον Πίνακα 3 για την ατεζολιζουμάμπη (ενδοφλέβια και υποδόρια) που χορηγείται ως μονοθεραπεία ή ως συνδυασμένη θεραπεία. Ανεπιθύμητες ενέργειες που είναι γνωστές ότι συμβαίνουν με ατεζολιζουμάμπη ή χημειοθεραπείες χορηγούμενες μεμονωμένα, μπορεί να εμφανιστούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα σε συνδυασμό, ακόμη και αν αυτές οι αντιδράσεις δεν αναφέρθηκαν σε κλινικές δοκιμές με συνδυασμένη θεραπεία. Οι ακόλουθες κατηγορίες συχνότητας έχουν χρησιμοποιηθεί: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Σε κάθε κατηγορία συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Πίνακας 3: Περίληψη ανεπιθύμητων ενεργειών σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ατεζολιζουμάμπη

Ατεζολιζουμάμπη σε μονοθεραπεία		Ατεζολιζουμάμπη σε συνδυασμένη θεραπεία
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις		
Πολύ συχνές	λοίμωξη του ουροποιητικού ^a	λοίμωξη του πνεύμονα ^b
Συχνές		σήψη ^{aj}
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος		
Πολύ συχνές		αναιμία, θρομβοπενία ^d , ουδετεροπενία ^e , λευκοπενία ^f
Συχνές	θρομβοπενία ^d	λεμφοπενία ^g
Σπάνιες	αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστιοκύτωση	αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστιοκύτωση
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		
Συχνές	σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση ^h	σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση ^h
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος		
Πολύ συχνές		υποθυρεοειδισμός ⁱ
Συχνές	υποθυρεοειδισμός ⁱ , υπερθυρεοειδισμός ^j	υπερθυρεοειδισμός ^j
Όχι συχνές	σακχαρώδης διαβήτης ^k , επινεφριδιακή ανεπάρκεια ^l , υποφυσίτιδα ^m	υποφυσίτιδα ^m
Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές		
Πολύ συχνές	μειωμένη όρεξη	μειωμένη όρεξη
Συχνές	υποκαλιαιμία ^{ae} , υπονατριαιμία ^{af} , υπεργλυκαιμία	υποκαλιαιμία ^{ae} , υπονατριαιμία ^{af} , υπομαγνησιαιμία ⁿ
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		
Πολύ συχνές	κεφαλαλγία	περιφερική νευροπάθεια ^o , κεφαλαλγία
Συχνές		συγκοπή, ζάλη
Όχι συχνές	Σύνδρομο Guillain-Barré ^p , μηνιγγοεγκεφαλίτιδα ^q	
Σπάνιες	μυασθενικό σύνδρομο ^r , πάρεση προσώπου, μυελίτιδα	πάρεση προσώπου
Διαταραχές του οφθαλμού		
Σπάνιες	ραγοειδίτιδα	

Ατεζολιζουμάμπη σε μονοθεραπεία		Ατεζολιζουμάμπη σε συνδυασμένη θεραπεία
Καρδιακές διαταραχές		
Συχνές	περικαρδιακές διαταραχές ^{ao}	
Όχι συχνές		περικαρδιακές διαταραχές ^{ao}
Σπάνιες	μυοκαρδίτιδα ^s	
Αγγειακές διαταραχές		
Πολύ συχνές		υπέρταση ^{ai}
Συχνές	υπόταση	
Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές του μεσοθωρακίου		
Πολύ συχνές	δύσπνοια, βήχας	δύσπνοια, βήχας, ρινοφαρυγγίτιδα ^{am}
Συχνές	πνευμονίτιδα ^l , υποξία ^{ag} , ρινοφαρυγγίτιδα ^{am}	δυσφωνία
Γαστρεντερικές διαταραχές		
Πολύ συχνές	ναυτία, έμετος, διάρροια ^u	ναυτία, έμετος, διάρροια ^u , δυσκοιλιότητα
Συχνές	κολίτιδα ^v , κοιλιακό άλγος, δυσφαγία, στοματοφαρυγγικό άλγος ^w , ξηρό στόμα	στοματίτιδα, δυσγευσία
Όχι συχνές	παγκρεατίτιδα ^x	
Σπάνιες	κοιλιοκάκη	κοιλιοκάκη
Ηπατοχολικές διαταραχές		
Συχνές	αυξημένη AST, αυξημένη ALT, ηπατίτιδα ^y	αυξημένη AST, αυξημένη ALT
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		
Πολύ συχνές	εξάνθημα ^z , κνησμός	εξάνθημα ^z , κνησμός, αλωπεκία ^{ah}
Συχνές	ξηροδερμία ^{aq}	
Όχι συχνές	σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες ^{ak} , ψωρίαση ^{an}	σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες ^{ak} , ψωρίαση ^{an}
Σπάνιες	πεμφιγοειδές	πεμφιγοειδές
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		
Πολύ συχνές	αρθραλγία, οσφυαλγία	αρθραλγία, μυοσκελετικός πόνος ^{aa} , οσφυαλγία
Συχνές	μυοσκελετικός πόνος ^{aa}	
Όχι συχνές	μυοσίτιδα ^{ab}	
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		
Συχνές	αυξημένη κρεατινίνη αίματος ^c	πρωτεϊνουρία ^{ac} , αυξημένη κρεατινίνη αίματος ^c
Όχι συχνές	νεφρίτιδα ^{ad}	
Μη γνωστής συχνότητας	μη λοιμώδης κυστίτιδα ^{al}	

Ατεζολιζουμάμπη σε μονοθεραπεία		Ατεζολιζουμάμπη σε συνδυασμένη θεραπεία
Γενικές διαταραχές και διαταραχές στη θέση χορήγησης		
Πολύ συχνές	πυρεξία, κόπωση, εξασθένιση	πυρεξία, κόπωση, εξασθένιση, περιφερικό οίδημα
Συχνές	γριπώδης συνδρομή, ρίγη, αντίδραση στη θέση ένεσης ^{ap}	
Παρακλινικές εξετάσεις		
Συχνές		αυξημένη αλκαλική φωσφατάση αίματος
Όχι συχνές	αυξημένη κρεατινοφωσφοκινάση αίματος	

^a Περιλαμβάνει αναφορές λοιμώξεων του ουροποιητικού, κυστίτιδας, πυελονεφρίτιδας, λοίμωξης ουροφόρων οδών από *escherichia*, βακτηριακής λοίμωξης ουροφόρων οδών, λοίμωξης νεφρών, οξείας πυελονεφρίτιδας, χρόνιας πυελονεφρίτιδας, πυελίτιδας, νεφρικού αποστήματος, στρεπτοκοκκικής λοίμωξης του ουροποιητικού συστήματος, ουρηθρίτιδας, μυκητιασικής λοίμωξης του ουροποιητικού συστήματος, λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος από ψευδομονάδα.

^b Περιλαμβάνει αναφορές πνευμονίας, βρογχίτιδας, λοίμωξης κατώτερου αναπνευστικού συστήματος, λοιμώδους πεπρωκοτικής συλλογής, τραχειοβρογχίτιδας, άτυπης πνευμονίας, πνευμονικού αποστήματος, λοιμώδους παρόξυνσης χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας, παρανεοπλασματικής πνευμονίας, πτυοπνευμοθώρακα, πεπρωκοτικής λοίμωξης, πνευμονίας μετά από επέμβαση.

^c Περιλαμβάνονται αναφορές αυξημένης κρεατινίνης αίματος, υπερκρεατιναιμία.

^d Περιλαμβάνονται αναφορές θρομβοπενίας, μειωμένου αριθμού αιμοπεταλίων.

^e Περιλαμβάνει αναφορές ουδετεροπενίας, μειωμένο αριθμό ουδετερόφιλων, εμπύρετη ουδετεροπενία, ουδετεροπενική σήψη, κοκκιοκυτταροπενία.

^f Περιλαμβάνει αναφορές για μειωμένο αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων, λευκοπενία.

^g Περιλαμβάνει αναφορές λεμφοπενίας, μειωμένου αριθμού λεμφοκυττάρων.

^h Περιλαμβάνει αναφορές σχετιζόμενης με την έγχυση αντίδρασης, συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών, υπερευαισθησίας, αναφυλαξίας.

ⁱ Περιλαμβάνει αναφορές θετικού για αντισώματα έναντι του θυρεοειδούς, αυτοάνοσου υποθυρεοειδισμού, αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας, μειωμένη ορμόνη διέγερσης του θυρεοειδούς αίματος, αυξημένη ορμόνη διέγερσης του θυρεοειδούς αίματος, συνδρόμου ευθυρεοειδικού ασθενούς, βρογχοκήλης, υποθυρεοειδισμού, επαγόμενου από το ανοσοποιητικό υποθυρεοειδισμού, ανοσομεσολαβούμενης θυρεοειδίτιδας, μυξοιδήματος, πρωτοπαθούς υποθυρεοειδισμού, διαταραχής θυρεοειδούς, μειωμένων θυρεοειδικών ορμονών, μη φυσιολογικής δοκιμασίας λειτουργίας θυρεοειδούς, θυρεοειδίτιδας, οξείας θυρεοειδίτιδας, μειωμένης θυροξίνης, μειωμένης ελεύθερης θυροξίνης, αυξημένης ελεύθερης θυροξίνης, αυξημένης θυροξίνης, μειωμένης τρι-ιωδοθυρονίνης, αυξημένης τρι-ιωδοθυρονίνης, μη φυσιολογικής ελεύθερης τρι-ιωδοθυρονίνης, μειωμένης ελεύθερης τρι-ιωδοθυρονίνης, αυξημένης ελεύθερης τρι-ιωδοθυρονίνης, σιωπηλής θυρεοειδίτιδας.

^j Περιλαμβάνει αναφορές υπερθυρεοειδισμού, νόσου Basedow's, ενδοκρινικής οφθαλμοπάθειας, εξόφθαλμου.

^k Περιλαμβάνει αναφορές σακχαρώδους διαβήτη, σακχαρώδους διαβήτη τύπου 1, διαβητικής κετοξέωσης, κετοξέωσης.

^l Περιλαμβάνει αναφορές επινεφριδιακής ανεπάρκειας, μειωμένης κορτικοτροπίνης αίματος, ανεπάρκειας γλυκοκορτικοειδών και πρωτοπαθούς επινεφριδιακής ανεπάρκειας, δευτεροπαθούς ανεπάρκειας του φλοιού των επινεφριδίων.

^m Περιλαμβάνει αναφορές υποφυσίτιδας, υποϋποφυσισμού, δευτεροπαθούς φλοιοεπινεφριδιακής ανεπάρκειας, διαταραχής της ρύθμισης της θερμοκρασίας.

ⁿ Περιλαμβάνει αναφορές υπομαγνησιαμίας, μειωμένο μαγνήσιο αίματος.

^o Περιλαμβάνει αναφορές περιφερικής νευροπάθειας, αυτοάνοσης νευροπάθειας, περιφερικής αισθητικής νευροπάθειας, πολυνευροπάθειας, έρπητα ζωστήρα, περιφερικής κινητικής νευροπάθειας, νευραλγικής αμυοτροφίας, περιφερικής αισθητικοκινητικής νευροπάθειας, τοξικής νευροπάθειας, αξονική νευροπάθεια, κάκωση οσφυοϊερού πλέγματος, νευροπαθητική αρθροπάθεια, λοίμωξης περιφερικού νεύρου, νευρίτιδας, επαγόμενης από το ανοσοποιητικό νευροπάθειας.

^p Περιλαμβάνει αναφορές συνδρόμου Guillain-Barré, ανιούσας χαλαρής παράλυσης, απομυελινωτικής πολυνευροπάθειας.

^q Περιλαμβάνει αναφορές εγκεφαλίτιδας, αυτοάνοσης εγκεφαλίτιδας, μηνιγγίτιδας, μηνιγγίτιδας άσηπτης, φωτοφοβίας

^r Περιλαμβάνει αναφορές μυασθένειας gravis

- ^s Περιλαμβάνει αναφορές μυοκαρδίτιδας, αυτοάνοσης μυοκαρδίτιδας και επαγόμενης από το ανοσοποιητικό μυοκαρδίτιδας.
- ^t Περιλαμβάνει αναφορές πνευμονίτιδας, πνευμονικής διήθησης, βρογχιολίτιδας, ανοσο-επαγόμενης πνευμονοπάθειας, επαγόμενης από το ανοσοποιητικό πνευμονίτιδας, διάμεσης πνευμονοπάθειας, κυψελιδίτιδας, θολερότητας πνευμόνων, πνευμονικής ίνωσης, πνευμονικής τοξικότητας, πνευμονίτιδας από ακτινοβολία.
- ^u Περιλαμβάνει αναφορές διάρροιας, επιτακτικής αφόδευσης, συχνές κενώσεις, υπερκινητικότητας του γαστρεντερικού σωλήνα.
- ^v Περιλαμβάνει αναφορές κολίτιδας, αυτοάνοσης κολίτιδας, ισχαιμικής κολίτιδας, μικροσκοπικής κολίτιδας, ελκώδους κολίτιδας, κολίτιδας εκ παρακάμψεως, ηωσινοφιλικής κολίτιδας, επαγόμενης από το ανοσοποιητικό εντεροκολίτιδας.
- ^w Περιλαμβάνει αναφορές στοματοφαρυγγικού άλγους, στοματοφαρυγγικής δυσφορίας, ερεθισμού του λαιμού.
- ^x Περιλαμβάνει αναφορές αυτοάνοσης παγκρεατίτιδας, παγκρεατίτιδας, οξείας παγκρεατίτιδας, αυξημένης λιπάσης, αυξημένης αμυλάσης.
- ^y Περιλαμβάνει αναφορές ασκίτη, αυτοάνοσης ηπατίτιδας, ηπατικής κυτταρόλυσης, ηπατίτιδας, οξείας ηπατίτιδας, τοξικής ηπατίτιδας, ηπατοτοξικότητας, ανοσομεσολαβούμενης ηπατίτιδας, ηπατικής διαταραχής, ηπατικής βλάβης προκαλούμενης από το φάρμακο, ηπατικής ανεπάρκειας, ηπατικής στεάτωσης, ηπατικής αλλοίωσης, ηπατικής κάκωσης, αιμορραγίας οισοφαγικών κιστών, οισοφαγικών κιστών, αυτόματης βακτηριακής περιτονίτιδας.
- ^z Περιλαμβάνει αναφορές ακμής, φλύκταινας, δερματίτιδας, δερματίτιδας ομοιάζουσας με ακμή, αλλεργικής δερματίτιδας, φαρμακευτικού εξανθήματος, εκζέματος, μολυσμένου εκζέματος, ερυθήματος, ερυθήματος βλεφάρου, εξανθήματος του βλεφάρου, τοπικού εξανθήματος υποτροπιάζοντος, θυλακίτιδας, δοθιήνα, δερματίτιδας χειρός, ανοσομεσολαβούμενης δερματίτιδας, επιχείλιας φλύκταινας, στοματικής φλύκταινας με αιματηρό υγρό, συνδρόμου παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας, πεμφιγοειδούς, εξανθήματος, ερυθηματώδους εξανθήματος, κηλιδώδους εξανθήματος, κηλιδοβλατιδώδους εξανθήματος, εξανθήματος τύπου ιλαράς, βλατιδώδους εξανθήματος, βλατιδολεπιδώδους εξανθήματος, κνησμών εξανθήματος, φλυκταινώδους εξανθήματος, φυσαλιδώδους εξανθήματος, δερματίτιδας του οσχέου, σηγγατορροϊκής δερματίτιδας, απολέπισης του δέρματος, δερματικής τοξικότητας, δερματικού έλκους, εξανθήματος στη θέση αγγειακής προσπέλασης.
- ^{aa} Περιλαμβάνει αναφορές μυοσκελετικού πόνου, μυαλγίας, οστικού πόνου.
- ^{ab} Περιλαμβάνει αναφορές μυοσίτιδας, ραβδομυόλυσης, ρευματικής πολυμυαλγίας, δερματομυοσίτιδας, μυϊκού αποστήματος, παρουσίας μυοσφαιρίνης στα ούρα, μυοπάθειας, πολυμυοσίτιδας.
- ^{ac} Περιλαμβάνει αναφορές πρωτεϊνουρίας, παρουσίας πρωτεΐνης ούρων, αιμοσφαιρινουρίας, διαταραχής στα ούρα, νεφρωσικού συνδρόμου, αλβουμινουρίας.
- ^{ad} Περιλαμβάνει αναφορές νεφρίτιδας, αυτοάνοσης νεφρίτιδας, νεφρίτιδας σε πορφύρα Henoch-Schonlein, παρανεοπλασματικής σπειραματονεφρίτιδας, διάμεσης νεφρίτιδας των ουροφόρων σωληναρίων.
- ^{ae} Περιλαμβάνει αναφορές υποκαλιαιμίας, μειωμένου καλίου αίματος.
- ^{af} Περιλαμβάνει αναφορές υπονατριάμιας, μειωμένου νατρίου αίματος.
- ^{ag} Περιλαμβάνει αναφορές υποξίας, μειωμένου κορεσμού οξυγόνου, μειωμένου pO₂.
- ^{ah} Περιλαμβάνει αναφορές αλωπεκίας, μαδάρωσης, γυροειδούς αλωπεκίας, ολικής αλωπεκίας, υποτρίχωσης.
- ^{ai} Περιλαμβάνει αναφορές υπέρτασης, αυξημένης αρτηριακής πίεσης, υπερτασικής κρίσης, αυξημένης συστολικής αρτηριακής πίεσης, διαστολικής υπέρτασης, αρτηριακής πίεσης ανεπαρκώς ελεγχόμενης, υπερτασικής αμφιβληστροειδοπάθειας, υπερτασικής νεφροπάθειας, ιδιοπαθούς υπέρτασης, ορθοστατικής υπέρτασης.
- ^{aj} Περιλαμβάνει αναφορές σήψης, σηπτικού σοκ, ουροσήψης, ουδετεροπενικής σήψης, πνευμονικής σήψης, βακτηριακής σήψης, σήψης από klebsiella, κοιλιακής σήψης, σήψης από candida, σήψης από escherichia, σήψης από ψευδομόναδα, σταφυλοκοκκικής σήψης.
- ^{ak} Περιλαμβάνει αναφορές φυσαλιδώδους δερματίτιδας, απολεπιστικού εξανθήματος, πολύμορφου ερυθήματος, αποφολιδοτικής δερματίτιδας, αποφολιδοτικής γενικευμένης δερματίτιδας, τοξικού επιδερμικού εξανθήματος, συνδρόμου Stevens-Johnson, αντίδρασης φαρμάκου με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα, τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης, δερματικής αγγειίτιδας.
- ^{al} Περιλαμβάνει αναφορές μη λοιμώδους κυστίτιδας και επαγόμενης από το ανοσοποιητικό κυστίτιδας.
- ^{am} Περιλαμβάνει αναφορές ρινοφαρυγγίτιδας, ρινικής συμφόρησης και ρινόρροιας.
- ^{an} Περιλαμβάνει αναφορές ψωρίασης, ψωριασιόμορφης δερματίτιδας.
- ^{ao} Περιλαμβάνει αναφορές περικαρδίτιδας, περικαρδιακής συλλογής, καρδιακού επιπωματισμού και συμπτωτικής περικαρδίτιδας.
- ^{ap} Αναφέρθηκαν σε μια μελέτη εκτός του συγκεντρωτικού συνόλου δεδομένων (σχετική με την υποδόρια χορήγηση). Η συχνότητα βασίζεται στην έκθεση στο ενέσιμο διάλυμα Tecentriq στην IMscin001 και IMscin002 και περιλαμβάνει αναφορές για αντίδραση στη θέση ένεσης, άλγος στη θέση ένεσης, ερυθρήμα στη θέση ένεσης και εξάνθημα στη θέση ένεσης.
- ^{aq} Περιλαμβάνει αναφορές ξηροδερμίας, ξήρωσης

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Τα δεδομένα που ακολουθούν αποτυπώνουν πληροφορίες για σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες για την ατεζολιζουμάμπη ως μονοθεραπεία στις κλινικές δοκιμές (βλ. παράγραφο 5.1). Λεπτομέρειες σχετικά με τις σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες της ατεζολιζουμάμπης όταν χορηγείται σε συνδυασμό παρουσιάζονται εάν παρατηρηθούν κλινικά σημαντικές διαφορές σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με ατεζολιζουμάμπη. Οι κατευθυντήριες οδηγίες αντιμετώπισης αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών περιγράφονται στις παραγράφους 4.2 και 4.4.

Ανοσο-επαγόμενη πνευμονίτιδα

Πνευμονίτιδα σημειώθηκε στο 3,0% (151/5.039) των ασθενών που έλαβαν ατεζολιζουμάμπη ως μονοθεραπεία. Από αυτούς τους ασθενείς, τρεις εμφάνισαν θανατηφόρα συμβάντα. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ήταν 3,7 μήνες (εύρος: 3 ημέρες έως 29,8 μήνες). Η διάμεση διάρκεια ήταν 1,7 μήνες (εύρος: 0 ημέρες έως 27,8+ μήνες' το + σημαίνει περικεκομμένη τιμή). Η πνευμονίτιδα οδήγησε σε διακοπή της ατεζολιζουμάμπης σε 41 (0,8%) ασθενείς. Πνευμονίτιδα για την αντιμετώπιση της οποίας απαιτούνταν η χρήση κορτικοστεροειδών σημειώθηκε στο 1,8% (92/5.039) των ασθενών που έλαβαν ατεζολιζουμάμπη ως μονοθεραπεία.

Ανοσομεσολαβούμενη ηπατίτιδα

Ηπατίτιδα σημειώθηκε στο 1,7% (88/5.039) των ασθενών που έλαβαν μονοθεραπεία με ατεζολιζουμάμπη. Από τους 88 ασθενείς, τρεις εμφάνισαν θανατηφόρα συμβάντα. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ήταν 1,4 μήνες (εύρος: 0 ημέρες έως 26,3 μήνες). Η διάμεση διάρκεια ήταν 1 μήνας (εύρος: 0 ημέρες έως 52,1+ μήνες' το + σημαίνει περικεκομμένη τιμή). Η ηπατίτιδα οδήγησε σε διακοπή της ατεζολιζουμάμπης σε 46 (0,9%) ασθενείς. Ηπατίτιδα για την αντιμετώπιση της οποίας απαιτούνταν η χρήση κορτικοστεροειδών σημειώθηκε στο 2,6% (130/5.039) των ασθενών που έλαβαν ατεζολιζουμάμπη ως μονοθεραπεία.

Ανοσο-επαγόμενη κολίτιδα

Κολίτιδα σημειώθηκε στο 1,2% (62/5.039) των ασθενών που έλαβαν ατεζολιζουμάμπη ως μονοθεραπεία. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ήταν 4,5 μήνες (εύρος: 15 ημέρες έως 36,4 μήνες). Η διάμεση διάρκεια ήταν 1,4 μήνες (εύρος: 3 ημέρες έως 50,2+ μήνες' το + σημαίνει περικεκομμένη τιμή). Η κολίτιδα οδήγησε σε διακοπή της ατεζολιζουμάμπης σε 24 (0,5%) ασθενείς. Κολίτιδα για την αντιμετώπιση της οποίας απαιτούνταν η χρήση κορτικοστεροειδών σημειώθηκε στο 0,6% (30/5.039) των ασθενών που έλαβαν ατεζολιζουμάμπη ως μονοθεραπεία.

Ανοσομεσολαβούμενες ενδοκρινολογικές παθήσεις

Διαταραχές του θυρεοειδούς

Υποθυρεοειδισμός σημειώθηκε στο 8,5% (427/5.039) των ασθενών που έλαβαν ατεζολιζουμάμπη ως μονοθεραπεία. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ήταν 4,2 μήνες (εύρος: 0 ημέρες έως 38,5 μήνες). Υποθυρεοειδισμός σημειώθηκε στο 17,4% (86/495) των ασθενών που έλαβαν ατεζολιζουμάμπη ως μονοθεραπεία στο πλαίσιο επικουρικής θεραπείας του ΜΜΚΠ. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ήταν 4,0 μήνες (εύρος: 22 ημέρες έως 11,8 μήνες).

Υπερθυρεοειδισμός σημειώθηκε στο 2,4% (121/5.039) των ασθενών που έλαβαν ατεζολιζουμάμπη ως μονοθεραπεία. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ήταν 2,7 μήνες (εύρος: 0 ημέρες έως 24,3 μήνες). Υπερθυρεοειδισμός σημειώθηκε στο 6,5% (32/495) των ασθενών που έλαβαν ατεζολιζουμάμπη ως μονοθεραπεία στο πλαίσιο επικουρικής θεραπείας του ΜΜΚΠ. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ήταν 2,8 μήνες (εύρος: 1 ημέρα έως 9,9 μήνες).

Επινεφριδιακή ανεπάρκεια

Επινεφριδιακή ανεπάρκεια σημειώθηκε στο 0,5% (24/5.039) των ασθενών που έλαβαν ατεζολιζουμάμπη ως μονοθεραπεία. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ήταν 6,2 μήνες (εύρος: 3 ημέρες έως 21,4 μήνες). Επινεφριδιακή ανεπάρκεια οδήγησε στη διακοπή της ατεζολιζουμάμπης σε 5 (0,1%) ασθενείς. Επινεφριδιακή ανεπάρκεια για την αντιμετώπιση της οποίας απαιτούνταν η χρήση κορτικοστεροειδών σημειώθηκε στο 0,4% (20/5.039) των ασθενών που έλαβαν ατεζολιζουμάμπη ως μονοθεραπεία.

Υποφυσίτιδα

Υποφυσίτιδα σημειώθηκε σε 0,2% (9/5.039) των ασθενών που έλαβαν ατεζολιζουμάμπη ως μονοθεραπεία. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ήταν 5,3 μήνες (εύρος: 21 ημέρες έως 13,7 μήνες). Έξι (0,1%) ασθενείς χρειάστηκαν τη χρήση κορτικοστεροειδών και η θεραπεία με ατεζολιζουμάμπη διακόπηκε σε 1 (< 0,1%) ασθενή.

Υποφυσίτιδα εμφανίστηκε στο 1,4% (15/1.093) των ασθενών που έλαβαν ατεζολιζουμάμπη σε συνδυασμό με πακλιταξέλη ακολουθούμενη από ατεζολιζουμάμπη, πυκνής δόσης δοξορουβικίνη ή επιρουβικίνη και κυκλοφωσφαμίδη. Ο διάμεσος χρόνος έναρξης ήταν 3,8 μήνες (εύρος: 2,4 έως 10,7 μήνες). Έντεκα ασθενείς (1,0%) χρειάστηκαν τη χρήση κορτικοστεροειδών. Η θεραπεία με ατεζολιζουμάμπη διακόπηκε σε 7 (0,6%) ασθενείς.

Η υποφυσίτιδα εμφανίστηκε σε 0,8% (3/393) των ασθενών που έλαβαν ατεζολιζουμάμπη με μπεβασιζουμάμπη, πακλιταξέλη και καρβοπλατίνη. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ήταν 7,7 μήνες (εύρος: 5,0 έως 8,8 μήνες). Δύο ασθενείς χρειάστηκαν τη χρήση κορτικοστεροειδών.

Η υποφυσίτιδα εμφανίστηκε σε 0,4% (2/473) των ασθενών που έλαβαν ατεζολιζουμάμπη με nab-πακλιταξέλη και καρβοπλατίνη. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ήταν 5,2 μήνες (εύρος: 5,1 έως 5,3 μήνες). Σε όλους τους ασθενείς χρειάστηκε η χρήση κορτικοστεροειδών.

Σακχαρώδης διαβήτης

Σακχαρώδης διαβήτης σημειώθηκε στο 0,6% (30/5.039) των ασθενών που έλαβαν ατεζολιζουμάμπη ως μονοθεραπεία. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ήταν 5,5 μήνες (εύρος: 3 ημέρες έως 29,0 μήνες). Ο σακχαρώδης διαβήτης οδήγησε σε διακοπή της ατεζολιζουμάμπης σε < 0,1% (3/5.039) των ασθενών. Τέσσερις (< 0,1%) ασθενείς χρειάστηκαν τη χρήση κορτικοστεροειδών.

Σακχαρώδης διαβήτης σημειώθηκε στο 2,0% (10/493) των ασθενών με ΗΚΚ που έλαβαν ατεζολιζουμάμπη σε συνδυασμό με μπεβασιζουμάμπη. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ήταν 4,4 μήνες (εύρος: 1,2 μήνες έως 8,3 μήνες). Κανένα συμβάν σακχαρώδη διαβήτη δεν οδήγησε σε διακοπή της ατεζολιζουμάμπης.

Ανοσομεσολαβούμενη μηνιγγοεγκεφαλίτιδα

Μηνιγγοεγκεφαλίτιδα σημειώθηκε στο 0,4% (22/5.039) των ασθενών που έλαβαν ατεζολιζουμάμπη ως μονοθεραπεία. Ο μέσος χρόνος έως την έναρξη ήταν 15 ημέρες (εύρος: 0 ημέρες έως 12,5 μήνες). Η μέση διάρκεια ήταν 24 ημέρες (εύρος: 6 μέρες έως 14,5 + μήνες· το + υποδηλώνει περικεκομμένη τιμή).

Η μηνιγγοεγκεφαλίτιδα για την αντιμετώπιση της οποίας απαιτούνταν η χρήση κορτικοστεροειδών σημειώθηκε σε 0,2% (12/5.039) των ασθενών που έλαβαν ατεζολιζουμάμπη και οι οχτώ ασθενείς (0,2%) διέκοψαν την ατεζολιζουμάμπη.

Ανοσομεσολαβούμενες νευροπάθειες

Σύνδρομο Guillain-Barré και απομυελινωτική πολυνευροπάθεια

Σύνδρομο Guillain-Barré και απομυελινωτική πολυνευροπάθεια σημειώθηκε στο 0,1% (6/5.039) των ασθενών που έλαβαν ατεζολιζουμάμπη ως μονοθεραπεία. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ήταν 4,1 μήνες (εύρος: 18 ημέρες έως 8,1 μήνες). Η διάμεση διάρκεια ήταν 8,0 μήνες (εύρος: 18 ημέρες έως 24,5+ μήνες, το + σημαίνει περικεκομμένη τιμή). Το σύνδρομο Guillain-Barré οδήγησε σε διακοπή της ατεζολιζουμάμπης σε 1 (< 0,1%) ασθενή. Σύνδρομο Guillain-Barré για την αντιμετώπιση του οποίου απαιτούνταν η χρήση κορτικοστεροειδών σημειώθηκε στο < 0,1% (3/5.039) των ασθενών που έλαβαν ατεζολιζουμάμπη ως μονοθεραπεία.

Ανοσομεσολαβούμενη πάρεση προσώπου

Πάρεση του προσώπου εμφανίστηκε σε < 0,1% (1/5.039) των ασθενών που έλαβαν μονοθεραπεία με ατεζολιζουμάμπη. Ο χρόνος έως την έναρξη ήταν 29 ημέρες. Η διάρκεια ήταν 1,1 μήνας. Το συμβάν δεν απαιτήσε τη χρήση κορτικοστεροειδών και το συμβάν δεν οδήγησε σε διακοπή της ατεζολιζουμάμπης.

Ανοσολογικά διαμεσολαβούμενη μυελίτιδα

Μυελίτιδα εμφανίστηκε σε < 0,1% (1/5.039) των ασθενών που έλαβαν μονοθεραπεία με ατεζολιζουμάμπη. Ο χρόνος έως την έναρξη ήταν 3 ημέρες. Το συμβάν απαιτήσε τη χρήση κορτικοστεροειδών αλλά δεν οδήγησε σε διακοπή της ατεζολιζουμάμπης.

Μυασθενικό σύνδρομο

Μυασθένεια gravis σημειώθηκε σε < 0,1% (2/5.039) των ασθενών (συμπεριλαμβανομένου ενός θανατηφόρου περιστατικού) που έλαβαν ατεζολιζουμάμπη ως μονοθεραπεία. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ήταν 2,6 μήνες (εύρος: 1,2 μήνες έως 4 μήνες).

Ανοσο-επαγόμενη παγκρεατίτιδα

Παγκρεατίτιδα, συμπεριλαμβανομένης της αυξημένης αμυλάσης και της αυξημένης λιπάσης σημειώθηκε στο 0,8% (40/5.039) των ασθενών που έλαβαν ατεζολιζουμάμπη ως μονοθεραπεία. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ήταν 5 μήνες (εύρος: 0 ημέρες έως 24,8 μήνες). Η διάμεση διάρκεια ήταν 24 ημέρες (εύρος: 3 ημέρες έως 40,4 μήνες' το + σημαίνει περικεκομμένη τιμή). Η παγκρεατίτιδα οδήγησε στη διακοπή της ατεζολιζουμάμπης σε 3 (< 0,1%) ασθενείς. Παγκρεατίτιδα για την αντιμετώπιση της οποίας απαιτούνταν η χρήση κορτικοστεροειδών σημειώθηκε στο 0,2% (8/5.039) των ασθενών που έλαβαν ατεζολιζουμάμπη ως μονοθεραπεία.

Ανοσο-επαγόμενη μυοκαρδίτιδα

Η μυοκαρδίτιδα παρουσιάστηκε σε < 0,1% (5/5.039) των ασθενών που έλαβαν ατεζολιζουμάμπη ως μονοθεραπεία. Από τους 5 ασθενείς, ένας παρουσίασε θανατηφόρο συμβάν στο πλαίσιο επικουρικής θεραπείας του ΜΜΚΠ. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ήταν 3,7 μήνες (εύρος: 1,5 έως 4,9 μήνες). Η διάμεση διάρκεια ήταν 14 ημέρες (εύρος: 12 ημέρες έως 2,8 μήνες). Η μυοκαρδίτιδα οδήγησε σε διακοπή της ατεζολιζουμάμπης σε 3 (< 0,1%) ασθενείς. Τρεις (< 0,1%) ασθενείς χρειάστηκαν τη χρήση κορτικοστεροειδών.

Ανοσομεσολαβούμενη νεφρίτιδα

Η νεφρίτιδα εμφανίστηκε σε 0,2% (11/5.039) των ασθενών που έλαβαν ατεζολιζουμάμπη. Ο διάμεσος χρόνος για την έναρξη ήταν 5,1 μήνες (εύρος: 3 ημέρες έως 17,5 μήνες). Η νεφρίτιδα οδήγησε σε διακοπή της ατεζολιζουμάμπης σε 5 (\leq 0,1%) ασθενείς. Πέντε (< 0,1%) ασθενείς χρειάστηκαν τη χρήση κορτικοστεροειδών.

Ανοσο-επαγόμενη μυοσίτιδα

Η μυοσίτιδα εμφανίστηκε σε 0,6% (32/5.039) των ασθενών που έλαβαν ατεζολιζουμάμπη ως μονοθεραπεία. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ήταν 3,5 μήνες (εύρος: 12 ημέρες έως 11,5 μήνες). Η διάμεση διάρκεια ήταν 3,2 μήνες (εύρος: 9 ημέρες έως 51,1+ μήνες· το + σημαίνει περικεκομμένη τιμή). Η μυοσίτιδα οδήγησε σε διακοπή της ατεζολιζουμάμπης σε 6 (0,1%) ασθενείς. Δέκα (0,2%) ασθενείς χρειάστηκαν τη χρήση κορτικοστεροειδών.

Σοβαρές ανοσομεσολαβούμενες δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες

Σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες (SCARs) εμφανίστηκαν στο 0,6% (30/5.039) των ασθενών που έλαβαν ατεζολιζουμάμπη ως μονοθεραπεία. Από τους 30 ασθενείς, ένας εμφάνισε ένα θανατηφόρο συμβάν. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ήταν 4,8 μήνες (εύρος: 3 ημέρες έως 15,5 μήνες). Η διάμεση διάρκεια ήταν 2,4 μήνες (εύρος: 1 ημέρα έως 37,5+ μήνες· το + σημαίνει περικεκομμένη τιμή). Οι SCARs οδήγησαν σε διακοπή της ατεζολιζουμάμπης σε 3 ασθενείς (< 0,1%). Οι SCARs που απαιτούσαν τη χρήση συστηματικών κορτικοστεροειδών εμφανίστηκαν στο 0,2% (9/5.039) των ασθενών που λάμβαναν ατεζολιζουμάμπη ως μονοθεραπεία.

Ανοσομεσολαβούμενες περικαρδιακές διαταραχές

Περικαρδιακές διαταραχές εμφανίστηκαν στο 1% (49/5.039) των ασθενών που έλαβαν μονοθεραπεία με ατεζολιζουμάμπη. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ήταν 1,4 μήνες (εύρος: 6 ημέρες έως 17,5 μήνες). Η διάμεση διάρκεια ήταν 2,5 μήνες (εύρος: 0 έως 51,5+ μήνες, όπου το + υποδηλώνει μια λογοκριμένη τιμή). Οι περικαρδιακές διαταραχές οδήγησαν σε διακοπή του Tecentriq σε 3 (< 0,1%) ασθενείς. Περικαρδιακές διαταραχές που απαιτούσαν τη χρήση κορτικοστεροειδών εμφανίστηκαν στο 0,2% (7/5.039) των ασθενών.

Επιδράσεις χαρακτηριστικές της κατηγορίας των αναστολέων των σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού συστήματος

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με άλλους αναστολείς σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού έχουν αναφερθεί οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες ενδέχεται να εμφανιστούν επίσης κατά τη θεραπεία με ατεζολιζουμάμπη: εξωκρινής παγκρεατική ανεπάρκεια.

Ανοσογονικότητα

Υποδόριο σκεύασμα

Στην IMscin001, η συχνότητα εμφάνισης σχετιζόμενων με τη θεραπεία αντισωμάτων έναντι της ατεζολιζουμάμπης σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με υποδόριο και ενδοφλέβιο Tecentriq ήταν συγκρίσιμη (19,5% [43/221] και 13,9% [15/108], αντίστοιχα), μετά από διάμεση θεραπεία 2,8 μηνών. Η συχνότητα εμφάνισης σχετιζόμενων με τη θεραπεία αντισωμάτων έναντι της rHuPH20 σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με υποδόριο Tecentriq ήταν 5,4% (12/224). Η κλινική σημασία της ανάπτυξης αντισωμάτων έναντι της rHuPH20 μετά από θεραπεία με το ενέσιμο διάλυμα Tecentriq είναι άγνωστη.

Ενδοφλέβιο σκεύασμα

Σε πολλαπλές μελέτες φάσης II και III, το 13,1% έως 54,1% των ασθενών ανέπτυξαν σχετιζόμενα με τη θεραπεία αντισώματα έναντι του φαρμάκου (ADAs). Οι ασθενείς που ανέπτυξαν σχετιζόμενα με τη θεραπεία ADAs έτειναν να έχουν γενικά φτωχότερα χαρακτηριστικά υγείας και νόσου κατά την έναρξη. Αυτές οι ανισορροπίες στα χαρακτηριστικά της υγείας και της νόσου κατά την έναρξη μπορεί να συγχέουν την ερμηνεία των αναλύσεων ΦΚ, αποτελεσματικότητας και ασφάλειας. Διεξήχθησαν διερευνητικές αναλύσεις προσαρμογής για ανισορροπίες στα χαρακτηριστικά της υγείας και της νόσου κατά την έναρξη για να αξιολογηθεί η επίδραση των ADA στην αποτελεσματικότητα. Αυτές οι αναλύσεις δεν απέκλεισαν πιθανή μείωση του οφέλους αποτελεσματικότητας σε ασθενείς που

ανέπτυξαν ADA σε σύγκριση με ασθενείς που δεν ανέπτυξαν ADA. Ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση των ADA κυμαινόταν από 3 εβδομάδες έως 5 εβδομάδες.

Σε συγκεντρωτικά σύνολα δεδομένων για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ατεζολιζουμάμη ως μονοθεραπεία (N = 3.460) και σε θεραπείες συνδυασμού (N = 2.285), παρατηρήθηκαν τα ακόλουθα ποσοστά ανεπιθύμητων συμβάντων (ΑΣ) για τον θετικό σε ADA πληθυσμό σε σύγκριση με τον αρνητικό σε ADA πληθυσμό, αντίστοιχα: Βαθμού 3-4 ΑΣ 46,2% έναντι 39,4%, Σοβαρά Ανεπιθύμητα Συμβάντα (ΣΑΣ) 39,6% έναντι 33,3%, ΑΣ που οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας 8,5% έναντι 7,8% (για μονοθεραπεία)· Βαθμού 3-4 ΑΣ 63,9% έναντι 60,9%, ΣΑΣ 43,9% έναντι 35,6%, ΑΣ που οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας 22,8% έναντι 18,4% (για θεραπεία συνδυασμού). Ωστόσο, τα διαθέσιμα δεδομένα δεν επιτρέπουν την εξαγωγή οριστικών συμπερασμάτων σχετικά με πιθανά μοτίβα ανεπιθύμητων ενεργειών.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια της ατεζολιζουμάμης σε παιδιά και εφήβους δεν έχει τεκμηριωθεί. Δεν παρατηρήθηκαν νέα σήματα ασφάλειας σε μια κλινική δοκιμή με 69 παιδιατρικούς ασθενείς (<18 ετών) και το προφίλ ασφάλειας ήταν συγκρίσιμο με αυτό των ενηλίκων.

Ηλικιωμένοι

Καμία συνολική διαφορά στην ασφάλεια δεν παρατηρήθηκε μεταξύ ασθενών ηλικίας < 65, 65-74 και 75-84 ετών που έλαβαν μονοθεραπεία με ατεζολιζουμάμη. Τα δεδομένα για ασθενείς ηλικίας ≥ 85 ετών είναι πολύ περιορισμένα για να εξαχθούν σημαντικά συμπεράσματα σχετικά με αυτόν τον πληθυσμό.

Στη μελέτη IMpower150, η ηλικία ≥ 65 ετών συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης ανεπιθύμητων ενεργειών σε ασθενείς που λαμβάνουν ατεζολιζουμάμη σε συνδυασμό με μπεβασιζουμάμη, καρβοπλατίνη και πακλιταξέλη.

