|  |
| --- |
| Ez a dokumentum a Tecentriq jóváhagyott kísérőiratait képezi, és változáskövetéssel jelölve tartalmazza a kísérőiratokat érintő előző eljárás (EMA/VR/0000272433) óta eszközölt változtatásokat.  További információ az Európai Gyógyszerügynökség honlapján található: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tecentriq> |

**I. MELLÉKLET**

ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Tecentriq 840 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz

Tecentriq 1200 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz

**2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL**

Tecentriq 840 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz

840 mg atezolizumabot\* tartalmaz a 14 ml‑es injekciós üvegben lévő koncentrátum.

Tecentriq 1200 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz

1200 mg atezolizumabot\* tartalmaz a 20 ml‑es injekciós üvegben lévő koncentrátum.

Hígítás után (lásd 6.6 pont) a hígított oldat végső koncentrációjának 3,2 és 16,8 mg/ml között kell lennie.

\*Az atezolizumab programozott-sejthalál-ligand‑1 (PD‑L1) elleni, az Fc‑régióban genetikailag szerkesztett, humanizált IgG1 monoklonális antitest, amelyet kínaihörcsög-ováriumsejtekben rekombináns DNS-technológiával állítottak elő.

Ismert hatású segédanyag

A Tecentriq 840 mg koncentrátum 5,6 mg poliszorbát 20-at tartalmaz injekciós üvegenként.

A Tecentriq 1200 mg koncentrátum 8 mg poliszorbát 20-at tartalmaz injekciós üvegenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

**3. GYÓGYSZERFORMA**

Koncentrátum oldatos infúzióhoz.

Tiszta, színtelen vagy enyhén sárgás folyadék. Az oldat pH-értéke 5,5–6,1; ozmolalitása 129–229 mOsm/kg.

**4. KLINIKAI JELLEMZŐK**

**4.1 Terápiás javallatok**

Urothelialis carcinoma (UC)

A Tecentriq a lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus UC‑ben szenvedő, olyan felnőtt betegek kezelésére javallott monoterápiában:

• akik korábban platinabázisú kemoterápiában részesültek, vagy

• akik ciszplatin-kezelésre nem alkalmasak, és akiknél a tumor PD‑L1-expressziója ≥5% (lásd 5.1 pont)

Korai stádiumú nem kissejtes tüdőcarcinoma (NSCLC)

A Tecentriq – teljes reszekciót és platinabázisú kemoterápiát követően – olyan, magas kiújulási kockázatú NSCLC‑ben szenvedő, felnőtt betegek adjuváns kezeléseként javallott monoterápiában, akiknél a tumorsejtek (TC) ≥50%-a expresszál PD-L1 markert, és akik nem EGFR‑mutáns vagy ALK‑pozitív NSCLC‑ben szenvednek (a kiválasztás kritériumaival kapcsolatban lásd az 5.1 pontot).

Előrehaladott NSCLC

A Tecentriq bevacizumabbal, paklitaxellel és karboplatinnal kombinációban a metasztatikus, nem laphámsejtes, NSCLC‑ben szenvedő felnőtt betegek első vonalbeli kezelésére javallott. Az EGFR mutációval rendelkező vagy ALK-pozitív NSCLC-ben szenvedő betegeknél a Tecentriq bevacizumabbal, paklitaxellel és karboplatinnal kombinálva csak akkor alkalmazható, ha a megfelelő célzott terápiák eredménytelennek bizonyultak (lásd 5.1 pont).

A Tecentriq nab-paklitaxellel és karboplatinnal kombinációban a metasztatikus, nem laphámsejtes NSCLC‑ben szenvedő, olyan felnőtt betegek első vonalbeli kezelésére javallott, akik nem EGFR‑mutáns vagy ALK-pozitív NSCLC-ben szenvednek (lásd 5.1 pont).

A Tecentriq olyan metasztatikus NSCLC-ben szenvedő felnőtt betegek első vonalbeli kezelésére javallott monoterápiában, akiknél a PD-L1 markert a TC-k ≥50%-a vagy a tumort infiltráló immunsejtek (IC) ≥10%-a expresszálja és akiknél nem EGFR‑mutáns vagy ALK‑pozitív NSCLC áll fenn (lásd 5.1 pont).

A Tecentriq olyan előrehaladott NSCLC‑ben szenvedő felnőtt betegek első vonalbeli kezelésére javallott monoterápiában, akik nem alkalmasak platinaalapú terápiára (a kiválasztásra vonatkozó feltételeket lásd az 5.1 pontban).

A Tecentriq a lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus NSCLC-ben szenvedő, megelőzően kemoterápiában részesült felnőtt betegek kezelésére javallott monoterápiában. EGFR-mutáns vagy ALK-pozitív NSCLC-ben szenvedő betegeknek célzott terápiákat kell kapniuk a Tecentriq alkalmazása előtt (lásd 5.1 pont).

Kissejtes tüdőcarcinoma (SCLC)

A Tecentriq karboplatinnal és etopoziddal kombinációban a kiterjedt stádiumú kissejtes tüdőcarcinomában (ES-SCLC) szenvedő felnőtt betegek első vonalbeli kezelésére javallott (lásd 5.1 pont).

Tripla-negatív emlőcarcinoma (TNBC)

A Tecentriq nab-paklitaxellel kombinációban az inoperábilis, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus TNBC‑ben szenvedő, olyan felnőtt betegek kezelésére javallott, akiknél a tumor PD-L1-expressziója ≥1% és akik nem kaptak korábban kemoterápiát a metasztatikus betegségük kezelésére.

Hepatocellularis carcinoma (HCC)

A Tecentriq bevacizumabbal kombinációban előrehaladott vagy nem reszekábilis HCC‑ben szenvedő, olyan felnőtt betegek kezelésére javallott, akik korábban szisztémás kezelésben nem részesültek (lásd 5.1 pont).

**4.2 Adagolás és alkalmazás**

A Tecentriq‑kezelést a daganatos betegségek kezelésében jártas kezelőorvosnak kell elkezdenie és felügyelnie.

A PD‑L1-expressziós státusz vizsgálata UC-ben vagy TNBC-ben vagy NSCLC-ben szenvedő betegeknél

*Tecentriq-monoterápia*

Amennyiben az indikáció előírja, a betegeket a tumor PD‑L1‑expressziójának validált teszttel történt megerősítése alapján kell a Tecentriq‑kezelésre kiválasztani (lásd 4.1 és 5.1 pont).

*A Tecentriq alkalmazása kombinált terápiában*

A korábban TNBC-vel nem kezelt betegeket a tumor PD‑L1‑expressziójának validált teszttel történt megerősítése alapján kell a terápiára kiválasztani (lásd 5.1 pont).

Adagolás

A Tecentriq javasolt dózisa 840 mg, 2 hetente intravénásan alkalmazva, vagy 1200 mg, 3 hetente intravénásan alkalmazva, **vagy** 1680 mg, 4 hetente intravénásan alkalmazva, ahogy az 1. táblázatban szerepel.

Ha a Tecentriq alkalmazása kombinált terápiában történik, kérjük olvassa el a kombinációs készítmények teljes alkalmazási előírását is (lásd még 5.1 pont).