Στις μελέτες IMpower150, IMpower133, IMpower110 και IMscin001 τα δεδομένα για ασθενείς ≥ 75 ετών ήταν πολύ περιορισμένα για να εξαχθούν συμπεράσματα. Στη μελέτη IPSOS σε ασθενείς με 1^{ης} γραμμής ΜΜΚΠ οι οποίοι ήταν ακατάλληλοι για πλατίνη, δεν υπήρξαν συνολικές διαφορές στο προφίλ ασφάλειας για 1^{ης} γραμμής μονοθεραπεία με ατεζολιζουμάμη μεταξύ των ηλικιακών υποομάδων των ασθενών.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με την υπερδοσολογία με την ατεζολιζουμάμη.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία ή συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών και θα πρέπει να ξεκινά η χορήγηση κατάλληλης συμπτωματικής θεραπείας.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, μονοκλωνικά αντισώματα και αντισώματα συζευγμένων φαρμάκων, αναστολείς PD-1/PDL-1 (Πρωτεΐνη προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου 1/ συνδέτης 1 προγραμματισμένου θανάτου). Κωδικός ATC: L01FF05.

Το ενέσιμο διάλυμα Tecentriq περιέχει τη δραστική ουσία ατεζολιζουμάμπη η οποία παρέχει τη θεραπευτική δράση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος και την ανασυνδυασμένη ανθρώπινη υαλουρονιδάση (rHuPH20), ένα ένζυμο που χρησιμοποιείται για την αύξηση της διασποράς και της απορρόφησης των συμπαρασκευασμένων ουσιών όταν χορηγούνται υποδορίως.

Μηχανισμός δράσης

Ο συνδέτης του υποδοχέα προγραμματισμένου θανάτου 1 (PD-L1) μπορεί να εκφραστεί στα καρκινικά κύτταρα ή/και τα κύτταρα του ανοσοποιητικού που διηθούν τον όγκο και μπορεί να συμβάλλει στην αναστολή της αντικαρκινικής ανοσολογικής απάντησης στο μικροπεριβάλλον του όγκου. Η σύνδεση του PD-L1 στους υποδοχείς PD-1 και B7.1 που εντοπίζονται στα T λεμφοκύτταρα και στα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα καταστέλλει την κυτταροτοξική δραστηριότητα των T λεμφοκυττάρων, τον πολλαπλασιασμό τους και την παραγωγή κυτοκινών.

Η ατεζολιζουμάμπη είναι ένα Fc-βιοτεχνολογικά παρασκευασμένο, εξανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα G1 (IgG1) που δεσμεύεται απευθείας στο PD-L1 και παρέχει διπλό αποκλεισμό των υποδοχέων PD-1 και B7.1, αποτρέποντας την PD-L1/PD-1 διαμεσολαβούμενη αναστολή της ανοσολογικής απάντησης, συμπεριλαμβανομένης της επανενεργοποίησης της αντικαρκινικής ανοσολογικής απάντησης χωρίς να επάγει την εξαρτώμενη από το αντίσωμα κυτταρική κυτταροτοξικότητα. Η ατεζολιζουμάμπη διαφυλάσσει την PD-L2/PD-1 αλληλεπίδραση επιτρέποντας στα PD-L2/PD-1 διαμεσολαβούμενα ανασταλτικά σήματα να διακινούνται.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Ουροθηλιακό καρκίνωμα

Ενδοφλέβιο σκεύασμα

IMvigor211 (GO29294): Τυχαιοποιημένη μελέτη σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό UC που έχουν προηγουμένως υποβληθεί σε χημειοθεραπεία

Πραγματοποιήθηκε μια φάσης III, ανοικτής επισήμανσης, πολυκεντρική, διεθνής, τυχαιοποιημένη μελέτη, (IMvigor211), για να αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της ατεζολιζουμάμπης σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία (επιλογή του ερευνητή μεταξύ βινφλουνίνης, δοσεταξέλης ή πακλιταξέλης) σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό UC που έχουν εμφανίσει εξέλιξη της νόσου κατά τη διάρκεια ή μετά από ένα σχήμα που περιείχε πλατίνη. Η συγκεκριμένη μελέτη απέκλεισε ασθενείς με ιστορικό αυτοάνοσης νόσου, ενεργού ή εξαρτώμενης από κορτικοστεροειδή εγκεφαλικής μετάστασης, χορήγησης εμβολίου με ζώντες, εξασθενημένους ιούς σε διάστημα 28 ημερών πριν από την ένταξη και χορήγησης συστηματικών ανοσοδιεγερτικών παραγόντων σε διάστημα 4 εβδομάδων ή συστηματικού ανοσοκατασταλτικού προϊόντος σε διάστημα 2 εβδομάδων πριν από την ένταξη. Οι εκτιμήσεις του όγκου πραγματοποιούνταν κάθε 9 εβδομάδες για τις πρώτες 54 εβδομάδες, και κάθε 12 εβδομάδες στη συνέχεια. Τα δείγματα του όγκου αξιολογήθηκαν προοπτικά για την έκφραση του PD-L1 σε κύτταρα του ανοσοποιητικού που διηθούν τον όγκο (IC) και τα αποτελέσματα χρησιμοποιήθηκαν για να οριστούν οι υποομάδες έκφρασης του PD-L1 για τις αναλύσεις που περιγράφονται στη συνέχεια.

Εντάχθηκαν συνολικά 931 ασθενείς. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν (1:1) για να λάβουν είτε ατεζολιζουμάμπη είτε χημειοθεραπεία. Η τυχαιοποίηση διαστρωματώθηκε ανά χημειοθεραπεία (βινφλουνίνη έναντι ταξάνης), κατάσταση έκφρασης του PD-L1 στα IC (< 5% έναντι ≥ 5%), αριθμό

προγνωστικών παραγόντων κινδύνου (0 έναντι 1-3), και ηπατικών μεταστάσεων (ναι έναντι όχι). Οι προγνωστικοί παράγοντες κινδύνου περιελάμβαναν χρόνο από την προηγούμενη χημειοθεραπεία < 3 μηνών, κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG > 0 και αιμοσφαιρίνη < 10 g/dL.

Η ατεζολιζουμάμπη χορηγήθηκε ως σταθερή δόση 1.200 mg μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης κάθε 3 εβδομάδες. Δεν επιτράπηκε μείωση δόσης της ατεζολιζουμάμπης. Οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία μέχρι απώλεια του κλινικού οφέλους σύμφωνα με την εκτίμηση του ερευνητή ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας. Η βινφλουνίνη χορηγήθηκε σε δόση 320 mg/m² με ενδοφλέβια έγχυση στην ημέρα 1 κάθε κύκλου 3 εβδομάδων μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας. Η πακλιταξέλη χορηγήθηκε σε δόση 175 mg/m² με ενδοφλέβια έγχυση σε διάστημα 3 ωρών την ημέρα 1 κάθε κύκλου 3 εβδομάδων μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας. Η δοσεταξέλη χορηγήθηκε σε δόση 75 mg/m² με ενδοφλέβια έγχυση την ημέρα 1 κάθε κύκλου 3 εβδομάδων μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας. Για όλους τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία, η διάμεση διάρκεια της θεραπείας ήταν 2,8 μήνες για το σκέλος της ατεζολιζουμάμπης, 2,1 μήνες για τα σκέλη της βινφλουνίνης και της πακλιταξέλης και 1,6 μήνες για το σκέλος της δοσεταξέλης.

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά της νόσου κατά την αρχική εκτίμηση του κύριου πληθυσμού ανάλυσης ήταν καλά ισορροπημένα ανάμεσα στα σκέλη θεραπείας. Η διάμεση ηλικία ήταν 67 έτη (εύρος: 31 έως 88), και το 77,1% των ασθενών ήταν άνδρες. Η πλειονότητα των ασθενών ήταν λευκοί (72,1%), το 53,9% των ασθενών του σκέλους της χημειοθεραπείας έλαβαν βινφλουνίνη, 71,4% των ασθενών είχαν τουλάχιστον έναν κακό προγνωστικό παράγοντα κινδύνου και 28,8% είχαν μετάσταση στο ήπαρ κατά την έναρξη. Η αρχική κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG ήταν 0 (45,6%) ή 1 (54,4%). Η ουροδόχος κύστη ήταν η αρχική εντόπιση του όγκου στο 71,1% των ασθενών, ενώ 25,4% των ασθενών είχαν UC του ανώτερου ουροποιητικού. Ένα ποσοστό 24,2% των ασθενών που έλαβαν μόνο προηγούμενη επικουρική ή εισαγωγική θεραπεία που περιείχε πλατίνη και παρουσίασαν εξέλιξη της νόσου σε διάστημα 12 μηνών.

Το κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας για την IMvigor211 είναι η συνολική επιβίωση (OS). Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας που αξιολογήθηκαν κατά τα εκτιμώμενα από τον ερευνητή Κριτήρια Αξιολόγησης της Ανταπόκρισης σε Συμπαγείς Ογκούς (RECIST), έκδοση 1.1, είναι το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR), η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) και η διάρκεια της ανταπόκρισης (DOR). Οι συγκρίσεις ως προς την OS μεταξύ του σκέλους θεραπείας και του σκέλους ελέγχου εντός των πληθυσμών IC2/3, IC1/2/3 και ITT (Πρόθεση για θεραπεία, δηλαδή ανεξαρτήτως έκφρασης) ελέγχθηκαν χρησιμοποιώντας μια ιεραρχική σταθερής ακολουθίας διαδικασία με βάση έναν διαστρωματωμένο έλεγχο log-rank σε αμφίπλευρο επίπεδο της τάξης του 5% ως εξής: στάδιο 1) πληθυσμός IC2/3, στάδιο 2) πληθυσμός IC1/2/3, στάδιο 3) πληθυσμός ανεξαρτήτως έκφρασης. Τα αποτελέσματα της OS για κάθε ένα από τα στάδια 2 και 3 μπορούσαν να ελεγχθούν ως προς τη στατιστική σημαντικότητα μόνο εάν το αποτέλεσμα στο προηγούμενο επίπεδο ήταν στατιστικά σημαντικό.

Η διάμεση παρακολούθηση της επιβίωσης είναι 17 μήνες. Η κύρια ανάλυση της μελέτης IMvigor211 δεν πέτυχε το κύριο καταληκτικό σημείο της OS. Η ατεζολιζουμάμπη δεν κατέδειξε στατιστικά σημαντικό όφελος ως προς την επιβίωση συγκριτικά με τη χημειοθεραπεία σε ασθενείς που είχαν προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία για τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό UC. Σύμφωνα με την προκαθορισμένη ιεραρχική σειρά ελέγχου, ο πληθυσμός IC2/3 ελέγχθηκε πρώτος, με αναλογία κινδύνου (HR) για την OS της τάξης του 0,87 (95% ΔΕ: 0.63, 1,21; διάμεση OS 11,1 έναντι 10,6 μήνες για την ατεζολιζουμάμπη και τη χημειοθεραπεία αντίστοιχα). Η διαστρωματωμένη τιμή-p log-rank ήταν 0,41 και συνεπώς τα αποτελέσματα θεωρούνται στατιστικώς μη σημαντικά σε αυτόν τον πληθυσμό. Κατά συνέπεια, δεν μπορούσαν να διεξαχθούν επίσημοι έλεγχοι στατιστικής σημαντικότητας για την OS στον πληθυσμό IC1/2/3 ή στους πληθυσμούς ανεξαρτήτως έκφρασης και τα αποτελέσματα αυτών των αναλύσεων θα θεωρούνταν διερευνητικά. Τα κύρια αποτελέσματα σε όλους τους πληθυσμούς ανεξαρτήτως έκφρασης συνοψίζονται στον Πίνακα 4. Η καμπύλη Kaplan-Meier για την OS στον πληθυσμό ανεξαρτήτως έκφρασης παρουσιάζεται στην Εικόνα 1.

Μια διερευνητική επικαιροποιημένη ανάλυση επιβίωσης διεξήχθη με διάμεση διάρκεια παρακολούθησης της επιβίωσης 34 μηνών στον πληθυσμό ITT. Η διάμεση OS ήταν 8,6 μήνες (95%

CI: 7,8, 9,6) στο σκέλος της ατεζολιζουμάμπης και 8,0 μήνες (95% CI: 7,2, 8,6) στο σκέλος της χημειοθεραπείας με αναλογία κινδύνου 0.82 (95% CI: 0.71 0.94). Συνεπή με την τάση που παρατηρήθηκε στην πρωταρχική ανάλυση για τα ποσοστά OS 12 μηνών, αριθμητικά υψηλότερα ποσοστά OS 24 και 30 μηνών παρατηρήθηκαν για τους ασθενείς στο σκέλος της ατεζολιζουμάμπης σε σύγκριση με το σκέλος της χημειοθεραπείας στον πληθυσμό ITT. Το ποσοστό των εν ζωή ασθενών στους 24 μήνες (εκτίμηση KM) ήταν 12,7% στο σκέλος της χημειοθεραπείας και 22,5% στο σκέλος της ατεζολιζουμάμπης και στους 30 μήνες (εκτίμηση KM) ήταν 9,8% στο σκέλος της χημειοθεραπείας και 18,1% στο σκέλος της ατεζολιζουμάμπης.

Πίνακας 4: Σύνοψη αποτελεσματικότητας σε ανεξαρτήτως έκφρασης (IMvigor211)

Καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας	Ατεζολιζουμάμπη (n=467)	Χημειοθεραπεία (n=464)
Κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας		
Συνολική επιβίωση (OS)*		
Αρ. θανάτων (%)	324 (69,4%)	350 (75,4%)
Διάμεσος χρόνος έως τα συμβάντα (μήνες)	8,6	8,0
95% ΔΕ	7,8, 9,6	7,2, 8,6
Διαστρωματωμένη [†] αναλογία κινδύνου (95% ΔΕ)	0,85 (0,73, 0,99)	
OS στους 12 μήνες (%)**	39,2%	32,4%
Δευτερεύοντα και διερευνητικά καταληκτικά σημεία		
PFS κατά την εκτίμηση του ερευνητή (κριτήρια RECIST έκδοση 1.1)		
Αρ. συμβάντων (%)	407 (87,2%)	410 (88,4%)
Διάμεση διάρκεια PFS (μήνες)	2,1	4,0
95% ΔΕ	2,1, 2,2	3,4, 4,2
Διαστρωματωμένη αναλογία κινδύνου (95% ΔΕ)	1,10 (0,95, 1,26)	
ORR κατά την εκτίμηση του ερευνητή (κριτήρια RECIST έκδοση 1.1)		
	n=462	n=461
Αρ. επιβεβαιωμένων ανταποκριθέντων (%)	62 (13,4%)	62 (13,4%)
95% ΔΕ	10,45, 16,87	10,47, 16,91
Αρ. πλήρως ανταποκριθέντων (%)	16 (3,5%)	16 (3,5%)
Αρ. μερικώς ανταποκριθέντων (%)	46 (10,0%)	46 (10,0%)
Αρ. με σταθερή νόσο (%)	92 (19,9%)	162 (35,1%)
DOR κατά την εκτίμηση του ερευνητή (κριτήρια RECIST έκδοση 1.1)		
	n=62	n=62
Διάμεσος αριθμός μηνών ***	21,7	7,4
95% ΔΕ	13,0, 21,7	6,1, 10,3

ΔΕ= διάστημα εμπιστοσύνης, DoR= διάρκεια ανταπόκρισης, ORR= ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης, OS= συνολική επιβίωση, PFS= επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου, RECIST=Κριτήρια αξιολόγησης της ανταπόκρισης σε συμπαγείς όγκους, έκδοση 1.1.

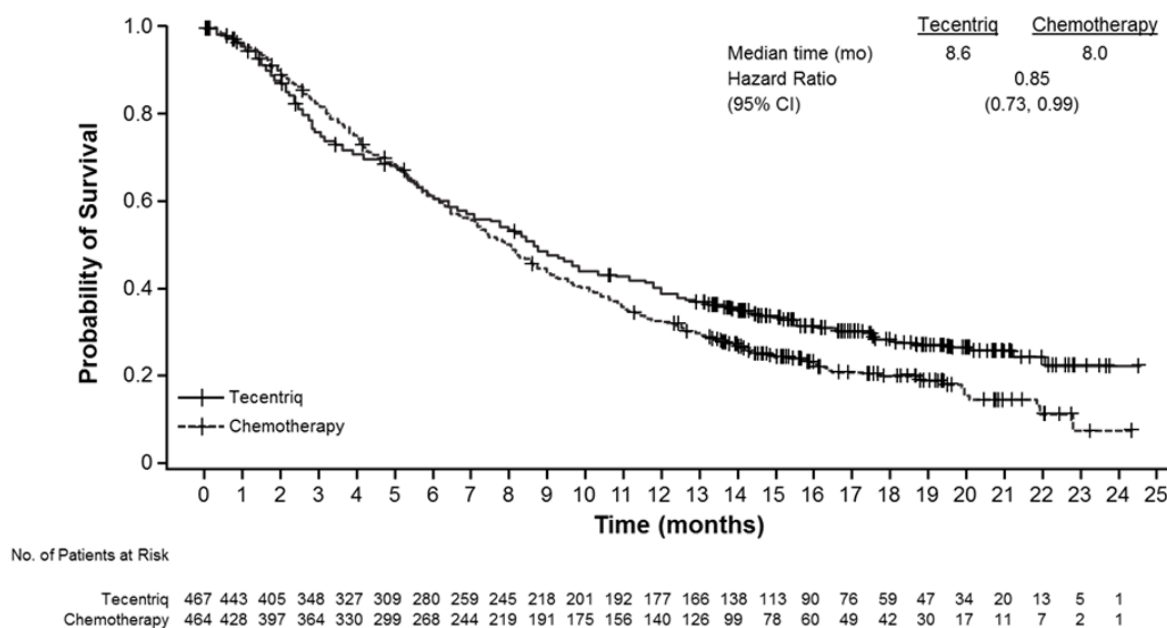
** Μια ανάλυση OS στον πληθυσμό ανεξαρτήτως έκφρασης διενεργήθηκε με βάση τον διαστρωματωμένο έλεγχο log-rank και το αποτέλεσμα παρέχεται μόνο για περιγραφικούς σκοπούς (p=0.0378), σύμφωνα με την προκαθορισμένη ιεραρχία της ανάλυσης, η τιμή-p για την ανάλυση OS στον πληθυσμό ανεξαρτήτως έκφρασης δεν μπορεί να θεωρηθεί στατιστικώς σημαντική.

[†] Διαστρωμάτωση ανά χημειοθεραπεία (βινφλουνίνη έναντι ταξάνης), κατάσταση στα IC (<5% έναντι ≥ 5%), αριθμό προγνωστικών παραγόντων κινδύνου (0 έναντι 1-3), και ηπατικών μεταστάσεων (ναι έναντι όχι).

** Με βάση την εκτίμηση Kaplan-Meier

*** Οι ανταποκρίσεις συνεχίζονταν στο 63% των ανταποκριθέντων στο σκέλος της ατεζολιζουμάμπης και στο 21% στο σκέλος των ανταποκριθέντων στο σκέλος της χημειοθεραπείας.

Εικόνα 1: Καμπύλη Kaplan-Meier για τη συνολική επιβίωση (IMvigor211)



IMvigor210 (GO29293): Μελέτη ενός σκέλους σε ασθενείς που δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία για το ουροθηλιακό καρκίνωμα και οι οποίοι δεν είναι κατάλληλοι για θεραπεία με σισπλατίνη και σε ασθενείς που έχουν προηγουμένως υποβληθεί σε χημειοθεραπεία για το ουροθηλιακό καρκίνωμα

Πραγματοποιήθηκε μια φάσης II, πολυκεντρική, διεθνής, δύο κοορτών, ενός σκέλους κλινική μελέτη, η IMvigor210, σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό UC (γνωστός και ως καρκίνος της ουροδόχου κύστης).

Η μελέτη ενέταξε συνολικά 438 ασθενείς και συμπεριελάμβανε δύο κοορτές ασθενών. Η κοόρτη 1 περιελάμβανε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία και έπασχαν από τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό UC, οι οποίοι δεν ήταν επιλέξιμοι ή κατάλληλοι για χημειοθεραπεία με βάση τη σισπλατίνη ή είχαν εμφανίσει εξέλιξη της νόσου μετά από τουλάχιστον 12 μήνες μετά το πέρας εισαγωγικής ή επικουρικής χημειοθεραπείας που περιέχει πλατίνη. Η κοόρτη 2 περιελάμβανε ασθενείς που είχαν λάβει τουλάχιστον ένα σχήμα χημειοθεραπείας με βάση την πλατίνη για το τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό UC ή είχαν εμφανίσει εξέλιξη της νόσου εντός 12 μηνών από λήψη εισαγωγικής ή επικουρικής θεραπείας με σχήμα χημειοθεραπείας που περιέχει πλατίνη.

Στην κοόρτη 1, 119 ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ατεζολιζουμάμπη 1.200 mg με ενδοφλέβια έγχυση κάθε 3 εβδομάδες μέχρι να εμφανίσουν εξέλιξη της νόσου. Η διάμεση ηλικία ήταν 73 έτη. Οι περισσότεροι ασθενείς ήταν άρρενες (81%) και η πλειονότητα των ασθενών ήταν λευκοί (91%).

Η κοόρτη 1 περιελάμβανε 45 ασθενείς (38%) με κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG της τάξης του 0, 50 ασθενείς (42%) με κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG της τάξης του 1 και 24 ασθενείς (20%) με κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG της τάξης του 2, 35 ασθενείς (29%) χωρίς παράγοντες κινδύνου κατά Bajorin (κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG ≥ 2 και σπλαχνική μετάσταση), 66 ασθενείς (56%) με έναν παράγοντα κινδύνου κατά Bajorin και 18 ασθενείς (15%) με δύο παράγοντες κινδύνου κατά Bajorin, 84 ασθενείς (71%) με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία (ρυθμός σπειραματικής διήθησης [GFR] < 60 mL/min) και 25 ασθενείς (21%) με μετάσταση στο ήπαρ.

Το κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας για την Κοόρτη 1 ήταν το επιβεβαιωμένο αντικειμενικό ποσοστό ανταπόκρισης (ORR) σύμφωνα με την εκτίμηση της ανεξάρτητης αρχής αξιολόγησης (IRF) χρησιμοποιώντας τα κριτήρια RECIST έκδοση 1.1.

Η κύρια ανάλυση πραγματοποιήθηκε όταν όλοι οι ασθενείς είχαν υποβληθεί σε παρακολούθηση για τουλάχιστον 24 εβδομάδες. Η διάμεση διάρκεια θεραπείας ήταν 15,0 εβδομάδες και η διάμεση παρακολούθηση της επιβίωσης ήταν 8,5 μήνες στους ασθενείς ανεξαρτήτως έκφρασης. Εμφανίστηκε κλινικά σημαντικό εκτιμώμενο από την IRF ποσοστό ORR σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST έκδοση 1.1. Ωστόσο, συγκριτικά με το προκαθορισμένο ιστορικό ποσοστό ανταπόκρισης ελέγχου του 10%, δεν επιτεύχθηκε στατιστική σημαντικότητα για το κύριο καταληκτικό σημείο. Τα επιβεβαιωμένα ORR σύμφωνα με τα κριτήρια IRF-RECIST έκδοση 1.1 ήταν 21,9% (95% ΔΕ: 9,3, 40,0) στους ασθενείς με έκφραση PD-L1 \geq 5%, 18,8% (95% ΔΕ: 10,9, 29,0) στους ασθενείς με έκφραση PD-L1 \geq 1%, και 19,3% (95% ΔΕ: 12,7, 27,6) στους ασθενείς ανεξαρτήτως έκφρασης. Η διάμεση διάρκεια της ανταπόκρισης (DOR) δεν επιτεύχθηκε σε καμία υποομάδα έκφρασης PD-L1 ή στους ασθενείς ανεξαρτήτως έκφρασης. Τα δεδομένα συνολικής επιβίωσης (OS) δεν ήταν ώριμα με αναλογία συμβάντος-ασθενών περίπου 40%. Η διάμεση OS για όλες τις υποομάδες ασθενών (έκφραση PD-L1 \geq 5% και \geq 1%) και στους ασθενείς ανεξαρτήτως έκφρασης ήταν 10,6 μήνες.

Διεξάχθηκε μια επικαιροποιημένη ανάλυση με διάμεση διάρκεια παρακολούθησης της επιβίωσης 17,2 μηνών για την κοόρτη 1 και συνοψίζεται στον Πίνακα 5. Η διάμεση διάρκεια της ανταπόκρισης (DOR) δεν επιτεύχθηκε σε καμία υποομάδα έκφρασης PD-L1 ή στους ασθενείς ανεξαρτήτως έκφρασης.

Πίνακας 5: Περίληψη επικαιροποιημένης αποτελεσματικότητας (Κοόρτη 1 της μελέτης IMvigor210)

Καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας	Έκφραση PD-L1 \geq 5% στα IC	Έκφραση PD-L1 \geq 1% στα IC	Ανεξαρτήτως έκφρασης
ORR (Εκτίμηση IRF, κριτήρια RECIST έκδοση 1.1)	n = 32	n = 80	n = 119
Αρ. ανταποκριθέντων (%)	9 (28,1%)	19 (23,8%)	27 (22,7%)
95% ΔΕ	13,8, 46,8	15,0, 34,6	15,5, 31,3
Αρ. πλήρως ανταποκριθέντων (%)	4 (12,5%)	8 (10,0%)	11 (- 9,2%)
95% ΔΕ	(3,5, 29,0)	(4,4, 18,8)	(4,7, 15,9)
Αρ. μερικώς ανταποκριθέντων (%)	5 (15,6%)	11 (13,8%)	16 (13,4%)
95% ΔΕ	(5,3, 32,8)	(7,1, 23,3)	(7,9, 20,9)
DOR (Εκτίμηση IRF, κριτήρια RECIST έκδοση 1.1)	n = 9	n = 19	n = 27
Ασθενείς με συμβάν (%)	3 (33,3%)	5 (26,3%)	8 (29,6%)
Διάμεση διάρκεια (μήνες) (95% ΔΕ)	NE (11,1, NE)	NE (NE)	NE (14,1, NE)
PFS (Εκτίμηση IRF, κριτήρια RECIST έκδοση 1.1)	n = 32	n = 80	n = 119
Ασθενείς με συμβάν (%)	24 (75,0%)	59 (73,8%)	88 (73,9%)
Διάμεση διάρκεια (μήνες) (95% ΔΕ)	4,1 (2,3, 11,8)	2,9 (2,1, 5,4)	2,7 (2,1, 4,2)
OS	n = 32	n = 80	n = 119
Ασθενείς με συμβάν (%)	18 (56,3%)	42 (52,5%)	59 (49,6%)
Διάμεση διάρκεια (μήνες) (95% ΔΕ)	12,3 (6,0, NE)	14,1 (9,2, NE)	15,9 (10,4, NE)
Ποσοστό συνολικής επιβίωσης (OS) στο 1 έτος (%)	52,4%	54,8%	57,2%

ΔΕ= διάστημα εμπιστοσύνης, DoR= διάρκεια ανταπόκρισης, IC= κύτταρα του ανοσοποιητικού που διηθούν τον όγκο, IRF= ανεξάρτητη αρχή αξιολόγησης, NE= μη εκτιμήσιμο, ORR= ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης, OS= συνολική επιβίωση, PFS= επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου, RECIST= Κριτήρια αξιολόγησης της ανταπόκρισης σε συμπαγείς όγκους, έκδοση 1.1.

Κατά τη στιγμή της τελικής ανάλυσης για την Κοόρτη 1, οι ασθενείς είχαν διάμεσο χρόνο παρακολούθησης επιβίωσης 96,4 μήνες. Η διάμεση OS ήταν 12,3 μήνες (95% CI: 6,0, 49,8) σε ασθενείς με έκφραση PD-L1 \geq 5% (ασθενείς που περιλαμβάνονται στη θεραπευτική ένδειξη).

Στην Κοόρτη 2, τα συν-πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας ήταν το επιβεβαιωμένο ORR σύμφωνα με την εκτίμηση της ανεξάρτητης αρχής αξιολόγησης (IRF) χρησιμοποιώντας τα κριτήρια RECIST έκδοση 1.1 και το εκτιμώμενο από τον ερευνητή ORR σύμφωνα με τα τροποποιημένα κριτήρια RECIST (mRECIST). 310 ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ατεζολιζουμάμπη 1.200 mg με ενδοφλέβια έγχυση κάθε 3 εβδομάδες μέχρι την απώλεια του κλινικού οφέλους. Η αρχική ανάλυση της κοόρτης 2 πραγματοποιήθηκε όταν όλοι οι ασθενείς είχαν υποβληθεί σε παρακολούθηση για τουλάχιστον 24 εβδομάδες. Η μελέτη πέτυχε τα συν-πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία στην κοόρτη 2 επιδεικνύοντας στατιστικά σημαντικά ποσοστά ORR σύμφωνα με τα εκτιμώμενα από την IRF κριτήρια RECIST έκδοση 1.1 και τα εκτιμώμενα από τον ερευνητή κριτήρια mRECIST συγκριτικά με το προκαθορισμένο ποσοστό ανταπόκρισης ιστορικού ελέγχου της τάξης του 10%.

Διεξάχθηκε επίσης μια ανάλυση με διάμεση διάρκεια παρακολούθησης της επιβίωσης 21,1 μηνών για την Κοόρτη 2. Τα επιβεβαιωμένα ORR σύμφωνα με τα κριτήρια IRF-RECIST έκδοση 1.1 ήταν 28,0% (95% ΔΕ: 19,5, 37,9) στους ασθενείς με έκφραση PD-L1 \geq 5%, 19,3% (95% ΔΕ: 14,2, 25,4) στους ασθενείς με έκφραση PD-L1 \geq 1%, και 15,8% (95% ΔΕ: 11,9, 20,4) στους ασθενείς ανεξαρτήτως έκφρασης. Το επιβεβαιωμένο ORR σύμφωνα με την εκτίμηση του ερευνητή για τα κριτήρια mRECIST ήταν 29,0% (95% ΔΕ: 20,4, 38,9) στους ασθενείς με έκφραση PD-L1 \geq 5%, 23,7% (95% ΔΕ: 18,1, 30,1) στους ασθενείς με έκφραση PD-L1 \geq 1%, και 19,7% (95% ΔΕ: 15,4, 24,6) στους ασθενείς ανεξαρτήτως έκφρασης. Το ποσοστό πλήρους ανταπόκρισης σύμφωνα με τα κριτήρια IRF-RECIST έκδοση 1.1 στον πληθυσμό ανεξαρτήτως έκφρασης ήταν 6,1% (95% ΔΕ: 3,7, 9,4). Για την κοόρτη 2, η διάμεση DoR δεν επιτεύχθηκε σε οποιαδήποτε υποομάδα έκφρασης του PD-L1 ή στους ασθενείς ανεξαρτήτως έκφρασης, επιτεύχθηκε, ωστόσο, σε ασθενείς με έκφραση PD-L1 < 1% (13,3 μήνες, 95% ΔΕ 4,2, NE). Το ποσοστό OS στους 12 μήνες ήταν 37% στους ασθενείς ανεξαρτήτως έκφρασης.

Κατά τη στιγμή της τελικής ανάλυσης για την Κοόρτη 2, οι ασθενείς είχαν διάμεσο χρόνο παρακολούθησης επιβίωσης 46,2 μήνες. Η διάμεση OS ήταν 11,9 μήνες (95% CI: 9,0, 22,8) σε ασθενείς με έκφραση PD-L1 \geq 5%, 9,0 μήνες (95% CI: 7,1, 11,1) σε ασθενείς με έκφραση PD-L1 \geq 1% και 7,9 μήνες (95 % CI: 6,7, 9,3) σε όλους τους συμμετέχοντες.

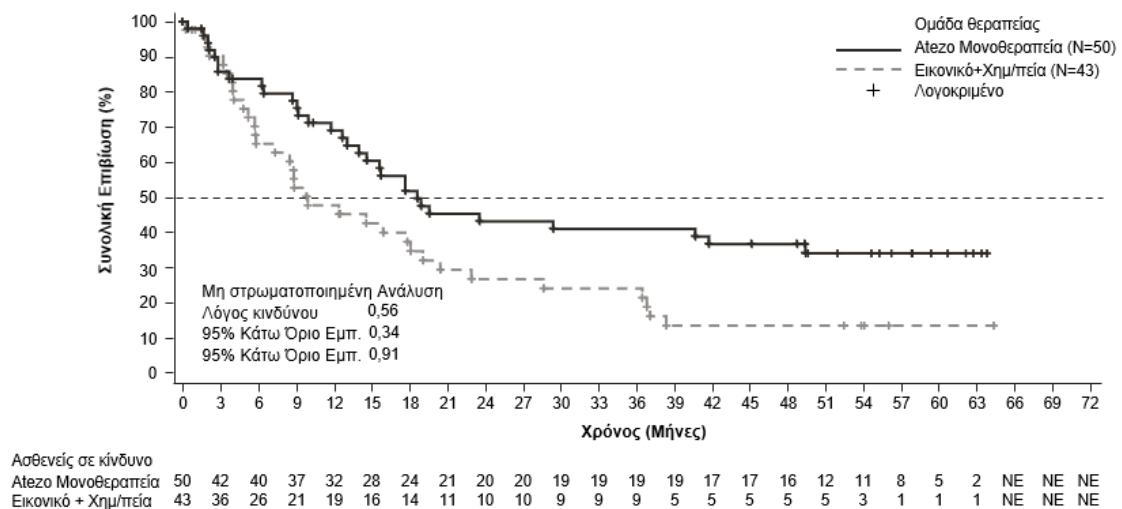
IMvigor130 (WO30070): Φάσης III μελέτη της ατεζολιζουμάμπης ως μονοθεραπεία και σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνη σε ασθενείς με μη θεραπευμένο τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ουροθηλιακό καρκίνωμα.

Μια φάσης III, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, μερικώς τυφλή (Σκέλη Α και Γ μόνο) μελέτη, η IMvigor130, διεξήχθη για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της ατεζολιζουμάμπης + της συνδυαστικής χημειοθεραπείας με βάση την πλατίνη (δηλαδή, είτε σισπλατίνη είτε καρβοπλατίνη με γεμισιταβίνη), Σκέλος Α, ή της μονοθεραπείας με ατεζολιζουμάμπη (Σκέλος Β, σκέλος ανοιχτής επισήμανσης) έναντι του εικονικού φαρμάκου + της συνδυαστικής χημειοθεραπείας με βάση την πλατίνη (Σκέλος Γ) σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ουροθηλιακό καρκίνωμα που δεν είχαν λάβει προηγούμενη συστηματική θεραπεία στο μεταστατικό πλαίσιο. Τα συν-πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας ήταν η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) κατά την εκτίμηση του ερευνητή στο Σκέλος Α έναντι του Σκέλους Γ και η συνολική επιβίωση (OS) στο Σκέλος Α έναντι του Γ και στη συνέχεια στο Σκέλος Β έναντι του Γ, τα οποία αναλύθηκαν με ιεραρχικό τρόπο. Η συνολική επιβίωση δεν ήταν στατιστικά σημαντική για τη σύγκριση του Σκέλους Α έναντι του Σκέλους Γ, και επομένως δεν μπορούσε να διεξαχθεί περαιτέρω επίσημος έλεγχος σύμφωνα με την προκαθορισμένη ιεραρχική σειρά δοκιμών.

Βάσει της σύστασης της ανεξάρτητης επιτροπής παρακολούθησης δεδομένων (iDMC) μετά από πρώιμη ανασκόπηση των δεδομένων επιβίωσης, η ένταξη ασθενών στο σκέλος της μονοθεραπείας με ατεζολιζουμάμπη των οποίων οι όγκοι είχαν χαμηλή έκφραση PD-L1 (λιγότερο από το 5% των κυττάρων του ανοσοποιητικού θετικά για PD -L1 με ανοσοϊστοχημεία με χρήση της δοκιμασίας VENTANA PD-L1 [SP142]) διακόπηκε μετά από παρατήρηση μειωμένης συνολικής επιβίωσης σε αυτήν την υποομάδα σε μια μη προγραμματισμένη πρώιμη ανάλυση, ωστόσο, αυτό συνέβη αφού η συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών είχε ήδη ενταχθεί.

Από τους 719 ασθενείς που εντάχθηκαν στα σκέλη της μονοθεραπείας με ατεζολιζουμάμπη (n=360) και της σκέτης χημειοθεραπείας (n=359), 50 και 43 ασθενείς, αντίστοιχα, δεν ήταν κατάλληλοι για σισπλατίνη με βάση τα κριτήρια Galsky και είχαν όγκους με υψηλή έκφραση PD-L1 ($\geq 5\%$ των ανοσοκυττάρων που χρωματίζονται θετικά για PD-L1 με ανοσοϊστοχημεία με χρήση της δοκιμασίας VENTANA PD-L1 [SP142]). Σε μια διερευνητική ανάλυση σε αυτήν την υποομάδα ασθενών, ο μη στρωματοποιημένος HR για OS ήταν 0,56 (95% CI: 0,34, 0,91). Η διάμεση OS ήταν 18,6 μήνες (95% CI: 14,0, 49,4) στο σκέλος μονοθεραπείας με ατεζολιζουμάμπη έναντι 10,0 μηνών (95% CI: 7,4, 18,1) στο σκέλος της σκέτης χημειοθεραπείας (βλ. Εικόνα 2).

Εικόνα 2 Καμπύλη Kaplan-Meier για τη συνολική επιβίωση σε ασθενείς που δεν ήταν κατάλληλοι για σισπλατίνη των οποίων οι όγκοι έχουν υψηλή έκφραση PD-L1 (Σκέλος Β έναντι Σκέλους Γ)



Μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα

Επικουρική θεραπεία ΜΜΚΠ πρώιμου σταδίου

Ενδοφλέβιο σκεύασμα

IMpower010 (GO29527): Τυχασιοποιημένη δοκιμή φάσης III σε ασθενείς με εξαιρεθέντα ΜΜΚΠ, μετά από χημειοθεραπεία με βάση τη σισπλατίνη

Πραγματοποιήθηκε μια φάσης III, ανοικτής επισήμανσης, πολυκεντρική, τυχασιοποιημένη μελέτη, η GO29527 (IMpower010), για να αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της ατεζολιζουμάμπης στην επικουρική θεραπεία ασθενών με ΜΜΚΠ σταδίου IB (όγκοι ≥ 4 cm) – IIIA (σύμφωνα με το σύστημα σταδιοποίησης της Διεθνούς Αντικαρκινικής Ένωσης/της Αμερικανικής Ενιαίας Επιτροπής για τον Καρκίνο, 7η έκδοση).

Τα ακόλουθα κριτήρια επιλογής ορίζουν ασθενείς με υψηλό κίνδυνο υποτροπής που περιλαμβάνονται στη θεραπευτική ένδειξη και αντικατοπτρίζουν τον πληθυσμό ασθενών με νόσο σταδίου II – IIIA σύμφωνα με την 7η έκδοση του συστήματος σταδιοποίησης:

Μέγεθος όγκου ≥ 5 cm ή όγκοι οποιουδήποτε μεγέθους που είτε συνοδεύονται από κατάσταση N1 ή N2 ή όγκοι που είναι διηθητικοί των θωρακικών δομών (διηθούν απευθείας τον τοιχωματικό υπεζωκότα, το θωρακικό τοίχωμα, το διάφραγμα, το φρενικό νεύρο, τον μεσοθωρακικό υπεζωκότα, το τοιχωματικό περικάρδιο, το μεσοθωράκιο, την καρδιά, τα μεγάλα αγγεία, την τραχεία, το παλίνδρομο λαρυγγικό νεύρο, τον οισοφάγο, το σπονδυλικό σώμα, την τρόπιδα) ή όγκοι που περιλαμβάνουν τον κύριο βρόγχο < 2 cm περιφερικά της τρόπιδας, αλλά χωρίς να εμπλέκεται η τρόπιδα ή όγκοι που

συσχετίζονται με ατελεκτασία ή αποφρακτική πνευμονίτιδα ολόκληρου του πνεύμονα ή όγκοι με ξεχωριστό(ά) λοβίδιο(α) στον ίδιο λοβό ή σε διαφορετικό ομόπλευρο λοβό ως πρωτοπαθείς.

Η μελέτη δεν συμπεριέλαβε ασθενείς που είχαν κατάσταση N2 με όγκους που διηθούν το μεσοθωράκιο, την καρδιά, τα μεγάλα αγγεία, την τραχεία, το παλίνδρομο λαρυγγικό νεύρο, τον οισοφάγο, το σπονδυλικό σώμα, την τρόπιδα ή με ξεχωριστό(ά) οζίδιο(α) όγκου σε διαφορετικό ομόπλευρο λοβό.

Συνολικά 1.280 ενταγμένοι ασθενείς υποβλήθηκαν σε πλήρη εξαίρεση του όγκου και ήταν επιλέξιμοι για τη λήψη έως 4 κύκλων χημειοθεραπείας με βάση τη σισπλατίνη. Τα σχήματα χημειοθεραπείας με βάση τη σισπλατίνη περιγράφονται στον Πίνακα 6.

Πίνακας 6: Σχήματα επικουρικής χημειοθεραπείας (IMpower010)

Επικουρική χημειοθεραπεία με βάση τη σισπλατίνη: Σισπλατίνη 75 mg/m ² ενδοφλέβια την Ημέρα 1 κάθε κύκλου 21 ημερών με ένα από τα ακόλουθα σχήματα θεραπείας	Βινoreλμίνη 30 mg/m ² ενδοφλέβια, τις Ημέρες 1 και 8
	Δοσεταξέλη 75 mg/m ² ενδοφλέβια, την Ημέρα 1
	Γεμισιταβίνη 1.250 mg/m ² ενδοφλέβια, τις Ημέρες 1 και 8
	Πεμετρεξίδη 500 mg/m ² ενδοφλέβια, την Ημέρα 1 (μη πλακώδης)

Μετά την ολοκλήρωση της χημειοθεραπείας με βάση τη σισπλατίνη (έως τέσσερις κύκλοι), ένα σύνολο 1.005 ασθενών τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 για τη λήψη ατεζολιζουμάμπης (Σκέλος Α) ή βέλτιστης υποστηρικτικής φροντίδας (best supportive care, BSC) (Σκέλος Β). Η ατεζολιζουμάμπη χορηγήθηκε ως σταθερή δόση 1.200 mg με ενδοφλέβια έγχυση κάθε 3 εβδομάδες για 16 κύκλους, εκτός εάν υπήρχε υποτροπή της νόσου ή μη αποδεκτή τοξικότητα. Η τυχαιοποίηση στρωματοποιήθηκε σύμφωνα με το φύλο, το στάδιο της νόσου, την ιστολογική εξέταση και την έκφραση PD-L1.

Οι ασθενείς αποκλείστηκαν εάν είχαν ιστορικό αυτοάνοσης νόσου, είχαν εμβολιαστεί με ζώντες, εξασθενημένους μικροοργανισμούς εντός 28 ημερών πριν από την τυχαιοποίηση, είχαν λάβει συστηματικούς ανοσοδιεγερτικούς παράγοντες εντός 4 εβδομάδων ή συστηματικά ανοσοκατασταλτικά φάρμακα εντός 2 εβδομάδων πριν από την τυχαιοποίηση. Διενεργήθηκαν αξιολογήσεις των όγκων κατά την αρχική αξιολόγηση της φάσης τυχαιοποίησης και κάθε 4 μήνες για το πρώτο έτος μετά τον Κύκλο 1, Ημέρα 1 και κάθε 6 μήνες στη συνέχεια έως το πέμπτο έτος και σε ετήσια βάση στη συνέχεια.

Τα δημογραφικά στοιχεία και τα αρχικά χαρακτηριστικά της νόσου στον ITT πληθυσμό ήταν καλά ισορροπημένα μεταξύ των σκελών θεραπείας. Η διάμεση ηλικία ήταν τα 62 έτη (εύρος: 26 έως 84) και το 67% των ασθενών ήταν άνδρες. Η πλειονότητα των ασθενών ήταν Λευκοί (73%) και το 24% ήταν Ασιάτες. Οι περισσότεροι ασθενείς ήταν νυν ή πρώην καπνιστές (78%) και η κατάσταση απόδοσης κατά ECOG κατά την αρχική αξιολόγηση στους ασθενείς ήταν 0 (55%) ή 1 (44%). Συνολικά, το 12% των ασθενών είχε νόσο σταδίου IB, το 47% είχε νόσο σταδίου II και το 41% είχε νόσο σταδίου IIIA. Το ποσοστό των ασθενών που είχαν όγκους με έκφραση PD-L1 $\geq 1\%$ και $\geq 50\%$ επί των TC, όπως μετρήθηκε με την VENTANA PD-L1 (SP263) δοκιμή ήταν 55% και 26%, αντίστοιχα.

Το κριτήριο μέτρησης της κύριας έκβασης της αποτελεσματικότητας ήταν η επιβίωση χωρίς νόσο (DFS), όπως αξιολογήθηκε από τον ερευνητή. Η DFS ορίστηκε ως ο χρόνος από την ημερομηνία τυχαιοποίησης έως την ημερομηνία εμφάνισης οποιωνδήποτε από τα παρακάτω: πρώτη τεκμηριωμένη υποτροπή της νόσου, νέος πρωτοπαθής MMKP ή θάνατος από οποιαδήποτε αιτία, όποιο προέκυπτε πρώτο. Ο κύριος στόχος αποτελεσματικότητας ήταν η αξιολόγηση της DFS στον πληθυσμό ασθενών με PD-L1 $\geq 1\%$ TC σταδίου II - IIIA. Οι βασικοί δευτερεύοντες στόχοι αποτελεσματικότητας ήταν η αξιολόγηση του DFS στον πληθυσμό των ασθενών με PD-L1 $\geq 50\%$ TC σταδίου II - IIIA και της συνολικής επιβίωσης (OS) στον ITT πληθυσμό.

Κατά τον χρόνο της ενδιάμεσης ανάλυσης της DFS, η μελέτη πέτυχε το κύριο καταληκτικό σημείο της. Στην ανάλυση των ασθενών με PD-L1 \geq 50% TC σταδίου II - IIIA χωρίς μεταλλάξεις EGFR ή αναδιατάξεις ALK (n = 209), παρατηρήθηκε μια βελτίωση της DFS στο σκέλος της ατεζολιζουμάμπης σε σύγκριση με το σκέλος της BSC. Τα αποτελέσματα ήταν συνεπή τη στιγμή της τελικής ανάλυσης DFS, με διάμεσο χρόνο παρακολούθησης τους 65 μήνες.

Τα βασικά αποτελέσματα σχετικά με την αποτελεσματικότητα για την DFS και την OS στον πληθυσμό ασθενών με PD-L1 \geq 50% TC σταδίου II - IIIA, χωρίς μεταλλάξεις EGFR και αναδιατάξεις ALK, συνοψίζονται στον Πίνακα 7. Η καμπύλη Kaplan-Meier για την DFS παρουσιάζεται στην Εικόνα 3.

Πίνακας 7: Σύνοψη της αποτελεσματικότητας στον πληθυσμό ασθενών με έκφραση PD-L1 \geq 50% TC σταδίου II - IIIA χωρίς μεταλλάξεις EGFR ή αναδιατάξεις ALK (IMpower010)

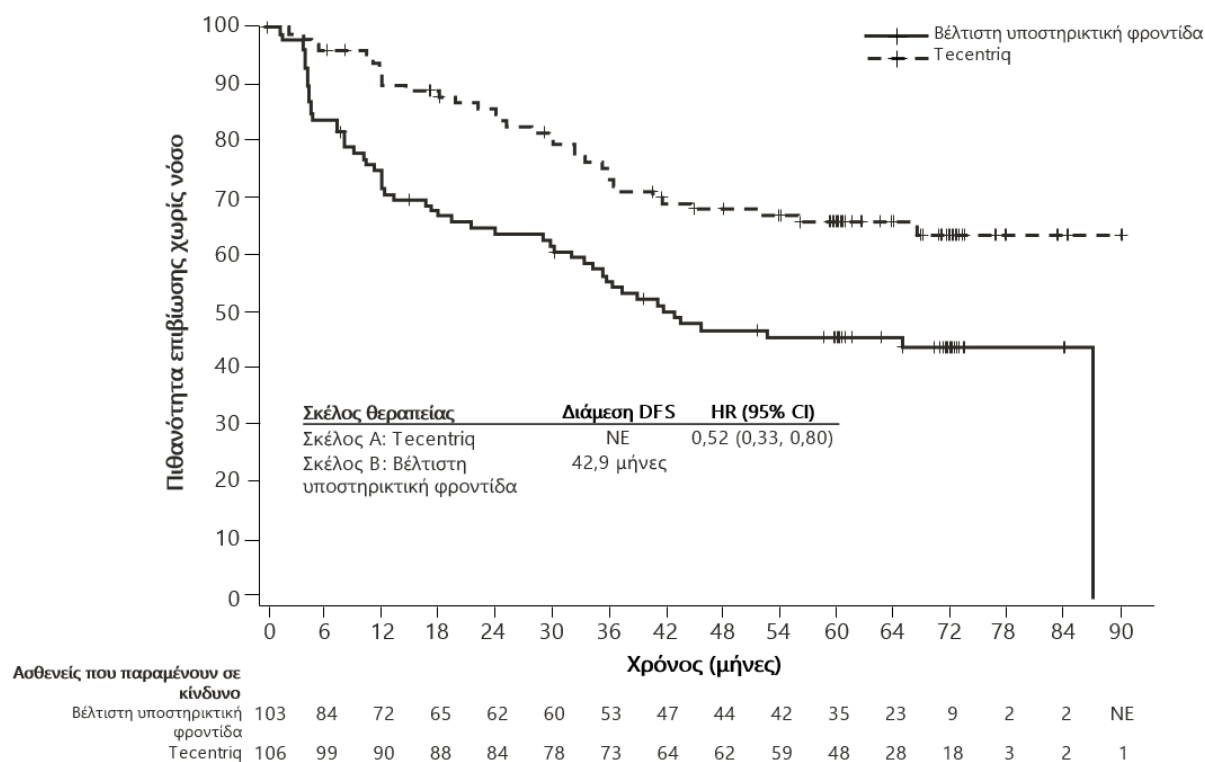
Καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας	Σκέλος A (Ατεζολιζουμάμπη)	Σκέλος B (Βέλτιστη υποστηρικτική φροντίδα)
Αξιολογημένη από τον ερευνητή DFS	n = 106	n = 103
Αρ. συμβάντων (%)	34 (32,1%)	55 (53,4%)
Διάμεση διάρκεια DFS (μήνες)	NE	42,9
95% CI	(NE)	(32,0, NE)
Στρωματοποιημένος [‡] λόγος κινδύνου (95% CI)	0,52 (0,33, 0,80)	
OS*	n=106	n=103
Αρ. συμβάντων (%)	22 (20,8%)	41 (39,8%)
Διάμεση διάρκεια OS (μήνες)	NE	87,1
95% CI	(NE)	(72,0, NE)
Στρωματοποιημένος [‡] λόγος κινδύνου (95% CI)	0,47 (0,28, 0,80)	

DFS = Επιβίωση χωρίς νόσο, CI = διάστημα εμπιστοσύνης, NE = μη εκτιμήσιμο

*Ενημερωμένη ανάλυση DFS και OS κατά την κλινική αποκοπή στις 26 Ιανουαρίου 2024

‡ Στρωματοποιείται κατά στάδιο, φύλο και ιστολογία.

Εικόνα 3: Καμπύλη Kaplan-Meier για την επιβίωση χωρίς νόσο στον πληθυσμό των ασθενών με έκφραση PD-L1 $\geq 50\%$ TC σταδίου II - IIIA χωρίς μεταλλάξεις EGFR ή αναδιατάξεις ALK (IMpower10)



Η παρατηρούμενη βελτίωση της DFS στο σκέλος της ατεζολιζουμάμπης σε σύγκριση με το σκέλος της BSC εμφανίστηκε σταθερά στην πλειονότητα των προκαθορισμένων υποομάδων του πληθυσμού των ασθενών με PD-L1 $\geq 50\%$ TC σταδίου II - IIIA χωρίς μεταλλάξεις EGFR ή αναδιατάξεις ALK, συμπεριλαμβανομένων τόσο των ασθενών με μη πλακώδη MMKΠ (μη στρωματοποιημένος HR 0,40, 95% CI: 0,23, 0,70, διάμεση DFS NE έναντι 36,8 μηνών) όσο και των ασθενών με πλακώδη MMKΠ (μη στρωματοποιημένος HR 0,67, 95% CI: 0,34, 1,32, διάμεση DFS δεν μπορούσε να εκτιμηθεί).

Θεραπεία πρώτης γραμμής προχωρημένου MMKΠ

Ενδοφλέβιο σκεύασμα

IMpower150 (GO29436): Τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης III σε ασθενείς με μεταστατικό MMKΠ από μη πλακώδες επιθήλιο που υποβάλλονται για πρώτη φορά σε χημειοθεραπεία, σε συνδυασμό με πακλιταξέλη και καρβοπλατίνη, με ή χωρίς μεβεσισουμάμπη.

Πραγματοποιήθηκε μια φάσης III, ανοικτή, πολυκεντρική, διεθνής, τυχαιοποιημένη μελέτη, (IMpower150), για να αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της ατεζολιζουμάμπης σε συνδυασμό με πακλιταξέλη και καρβοπλατίνη, με ή χωρίς μεβεσισουμάμπη, σε ασθενείς με μεταστατικό MMKΠ από μη πλακώδες επιθήλιο που υποβάλλονται για πρώτη φορά σε χημειοθεραπεία.

Οι ασθενείς αποκλείστηκαν εάν είχαν ιστορικό αυτοάνοσης νόσου, χορήγησης εμβολίου από ζώντες εξασθενημένους οργανισμούς 28 ημέρες πριν την τυχαιοποίηση, χορήγηση συστηματικών ανοσοδιεγερτικών παραγόντων 4 εβδομάδες ή χορήγηση συστηματικών ανοσοκατασταλτικών φαρμακευτικών προϊόντων 2 εβδομάδες πριν την τυχαιοποίηση, ενεργείς ή μη θεραπευμένες μεταστάσεις του κεντρικού νευρικού συστήματος, σαφή διήθηση των μεγάλων θωρακικών αγγείων από τον όγκο ή σαφή παρουσία σπηλαίων στις πνευμονικές βλάβες, όπως αυτά απεικονίζονται στην ακτινογραφία. Οι αξιολογήσεις όγκου διεξήχθησαν κάθε 6 εβδομάδες για τις πρώτες 48 εβδομάδες

μετά τον κύκλο 1, ημέρα 1 και στη συνέχεια κάθε 9 εβδομάδες. Τα δείγματα όγκου αξιολογήθηκαν για έκφραση PD-L1 επί των καρκινικών κυττάρων (TC) και των ανοσοκυττάρων που διηθούν τον όγκο (IC) και τα αποτελέσματα χρησιμοποιήθηκαν για τον ορισμό των υποομάδων έκφρασης PD-L1 για τις αναλύσεις που περιγράφονται παρακάτω.

Συνολικά, εντάχθηκαν και τυχαιοποιήθηκαν 1.202 ασθενείς (1:1:1) για να λάβουν μία από τις θεραπείες που περιγράφονται στον Πίνακα 8. Η τυχαιοποίηση διαστρωματώθηκε ανά φύλο, παρουσία μεταστάσεων στο ήπαρ και ανά κατάσταση έκφρασης PD-L1 στα TC και IC,

Πίνακας 8: Ενδοφλέβια θεραπευτικά σχήματα (IMpower150)

Θεραπευτικό Σχήμα	Έναρξη (Τέσσερις ή Έξι κύκλοι 21 ημερών)	Συντήρηση (Κύκλοι 21 ημερών)
A	Ατεζολιζουμάμπη ^α (1.200 mg) + πακλιταξέλη (200 mg/m ²) ^{β,γ} + καρβοπλατίνη ^γ (AUC 6)	Ατεζολιζουμάμπη ^α (1.200 mg)
B	Ατεζολιζουμάμπη ^α (1.200 mg) + μπεβασιζουμάμπη ^δ (15 mg/kg BΣ) + πακλιταξέλη (200 mg/m ²) ^{β,γ} + καρβοπλατίνη ^γ (AUC 6)	Ατεζολιζουμάμπη ^α (1.200 mg) + μπεβασιζουμάμπη ^δ (15 mg/kg BΣ)
Γ	Μπεβασιζουμάμπη ^δ (15 mg/kg BΣ) + πακλιταξέλη (200 mg/m ²) ^{β,γ} + καρβοπλατίνη ^γ (AUC 6)	Μπεβασιζουμάμπη ^δ (15 mg/kg BΣ)

^α Η ατεζολιζουμάμπη χορηγείται μέχρι την απώλεια κλινικού οφέλους όπως εκτιμήθηκε από τον ερευνητή

^β Η δόση έναρξης πακλιταξέλης για ασθενείς ασιατικής φυλής / εθνικότητας ήταν 175 mg / m² λόγω του υψηλότερου συνολικού επιπέδου αιματολογικής τοξικότητας σε ασθενείς από ασιατικές χώρες σε σύγκριση με εκείνους από μη ασιατικές χώρες

^γ Η πακλιταξέλη και η καρβοπλατίνη χορηγούνται μέχρι την ολοκλήρωση 4 ή 6 κύκλων ή προόδου νόσου, μη αποδεκτής τοξικότητας, όποιο από αυτά συμβεί πρώτο

^δ Η μπεβασιζουμάμπη χορηγείται μέχρι προόδου νόσου ή μη αποδεκτή τοξικότητα

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα βασικά χαρακτηριστικά της νόσου του πληθυσμού της μελέτης ήταν καλά ισορροπημένα μεταξύ των σκελών της θεραπείας. Η διάμεση ηλικία ήταν αυτή των 63 ετών (εύρος: 31 έως 90) και το 60% των ασθενών ήταν άνδρες. Η πλειοψηφία των ασθενών ήταν λευκοί (82%). Περίπου το 10% των ασθενών είχε γνωστή μετάλλαξη EGFR, το 4% είχε γνωστές αναδιατάξεις της ALK, το 14% είχε μετάσταση στο ήπαρ κατά την έναρξη και οι περισσότεροι ασθενείς ήταν νυν ή πρώην καπνιστές (80%). Η κατάσταση απόδοσης ECOG κατά την έναρξη ήταν 0 (43%) ή 1 (57%). Το 51% των όγκων των ασθενών είχε έκφραση PD-L1 \geq 1% TC ή \geq 1% IC και το 49% των όγκων των ασθενών είχαν έκφραση PD-L1 < 1% και < 1% IC.

Κατά τη στιγμή της τελικής ανάλυσης για το PFS, οι ασθενείς είχαν διάμεσο χρόνο παρακολούθησης 15,3 μηνών. Ο πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με μεταλλάξεις EGFR ή αναδιατάξεις ALK που θα έπρεπε προηγουμένως να υποβληθούν σε θεραπεία με αναστολείς τυροσινικής κινάσης, κατέδειξε κλινικά σημαντική βελτίωση της PFS στο σκέλος B σε σύγκριση με το σκέλος Γ (HR 0,61, 95% CI: 0,52, 0,72, διάμεση τιμή PFS 8,3 έναντι 6,8 μηνών).

Κατά τη στιγμή της ενδιάμεσης ανάλυσης συνολικής επιβίωσης, οι ασθενείς είχαν διάμεση παρακολούθηση 19,7 μήνες. Τα βασικά αποτελέσματα αυτής της ανάλυσης, καθώς και από την επικαιροποιημένη ανάλυση PFS στον πληθυσμό με πρόθεση για θεραπεία (ITT) συνοψίζονται στους Πίνακες 9 και 10. Η καμπύλη συνολικής επιβίωσης Kaplan-Meier στον πληθυσμό με πρόθεση για θεραπεία παρουσιάζεται στην Εικόνα 4. Η Εικόνα 5 συνοψίζει τα αποτελέσματα της συνολικής επιβίωσης του πληθυσμού με πρόθεση για θεραπεία στις υποομάδες PD-L1. Τα ενημερωμένα αποτελέσματα PFS παρουσιάζονται επίσης στις Εικόνες 6 και 7.

Πίνακας 9: Περίληψη της επικαιροποιημένης αποτελεσματικότητας στον πληθυσμό με πρόθεση για θεραπεία (IMpower150)

Καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας	Σκέλος Α (Ατεζολιζουμάμπη + Πακλιταξέλη + Καρβοπλατίνη)	Σκέλος Β (Ατεζολιζουμάμπη + Μπεβασιζουμάμπη + Πακλιταξέλη + Καρβοπλατίνη)	Σκέλος Γ (Μπεβασιζουμάμπη + Πακλιταξέλη + Καρβοπλατίνη)
Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία[#]			
Αξιολογημένο από τον ερευνητή PFS (RECIST v1.1)*	n = 402	n = 400	n = 400
Αριθμός συμβάντων (%)	330 (82.1%)	291 (72.8%)	355 (88.8%)
Διάμεση διάρκεια του PFS (μήνες)	6.7	8.4	6.8
95% CI	(5.7, 6.9)	(8.0, 9.9)	(6.0, 7.0)
Διαστρωματοποιημένη αναλογία κινδύνου ^{‡^} (95% CI)	0.91 (0.78, 1.06)	0.59 (0.50, 0.69)	---
Τιμή p ^{1,2}	0.2194	< 0.0001	
12 μήνες PFS (%)	24	38	20
Ενδιάμεση ανάλυση συνολικής επιβίωσης^{‡*}	n = 402	n = 400	n = 400
Αριθμός θανάτων (%)	206 (51.2%)	192 (48.0%)	230 (57.5%)
Διάμεσος χρόνος ως τα συμβάντα (μήνες)	19.5	19.8	14.9
95% CI	(16.3, 21.3)	(17.4, 24.2)	(13.4, 17.1)
Διαστρωματοποιημένη αναλογία κινδύνου ^{‡^} (95% CI)	0.85 (0.71, 1.03)	0.76 (0.63, 0.93)	---
Τιμή p ^{1,2}	0.0983	0.006	
6 μήνες συνολική επιβίωση (%)	84	85	81
12 μήνες συνολική επιβίωση (%)	66	68	61
Αξιολογημένη από τον Ερευνητή Συνολικά Καλύτερη Ανταπόκριση^{3*} (RECIST 1.1)	n = 401	n = 397	n = 393
Αριθμός ανταποκριθέντων (%)	163 (40.6%)	224 (56.4%)	158 (40.2%)
95% CI	(35.8, 45.6)	(51.4, 61.4)	(35.3, 45.2)
Αριθμός πλήρων ανταποκρίσεων (%)	8 (2.0%)	11 (2.8%)	3 (0.8%)
Αριθμός μερικών ανταποκρίσεων (%)	155 (38.7%)	213 (53.7%)	155 (39.4%)
Αξιολογημένη από τον Ερευνητή DOR* (RECIST v1.1)	n = 163	n = 224	n = 158
Διάμεση διάρκεια σε μήνες	8.3	11.5	6.0
95% CI	(7.1, 11.8)	(8.9, 15.7)	(5.5, 6.9)

[#] Πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας ήταν τα PFS και OS και αναλύθηκαν στον ITT πληθυσμό αγρίου τύπου (WT), δηλαδή εκτός των ασθενών με μεταλλάξεις EGFR ή αναδιατάξεις ALK.

¹ Βασισμένο στον διαστρωματοποιημένο έλεγχο log-rank

² Για ενημερωτικούς σκοπούς. Στον πληθυσμό με πρόθεση για θεραπεία, οι συγκρίσεις μεταξύ του σκέλους Β και του σκέλους Γ καθώς και μεταξύ των σκελών Α και Γ δεν ελέγχθηκαν ακόμη επίσημα σύμφωνα με την προκαθορισμένη ιεραρχία ανάλυσης

³ Συνολική καλύτερη ανταπόκριση για πλήρη ανταπόκριση και μερική ανταπόκριση

[‡] Διαστρωματομένο κατά φύλο, παρουσία μεταστάσεων ήπατος και έκφρασης PD-L1 στον όγκο, σε TC και IC

[^] Το σκέλος Γ είναι η ομάδα σύγκρισης για όλους τους λόγους κινδύνου

* Επικαιροποιημένη ανάλυση PFS και ενδιάμεση ανάλυση OS στην κλινική διακοπή στις 22 Ιανουαρίου 2018

PFS = επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου; RECIST = Κριτήρια Αξιολόγησης της Ανταπόκρισης επί Συμπαγών Όγκων v1.1. CI = διάστημα εμπιστοσύνης; DOR = διάρκεια ανταπόκρισης; OS = συνολική επιβίωση.

Πίνακας 10: Περίληψη της επικαιροποιημένης αποτελεσματικότητας για το σκέλος Α έναντι του σκέλους Β στον πληθυσμό με πρόθεση για θεραπεία (IMpower150)

Καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας	Σκέλος Α (Ατεζολιζουμάμπη + Πακλιταξέλη + Καρβοπλατίνη)	Σκέλος Β (Ατεζολιζουμάμπη + Μπεβασιζουμάμπη + Πακλιταξέλη + Καρβοπλατίνη)
<i>Αξιολογημένο από τον ερευνητή PFS (RECIST v1.1)*</i>	n = 402	n = 400
Αριθμός συμβάντων (%)	330 (82,1%)	291 (72,8%)
Διάμεση διάρκεια του PFS (μήνες)	6,7	8,4
95% CI	(5,7, 6,9)	(8,0, 9,9)
Διαστρωματοποιημένη αναλογία κινδύνου ^{‡^} (95% CI)	0,67 (0,57, 0,79)	
Τιμή p ^{1,2}	< 0,0001	
<i>Ενδιάμεση ανάλυση συνολικής επιβίωσης*</i>	n = 402	n = 400
Αριθμός θανάτων (%)	206 (51,2%)	192 (48,0%)
Διάμεσος χρόνος ως τα συμβάντα (μήνες)	19,5	19,8
95% CI	(16,3, 21,3)	(17,4, 24,2)
Διαστρωματοποιημένη αναλογία κινδύνου ^{‡^} (95% CI)	0,90 (0,74, 1,10)	
Τιμή p ^{1,2}	0,3000	

¹ Βασισμένο στον διαστρωματοποιημένο έλεγχο log-rank

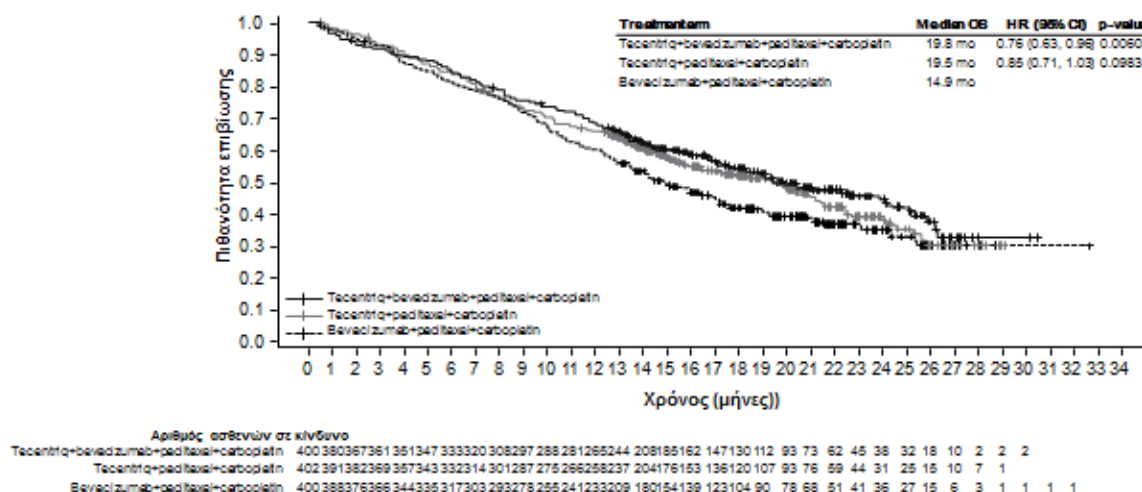
² Για ενημερωτικούς σκοπούς. Στον πληθυσμό με πρόθεση για θεραπεία, οι συγκρίσεις μεταξύ του σκέλους Α και του σκέλους Β δεν συμπεριλήφθηκαν στην προκαθορισμένη ιεραρχία ανάλυσης

[‡] Διαστρωματομένο κατά φύλο, παρουσία μεταστάσεων ήπατος και έκφρασης PD-L1 σε TC και IC

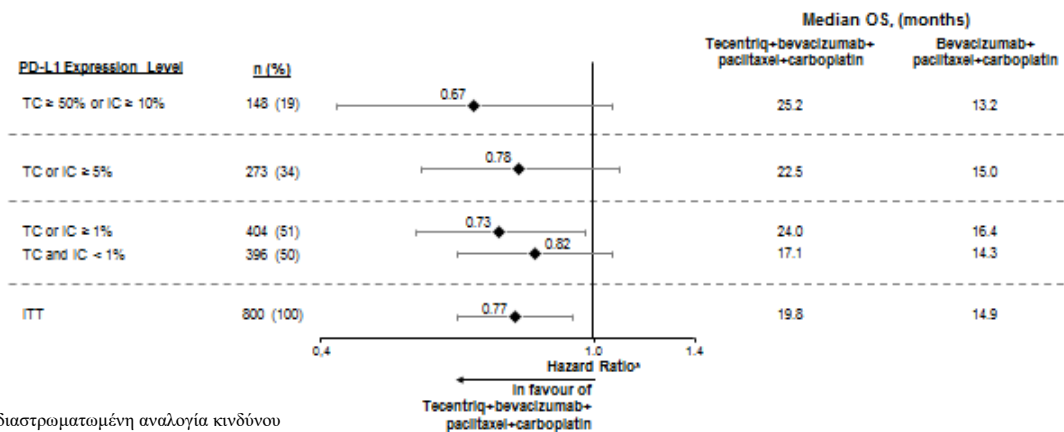
* Επικαιροποιημένη ανάλυση PFS και ενδιάμεση ανάλυση OS στην κλινική διακοπή στις 22 Ιανουαρίου 2018

[^] Το σκέλος Α είναι η ομάδα σύγκρισης για όλους τους λόγους κινδύνου

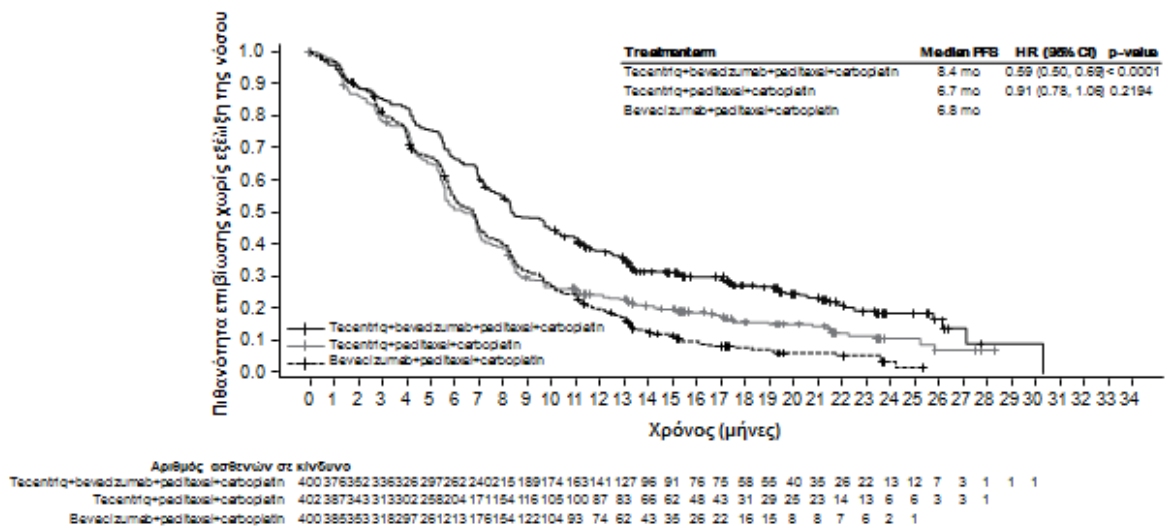
Εικόνα 4: Καμπύλη Kaplan-Meier για συνολική επιβίωση στον πληθυσμό με πρόθεση για θεραπεία (IMpower150)



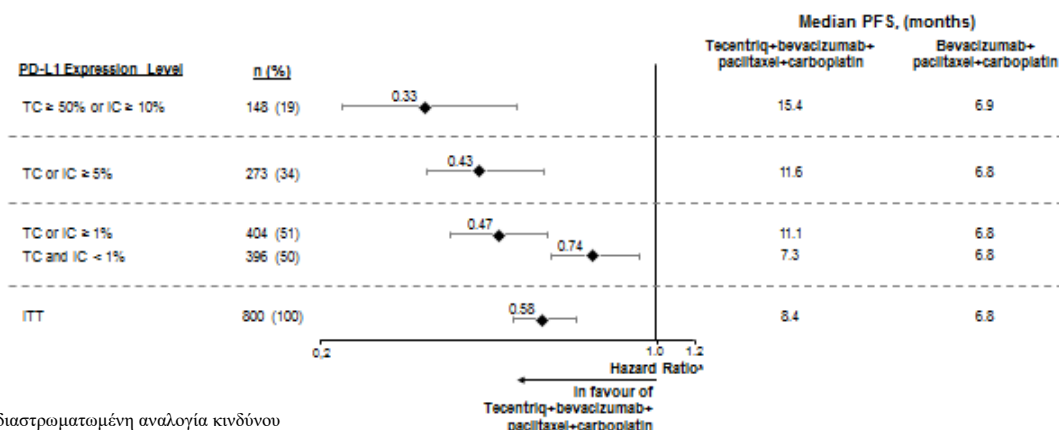
Εικόνα 5: Διάγραμμα forest plot συνολικής επιβίωσης σύμφωνα με την έκφραση PD-L1 στον πληθυσμό με πρόθεση για θεραπεία, Σκέλος Β έναντι Γ (IMpower150)



Εικόνα 6: Καμπύλη Kaplan-Meier για επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου στον πληθυσμό με πρόθεση για θεραπεία (IMpower150)



Εικόνα 7: Διάγραμμα forest plot επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου σύμφωνα με την έκφραση PD-L1 στον πληθυσμό με πρόθεση για θεραπεία, σκέλος Β έναντι Γ (IMpower150)



Στο σκέλος Β σε σχέση με το σκέλος Γ, προκαθορισμένες αναλύσεις υποομάδων από την ενδιάμεση ανάλυση συνολικής επιβίωσης έδειξαν βελτίωση της συνολικής επιβίωσης για ασθενείς με μεταλλάξεις EGFR ή αναδιατάξεις ALK (αναλογία κινδύνου [HR] 0.54, 95% CI: 0.29, 1.03; διάμεση συνολική επιβίωση δεν επετεύχθη έναντι 17.5 μηνών) και ηπατικές μεταστάσεις (HR 0.52, 95% CI: 0.33, 0.82; διάμεση συνολική επιβίωση 13.3 έναντι 9.4 μηνών). Βελτιώσεις του PFS παρουσιάστηκαν επίσης σε ασθενείς με μεταλλάξεις EGFR ή αναδιατάξεις ALK (HR 0.55, 95% CI: 0.35, 0.87; διάμεσο PFS 10.0 έναντι 6.1 μηνών) και μεταστάσεις ήπατος (HR 0.41, 95% CI: 0.26, 0.62; διάμεσο PFS 8.2 έναντι 5.4 μήνες). Τα αποτελέσματα της συνολικής επιβίωσης ήταν παρόμοια για υποομάδες ασθενών <65 και ηλικίας ≥ 65 αντίστοιχα. Δεδομένα για ασθενείς ≥75 ετών είναι πολύ περιορισμένα και δεν είναι δυνατό να συναχθούν συμπεράσματα γι' αυτόν τον πληθυσμό. Για αναλύσεις όλων των υποομάδων, δεν προγραμματίστηκαν επίσημες στατιστικές αναλύσεις.

IMpower130 (GO29537): Μια τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη φάσης III σε ασθενείς με μεταστατικό μη πλακώδη ΜΜΚΠ που υποβάλλονται για πρώτη φορά σε χημειοθεραπεία, σε συνδυασμό με nab-πακλιταξέλη και καρβοπλατίνη.

Μια Φάσης III, τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, ανοιχτής επισήμανσης μελέτη, η GO29537 (IMpower130), διεξήχθη για να αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της ατεζολιζουμάμπης σε συνδυασμό με nab-πακλιταξέλη και καρβοπλατίνη σε ασθενείς με μεταστατικό μη πλακώδη ΜΜΚΠ που υποβάλλονται για πρώτη φορά σε χημειοθεραπεία. Οι ασθενείς με μεταλλάξεις στον υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR) ή ALK αναδιατάξεις θα έπρεπε να έχουν λάβει προηγουμένως αναστολείς της κινάσης της τυροσίνης.

Οι ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν βάσει της 7ης έκδοσης της Αμερικανικής Κοινής Επιτροπής για τον Καρκίνο (AJCC). Αποκλείστηκαν από τη μελέτη οι ασθενείς που είχαν ιστορικό αυτοάνοσης νόσου, χορήγησης εμβολίου από ζώντες εξασθενημένους οργανισμούς σε διάστημα 28 ημερών πριν την τυχαιοποίηση, χορήγηση ανοσοδιεγερτικού παράγοντα σε διάστημα 4 εβδομάδων ή χορήγηση συστηματικών ανοσοκατασταλτικών φαρμακευτικών προϊόντων σε διάστημα 2 εβδομάδων πριν την τυχαιοποίηση και ενεργείς ή μη θεραπευμένες μεταστάσεις του ΚΝΣ. Οι ασθενείς που είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία με CD137 αγωνιστές ή θεραπείες με αναστολέα ανοσολογικού σημείου ελέγχου (θεραπευτικά αντισώματα έναντι του PD-1 και του PD-L1) δεν ήταν επιλέξιμοι. Παρόλα αυτά οι ασθενείς που είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία έναντι του CTLA-4 θα μπορούσαν να ενταχθούν στη μελέτη αν η τελευταία δόση είχε ληφθεί τουλάχιστον 6 εβδομάδες πριν την τυχαιοποίηση και δεν υπήρχε ιστορικό σοβαρών ανοσομεσολαβούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

από θεραπεία έναντι του CTLA-4 (NCI CTCAE Βαθμός 3 και 4). Οι αξιολογήσεις των όγκων διεξήχθησαν κάθε 6 εβδομάδες πριν την τυχαιοποίηση και για τις πρώτες 48 εβδομάδες μετά τον Κύκλο 1, στη συνέχεια κάθε 9 εβδομάδες. Τα δείγματα του όγκου αξιολογήθηκαν για έκφραση PD-L1 επί των καρκινικών κυττάρων (TC) και των ανοσοκυττάρων που διηθούν τον όγκο (IC) και τα αποτελέσματα χρησιμοποιήθηκαν για τον ορισμό των υποομάδων έκφρασης PD-L1 για τις αναλύσεις που περιγράφονται παρακάτω.

Οι ασθενείς, περιλαμβανομένων εκείνων με μεταλλάξεις EGFR ή αναδιατάξεις ALK, εντάχθηκαν και τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 2: 1 για να λάβουν ένα από τα θεραπευτικά σχήματα που περιγράφονται στον Πίνακα 11. Η τυχαιοποίηση στρωματοποιήθηκε με το φύλο, παρουσία μεταστάσεων ήπατος και έκφρασης PD L1 σε TC και IC. Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπευτικό σχήμα Β ήταν σε θέση να διασταυρώσουν (cross over) και να λάβουν μονοθεραπεία με ατεζολιζουμάμπη μετά την πρόοδο της νόσου.

Πίνακας 11: Ενδοφλέβια θεραπευτική αγωγή (IMpower130)

Θεραπευτικό Σχήμα	Έναρξη (Τέσσερις ή Έξι κύκλοι 21 ημερών)	Συντήρηση (Κύκλοι 21 ημερών)
A	Ατεζολιζουμάμπη (1.200 mg) ^α + nab-πακλιταξέλη (100 mg/m ²) ^{β,γ} + καρβοπλατίνη (AUC 6) ^γ	Ατεζολιζουμάμπη (1.200 mg) ^α
B	nab-πακλιταξέλη (100 mg/m ²) ^{β,γ} + καρβοπλατίνη (AUC 6) ^γ	Καλύτερη υποστηρικτική θεραπεία ή remetrexed

α Η ατεζολιζουμάμπη χορηγείται μέχρι την απόλυτα κλινικού οφέλους όπως εκτιμήθηκε από τον ερευνητή

β Η nab-πακλιταξέλη χορηγείται τις ημέρες 1, 8 και 15 κάθε κύκλου.

γ Η nab-πακλιταξέλη και η καρβοπλατίνη χορηγούνται μέχρι την ολοκλήρωση 4 - 6 κύκλων ή προόδου νόσου, μη αποδεκτής τοξικότητας, όποιο από αυτά συμβεί πρώτο.

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά της νόσου κατά την αρχική εκτίμηση του πληθυσμού μελέτης που ορίστηκε ως ITT-WT (n=679) ήταν καλά ισορροπημένα ανάμεσα στα σκέλη θεραπείας. Η διάμεση ηλικία ήταν 64 έτη (εύρος: 18 έως 86). Η πλειονότητα των ασθενών ήταν άνδρες (59%), λευκοί (90%). Δεκατέσσερα κόμμα επτά τοις εκατό των ασθενών είχαν μεταστάσεις στο ήπαρ κατά την αρχική εκτίμηση και οι περισσότεροι ασθενείς ήταν νυν ή πρώην καπνιστές (90%). Η πλειονότητα των ασθενών είχαν κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG 1 (59%) κατά την αρχική εκτίμηση και PD-L1 έκφραση < 1% (περίπου 52%). Μεταξύ 107 ασθενών του Σκέλους Β που είχαν κατάσταση ανταπόκρισης σταθερής νόσου, μερικής ανταπόκρισης ή ολικής ανταπόκρισης μετά από τη θεραπεία επαγωγής, 40 έλαβαν εναλλακτική θεραπεία συντήρησης με remetrexed.

Η πρωταρχική ανάλυση διεξήχθη σε όλους τους ασθενείς, εξαιρουμένων εκείνων με μεταλλάξεις EGFR ή αναδιατάξεις ALK, που ορίζονται ως πληθυσμός ITT-WT (n = 679). Οι ασθενείς είχαν διάμεσο χρόνο παρακολούθησης της επιβίωσης 18,6 μήνες και εμφάνισαν βελτιωμένη OS και PFS με την ατεζολιζουμάμπη, nab-πακλιταξέλη και καρβοπλατίνη σε σύγκριση με το σκέλος ελέγχου. Τα βασικά αποτελέσματα συνοψίζονται στον Πίνακα 12 και οι καμπύλες Kaplan-Meier για OS και PFS παρουσιάζονται στις Εικόνες 8 και 10, αντίστοιχα. Τα διερευνητικά αποτελέσματα της OS και της PFS σύμφωνα με την έκφραση PD L1 συνοψίζονται στις Εικόνες 9 και 11, αντίστοιχα. Οι ασθενείς με ηπατικές μεταστάσεις δεν εμφάνισαν βελτιωμένη PFS ή OS με ατεζολιζουμάμπη, nab-πακλιταξέλη και καρβοπλατίνη, σε σύγκριση με την nab-πακλιταξέλη και την καρβοπλατίνη (HR 0,93, 95% CI: 0,59, 1,47 για PFS και HR 1,04, 95% CI: 0,63, 1,72 για OS, αντίστοιχα).

Πενήντα εννέα τοις εκατό των ασθενών στο σκέλος της nab-πακλιταξέλης και καρβοπλατίνης έλαβαν οποιαδήποτε ανοσοθεραπεία έναντι του καρκίνου μετά την εξέλιξη της νόσου, η οποία περιλαμβάνει την ατεζολιζουμάμπη ως θεραπεία διασταύρωσης (41% όλων των ασθενών), σε σύγκριση με το 7,3% των ασθενών στο σκέλος της ατεζολιζουμάμπης, nab-πακλιταξέλης και καρβοπλατίνης.