**1. táblázat: A Tecentriq javasolt dózisa intravénásan alkalmazva**

| **Indikáció** | **Ajánlott dózis és ütemezés** | **A kezelés időtartama** |
| --- | --- | --- |
| **Tecentriq – monoterápia** | |  |
| 1L, UC | • 840 mg 2 hetente vagy  • 1200 mg 3 hetente vagy  • 1680 mg 4 hetente | A betegség progressziójáig vagy a kezelhetetlen toxicitás kialakulásáig. |
| 1L, metasztatikus NSCLC |
| 1L, platinaalapú terápiára nem alkalmas NSCLC |
| Korai stádiumú NSCLC | • 840 mg 2 hetente vagy  • 1200 mg 3 hetente vagy  • 1680 mg 4 hetente | Egy évig, kivéve, ha a betegség kiújul vagy elfogadhatatlan toxicitás lép fel. Az 1 évet meghaladó kezelési időtartamot nem vizsgálták. |
| 2L, UC | • 840 mg 2 hetente vagy  • 1200 mg 3 hetente vagy  • 1680 mg 4 hetente | A kedvező klinikai hatás megszűnéséig vagy a kezelhetetlen toxicitás kialakulásáig. |
| 2L, NSCLC |
| **Tecentriq – kombinációs terápiában** | | |
| 1L nem laphámsejtes NSCLC  bevacizumabbal, paklitaxellel és karboplatinnal | Indukciós és fenntartó fázisok:  • 840 mg 2 hetente vagy  • 1200 mg 3 hetente vagy  • 1680 mg 4 hetente  A Tecentriq-et kell először beadni, ha ugyanazon a napon adják be a kombinációs készítményekkel.  Indukciós fázis a kombinációs készítmények esetén (négy vagy hat ciklus):  Bevacizumabot, paklitaxelt, végül pedig karboplatint kell alkalmazni háromhetente.  Fenntartó fázis (kemoterápia nélkül): Bevacizumab 3 hetente. | A betegség progressziójáig vagy a kezelhetetlen toxicitás kialakulásáig. Atípusos válaszokat (vagyis a betegség kezdeti progresszióját, amelyet a daganat zsugorodása követett) figyeltek meg a Tecentriq-kezelés betegségprogresszió utáni folytatólagos alkalmazása esetén. A progresszión túli kezelés a kezelőorvos mérlegelése alapján megfontolásra kerülhet. |
| 1L nem laphámsejtes NSCLC  nab-paklitaxellel és karboplatinnal | Indukciós és fenntartó fázisok:  • 840 mg 2 hetente vagy  • 1200 mg 3 hetente vagy  • 1680 mg 4 hetente  A Tecentriq-et kell először beadni, ha ugyanazon a napon adják be a többi készítménnyel.  Indukciós fázis a kombinációs készítmények esetén (négy vagy hat ciklus): A nab-paclitaxelt és a karboplatint az 1. napon kell beadni, továbbá a nab-paclitaxelt a 8. és 15. napon is be kell adni minden 3 hetes ciklusban. | A betegség progressziójáig vagy a kezelhetetlen toxicitás kialakulásáig. Atípusos válaszokat (vagyis a betegség kezdeti progresszióját, amelyet a daganat zsugorodása követett) figyeltek meg a Tecentriq-kezelés betegségprogresszió utáni folytatólagos alkalmazása esetén. A progresszión túli kezelés a kezelőorvos mérlegelése alapján megfontolásra kerülhet. |
| 1L ES‑SCLC  karboplatinnal és etopoziddal | Indikciós és fenntartó fázisok:  • 840 mg 2 hetente vagy  • 1200 mg 3 hetente vagy  • 1680 mg 4 hetente  A Tecentriq-et kell először beadni, ha ugyanazon a napon adják be a többi készítménnyel.  Indukciós fázis a kombinációs készítmények esetén (négy ciklus): Karboplatint és aztán etopozidot az 1. napon kell beadni; etopozidot a 2. és 3. napon is kell adni minden 3 hetes ciklusban. | A betegség progressziójáig vagy a kezelhetetlen toxicitás kialakulásáig. Atípusos válaszokat (vagyis a betegség kezdeti progresszióját, amelyet a daganat zsugorodása követett) figyeltek meg a Tecentriq-kezelés betegségprogresszió utáni folytatólagos alkalmazása esetén. A progresszión túli kezelés a kezelőorvos mérlegelése alapján megfontolásra kerülhet. |
| 1L nem reszekábilis, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus TNBC nab-paklitaxellel | • 840 mg 2 hetente vagy  • 1200 mg 3 hetente vagy  • 1680 mg 4 hetente  A Tecentriq-et kell először beadni, ha ugyanazon a napon adják be, mint a nab-paklitaxelt. 100 mg/m2 nab‑paklitaxelt kell beadni az 1., 8. és 15. napon minden 28 napos ciklusban. | A betegség progressziójáig vagy a kezelhetetlen toxicitás kialakulásáig. |
| Előrehaladott vagy nem reszekábilis HCC bevacizumabbal | • 840 mg 2 hetente vagy  • 1200 mg 3 hetente vagy  • 1680 mg 4 hetente  A Tecentriq-et kell először beadni, ha ugyanazon a napon adják be, mint a bevacizumabot. 15 mg/ttkg bevacizumabot kell beadni 3 hetente. | Kedvező klinikai hatás megszűnéséig vagy a kezelhetetlen toxicitás kialakulásáig. |

*Halasztott vagy kihagyott dózisok*

Ha a Tecentriq egyik tervezett dózisa kimarad, akkor ezt a lehető leghamarabb pótolni kell. Az adagolás ütemezését úgy kell módosítani, hogy a kezelések között megmaradjon a megfelelő időintervallum.

*A dózis módosítása a kezelés során*

A Tecentriq dózisának csökkentése nem javasolt.

*A dózis késleltetése vagy a kezelés leállítása (lásd még 4.4 és 4.8 pont)*

**2. táblázat: A Tecentriq dózismódosítására vonatkozó ajánlás**

| **Immunmediált mellékhatások** | **Súlyosság** | **A kezelés módosítása** |
| --- | --- | --- |
| **Pneumonitis** | 2‑es fokozatú | A Tecentriq alkalmazását fel kell függeszteni.  A kezelés folytatható, ha az esemény 12 héten belül 0. vagy 1‑es fokozatúra javul, és az alkalmazott kortikoszteroidok mennyiségét napi ≤10 mg prednizonra vagy azzal egyenértékű dózisra csökkentették. |
|  | 3‑as vagy 4‑es fokozatú | A Tecentriq alkalmazását végleg le kell állítani. |
| **Hepatitis HCC‑ben nem szenvedő betegeknél** | 2‑es fokozatú:  (a GPT- vagy GOT‑szint a normálérték felső határának 3‑szorosánál nagyobb, de legfeljebb annak 5-szöröse  *vagy*  a vér bilirubinszintje a normálérték felső határának 1,5‑szeresénél nagyobb, de legfeljebb annak 3‑szorosa.) | A Tecentriq alkalmazását fel kell függeszteni.  A kezelés folytatható, ha az esemény 12 héten belül 0. vagy 1‑es fokozatúra javul, és az alkalmazott kortikoszteroidok mennyiségét napi ≤10 mg prednizonra vagy azzal egyenértékű dózisra csökkentették. |
|  | 3‑as vagy 4‑es fokozatú:  (a GPT- vagy GOT‑szint a normálérték felső határának 5‑szörösénél nagyobb  *vagy*  a vér bilirubinszintje a normálérték felső határának 3‑szorosánál nagyobb) | A Tecentriq alkalmazását végleg le kell állítani. |
| **Hepatitis HCC‑ben szenvedő betegeknél** | Ha a GOT‑ vagy GPT‑szint kiinduláskor a normálértéken belül van és a normálérték felső határának 3‑szorosánál nagyobbra, de legfeljebb annak 10‑szeresére nő  *vagy*  Ha a GOT‑ vagy GPT‑szint kiinduláskor a normálérték felső határánál nagyobb, de legfeljebb annak 3‑szorosát éri el, és a normálérték felső határának 5‑szörösénél nagyobbra, de legfeljebb annak 10‑szeresére nő  *vagy*  Ha a GOT‑ vagy GPT‑szint kiinduláskor a normálérték felső határának 3‑szorosánál nagyobb, de legfeljebb annak 5‑szörösét éri el, és a normálérték felső határának 8‑szorosánál nagyobbra, de legfeljebb annak 10‑szeresére nő | A Tecentriq alkalmazását fel kell függeszteni.  A kezelés folytatható, ha az esemény 12 héten belül 0. vagy 1‑es fokozatúra javul, és az alkalmazott kortikoszteroidok mennyiségét napi ≤ 10 mg prednizonra vagy azzal egyenértékű dózisra csökkentették. |
| Ha a GOT‑ vagy GPT‑szint a normálérték felső határának 10‑szeresénél nagyobbra nő  vagy  az összbilirubinszint a normálérték felső határának 3‑szorosánál nagyobbra nő | A Tecentriq alkalmazását végleg le kell állítani. |
| **Colitis** | 2‑es vagy 3‑as fokozatú hasmenés (a napi székletürítések száma 4‑gyel vagy ennél is többel nő, a kiindulási számhoz képest)  *vagy*  tünetekkel járó colitis | A Tecentriq alkalmazását fel kell függeszteni.  A kezelés folytatható, ha 12 héten belül az esemény 0. vagy 1‑es fokozatúra javul, és az alkalmazott kortikoszteroidok mennyiségét napi ≤10 mg prednizonra vagy azzal egyenértékű dózisra csökkentették. |
|  | 4‑es fokozatú hasmenés vagy colitis (életveszélyes; sürgős beavatkozás javasolt) | A Tecentriq alkalmazását végleg le kell állítani. |
| **Hypothyreosis vagy hyperthyreosis** | Tünetekkel járó | A Tecentriq alkalmazását fel kell függeszteni.  *Hypothyreosis:*  A kezelés folytatható, ha a tüneteket pajzsmirigyhormon-pótló terápiával kontrollálják és a TSH‑szintek csökkennek.  *Hyperthyreosis:*  A kezelés folytatható, ha a tüneteket antitiroid készítménnyel kontrollálják és a pajzsmirigy működése javul. |
| **Mellékvesekéreg-elégtelenség** | Tünetekkel járó | A Tecentriq alkalmazását fel kell függeszteni.  A kezelés folytatható, ha a tünetek 12 héten belül 0. vagy 1‑es fokozatúra javulnak, és az alkalmazott kortikoszteroidok mennyiségét napi ≤10 mg prednizonra vagy azzal egyenértékű dózisra csökkentették, és a beteg állapota a hormonpótló terápia mellett stabil. |
| **Hypophysitis** | 2‑es vagy 3‑as fokozatú | A Tecentriq alkalmazását fel kell függeszteni.  A kezelés folytatható, ha a tünetek 12 héten belül 0. vagy 1‑es fokozatúra javulnak, és az alkalmazott kortikoszteroidok mennyiségét napi ≤10 mg prednizonra vagy azzal egyenértékű dózisra csökkentették, és a beteg állapota a hormonpótló terápia mellett stabil. |
| 4‑es fokozatú | A Tecentriq alkalmazását végleg le kell állítani. |
| **1‑es típusú diabetes mellitus** | 3‑as vagy 4‑es fokozatú hyperglykaemia (éhgyomri vércukorszint >250 mg/dl vagy 13,9 mmol/l) | A Tecentriq alkalmazását fel kell függeszteni.  A kezelés folytatható, ha az inzulinpótló terápiával az anyagcserét sikerül kontrollálni. |
| **Bőrkiütés/A bőrt érintő súlyos mellékhatások** | 3‑as fokozatú  illetve gyanított Stevens–Johnson-szindróma (SJS) vagy toxicus epidermalis necrolysis (TEN)1 | A Tecentriq alkalmazását fel kell függeszteni.  A kezelés folytatható, ha a tünetek 12 héten belül 0. vagy 1‑es fokozatúra javulnak, és az alkalmazott kortikoszteroidok mennyiségét napi ≤ 10 mg prednizonra vagy azzal egyenértékű dózisra csökkentették. |
|  | 4‑es fokozatú  illetve igazolt Stevens–Johnson-szindróma (SJS) vagy toxicus epidermalis necrolysis (TEN)1 | A Tecentriq alkalmazását végleg le kell állítani. |
| **Myasthenia szindróma/myasthenia gravis, Guillain–Barré-szindróma, meningoencephalitis és facialis paresis** | 1‑es vagy 2‑es fokozatú facialis paresis | A Tecentriq alkalmazását fel kell függeszteni.  A kezelés folytatható, ha az esemény teljesen megszűnik. Ha az esemény nem szűnik meg teljesen a Tecentriq alkalmazásának felfüggesztése során, a Tecentriq alkalmazását végleg le kell állítani. |
| Minden súlyossági fokozatúmyasthenia szindróma/myasthenia gravis, Guillain–Barré-szindróma és meningoencephalitis  illetve 3‑as vagy 4‑es fokozatú facialis paresis | A Tecentriq alkalmazását végleg le kell állítani. |
| **Myelitis** | 2‑es, 3‑as vagy 4‑es fokozatú | A Tecentriq alkalmazását végleg le kell állítani. |
| **Pancreatitis** | 3‑as vagy 4‑es fokozatú szérumamilázszint- vagy szérumlipázszint-emelkedés (magasabb mint a normálérték felső határának 2,0‑szerese),  vagy 2‑es vagy 3‑as fokozatú pancreatitis | A Tecentriq alkalmazását fel kell függeszteni.  A Tecentriq-kezelés folytatható, ha a szérum amilázszintje, illetve lipázszintje 12 héten belül 0. vagy 1‑es fokozatúra javul, vagy a pancreatitis tünetei megszűnnek és az alkalmazott kortikoszteroidok mennyiségét napi ≤10 mg prednizonra vagy azzal egyenértékű dózisra csökkentették. |
| 4‑es fokozatú vagy bármely súlyossági fokozatú kiújuló pancreatitis | A Tecentriq alkalmazását végleg le kell állítani. |
| **Myocarditis** | 2‑es vagy magasabb fokozatú | A Tecentriq alkalmazását végleg le kell állítani. |
| **Nephritis** | 2-es fokozatú  (a kreatininszint a kiindulási érték 1,5-szeresénél nagyobb, de legfeljebb annak 3,0-szorosa, vagy a normálérték felső határának 1,5‑szeresénél nagyobb, de legfeljebb annak 3,0-szorosa) | A Tecentriq alkalmazását fel kell függeszteni.  A kezelés folytatható, ha az esemény 12 héten belül 0. vagy 1‑es fokozatúra javul, és az alkalmazott kortikoszteroidok mennyiségét napi ≤10 mg prednizonra vagy azzal egyenértékű dózisra csökkentették. |
| 3‑as vagy 4‑es fokozatú  (a kreatininszint magasabb a kiindulási érték 3,0-szorosánál vagy a normálérték felső határának 3,0‑szorosánál) | A Tecentriq alkalmazását végleg le kell állítani. |
| **Myositis** | 2-es vagy 3-as fokozatú | A Tecentriq alkalmazását fel kell függeszteni. |
| 4-es fokozatú vagy 3-as fokozatú kiújuló myositis | A Tecentriq alkalmazását végleg le kell állítani. |
| **Pericardialis rendellenességek** | 1-es fokozatú pericarditis | A Tecentriq alkalmazását fel kell függeszteni.2 |
| 2-es vagy magasabb fokozatú | A Tecentriq alkalmazását végleg le kell állítani. |
| **Haemophagocytás lymphohistiocytosis** | Gyanított haemophagocytás lymphohistiocytosis1 | A Tecentriq alkalmazását végleg le kell állítani. |
| **Egyéb immunmediált mellékhatások** | 2‑es vagy 3‑as fokozatú | A Tecentriq alkalmazását fel kell függeszteni amíg a mellékhatások súlyossága 12 héten belül 0. vagy 1‑es fokozatúra javul, és az alkalmazott kortikoszteroidok mennyiségét napi ≤ 10 mg prednizonra vagy azzal egyenértékű dózisra csökkentették. |
| 4‑es fokozatú vagy visszatérő 3‑as fokozatú | A Tecentriq alkalmazását végleg le kell állítani (kivéve a hormonpótló terápiával kontrollált endocrinopathiákat). |
| **Egyéb mellékhatások** | **Súlyosság** | **A kezelés módosítása** |
| **Infúziós reakciók** | 1‑es vagy 2‑es fokozatú | Csökkentse az infúzió sebességét vagy szakítsa meg az alkalmazását.  Az esemény megszűnése után a kezelés folytatható. |
| 3‑as vagy 4‑es fokozatú | A Tecentriq alkalmazását végleg le kell állítani. |