Σε μια διερευνητική ανάλυση με μεγαλύτερη παρακολούθηση (διάμεσος: 24,1 μήνες), η διάμεση OS και για τα δύο σκέλη παρέμεινε αμετάβλητη σε σχέση με την αρχική ανάλυση, με HR = 0,82 (95% CI: 0,67, 1,01)

Πίνακας 12: Περίληψη της αποτελεσματικότητας από τη μελέτη IMpower130 στον πληθυσμό της αρχικής ανάλυσης (πληθυσμός ITT-WT)

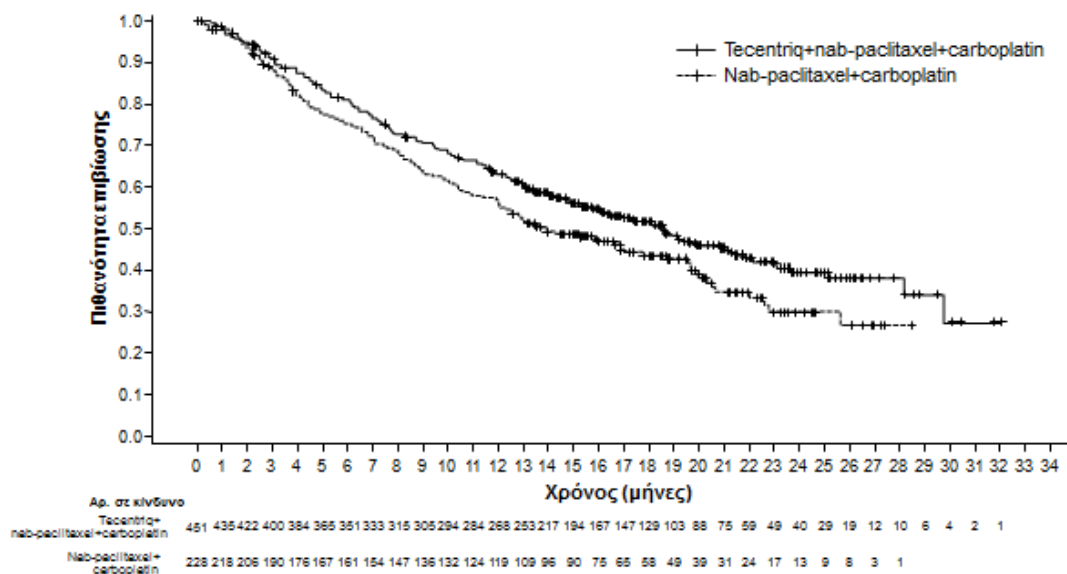
Καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας	Σκέλος Α Ατεζολιζουμάμπη + nab-πακλιταξέλη + καρβοπλατίνη	Σκέλος Β Nab- πακλιταξέλη + καρβοπλατίνη
Συν- πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία		
OS ανάλυση	n=451	n=228
Αρ. θανάτων (%)	226 (50.1%)	131 (57.5%)
Διάμεσος χρόνος έως τα συμβάντα (μήνες)	18.6	13.9
95% ΔΕ	(16.0, 21.2)	(12.0, 18.7)
Διαστρωματοποιημένη αναλογία κινδύνου [‡] (95% ΔΕ)	0.79 (0.64, 0.98)	
Τιμή p	0.033	
OS στους 12 μήνες (%)	63	56
Αξιολογημένο από τον ερευνητή PFS (RECIST v1.1)	n=451	n=228
Αρ. συμβάντων (%)	347 (76.9%)	198 (86.8%)
Διάμεση διάρκεια της PFS (μήνες)	7.0	5.5
95% ΔΕ	(6.2, 7.3)	(4.4, 5.9)
Διαστρωματοποιημένη αναλογία κινδύνου [‡] (95% ΔΕ)	0.64 (0.54, 0.77)	
Τιμή p	< 0.0001	
PFS στους 12 μήνες (%)	29%	14%
Άλλα καταληκτικά σημεία		
Αξιολογημένο από τον ερευνητή ORR (RECIST 1.1)[^]	n=447	n=226
Αρ. ασθενών με επιβεβαιωμένη ανταπόκριση (%)	220 (49.2%)	72 (31.9%)
95% ΔΕ	(44.5, 54.0)	(25.8, 38.4)
Αρ. συνολικής ανταπόκρισης (%)	11 (2.5%)	3 (1.3%)
Αρ. μερικής ανταπόκρισης (%)	209 (46.8%)	69 (30.5%)
Αξιολογημένο από τον ερευνητή DoR (RECIST 1.1)[^]	n=220	n=72
Διάμεση τιμή σε μήνες	8.4	6.1
95% ΔΕ	(6.9, 11.8)	(5.5, 7.9)

[‡] Διαστρωματοποίηση βάσει φύλου και έκφρασης PD-L1 στα TC και στα IC

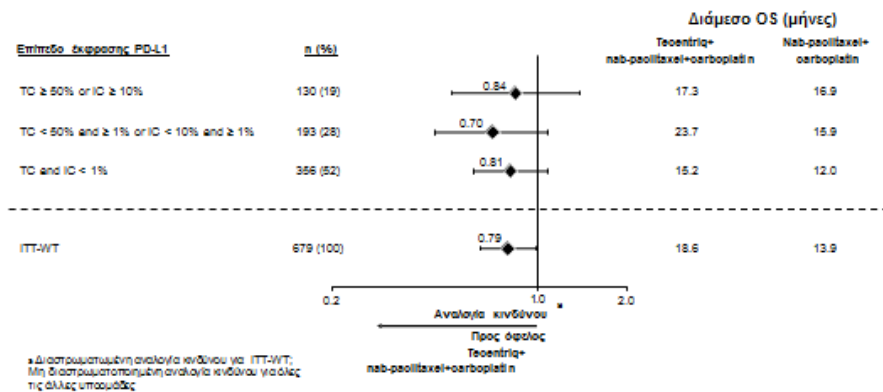
[^] Επιβεβαιωμένα ORR και DoR είναι διερευνητικά καταληκτικά σημεία

PFS= Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου, RECIST= Κριτήρια Αξιολόγησης της Ανταπόκρισης για Συμπαγείς Όγκους v1.1. CI=διάστημα εμπιστοσύνης, ORR=αντικειμενικό ποσοστό ανταπόκρισης, DoR=διάμεση διάρκεια της ανταπόκρισης, OS=Συνολική επιβίωση,

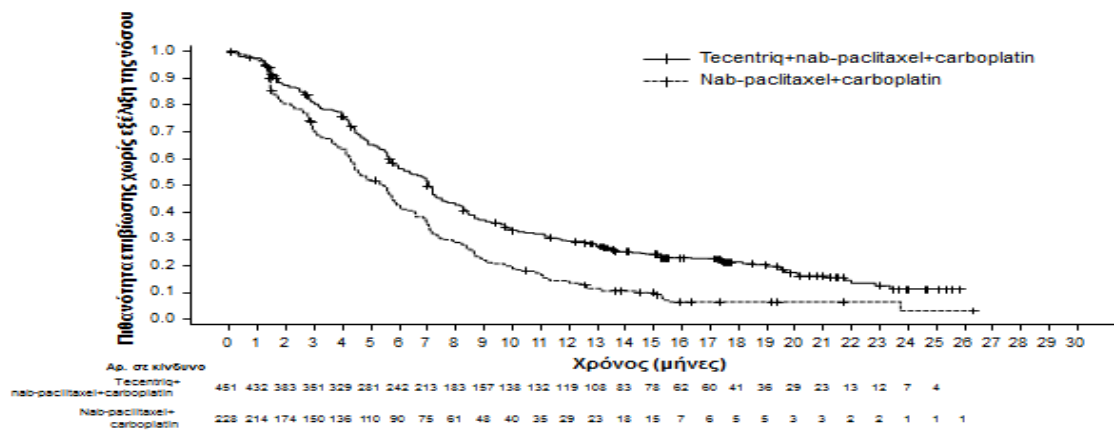
Εικόνα 8: Καμπύλες Kaplan-Meier για την συνολική επιβίωση (IMpower130)



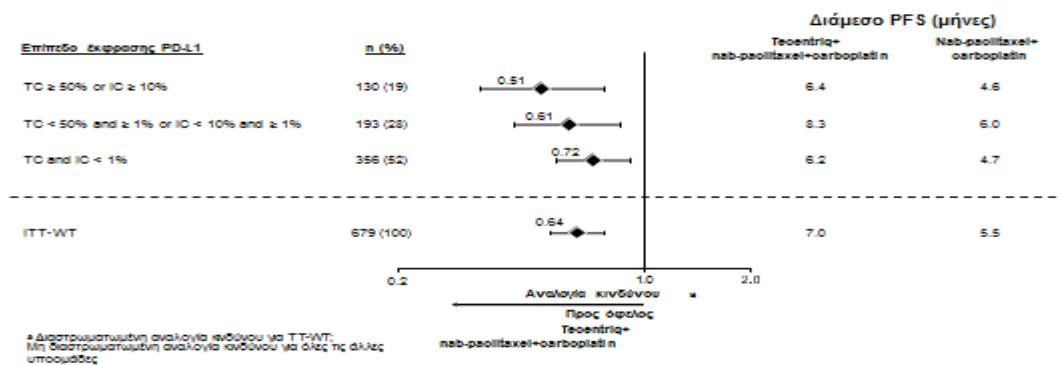
Εικόνα 9: Διάγραμμα forest plot συνολικής επιβίωσης σύμφωνα με την έκφραση PD-L1 (IMpower130)



Εικόνα 10: Καμπύλες Kaplan-Meier επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου (IMpower130)



Εικόνα 11: Διάγραμμα forest plot επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου σύμφωνα με την έκφραση PD-L1 (IMpower130)



IMpower110 (GO29431): Τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης III σε ασθενείς με μεταστατικό ΜΜΚΠ που δεν έχουν προηγουμένως υποβληθεί σε χημειοθεραπεία

Πραγματοποιήθηκε μια φάσης III, ανοικτής επισήμανσης, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη μελέτη, η IMpower110, για να αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της ατεζολιζουμάμπης σε ασθενείς με μεταστατικό ΜΜΚΠ, που δεν είχαν προηγουμένως υποβληθεί σε χημειοθεραπεία. Οι ασθενείς είχαν έκφραση PD-L1 $\geq 1\%$ σε TC (PD-L1 χρώση σε $\geq 1\%$ των κυττάρων του όγκου) ή $\geq 1\%$ σε IC (ανοσοκύτταρα που διεισδύουν στον όγκο [IC] με PD-L1 χρώση που καλύπτουν $\geq 1\%$ της περιοχής του όγκου) που αξιολογείται με την VENTANA PD-L1 (SP142) τεχνική.

Συνολικά 572 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 για να λάβουν ατεζολιζουμάμπη (Σκέλος Α) ή χημειοθεραπεία (Σκέλος Β). Η ατεζολιζουμάμπη χορηγήθηκε ως σταθερή δόση 1.200 mg με ενδοφλέβια έγχυση κάθε 3 εβδομάδες μέχρι να σημειωθεί απώλεια κλινικού οφέλους, σύμφωνα με την εκτίμηση του ερευνητή, ή μη αποδεκτή τοξικότητα. Τα σχήματα χημειοθεραπείας περιγράφονται στον Πίνακα 13. Η τυχαιοποίηση στρωματοποιήθηκε ανά φύλο, κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG, ιστολογικό τύπο και έκφραση όγκου PD-L1 στα TC και τα IC.

Πίνακας 13: Ενδοφλέβια σχήματα χημειοθεραπείας (IMpower110)

Θεραπευτικό σχήμα	Εισαγωγή (Τέσσερις έως Έξι κύκλοι 21-ημερών)	Συντήρηση (κύκλοι 21 ημερών)
B (μη πλακώδες)	Σισπλατίνη ^a (75 mg/m ²) + πεμετρεξίδη ^a (500 mg/m ²) Ή καρβοπλατίνη ^a (AUC 6) + πεμετρεξίδη ^a (500 mg/m ²)	Πεμετρεξίδη ^{b,d} (500 mg/m ²)
B (πλακώδες)	Σισπλατίνη ^a (75 mg/m ²) + γεμισιταβίνη ^{a,c} (1.250 mg/m ²) Ή καρβοπλατίνη ^a (AUC 5) + γεμισιταβίνη ^{a,c} (1.000 mg/m ²)	Καλύτερη υποστηρικτική θεραπεία ^d

^a Η σισπλατίνη, η καρβοπλατίνη, η πεμετρεξίδη και η γεμισιταβίνη χορηγούνται μέχρι την ολοκλήρωση των 4 ή 6 κύκλων, ή την πρόοδο της νόσου, ή μη αποδεκτή τοξικότητα

^b Η πεμετρεξίδη χορηγείται ως σχήμα συντήρησης κάθε 21 ημέρες μέχρι την πρόοδο της νόσου ή μη αποδεκτή τοξικότητα

^c Η γεμισιταβίνη χορηγείται τις ημέρες 1 και 8 κάθε κύκλου

^d Δεν επιτράπη διασταυρούμενη μετάβαση (crossover) από το σκέλος ελέγχου (χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνη) στο σκέλος της ατεζολιζουμάμπης (σκέλος A)

Οι ασθενείς αποκλείστηκαν εάν είχαν ιστορικό αυτοάνοσης νόσου, χορήγησης ζώντος, εξασθενημένου εμβολίου εντός 28 ημερών πριν από την τυχαιοποίηση, χορήγησης συστηματικών ανοσοδιεγερτικών παραγόντων εντός 4 εβδομάδων ή συστηματικών ανοσοκατασταλτικών φαρμακευτικών προϊόντων εντός 2 εβδομάδων πριν από την τυχαιοποίηση, ενεργών ή μη θεραπευμένων μεταστάσεων του ΚΝΣ. Οι αξιολογήσεις των όγκων διεξήχθησαν κάθε 6 εβδομάδες για τις πρώτες 48 εβδομάδες μετά τον Κύκλο 1, την Ημέρα 1 και στη συνέχεια κάθε 9 εβδομάδες.

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά της νόσου κατά την αρχική εκτίμηση σε ασθενείς με έκφραση PD-L1 $\geq 1\%$ σε TC ή $\geq 1\%$ σε IC, που δεν είχαν μεταλλάξεις EGFR ή αναδιατάξεις ALK (n = 554) ήταν καλά ισορροπημένα ανάμεσα στα σκέλη θεραπείας. Η διάμεση ηλικία ήταν 64,5 έτη (εύρος: 30 έως 87) και το 70% των ασθενών ήταν άνδρες. Η πλειονότητα των ασθενών ήταν λευκοί (84%) και Ασιάτες (14%). Οι περισσότεροι ασθενείς ήταν νυν ή πρώην καπνιστές (87%) και η αρχική κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG σε ασθενείς ήταν 0 (36%) ή 1 (64%). Συνολικά, το 69% των ασθενών είχε μη πλακώδη νόσο και το 31% των ασθενών είχε πλακώδη νόσο. Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά της νόσου κατά την αρχική εκτίμηση σε ασθενείς με υψηλή έκφραση PD-L1 (PD-L1 $\geq 50\%$ σε TC ή $\geq 10\%$ σε IC) που δεν είχαν μεταλλάξεις EGFR ή αναδιατάξεις ALK (n = 205) ήταν γενικώς αντιπροσωπευτικά του ευρύτερου πληθυσμού της μελέτης και ήταν ισορροπημένα ανάμεσα στα σκέλη θεραπείας.

Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν η OS. Κατά τη στιγμή της ενδιάμεσης ανάλυσης OS, οι ασθενείς με υψηλή έκφραση PD-L1, εξαιρουμένων εκείνων με μεταλλάξεις EGFR ή αναδιατάξεις ALK (n = 205), κατέδειξαν στατιστικά σημαντική βελτίωση στην OS για τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στην ατεζολιζουμάμπη (Σκέλος A) σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία (Σκέλος B) (HR 0,59, 95% ΔΕ: 0,40, 0,89, διάμεση OS 20,2 μήνες έναντι 13,1 μηνών) με τιμή p δύο όψεων 0,0106. Ο διάμεσος χρόνος παρακολούθησης της επιβίωσης σε ασθενείς με υψηλή έκφραση PD-L1 ήταν 15,7 μήνες.

Σε μια διερευνητική ανάλυση της OS με μεγαλύτερη παρακολούθηση (διάμεση: 31,3 μήνες) για αυτούς τους ασθενείς, η διάμεση OS για το σκέλος της ατεζολιζουμάμπης ήταν αμετάβλητη σε σχέση με την κύρια ενδιάμεση ανάλυση της OS (20,2 μήνες) και ήταν 14,7 μήνες για το σκέλος χημειοθεραπείας (HR 0,76, 95% ΔΕ: 0,54, 1,09). Τα βασικά αποτελέσματα της διερευνητικής ανάλυσης συνοψίζονται στον Πίνακα 14. Οι καμπύλες Kaplan-Meier για την OS και την PFS σε ασθενείς με υψηλή έκφραση PD-L1 παρουσιάζονται στις Εικόνες 12 και 13. Ένα υψηλότερο ποσοστό ασθενών απεβίωσε τους πρώτους 2,5 μήνες στο σκέλος της ατεζολιζουμάμπης (16/107, 15,0%) σε σύγκριση με το σκέλος χημειοθεραπείας (10/98, 10,2%). Κανένας συγκεκριμένος παράγοντας που σχετίζεται με πρόωρους θανάτους δεν μπόρεσε να εντοπιστεί.

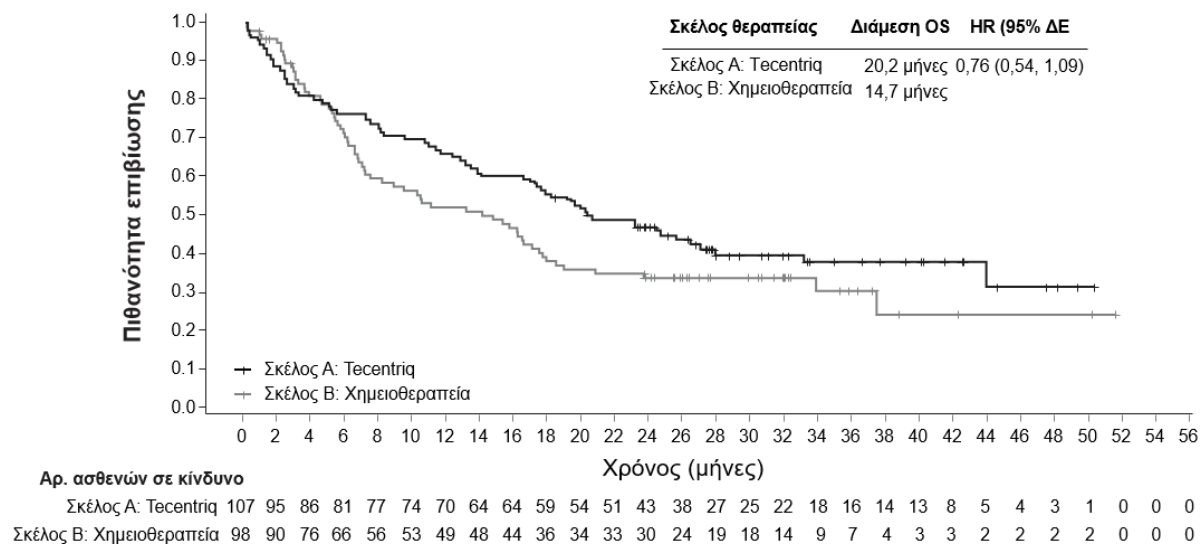
Πίνακας 14: Περίληψη αποτελεσματικότητας σε ασθενείς με υψηλή έκφραση PD-L1 \geq 50% σε TC ή \geq 10% σε IC (IMpower110)

Καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας	Σκέλος Α (Ατεζολιζουμάμπη)	Σκέλος Β (Χημειοθεραπεία)
Κύριο καταληκτικό σημείο		
Συνολική επιβίωση (OS)	n = 107	n = 98
Αρ. θανάτων (%)	64 (59,8%)	64 (65,3%)
Διάμεσος χρόνος έως τα συμβάντα (μήνες)	20,2	14,7
95% ΔΕ	(17,2, 27,9)	(7,4, 17,7)
Διαστρωματωμένη [‡] αναλογία κινδύνου (95% ΔΕ)		0,76 (0,54, 1,09)
OS στους 12 μήνες (%)	66,1	52,3
Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία		
PFS κατά την εκτίμηση του ερευνητή (κριτήρια RECIST έκδοση 1.1)	n = 107	n = 98
Αρ. συμβάντων (%)	82 (76,6%)	87 (88,8%)
Διάμεση διάρκεια PFS (μήνες)	8,2	5,0
95% ΔΕ	(6,8, 11,4)	(4,2, 5,7)
Διαστρωματωμένη [‡] αναλογία κινδύνου (95% ΔΕ)		0,59 (0,43, 0,81)
PFS στους 12 μήνες (%)	39,2	19,2
ORR κατά την εκτίμηση του ερευνητή (κριτήρια RECIST έκδοση 1.1)	n = 107	n = 98
Αρ. ανταποκριθέντων (%)	43 (40,2%)	28 (28,6%)
95% ΔΕ	(30,8, 50,1)	(19,9, 38,6)
Αρ. πλήρων ανταποκρίσεων (%)	1 (0,9%)	2 (2,0%)
Αρ. μερικών ανταποκρίσεων (%)	42 (39,3%)	26 (26,5%)
DOR κατά την εκτίμηση του ερευνητή (κριτήρια RECIST έκδοση 1.1)	n = 43	n = 28
Διάμεσος σε μήνες	38,9	8,3
95% ΔΕ	(16,1, ME)	(5,6, 11,0)

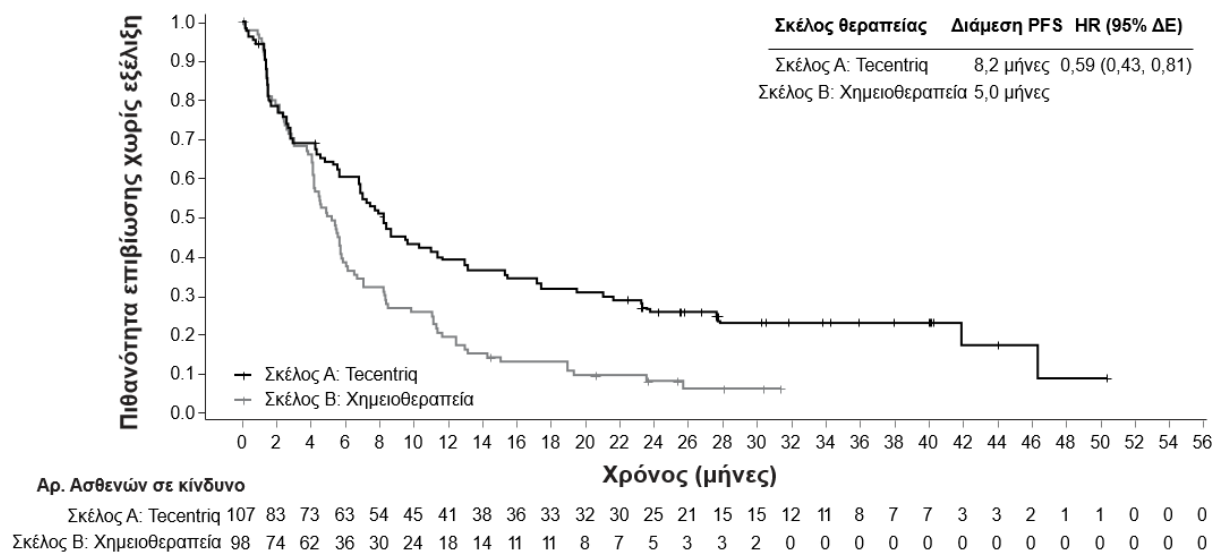
[‡] Διαστρωματώθηκαν ανά φύλο και κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG (0 έναντι 1)

PFS = επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου, RECIST = Κριτήρια αξιολόγησης της ανταπόκρισης σε συμπαγείς όγκους, έκδοση 1.1, ΔΕ= διάστημα εμπιστοσύνης, ORR= ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης, DOR = διάρκεια ανταπόκρισης, OS = συνολική επιβίωση; ME = μη εκτιμήσιμο.

Εικόνα 12: Καμπύλη Kaplan-Meier για τη συνολική επιβίωση σε ασθενείς με υψηλή έκφραση του PD-L1 $\geq 50\%$ σε TC ή $\geq 10\%$ σε IC (IMpower110)



Εικόνα 13: Καμπύλη Kaplan-Meier για την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου σε ασθενείς με υψηλή έκφραση του PD-L1 $\geq 50\%$ σε TC ή $\geq 10\%$ σε IC (IMpower110)



Η παρατηρούμενη βελτίωση στη συνολική επιβίωση (OS) στο σκέλος της ατεζολιζουμάμπης σε σύγκριση με το σκέλος χημειοθεραπείας παρουσιάστηκε σε όλες τις υποομάδες σε ασθενείς με υψηλή έκφραση PD-L1, συμπεριλαμβανομένων και των ασθενών με μη πλακώδη ΜΜΚΠ (λόγος κινδύνου [HR] 0,62, 95% ΔΕ: 0,40, 0,96· διάμεση OS 20,2 έναντι 10,5 μηνών) και των ασθενών με πλακώδη

ΜΜΚΠ (HR 0,56, 95% ΔΕ: 0,23, 1,37· διάμεση OS δεν προσεγγίστηκε έναντι 15,3 μηνών). Τα δεδομένα για ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών και ασθενείς που δεν υπήρξαν ποτέ καπνιστές είναι πολύ περιορισμένα για να εξαχθούν συμπεράσματα σε αυτές τις υποομάδες.

Μελέτη IPSOS (MO29872): Τυχαιοποιημένη δοκιμή φάσης III σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο μη εξαιρεμένο ή μεταστατικό ΜΜΚΠ που δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία και είναι ακατάλληλοι για χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνη

Μια ανοικτής επισήμανσης, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη μελέτη φάσης III, η MO29872 (IPSOS), διεξήχθη για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της ατεζολιζουμάμπης σε σύγκριση με ένα σχήμα χημειοθεραπείας μονού παράγοντα (βινορελμπίνη ή γεμισιταβίνη κατ' επιλογή του ερευνητή) σε μη προθεραπευμένους ασθενείς με προχωρημένο ή υποτροπιάζον [Στάδιο IIIB (σύμφωνα με την 7η έκδοση του AJCC) που δεν υπόκειται σε πολυτροπική θεραπεία] ή μεταστατικό (Στάδιο IV) ΜΜΚΠ που θεωρήθηκαν ακατάλληλοι για χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνη.

Τα ακόλουθα κριτήρια επιλογής ορίζουν τους ασθενείς που είναι ακατάλληλοι για χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνη και περιλαμβάνονται στη θεραπευτική ένδειξη: Ασθενείς >80 ετών ή με κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG 3 ή ασθενείς κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG 2 σε συνδυασμό με σχετικές συννοσηρότητες, ή μεγαλύτερης ηλικίας (≥ 70 ετών) σε συνδυασμό με σχετικές συννοσηρότητες. Οι σχετικές συννοσηρότητες σχετίζονται με καρδιακές διαταραχές, διαταραχές του νευρικού συστήματος, ψυχιατρικές διαταραχές, αγγειακές διαταραχές, νεφρικές διαταραχές, διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης ή πνευμονικές διαταραχές που αντενδείκνυνται για θεραπεία με βάση την πλατίνη, όπως εκτιμάται από τον θεράποντα ιατρό.

Από τη μελέτη αποκλείστηκαν ασθενείς ηλικίας κάτω των 70 ετών που είχαν κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG 0 ή 1, ασθενείς με ενεργές ή μη θεραπευμένες μεταστάσεις του ΚΝΣ, που είχαν λάβει ζωντανό, εξασθενημένο εμβόλιο εντός 4 εβδομάδων πριν από την τυχαιοποίηση, που είχαν συστηματικά ανοσοδιεγερτικά ή συστηματικά ανοσοκατασταλτικά φάρμακα εντός 4 εβδομάδων πριν από την τυχαιοποίηση. Ασθενείς με μεταλλάξεις EGFR ή αναδιατάξεις ALK αποκλείστηκαν επίσης από τη μελέτη. Οι ασθενείς ήταν επιλέξιμοι ανεξάρτητα από την κατάσταση PD-L1 του όγκου τους.

Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 2:1 για να λάβουν ατεζολιζουμάμπη (Σκέλος Α) ή χημειοθεραπεία (Σκέλος Β). Η ατεζολιζουμάμπη χορηγήθηκε ως σταθερή δόση των 1.200 mg με ενδοφλέβια έγχυση κάθε 3 εβδομάδες. Τα σχήματα χημειοθεραπείας περιγράφονται στον Πίνακα 15. Η θεραπεία χορηγήθηκε μέχρι την εξέλιξη της νόσου κατά RECIST v1.1 ή τη μη αποδεκτή τοξικότητα. Η τυχαιοποίηση στρωματοποιήθηκε ανά ιστολογία (πλακώδης/μη πλακώδης), έκφραση του PD-L1 (IHC κατάσταση του PD-L1 όπως μετρήθηκε με τη δοκιμασία VENTANA PD-L1 (SP142): TC3 ή IC3 έναντι TC0/1/2 και IC0/1/2 έναντι άγνωστου) και τις εγκεφαλικές μεταστάσεις (ναι/όχι).

Πίνακας 15: Σχήματα θεραπείας (IPSOS)

Σχήμα θεραπείας	
A	Ατεζολιζουμάμπη 1.200 mg μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης την Ημέρα 1 κάθε κύκλου 21 ημερών.
B	Βινορελμπίνη: Ενδοφλέβια έγχυση στα 25-30 mg/m ² ή από του στόματος χορήγηση στα 60-80 mg/m ² τις Ημέρες 1 και 8 κάθε κύκλου 21 ημερών ή τις Ημέρες 1, 8 και 15 κάθε κύκλου 28 ημερών ή εβδομαδιαία χορήγηση ή Γεμισιταβίνη: Ενδοφλέβια έγχυση στα 1.000-1.250 mg/m ² τις Ημέρες 1 και 8 κάθε κύκλου 21 ημερών ή τις Ημέρες 1, 8 και 15 κάθε κύκλου 28 ημερών.

Συνολικά 453 ασθενείς εντάχθηκαν στη μελέτη (πληθυσμός ITT). Ο πληθυσμός αποτελούσε κυρίως Λευκούς (65,8%) και άνδρες (72,4%) ασθενείς. Η διάμεση ηλικία των ασθενών ήταν τα 75 έτη και το 72,8% των ασθενών ήταν ηλικίας 70 ετών και άνω. Το ποσοστό των ασθενών με κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG 0, 1, 2 και 3 ήταν 1,5%, 15,0%, 75,9% και 7,5% αντίστοιχα. Συνολικά,

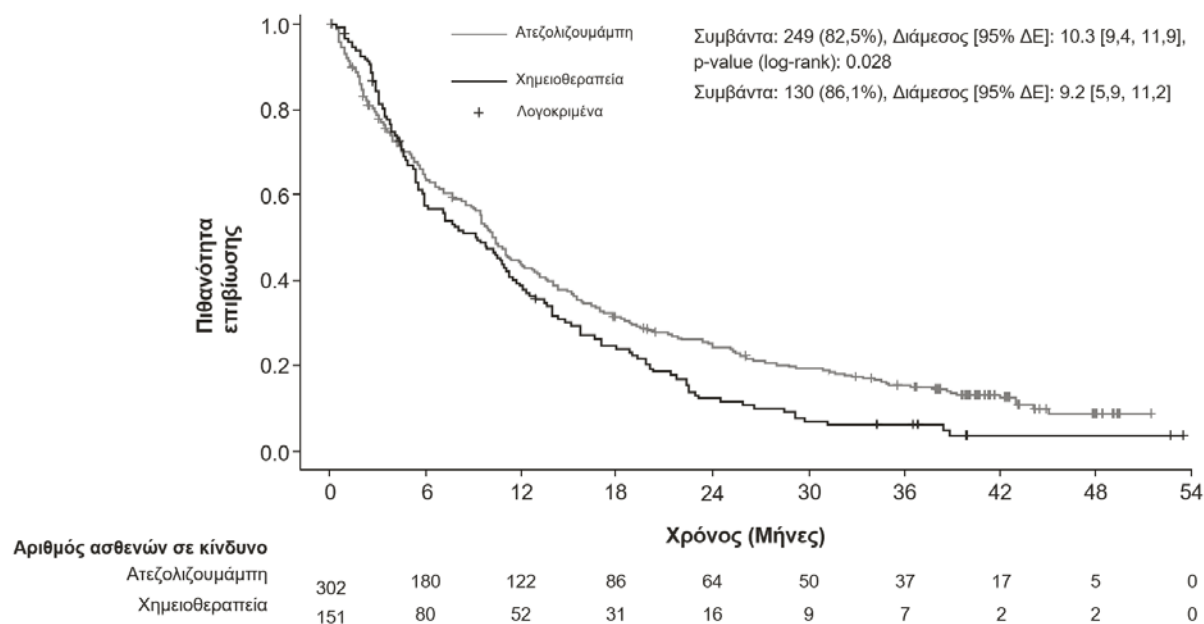
το 13,7% των ασθενών είχαν νόσο σταδίου ΙΙΒ που δεν υπόκειται σε πολυτροπική θεραπεία και το 86,3% είχε νόσο σταδίου ΙV. Το ποσοστό των ασθενών που είχαν όγκους με έκφραση PD-L1 TC < 1%, 1-49% και ≥ 50% όπως μετρήθηκε με τη δοκιμασία VENTANA PD-L1 (SP263) ήταν 46,8%, 28,7% και 16,6% αντίστοιχα, ενώ το 7,9% των ασθενών είχαν άγνωστη κατάσταση έκφρασης PD-L1.

Το κύριο καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η συνολική επιβίωση (OS). Κατά τη στιγμή της τελικής ανάλυσης της OS, η διάμεση παρακολούθηση ήταν 41,0 μήνες. Οι εκβάσεις αποτελεσματικότητας παρουσιάζονται στον Πίνακα 16 και στο Σχήμα 14.

Πίνακας 16: Σύνοψη της αποτελεσματικότητας για ασθενείς με MMKΠ που είναι ακατάλληλοι για χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνη (IPSOS)

Καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας	Ατεζολιζουμάμπη (N = 302)	Χημειοθεραπεία (N = 151)
Κύριο καταληκτικό σημείο		
OS		
Αρ. συμβάντων (%)	249 (82,5%)	130 (86,1%)
Διάμεσος χρόνος έως τα συμβάντα (μήνες) (95% ΔΕ)	10,3 (9,4, 11,9)	9,2 (5,9, 11,2)
Διαστρωματωμένη αναλογία κινδύνου (95% ΔΕ) †	0,78 (0,63, 0,97)	
Τιμή p (Διαστρωματωμένο log-rank)	p = 0,028	
Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία		
PFS κατά την εκτίμηση του ερευνητή (κριτήρια RECIST έκδοση 1.1)		
Αρ. συμβάντων (%)	276 (91,4%)	138 (91,4%)
Διάμεση διάρκεια PFS (μήνες) (95% ΔΕ)	4,2 (3,7, 5,5)	4,0 (2,9, 5,4)
Διαστρωματωμένη αναλογία κινδύνου (95% ΔΕ) †	0,87 (0,70, 1,07)	
ORR (κριτήρια RECIST έκδοση 1.1)		
Αρ. επιβεβαιωμένων ανταποκρίσεων (%)	51 (16,9%)	12 (7,9%)
DOR (κριτήρια RECIST έκδοση 1.1)		
Διάμεσος σε μήνες (95% ΔΕ)	14,0 (8,1, 20,3)	7,8 (4,8, 9,7)
ΔΕ = διάστημα εμπιστοσύνης, DOR = διάρκεια ανταπόκρισης, ORR = ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης, OS = συνολική επιβίωση, PFS = επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου, RECIST = Κριτήρια αξιολόγησης της ανταπόκρισης σε συμπαγείς όγκους, έκδοση 1.1. † Εκτιμώμενη αναλογία κινδύνου και 95% ΔΕ που λήφθηκαν από το μοντέλο Cox με την ομάδα θεραπείας ως συμμεταβλητή. Για τη διαστρωματωμένη ανάλυση, προστέθηκαν ως παράγοντες διαστρωμάτωσης ο ιστολογικός υπότυπος, η κατάσταση PD-L1 IHC και οι εγκεφαλικές μεταστάσεις (ναι/όχι).		

Εικόνα 14: Καμπύλες Kaplan-Meier για τη συνολική επιβίωση για ασθενείς με MMKΠ που είναι ακατάλληλοι για χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνη (IPSOS)



Θεραπεία δεύτερης γραμμής του MMKΠ

Υποδόριο σκεύασμα

IMscin001 (BP40657): Τυχαιοποιημένη δοκιμή φάσης Ib/III σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό MMKΠ που είχαν λάβει προηγούμενος χημειοθεραπεία που περιέχει πλατίνα

Μια ανοιχτής επισήμανσης, πολυκεντρική, διεθνής, τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης Ib/III, η BP40657 (IMscin001), πραγματοποιήθηκε για την αξιολόγηση της φαρμακοκινητικής, της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του υποδόριου Tecentriq σε σύγκριση με την ενδοφλέβια ατεζολιζουμάμπη σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό MMKΠ που δεν έχουν εκτεθεί σε ανοσοθεραπεία καρκίνου (CIT) και για τους οποίους η προηγούμενη θεραπεία με βάση την πλατίνα έχει αποτύχει. Η IMscin001 σχεδιάστηκε για να καταδείξει τη μη κατωτερότητα της C_{trough} ορού της ατεζολιζουμάμπης στον κύκλο 1 (πριν τη δόση Κύκλου 2) και της προβλεπόμενης από μοντέλο AUC, από την ημέρα 0 έως 21 στον κύκλο 1, της υποδόριας ατεζολιζουμάμπης σε σύγκριση με την ενδοφλέβια ατεζολιζουμάμπη (συν-πρωτεύον καταληκτικό σημείο). Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιελάμβαναν την αποτελεσματικότητα (PFS, ORR, OS, DOR) και την ασφάλεια.

Στο Μέρος 2 (Φάση III), εντάχθηκαν συνολικά 371 ασθενείς και τυχαιοποιήθηκαν 2:1 για να λάβουν είτε 1.875 mg υποδόριου Tecentriq Q3W είτε 1.200 mg ενδοφλέβιας ατεζολιζουμάμπης Q3W. Δεν επιτρεπόταν μείωση της δόσης.

Οι ασθενείς αποκλείστηκαν εάν είχαν ιστορικό αυτοάνοσης νόσου, ενεργές ή εξαρτώμενες από κορτικοστεροειδή εγκεφαλικές μεταστάσεις, χορήγηση ζωντανού, εξασθενημένου εμβολίου εντός 4 εβδομάδων πριν από την τυχαιοποίηση, χορήγηση συστηματικών ανοσοδιεγερτικών παραγόντων εντός 4 εβδομάδων ή συστηματικών ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων εντός 2 εβδομάδων πριν από την τυχαιοποίηση.

Η διάμεση ηλικία ήταν 64 έτη (εύρος: 27 έως 85) και το 69% των ασθενών ήταν άνδρες. Η πλειοψηφία των ασθενών ήταν λευκοί (67%). Περίπου τα δύο τρίτα των ασθενών (65%) είχαν μη πλακώδη νόσο, το 5% είχαν γνωστή μετάλλαξη EGFR, το 2% είχαν γνωστές αναδιατάξεις ALK, το 40% ήταν θετικοί σε PD-L1 ($TC \geq 1\%$ και/ή $IC \geq 1\%$), το 16% είχε μη ενεργές μεταστάσεις του ΚΝΣ

κατά την έναρξη, το 26% είχε ECOG PS 0, το 74% είχε ECOG PS 1 και οι περισσότεροι ασθενείς ήταν νυν ή πρώην καπνιστές (70%). Το 80% είχε λάβει ένα προηγούμενο θεραπευτικό σχήμα.

Κατά τον χρόνο της αρχικής ανάλυσης, η διάμεση επιβίωση παρακολούθησης ήταν 4,7 μήνες και τα αποτελέσματα του OS ήταν ανώριμα. Υπήρξαν 86 (35%) θάνατοι στο σκέλος υποδόριου Tecentriq και 37 (30%) θάνατοι στο σκέλος ενδοφλέβιας ατεζολιζουμάμπης. Πραγματοποιήθηκε μια εκ των υστέρων ενημερωμένη ανάλυση 9 μήνες μετά την πρωταρχική ανάλυση με διάμεση διάρκεια επιβίωσης παρακολούθησης στους 9,5 μήνες. Οι εκβάσεις αποτελεσματικότητας των ενημερωμένων αναλύσεων συνορίζονται στον Πίνακα 17 παρακάτω.

Πίνακας 17: Περίληψη των ενημερωμένων αναλύσεων αποτελεσματικότητας (IMscin001)

Καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας	Υποδόριο Tecentriq	Ενδοφλέβιο Tecentriq
ORR κατά την εκτίμηση του ερευνητή (RECIST v1.1)*	n = 245	n = 124
Αρ. επιβεβαιωμένων ανταποκριθέντων (%)	27 (11,0%)	13 (10,5%)
95% CI	(7,39, 15,63)	(5,70, 17,26)
PFS κατά την εκτίμηση του ερευνητή (RECIST v1.1)*	n = 247	n = 124
Αρ. συμβάντων (%)	219 (88,7%)	107 (86,3%)
Διάμεσος (μήνες) (95% ΔΕ)	2,8 (2,7, 4,1)	2,9 (1,8, 4,2)
OS*	n = 247	n = 124
Αρ. συμβάντων (%)	144 (58,3%)	79 (63,7%)
Διάμεσος (μήνες) (95% ΔΕ)	10,7 (8,5, 13,8)	10,1 (7,5, 12,1)

ΔΕ= διάστημα εμπιστοσύνης, ORR= ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης, OS = συνολική επιβίωση, PFS = επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου, RECIST = Κριτήρια αξιολόγησης της ανταπόκρισης σε συμπαγείς όγκους, έκδοση 1.1

*περιγραφικές αναλύσεις

Ενδοφλέβιο σκεύασμα

OAK (GO28915): Τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης III σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ΜΜΚΠ που έχουν προηγουμένως υποβληθεί σε χημειοθεραπεία

Πραγματοποιήθηκε μια φάσης III, ανοικτή, πολυκεντρική, διεθνής, τυχαιοποιημένη μελέτη, OAK, για να αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της ατεζολιζουμάμπης σε σύγκριση με τη δοσεταξέλη σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ΜΜΚΠ που έχουν εμφανίσει εξέλιξη της νόσου κατά τη διάρκεια ή μετά από ένα σχήμα που περιείχε πλατίνη. Η συγκεκριμένη μελέτη απέκλεισε ασθενείς με ιστορικό αυτοάνοσης νόσου, ενεργού ή εξαρτώμενης από τα κορτικοστεροειδή εγκεφαλικής μετάστασης, χορήγησης εμβολίου με ζώντες, εξασθενημένους ιούς σε διάστημα 28 ημερών πριν από την ένταξη, χορήγησης συστηματικών ανοσοδιεγερτικών παραγόντων σε διάστημα 4 εβδομάδων ή συστηματικού ανοσοκατασταλτικού προϊόντος σε διάστημα 2 εβδομάδων πριν από την ένταξη. Οι εκτιμήσεις του όγκου πραγματοποιούνταν κάθε 6 εβδομάδες για τις πρώτες 36 εβδομάδες, και κάθε 9 εβδομάδες στη συνέχεια. Τα δείγματα του όγκου αξιολογήθηκαν προοπτικά για την έκφραση του PD-L1 σε κύτταρα του όγκου (TC) και κύτταρα του ανοσοποιητικού που διηθούν τον όγκο (IC).

Συνολικά εντάχθηκαν 1.225 ασθενείς και σύμφωνα με το σχέδιο ανάλυσης οι πρώτοι 850 τυχαιοποιημένοι ασθενείς συμπεριλήφθηκαν στην αρχική ανάλυση αποτελεσματικότητας. Η τυχαιοποίηση διαστρωματώθηκε ανά κατάσταση έκφρασης PD-L1 στα IC, ανά αριθμό προηγούμενων χημειοθεραπευτικών σχημάτων και ανά ιστολογικό τύπο. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν (1:1) για να λάβουν είτε ατεζολιζουμάμπη είτε δοσεταξέλη.

Η ατεζολιζουμάμπη χορηγήθηκε ως σταθερή δόση 1.200 mg μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης κάθε 3 εβδομάδες. Δεν επιτρεπόταν η μείωση της δόσης. Οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία μέχρι να σημειωθεί απώλεια κλινικού οφέλους σύμφωνα με την εκτίμηση του ερευνητή. Η δοσεταξέλη χορηγήθηκε σε

δόση 75 mg/m² με ενδοφλέβια έγχυση στην ημέρα 1 κάθε κύκλου 3 εβδομάδων μέχρι την εξέλιξη της νόσου. Για όλους τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία, η διάμεση διάρκεια της θεραπείας ήταν 2,1 μήνες για το σκέλος της δοσεταξέλης και 3,4 μήνες για το σκέλος της ατεζολιζουμάμπης.

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά της νόσου κατά την αρχική εκτίμηση του κύριου πληθυσμού ανάλυσης ήταν καλά ισορροπημένα ανάμεσα στα σκέλη θεραπείας. Η διάμεση ηλικία ήταν 64 έτη (εύρος: 33 έως 85), και το 61% των ασθενών ήταν άνδρες. Η πλειονότητα των ασθενών ήταν λευκοί (70%). Περίπου τα τρία τέταρτα των ασθενών είχαν μη πλακώδη ιστολογικό τύπο (74%), το 10% είχε γνωστή μετάλλαξη EGFR, το 0,2% είχε γνωστές αναδιατάξεις ALK, το 10% είχε μεταστάσεις του ΚΝΣ κατά την αρχική εκτίμηση, και οι περισσότεροι ασθενείς ήταν νυν ή πρώην καπνιστές (82%). Η αρχική κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG ήταν 0 (37%) ή 1 (63%). Το εβδομήντα πέντε τοις εκατό των ασθενών είχε λάβει μόνο ένα προηγούμενο θεραπευτικό σχήμα με βάση την πλατίνη.

Το κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η συνολική επιβίωση (OS). Τα κύρια αποτελέσματα της μελέτης αυτής με διάμεση παρακολούθηση της επιβίωσης 21 μηνών συνοψίζονται στον Πίνακα 18. Οι καμπύλες Kaplan-Meier για την OS στον πληθυσμό ITT παρουσιάζονται στην Εικόνα 15. Στην Εικόνα 16 συνοψίζονται τα αποτελέσματα της OS στις υποομάδες ITT και PD-L1, καταδεικνύοντας όφελος στην OS με την ατεζολιζουμάμπη σε όλες τις υποομάδες, συμπεριλαμβανομένων εκείνων με έκφραση PD-L1 < 1% στα TC και IC.

Πίνακας 18: Περίληψη αποτελεσματικότητας στον πληθυσμό αρχικής ανάλυσης (ανεξαρτήτως έκφρασης)* (ΟΑΚ)

<i>Καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας</i>	<i>Ατεξολιζουμάμπη (n=425)</i>	<i>Δοσεταξέλη (n=425)</i>
<i>Κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας</i>		
<i>Συνολική επιβίωση (OS)</i>		
Αρ. θανάτων (%)	271 (64%)	298 (70%)
Διάμεσος χρόνος έως τα συμβάντα (μήνες)	13,8	9,6
95% ΔΕ	(11,8, 15,7)	(8,6, 11,2)
Διαστρωματωμένη [‡] αναλογία κινδύνου (95% ΔΕ)	0,73 (0,62, 0,87)	
Τιμή p**	0,0003	
OS στους 12 μήνες (%)***	218 (55%)	151 (41%)
OS στους 18 μήνες (%)***	157 (40%)	98 (27%)
<i>Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία</i>		
<i>PFS κατά την εκτίμηση του ερευνητή (κριτήρια RECIST έκδοση 1.1)</i>		
Αρ. συμβάντων (%)	380 (89%)	375 (88%)
Διάμεση διάρκεια PFS (μήνες)	2,8	4,0
95% ΔΕ	(2,6, 3,0)	(3,3, 4,2)
Διαστρωματωμένη αναλογία κινδύνου (95% ΔΕ)	0,95 (0,82, 1,10)	
<i>ORR κατά την εκτίμηση του ερευνητή (κριτήρια RECIST έκδοση 1.1)</i>		
Αρ. ανταποκριθέντων (%)	58 (14%)	57 (13%)
95% ΔΕ	(10,5, 17,3)	(10,3, 17,0)
<i>DOR κατά την εκτίμηση του ερευνητή (κριτήρια RECIST έκδοση 1.1)</i>		
	n=58	n=57
Διάμεσος αριθμός μηνών	16,3	6,2
95% ΔΕ	(10,0, NE)	(4,9, 7,6)

ΔΕ= διάστημα εμπιστοσύνης, DoR= διάρκεια ανταπόκρισης, NE= μη εκτιμήσιμο, ORR= ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης, OS= συνολική επιβίωση, PFS= επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου, RECIST= Κριτήρια αξιολόγησης της ανταπόκρισης σε συμπαγείς όγκους, έκδοση 1.1.

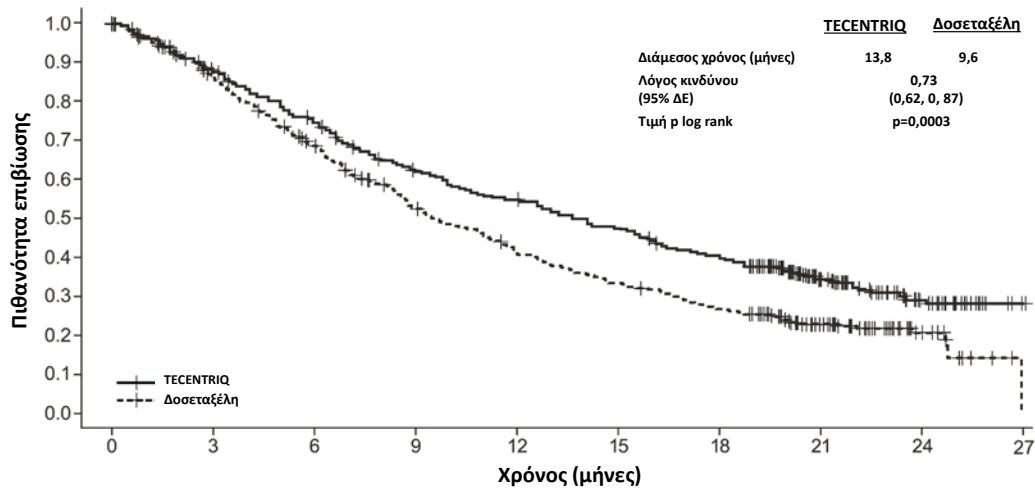
* Ο πληθυσμός αρχικής ανάλυσης αποτελείται από τους πρώτους 850 τυχαιοποιημένους ασθενείς

[‡] Διαστρωματώθηκαν ανά έκφραση του PD-L1 στα κύτταρα του ανοσοποιητικού που διηθούν τον όγκο, ανά αριθμό προηγούμενων χημειοθεραπευτικών σχημάτων και ανά ιστολογικό τύπο

** Βάσει διαστρωματοποιημένου ελέγχου λογαριθμικής κατάταξης (log-rank)

*** Με βάση την εκτίμηση Kaplan-Meier

Εικόνα 15: Καμπύλη Kaplan-Meier για τη συνολική επιβίωση στον πληθυσμό αρχικής ανάλυσης (ανεξαρτήτως έκφρασης) (OAK)

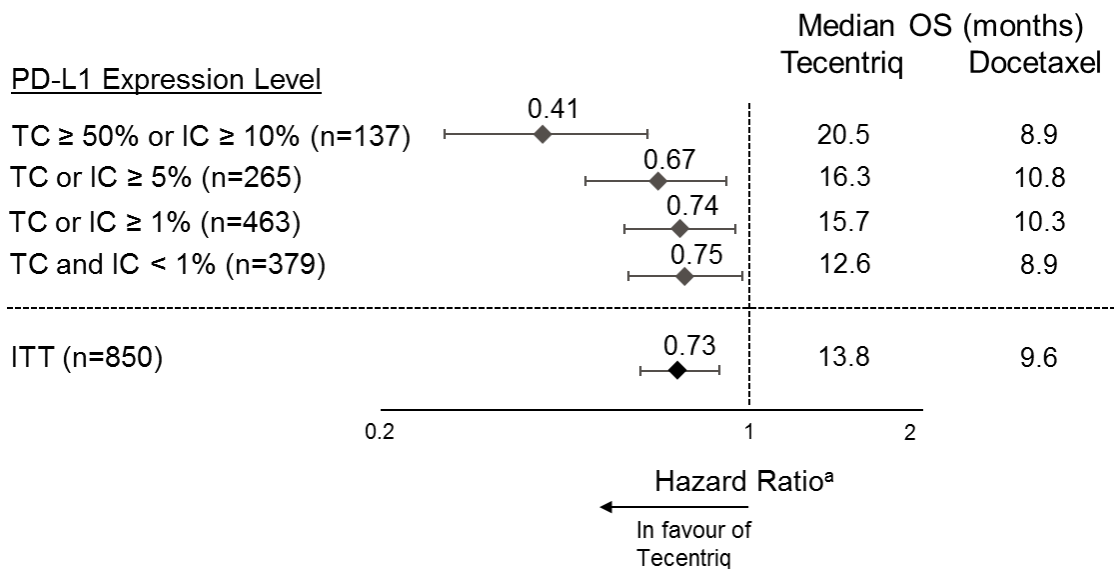


Αρ. ασθενών σε κίνδυνο

TECENTRIQ	425	407	382	363	342	326	305	279	260	248	234	223	218	205	198	188	175	163	157	141	116	74	54	41	28	15	4	1
Δοσεταξέλη	425	390	365	336	311	286	263	236	219	195	179	168	151	140	132	123	116	104	98	90	70	51	37	28	16	6	3	

Ο λόγος κινδύνου εκτιμάται βάσει διαστρωματωμένου μοντέλου Cox. Η τιμή p εκτιμάται βάσει διαστρωματωμένου ελέγχου log-rank.

Εικόνα 16: Διάγραμμα τύπου forest για τη συνολική επιβίωση ανά έκφραση PD-L1 στον πληθυσμό αρχικής ανάλυσης (OAK)^a



^a Διαστρωματωμένο HR για ITT και TC ή IC ≥ 1%. Μη διαστρωματωμένο HR για άλλες διερευνητικές υποομάδες.

Με την ατεζολιζουμάμπη παρατηρήθηκε βελτίωση στην OS συγκριτικά με τη δοσεταξέλη τόσο στους ασθενείς με μη πλακώδες ΜΜΚΠ (αναλογία κινδύνου [HR] της τάξης του 0,73, 95% ΔΕ: 0,60, 0,89, διάμεση OS της τάξης των 15,6 έναντι 11,2 μηνών για την ατεζολιζουμάμπη και τη δοσεταξέλη, αντίστοιχα) όσο και στους ασθενείς με πλακώδη ΜΜΚΠ (HR της τάξεως του 0,73, 95% ΔΕ: 0,54, 0,98, διάμεση OS της τάξης των 8,9 έναντι 7,7 μηνών για την ατεζολιζουμάμπη και τη δοσεταξέλη, αντίστοιχα). Η παρατηρηθείσα βελτίωση της OS καταδείχθηκε με συνέπεια σε υποομάδες ασθενών συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με εγκεφαλικές μεταστάσεις κατά την αρχική εκτίμηση (HR 0,54, 95% ΔΕ: 0,31, 0,94, διάμεση OS 20,1 έναντι 11,9 μήνες για την ατεζολιζουμάμπη και τη δοσεταξέλη, αντίστοιχα) και ασθενών που δεν ήταν ποτέ καπνιστές (HR της τάξεως του 0,71,

95% ΔΕ: 0,47, 1,08, διάμεση OS 16,3 έναντι 12,6 μήνες για την ατεζολιζουμάμπη και τη δοσεταξέλη, αντίστοιχα). Ωστόσο, οι ασθενείς με μεταλλάξεις EGFR δεν παρουσίασαν βελτιωμένη συνολική επιβίωση (OS) με την ατεζολιζουμάμπη συγκριτικά με τη δοσεταξέλη (HR της τάξης του 1,24, 95% ΔΕ: 0,71, 2,18, διάμεση OS 10,5 έναντι 16,2 μήνες για την ατεζολιζουμάμπη και τη δοσεταξέλη, αντίστοιχα).

Παράταση του χρόνου έως την επιδείνωση του αναφερόμενου από τον ασθενή πόνου στο στήθος, όπως εκτιμάται από το ερωτηματολόγιο EORTC QLQ-LC13 παρατηρήθηκε με την ατεζολιζουμάμπη συγκριτικά με τη δοσεταξέλη (HR της τάξεως του 0,71, 95% ΔΕ: 0,49, 1,05, η διάμεση τιμή δεν επιτεύχθηκε σε κανένα από τα σκέλη). Ο χρόνος έως την επιδείνωση σε άλλα συμπτώματα του καρκίνου του πνεύμονα (δηλ. βήχας, δύσπνοια και πόνος στο χέρι/ώμο) όπως εκτιμάται από το ερωτηματολόγιο EORTC QLQ-LC13 ήταν παρόμοιος ανάμεσα στην ατεζολιζουμάμπη και τη δοσεταξέλη. Αυτά τα αποτελέσματα θα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή λόγω σχεδιασμού της ανοικτής επισήμανσης της μελέτης.

POPLAR (GO28753): Τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης II σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ΜΜΚΠ που έχουν προηγουμένως υποβληθεί σε χημειοθεραπεία

Πραγματοποιήθηκε μια φάσης II, πολυκεντρική, διεθνής, τυχαιοποιημένη, ανοιχτή, ελεγχόμενη μελέτη, POPLAR, σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ΜΜΚΠ που παρουσίασαν εξέλιξη κατά τη διάρκεια ή μετά από σχήμα που περιέχει πλατίνη, ανεξαρτήτως έκφρασης PD-L1. Η κύρια έκβαση αποτελεσματικότητας ήταν η συνολική επιβίωση. Συνολικά τυχαιοποιήθηκαν 287 ασθενείς σε αναλογία 1:1 ώστε να λάβουν είτε ατεζολιζουμάμπη (1.200 mg με ενδοφλέβια έγχυση κάθε 3 εβδομάδες μέχρι την απώλεια του κλινικού οφέλους) είτε δοσεταξέλη (75 mg/m² με ενδοφλέβια έγχυση στην ημέρα 1 κάθε κύκλου 3 εβδομάδων μέχρι την εξέλιξη της νόσου). Η τυχαιοποίηση διαστρωματώθηκε ανά κατάσταση έκφρασης PD-L1 στα κύτταρα του ανοσοποιητικού IC, ανά αριθμό προηγούμενων χημειοθεραπευτικών σχημάτων και ανά ιστολογικό τύπο. Η ενημερωμένη ανάλυση συνολικά 200 παρατηρηθέντων θανάτων και η διάμεση παρακολούθηση της επιβίωσης διάρκειας 22 μηνών επέδειξε διάμεση συνολική επιβίωση (OS) 12,6 μηνών στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ατεζολιζουμάμπη, έναντι 9,7 μηνών στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με δοσεταξέλη (HR της τάξης του 0,69, 95% ΔΕ: 0,52, 0,92). Το ORR ήταν 15,3% έναντι 14,7% και η διάμεση DOR ήταν 18,6 μήνες έναντι 7,2 μηνών για την ατεζολιζουμάμπη έναντι της δοσεταξέλης, αντίστοιχα.

Μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα

Ενδοφλέβιο σκεύασμα

IMpower133 (GO30081): Μια τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη φάσης I/III σε ασθενείς με εκτεταμένου σταδίου SCLC που υποβάλλονται για πρώτη φορά σε χημειοθεραπεία σε συνδυασμό με καρβοπλατίνη και ετοποσίδη.

Μια Φάσης I/III, τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, η IMpower133, διεξήχθη για να αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της ατεζολιζουμάμπης σε συνδυασμό με καρβοπλατίνη και ετοποσίδη σε ασθενείς που υποβάλλονται για πρώτη φορά σε χημειοθεραπεία για ΕΣ-ΜΚΠ.

Οι ασθενείς εξαιρούνταν αν είχαν ενεργείς ή μη θεραπευμένες μεταστάσεις του ΚΝΣ, ιστορικό αυτοάνοσης νόσου, χορήγησης εμβολίου από ζώντες, εξασθενημένους οργανισμούς σε διάστημα 4 εβδομάδων πριν την τυχαιοποίηση, χορήγηση συστηματικών ανοσοκατασταλτικών φαρμακευτικών προϊόντων σε διάστημα 1 εβδομάδας πριν την τυχαιοποίηση. Οι αξιολογήσεις των όγκων διεξήχθησαν κάθε 6 εβδομάδες για τις πρώτες 48 εβδομάδες μετά τον Κύκλο 1, Ημέρα 1 και στη συνέχεια κάθε 9 εβδομάδες. Στους ασθενείς που κάλυπταν τα καθιερωμένα κριτήρια και συμφώνησαν να συνεχίσουν πέραν της προόδου της ασθένειας έγιναν αξιολογήσεις στους όγκους κάθε 6 εβδομάδες έως τη διακοπή της θεραπείας.

Συνολικά εντάχθηκαν 403 ασθενείς και τυχαιοποιήθηκαν (1:1) για να λάβουν μια από τις θεραπευτικές αγωγές που περιγράφονται στο Πίνακα 19. Η τυχαιοποίηση διαστρωματώθηκε βάσει του φύλου, της κατάστασης λειτουργικότητας κατά ECOG και της παρουσίας μεταστάσεων στον εγκέφαλο.

Πίνακας 19: Ενδοφλέβιες θεραπευτικές αγωγές (IMpower133)

Θεραπευτική Αγωγή	Εισαγωγή (Τέσσερις Κύκλοι των 21-Ημερών)	Συντήρηση (Κύκλοι των 21-Ημερών)
A	ατεζολιζουμάμπη (1.200 mg) ^a + καρβοπλατίνη (AUC 5) ^b + ετοποσίδη (100 mg/m ²) ^{b,c}	ατεζολιζουμάμπη (1.200 mg) ^a
B	εικονικό φάρμακο + καρβοπλατίνη (AUC 5) ^b + ετοποσίδη (100 mg/m ²) ^{b,c}	εικονικό φάρμακο

^a Η ατεζολιζουμάμπη χορηγήθηκε μέχρι την απώλεια κλινικού οφέλους όπως εκτιμήθηκε από τον ερευνητή.

^b Η καρβοπλατίνη και η ετοποσίδη χορηγήθηκαν μέχρι την ολοκλήρωση των 4 κύκλων, ή της προόδου της νόσου ή μη επιτρεπτής τοξικότητας, όποια εμφανίζεται πρώτα.

^c Η ετοποσίδη χορηγήθηκε τις ημέρες 1,2 και 3 κάθε κύκλου.

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά της νόσου κατά την έναρξη, του πληθυσμού της μελέτης ήταν καλά ισορροπημένα μεταξύ των δυο σκελών θεραπείας. Η διάμεση ηλικία ήταν τα 64 έτη (εύρος 26 έως 90 χρόνια), με 10% των ασθενών να είναι ≥ 75 ετών. Η πλειοψηφία των ασθενών ήταν άντρες (65%), λευκοί (80%) και 9% είχαν μεταστάσεις στον εγκέφαλο και οι περισσότεροι ασθενείς ήταν νυν ή πρώην καπνιστές (97%). Η κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG στην έναρξη ήταν 0 (35%) ή 1 (65%).

Την στιγμή της πρωτογενούς ανάλυσης, οι ασθενείς είχαν διάστημα παρακολούθησης της διάμεσης επιβίωσης 13,9 μηνών. Μια στατιστικά σημαντική βελτίωση στην ολική επιβίωση (OS) παρατηρήθηκε με την ατεζολιζουμάμπη σε συνδυασμό με καρβοπλατίνη και ετοποσίδη σε σύγκριση με το σκέλος ελέγχου (HR 0,70, 95% ΔΕ: 0,54, 0,91· διάμεση OS 12,3 μηνών έναντι 10,3 μηνών). Στην τελική διερευνητική ανάλυση της OS με μεγαλύτερη παρακολούθηση (διάμεση: 22,9 μήνες), η διάμεση OS και για τα δύο σκέλη ήταν αμετάβλητη σε σχέση με την πρωτογενή ενδιάμεση ανάλυση της OS. Τα αποτελέσματα της PFS, ORR και DOR από την πρωτογενή ανάλυση, καθώς και τα αποτελέσματα της διερευνητικής τελικής ανάλυσης της OS συνοψίζονται στον Πίνακα 20. Οι καμπύλες Kaplan-Meier για την OS και την PFS παρουσιάζονται στις Εικόνες 17 και 18. Τα δεδομένα για ασθενείς με μεταστάσεις στον εγκέφαλο είναι πολύ περιορισμένα, ώστε να εξαχθούν συμπεράσματα για αυτόν τον πληθυσμό.

Πίνακας 20: Περίληψη της αποτελεσματικότητας (IMpower133)

Κύρια καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας.	Σκέλος Α (Ατεζολιζουμάμπη + καρβοπλατίνη + ετοποσίδη)	Σκέλος Β (Εικονικό φάρμακο + καρβοπλατίνη + ετοποσίδη)
Συν-πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία		
OS ανάλυση*	n=201	n=202
Αρ. θανάτων (%)	142 (70.6%)	160 (79.2%)
Διάμεσος χρόνος έως τα συμβάντα (μήνες)	12.3	10.3
95% ΔΕ	(10.8, 15.8)	(9.3, 11.3)
Διαστρωματοποιημένη αναλογία κινδύνου [‡] (95% ΔΕ)	0.76 (0.60, 0.95)	
Τιμή p-	0.0154***	
OS στους 12 μήνες (%)	51.9	39.0
Αξιολογημένη από τον ερευνητή PFS (RECIST v1.1)**	n=201	n=202
Αρ. συμβάντων (%)	171 (85.1%)	189 (93.6%)
Διάμεση διάρκεια της PFS (μήνες)	5.2	4.3
95% ΔΕ	(4.4, 5.6)	(4.2, 4.5)
Διαστρωματοποιημένη αναλογία κινδύνου [‡] (95% ΔΕ)	0.77 (0.62, 0.96)	
Τιμή p	0.0170	
OS στους 6 μήνες (%)	30.9	22.4
OS στους 12 μήνες (%)	12.6	5.4
Άλλα καταληκτικά σημεία		
Αξιολογημένο από τον ερευνητή ORR (RECIST 1.1)** ^	n=201	n=202
Αρ. ασθενών με ανταπόκριση (%)	121 (60.2%)	130 (64.4%)
95% ΔΕ	(53.1, 67.0)	(57.3, 71.0.)
Αρ. συνολικής ανταπόκρισης (%)	5 (2.5%)	2 (1.0%)
Αρ. μερικής ανταπόκρισης (%)	116 (57.7%)	128 (63.4%)
Αξιολογημένο από τον ερευνητή DOR (RECIST 1.1)** ^	n = 121	n = 130
Διάμεση τιμή σε μήνες	4.2	3.9
95% ΔΕ	(4.1, 4.5)	(3.1, 4.2)

PFS=Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου, RECIST= Κριτήρια Αξιολόγησης της Ανταπόκρισης για Συμπαγείς Όγκους v1.1., CI=διάστημα εμπιστοσύνης, ORR=αντικειμενικό ποσοστό ανταπόκρισης, DOR=διάρκεια της ανταπόκρισης, OS=Συνολική επιβίωση,

[‡] Διαστρωματοποίηση βάσει φύλου και κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG.

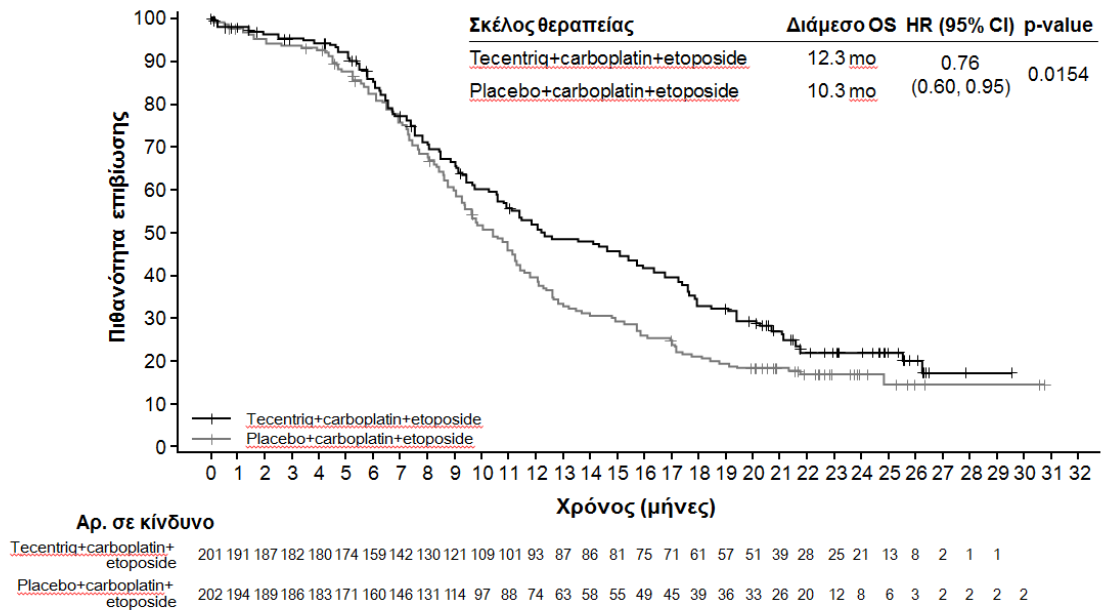
* Τελική ανάλυση διερευνητικού OS σε κλινική διακοπή 24 Ιανουαρίου 2019

** Ανάλυση PFS, ORR και DOR σε κλινική διακοπή 24 Απριλίου 2018

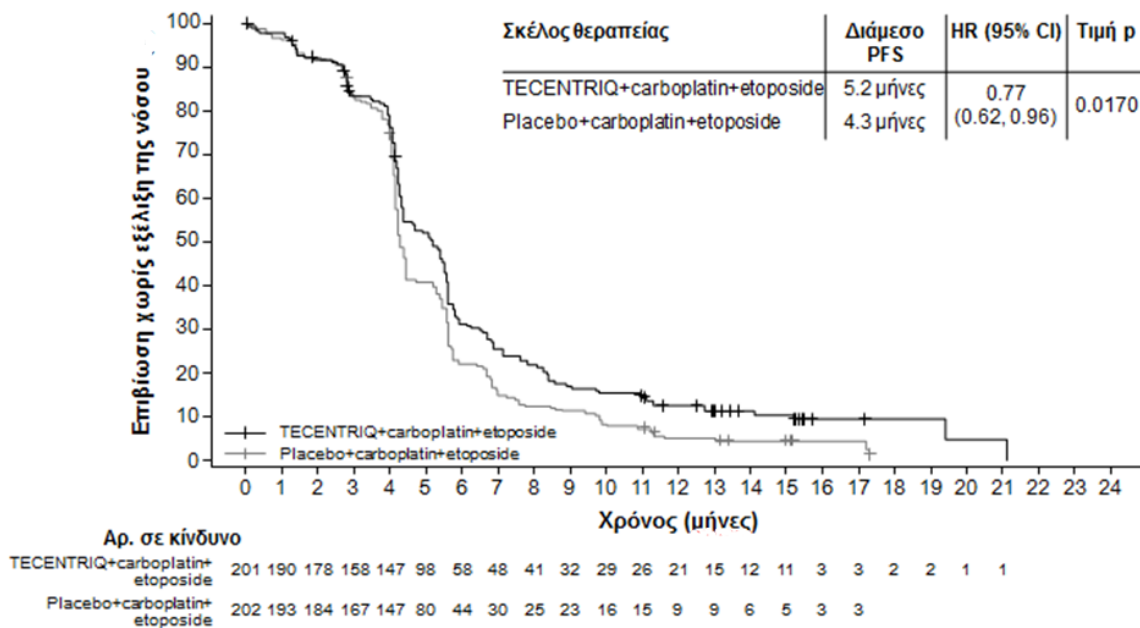
*** Μόνο για περιγραφικούς σκοπούς

^Επιβεβαιωμένα ORR και DoR είναι διερευνητικά καταληκτικά σημεία

Εικόνα 17: Καμπύλη Kaplan-Meier για την συνολική επιβίωση (IMpower133)



Εικόνα 18: Καμπύλη Kaplan-Meier για την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (IMpower133)



Τριπλά-αρνητικός καρκίνος του μαστού

Ενδοφλέβιο σκεύασμα

IMpassion130 (WO29522): Μελέτης φάσης III, τυχαιοποιημένη σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό TNBC που δεν έχουν υποβληθεί προηγουμένως σε θεραπεία για μεταστατική νόσο.

Μια φάσης III, διπλά-τυφλή, δύο σκελών, πολυκεντρική, διεθνής, τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, η IMpassion130, διεξήχθη για να αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της ατεζολιζουμάμπης σε συνδυασμό με τη nab-πακλιταξέλη, σε ασθενείς με ανεγχείρητο τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό TNBC που δεν είχαν λάβει προηγούμενη χημειοθεραπεία για μεταστατική νόσο. Οι ασθενείς έπρεπε να είναι κατάλληλοι για μονοθεραπεία με

ταξάνη (π.χ. απουσία ταχείας κλινικής εξέλιξης, σπλαχνικών μεταστάσεων απειλητικών για τη ζωή ή ανάγκης για γρήγορο έλεγχο των συμπτωμάτων και/ή της νόσου) και εξαιρούνταν αν είχαν λάβει προηγούμενη χημειοθεραπεία στο εισαγωγικό ή επικουρικό πλαίσιο τους τελευταίους 12 μήνες, αν είχαν ιστορικό αυτοάνοσης νόσου, αν τους είχε χορηγηθεί ένα ζωντανό, εξασθενημένο εμβόλιο σε διάστημα 4 εβδομάδων πριν την τυχαιοποίηση, αν τους είχαν χορηγηθεί συστηματικοί ανοσοδιεγερτικοί παράγοντες σε διάστημα 4 εβδομάδων πριν την τυχαιοποίηση ή συστηματικά ανοσοκατασταλτικά φαρμακευτικά προϊόντα σε διάστημα 2 εβδομάδων πριν την τυχαιοποίηση, αν είχαν μεταστάσεις στον εγκέφαλο για τις οποίες δεν έχουν λάβει θεραπεία, που είναι συμπτωματικές ή εξαρτώμενες από κορτικοστεροειδή. Οι αξιολογήσεις των όγκων πραγματοποιούνταν κάθε 8 εβδομάδες (\pm 1 εβδομάδα) για τους πρώτους 12 μήνες μετά τον Κύκλο 1, ημέρα 1 και κάθε 12 εβδομάδες (\pm 1 εβδομάδα) από εκεί και έπειτα.

Συνολικά 902 ασθενείς εγγράφηκαν και στρωματοποιήθηκαν βάσει παρουσίας μεταστάσεων στο ήπαρ, προηγούμενης θεραπείας με ταξάνη, και κατάστασης έκφρασης του PD-L1 σε ανοσοκύτταρα που διεισδύουν στον όγκο (IC) (ανοσοκύτταρα που διεισδύουν στον όγκο [IC] με χρώση PD-L1 < 1% της περιοχής του όγκου έναντι \geq 1% της περιοχής του όγκου) που αξιολογείται με την VENTANA PD-L1 (SP142) τεχνική.

Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν ατεζολιζουμάμπη 840 mg ή εικονικό φάρμακο με ενδοφλέβιες εγχύσεις τις ημέρες 1 και 15 κάθε κύκλου 28 ημερών, συν τη nab-πακλιταξέλη (100 mg/m²) που χορηγήθηκε με ενδοφλέβια έγχυση τις ημέρες 1, 8 και 15 κάθε κύκλου 28 ημερών. Οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία έως την απεικονιστική εξέλιξη της νόσου κατά RECIST v1.1, ή μια μη αποδεκτή τοξικότητα. Η θεραπεία με ατεζολιζουμάμπη θα μπορούσε να συνεχιστεί όταν σταματήσει η χορήγηση της nab-πακλιταξέλης λόγω μη αποδεκτής τοξικότητας. Ο διάμεσος αριθμός κύκλων θεραπείας ήταν 7 για την ατεζολιζουμάμπη και 6 για τη nab-πακλιταξέλη σε κάθε σκέλος θεραπείας.

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά της νόσου κατά την αρχική εκτίμηση του πληθυσμού της μελέτης ήταν καλά ισορροπημένα μεταξύ των σκελών θεραπείας. Οι περισσότεροι ασθενείς ήταν γυναίκες (99,6%), το 67,5% ήταν Λευκοί και το 17,8% Ασιάτες. Η διάμεση τιμή ηλικίας ήταν 55 ετών (εύρος: 20-86). Η αρχική εκτίμηση της κατάστασης λειτουργικής ικανότητας κατά ECOG ήταν 0 (58,4%) ή 1 (41,3%). Συνολικά, το 41% των εγγεγραμμένων ασθενών είχαν έκφραση του PD-L1 \geq 1%, το 27% είχαν μεταστάσεις στο ήπαρ και το 7% είχαν ασυμπτωματικές μεταστάσεις στον εγκέφαλο κατά την αρχική εκτίμηση. Περίπου οι μισοί ασθενείς είχαν λάβει μια ταξάνη (51%) ή ανθρακυκλίνη (54%) στην (νέο)επικουρική θεραπεία. Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών και η καρκινική νόσος κατά την αρχική εκτίμηση στους ασθενείς με έκφραση του PD-L1 \geq 1% ήταν γενικά αντιπροσωπευτικά του ευρύτερου πληθυσμού της μελέτης.

Τα συν-πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας συμπεριλάμβαναν την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) εκτιμώμενη από τον ερευνητή στον πληθυσμό με πρόθεση για θεραπεία (ITT) και στους ασθενείς με έκφραση του PD-L1 \geq 1% σύμφωνα με τα RECIST v1.1 κριτήρια, όπως επίσης και τη συνολική επιβίωση (OS) στον πληθυσμό με πρόθεση για θεραπεία και σε ασθενείς με έκφραση του PD-L1 \geq 1%. Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας συμπεριλάμβαναν το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR) και τη διάρκεια της απόκρισης (DOR) σύμφωνα με τα RECIST v1.1 κριτήρια.

Τα αποτελέσματα της επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS), του ποσοστού αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR) και της διάρκειας της ανταπόκρισης (DOR) της IMpassion130 για ασθενείς με έκφραση του PD-L1 \geq 1% κατά το χρόνο της τελικής ανάλυσης για το PFS με παρακολούθηση διάρκειας επιβίωσης 13 μήνες συνοψίζονται στον Πίνακα 21 με καμπύλες Kaplan-Meier για την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) στην Εικόνα 19. Οι ασθενείς με έκφραση του PD-L1 < 1% δεν παρουσίασαν βελτιωμένη επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) όταν η ατεζολιζουμάμπη προστέθηκε στην nab-πακλιταξέλη (HR 0,94, 95% CI 0,78, 1,13).

Η τελική ανάλυση συνολικής επιβίωσης (OS) διεξήχθη σε ασθενείς με έκφραση του PD-L1 \geq 1% με μια διάμεση τιμή παρακολούθησης 19,12 μηνών. Τα αποτελέσματα της συνολικής επιβίωσης (OS) παρουσιάζονται στον Πίνακα 21 και οι καμπύλες Kaplan-Meier στην Εικόνα 20. Οι ασθενείς με

έκφραση του PD-L1 < 1% δεν παρουσίασαν βελτιωμένη επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (OS) όταν η ατεζολιζουμάμπη προστέθηκε στην nab-πακλιταξέλη (HR 1,02, 95% CI 0,84, 1,24).

Διεξήχθησαν διερευνητικές αναλύσεις υποομάδας σε ασθενείς με έκφραση PD-L1 \geq 1%, εξερευνώντας προηγούμενη (νέο) επικουρική θεραπεία, μετάλλαξη BRCA 1/2 και ασυμπτωματικές εγκεφαλικές μεταστάσεις κατά την έναρξη.

Σε ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενη (νέο) επικουρική θεραπεία (n=242), ο λόγος επικινδυνότητας για το πρωτεύον (τελικό) PFS ήταν 0,79 και 0,77 για το τελικό OS, ενώ σε ασθενείς που δεν έλαβαν προηγούμενη (νέο) επικουρική θεραπεία (n=127) ο λόγος επικινδυνότητας για το πρωτεύον (τελικό) PFS ήταν 0,44 και 0,54 για το τελικό OS.

Στη μελέτη IMpassion130, από τους 614 ασθενείς που εξετάστηκαν, 89 (15%) έφεραν παθογόνες μεταλλάξεις BRCA 1/2. Από την υποομάδα μεταλλάξεων PD-L1+/BRCA1/2, 19 ασθενείς έλαβαν ατεζολιζουμάμπη συν nab-paclitaxel και 26 εικονικό φάρμακο συν nab-paclitaxel. Με βάση την διερευνητική ανάλυση και την αναγνώριση του μικρού μεγέθους δείγματος, η παρουσία της μετάλλαξης BRCA1/2 δεν φαίνεται να επηρεάζει το κλινικό όφελος του PFS της ατεζολιζουμάμπης και της nab-paclitaxel.

Δεν υπήρξαν ενδείξεις αποτελεσματικότητας σε ασθενείς με ασυμπτωματικές εγκεφαλικές μεταστάσεις κατά την έναρξη, αν και ο αριθμός των ασθενών που έλαβαν θεραπεία ήταν μικρός. Η διάμεση τιμή PFS ήταν 2,2 μήνες στο σκέλος ατεζολιζουμάμπης συν nab-πακλιταξέλη (n=15) σε σύγκριση με 5,6 μήνες στο σκέλος εικονικό φάρμακο συν nab-πακλιταξέλη (n=11) (HR 1,40, 95% CI 0,57, 3,44).

Πίνακας 21: Περίληψη της αποτελεσματικότητας σε ασθενείς με έκφραση του PD-L1 \geq 1% (IMpassion130)

Σημαντικά καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας	Ατεζολιζουμάμπη + nab-πακλιταξέλη	Εικονικό φάρμακο + nab-πακλιταξέλη
Κύρια καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας	n=185	n=184
PFS εκτιμώμενη από τον ερευνητή (RECIST v1.1) – Πρωταρχική ανάλυση³		
Αριθμός συμβάντων (%)	138 (74,6%)	157 (85,3%)
Διάμεση διάρκεια PFS (μήνες)	7,5	5,0
95% CI	(6,7, 9,2)	(3,8, 5,6)
Στρωματοποιημένη αναλογία κινδύνου [‡] (95% CI)		0,62 (0,49, 0,78)
p-value ¹		<0,0001
PFS 12 μηνών (%)	29,1	16,4
PFS εκτιμώμενη από τον ερευνητή (RECIST v1.1) – Επιπαιροποιημένη διερευνητική ανάλυση⁴		
Αριθμός συμβάντων (%)	149 (80,5%)	163 (88,6%)
Διάμεση διάρκεια PFS (μήνες)	7,5	5,3
95% CI	(6,7, 9,2)	(3,8, 5,6)
Στρωματοποιημένη αναλογία κινδύνου [‡] (95% CI)		0,63 (0,50-0,80)
p-value ¹		<0,0001
PFS 12 μηνών (%)	30,3	17,3
OS ^{1,2,5}		
Αριθμός θανάτων (%)	120 (64,9%)	139 (75,5%)
Διάμεσος χρόνος για τα συμβάντα (μήνες)	25,4	17,9
95% CI	(19,6, 30,7)	(13,6, 20,3)
Στρωματοποιημένη αναλογία κινδύνου [‡] (95% CI)		0,67 (0,53, 0,86)
Δευτερεύοντα και διερευνητικά καταληκτικά σημεία		
ORR εκτιμώμενη από τον ερευνητή (RECIST 1.1)³		
Αριθμός ασθενών με ανταπόκριση (%)	109 (58,9%)	78 (42,6%)
95% CI	(51,5, 66,1)	(35,4, 50,1)
Αριθμός ολικής ανταπόκρισης (%)	19 (10,3%)	2 (1,1%)
Αριθμός μερικής ανταπόκρισης (%)	90 (48,6%)	76 (41,5%)
Αριθμός σταθερής νόσου	38 (20,5%)	49 (26,8%)
DOR εκτιμώμενη από τον ερευνητή³		
Διάμεση τιμή σε μήνες	8,5	5,5
95% CI	(7,3, 9,7)	(3,7, 7,1)

1. Βάσει του στρωματοποιημένου ελέγχου log-rank.