GPT = glutamát-piruvát-transzamináz; GOT = glutamát-oxálacetát-transzamináz

Megjegyzés: A toxicitást a National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE; a Nemzeti Onkológiai Intézet által kidolgozott, nemkívánatos eseményekre vonatkozó egységes terminológiai kritériumok) aktuális verziója szerint kell besorolni.

1 Függetlenül a súlyosságtól

2 Végezzen részletes kardiológiai vizsgálatot az etiológia meghatározása és a megfelelő kezelés érdekében

Különleges betegcsoportok

*Gyermekek és serdülők*

A Tecentriq biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása a 4.8, 5.1 és az 5.2 pontban található, de az adagolásra vonatkozó javaslat nem adható.

*Idősek*

Egy populációs farmakokinetikai elemzés alapján a Tecentriq dózisának módosítására nincs szükség 65 éves vagy annál idősebb betegeknél (lásd 4.8 és 5.1 pont).

*Ázsiai betegek*

Az IMpower150 vizsgálatban az ázsiai betegeknél megfigyelt magasabb hematológiai toxicitás miatt háromhetente 175 mg/m2-es paklitaxel kezdő dózis javasolt.

*Vesekárosodás*

Egy populációs farmakokinetikai elemzés alapján a dózis módosítására nincs szükség enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 5.2 pont). Súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél túlságosan korlátozott számú adat áll rendelkezésre ahhoz, hogy erre a betegcsoportra következtetéseket lehessen levonni.

*Májkárosodás*

Egy populációs farmakokinetikai elemzés alapján a dózis módosítására nincs szükség enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél. A Tecentriq‑et nem vizsgálták súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 5.2 pont).

*Az ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group, Keleti Kooperatív Onkológiai Csoport) szerinti teljesítménystátusz ≥ 2*

Azokat a betegeket, akiknek az ECOG szerinti teljesítménystátusza ≥2 volt, kizárták a TNBC‑ben, ES‑SCLC‑ben, második vonalbeli UC‑ben és HCC‑ben végzett klinikai vizsgálatokból (lásd 4.4 és 5.1 pont).

Az alkalmazás módja

Ellenőrizni kell a készítmény címkéjét, hogy a beteg biztosan a számára felírt készítményt (intravénás vagy szubkután) kapja.

Az intravénás Tecentriq készítményt intravénás infúzió formájában kell beadni, és nem szabad szubkután alkalmazni.

Az infúziót nem szabad intravénás lökésterápia vagy bólus formájában alkalmazni.

A jelenleg intravénás Tecentriq‑et kapó betegek áttérhetnek az atezolizumab oldatos injekció alkalmazására, vagy fordítva.

Az intravénás Tecentriq kezdő dózisát 60 perc alatt kell beadni. Ha az első infúzió jól tolerálható, akkor minden további infúzió 30 perc alatt beadható.

A gyógyszer alkalmazás előtti hígítására és kezelésére vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

**4.3 Ellenjavallatok**

Az atezolizumabbal vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

**4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

Immunmediált mellékhatások

A legtöbb atezolizumab-kezelés alatt előforduló, immunmediált mellékhatás az atezolizumab alkalmazásának megszakításával és a kortikoszteroidok adagolásának elkezdésével és/vagy szupportív kezelés mellett reverzibilis volt. Megfigyeltek több szervrendszert érintő, immunmediált mellékhatásokat is. Az atezolizumab alkalmazásakor fellépő immunmediált mellékhatások az atezolizumab utolsó dózisának alkalmazása után is előfordulhatnak.

Immunmediált mellékhatások gyanúja esetén az etiológiai tényezők megerősítéséhez, illetve az egyéb kiváltó okok kizárására alapos értékelést kell végezni. A mellékhatások súlyosságától függően az atezolizumab alkalmazását fel kell függeszteni, és kortikoszteroidokat kell adni. A mellékhatások ≤1‑es fokozatúra történő csökkenése után a kortikoszteroidok alkalmazását ≥1 hónap alatt fokozatosan kell leépíteni. A klinikai vizsgálatokból származó korlátozott számú adat alapján azoknál a betegeknél, akiknél az immunmediált mellékhatások szisztémás kortikoszteroidok alkalmazásával nem kontrollálhatóak, megfontolandó az egyéb szisztémás immunszuppresszánsok alkalmazása.

Az atezolizumab alkalmazását végleg le kell állítani minden 3‑as fokozatú, visszatérő, immunmediált mellékhatás és minden 4‑es fokozatú immunmediált mellékhatás esetén, kivéve a hormonpótlással kontrollált endocrinopathiákat (lásd a 4.2 és 4.8 pontokat).

Fennálló autoimmun betegségben (autoimmune disease – AID) szenvedő betegeknél a megfigyeléses vizsgálatokból származó adatok arra utalnak, hogy az immunellenőrzőpont-gátlóval végzett terápiát követően az immunmediált mellékhatások kockázata megnövekedhet, a korábban AID‑ben nem szenvedő betegeknél tapasztalt kockázathoz képest. Emellett gyakori volt az autoimmun alapbetegség fellángolása, de ezek többsége enyhe és kezelhető volt.

*Immunmediált pneumonitis*

Pneumonitis-eseteket, köztük halálos kimenetelű eseteket is észleltek az atezolizumabbal végzett klinikai vizsgálatokban (lásd 4.8. pont). A betegeknél a pneumonitis okozta jeleket és tüneteket monitorozni kell és ki kell zárni az immunmediált pneumonitisen kívüli egyéb kiváltó okokat.

Az atezolizumab‑kezelést fel kell függeszteni 2‑es fokozatú pneumonitis esetén, és napi 1–2 mg/ttkg prednizon vagy azzal egyenértékű készítmény alkalmazását kell megkezdeni. Ha a tünetek 1‑es vagy alacsonyabb fokozatúra enyhülnek, akkor a kortikoszteroidok dózisát 1 hónap vagy annál hosszabb idő alatt fokozatosan kell leépíteni. Az atezolizumab‑kezelés folytatható, ha az esemény 1‑es vagy annál alacsonyabb fokozatúra javul 12 héten belül, és a kortikoszteroidok mennyiségét napi ≤10 mg prednizonra vagy azzal egyenértékű dózisra csökkentették. Az atezolizumab‑kezelést 3‑as vagy 4‑es fokozatú pneumonitis esetén végleg le kell állítani.

*Immunmediált hepatitis*

Hepatitis-eseteket figyeltek meg az atezolizumabbal végzett klinikai vizsgálatokban, melyek közül néhány halálos kimenetellel végződőtt (lásd 4.8 pont). A betegeknél a hepatitis okozta panaszokat és tüneteket monitorozni kell.

A glutamát-oxálacetát transzamináz (GOT, angolszász terminológiával aszpartát‑aminotranszferáz, ASAT), a glutamát-piruvát-transzamináz (GPT, angolszász terminológiával alanin‑aminotranszferáz (ALAT) és a bilirubin szintjét monitorozni kell az atezolizumab‑kezelés megkezdése előtt, a kezelés alatt rendszeresen, illetve ahogyan az a klinikai kép alapján javasolt.

HCC‑ben nem szenvedő betegeknél az atezolizumab‑kezelést fel kell függeszteni, ha a 2‑es fokozatú esemény (a GPT- vagy GOT‑szint a normálérték felső határának 3‑szorosánál nagyobb, de legfeljebb annak 5-szöröse vagy a vér bilirubinszintje a normálérték felső határának 1,5‑szeresénél nagyobb, de legfeljebb annak 3-szorosa) 5–7 napnál hosszabb ideig tart, és napi 1–2 mg/ttkg prednizon vagy azzal egyenértékű készítmény alkalmazását kell megkezdeni. Ha az események 1‑es vagy alacsonyabb fokozatúra javulnak, a kortikoszteroidok dózisát 1 hónap vagy annál hosszabb idő alatt fokozatosan kell leépíteni.

Az atezolizumab‑kezelés folytatható, ha az esemény 1‑es vagy alacsonyabb fokozatúra javul 12 héten belül, és a kortikoszteroidok mennyiségét napi ≤10 mg prednizonra vagy azzal egyenértékű dózisra csökkentették. Az atezolizumab‑kezelést végleg le kell állítani 3‑as vagy 4‑es fokozatú események (a GPT- vagy GOT‑szint a normálérték felső határának 5,0‑szörösénél nagyobb vagy a vér bilirubinszintje a normálérték felső határának 3‑szorosánál nagyobb) előfordulása esetén.

HCC‑ben szenvedő betegeknél az atezolizumab alkalmazását fel kell függeszteni ha a GOT‑ vagy GPT‑szintje a kiinduláskor mért normálértékről a normálérték felső határának 3‑szorosánál nagyobbra de legfeljebb annak 10‑szeresére nő, vagy ha a GOT‑ vagy GPT‑szint a kiinduláskor a normálérték felső határánál nagyobb, de legfeljebb annak 3‑szorosát éri el és a normálérték felső határának 5‑szörösénél nagyobbra, de legfeljebb annak 10‑szeresére nő, vagy ha a GOT‑ vagy GPT kiinduláskor a normálérték felső határának 3‑szorosánál nagyobb, de legfeljebb annak 5‑szörösét éri el és a normálérték felső határának 8‑szorosánál nagyobbra de legfeljebb annak 10‑szeresére nő, és ez 5‑7 napnál tovább fennáll és napi 1–2 mg/ttkg prednizon vagy azzal egyenértékű készítmény alkalmazását kell megkezdeni. Ha az események 1‑es vagy alacsonyabb fokozatúra javulnak, a kortikoszteroidok dózisát 1 hónap vagy annál hosszabb idő alatt fokozatosan kell leépíteni.

Az atezolizumab‑kezelés folytatható, ha az esemény 1‑es vagy alacsonyabb fokozatúra javul 12 héten belül, és a kortikoszteroidok mennyiségét napi ≤10 mg prednizonra vagy azzal egyenértékű dózisra csökkentették. Az atezolizumab‑kezelést végleg le kell állítani ha a GPT- vagy GOT‑szint a normálérték felső határának 10‑szeresénél nagyobbra, vagy az összbilirubinszint a normálérték felső határának 3‑szorosánál nagyobbra nő.

*Immunmediált colitis*

Hasmenés vagy colitis eseteit figyelték meg az atezolizumabbal végzett klinikai vizsgálatokban (lásd 4.8 pont). A betegeknél a colitis okozta jeleket és tüneteket monitorozni kell.

Az atezolizumab‑kezelést fel kell függeszteni 2‑es vagy 3‑as fokozatú hasmenés (a napi székletürítések száma 4‑gyel vagy ennél is többel nő, a kiindulási számhoz képest) vagy (tünetekkel járó) colitis esetén. 2‑es fokozatú hasmenés vagy colitis esetén, ha a tünetek 5 napnál tovább tartanak vagy visszatérnek, akkor napi 1–2 mg/ttkg prednizon vagy azzal egyenértékű készítmény alkalmazását kell megkezdeni. 3‑as fokozatú hasmenés vagy colitis esetén intravénás kortikoszteroid (naponta 1–2 mg/ttkg metilprednizolon vagy azzal egyenértékű készítmény) kezelést kell indítani. A tünetek javulása esetén napi 1–2 mg/ttkg prednizon vagy azzal egyenértékű kezelést kell megkezdeni. Ha az események 1‑es vagy alacsonyabb fokozatúra javulnak, a kortikoszteroidok dózisát 1 hónap vagy annál hosszabb idő alatt fokozatosan kell leépíteni. Az atezolizumab‑kezelés folytatható, ha az esemény 12 héten belül 1‑es vagy annál alacsonyabb fokozatúra javul, és az alkalmazott kortikoszteroidok mennyiségét napi ≤10 mg prednizonra vagy azzal egyenértékű dózisra csökkentették. Az atezolizumab‑kezelést végleg le kell állítani 4‑es fokozatú (életveszélyes; sürgős beavatkozást igénylő) hasmenés vagy colitis esetén. Figyelembe kell venni, hogy a colitishez társulva gastrointestinalis perforáció léphet fel szövődményként.

*Immunmediált endocrinopathiák*

Hypothyreosist, hyperthyreosist, mellékvesekéreg-elégtelenséget, hypophysitist és 1‑es típusú diabetes mellitust, beleértve a diabeteses ketoacidosist, figyeltek meg az atezolizumabbal végzett klinikai vizsgálatokban (lásd 4.8 pont).

A betegeknél az endocrinopathiák okozta jeleket és tüneteket monitorozni kell. A pajzsmirigyfunkciót az atezolizumab‑kezelés előtt és közben rendszeresen monitorozni kell. A kiinduláskor kóros pajzsmirigyfunkciós eredményekkel rendelkező betegek megfelelő kezelését mérlegelni kell.

A kóros pajzsmirigyfunkciós eredményekkel rendelkező, de tünetmentes betegek kaphatnak atezolizumabot. Tünetekkel járó hypothyreosis esetén az atezolizumab alkalmazását fel kell függeszteni, és szükség szerint pajzsmirigyhormon-pótló kezelést kell kezdeni. Az izolált hypothyreosis hormonpótló kezeléssel, kortikoszteroidok alkalmazása nélkül kezelhető. Tünetekkel járó hyperthyreosis esetén az atezolizumab alkalmazását fel kell függeszteni, és szükség szerint antitiroid készítmény alkalmazását kell megkezdeni. Az atezolizumab‑kezelés folytatható, ha a tünetek kontrolláltak és a pajzsmirigy működése javul.

Tünetekkel járó mellékvesekéreg‑elégtelenség esetén az atezolizumab alkalmazását fel kell függeszteni, és intravénás kortikoszteroid (napi 1–2 mg/ttkg metilprednizolon vagy azzal egyenértékű készítmény) adását kell megkezdeni. A tünetek javulása esetén a kezelést napi 1–2 mg/ttkg prednizonnal vagy azzal egyenértékű készítménnyel kell folytatni. Ha a tünetek 1‑es vagy alacsonyabb fokozatúra javulnak, a kortikoszteroidok dózisát 1 hónap vagy annál hosszabb idő alatt fokozatosan kell leépíteni. A kezelés folytatható, ha az események 12 héten belül 1‑es vagy annál alacsonyabb fokozatúra javulnak, és a kortikoszteroidok mennyiségét napi ≤10 mg prednizon vagy azzal egyenértékű dózisra csökkentették, és a beteg állapota a (szükség szerinti) hormonpótló terápia mellett stabil.