2. Συγκρίσεις της OS μεταξύ των σκελών θεραπείας σε ασθενείς με έκφραση του PD-L1 \geq 1% δεν ελέγχθηκαν επισήμως, βάσει της προκαθορισμένης ιεραρχίας της ανάλυσης.

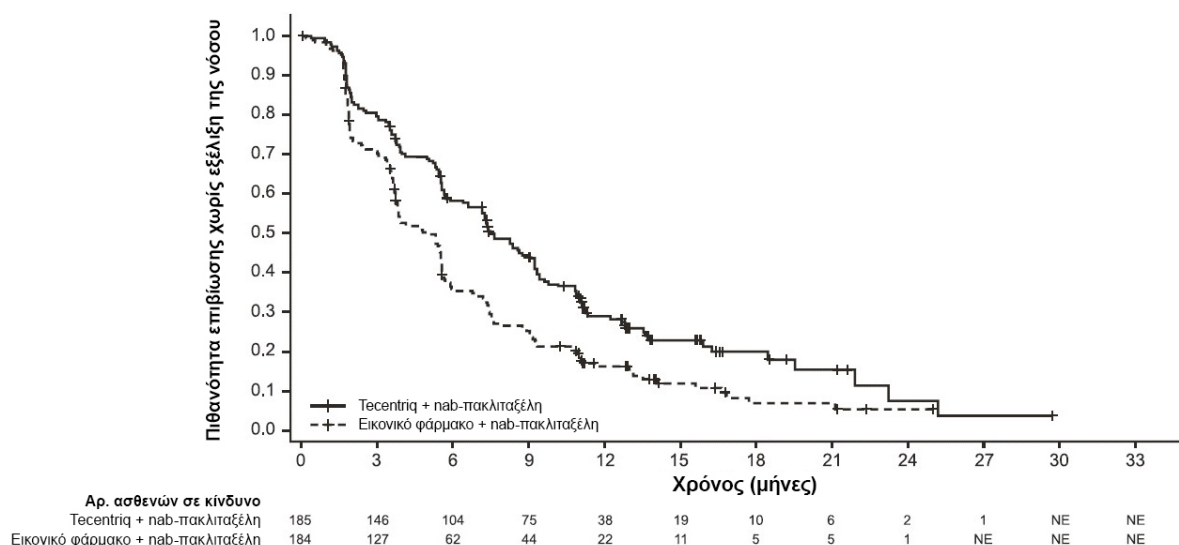
3. Ανά τελική ανάλυση για PFS, ORR, DOR και πρώτη ενδιάμεση ανάλυση για OS σε κλινική διακοπή στις 17 Απριλίου 2018

4. Ανά διερευνητική ανάλυση PFS σε κλινική διακοπή στις 2 Ιανουαρίου 2019

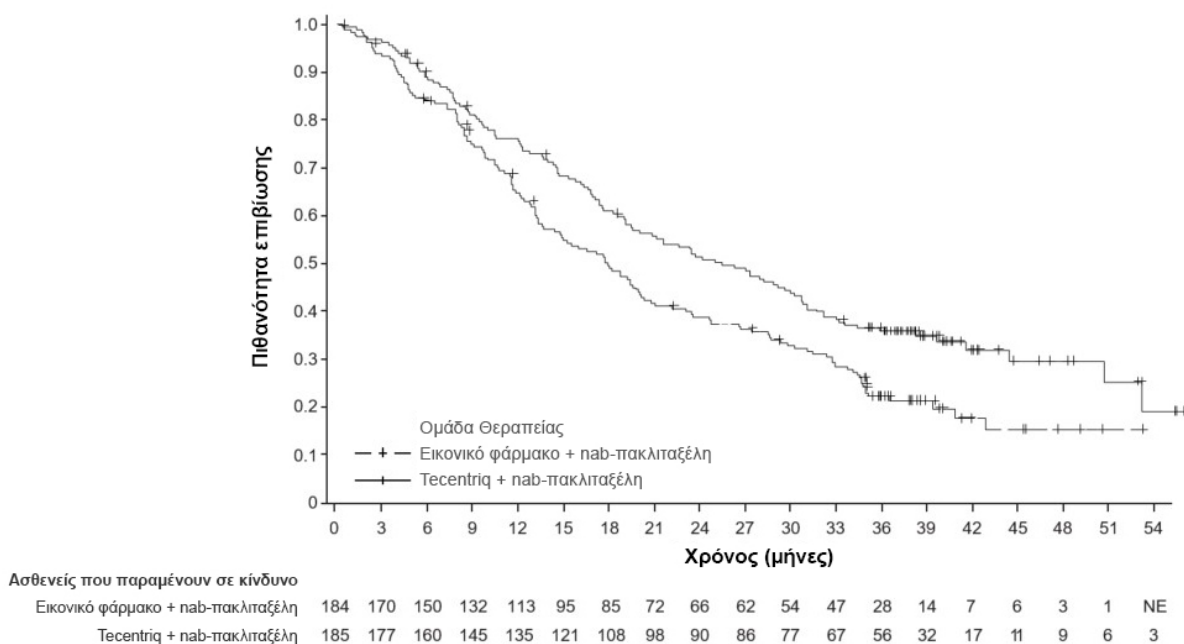
5. Ανά τελική ανάλυση για OS σε κλινική διακοπή στις 14 Απριλίου 2020

[‡] Στρωματοποιημένη βάσει της παρουσίας μεταστάσεων στο ήπαρ και βάσει προηγούμενης θεραπείας με ταξάνη. PFS=Επιβίωση Χωρίς Εξέλιξη της νόσου, RECIST= Κριτήρια Αξιολόγησης της Ανταπόκρισης για Συμπαγείς Όγκους v1.1., CI=διάστημα εμπιστοσύνης, ORR=ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης, DOR=διάρκεια ανταπόκρισης OS=συνολική επιβίωση, NE=μη εκτιμώμενη

Εικόνα 19: Καμπύλη Kaplan-Meier για την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου σε ασθενείς με έκφραση του PD-L1 $\geq 1\%$ (IMpassion130)



Εικόνα 20: Καμπύλη Kaplan-Meier για την συνολική επιβίωση σε ασθενείς με έκφραση του PD-L1 $\geq 1\%$ (IMpassion130)



Ο χρόνος μέχρι την επιδείνωση (σταθερή μείωση ≥ 10 μονάδων από την αρχική βαθμολογία) της αναφερόμενης από τους ασθενείς συνολικής κατάστασης υγείας/της σχετικής με την υγεία ποιότητας ζωής όπως μετρήθηκε με το EORTC QLQ-C30 ήταν παρόμοια σε κάθε ομάδα θεραπείας, υποδεικνύοντας ότι όλοι οι ασθενείς διατήρησαν την αρχική HRQoL για μια συγκρίσιμη χρονική περίοδο.

Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα

Ενδοφλέβιο σκεύασμα

IMbrave150 (YO40245): Τυχαιοποιημένη, φάσης III δοκιμή σε ασθενείς με ανεγχείρητο ΗΚΚ, οι οποίοι δεν έχουν λάβει προηγούμενη συστηματική θεραπεία, σε συνδυασμό με μπεβασιζουμάμπη

Μια φάσης III, τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, διεθνής, ανοιχτής επισημάνσης μελέτη, η IMbrave150, διεξήχθη για να αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της ατεζολιζουμάμπης σε συνδυασμό με μπεβασιζουμάμπη, σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό και/ή ανεγχείρητο ΗΚΚ, οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγούμενη συστηματική θεραπεία. Συνολικά 501 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν (2:1) για να λάβουν είτε ατεζολιζουμάμπη (1.200 mg) και 15 mg/kg ΒΣ μπεβασιζουμάμπη κάθε 3 εβδομάδες, χορηγούμενα με ενδοφλέβια έγχυση ή σοραφενίμπη 400 mg, από του στόματος, δύο φορές την ημέρα. Η τυχαιοποίηση στρωματοποιήθηκε ανά γεωγραφική περιοχή, μακροαγγειακή διήθηση και/ή εξωηπατική διασπορά, αρχική μέτρηση α-φετοπρωτεΐνης (AFP) και κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG. Ασθενείς και στα δύο σκέλη έλαβαν θεραπεία μέχρι απώλειας κλινικού οφέλους ή μη αποδεκτής τοξικότητας. Οι ασθενείς θα μπορούσαν να διακόψουν είτε την ατεζολιζουμάμπη είτε τη μπεβασιζουμάμπη (π.χ. λόγω ανεπιθύμητων συμβάντων) και να συνεχίσουν τη θεραπεία με έναν μόνο παράγοντα έως ότου χάσουν το κλινικό όφελος ή έως μη αποδεκτής τοξικότητας που σχετίζεται με τον μονό παράγοντα.

Στη μελέτη εντάχθηκαν ενήλικες των οποίων η νόσος δεν ήταν ελεγχόμενη ή εξελίχθηκε μετά από χειρουργικές και/ή τοπικοπεριοχικές θεραπείες, που ήταν Child-Pugh A, ECOG 0/1 και οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγούμενη συστηματική θεραπεία. Η αιμορραγία (συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων συμβάντων) είναι μια γνωστή ανεπιθύμητη ενέργεια με τη μπεβασιζουμάμπη και η αιμορραγία του ανώτερου γαστρεντερικού είναι μια συχνή και απειλητική για τη ζωή επιπλοκή σε ασθενείς με ΗΚΚ. Ως εκ τούτου, οι ασθενείς έπρεπε να αξιολογηθούν για την παρουσία κισσών εντός 6 μηνών πριν από τη θεραπεία και αποκλείστηκαν εάν είχαν αιμορραγία από κισσούς εντός 6 μηνών πριν από τη θεραπεία, μη θεραπευμένους ή ανεπαρκώς θεραπευμένους κισσούς με αιμορραγία ή υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας. Για ασθενείς με ενεργή ηπατίτιδα Β, απαιτούνταν HBV DNA <500 IU/mL εντός 28 ημερών πριν από την έναρξη της θεραπείας της μελέτης και τυπική θεραπεία έναντι του HBV για τουλάχιστον 14 ημέρες πριν από την ένταξη στη μελέτη και για τη διάρκεια της μελέτης.

Οι ασθενείς αποκλείστηκαν επίσης εάν είχαν μέτριο ή σοβαρό ασκίτη· ιστορικό ηπατικής εγκεφαλοπάθειας· γνωστό ινοπεταλιώδη ΗΚΚ· σαρκωματοειδή ΗΚΚ, μικτό χολαγγειοκαρκίνωμα και ΗΚΚ· ενεργή συλλοίμωξη HBV και HCV· ιστορικό αυτόανοσου νοσήματος· χορήγηση ενός ζώντος, εξασθενημένου εμβολίου εντός 4 εβδομάδων πριν την τυχαιοποίηση· χορήγηση συστηματικών ανοσοδιεγερτικών παραγόντων εντός 4 εβδομάδων ή συστηματικών ανοσοκατασταλτικών φαρμακευτικών προϊόντων εντός 2 εβδομάδων πριν την τυχαιοποίηση· μη θεραπευμένες ή εξαρτώμενες από κορτικοστεροειδή εγκεφαλικές μεταστάσεις. Οι αξιολογήσεις του όγκου πραγματοποιήθηκαν κάθε 6 εβδομάδες για τις πρώτες 54 εβδομάδες μετά τον Κύκλο 1, Ημέρα 1 και στη συνέχεια κάθε 9 εβδομάδες.

Τα δημογραφικά και τα χαρακτηριστικά της νόσου κατά την αρχική εκτίμηση του πληθυσμού της μελέτης ήταν καλά ισορροπημένα μεταξύ των σκελών θεραπείας. Η διάμεση ηλικία ήταν 65 έτη (εύρος: 26 έως 88 ετών) και 83% ήταν άνδρες. Η πλειοψηφία των ασθενών ήταν Ασιάτες (57%) και λευκοί (35%). 40% προέρχονταν από την Ασία (εκτός Ιαπωνίας), ενώ 60% ήταν από τον υπόλοιπο κόσμο. Περίπου 75% των ασθενών παρουσίαζαν μακροαγγειακή διήθηση και/ή εξωηπατική διασπορά και 37% είχαν AFP \geq 400 ng/mL κατά την αρχική μέτρηση. Η κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG κατά την αρχική μέτρηση ήταν 0 (62%) ή 1 (38%). Οι πρωταρχικοί παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη του ΗΚΚ ήταν λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας Β στο 48% των ασθενών, λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας C στο 22% των ασθενών και μη ιογενής νόσος στο 31% των ασθενών. Το ΗΚΚ κατηγοριοποιήθηκε ως σταδίου C σύμφωνα με το σύστημα σταδιοποίησης του Καρκίνου του Ήπατος της Κλινικής της Βαρκελώνης (BCLC) στο 82% των ασθενών, σταδίου Β στο 16% των ασθενών και σταδίου Α στο 3% των ασθενών.

Τα συν-πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας ήταν η OS και το αξιολογημένο από την IRF PFS, σύμφωνα με τα RECIST v1.1. Τη στιγμή της πρωταρχικής ανάλυσης, οι ασθενείς είχαν διάστημα παρακολούθησης της διάμεσης επιβίωσης 8,6 μήνες. Τα δεδομένα κατέδειξαν μια στατιστικά σημαντική βελτίωση στην OS και το PFS, όπως αξιολογήθηκε από την IRF, σύμφωνα με τα RECISTv1.1, με ατεζολιζουμάμπη + μπεβασιζουμάμπη σε σύγκριση με τη σοραφενίμπη. Μια στατιστικά σημαντική βελτίωση παρατηρήθηκε επίσης στο επιβεβαιωμένο ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR) από την IRF σύμφωνα με τα RECIST v1.1 και τα τροποποιημένα για HKK RECIST (mRECIST). Τα κύρια αποτελέσματα σχετικά με την αποτελεσματικότητα από την πρωταρχική ανάλυση συνοψίζονται στον Πίνακα 22.

Μια περιγραφική επικαιροποιημένη ανάλυση αποτελεσματικότητας πραγματοποιήθηκε με διάστημα παρακολούθησης της διάμεσης επιβίωσης 15,6 μήνες. Η διάμεση OS ήταν 19,2 μήνες (95% ΔΕ: 17,0, 23,7) στο σκέλος ατεζολιζουμάμπης + μπεβασιζουμάμπης έναντι 13,4 μήνες (95% ΔΕ: 11,4, 16,9) στο σκέλος της σοραφενίμπης με αναλογία κινδύνου (HR) 0,66 (95% ΔΕ: 0,52, 0,85). Η διάμεση PFS, όπως αξιολογήθηκε από την IRF σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST έκδοση 1.1, ήταν 6,9 μήνες (95% ΔΕ: 5,8, 8,6) στο σκέλος ατεζολιζουμάμπης + μπεβασιζουμάμπης έναντι 4,3 μήνες (95% ΔΕ: 4,0, 5,6) στο σκέλος της σοραφενίμπης με αναλογία κινδύνου (HR) 0,65 (95% ΔΕ: 0,53, 0,81).

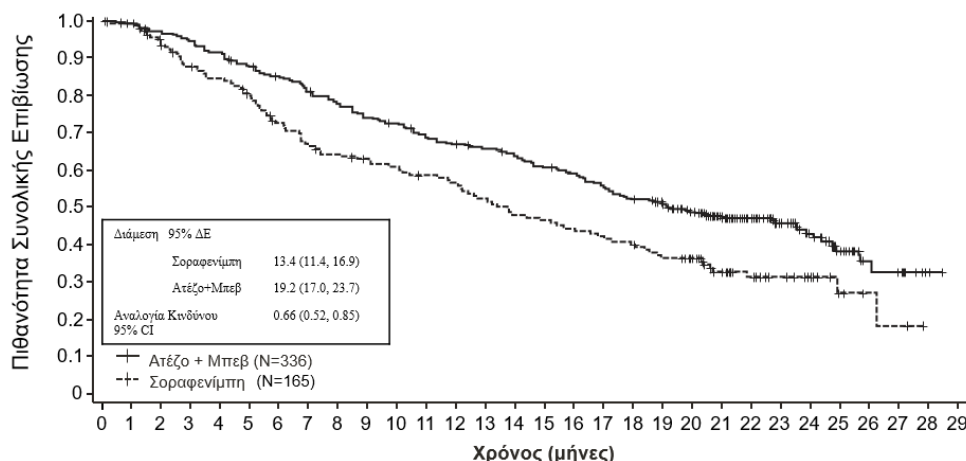
Το αξιολογημένο από την IRF ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR) σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST έκδοση 1.1 ήταν 29,8% (95% ΔΕ: 24,8, 35,0) στο σκέλος ατεζολιζουμάμπης + μπεβασιζουμάμπης και 11,3% (95% ΔΕ: 6,9, 17,3) στο σκέλος της σοραφενίμπης. Η διάμεση διάρκεια της ανταπόκρισης (DOR), όπως αξιολογήθηκε από την IRF σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST έκδοση 1.1, στους ασθενείς με επιβεβαιωμένη ανταπόκριση, ήταν 18,1 μήνες (95% ΔΕ: 14,6, NE) στο σκέλος ατεζολιζουμάμπης + μπεβασιζουμάμπης σε σύγκριση με 14,9 μήνες (95% ΔΕ: 4,9, 17,0) στο σκέλος της σοραφενίμπης.

Οι καμπύλες Kaplan-Meier για την OS (επικαιροποιημένη ανάλυση) και το PFS (πρωταρχική ανάλυση) παρουσιάζονται στις Εικόνες 21 και 22, αντίστοιχα.

Πίνακας 22: Περίληψη της αποτελεσματικότητας (IMbrave150 πρωταρχική ανάλυση)

Κύρια καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας	Ατεζολιζουμάμπη + Μπεβασιζουμάμπη	Σοραφενίμπη
OS	n=336	n=165
Αρ. θανάτων (%)	96 (28.6%)	65 (39.4%)
Διάμεσος χρόνος έως το συμβάν (μήνες)	NE	13.2
95% ΔΕ	(NE, NE)	(10.4, NE)
Διαστρωματοποιημένη αναλογία κινδύνου [‡] (95% ΔΕ)		0.58 (0.42, 0.79)
Τιμή p ¹		0.0006
OS στους 6 μήνες (%)	84.8%	72.3%
Αξιολογημένο από την IRF PFS, RECIST 1.1	n=336	n=165
Αριθμός συμβάντων (%)	197 (58.6%)	109 (66.1%)
Διάμεση διάρκεια του PFS (μήνες)	6.8	4.3
95% ΔΕ	(5.8, 8.3)	(4.0, 5.6)
Διαστρωματοποιημένη αναλογία κινδύνου [‡] (95% ΔΕ)		0.59 (0.47, 0.76)
Τιμή p ¹		<0.0001
PFS στους 6 μήνες (%)	54.5%	37.2%
Αξιολογημένη από την IRF ORR RECIST 1.1	n=326	n=159
Αρ. ασθενών με επιβεβαιωμένη ανταπόκριση (%)	89 (27.3%)	19 (11.9%)
95% ΔΕ	(22.5, 32.5)	(7.4, 18.0)
Τιμή p ²		<0.0001
Αρ. συνολικών ανταποκρίσεων (%)	18 (5.5%)	0
Αρ. μερικών ανταποκρίσεων (%)	71 (21.8%)	19 (11.9%)
Αρ. σταθερής νόσου (%)	151 (46.3%)	69 (43.4%)
Αξιολογημένη από την IRF DOR, RECIST 1.1	n=89	n=19
Διάμεση τιμή σε μήνες	NE	6.3
95% ΔΕ	(NE, NE)	(4.7, NE)
Εύρος (μήνες)	(1.3+, 13.4+)	(1.4+, 9.1+)
Αξιολογημένη από την IRF ORR, HCC mRECIST	n=325	n=158
Αρ. ασθενών με επιβεβαιωμένη ανταπόκριση (%)	108 (33.2%)	21 (13.3%)
95% ΔΕ	(28.1, 38.6)	(8.4, 19.6)
Τιμή p- ²		<0.0001
Αρ. συνολικών ανταποκρίσεων (%)	33 (10.2%)	3 (1.9%)
Αρ. μερικών ανταποκρίσεων (%)	75 (23.1%)	18 (11.4%)
Αρ. σταθερής νόσου (%)	127 (39.1%)	66 (41.8%)
Αξιολογημένη από την IRF DOR, HCC mRECIST	n=108	n=21
Διάμεση τιμή σε μήνες	NE	6.3
95% ΔΕ	(NE, NE)	(4.9, NE)
Εύρος (μήνες)	(1.3+, 13.4+)	(1.4+, 9.1+)
[‡] Διαστρωματοποίηση βάσει γεωγραφικής περιοχής (Ασία εκτός Ιαπωνίας έναντι υπόλοιπου κόσμου), μακροαγγειακής διήθησης και/ή εξωηπατικής διασποράς (παρουσία έναντι απουσίας) και AFP (<400 έναντι ≥400 ng / mL) κατά την αρχική μέτρηση 1. Βάσει αμφίπλευρου στρωματοποιημένου log-rank test 2. Ονομαστικές τιμές p βάσει αμφίπλευρου Cochran-Mantel-Haenszel test + Δηλώνει λογοκριμένη τιμή PFS=Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου, RECIST= Κριτήρια Αξιολόγησης της Ανταπόκρισης για Συμπαγείς Όγκους v1.1., HCC mRECIST = Τροποποιημένη εκτίμηση της ανταπόκρισης του ηπατοκυτταρικού καρκίνου κατά RECIST, ΔΕ=διάστημα εμπιστοσύνης, ORR=ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης, DOR=διάρκεια της ανταπόκρισης, OS=Συνολική επιβίωση, NE= μη εκτιμήσιμο (not estimable)		

Εικόνα 21: Καμπύλη Kaplan-Meier για την OS στον ITT πληθυσμό (IMbrave150 επικαιροποιημένη ανάλυση)

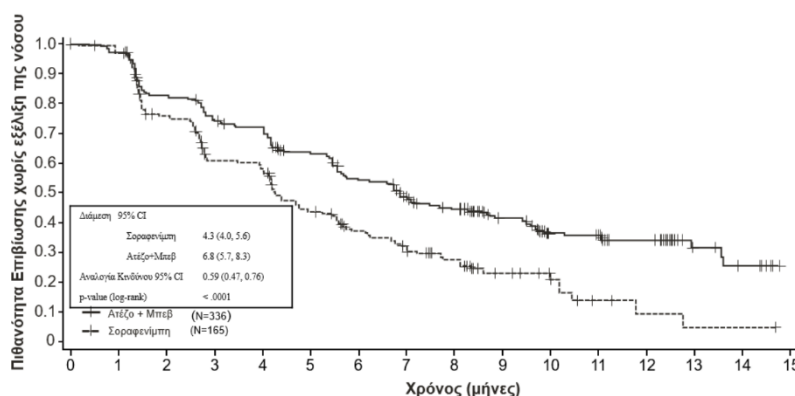


Αριθμός Ασθενών σε Κίνδυνο

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

Η αναλογία κινδύνου προέρχεται από στρωματοποιημένη ανάλυση. Οι παράγοντες διαστρωματοποίησης περιλαμβάνουν τη γεωγραφική περιοχή (Ασία εξαιρουμένης της Ιαπωνίας έναντι του υπόλοιπου κόσμου), μακροαγγειακή διήθηση και/ή εξωηπατική διασπορά (παρουσία έναντι απουσίας) και AFP (<400 vs ≥400 ng/ml) κατά τον έλεγχο σύμφωνα με την IxRS.

Εικόνα 22: Καμπύλη Kaplan-Meier για το αξιολογημένο από την IRF PFS, σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST έκδοση 1.1 στον ITT πληθυσμό (IMbrave150 πρωταρχική ανάλυση)



Αριθμός Ασθενών σε Κίνδυνο

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

Ο λόγος κινδύνου και η τιμή p προέρχονται από στρωματοποιημένη ανάλυση. Οι παράγοντες διαστρωματοποίησης περιλαμβάνουν τη γεωγραφική περιοχή (Ασία εξαιρουμένης της Ιαπωνίας έναντι του υπόλοιπου κόσμου), μακροαγγειακή διήθηση και/ή εξωηπατική διασπορά (παρουσία έναντι απουσίας) και AFP (<400 vs ≥400 ng/ml) κατά τον έλεγχο σύμφωνα με την IxRS.

Αποτελεσματικότητα σε ηλικιωμένους

Καμία συνολική διαφορά στην αποτελεσματικότητα δεν παρατηρήθηκε μεταξύ ασθενών ≥ 65 ετών και νεότερων ασθενών που λαμβάνουν ατεζολιζουμάμπη ως μονοθεραπεία. Στη μελέτη IMpower150, η ηλικία ≥ 65 ετών συσχετίστηκε με μειωμένη επίδραση της ατεζολιζουμάμπης σε ασθενείς που λαμβάνουν ατεζολιζουμάμπη σε συνδυασμό με καρβοπλατίνη και πακλιταξέλη.

Στις μελέτες IMpower150, IMpower133, IMpower110 και IMscin001 τα δεδομένα για ασθενείς ≥ 75 ετών είναι πολύ περιορισμένα και δεν μπορούν να συναχθούν συμπεράσματα για τον συγκεκριμένο πληθυσμό.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ενδοφλέβιο σκεύασμα

Μια πρώιμης φάσης, πολυκεντρική, ανοιχτής επισημάνσης μελέτη διεξήχθη σε παιδιατρικούς (< 18 ετών, n=69) και νεαρούς ενήλικες ασθενείς (18-30 ετών, n=18) με συμπαγείς όγκους που εμφάνιζαν υποτροπή ή πρόοδο νόσου, καθώς και με Hodgkin's και non-Hodgkin's λέμφωμα, για την αξιολόγηση της ασφάλειας και της φαρμακοκινητικής της ατεζολιζουμάμπης. Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία με 15 mg/kg ΒΣ ατεζολιζουμάμπη ενδοφλέβια κάθε 3 εβδομάδες (βλ. παράγραφο 5.2).

Υποδόριο σκεύασμα

Δεν έχουν διεξαχθεί ειδικές μελέτες του ενέσιμου διαλύματος Tecentriq σε παιδιατρικούς ασθενείς.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Οι προβλεπόμενες βάσει μοντέλου μετρήσεις έκθεσης ατεζολιζουμάμπης μετά από χορήγηση 1.875 mg Q3W υποδόριου Tecentriq και χορήγησης ενδοφλέβιας ατεζολιζουμάμπης (1.200 mg Q3W) στη μελέτη IMscin001 φαίνονται στον Πίνακα 23.

Η C_{trough} του κύκλου 1 της ατεζολιζουμάμπης (δηλαδή, πριν τη δόση κύκλου 2) έδειξε μη κατωτερότητα της ατεζολιζουμάμπης στο ενέσιμο διάλυμα Tecentriq σε σχέση με την ενδοφλέβια ατεζολιζουμάμπη, με γεωμετρική μέση αναλογία (GMR) 1,05 (90% CI: 0,88–1,24).

Η GMR για την προβλεπόμενη βάσει μοντέλου AUC από 0 έως 21 ημέρες του κύκλου 1 (AUC_{0-21d}) ήταν 0,87 (90% CI: 0,83–0,92).

Η μέγιστη αναλογία συστηματικής συσσώρευσης μετά από 1.875 mg Q3W ενέσιμου διαλύματος Tecentriq είναι 2,2.

Η προβλεπόμενη βάσει μοντέλου C_{trough} και AUC σε σταθερή κατάσταση ήταν συγκρίσιμες για το υποδόριο Tecentriq και την ενδοφλέβια ατεζολιζουμάμπη (βλ. Πίνακα 23). Μια φαρμακοκινητική ανάλυση υποδηλώνει ότι η σταθερή κατάσταση επιτυγχάνεται μετά από 6 έως 9 εβδομάδες πολλαπλής δόσολόγησης.

Πίνακας 23: Προβλεπόμενη βάσει μοντέλου έκθεση ατεζολιζουμάμπης (γεωμετρικός μέσος όρος με 5^ο-95^ο εκατοστημόρια) μετά από υποδόρια ή ενδοφλέβια χορήγηση ατεζολιζουμάμπης

Παράμετρος	Υποδόριο Tecentriq	Ενδοφλέβια Ατεζολιζουμάμπη
C_{trough} σε σταθερή κατάσταση ^a (mcg/mL)	205 (70,3 – 427)	179 (98,4 – 313)
AUC σε σταθερή κατάσταση ^a (mcg/mL·ημέρα)	6163 (2561 – 11340)	6107 (3890 – 9334)

^aΠροβλεπόμενη βάσει μοντέλου έκθεση στον πληθυσμό φαρμακοκινητικής ανάλυσης

Απορρόφηση

Το ενέσιμο διάλυμα Tecentriq χορηγείται ως υποδόρια ένεση.

Με βάση την ΦΚ ανάλυση πληθυσμού των δεδομένων του Κύκλου 1 από το τυχαίοποιημένο μέρος της μελέτης IMscin001, η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα ήταν 61% και ο ρυθμός απορρόφησης πρώτης τάξης (K_a) είναι 0,37 (1/ημέρα).

Η γεωμετρική μέση μέγιστη συγκέντρωση ατεζολιζουμάμπης στον ορό (C_{max}) ήταν 189 mcg/mL και ο διάμεσος χρόνος έως τη μέγιστη συγκέντρωση στον ορό (T_{max}) ήταν 4,5 ημέρες.

Κατανομή

Η ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού υποδεικνύει ότι ο όγκος κατανομής του κεντρικού διαμερίσματος είναι 3,28 L και ο όγκος σε σταθερή κατάσταση είναι 6,91 L σε έναν τυπικό ασθενή.

Βιομετασχηματισμός

Ο μεταβολισμός της ατεζολιζουμάμπης δεν έχει μελετηθεί άμεσα. Τα αντισώματα καθαίρονται κυρίως μέσω του καταβολισμού.

Αποβολή

Μια ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού υποδεικνύει ότι η κάθαρση της ατεζολιζουμάμπης είναι 0,200 L/ημέρα και η τυπική τελική ημίσεια ζωή αποβολής είναι 27 ημέρες.

Ειδικοί πληθυσμοί

Με βάση αναλύσεις φαρμακοκινητικής πληθυσμού και έκθεσης-απόκρισης, η ηλικία (21-89 έτη), η περιοχή, η εθνικότητα, η νεφρική δυσλειτουργία, η ήπια ηπατική δυσλειτουργία, το επίπεδο της έκφρασης του PD-L1 ή η κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG δεν έχουν καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική της ατεζολιζουμάμπης. Το σωματικό βάρος, το φύλο, η θετική κατάσταση ADA, τα επίπεδα αλβουμίνης και το φορτίο του όγκου έχουν στατιστικά σημαντική αλλά όχι κλινικά σχετική επίδραση στη φαρμακοκινητική της ατεζολιζουμάμπης. Δε συνιστώνται προσαρμογές της δόσης.

Ηλικιωμένοι

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί ειδικές μελέτες με την ατεζολιζουμάμπη σε ηλικιωμένους ασθενείς. Η επίδραση της ηλικίας στη φαρμακοκινητική της ατεζολιζουμάμπης εκτιμήθηκε σε μια ΦΚ ανάλυση πληθυσμού. Η ηλικία δεν εντοπίστηκε ως σημαντική συμμεταβλητή που επηρεάζει την ΦΚ της ενδοφλέβιας ατεζολιζουμάμπης βάσει του ηλικιακού εύρους των ασθενών 21-89 ετών (n=472), και της διάμεσης ηλικίας των 62 ετών. Δεν παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική διαφορά στη φαρμακοκινητική της ατεζολιζουμάμπης μεταξύ των ασθενών ηλικίας < 65 ετών (n=274), ασθενών ηλικίας μεταξύ 65–75 ετών (n=152) και ασθενών ηλικίας > 75 ετών (n=46) (βλ. παράγραφο 4.2).

Δεν παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική διαφορά στην ΦΚ της υποδόριας ατεζολιζουμάμπης μεταξύ ασθενών < 65 ετών (n = 138), ασθενών μεταξύ 65 - 75 ετών (n = 89) και ασθενών ηλικίας > 75 ετών (n = 19).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Τα αποτελέσματα φαρμακοκινητικής από μια πρόωμης φάσης, πολυκεντρική, ανοιχτής επισημάνσης μελέτη που διεξήχθη σε παιδιατρικούς ασθενείς (< 18 ετών, n=69) και νεαρούς ενήλικες ασθενείς (18-30 ετών, n=18), δείχνουν ότι η κάθαρση και ο όγκος κατανομής της ενδοφλέβιας ατεζολιζουμάμπης ήταν συγκρίσιμα μεταξύ των παιδιατρικών ασθενών που έλαβαν 15 mg/kg ΒΣ και των νεαρών ενηλίκων ασθενών που έλαβαν 1.200 mg ενδοφλέβιας ατεζολιζουμάμπης κάθε 3 εβδομάδες, όταν κανονικοποιήθηκαν κατά σωματικό βάρος, με τάση μειωμένης έκθεσης σε παιδιατρικούς ασθενείς, καθώς μειωνόταν το σωματικό βάρος. Αυτές οι διαφορές δε συσχετίστηκαν με μείωση των συγκεντρώσεων της ατεζολιζουμάμπης κάτω από τη θεραπευτική έκθεση-στόχο. Τα δεδομένα για παιδιά <2 ετών είναι περιορισμένα, επομένως δεν μπορούν να διεξαχθούν οριστικά συμπεράσματα.

Δεν έχουν διεξαχθεί ειδικές μελέτες του ενέσιμου διαλύματος Tecentriq σε παιδιατρικούς ασθενείς.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί ειδικές μελέτες με την ατεζολιζουμάμπη σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Σε μια φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού, δεν εντοπίστηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στην κάθαρση της ενδοφλέβιας ατεζολιζουμάμπης σε ασθενείς με ήπιο (εκτιμώμενο ρυθμό

σπειραματικής διήθησης [eGFR]) 60 έως 89 mL/min/1,73 m², n=208) ή, μέτρια (eGFR 30 έως 59 mL/min/1,73 m², n=116) νεφρική δυσλειτουργία συγκριτικά με τους ασθενείς με φυσιολογική (eGFR πάνω από ή ίση με 90 mL/min/1,73 m², n=140) νεφρική λειτουργία. Ορισμένοι μόνο ασθενείς είχαν σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (eGFR 15 έως 29 mL/min/1,73 m², n=8) (βλ. παράγραφο 4.2). Η επίδραση της σοβαρής νεφρικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική της ατεζολιζουμάμπης είναι άγνωστη.

Δε βρέθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στην κάθαρση της υποδόριας ατεζολιζουμάμπης σε ασθενείς με ήπια (eGFR 60 έως 89 mL/min/1,73 m², n = 111) ή μέτρια (eGFR 30 έως 59 mL/min/1,73 m², n = 32) νεφρική δυσλειτουργία σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική (eGFR μεγαλύτερη ή ίση με 90 mL/min/1,73 m², n = 103) νεφρική λειτουργία.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί ειδικές μελέτες με την ατεζολιζουμάμπη σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Σε μια φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού, δεν εντοπίστηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στην κάθαρση της υποδορίας ή ενδοφλεβίως χορηγούμενης ατεζολιζουμάμπης που παρατηρήθηκε σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (χολερυθρίνη ≤ ULN και AST > ULN ή χολερυθρίνη > 1,0 × έως 1,5 × ULN και οποιαδήποτε AST) ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (χολερυθρίνη > 1.5 έως 3 x ULN και οποιαδήποτε AST) σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία (χολερυθρίνη ≤ ULN και AST ≤ ULN). Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (χολερυθρίνη > 3 X ULN και οποιαδήποτε AST). Η ηπατική δυσλειτουργία ορίζεται από τα κριτήρια της ηπατικής δυσλειτουργίας της Ομάδας Εργασίας Οργανικής Δυσλειτουργίας του Εθνικού Αντικαρκινικού Ινστιτούτου (NCI-ODWG) (βλ. παράγραφο 4.2). Η επίδραση της σοβαρής ηπατικής δυσλειτουργίας (χολερυθρίνη > 3 × ULN και οποιαδήποτε AST) στη φαρμακοκινητική της ατεζολιζουμάμπης είναι άγνωστη.

5.3 Προκλινικά δεδομένα ασφάλειας

Καρκινογένεση

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες καρκινογένεσης για να θεμελιωθεί η καρκινογόνος δυναμική της ατεζολιζουμάμπης.

Μεταλλαξιογένεση

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες μεταλλαξιογένεσης για να θεμελιωθεί το δυναμικό μεταλλαξιογένεσης της ατεζολιζουμάμπης. Ωστόσο, τα μονοκλωνικά αντισώματα δεν αναμένεται να μεταβάλλουν το DNA ή τα χρωμοσώματα.

Γονιμότητα

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες γονιμότητας με την ατεζολιζουμάμπη. Ωστόσο, η αξιολόγηση των αναπαραγωγικών οργάνων των αρρένων και των θηλέων πιθήκων της οικογένειας cynomolgus συμπεριλήφθηκε στη μελέτη χρόνιας τοξικότητας. Η εβδομαδιαία χορήγηση ενδοφλέβιας ατεζολιζουμάμπης σε θηλυκούς πειθήκους σε μια εκτιμώμενη AUC περίπου 6 φορές την AUC σε ασθενείς που λαμβάνουν τη συνιστώμενη δόση προκάλεσε ένα ακανόνιστο πρότυπο έμμηνου κύκλου και έλλειψη σχηματισμού νέου ωχρού σωματίου στις ωοθήκες, επιδράσεις που ήταν αναστρέψιμες. Δεν υπήρξε επίδραση στα αναπαραγωγικά όργανα των αρρένων.

Τερατογένεση

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αναπαραγωγής ή τερατογένεσης σε ζώα με την ατεζολιζουμάμπη. Οι μελέτες σε ζώα έχουν δείξει ότι η αναστολή του μονοπατιού PD-L1/PD-1 μπορεί να οδηγήσει σε ανοσομεσολαβούμενη απόρριψη του αναπτυσσόμενου εμβρύου που οδηγεί σε εμβρυϊκό θάνατο. Η χορήγηση ατεζολιζουμάμπης θα μπορούσε να προκαλέσει εμβρυϊκή βλάβη, συμπεριλαμβανομένης της εμβρυϊκής θνησιμότητας.

Υποδόριο σκεύασμα

Η υαλουρονιδάση βρίσκεται στους περισσότερους ιστούς του ανθρώπινου σώματος. Τα μη κλινικά δεδομένα για την ανασυνδυασμένη ανθρώπινη υαλουρονιδάση δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τους ανθρώπους με βάση τις συμβατικές μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, συμπεριλαμβανομένων των φαρμακολογικών καταληκτικών σημείων ασφάλειας. Οι μελέτες αναπαραγωγικής τοξικολογίας με rHuPH20 αποκάλυψαν εμβρυϊκή τοξικότητα σε ποντίκια σε υψηλή συστηματική έκθεση, αλλά δεν έδειξαν δυνατότητα τερατογένεσης.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Ανασυνδυασμένη ανθρώπινη υαλουρονιδάση (rHuPH20)

L-ιστιδίνη

Οξικό οξύ

L-μεθειονίνη

Πολυσορβικό 20

Σακχαρόζη

Υδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Εν τη απουσία μελετών συμβατότητας, αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

Κλειστό φιαλίδιο

2 χρόνια.

Προετοιμασμένη σύριγγα

Εφόσον μεταφερθεί από το φιαλίδιο στη σύριγγα, το ενέσιμο διάλυμα Tecentriq είναι φυσικά και χημικά σταθερό για έως και 30 ημέρες στους 2 °C έως 8 °C και για έως και 8 ώρες στους ≤ 30 °C στο διάχυτο φως της ημέρας και από το χρονικό σημείο της προετοιμασίας.

Από μικροβιολογικής άποψης, το διάλυμα θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως μόλις μεταφερθεί από το φιαλίδιο στη σύριγγα, καθώς το φάρμακο δεν περιέχει κανένα αντιμικροβιακό-συντηρητικό ή βακτηριοστατικό παράγοντα. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι αποθήκευσης κατά τη χρήση και οι συνθήκες πριν από τη χρήση είναι ευθύνη του χρήστη και κανονικά δε θα υπερβαίνουν τις 24 ώρες στους 2 °C έως 8 °C, εκτός εάν η προετοιμασία έχει πραγματοποιηθεί υπό ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C – 8 °C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να το προστατεύσετε από το φως.

Για τις συνθήκες φύλαξης μετά από την προετοιμασία της σύριγγας, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιαλίδιο από γυαλί-τύπου I με ελαστικό πώμα από βουτύλιο, και κάλυμμα αλουμινίου με ένα πλαστικό μωβ αποσπώμενο καπάκι τύπου flip-off το οποίο περιέχει 15 mL ενέσιμου διαλύματος.

Συσκευασία ενός φιαλιδίου.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Προετοιμασία της σύριγγας

Το ενέσιμο διάλυμα Tecentriq θα πρέπει να ελέγχεται οπτικά για να διασφαλιστεί ότι δεν υπάρχουν σωματίδια ή αποχρωματισμός πριν από τη χορήγηση.

Το ενέσιμο διάλυμα Tecentriq είναι ένα έτοιμο προς χρήση διάλυμα το οποίο ΔΕΝ πρέπει να αραιώνεται ή να αναμιγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα. Μην ανακινείτε.

Το ενέσιμο διάλυμα Tecentriq προορίζεται για μία μόνο χρήση και πρέπει να προετοιμάζεται από επαγγελματία υγείας.

Δεν έχουν παρατηρηθεί ασυμβατότητες μεταξύ του ενέσιμου διαλύματος Tecentriq και του πολυπροπυλενίου (PP), του πολυανθρακικού (PC), του ανοξειδωτού χάλυβα (SS), του χλωριούχου πολυβινυλίου (PVC) και των πολυουρεθανών (PU).

Το ενέσιμο διάλυμα Tecentriq δεν περιέχει αντιμικροβιακούς συντηρητικούς ή βακτηριοστατικούς παράγοντες.