2‑es vagy 3‑as fokozatú hypophysitis esetén az atezolizumab alkalmazását fel kell függeszteni, és intravénás kortikoszteroidok adását (1–2 mg/ttkg/nap metilprednizolon vagy azzal egyenértékű), illetve amennyiben szükséges hormonpótlást kell kezdeni. A tünetek javulásakor 1–2 mg/ttkg/nap prednizon vagy azzal egyenértékű kezelést kell alkalmazni. Ha a tünetek 1‑es vagy annál alacsonyabb fokozatúra javulnak a kortikoszteroidok alkalmazását 1 hónap vagy annál hosszabb idő alatt fokozatosan kell leépíteni. A kezelés folytatható, ha az esemény 12 héten belül 1‑es vagy annál alacsonyabb fokozatúra javul és a kortikoszteroidok dózisát napi ≤10 mg prednizonra vagy azzal egyenértékű dózisra csökkentették, és a beteg állapota a (szükség esetén alkalmazott) hormonpótló terápia mellett stabil. 4‑es fokozatú hypophysitis esetén az atezolizumab-kezelést végleg le kell állítani.

1‑es típusú diabetes mellitus esetén inzulin-kezelést kell kezdeni. 3‑as fokozatú vagy annál súlyosabb hyperglikaemia esetén (éhgyomri vércukoszint magasabb mint 250 mg/dl vagy 13,9 mmol/l) az atezolizumab-kezelést fel kell függeszteni. Az atezolizumab‑kezelés folytatható, ha az inzulinpótló terápiával az anyagcserét sikerül kontrollálni.

*Immunmediált meningoencephalitis*

Meningoencephalitist figyeltek meg az atezolizumabbal végzett klinikai vizsgálatokban (lásd 4.8 pont). A betegeknél a meningitis vagy az encephalitis okozta klinikai jeleket és tüneteket monitorozni kell.

Az atezolizumab‑kezelést végleg le kell állítani bármilyen fokozatú meningitis vagy encephalitis esetén. Intravénás kortikoszteroidokkal (naponta 1–2 mg/ttkg metilprednizolon vagy azzal egyenértékű készítmény) történő kezelést kell indítani. A tünetek javulása esetén naponta 1‑2 mg/ttkg prednizonnal vagy azzal egyenértékű készítménnyel kell a kezelést folytatni.

*Immunmediált neuropathiák*

Myasthenia-szindrómát/myasthenia gravist vagy Guillain–Barré-szindrómát figyeltek meg az atezolizumab‑kezelésben részesülő betegeknél, amelyek életveszélyesek is lehetnek, valamint facialis paresist is észleltek. A betegeknél monitorozni kell a motoros és szenzoros neuropathia tüneteit.

Myelitist figyeltek meg az atezolizumab klinikai vizsgálataiban (lásd 4.8 pont). A betegeknél szorosan monitorozni kell a myelitisre utaló jeleket és tüneteket.

Az atezolizumab‑kezelést végleg le kell állítani bármilyen fokozatú myasthenia-szindróma/myasthenia gravis vagy Guillain–Barré-szindróma kialakulása esetén. Szisztémás kortikoszteroid‑kezelés megkezdése mérlegelendő naponta 1–2 mg/ttkg prednizonnal vagy azzal egyenértékű készítménnyel.

Az atezolizumab-kezelést fel kell függeszteni 1‑es vagy 2‑es fokozatú facialis paresis esetén, és meg kell fontolni szisztémás kortikoszteroidok (naponta 1–2 mg/ttkg prednizon vagy azzal egyenértékű készítmény) alkalmazását. A kezelést csak akkor lehet folytatni, ha az esemény teljesen megszűnik. Az atezolizumab-kezelést végleg le kell állítani 3‑as vagy 4‑es fokozatú facialis paresis esetén, illetve bármilyen egyéb neuropathia esetén, amely nem szűnik meg teljesen az atezolizumab alkalmazásának felfüggesztése során.

Az atezolizumab-kezelést végleg le kell állítani 2‑es, 3‑as vagy 4‑es fokozatú myelitis esetén.

*Immunmediált pancreatitis*

Pancreatitist, beleértve a szérum amiláz- és lipázszintjeinek emelkedését figyelték meg az atezolizumabbal végzett klinikai vizsgálatokban (lásd 4.8 pont). A betegeknél szorosan monitorozni kell az akut pancreatitisre utaló jeleket és tüneteket.

Az atezolizumab‑kezelést fel kell függeszteni a szérum amiláz- vagy lipázszintjeinek 3‑as vagy annál magasabb fokozatú (a normálérték felső határának 2,0‑szeresénél magasabb) emelkedése esetén, illetve 2‑es vagy 3‑as fokozatú pancreatitis jelentkezésekor, és el kell kezdeni az intravénás kortikoszteroidokkal (naponta 1–2 mg/ttkg metilprednizolonnal vagy azzal egyenértékű készítménnyel) történő kezelést. A tünetek javulása esetén a kezelés napi 1–2 mg/ttkg prednizonnal vagy azzal egyenértékű készítménnyel folytatható. Az atezolizumab‑kezelés folytatható, ha a szérum amiláz- és lipázszintjeinek 1‑es vagy annál alacsonyabb fokozatúra javulnak 12 héten belül vagy a pancreatitis tünetei megszűnnek és a kortikoszteroidok mennyiségét napi ≤10 mg prednizonra vagy azzal egyenértékű dózisra csökkentették. Az atezolizumab‑kezelést végleg le kell állítani 4‑es fokozatú pancreatitis vagy bármilyen fokozatú kiújuló pancreatitis esetén.

*Immunmediált myocarditis*

Az atezolizumab alkalmazása során myocarditis előfordulását, köztük halálos kimenetelű eseteket figyeltek meg (lásd 4.8 pont). A betegeknél monitorozni kell a myocarditis okozta jeleket és tüneteket. A myocarditis a myositis klinikai megnyilvánulása is lehet, és ennek megfelelően kell kezelni.

A szív- vagy kardiopulmonális tüneteket mutató betegeket a lehetséges myocarditis szempontjából kell értékelni, a megfelelő intézkedések korai szakaszban történő megkezdésének biztosítása érdekében. Ha myocarditis gyanúja merül fel, az atezolizumabbal történő kezelést fel kell függeszteni, azonnal el kell kezdeni a szisztémás kortikoszteroidok alkalmazását 1–2 mg/ttkg/nap prednizon dózissal vagy azzal egyenértékű készítménnyel, és azonnali kardiológiai konzultációt kell kezdeményezni az aktuális klinikai irányelveknek megfelelő diagnosztikai kivizsgálással. Amint a myocarditis diagnózisa megállapításra kerül, 2‑es vagy annál magasabb fokozatú myocarditis esetén az atezolizumabbal történő kezelést véglegesen abba kell hagyni (lásd 4.2 pont).

*Immunmediált nephritis*

Az atezolizumabbal végzett klinikai vizsgálatok során nephritist figyeltek meg (lásd 4.8 pont). A betegeknél monitorozni kell a vesefunkció változásait.

Az atezolizumab-kezelést 2‑es fokozatú nephritis esetén fel kell függeszteni, és el kell kezdeni a szisztémás kortikoszteroidokkal (napi 1–2 mg/ttkg prednizon vagy azzal egyenértékű készítmény) történő kezelést. Az atezolizumab-kezelés folytatható, ha a tünetek 12 héten belül 1‑es vagy annál alacsonyabb fokozatúra javulnak, és az alkalmazott kortikoszteroidok mennyiségét napi ≤10 mg prednizonra vagy azzal egyenértékű dózisra csökkentették. Az atezolizumab-kezelést 3‑as vagy 4‑es fokozatú nephritis esetén végleg le kell állítani.

*Immunmediált myositis*

Az atezolizumab alkalmazása során myositis előfordulását, köztük halálos kimenetelű eseteket figyeltek meg (lásd 4.8 pont). A betegeket monitorozni kell a myositis okozta jelek és tünetek tekintetében. Azokat a betegeket, akiknél felmerül a myositis lehetősége, monitorozni kell a myocarditisra utaló jelek tekintetében.

Ha a betegnél a myositis jelei és tünetei jelentkeznek, szoros monitorozást kell végezni, és a beteget haladéktalanul szakorvoshoz kell irányítani kivizsgálás és kezelés céljából. Az atezolizumab-kezelést 2‑es vagy 3‑as fokozatú myositis esetén fel kell függeszteni, és el kell kezdeni a kortikoszteroidokkal (napi 1–2 mg/ttkg prednizon vagy azzal egyenértékű készítmény) történő kezelést. Ha a tünetek 1‑es vagy annál alacsonyabb fokozatúra javulnak, a kortikoszteroidok dózisát – ahogyan az klinikailag indokolt – fokozatosan le kell építeni. Az atezolizumab-kezelés folytatható, ha a tünetek 12 héten belül 1‑es vagy annál alacsonyabb fokozatúra javulnak, és az alkalmazott kortikoszteroidok mennyiségét napi ≤ 10 mg orális prednizonra vagy azzal egyenértékű dózisra csökkentették. Az atezolizumab-kezelést végleg le kell állítani 4‑es fokozatú vagy 3‑as fokozatú, kiújuló myositis esetén vagy ha a kortikoszteroidok dózisa nem csökkenthető napi ≤10 mg prednizonnal egyenértékű dózisra a tünetek megjelenésétől számított 12 héten belül.

*Immunmediált, a bőrt érintő súlyos mellékhatások*

Atezolizumabot kapó betegeknél immunmediált, a bőrt érintő súlyos mellékhatásokat (severe cutaneous adverse reactions, SCARs) jelentettek, beleértve a Stevens–Johnson-szindróma (SJS) és a toxicus epidermalis necrolysis (TEN) eseteit. A betegeknél monitorozni kell a gyanított súlyos bőrreakciókat és ki kell zárni az egyéb okokat. SCAR-ok gyanúja esetén a beteget további diagnózis és kezelés céljából szakorvoshoz kell irányítani.

A mellékhatás súlyosságának megfelelően, 3‑as fokozatú bőrreakciók esetén fel kell függeszteni az atezolizumab-kezelést és napi 1–2 mg/ttkg prednizonnal végzett vagy ezzel egyenértékű szisztémás kortikoszteroid-kezelést kell indítani. Az atezolizumab‑kezelés folytatható, ha az esemény 1‑es vagy alacsonyabb fokozatúra javul 12 héten belül, és a kortikoszteroidok mennyiségét napi ≤10 mg prednizonra vagy azzal egyenértékű dózisra csökkentették. Az atezolizumab-kezelést véglegesen le kell állítani 4‑es fokozatú bőrreakciók esetén, és kortikoszteroidokat kell adni.

SJS vagy TEN gyanúja esetén fel kell függeszteni a beteg atezolizumab-kezelését. Amennyiben beigazolódik az SJS vagy a TEN, véglegesen le kell állítani az atezolizumab alkalmazását.

Elővigyázatosság szükséges az atezolizumab alkalmazásának mérlegelésekor olyan betegnél, akinél más, immunstimuláló rákellenes készítményekkel történő korábbi kezelés során már előfordult súlyos vagy életet veszélyeztető, a bőrt érintő mellékhatás.

*Immunmediált pericardialis rendellenességek*

Az atezolizumab alkalmazása során pericardialis rendellenességeket figyeltek meg, beleértve a pericarditist, a pericardialis folyadékgyülemet és a szívtamponádot, amelyek közül néhány halálos kimenetelű volt (lásd 4.8. pont). A betegeket monitorozni kell a pericardialis rendellenességek klinikai jelei és tünetei vonatkozásában.

Az 1‑es fokozatú pericarditis gyanúja esetén az atezolizumabbal történő kezelést fel kell függeszteni, és azonnali kardiológiai konzultációt kell kezdeményezni az aktuális klinikai irányelveknek megfelelő teljes kivizsgálás elvégzésével. 2‑es vagy magasabb fokozatú pericardialis rendellenességek gyanúja esetén az atezolizumabbal történő kezelést fel kell függeszteni, azonnali szisztémás kortikoszteroid‑kezelést kell kezdeni 1–2 mg/ttkg/nap prednizonnal vagy ezzel egyenértékű készítménnyel, valamint azonnali kardiológiai konzultációt kell kezdeményezni az aktuális klinikai irányelveknek megfelelő teljes kivizsgálás elvégzésével. Amint a pericardialis rendellenesség diagnózisa megállapításra kerül, az atezolizumabbal történő kezelést 2‑es vagy magasabb fokozatú pericardialis rendellenességek esetén végleg le kell állítani (lásd 4.2 pont).

*Haemophagocytás lymphohistiocytosis*

Atezolizumabot kapó betegeknél haemophagocytás lymphohistiocytosis (HLH) előfordulását, köztük halálos kimenetelű eseteket jelentettek (lásd 4.8 pont). Figyelembe kell venni a HLH-t, amennyiben a citokinfelszabadulási szindróma atípusos vagy hosszan tartó formában jelentkezik. A betegeket monitorozni kell a HLH klinikai jelei és tünetei vonatkozásában. HLH gyanúja esetén végleg le kell állítani az atezolizumab alkalmazását, és a beteget további diagnózis és kezelés céljából szakorvoshoz kell irányítani.

*Egyéb immunmediált mellékhatások*

Az atezolizumab hatásmechanizmusa miatt immunmediált egyéb potenciális mellékhatások – köztük nem fertőző cystitis – jelentkezhetnek.

Minden feltételezett immunmediált mellékhatást értékelni kell az egyéb okok kizárása érdekében. A betegeknél figyelemmel kell kísérni az immunmediált mellékhatások jeleit és tüneteit, és a reakció súlyossága alapján a kezelés módosításával és kortikoszteroid alkalmazásával kell kezelni, ahogy az klinikailag indokolt (lásd 4.2 és 4.8 pont).

Infúzió beadásával összefüggő reakciók

Infúziós reakciókat (beleértve az anafilaxiát is) figyeltek meg az atezolizumab alkalmazása során (lásd 4.8. pont). Az infúzió adagolási sebességét csökkenteni kell, vagy a kezelést meg kell szakítani azoknál a betegeknél, akiknél 1‑es vagy 2‑es fokozatú infúziós reakciók lépnek fel. Az atezolizumab‑kezelést végleg le kell állítani azoknál a betegeknél, akiknél 3‑as vagy 4‑es fokozatú infúziós reakciók lépnek fel. Azoknál a betegeknél, akiknél 1‑es vagy 2‑es fokozatú infúziós reakciók jelentkeznek, az atezolizumab‑kezelés szoros monitorozás mellett folytatható, és megfontolandó a lázcsillapítókkal és antihisztaminokkal végzett premedikáció.

Betegségspecifikus óvintézkedések

*Az atezolizumab alkalmazása bevacizumabbal, paklitaxellel és karboplatinnal kombinálva metasztatikus, nem laphámsejtes NSCLC‑ben*

A kezelőorvosnak a négy gyógyszeres kezelési séma megkezdése előtt alaposan mérlegelnie kell az atezolizumab, bevacizumab, paklitaxel és karboplatin kombinált kockázatait (lásd 4.8 pont).

*Az atezolizumab alkalmazása nab-paklitaxellel kombinálva metasztatikus TNBC‑ben*

Az atezolizumab- és nab-paklitaxel-kezelés során kialakuló neutropenia és perifériás neuropathia reverzibilis lehet a nab-paklitaxel leállításával. A kezelőorvosnak figyelembe kell vennie a nab-paklitaxel alkalmazási előírásában (SmPC) a gyógyszerre vonatkozó különleges figyelmeztetéseket és ellenjavallatokat.

*Az atezolizumab alkalmazása UC‑ben szenvedő, korábban kezelésben nem részesült betegeknél, akik ciszplatin-kezelésre nem alkalmasak*

Az IMvigor210 vizsgálat 1. kohorszába sorolt populáció kiindulási és prognosztikus betegségjellemzői összességében hasonlók voltak azoknak a klinikai betegeknek a betegségjellemzőihez, akik ciszplatin‑kezelésre alkalmatlanok, de karboplatin-bázisú kombinációs kemoterápiás kezelésre alkalmasak voltak. Nem áll rendelkezésre elegendő adat a betegek azon alcsoportjára vonatkozóan, akik alkalmatlanok voltak bármilyen kemoterápiára. Ezért ezeknél a betegeknél az atezolizumabot körültekintéssel kell alkalmazni, egyénileg, az előnyök és kockázatok potenciális egyensúlyának gondos mérlegelése után.

*Az atezolizumab alkalmazása bevacizumabbal, paklitaxellel és karboplatinnal kombinációban*

Azok az NSCLC-ben szenvedő betegek, akiknél képalkotó vizsgálattal a mellkas nagy ereinek egyértelmű daganatos infiltrációja vagy a tüdőléziók egyértelmű cavitatiója volt megfigyelhető, nem vehettek részt az IMpower 150 kulcsfontosságú klinikai vizsgálatban, miután számos végzetes kimenetelű tüdővérzéses esetet figyeltek meg, amely a bevacizumab-kezelés ismert kockázati tényezője.

Adatok hiányában óvatosan kell alkalmazni az atezolizumabot ezeknél a betegpopulációknál, a betegekre gyakorolt előnyök és kockázatok egyensúlyának gondos mérlegelése után.

*Az atezolizumab alkalmazása bevacizumabbal, paklitaxellel és karboplatinnal kombinációban EGFR+, NSCLC-ben szenvedő olyan betegeknél, akiknek a betegsége erlotinib+bevacizumab kezelés mellett progrediált*

Az IMpower150 vizsgálatban nem állnak rendelkezésre adatok az atezolizumab hatásosságáról bevacizumabbal, paklitaxellel és karboplatinnal kombinációban alkalmazva, EGFR+, NSCLC-ben szenvedő olyan betegeknél, akiknek a betegsége korábban erlotinib+bevacizumab kezelés mellett progrediált.

*Az atezolizumab alkalmazása bevacizumabbal kombinációban HCC‑ben*

Csak nagyon korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre olyan HCC‑ben szenvedő betegekről, akiknek Child–Pugh B stádiumú májbetegségük volt, és atezolizumab plusz bevacizumab kombinált kezelésben részesültek. Ezzel a kombinációval kezelt, Child–Pugh C stádiumú májbetegségben szenvedő HCC-betegekkel kapcsolatban jelenleg nem áll rendelkezésre adat.

A bevacizumabbal kezelt betegeknél a vérzés kockázata nagyobb, és súlyos gastrointestinalis vérzéses eseteket jelentettek – beleértve a végzetes kimenetelű eseményeket is – HCC‑ben szenvedő, atezolizumab és bevacizumab kombinációjával kezelt betegeknél. HCC‑ben szenvedő betegeknél az oesophagus varixok szűrését el kell végezni és azt követően a klinikai gyakorlat szerint kell kezelni azokat az atezolizumab plusz bevacizumab kombinált kezelés megkezdése előtt. A bevacizumab‑kezelést véglegesen le kell állítani azoknál a betegeknél, akik 3-as vagy 4-es fokozatú vérzést tapasztalnak a kombinációs kezelés során. Kérjük olvassa el a bevacizumab alkalmazási előírását.