- Αφαιρέστε το φιαλίδιο από την αποθήκευση στο ψυγείο και αφήστε το διάλυμα να έρθει σε θερμοκρασία δωματίου.
- Αναρροφήστε ολόκληρο το περιεχόμενο του ενέσιμου διαλύματος Tecentriq από το φιαλίδιο με μια αποστειρωμένη σύριγγα και βελόνα μεταφοράς (συνιστάται 18G).
- Αφαιρέστε τη βελόνα μεταφοράς και συνδέστε ένα σετ υποδόριας έγχυσης (π.χ. φτερωτό/πεταλούδα) που περιέχει μια βελόνα για ένεση 23-25G από ανοξειδωτο χάλυβα. Χρησιμοποιήστε για τη χορήγηση ένα σετ υποδόριας έγχυσης με υπολειπόμενο συγκρατούμενο όγκο που ΔΕΝ υπερβαίνει τα 0,5 mL.
- Προγεμίστε τη γραμμή υποδόριας έγχυσης με το διάλυμα του φαρμακευτικού προϊόντος για να αποβληθεί ο αέρας από τη γραμμή έγχυσης και σταματήστε πριν το υγρό φτάσει στη βελόνα.
- Βεβαιωθείτε ότι η σύριγγα περιέχει ακριβώς 15 mL διαλύματος μετά το προγέμισμα και την αποβολή τυχόν περίσσειας όγκου από τη σύριγγα.
- Χορηγήστε αμέσως για να αποφύγετε την απόφραξη της βελόνας. ΜΗΝ αποθηκεύετε την προετοιμασμένη σύριγγα που έχει προσαρτηθεί στο ήδη προγεμισμένο σετ υποδόριας έγχυσης.

Εάν η δόση δε χορηγηθεί αμέσως, ανατρέξτε στην «Αποθήκευση της σύριγγας» παρακάτω.

Αποθήκευση της σύριγγας

- Εάν η δόση δεν πρόκειται να χορηγηθεί αμέσως, χρησιμοποιήστε άσηπτη τεχνική για να αναρροφήσετε ολόκληρο το περιεχόμενο του ενέσιμου διαλύματος Tecentriq από το φιαλίδιο προς τη σύριγγα ώστε να συμπεριλάβετε τον όγκο δόσης (15 mL) και τον όγκο προγεμίματος για το σετ υποδόριας έγχυσης. Αντικαταστήστε τη βελόνα μεταφοράς με ένα πώμα κλεισίματος σύριγγας. ΜΗΝ συνδέετε σετ υποδόριας έγχυσης για την αποθήκευση.
- Εάν η σύριγγα βρίσκεται αποθηκευμένη σε ψυγείο, αφήστε τη σύριγγα να φτάσει σε θερμοκρασία δωματίου πριν τη χορήγηση.

Απόρριψη

Η απελευθέρωση του Tecentriq στο περιβάλλον πρέπει να ελαχιστοποιείται. Τυχόν αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Γερμανία

8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/17/1220/003

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 21 Σεπτεμβρίου 2017
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 25 Απριλίου 2022

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση των παρασκευαστών της βιολογικώς δραστικής ουσίας:

F. Hoffmann-La Roche AG
Grenzacherstrasse 124
4058 Basel
ΕΛΒΕΤΙΑ

και

Roche Diagnostics GmbH
Nonnenwald 2
82377 Penzberg
ΓΕΡΜΑΝΙΑ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
ΓΕΡΜΑΝΙΑ

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των (PSURs) για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).
- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Πριν από την κυκλοφορία του Tecentriq σε κάθε Κράτος Μέλος, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) πρέπει να συμφωνήσει με την Αρμόδια Εθνική Αρχή για το περιεχόμενο και τη μορφή του εκπαιδευτικού προγράμματος, συμπεριλαμβανομένων των μέσων επικοινωνίας, των τρόπων διανομής και οποιωνδήποτε άλλων πτυχών του προγράμματος.

Το εκπαιδευτικό πρόγραμμα έχει στόχο την ευαισθητοποίηση και την παροχή πληροφοριών σχετικά με τα σημεία και τα συμπτώματα των σημαντικών κινδύνων που εντοπίστηκαν στην ατεζολιζουμάμπη, συμπεριλαμβανομένων ορισμένων ανοσομεσολαβούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών και των αντιδράσεων που σχετίζονται με την έγχυση, και πώς να τα διαχειριστούν.

Ο Κάτοχος Αδείας Κυκλοφορίας θα διασφαλίσει ότι σε κάθε κράτος μέλος όπου κυκλοφορεί το Tecentriq, όλοι οι επαγγελματίες υγείας και οι ασθενείς / φροντιστές που αναμένεται να συνταγογραφήσουν και να χρησιμοποιήσουν το Tecentriq έχουν πρόσβαση σε /τους παρέχεται το ακόλουθο εκπαιδευτικό πακέτο:

- Κάρτα Ασθενούς

Η κάρτα ασθενούς θα πρέπει να περιέχει τα ακόλουθα βασικά μηνύματα:

- Σύντομη εισαγωγή στην ατεζολιζουμάμπη (ένδειξη και σκοπό αυτού του εργαλείου)
- Πληροφορίες ότι η ατεζολιζουμάμπη μπορεί να προκαλέσει σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία, οι οποίες πρέπει να αντιμετωπιστούν αμέσως
- Περιγραφή των κυριότερων σημείων και συμπτωμάτων των ακόλουθων των θεμάτων ασφάλειας και υπενθύμιση της σημασίας της άμεσης ενημέρωσης του θεράποντος ιατρού τους αμέσως, εάν εμφανιστούν, επιμείνουν ή επιδεινωθούν τα συμπτώματα:
 - Ανοσομεσολαβούμενη Ηπατίτιδα
 - Ανοσο-επαγόμενη Πνευμονίτιδα
 - Ανοσο-επαγόμενη Κολίτιδα
 - Ανοσο-επαγόμενη Παγκρεατίτιδα
 - Ανοσομεσολαβούμενες Ενδοκρινολογικές Διαταραχές (Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 1, Υποθυρεοειδισμός, Υπερθυρεοειδισμός, Ανεπάρκεια Επινεφριδίων και Υποφυσίτιδα)
 - Ανοσομεσολαβούμενες Νευροπάθειες (Σύνδρομο Guillain-Barre, Μυασθενικό Σύνδρομο / Myasthenia gravis, Πάρεση προσώπου)
 - Ανοσολογικά Διαμεσολαβούμενη Μυελίτιδα
 - Ανοσομεσολαβούμενη Μηνιγγιοεγκεφαλίτιδα
 - Ανοσο-επαγόμενη Μυοκαρδίτιδα
 - Ανοσομεσολαβούμενη Νεφρίτιδα
 - Ανοσο-επαγόμενη Μυοσίτιδα
 - Ανοσομεσολαβούμενες Περικαρδιακές Διαταραχές
 - Αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστικύτωση
 - Αντιδράσεις που σχετίζονται με την Έγχυση
- Προειδοποιητικό μήνυμα για τους ασθενείς σχετικά με τη σημασία της άμεσης ενημέρωσης του γιατρού τους σε περίπτωση εμφάνισης οποιουδήποτε από τα αναφερθέντα σημεία και συμπτώματα και της σημασίας να μην προσπαθήσουν να το αντιμετωπίσουν οι ίδιοι μόνοι τους.
- Υπενθύμιση να έχουν πάντα την Κάρτα Ασθενούς μαζί τους και να την δίνουν σε όλους τους θεράποντες επαγγελματίες υγείας που τους παρακολουθούν.

- Η κάρτα θα πρέπει επίσης να παραπέμπει ώστε να εισάγονται τα στοιχεία επικοινωνίας του γιατρού και να περιλαμβάνει ένα προειδοποιητικό μήνυμα για τους θεράποντες επαγγελματίες υγείας ανά πάσα στιγμή, συμπεριλαμβανομένων των περιπτώσεων έκτακτης ανάγκης, ότι ο ασθενής χρησιμοποιεί το Tecentriq.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tecentrig 840 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
ατεζολιζουμάμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ

Κάθε φιαλίδιο 14 mL πυκνού διαλύματος περιέχει 840 mg ατεζολιζουμάμπης
Μετά από την αραιώση, η τελική συγκέντρωση του αραιωμένου διαλύματος θα πρέπει να είναι
μεταξύ 3,2 και 16,8 mg/mL.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: L-ιστιδίνη, κρυσταλλικό οξικό οξύ, σακχαρόζη, πολυσορβικό 20, ύδωρ για ενέσιμα

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
840 mg/14 mL
1 φιαλίδιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση
Για ενδοφλέβια χρήση μετά από αραιώση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Μην ανακινείτε το φιαλίδιο

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο
Μην καταψύχετε
Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/17/1220/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΦΙΑΛΙΔΙΟ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Tecentriq 840 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
ατεζολιζουμάμπη
Ενδοφλέβια χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για ενδοφλέβια χρήση μετά από αραίωση

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

840 mg/14 mL

6. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tecentrig 1.200 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
ατεζολιζουμάμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ

Κάθε φιαλίδιο 20 mL πυκνού διαλύματος περιέχει 1.200 mg ατεζολιζουμάμπης
Μετά από την αραιώση, η τελική συγκέντρωση του αραιωμένου διαλύματος θα πρέπει να είναι
μεταξύ 3,2 και 16,8 mg/mL.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: L-ιστιδίνη, κρυσταλλικό οξικό οξύ, σακχαρόζη, πολυσορβικό 20, ύδωρ για ενέσιμα

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
1.200 mg/20 mL
1 φιαλίδιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση
Για ενδοφλέβια χρήση μετά από αραιώση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Μην ανακινείτε το φιαλίδιο

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο
Μην καταψύχετε
Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/17/1220/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΦΙΑΛΙΔΙΟ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Tecentriq 1.200 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
ατεζολιζουμάμπη
Ενδοφλέβια χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για ενδοφλέβια χρήση μετά από αραίωση

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

1.200 mg/20 mL

6. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tecentrig 1.875 mg ενέσιμο διάλυμα
ατεζολιζουμάμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ

Ένα φιαλίδιο περιέχει 1.875 mg ατεζολιζουμάμπη σε 15 mL διαλύματος.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: ανασυνδυασμένη ανθρώπινη υαλουρονιδάση (rHuPH20), L-ιστιδίνη, οξικό οξύ, L-μεθειονίνη, πολυσορβικό 20, σακχαρόζη, ύδωρ για ενέσιμα.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα
1.875 mg/15 mL
1 φιαλίδιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση
Για υποδόρια χρήση μόνο

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Μην ανακινείτε το φιαλίδιο

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο
Μην καταψύχετε
Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/17/1220/003

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΦΙΑΛΙΔΙΟ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Tecentriq 1.875 mg ενέσιμο διάλυμα
ατεζολιζουμάμπη
Για υποδόρια χρήση μόνο

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για υποδόρια χρήση μόνο

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

1.875 mg/15 mL

6. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Tecentriq 840 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
Tecentriq 1.200 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
ατεζολιζουμάμπη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Είναι σημαντικό να έχετε μαζί σας την Κάρτα Ασθενούς κατά τη διάρκεια της θεραπείας.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλ. παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Tecentriq και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Tecentriq
3. Πώς να πάρετε το Tecentriq
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Tecentriq
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Tecentriq και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το Tecentriq

Το Tecentriq είναι ένα αντικαρκινικό φάρμακο, το οποίο περιέχει τη δραστική ουσία «ατεζολιζουμάμπη».

- Ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων, τα οποία ονομάζονται «μονοκλωνικά αντισώματα».
- Το μονοκλωνικό αντίσωμα είναι ένας τύπος πρωτεΐνης που έχει σχεδιαστεί για να αναγνωρίζει και να συνδέεται σε ειδικές ουσίες-στόχους στο σώμα.
- Το αντίσωμα αυτό μπορεί να βοηθήσει το ανοσοποιητικό σας σύστημα να καταπολεμήσει τον καρκίνο σας.

Πώς χρησιμοποιείται το Tecentriq

Το Tecentriq χρησιμοποιείται σε ενήλικες για τη θεραπεία:

- Ενός είδους καρκίνου της κύστης, το οποίο ονομάζεται ουροθηλιακό καρκίνωμα
- Ενός είδους καρκίνου του πνεύμονα, το οποίο ονομάζεται μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα
- Ενός είδους καρκίνου του πνεύμονα, το οποίο ονομάζεται μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα
- Ενός είδους καρκίνου του μαστού, το οποίο ονομάζεται τριπλά αρνητικός καρκίνος του μαστού.
- Ενός είδους καρκίνου του ήπατος, το οποίο ονομάζεται ηπατοκυτταρικός καρκίνος

Οι ασθενείς μπορούν να λαμβάνουν το Tecentriq όταν ο καρκίνος τους εξαπλωθεί σε άλλα μέρη του σώματος ή όταν εμφανίζεται ξανά μετά από προηγούμενη θεραπεία.

Οι ασθενείς μπορούν να λαμβάνουν το Tecentriq όταν ο καρκίνος του πνεύμονα δεν έχει εξαπλωθεί σε άλλα μέρη του σώματος και η θεραπεία πρόκειται να χορηγηθεί μετά τη χειρουργική επέμβαση και τη χημειοθεραπεία. Η θεραπεία μετά τη χειρουργική επέμβαση ονομάζεται επικουρική θεραπεία.

Το Tecentriq μπορεί να χορηγείται σε συνδυασμό με άλλα αντικαρκινικά φάρμακα. Είναι σημαντικό να διαβάζετε επίσης τα φύλλα οδηγιών για τα άλλα αντικαρκινικά φάρμακα που ενδεχομένως λαμβάνετε. Εάν έχετε οποιεσδήποτε ερωτήσεις σχετικά με αυτά τα φάρμακα, ρωτήστε το γιατρό σας.

Πώς δρα το Tecentriq

Το Tecentriq δρα μέσω της πρόσδεσης σε μια συγκεκριμένη πρωτεΐνη στο σώμα σας, η οποία ονομάζεται συνδέτης του υποδοχέα προγραμματισμένου θανάτου 1 (PD-L1). Η πρωτεΐνη αυτή καταστέλλει το ανοσοποιητικό (αμυντικό) σύστημα του οργανισμού, προστατεύοντας κατ' αυτόν τον τρόπο τα καρκινικά κύτταρα από την προσβολή από ανοσοκύτταρα. Με την πρόσδεση στην πρωτεΐνη, το Tecentriq βοηθά το ανοσοποιητικό σας σύστημα να καταπολεμήσει τον καρκίνο.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Tecentriq

Δεν πρέπει να πάρετε το Tecentriq:

- εάν είστε αλλεργικός στην ατεζολιζουμάπη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Εάν δεν είστε σίγουρος(-η), μιλήστε με τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το Tecentriq.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας προτού πάρετε το Tecentriq εάν:

- έχετε αυτοάνοση νόσο (κατάσταση όπου το σώμα επιτίθεται στα κύτταρά του)
- έχετε ενημερωθεί ότι ο καρκίνος σας έχει κάνει μετάσταση στον εγκέφαλό σας
- έχετε ιστορικό φλεγμονής των πνευμόνων (ονομάζεται πνευμονίτιδα)
- έχετε ή είχατε χρόνια ιική λοίμωξη του ήπατος, συμπεριλαμβανομένης της ηπατίτιδας Β (HBV) ή ηπατίτιδας C (HCV)
- έχετε λοίμωξη από το ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV) ή σύνδρομο επίκτητης ανοσοανεπάρκειας (AIDS)
- έχετε μια σοβαρή καρδιαγγειακή (καρδιακή) νόσο ή διαταραχές του αίματος ή βλάβη οργάνων λόγω ανεπαρκούς ροής αίματος
- είχατε σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες λόγω άλλων θεραπειών με αντισώματα που βοηθούν το ανοσοποιητικό σας σύστημα να πολεμήσει τον καρκίνο
- σας έχουν χορηγηθεί φάρμακα για τη διέγερση του ανοσοποιητικού σας συστήματος
- σας έχουν χορηγηθεί φάρμακα για την καταστολή του ανοσοποιητικού σας συστήματος
- σας έχει χορηγηθεί εμβόλιο με ζώντες, εξασθενημένους μικροοργανισμούς
- σας έχουν χορηγηθεί φάρμακα για τη θεραπεία λοιμώξεων (αντιβιοτικά) τις τελευταίες δύο εβδομάδες

Το Tecentriq δρα στο ανοσοποιητικό σας σύστημα. Μπορεί να προκαλέσει φλεγμονή σε μέρη του σώματός σας. Ο κίνδυνος αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών μπορεί να είναι υψηλότερος εάν έχετε ήδη ένα αυτοάνοσο νόσημα (μια κατάσταση όπου το σώμα επιτίθεται στα δικά του κύτταρα). Μπορεί επίσης να εμφανίσετε συχνές εξάρσεις του αυτοάνοσου νοσήματος σας, οι οποίες στην πλειονότητα των περιπτώσεων είναι ήπιες.

Εάν οποιοδήποτε από τα παραπάνω ισχύει στην περίπτωσή σας (ή εάν δεν είστε βέβαιος(-η)), ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το Tecentriq.

Το Tecentriq μπορεί να προκαλέσει ορισμένες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, για τις οποίες πρέπει να ενημερώσετε αμέσως τον γιατρό σας. Αυτό μπορεί να συμβεί εβδομάδες ή μήνες μετά από την τελευταία σας δόση. Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω συμπτώματα:

- φλεγμονή των πνευμόνων (πνευμονίτιδα). Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν νέο ή επιδεινούμενο βήχα, δύσπνοια και θωρακικό πόνο
- φλεγμονή του ήπατος (ηπατίτιδα): τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν κίτρινη χροιά του δέρματος ή των οφθαλμών, ναυτία, έμετο, αιμορραγία ή εκχύμωση, σκουρόχρωμα ούρα και πόνο στο στομάχι
- φλεγμονή των εντέρων (κολίτιδα): τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν διάρροια (υδαρή, χαλαρά ή μαλακά κόπρανα), αίμα στα κόπρανα και πόνο στο στομάχι
- φλεγμονή του θυρεοειδούς, των επινεφριδίων και της υπόφυσης (υποθυρεοειδισμός, υπερθυρεοειδισμός, επινεφριδιακή ανεπάρκεια ή υποφυσίτιδα): τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν: κόπωση, απώλεια βάρους, αύξηση βάρους, μεταβολές στη διάθεση, απώλεια μαλλιών, δυσκοιλιότητα, ζάλη, κεφαλαλγίες, αυξημένη δίψα, αυξημένη ούρηση και μεταβολές στην όραση.
- διαβήτη τύπου 1, συμπεριλαμβανομένου ενός σοβαρού, σε ορισμένες περιπτώσεις απειλητικού για τη ζωή προβλήματος, εξαιτίας της παρουσίας οξέος στο αίμα που προκαλείται από διαβήτη (διαβητική κετοξέωση): τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν αύξηση της όρεξης ή της δίψας περισσότερο από το σύνηθες, ανάγκη για πιο συχνή ούρηση, απώλεια βάρους, αίσθημα κόπωσης ή δυσκολία στην καθαρή σκέψη, αναπνοή που μυρίζει γλυκιά ή φρουτώδης, γλυκιά ή μεταλλική γεύση στο στόμα σας ή διαφορετική οσμή στα ούρα ή στον ιδρώτα σας, ναυτία ή εμετό, πόνο στο στομάχι και βαθιά ή γρήγορη αναπνοή
- φλεγμονή του εγκεφάλου (εγκεφαλίτιδα) ή φλεγμονή της μεμβράνης γύρω από τον νωτιαίο μυελό και τον εγκέφαλο (μηνιγγίτιδα): τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν αυχενική δυσκαμψία, πονοκέφαλο, πυρετό, ρίγη, εμετό, ευαισθησία των ματιών στο φως, σύγχυση και υπνηλία
- φλεγμονή ή προβλήματα στα νεύρα (νευροπάθεια): τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν αδυναμία στους μύες των χεριών και των ποδιών ή στους μύες του προσώπου, διπλή όραση, δυσκολίες στο λόγο και στη μάσηση, μούδιασμα και αιμωδίες στα χέρια και τα πόδια
- φλεγμονή του νωτιαίου μυελού (μυελίτιδα): τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν πόνο, μη φυσιολογικές αισθήσεις όπως μούδιασμα, μυρμήγκιασμα, κρύο ή κάψιμο, αδυναμία στα χέρια ή τα πόδια και προβλήματα της ουροδόχου κύστης και του εντέρου
- φλεγμονή του παγκρέατος (παγκρεατίτιδα): τα συμπτώματα ενδέχεται να περιλαμβάνουν πόνο στην περιοχή της κοιλιάς, ναυτία και έμετο
- φλεγμονή του καρδιακού μυός (μυοκαρδίτιδα): τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν δύσπνοια, μειωμένη ανοχή στην άσκηση, αίσθημα κόπωσης, πόνο στο στήθος, πρήξιμο των αστραγάλων ή των ποδιών, μη κανονικό καρδιακό ρυθμό και λιποθυμία
- φλεγμονή των νεφρών (νεφρίτιδα): τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν αλλαγές στην παραγωγή και το χρώμα των ούρων, πόνο στη λεκάνη και οίδημα του σώματος και μπορεί να οδηγήσουν σε ανεπάρκεια των νεφρών
- φλεγμονή των μυών (μυοσίτιδα) τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν μυϊκή αδυναμία, κόπωση μετά το περπάτημα ή την όρθια στάση, γλίστρημα ή πτώση και προβλήματα κατάποσης ή αναπνοής
- σοβαρές αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση (συμβάντα που σημειώνονται κατά τη διάρκεια της έγχυσης ή εντός μίας ημέρας από την πραγματοποίηση της έγχυσης) μπορεί να περιλαμβάνουν πυρετό, ρίγη, δύσπνοια και έξαψη.
- σοβαρές δερματικές αντιδράσεις (SCARs) που μπορεί να περιλαμβάνουν εξάνθημα, κνησμό, φουσκάλες στο δέρμα, ξεφλούδισμα ή πληγές και/ή έλκη στο στόμα ή στο βλεννογόνο της μύτης, του λαιμού ή της περιοχής των γεννητικών οργάνων.

- φλεγμονή του καρδιακού σάκου με συσσώρευση υγρού μέσα στον σάκο (σε ορισμένες περιπτώσεις) (περικαρδιακές διαταραχές): τα συμπτώματα είναι παρόμοια με αυτά της μυοκαρδίτιδας και μπορεί να περιλαμβάνουν πόνο στο στήθος (συνήθως στο μπροστινό μέρος του θώρακα, οξύ, και ο οποίος χειροτερεύει από τη βαθιά αναπνοή και βελτιώνεται όταν κάθεστε και γέρνετε προς τα εμπρός σε περίπτωση φλεγμονής του καρδιακού σάκου), βήχα, ακανόνιστο καρδιακό παλμό, πρήξιμο στους αστραγάλους, τα πόδια ή την κοιλιά, δυσκολία στην αναπνοή, κόπωση και λιποθυμία
- μια κατάσταση όπου το ανοσοποιητικό σύστημα παράγει πάρα πολλά κύτταρα που καταπολεμούν τις λοιμώξεις τα οποία ονομάζονται ιστιοκύτταρα και λεμφοκύτταρα που μπορεί να προκαλέσουν διάφορα συμπτώματα (αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστικοκύττωση): τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν διόγκωση του ήπατος και/ή της σπλήνας, δερματικό εξάνθημα, διόγκωση των λεμφαδένων, αναπνευστικά προβλήματα, εύκολο μελάνιασμα, νεφρικές ανωμαλίες και καρδιακά προβλήματα

Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από τα παραπάνω συμπτώματα, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.

Μην προσπαθήσετε να το αντιμετωπίσετε μόνοι σας με άλλα φάρμακα. Ο γιατρός σας μπορεί:

- Να σας δώσει άλλα φάρμακα για να αποτρέψει τις επιπλοκές και να μειώσει τα συμπτώματα.
- Να καθυστερήσει να σας δώσει την επόμενη δόση του Tecentriq.
- Να διακόψει τη θεραπεία σας με το Tecentriq.

Εξετάσεις και έλεγχοι

Πριν από τη θεραπεία σας, ο γιατρός σας θα ελέγξει τη γενική κατάσταση της υγείας σας. Θα υποβληθείτε, επίσης, σε αιματολογικές εξετάσεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας.

Παιδιά και έφηβοι

Το συγκεκριμένο φάρμακο δεν θα πρέπει να χορηγείται σε παιδιά ή εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών. Αυτό συμβαίνει γιατί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Tecentriq στη συγκεκριμένη ηλικιακή ομάδα δεν έχουν τεκμηριωθεί.

Άλλα φάρμακα και Tecentriq

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Σε αυτά περιλαμβάνονται και τα φάρμακα που λαμβάνονται χωρίς ιατρική συνταγή, συμπεριλαμβανομένων των φυτικών φαρμάκων.

Κύηση και αντισύλληψη

- Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή αν σκοπεύετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.
- Δεν θα σας δοθεί Tecentriq εάν είστε έγκυος, εκτός εάν ο γιατρός σας το θεωρήσει απαραίτητο. Αυτό συμβαίνει γιατί η επίδραση του Tecentriq στις εγκύους γυναίκες δεν είναι γνωστή - είναι πιθανό να προκαλέσει βλάβη στο αγέννητο βρέφος σας.
- Εάν μπορείτε να μείνετε έγκυος, πρέπει να χρησιμοποιείτε αποτελεσματική αντισύλληψη:
 - ενώ παίρνετε θεραπεία με Tecentriq και
 - για 5 μήνες μετά από την τελευταία δόση.
- Εάν μείνετε έγκυος ενώ παίρνετε θεραπεία με Tecentriq, ενημερώστε τον γιατρό σας.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το Tecentriq περνά στο μητρικό γάλα. Ρωτήστε τον γιατρό σας εάν πρέπει να σταματήσετε να θηλάζετε ή εάν πρέπει να σταματήσετε τη θεραπεία με το Tecentriq.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Tecentriq έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Εάν νιώθετε κόπωση, μην οδηγείτε ή χρησιμοποιείτε μηχανήματα μέχρι να νιώσετε καλύτερα.

Το Tecentriq περιέχει Πολυσορβικό

Το Tecentriq 840 mg περιέχει 5,6 mg πολυσορβικού 20 σε κάθε δόση των 14 ml, που ισοδυναμεί με 0,4 mg/mL. Το Tecentriq 1.200 mg περιέχει 8,0 mg πολυσορβικού 20 σε κάθε δόση των 20 ml, που ισοδυναμεί με 0,4 mg/mL. Τα πολυσορβικά μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις. Ενημερώστε το γιατρό σας εάν έχετε οποιαδήποτε γνωστή αλλεργία.

Κάρτα Ασθενούς

Σημαντικές πληροφορίες από αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης βρίσκονται στην Κάρτα Ασθενούς που σας έχει δώσει ο γιατρός σας. Είναι σημαντικό να κρατήσετε αυτήν την Κάρτα Ασθενούς και να την δείξετε στον σύντροφό σας ή στους φροντιστές σας.

3. Πώς να πάρετε το Tecentriq

Το Tecentriq θα σας χορηγηθεί από γιατρό έμπειρο στη θεραπεία του καρκίνου, στο νοσοκομείο ή την κλινική.

Υπάρχουν δύο διαφορετικοί τύποι (μορφές) Tecentriq:

- το ένα χορηγείται ως έγχυση σε μία φλέβα (ενδοφλέβια έγχυση)
- το άλλο χορηγείται ως ένεση κάτω από το δέρμα (υποδόρια ένεση).

Ο γιατρός σας μπορεί να εξετάσει το ενδεχόμενο αλλαγής της ενδοφλέβιας θεραπείας σας με Tecentriq σε υποδόρια θεραπεία με Tecentriq (και αντίστροφα) εάν κριθεί κατάλληλο για εσάς.

Πόσο ενδοφλέβιο Tecentriq να πάρετε

Η συνιστώμενη δόση είναι είτε:

- 840 χιλιοστόγραμμα (mg) κάθε δύο εβδομάδες, είτε
- 1.200 χιλιοστόγραμμα (mg) κάθε τρεις εβδομάδες, είτε
- 1.680 χιλιοστόγραμμα (mg) κάθε τέσσερις εβδομάδες.

Πώς να πάρετε το ενδοφλέβιο Tecentriq

Το Tecentriq χορηγείται στάγδην στη φλέβα (ενδοφλέβια έγχυση).

Η πρώτη σας έγχυση θα σας χορηγηθεί σε διάστημα 60 λεπτών.

- Ο γιατρός σας θα σας παρακολουθεί προσεκτικά κατά τη διάρκεια της πρώτης έγχυσης.
- Εάν δεν παρουσιάσετε αντίδραση στην έγχυση κατά τη διάρκεια της πρώτης έγχυσης, οι επόμενες εγχύσεις θα σας χορηγηθούν σε διάστημα 30 λεπτών.

Πόσο διαρκεί η θεραπεία

Ο γιατρός σας θα συνεχίσει να σας δίνει Tecentriq μέχρι να μην ωφελείστε άλλο από αυτό. Ωστόσο, μπορεί να διακοπεί εάν οι ανεπιθύμητες ενέργειες αποτελέσουν υπερβολικό πρόβλημα.

Εάν παραλείψετε δόση Tecentriq

Εάν παραλείψετε ένα ραντεβού, προγραμματίστε αμέσως άλλο ραντεβού. Για να είναι απολύτως αποτελεσματική η θεραπεία, είναι σημαντικό να συνεχίσετε τις εγχύσεις.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Tecentriq

Μην σταματήσετε τη θεραπεία με το Tecentriq εκτός εάν το έχετε συζητήσει με τον γιατρό σας. Αυτό έχει σημασία γιατί η διακοπή της θεραπείας μπορεί να σταματήσει την επίδραση του φαρμάκου. Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε οποιαδήποτε από τις παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες ή εάν επιδεινωθούν. Αυτό μπορεί να συμβεί εβδομάδες ή μήνες μετά από την τελευταία σας δόση. Μην προσπαθήσετε να το αντιμετωπίσετε μόνοι σας με άλλα φάρμακα.

Το Tecentriq όταν χρησιμοποιείται μόνο του

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί σε κλινικές μελέτες με το Tecentriq όταν χρησιμοποιείται μόνο του:

Πολύ συχνές: μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα

- πυρετός
- ναυτία
- έμετος
- αίσθημα κόπωσης χωρίς ενέργεια (κόπωση)
- έλλειψη ενέργειας
- κνησμός του δέρματος
- διάρροια
- πόνος στις αρθρώσεις
- εξάνθημα
- απώλεια όρεξης
- δύσπνοια
- ουρολοίμωξη
- πόνος στην πλάτη
- βήχας
- πονοκέφαλος

Συχνές: μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα

- φλεγμονή των πνευμόνων (πνευμονίτιδα)
- χαμηλά επίπεδα οξυγόνου, που μπορεί να προκαλέσουν δύσπνοια ως συνέπεια της φλεγμονής των πνευμόνων (υποξία)
- πόνος στο στομάχι
- πόνος στους μυς και στα οστά
- φλεγμονή του ήπατος
- αυξημένα ηπατικά ένζυμα (εμφανίζονται στις εξετάσεις) – τα οποία μπορεί να αποτελούν σημείο φλεγμονής του ήπατος
- δυσκολία στην κατάποση
- αιματολογικές εξετάσεις που εμφανίζουν χαμηλά επίπεδα καλίου (υποκαλιαιμία) ή νατρίου (υπονατριαιμία)
- χαμηλή αρτηριακή πίεση (υπόταση)
- υποδραστήριος θυρεοειδής αδένας (υποθυρεοειδισμός)
- αλλεργική αντίδραση (σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση, υπερευαισθησία ή αναφυλαξία)
- γριπώδης συνδρομή

- ρίγη
- φλεγμονή των εντέρων
- χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων, που μπορεί να προκαλέσει την ευκολότερη εμφάνιση εκχυμώσεων ή αιμορραγίας
- υψηλή συγκέντρωση σακχάρου στο αίμα
- κοινό κρυολόγημα (ρινοφαρυγγίτιδα)
- πόνος στο στόμα και στο φάρυγγα ή ξηρό στόμα
- ξηροδερμία
- μη φυσιολογική εξέταση νεφρού (πιθανή βλάβη στα νεφρά)
- υπερδραστικός θυρεοειδής αδένας (υπερθυρεοειδισμός)
- φλεγμονή του καρδιακού σάκου με συσσωρευση υγρού μέσα στον σάκο (σε ορισμένες περιπτώσεις) (περικαρδιακές διαταραχές)

Όχι συχνές: μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 100 άτομα

- φλεγμονή του παγκρέατος
- αιμωδία ή παράλυση – τα οποία μπορεί να είναι εκδηλώσεις του συνδρόμου «Guillain Barré»
- φλεγμονή της μεμβράνης που περιβάλλει τη σπονδυλική στήλη και τον εγκέφαλο
- χαμηλά επίπεδα επινεφριδιακών ορμονών
- διαβήτη τύπου 1 (συμπεριλαμβανομένης της διαβητικής κετοξέωσης)
- φλεγμονή των μυών (μυοσίτιδα)
- κόκκινες, ξηρές, φολιδωτές κηλίδες από παχύ δέρμα (ψωρίαση)
- φλεγμονή των νεφρών
- κνησμός, φουσκάλες στο δέρμα, ξεφλούδισμα ή πληγές και/ή έλκη στο στόμα ή στο βλεννογόνο της μύτης, του λαιμού ή της περιοχής των γεννητικών οργάνων τα οποία μπορεί να είναι σοβαρά (σοβαρές δερματικές αντιδράσεις)
- φλεγμονή της υπόφυσης που βρίσκεται στη βάση του εγκεφάλου
- αυξημένη κρεατινοφωσφοκινάση στο αίμα (που φαίνεται στις εξετάσεις), η οποία μπορεί να είναι σημάδι μυϊκής ή καρδιακής φλεγμονής

Σπάνιες: μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 1.000 άτομα

- φλεγμονή του καρδιακού μυός
- μυσθένεια gravis - ασθένεια που μπορεί να προκαλέσει μυϊκή αδυναμία
- φλεγμονή του ματιού (ραγοειδίτιδα)
- αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστικοκύττωση, μια κατάσταση όπου το ανοσοποιητικό σύστημα παράγει πάρα πολλά κύτταρα που καταπολεμούν τις λοιμώξεις τα οποία ονομάζονται ιστικοκύτταρα και λεμφοκύτταρα που μπορεί να προκαλέσουν διάφορα συμπτώματα
- φλεγμονή του νωτιαίου μυελού (μυελίτιδα)
- αδυναμία των νεύρων και των μυών του προσώπου (πάρεση προσώπου)
- κοιλιοκάκη (χαρακτηρίζεται από συμπτώματα όπως στομαχικό άλγος, διάρροια και τυμπανισμός μετά την κατανάλωση τροφών που περιέχουν γλουτένη)

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί με άγνωστη συχνότητα (δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα):

- φλεγμονή της ουροδόχου κύστης. Στα σημεία και τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνονται συχνή και/ή επώδυνη ούρηση, επιτακτική ούρηση, αιματουρία, άλγος ή πίεση στην κάτω κοιλιακή χώρα
- έλλειψη ή μείωση των πεπτικών ενζύμων που παράγονται από το πάγκρεας (εξωκρινής παγκρεατική ανεπάρκεια)

Το Tecentriq όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλα αντικαρκινικά φάρμακα

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί σε κλινικές δοκιμές όταν το Tecentriq χορηγείται σε συνδυασμό με αντικαρκινικά φάρμακα:

Πολύ συχνές: μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους

- χαμηλός αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων, - που μπορεί να προκαλέσουν κόπωση και δύσπνοια
- χαμηλός αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων με ή χωρίς πυρετό, - που μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο λοίμωξης (ουδετεροπενία, λευκοπενία)
- χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων, τα οποία έχουν περισσότερες πιθανότητες να προκαλέσουν μώλωπες ή αιμορραγία (θρομβοπενία)
- δυσκοιλιότητα
- νευρική βλάβη που μπορεί να προκαλέσει μούδιασμα, πόνο και / ή απώλεια κινητικής λειτουργίας (περιφερική νευροπάθεια)
- υποδραστήριοι θυρεοειδείς αδένες (υποθυρεοειδισμός)
- απώλεια όρεξης
- δυσκολία στην αναπνοή
- διάρροια
- ναυτία
- φαγούρα του δέρματος
- εξάνθημα
- πόνος στις αρθρώσεις
- αίσθηση μεγάλης κόπωσης (κόπωση)
- πυρετός
- πονοκέφαλος
- βήχας
- πόνος στους μύες και στα οστά
- έμετος
- πόνος στην πλάτη
- έλλειψη ενέργειας
- λοίμωξη του πνεύμονα
- κοινό κρυολόγημα (ρινοφαρυγγίτιδα)
- απώλεια μαλλιών
- υψηλή αρτηριακή πίεση (υπέρταση)
- πρήξιμο στα χέρια ή τα πόδια

Συχνές: μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα

- εξετάσεις αίματος που δείχνουν χαμηλά επίπεδα καλίου (υποκαλιαιμία) ή νατρίου (υπονατρίαμια)
- φλεγμονή του στόματος ή των χειλιών
- βραχνή φωνή (δυσφωνία)
- χαμηλά επίπεδα μαγνησίου (υπομαγνησιαμία), - τα οποία μπορεί να προκαλέσουν αδυναμία και μυϊκές κράμπες, μούδιασμα και πόνο στα χέρια και τα πόδια
- πρωτεΐνη στα ούρα (πρωτεϊνουρία)
- λιποθυμία
- αυξημένα ηπατικά ένζυμα (εμφανίζονται στις εξετάσεις), τα οποία μπορεί να είναι ένδειξη ήπατος που φλεγμαίνει
- αλλαγές στην αίσθηση της γεύσης (δυσγευσία)
- μειωμένος αριθμός λεμφοκυττάρων (ένας τύπος λευκών αιμοσφαιρίων), ο οποίος σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο λοίμωξης
- μη φυσιολογική εξέταση νεφρού (πιθανή βλάβη στα νεφρά)
- υπερδραστήριοι θυρεοειδείς αδένες (υπερθυρεοειδισμός)
- ζάλη
- σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις

- σοβαρή λοίμωξη στο αίμα (σήψη)

Όχι συχνές: μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 100 άτομα

- κόκκινες, ξηρές, φολιδωτές κηλίδες από παχύ δέρμα (ψωρίαση)
- κνησμός, φουσκάλες στο δέρμα, ξεφλούδισμα ή πληγές και/ή έλκη στο στόμα ή στο βλεννογόνο της μύτης, του λαιμού ή της περιοχής των γεννητικών οργάνων τα οποία μπορεί να είναι σοβαρά (σοβαρές δερματικές αντιδράσεις)
- φλεγμονή του καρδιακού σάκου με συσσώρευση υγρού μέσα στον σάκο (σε ορισμένες περιπτώσεις) (περικαρδιακές διαταραχές)
- φλεγμονή της υπόφυσης που βρίσκεται στη βάση του εγκεφάλου

Σπάνιες: μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 1000 άτομα

- αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστοκύττωση, μια κατάσταση όπου το ανοσοποιητικό σύστημα παράγει πάρα πολλά κύτταρα που καταπολεμούν τις λοιμώξεις τα οποία ονομάζονται ιστοκύτταρα και λεμφοκύτταρα που μπορεί να προκαλέσουν διάφορα συμπτώματα
- αδυναμία των νεύρων και των μυών του προσώπου (πάρεση προσώπου)
- κοιλιοκάκη (χαρακτηρίζεται από συμπτώματα όπως στομαχικό άλγος, διάρροια και τυμπανισμός μετά την κατανάλωση τροφών που περιέχουν γλουτένη)

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί με άγνωστη συχνότητα (δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα):

- έλλειψη ή μείωση των πεπτικών ενζύμων που παράγονται από το πάγκρεας (εξωκρινής παγκρεατική ανεπάρκεια)

Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από τις ανεπιθύμητες ενέργειες ή εάν επιδεινωθούν, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Tecentriq

Το Tecentriq θα φυλάσσεται από επαγγελματίες υγείας στο νοσοκομείο ή την κλινική. Οι λεπτομέρειες φύλαξης έχουν ως εξής:

- Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην ετικέτα του φιαλιδίου με τη συντομογραφία EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.
- Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C - 8 °C). Μην καταψύχετε.
- Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να το προστατεύσετε από το φως.
- Το αραιωμένο διάλυμα δεν πρέπει να διατηρείται για περισσότερες από 24 ώρες σε θερμοκρασία 2 °C έως 8°C ή για 8 ώρες σε θερμοκρασία περιβάλλοντος (≤ 25 °C), εκτός και εάν η διάλυση έχει λάβει χώρα σε ελεγχόμενες και επιβεβαιωμένες άσηπτες συνθήκες.
- Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε ότι είναι θολό, αποχρωματισμένο ή περιέχει σωματίδια

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ο επαγγελματίας υγείας θα απορρίψει τυχόν φάρμακα που δεν χρησιμοποιούνται πλέον. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Tecentriq

- Η δραστική ουσία είναι η ατεζολιζουμάμπη. Κάθε mL περιέχει 60 mg ατεζολιζουμάμπης. Κάθε φιαλίδιο των 14 mL περιέχει 840 mg ατεζολιζουμάμπης. Κάθε φιαλίδιο των 20 mL περιέχει 1.200 mg ατεζολιζουμάμπης.
- Μετά την αραίωση, η τελική συγκέντρωση του αραιωμένου διαλύματος θα πρέπει να είναι μεταξύ 3,2 και 16,8 mg/mL.
- Τα άλλα συστατικά είναι L-ιστιδίνη, κρυσταλλικό οξικό οξύ, σακχαρόζη, πολυσορβικό 20 (βλ. παράγραφο 2 «Το Tecentriq περιέχει πολυσορβικό») και ύδωρ για ενέσιμα.

Εμφάνιση του Tecentriq και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Tecentriq είναι ένα πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. Είναι ένα διαυγές, άχρωμο προς ελαφρά κίτρινο υγρό.