Diabetes mellitus fordulhat elő atezolizumab plusz bevacizumab kombinált kezelés során. A kezelőorvosnak ellenőriznie kell a vércukorszintet az atezolizumab plusz bevacizumab kombinált kezelés előtt, illetve időszakosan a terápia során, ahogy az klinikailag javasolt.

*Az atezolizumab monoterápiás alkalmazása metasztatikus NSCLC első vonalbeli kezelésében*

Az orvosnak gondolnia kell az atezolizumab hatásának késleltetett kialakulására, mielőtt megkezdené az első vonalbeli monoterápiás kezelést az NSCLC-s betegeknél. A randomizálást követő 2,5 hónapban több halálesetet észleltek, azonban ezután hosszú távú túlélési előnyt figyeltek meg atezolizumabbal történő kezelés esetén a kemoterápiával összehasonlítva. Nem sikerült a korai halálesetekkel összefüggő specifikus tényező(ke)t azonosítani (lásd 5.1 pont).

A klinikai vizsgálatokból kizárt betegek

A klinikai vizsgálatokból kizárták azokat a betegeket, akiknek az anamnesisében autoimmun betegség vagy pneumonitis szerepelt, illetve akiknél aktív agyi áttét, legalább 2 pontos ECOG-teljesítménystátusz (kivéve azokat az előrehaladott NSCLC‑s betegeket, akik nem alkalmasak platinaalapú kemoterápiára), HIV‑, hepatitis B‑ vagy hepatitis C‑fertőzés (HCC‑ben nem szenvedő betegek esetén), súlyos cardiovascularis betegség állt fenn, valamint az inadekvát hematológiai és célszervi funkcióval rendelkező betegeket. Azokat a betegeket, akik a vizsgálatba való beválasztás előtti 28 napban élő attenuált vakcinát kaptak vagy a vizsgálatba való belépés előtti 4 héten belül szisztémás immunstimuláló kezelésben, illetve a vizsgálatba való belépés előtti 2 héten belül szisztémás immunszuppresszív kezelésben részesültek, orálisan vagy intravénásan antibiotikumot kaptak a vizsgálati kezelés megkezdése előtt 2 héten belül, kizárták a vizsgálatokból.

Ismert hatású segédanyag

Ez a gyógyszer poliszorbát 20-at tartalmaz. A Tecentriq 840 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz 5,6 mg poliszorbát 20-at tartalmaz injekciós üvegenként, ami megfelel 0,4 mg/ml‑nek. A Tecentriq 1200 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz 8 mg poliszorbát 20-at tartalmaz injekciós üvegenként, ami megfelel 0,4 mg/ml‑nek. A poliszorbát 20 allergiás reakciókat okozhat.

Betegkártya

A gyógyszert felíró szakorvosnak meg kell beszélnie a Tecentriq‑kezelés kockázatait a beteggel. A beteget betegkártyával kell ellátni, és fel kell hívni a figyelmét arra, hogy a kártyát mindig vigye magával.

**4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók**

Az atezolizumabbal nem végeztek formális farmakokinetikai interakciós vizsgálatokat. Mivel az atezolizumab a keringésből katabolizmussal ürül, metabolikus gyógyszerkölcsönhatások nem várhatóak.

Az atezolizumab‑kezelés megkezdése előtt a szisztémás kortikoszteroidok vagy immunszuppresszánsok alkalmazását kerülni kell mivel ezek a gyógyszerek befolyásolhatják az atezolizumab farmakodinámiás aktivitását és hatásosságát. Azonban szisztémás kortikoszteroidok vagy más immunszuppresszív szerek alkalmazhatók az immunmediált mellékhatások kezelésére az atezolizumab‑kezelés megkezdése után (lásd 4.4 pont).

**4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

Fogamzóképes korban lévő nők

Fogamzóképes korban lévő nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk az atezolizumab‑kezelés alatt és még 5 hónapig azt követően.

Terhesség

Az atezolizumab terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem állnak rendelkezésre adatok. Az atezolizumabbal nem végeztek fejlődési és reprodukcióra vonatkozó vizsgálatokat. Állatkísérletek szerint a PD‑L1/PD‑1 jelátviteli rendszer gátlása egér-vemhességimodellekben a fejlődő magzat immunmediált kilökődéséhez vezethet, amely a magzat halálát okozza (lásd 5.3 pont). Ezek az eredmények azt a potenciális kockázatot mutatják az atezolizumab hatásmechanizmusának alapján, hogy az atezolizumab alkalmazása a terhesség alatt magzati károsodást okozhat, beleértve a vetélés és a halvaszületés emelkedett arányát is.

A humán immunglobulin G1 (IgG1)‑ről ismert, hogy átjut a placenta barrieren; és mivel az atezolizumab IgG1-típusú molekula, ezért megvan annak a lehetősége, hogy átkerül az anyából a fejlődő magzatba.

Az atezolizumab alkalmazása nem javallt terhesség alatt kivéve, ha a nő klinikai állapota szükségessé teszi az atezolizumabbal történő kezelést.

Szoptatás

Nem ismert, hogy az atezolizumab kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Az atezolizumab egy monoklonális antitest, amely várhatóan kiválasztódik az előtejbe, és alacsony szinten jelen lehet a későbbiekben is. Az újszülöttre/csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. El kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel vagy megszakítják a Tecentriq‑kezelést, figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermek, valamint a terápia előnyét az anya szempontjából.

Termékenység

Az atezolizumab termékenységre gyakorolt lehetséges hatásairól nem állnak rendelkezésre klinikai adatok. Az atezolizumabbal nem végeztek reprodukcióra és fejlődésre kifejtett toxicitási vizsgálatokat. Habár a 26 hetes ismételt dózistoxicitási vizsgálatok alapján az atezolizumab hatással volt a menstruációs ciklusra az ajánlott dózist kapó betegek AUC-értékének 6‑szorosára becsült AUC‑értékkel rendelkező betegeknél, és ez a hatás reverzibilis volt (lásd 5.3 pont). Nem volt hatása a hím reprodukciós szervekre.

**4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A Tecentriq kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Azoknak a betegeknek, akik fáradtságot tapasztalnak, javasolni kell, hogy ne vezessenek és ne dolgozzanak gépekkel a tünetek megszűnéséig (lásd 4.8 pont).

**4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

A biztonságossági profil összefoglalása

A monoterápiában alkalmazott atezolizumab biztonságossága 5039, különféle típusú daganatokban szenvedő beteg összesített adatain alapul. A leggyakoribb gyógyszermellékhatások (>10%) a fáradtság (29,3%), az étvágy csökkenése (20,1%), a bőrkiütés (19,7%), a hányinger (18,8%), a köhögés (18,2%), a hasmenés (18,1%), a láz (17,9%), a dyspnoe (16,6%), az arthralgia (16,2%), a bőrviszketés (13,3%), az asthenia (13%), a hátfájás (12,2%), a hányás (11,7%), a húgyúti fertőzés (11%) és a fejfájás (10,2%) voltak.

A más gyógyszerekkel kombinációban alkalmazott atezolizumab biztonságosságát 4535, különféle típusú daganatokban szenvedő betegnél értékelték. A leggyakoribb mellékhatások (≥20%) az anaemia (36,8%), a neutropenia (36,6%), a hányinger (35,5%), a fáradtság (33,1%), az alopecia (28,1%), a bőrkiütés (27,8%), a hasmenés (27,6%), a thrombocytopenia (27,1%), a székrekedés (25,8%), az étvágycsökkenés (24,7%) és a perifériás neuropathia (24,4%) voltak.

*Az atezolizumab alkalmazása NSCLC-ben adjuváns kezelésként*

A nem kissejtes tüdőcarcinomában (NSCLC) szenvedő betegeknek adjuváns kezelésként adott atezolizumab (IMpower010) biztonságossági profilja általánosságban megegyezett a monoterápiában alkalmazott atezolizumab összesített adatokon alapuló biztonságossági profiljával. Mindazonáltal az IMpower010 vizsgálatban az atezolizumab immunmediált mellékhatásainak előfordulása 51,7% volt, szemben az előrehaladott betegségben szenvedő, összesített monoterápiás populáció 38,4%-ával. Az adjuváns kezelésben nem azonosítottak új, immunmediált mellékhatást.

*Az atezolizumab alkalmazása bevacizumabbal, paklitaxellel és karboplatinnal kombinációban*

Az első vonalbeli NSCLC-vizsgálatban (IMpower150) összességében nagyobb gyakorisággal figyeltek meg mellékhatásokat az atezolizumabból, bevacizumabból, paklitaxelből és karboplatinból álló négygyógyszeres kezelési séma alkalmazása esetén az atezolizumab, paklitaxel és karboplatin kombinációjához képest, beleértve 3-as és 4-es fokozatú eseményeket (63,6% szemben az 57,5%‑kal), 5-ös fokozatú eseményeket (6,1% szemben a 2,5%-kal), az atezolizumab kiemelt figyelemmel kísért mellékhatásait (52,4% szemben a 48%-kal), valamint bármelyik vizsgálati kezelés leállításához vezető mellékhatásokat (33,8% szemben a 13,3%-kal). A hányingert, hasmenést, stomatitist, fáradtságot, lázat, nyálkahártya-gyulladást, csökkent étvágyat, testtömegcsökkenést, hypertensiót és proteinuriát gyakrabban jelentették (≥5% különbség) azoknál a betegeknél, akik az atezolizumabot bevacizumabbal, paklitaxellel és karboplatinnal kombinálva kapták. Egyéb, az atezolizumab, bevacizumab, paklitaxel és karboplatin karon nagyobb gyakorisággal megfigyelt klinikailag jelentős mellékhatás volt az epistaxis, haemoptysis, agyi érkatasztrófa, beleértve a halálos kimenetelű eseteket is.