Το Tecentriq διατίθεται σε συσκευασία που περιέχει 1 γυάλινο φιαλίδιο.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Γερμανία

Παρασκευαστής

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639
Grenzach-Wyhlen
Γερμανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φάρμακο, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Lietuva

UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 – 1 279 4500

Danmark

Roche Pharmaceuticals A/S
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Malta

(See Ireland)

Deutschland

Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.
Tel: +385 1 4722 333

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος

Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Norge

Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich

Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom (Northern Ireland)

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

Οδηγίες για την αραιώση

Για τη συνιστώμενη δόση των 840 mg: Θα πρέπει να αναρροφηθούν από το φιαλίδιο δεκατέσσερα mL πυκνό διάλυμα Tecentrig και να αραιωθούν σε σάκο έγχυσης από χλωριούχο πολυβινύλιο (PVC), πολυολεφίνη (PO), πολυαιθυλένιο (PE) ή πολυπροπυλένιο (PP) που περιέχει ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%).

Για τη συνιστώμενη δόση των 1.200 mg: Θα πρέπει να αναρροφηθούν από το φιαλίδιο είκοσι mL πυκνό διάλυμα Tecentrig και να αραιωθούν σε σάκο έγχυσης από χλωριούχο πολυβινύλιο (PVC), πολυολεφίνη (PO), πολυαιθυλένιο (PE) ή πολυπροπυλένιο (PP), που περιέχει ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%).

Για τη συνιστώμενη δόση των 1.680 mg: Θα πρέπει να αναρροφηθούν από δύο φιαλίδια Tecentrig 840 mg είκοσι οκτώ mL πυκνό διάλυμα Tecentrig και να αραιωθούν σε σάκο έγχυσης από χλωριούχο πολυβινύλιο (PVC), πολυολεφίνη (PO), πολυαιθυλένιο (PE) ή πολυπροπυλένιο (PP) που περιέχει ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%).

Μετά από την αραιώση, η τελική συγκέντρωση του αραιωμένου διαλύματος θα πρέπει να είναι μεταξύ 3,2 και 16,8 mg/mL. Ο σάκος θα πρέπει να αναστραφεί απαλά για να αναμειχθεί το διάλυμα προκειμένου να αποφευχθεί ο αφρισμός. Μόλις παρασκευαστεί το διάλυμα έγχυσης θα πρέπει να χορηγηθεί αμέσως.

Τα παρεντερικώς χορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα θα πρέπει να ελέγχονται οπτικά για ξένες ουσίες και αποχρωματισμό πριν από τη χορήγηση. Εάν παρατηρηθούν σωματίδια ή αποχρωματισμός, το διάλυμα δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται.

Δεν παρατηρήθηκαν ασυμβατότητες μεταξύ του Tecentrig και των ενδοφλέβιων ασκών με επιφάνειες από PVC, PO, PE ή PP που έρχονται σε επαφή με το προϊόν. Επιπροσθέτως, δεν παρατηρήθηκαν ασυμβατότητες με μεμβράνες φίλτρων στη γραμμή που αποτελούνται από πολυαιθερική σουλφόνη ή πολυσουλφόνη και σετ έγχυσης και άλλα βοηθήματα έγχυσης που αποτελούνται από PVC, PE, πολυβουταδιένιο ή πολυουρεθάνη. Η χρήση μεμβρανών φίλτρων στη γραμμή είναι προαιρετική.

Αραιωμένο διάλυμα

Η χημική και η φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει καταδειχθεί για μέχρι 24 ώρες σε ≤ 30 °C και μέχρι 30 ημέρες σε θερμοκρασία 2 °C έως 8 °C από το χρονικό σημείο της προετοιμασίας.

Από μικροβιολογική άποψη, το διάλυμα για έγχυση πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως. Εάν δε χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι και οι συνθήκες φύλαξης πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τις 24 ώρες στους 2 °C έως 8 °C ή 8 ώρες σε θερμοκρασία περιβάλλοντος (≤ 25 °C), εκτός και εάν η διάλυση έχει λάβει χώρα σε ελεγχόμενες και επιβεβαιωμένες άσηπτες συνθήκες.

Τρόπος χορήγησης

Το Tecentrig είναι για ενδοφλέβια χρήση. Οι εγχύσεις δεν πρέπει να χορηγούνται ως ενδοφλέβια χορήγηση push ή bolus.

Η αρχική δόση του Tecentrig πρέπει να χορηγείται σε διάστημα 60 λεπτών. Εάν η πρώτη έγχυση γίνει καλά ανεκτή, όλες οι επόμενες εγχύσεις μπορούν να χορηγηθούν σε διάστημα 30 λεπτών.

Να μην γίνεται συγχορήγηση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων μέσω της ίδιας γραμμής έγχυσης.

Απόρριψη

Θα πρέπει να ελαχιστοποιείται η απελευθέρωση του Tecentriq στο περιβάλλον. Τυχόν αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Tecentriq 1.875 mg ενέσιμο διάλυμα ατεζολιζουμάμπη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά
- Είναι σημαντικό να έχετε μαζί σας την Κάρτα Ασθενούς κατά τη διάρκεια της θεραπείας.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλ. παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Tecentriq και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Tecentriq
3. Πώς να πάρετε το Tecentriq
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Tecentriq
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Tecentriq και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το Tecentriq

Το Tecentriq είναι ένα αντικαρκινικό φάρμακο, το οποίο περιέχει τη δραστική ουσία «ατεζολιζουμάμπη».

- Ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων, τα οποία ονομάζονται «μονοκλωνικά αντισώματα».
- Το μονοκλωνικό αντίσωμα είναι ένας τύπος πρωτεΐνης που έχει σχεδιαστεί για να αναγνωρίζει και να συνδέεται σε ειδικές ουσίες-στόχους στο σώμα.
- Το αντίσωμα αυτό μπορεί να βοηθήσει το ανοσοποιητικό σας σύστημα να καταπολεμήσει τον καρκίνο σας.

Πώς χρησιμοποιείται το Tecentriq

Το Tecentriq χρησιμοποιείται σε ενήλικες για τη θεραπεία:

- Ενός είδους καρκίνου της κύστης, το οποίο ονομάζεται ουροθηλιακό καρκίνωμα
- Ενός είδους καρκίνου του πνεύμονα, το οποίο ονομάζεται μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα
- Ενός είδους καρκίνου του πνεύμονα, το οποίο ονομάζεται μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα
- Ενός είδους καρκίνου του μαστού, το οποίο ονομάζεται τριπλά αρνητικός καρκίνος του μαστού.
- Ενός είδους καρκίνου του ήπατος, το οποίο ονομάζεται ηπατοκυτταρικός καρκίνος

Οι ασθενείς μπορούν να λαμβάνουν το Tecentriq όταν ο καρκίνος τους εξαπλωθεί σε άλλα μέρη του σώματος ή όταν εμφανίζεται ξανά μετά από προηγούμενη θεραπεία.

Οι ασθενείς μπορούν να λαμβάνουν το Tecentriq όταν ο καρκίνος του πνεύμονα δεν έχει εξαπλωθεί σε άλλα μέρη του σώματος και η θεραπεία πρόκειται να χορηγηθεί μετά τη χειρουργική επέμβαση και τη χημειοθεραπεία. Η θεραπεία μετά τη χειρουργική επέμβαση ονομάζεται επικουρική θεραπεία.

Το Tecentriq μπορεί να χορηγείται σε συνδυασμό με άλλα αντικαρκινικά φάρμακα. Είναι σημαντικό να διαβάζετε επίσης τα φύλλα οδηγιών για τα άλλα αντικαρκινικά φάρμακα που ενδεχομένως λαμβάνετε. Εάν έχετε οποιεσδήποτε ερωτήσεις σχετικά με αυτά τα φάρμακα, ρωτήστε το γιατρό σας.

Πώς δρα το Tecentriq

Το Tecentriq δρα μέσω της πρόσδεσης σε μια συγκεκριμένη πρωτεΐνη στο σώμα σας, η οποία ονομάζεται συνδέτης του υποδοχέα προγραμματισμένου θανάτου 1 (PD-L1). Η πρωτεΐνη αυτή καταστέλλει το ανοσοποιητικό (αμυντικό) σύστημα του οργανισμού, προστατεύοντας κατ' αυτόν τον τρόπο τα καρκινικά κύτταρα από την προσβολή από ανοσοκύτταρα. Με την πρόσδεση στην πρωτεΐνη, το Tecentriq βοηθά το ανοσοποιητικό σας σύστημα να καταπολεμήσει τον καρκίνο.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Tecentriq

Δεν πρέπει να πάρετε το Tecentriq:

- εάν είστε αλλεργικός στην ατεζολιζουμάμπη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Εάν δεν είστε σίγουρος(-η), μιλήστε με τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το Tecentriq.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας προτού πάρετε το Tecentriq εάν:

- έχετε αυτοάνοση νόσο (κατάσταση όπου το σώμα επιτίθεται στα κύτταρά του)
- έχετε ενημερωθεί ότι ο καρκίνος σας έχει κάνει μετάσταση στον εγκέφαλό σας
- έχετε ιστορικό φλεγμονής των πνευμόνων (ονομάζεται πνευμονίτιδα)
- έχετε ή είχατε χρόνια ιική λοίμωξη του ήπατος, συμπεριλαμβανομένης της ηπατίτιδας Β (HBV) ή ηπατίτιδας C (HCV)
- έχετε λοίμωξη από το ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV) ή σύνδρομο επίκτητης ανοσοανεπάρκειας (AIDS)
- έχετε μια σοβαρή καρδιαγγειακή (καρδιακή) νόσο ή διαταραχές του αίματος ή βλάβη οργάνων λόγω ανεπαρκούς ροής αίματος
- είχατε σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες λόγω άλλων θεραπειών με αντισώματα που βοηθούν το ανοσοποιητικό σας σύστημα να πολεμήσει τον καρκίνο
- σας έχουν χορηγηθεί φάρμακα για τη διέγερση του ανοσοποιητικού σας συστήματος
- σας έχουν χορηγηθεί φάρμακα για την καταστολή του ανοσοποιητικού σας συστήματος
- σας έχει χορηγηθεί εμβόλιο με ζώντες, εξασθενημένους μικροοργανισμούς
- σας έχουν χορηγηθεί φάρμακα για τη θεραπεία λοιμώξεων (αντιβιοτικά) τις τελευταίες δύο εβδομάδες

Το Tecentriq δρα στο ανοσοποιητικό σας σύστημα. Μπορεί να προκαλέσει φλεγμονή σε μέρη του σώματός σας. Ο κίνδυνος αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών μπορεί να είναι υψηλότερος εάν έχετε ήδη ένα αυτοάνοσο νόσημα (μια κατάσταση όπου το σώμα επιτίθεται στα δικά του κύτταρα). Μπορεί επίσης να εμφανίσετε συχνές εξάρσεις του αυτοάνοσου νοσήματος σας, οι οποίες στην πλειονότητα των περιπτώσεων είναι ήπιες.

Εάν οποιοδήποτε από τα παραπάνω ισχύει στην περίπτωση σας (ή εάν δεν είστε βέβαιος(-η)), ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το Tecentriq.

Το Tecentriq μπορεί να προκαλέσει ορισμένες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, για τις οποίες πρέπει να ενημερώσετε αμέσως τον γιατρό σας. Αυτό μπορεί να συμβεί εβδομάδες ή μήνες μετά από την τελευταία σας δόση. Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω συμπτώματα:

- φλεγμονή των πνευμόνων (πνευμονίτιδα). Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν νέο ή επιδεινούμενο βήχα, δύσπνοια και θωρακικό πόνο
- φλεγμονή του ήπατος (ηπατίτιδα): τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν κίτρινη χροιά του δέρματος ή των οφθαλμών, ναυτία, έμετο, αιμορραγία ή εκχύμωση, σκουρόχρωμα ούρα και πόνο στο στομάχι
- φλεγμονή των εντέρων (κολίτιδα): τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν διάρροια (υδαρή, χαλαρά ή μαλακά κόπρανα), αίμα στα κόπρανα και πόνο στο στομάχι
- φλεγμονή του θυρεοειδούς, των επινεφριδίων και της υπόφυσης (υποθυρεοειδισμός, υπερθυρεοειδισμός, επινεφριδιακή ανεπάρκεια ή υποφυσίτιδα): τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν: κόπωση, απώλεια βάρους, αύξηση βάρους, μεταβολές στη διάθεση, απώλεια μαλλιών, δυσκοιλιότητα, ζάλη, κεφαλαλγίες, αυξημένη δίψα, αυξημένη ούρηση και μεταβολές στην όραση.
- διαβήτη τύπου 1, συμπεριλαμβανομένου ενός σοβαρού, σε ορισμένες περιπτώσεις απειλητικού για τη ζωή προβλήματος, εξαιτίας της παρουσίας οξέος στο αίμα που προκαλείται από διαβήτη (διαβητική κετοξέωση): τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν αύξηση της όρεξης ή της δίψας περισσότερο από το σύνηθες, ανάγκη για πιο συχνή ούρηση, απώλεια βάρους, αίσθημα κόπωσης ή δυσκολία στην καθαρή σκέψη, αναπνοή που μυρίζει γλυκιά ή φρουτώδης, γλυκιά ή μεταλλική γεύση στο στόμα σας ή διαφορετική οσμή στα ούρα ή στον ιδρώτα σας, ναυτία ή εμετό, πόνο στο στομάχι και βαθιά ή γρήγορη αναπνοή
- φλεγμονή του εγκεφάλου (εγκεφαλίτιδα) ή φλεγμονή της μεμβράνης γύρω από τον νωτιαίο μυελό και τον εγκέφαλο (μηνιγγίτιδα): τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν αυχενική δυσκαμψία, πονοκέφαλο, πυρετό, ρίγη, εμετό, ευαισθησία των ματιών στο φως, σύγχυση και υπνηλία
- φλεγμονή ή προβλήματα στα νεύρα (νευροπάθεια): τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν αδυναμία στους μύες των χεριών και των ποδιών ή στους μύες του προσώπου, διπλή όραση, δυσκολίες στο λόγο και στη μάσηση, μούδιασμα και αιμωδίες στα χέρια και τα πόδια
- φλεγμονή του νωτιαίου μυελού (μυελίτιδα): τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν πόνο, μη φυσιολογικές αισθήσεις όπως μούδιασμα, μυρμήγκιασμα, κρύο ή κάψιμο, αδυναμία στα χέρια ή τα πόδια και προβλήματα της ουροδόχου κύστης και του εντέρου
- φλεγμονή του παγκρέατος (παγκρεατίτιδα): τα συμπτώματα ενδέχεται να περιλαμβάνουν πόνο στην περιοχή της κοιλιάς, ναυτία και έμετο
- φλεγμονή του καρδιακού μυός (μυοκαρδίτιδα): τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν δύσπνοια, μειωμένη ανοχή στην άσκηση, αίσθημα κόπωσης, πόνο στο στήθος, πρήξιμο των αστραγάλων ή των ποδιών, μη κανονικό καρδιακό ρυθμό και λιποθυμία
- φλεγμονή των νεφρών (νεφρίτιδα): τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν αλλαγές στην παραγωγή και το χρώμα των ούρων, πόνο στη λεκάνη και οίδημα του σώματος και μπορεί να οδηγήσουν σε ανεπάρκεια των νεφρών
- φλεγμονή των μυών (μυοσίτιδα) τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν μυϊκή αδυναμία, κόπωση μετά το περπάτημα ή την όρθια στάση, γλίστρημα ή πτώση και προβλήματα κατάποσης ή αναπνοής
- σοβαρές αντιδράσεις που σχετίζονται με την ένεση (συμβάντα που σημειώνονται κατά τη διάρκεια της ένεσης ή εντός μίας ημέρας από την πραγματοποίηση της ένεσης) μπορεί να περιλαμβάνουν πυρετό, ρίγη, δύσπνοια και έξαψη.
- σοβαρές δερματικές αντιδράσεις (SCARs) που μπορεί να περιλαμβάνουν εξάνθημα, κνησμό, φουσκάλες στο δέρμα, ξεφλούδισμα ή πληγές και/ή έλκη στο στόμα ή στο βλεννογόνο της μύτης, του λαιμού ή της περιοχής των γεννητικών οργάνων.

- φλεγμονή του καρδιακού σάκου με συσσώρευση υγρού μέσα στον σάκο (σε ορισμένες περιπτώσεις) (περικαρδιακές διαταραχές): τα συμπτώματα είναι παρόμοια με αυτά της μυοκαρδίτιδας και μπορεί να περιλαμβάνουν πόνο στο στήθος (συνήθως στο μπροστινό μέρος του θώρακα, οξύ, και ο οποίος χειροτερεύει από τη βαθιά αναπνοή και βελτιώνεται όταν κάθεστε και γέρνετε προς τα εμπρός σε περίπτωση φλεγμονής του καρδιακού σάκου), βήχα, ακανόνιστο καρδιακό παλμό, πρήξιμο στους αστραγάλους, τα πόδια ή την κοιλιά, δυσκολία στην αναπνοή, κόπωση και λιποθυμία
- μια κατάσταση όπου το ανοσοποιητικό σύστημα παράγει πάρα πολλά κύτταρα που καταπολεμούν τις λοιμώξεις τα οποία ονομάζονται ιστιοκύτταρα και λεμφοκύτταρα που μπορεί να προκαλέσουν διάφορα συμπτώματα (αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστικοκύττωση): τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν διόγκωση του ήπατος και/ή της σπλήνας, δερματικό εξάνθημα, διόγκωση των λεμφαδένων, αναπνευστικά προβλήματα, εύκολο μελάνιασμα, νεφρικές ανωμαλίες και καρδιακά προβλήματα

Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από τα παραπάνω συμπτώματα, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.

Μην προσπαθήσετε να το αντιμετωπίσετε μόνοι σας με άλλα φάρμακα. Ο γιατρός σας μπορεί:

- Να σας δώσει άλλα φάρμακα για να αποτρέψει τις επιπλοκές και να μειώσει τα συμπτώματα.
- Να καθυστερήσει να σας δώσει την επόμενη δόση του Tecentriq.
- Να διακόψει τη θεραπεία σας με το Tecentriq.

Εξετάσεις και έλεγχοι

Πριν από τη θεραπεία σας, ο γιατρός σας θα ελέγξει τη γενική κατάσταση της υγείας σας. Θα υποβληθείτε, επίσης, σε αιματολογικές εξετάσεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας.

Παιδιά και έφηβοι

Το συγκεκριμένο φάρμακο δεν θα πρέπει να χορηγείται σε παιδιά ή εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών. Αυτό συμβαίνει γιατί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Tecentriq στη συγκεκριμένη ηλικιακή ομάδα δεν έχουν τεκμηριωθεί.

Άλλα φάρμακα και Tecentriq

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Σε αυτά περιλαμβάνονται και τα φάρμακα που λαμβάνονται χωρίς ιατρική συνταγή, συμπεριλαμβανομένων των φυτικών φαρμάκων.

Κύηση και αντισύλληψη

- Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή αν σκοπεύετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.
- Δεν θα σας δοθεί Tecentriq εάν είστε έγκυος, εκτός εάν ο γιατρός σας το θεωρήσει απαραίτητο. Αυτό συμβαίνει γιατί η επίδραση του Tecentriq στις εγκύους γυναίκες δεν είναι γνωστή - είναι πιθανό να προκαλέσει βλάβη στο αγέννητο βρέφος σας.
- Εάν μπορείτε να μείνετε έγκυος, πρέπει να χρησιμοποιείτε αποτελεσματική αντισύλληψη:
 - ενώ παίρνετε θεραπεία με Tecentriq και
 - για 5 μήνες μετά από την τελευταία δόση.
- Εάν μείνετε έγκυος ενώ παίρνετε θεραπεία με Tecentriq, ενημερώστε τον γιατρό σας.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το Tecentriq περνά στο μητρικό γάλα. Ρωτήστε τον γιατρό σας εάν πρέπει να σταματήσετε να θηλάζετε ή εάν πρέπει να σταματήσετε τη θεραπεία με το Tecentriq.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Tecentriq έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Εάν νιώθετε κόπωση, μην οδηγείτε ή χρησιμοποιείτε μηχανήματα μέχρι να νιώσετε καλύτερα.

Το Tecentriq περιέχει Πολυσορβικό

Αυτό το φάρμακο περιέχει 9 mg πολυσορβικού 20 σε κάθε δόση 15 ml, που ισοδυναμεί με 0,6 mg/mL. Τα πολυσορβικά μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις. Ενημερώστε το γιατρό σας εάν έχετε οποιαδήποτε γνωστή αλλεργία.

Κάρτα Ασθενούς

Σημαντικές πληροφορίες από αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης βρίσκονται στην Κάρτα Ασθενούς που σας έχει δώσει ο γιατρός σας. Είναι σημαντικό να κρατήσετε αυτήν την Κάρτα Ασθενούς και να την δείξετε στον σύντροφό σας ή στους φροντιστές σας.

3. Πώς να πάρετε το Tecentriq

Το Tecentriq θα σας χορηγηθεί από γιατρό έμπειρο στη θεραπεία του καρκίνου.

Υπάρχουν δύο διαφορετικοί τύποι (μορφές) Tecentriq:

- το ένα χορηγείται ως έγχυση σε μία φλέβα (ενδοφλέβια έγχυση)
- το άλλο χορηγείται ως ένεση κάτω από το δέρμα (υποδόρια ένεση).

Ο γιατρός σας μπορεί να εξετάσει το ενδεχόμενο αλλαγής της υποδόριας θεραπείας σας με Tecentriq σε ενδοφλέβια θεραπεία με Tecentriq (και αντίστροφα) εάν κριθεί κατάλληλο για εσάς.

Πόσο υποδόριο Tecentriq να πάρετε

Η συνιστώμενη δόση για το ενέσιμο διάλυμα Tecentriq είναι 1.875 mg κάθε τρεις εβδομάδες.

Πώς να πάρετε το υποδόριο Tecentriq

Το Tecentriq χορηγείται ως ένεση κάτω από το δέρμα σας (υποδόρια ένεση).

- Οι ενέσεις θα γίνουν στον μηρό μέσα σε περίπου 7 λεπτά
- Το σημείο της ένεσης θα εναλλάσσεται μεταξύ του αριστερού και του δεξιού μηρού.
- Ο γιατρός ή ο νοσηλευτής σας θα βεβαιωθεί ότι κάθε ένεση γίνεται σε νέο μέρος (τουλάχιστον 2,5 εκατοστά μακριά από οποιοδήποτε προηγούμενο σημείο ένεσης) και όπου το δέρμα δεν είναι κόκκινο, μελανιασμένο, τρυφερό ή σκληρό
- Διαφορετικά σημεία ένεσης θα πρέπει να χρησιμοποιούνται για άλλα φάρμακα

Πόσο διαρκεί η θεραπεία

Ο γιατρός σας θα συνεχίσει να σας δίνει Tecentriq μέχρι να μην ωφελείστε άλλο από αυτό. Ωστόσο, μπορεί να διακοπεί εάν οι ανεπιθύμητες ενέργειες αποτελέσουν υπερβολικό πρόβλημα.

Εάν παραλείψετε δόση Tecentriq

Εάν παραλείψετε ένα ραντεβού, προγραμματίστε αμέσως άλλο ραντεβού. Για να είναι απολύτως αποτελεσματική η θεραπεία, είναι σημαντικό να συνεχίσετε τις ενέσεις.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Tecentriq

Μην σταματήσετε τη θεραπεία με το Tecentriq εκτός εάν το έχετε συζητήσει με τον γιατρό σας. Αυτό έχει σημασία γιατί η διακοπή της θεραπείας μπορεί να σταματήσει την επίδραση του φαρμάκου. Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε οποιαδήποτε από τις παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες ή εάν επιδεινωθούν. Αυτό μπορεί να συμβεί εβδομάδες ή μήνες μετά από την τελευταία σας δόση. Μην προσπαθήσετε να το αντιμετωπίσετε μόνοι σας με άλλα φάρμακα.

Το Tecentriq όταν χρησιμοποιείται μόνο του

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί σε κλινικές μελέτες με το Tecentriq όταν χρησιμοποιείται μόνο του:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- πυρετός
- ναυτία
- έμετος
- αίσθημα κόπωσης χωρίς ενέργεια (κόπωση)
- έλλειψη ενέργειας
- κνησμός του δέρματος
- διάρροια
- πόνος στις αρθρώσεις
- εξάνθημα
- απώλεια όρεξης
- δύσπνοια
- ουρολοίμωξη
- πόνος στην πλάτη
- βήχας
- πονοκέφαλος

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα):

- φλεγμονή των πνευμόνων (πνευμονίτιδα)
- χαμηλά επίπεδα οξυγόνου, που μπορεί να προκαλέσουν δύσπνοια ως συνέπεια της φλεγμονής των πνευμόνων (υποξία)
- πόνος στο στομάχι
- πόνος στους μύς και στα οστά
- φλεγμονή του ήπατος
- αυξημένα ηπατικά ένζυμα (εμφανίζονται στις εξετάσεις) – τα οποία μπορεί να αποτελούν σημείο φλεγμονής του ήπατος
- δυσκολία στην κατάποση
- αιματολογικές εξετάσεις που εμφανίζουν χαμηλά επίπεδα καλίου (υποκαλιαιμία) ή νατρίου (υπονατρίαση)
- χαμηλή αρτηριακή πίεση (υπόταση)
- υποδραστήριος θυρεοειδής αδένας (υποθυρεοειδισμός)
- αλλεργική αντίδραση (σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση, υπερευαισθησία ή αναφυλαξία)
- γριπώδης συνδρομή

- ρίγη
- φλεγμονή των εντέρων
- χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων, που μπορεί να προκαλέσει την ευκολότερη εμφάνιση εκχυμώσεων ή αιμορραγίας
- υψηλή συγκέντρωση σακχάρου στο αίμα
- κοινό κρυολόγημα (ρινοφαρυγγίτιδα)
- πόνος στο στόμα και στο φάρυγγα ή ξηρό στόμα
- ξηροδερμία
- μη φυσιολογική εξέταση νεφρού (πιθανή βλάβη στα νεφρά)
- υπερδραστικός θυρεοειδής αδένας (υπερθυρεοειδισμός)
- φλεγμονή του καρδιακού σάκου με συσσώρευση υγρού μέσα στον σάκο (σε ορισμένες περιπτώσεις) (περικαρδιακές διαταραχές)
- τοπική αντίδραση στο σημείο της ένεσης

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 100 άτομα):

- φλεγμονή του παγκρέατος
- αιμωδία ή παράλυση – τα οποία μπορεί να είναι εκδηλώσεις του συνδρόμου «Guillain Barré»
- φλεγμονή της μεμβράνης που περιβάλλει τη σπονδυλική στήλη και τον εγκέφαλο
- χαμηλά επίπεδα επινεφριδιακών ορμονών
- διαβήτη τύπου 1 (συμπεριλαμβανομένης της διαβητικής κετοξέωσης)
- φλεγμονή των μυών (μυοσίτιδα)
- κόκκινες, ξηρές, φολιδωτές κηλίδες από παχύ δέρμα (ψωρίαση)
- φλεγμονή των νεφρών
- κνησμός, φουσκάλες στο δέρμα, ξεφλούδισμα ή πληγές και/ή έλκη στο στόμα ή στο βλεννογόνο της μύτης, του λαιμού ή της περιοχής των γεννητικών οργάνων τα οποία μπορεί να είναι σοβαρά (σοβαρές δερματικές αντιδράσεις)
- φλεγμονή της υπόφυσης που βρίσκεται στη βάση του εγκεφάλου
- αυξημένη κρεατινοφωσφοκινάση στο αίμα (που φαίνεται στις εξετάσεις), η οποία μπορεί να είναι σημάδι μυϊκής ή καρδιακής φλεγμονής

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 1.000 άτομα):

- φλεγμονή του καρδιακού μυός
- μυασθένεια gravis - ασθένεια που μπορεί να προκαλέσει μυϊκή αδυναμία
- φλεγμονή του ματιού (ραγοειδίτιδα)
- αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστιοκύττωση, μια κατάσταση όπου το ανοσοποιητικό σύστημα παράγει πάρα πολλά κύτταρα που καταπολεμούν τις λοιμώξεις τα οποία ονομάζονται ιστιοκύτταρα και λεμφοκύτταρα που μπορεί να προκαλέσουν διάφορα συμπτώματα
- φλεγμονή του νωτιαίου μυελού (μυελίτιδα)
- αδυναμία των νεύρων και των μυών του προσώπου (πάρεση προσώπου)
- κοιλιοκάκη (χαρακτηρίζεται από συμπτώματα όπως στομαχικό άλγος, διάρροια και τυμπανισμός μετά την κατανάλωση τροφών που περιέχουν γλουτένη)

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί με άγνωστη συχνότητα (δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα):

- φλεγμονή της ουροδόχου κύστης. Στα σημεία και τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνονται συχνή και/ή επώδυνη ούρηση, επιτακτική ούρηση, αιματουρία, άλγος ή πίεση στην κάτω κοιλιακή χώρα
- έλλειψη ή μείωση των πεπτικών ενζύμων που παράγονται από το πάγκρεας (εξωκρινής παγκρεατική ανεπάρκεια)

Το Tecentriq όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλα αντικαρκινικά φάρμακα

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί σε κλινικές δοκιμές όταν το Tecentriq χορηγείται σε συνδυασμό με αντικαρκινικά φάρμακα:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους):

- χαμηλός αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων, - που μπορεί να προκαλέσουν κόπωση και δύσπνοια
- χαμηλός αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων με ή χωρίς πυρετό, - που μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο λοίμωξης (ουδετεροπενία, λευκοπενία)
- χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων, τα οποία έχουν περισσότερες πιθανότητες να προκαλέσουν μώλωπες ή αιμορραγία (θρομβοπενία)
- δυσκοιλιότητα
- νευρική βλάβη που μπορεί να προκαλέσει μούδιασμα, πόνο και / ή απώλεια κινητικής λειτουργίας (περιφερική νευροπάθεια)
- υποδραστήριοι θυρεοειδείς αδένες (υποθυρεοειδισμός)
- απώλεια όρεξης
- δυσκολία στην αναπνοή
- διάρροια
- ναυτία
- φαγούρα του δέρματος
- εξάνθημα
- πόνος στις αρθρώσεις
- αίσθηση μεγάλης κόπωσης (κόπωση)
- πυρετός
- πονοκέφαλος
- βήχας
- πόνος στους μύες και στα οστά
- έμετος
- πόνος στην πλάτη
- έλλειψη ενέργειας
- λοίμωξη του πνεύμονα
- κοινό κρυολόγημα (ρινοφαρυγγίτιδα)
- απώλεια μαλλιών
- υψηλή αρτηριακή πίεση (υπέρταση)
- πρήξιμο στα χέρια ή τα πόδια

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα):

- εξετάσεις αίματος που δείχνουν χαμηλά επίπεδα καλίου (υποκαλιαιμία) ή νατρίου (υπονατρίαζα)
- φλεγμονή του στόματος ή των χειλιών
- βραχνή φωνή (δυσφωνία)
- χαμηλά επίπεδα μαγνησίου (υπομαγνησιαμία), - τα οποία μπορεί να προκαλέσουν αδυναμία και μυϊκές κράμπες, μούδιασμα και πόνο στα χέρια και τα πόδια
- πρωτεΐνη στα ούρα (πρωτεϊνουρία)
- λιποθυμία
- αυξημένα ηπατικά ένζυμα (εμφανίζονται στις εξετάσεις), τα οποία μπορεί να είναι ένδειξη ήπατος που φλεγμαίνει
- αλλαγές στην αίσθηση της γεύσης (δυσγευσία)
- μειωμένος αριθμός λεμφοκυττάρων (ένας τύπος λευκών αιμοσφαιρίων), ο οποίος σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο λοίμωξης
- μη φυσιολογική εξέταση νεφρού (πιθανή βλάβη στα νεφρά)
- υπερδραστήριοι θυρεοειδείς αδένες (υπερθυρεοειδισμός)
- ζάλη
- σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις

- σοβαρή λοίμωξη στο αίμα (σήψη)

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 100 άτομα):

- κόκκινες, ξηρές, φολιδωτές κηλίδες από παχύ δέρμα (ψωρίαση)
- κνησμός, φουσκάλες στο δέρμα, ξεφλούδισμα ή πληγές και/ή έλκη στο στόμα ή στο βλεννογόνο της μύτης, του λαιμού ή της περιοχής των γεννητικών οργάνων τα οποία μπορεί να είναι σοβαρά (σοβαρές δερματικές αντιδράσεις)
- φλεγμονή του καρδιακού σάκου με συσσώρευση υγρού μέσα στον σάκο (σε ορισμένες περιπτώσεις) (περικαρδιακές διαταραχές)
- φλεγμονή της υπόφυσης που βρίσκεται στη βάση του εγκεφάλου

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 1000 άτομα):

- αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστοκύττωση, μια κατάσταση όπου το ανοσοποιητικό σύστημα παράγει πάρα πολλά κύτταρα που καταπολεμούν τις λοιμώξεις τα οποία ονομάζονται ιστοκύτταρα και λεμφοκύτταρα που μπορεί να προκαλέσουν διάφορα συμπτώματα
- αδυναμία των νεύρων και των μυών του προσώπου (πάρεση προσώπου)
- κοιλιοκάκη (χαρακτηρίζεται από συμπτώματα όπως στομαχικό άλγος, διάρροια και τυμπανισμός μετά την κατανάλωση τροφών που περιέχουν γλουτένη)

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί με άγνωστη συχνότητα (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα):

- έλλειψη ή μείωση των πεπτικών ενζύμων που παράγονται από το πάγκρεας (εξωκρινής παγκρεατική ανεπάρκεια)

Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από τις ανεπιθύμητες ενέργειες ή εάν επιδεινωθούν, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του [εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Tecentriq

Το Tecentriq θα φυλάσσεται από επαγγελματίες υγείας στο νοσοκομείο ή την κλινική. Οι λεπτομέρειες φύλαξης έχουν ως εξής:

- Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην ετικέτα του φιαλιδίου με τη συντομογραφία EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.
- Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C - 8 °C). Μην καταψύχετε.
- Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να το προστατεύσετε από το φως.
- Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε ότι είναι θολό, αποχρωματισμένο ή περιέχει σωματίδια.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ο επαγγελματίας υγείας θα απορρίψει τυχόν φάρμακα που δεν χρησιμοποιούνται πλέον. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Tecentriq

- Η δραστική ουσία είναι η ατεζολιζουμάμπη. Κάθε mL περιέχει 125 mg ατεζολιζουμάμπης. Ένα φιαλίδιο με 15 mL διαλύματος περιέχει 1.875 mg ατεζολιζουμάμπη .
- Τα άλλα συστατικά είναι L-ιστιδίνη, L-μεθειονίνη, οξικό οξύ, σακχαρόζη, πολυσορβικό 20 (βλ. παράγραφο 2 «Το Tecentriq περιέχει πολυσορβικό»), ανασυνδυασμένη ανθρώπινη υαλουρονιδάση (rHuPH20) και ύδωρ για ενέσιμα.

Εμφάνιση του Tecentriq και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Tecentriq είναι ένα ενέσιμο διάλυμα. Είναι ένα διαυγές, άχρωμο προς ελαφρά κίτρινο υγρό.

Το Tecentriq διατίθεται σε συσκευασία που περιέχει 1 γυάλινο φιαλίδιο.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Γερμανία

Παρασκευαστής

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639
Grenzach-Wyhlen
Γερμανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φάρμακο, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
Τέλ/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Lietuva

UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 – 1 279 4500

Danmark

Roche Pharmaceuticals A/S
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Malta

(See Ireland)

Deutschland

Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.
Tel: +385 1 4722 333

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος

Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Norge

Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich

Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom (Northern Ireland)

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

Για την αποφυγή λανθασμένης χορήγησης φαρμάκων, είναι σημαντικό να ελέγχετε τις ετικέτες των φιαλιδίων για να βεβαιωθείτε ότι η κατάλληλη φαρμακοτεχνική μορφή (ενδοφλέβιο ή υποδόριο σκεύασμα) χορηγείται στον ασθενή όπως έχει συνταγογραφηθεί.

Το ενέσιμο διάλυμα Tecentriq θα πρέπει να ελέγχεται οπτικά για να διασφαλιστεί ότι δεν υπάρχουν σωματίδια ή αποχρωματισμός πριν από τη χορήγηση.

Το ενέσιμο διάλυμα Tecentriq είναι ένα έτοιμο προς χρήση διάλυμα το οποίο ΔΕΝ πρέπει να αραιώνεται ή να αναμιγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

Το ενέσιμο διάλυμα Tecentriq προορίζεται για μία μόνο χρήση και πρέπει να προετοιμάζεται από επαγγελματία υγείας.

Δεν έχουν παρατηρηθεί ασυμβατότητες μεταξύ του ενέσιμου διαλύματος Tecentriq και του πολυπροπυλενίου (PP), του πολυανθρακικού (PC), του ανοξειδωτού χάλυβα (SS), του χλωριούχου πολυβινυλίου (PVC) και των πολυουρεθανών (PU).

Προετοιμασία της σύριγγας

Από μικροβιολογικής άποψης, το ενέσιμο διάλυμα Tecentriq θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως μόλις μεταφερθεί από το φιαλίδιο στη σύριγγα καθώς το φάρμακο δεν περιέχει αντιμικροβιακούς-συντηρητικούς ή βακτηριοστατικούς παράγοντες.

- Αφαιρέστε το φιαλίδιο από την αποθήκευση στο ψυγείο και αφήστε το διάλυμα να έρθει σε θερμοκρασία δωματίου.
- Αναρροφήστε ολόκληρο το περιεχόμενο του ενέσιμου διαλύματος Tecentriq από το φιαλίδιο με μια αποστειρωμένη σύριγγα και βελόνα μεταφοράς (συνιστάται 18G).
- Αφαιρέστε τη βελόνα μεταφοράς και συνδέστε ένα σετ υποδόριας έγχυσης (π.χ. φτερωτό/πεταλούδα) που περιέχει μια βελόνα για ένεση 23-25G από ανοξειδωτο χάλυβα. Χρησιμοποιήστε για τη χορήγηση ένα σετ υποδόριας έγχυσης με υπολειπόμενο συγκρατούμενο όγκο που ΔΕΝ υπερβαίνει τα 0,5 mL.
- Προγεμίστε τη γραμμή υποδόριας έγχυσης με το διάλυμα του φαρμακευτικού προϊόντος για να αποβληθεί ο αέρας από τη γραμμή έγχυσης και σταματήστε πριν το υγρό φτάσει στη βελόνα.
- Βεβαιωθείτε ότι η σύριγγα περιέχει ακριβώς 15 mL διαλύματος μετά το προγέμισμα και την αποβολή τυχόν περίσσειας όγκου από τη σύριγγα.
- Χορηγήστε αμέσως για να αποφύγετε την απόφραξη της βελόνας. ΜΗΝ αποθηκεύετε την προετοιμασμένη σύριγγα που έχει προσαρτηθεί στο ήδη προγεμισμένο σετ υποδόριας έγχυσης.

Εάν η δόση δε χορηγηθεί αμέσως, ανατρέξτε στην «Αποθήκευση της σύριγγας» παρακάτω.

Αποθήκευση της σύριγγας

- Εάν δε χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι αποθήκευσης κατά τη χρήση και οι συνθήκες πριν από τη χρήση είναι ευθύνη του χρήστη και κανονικά δε θα υπερβαίνουν τις 24 ώρες στους 2°C έως 8°C, εκτός εάν η προετοιμασία έχει πραγματοποιηθεί υπό ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες.
- Εάν η δόση δεν πρόκειται να χορηγηθεί αμέσως, χρησιμοποιήστε άσηπτη τεχνική για να αναρροφήσετε ολόκληρο το περιεχόμενο του ενέσιμου διαλύματος Tecentriq από το φιαλίδιο προς τη σύριγγα ώστε να συμπεριλάβετε τον όγκο δόσης (15 mL) και τον όγκο προγεμίματος για το σετ υποδόριας έγχυσης. Αντικαταστήστε τη βελόνα μεταφοράς με ένα πώμα κλεισίματος σύριγγας. ΜΗΝ συνδέετε σετ υποδόριας έγχυσης για την αποθήκευση.

- Η προετοιμασμένη σύριγγα μπορεί να αποθηκευτεί για έως και 30 ημέρες στους 2 °C έως 8 °C και για έως και 8 ώρες στους ≤30 °C σε διάχυτο φως της ημέρας από τη στιγμή της προετοιμασίας.
- Εάν η σύριγγα βρίσκεται αποθηκευμένη σε ψυγείο, αφήστε τη σύριγγα να φτάσει σε θερμοκρασία δωματίου πριν τη χορήγηση.

Τρόπος χορήγησης

Το ενέσιμο διάλυμα Tecentriq δεν προορίζεται για ενδοφλέβια χορήγηση και πρέπει να χορηγείται με υποδόρια ένεση μόνο.

Πριν από τη χορήγηση, αφαιρέστε το ενέσιμο διάλυμα Tecentriq από το ψυγείο και αφήστε το διάλυμα να έρθει σε θερμοκρασία δωματίου. Για οδηγίες σχετικά με τη χρήση και το χειρισμό του ενέσιμου διαλύματος Tecentriq πριν από τη χορήγηση, ανατρέξτε στην Ενότητα 6.6 της ΠΧΠ.

Χορηγήστε 15 mL ενέσιμου διαλύματος Tecentriq υποδορίως στον μηρό σε περίπου 7 λεπτά. Συνιστάται η χρήση σετ υποδόριας έγχυσης (π.χ. φτερωτό/πεταλούδα). ΜΗ χορηγείτε στον ασθενή τον υπολειπόμενο όγκο που συγκρατείται στη σωλήνωση.

Το σημείο της ένεσης θα πρέπει να εναλλάσσεται μόνο μεταξύ του αριστερού και του δεξιού μηρού. Οι νέες ενέσεις πρέπει να γίνονται τουλάχιστον 2,5 cm από το παλιό σημείο και ποτέ σε περιοχές όπου το δέρμα είναι κόκκινο, μελανιασμένο, τρυφερό ή σκληρό. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το υποδόριο σκεύασμα Tecentriq, άλλα φαρμακευτικά προϊόντα για υποδόρια χορήγηση θα πρέπει κατά προτίμηση να ενίονται σε διαφορετικά σημεία.

Απόρριψη

Θα πρέπει να ελαχιστοποιείται η απελευθέρωση του Tecentriq στο περιβάλλον. Τυχόν αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.