A súlyos mellékhatásokról további információk a 4.4 pontban találhatók.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A mellékhatások a MedDRA-rendszer alapján szervrendszerenként és gyakorisági kategóriák szerint csoportosítva találhatóak a 3. táblázatban, monoterápiában vagy kombinációs kezelésként alkalmazott atezolizumab esetén. Azok a mellékhatások, melyekről ismert, hogy előfordulnak az önmagában adott atezolizumab- vagy kemoterápiás kezelések kapcsán, előfordulhatnak az ezekkel a gyógyszerekkel végzett kombinált kezelés mellett is, még akkor is, ha ezeket a mellékhatásokat nem jelentették a klinikai vizsgálatokban. A következő gyakorisági kategóriák kerültek alkalmazásra: nagyon gyakori (≥1/10), gyakori (≥ 1/100 – < 1/10), nem gyakori (≥1/1000 – <1/100), ritka (≥1/10 000 – <1/1000), nagyon ritka (<1/10 000), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

**3. táblázat: Az atezolizumab-kezelésben részesülő betegeknél előforduló mellékhatások összefoglalása**

| **Atezolizumab-monoterápia** | | | **Atezolizumab, kombinációs kezelés részeként** | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Fertőző betegségek és parazitafertőzések** | | | | |
| nagyon gyakori | húgyúti fertőzésa | légúti fertőzésb | |
| gyakori |  | sepsisaj | |
| **Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek** | | | | |
| nagyon gyakori |  | anaemia, thrombocytopeniad, neutropeniae, leukopeniaf | |
| gyakori | thrombocytopeniad | lymphopeniag | |
| ritka | haemophagocytás lymphohistiocytosis | haemophagocytás lymphohistiocytosis | |
| **Immunrendszeri betegségek és tünetek** | | | | |
| gyakori | infúziós reakciókh | infúziós reakciókh | |
| **Endokrin betegségek és tünetek** | | | | |
| nagyon gyakori |  | hypothyreosisi | |
| gyakori | hypothyreosisi  hyperthyreosisj | hyperthyreosisj | |
| nem gyakori | diabetes mellitusk, mellékvesekéreg-elégtelenségl, hypophysitism | hypophysitism | |
| **Anyagcsere és táplálkozási betegségek és tünetek** | | | | |
| nagyon gyakori | csökkent étvágy | csökkent étvágy, | |
| gyakori | hypokalaemiaae, hyponatraemiaaf, hyperglikaemia | hypokalaemiaae, hyponatraemiaaf hypomagnesaemian | |
| **Idegrendszeri betegségek és tünetek** | | | | |
| nagyon gyakori | fejfájás | perifériás neuropathiao, fejfájás | |
| gyakori | perifériás neuropathiao | ájulás, szédülés, | |
| nem gyakori | Guillain–Barré-szindrómap, meningoencephalitisq |  | |
| ritka | myasthenia-szindrómar, facialis paresis, myelitis | facialis paresis | |
| **Szembetegségek és szemészeti tünetek** | | | | |
| ritka | uveitis | |  | |
| **Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek** | | | | |
| gyakori | pericardialis rendellenességekao |  | |
| nem gyakori |  | pericardialis rendellenességekao | |
| ritka | myocarditiss |  | |
| **Érbetegségek és tünetek** | | | | |
| nagyon gyakori |  | hypertoniaai | |
| gyakori | hypotensio |  | |
| **Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek** | | | | |
| nagyon gyakori | dyspnoe, köhögés | dyspnoe, köhögés, nasopharyngitisam | |
| gyakori | pneumonitist, hypoxiaag, nasopharyngitisam | dysphonia | |
| **Emésztőrendszeri betegségek és tünetek** | | | | |
| nagyon gyakori | hányinger, hányás, hasmenésu | hányinger, hányás, hasmenésu, székrekedés | |
| gyakori | colitisv , hasi fájdalom, dysphagia, oropharyngealis fájdalomw, szájszárazság | stomatitis, dysgeusia, colitisv | |
| nem gyakori | pancreatitisx |  | |
| ritka | coeliakia | coeliakia | |
| **Máj- és epebetegségek, illetve tünetek** | | | | |
| gyakori | emelkedett GOT- (ASAT)‑szint, emelkedett GPT- (ALAT)‑szint, hepatitisy | emelkedett GOT- (ASAT)‑szint, emelkedett GPT- (ALAT)‑szint | |
| **A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei** | | | | |
| nagyon gyakori | bőrkiütész, bőrviszketés | bőrkiütész, bőrviszketés, alopeciaah | |
| gyakori | száraz bőrap |  | |
| nem gyakori | a bőrt érintő súlyos mellékhatásokak , psoriasisan, lichen-betegségaq | a bőrt érintő súlyos mellékhatásokak, psoriasisan | |
| ritka | pemphigoid | pemphigoid, lichen-betegségaq | |
| **A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei** | | | | |
| nagyon gyakori | arthralgia, hátfájás | arthralgia, mozgásszervi fájdalomaa, hátfájás | |
| gyakori | mozgásszervi fájdalomaa |  | |
| nem gyakori | myositisab |  | |
| **Vese- és húgyúti betegségek és tünetek** | | | | |
| gyakori | kreatininszint-emelkedés a vérbenc | proteinuriaac, kreatininszint-emelkedés a vérbenc | |
| nem gyakori | nephritisad |  | |
| nem ismert | nem fertőző cystitisal |  | |
| **Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók** | | | | |
| nagyon gyakori | láz, fáradtság, asthenia | láz, fáradtság, asthenia, perifériás oedema | |
| gyakori | influenzaszerű betegség, hidegrázás |  | |
| **Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei** | | | |
| gyakori |  | alkalikusfoszfatázszint-emelkedés a vérben | |
| nem gyakori | emelkedett szérum-kreatin-foszfokináz-szint |  | |

a Beleértve az alábbi, jelentett eseteket is: húgyúti fertőzés, cystitis, pyelonephritis, Escherichia okozta húgyúti fertőzés, bakteriális húgyúti fertőzés, vesefertőzés, akut pyelonephritis, krónikus pyelonephritis, pyelitis, vesetályog, Streptococcus okozta húgyúti fertőzés, urethritis, gombás húgyúti fertőzés, Pseudomonas okozta húgyúti fertőzés.

b Beleértve az alábbi, jelentett eseteket is: pneumonia, bronchitis, alsó légúti fertőzés, fertőző pleuralis effúzió, tracheobronchitis, atípusos pneumonia, tüdőtályog, krónikus obstruktív légúti betegség fertőzéses exacerbatiója, paracancerosus pneumonia, pyopneumothorax, pleuralis fertőzés, beavatkozás utáni pneumonia.

c Beleértve az alábbi, jelentett eseteket: kreatininszint-emelkedés a vérben, hypercreatininaemia.

d Beleértve az alábbi, jelentett eseteket is: immunthrombocytopenia, thrombocytopenia, csökkent vérlemezkeszám.

e Beleértve az alábbi, jelentett eseteket is: neutropenia, neutrofilszám-csökkenés, lázas neutropenia, neutropeniás szepszis, granulocytopenia.

f Beleértve az alábbi jelentett eseteket: csökkent fehérvérsejtszám, leukopenia.

g Beleértve az alábbi, jelentett eseteket is: lymphopenia, limfocitaszám-csökkenés.

h Beleértve az alábbi, jelentett eseteket is: infúziós reakciók, citokinfelszabadulási szindróma, túlérzékenység, anafilaxia.

i Beleértve az alábbi, jelentett eseteket is: pajzsmirigyellenesantitest-pozitivitás, autoimmun hypothyreosis, autoimmun thyreoiditis, csökkent thyreoideastimulálóhormon-szint a vérben, emelkedett thyreoideastimulálóhormon-szint a vérben, euthyroid betegség szindróma, golyva, hypothyreosis, immunmediált hypothyreosis, immunmediált thyreoiditis, myxoedema, primer hypothyreosis, pajzsmirigy-rendellenesség, csökkent pajzsmirigyhormonszintek, kóros pajzsmirigyfunkciós vizsgálati eredmények, thyreoiditis, akut thyreoiditis, csökkent tiroxinszint, szabad tiroxinszint csökkenése, szabad tiroxinszint emelkedése, tiroxinszint-emelkedés, trijódtironinszint csökkenése, trijódtironinszint emelkedése, abnormális szabad trijódtironinszint, szabad trijódtironinszint csökkenése, szabad trijódtironinszint emelkedése, néma thyreoiditis.

j Beleértve az alábbi, jelentett eseteket is: hyperthyreosis, Basedow-kór, endokrin ophtalmopathia és exophthalmus.

k Beleértve az alábbi, jelentett eseteket is:diabetes mellitus, 1‑es típusú diabetes mellitus, diabeteses ketoacidosis és ketoacidosis.

l Beleértve az alábbi, jelentett eseteket is: mellékvesekéreg-elégtelenség, csökkent kortikotropinszint a vérben, glükokortikoidhiány, primer mellékvesekéreg-elégtelenség, másodlagos mellékvesekéreg-elégtelenség.

m Beleértve az alábbi jelentett eseteket is: hypophysitis, hypopituitarismus, másodlagos mellékvesekéreg-elégtelenség, hőmérsékletszabályozási rendellenesség.

n Beleértve az alábbi, jelentett eseteket is: hypomagnesaemia, magnéziumszint-csökkenés a vérben.

o Beleértve az alábbi, jelentett eseteket is: perifériás neuropathia, autoimmun neuropathia, perifériás szenzoros neuropathia, polyneuropathia, herpes zoster, perifériás motoros neuropathia, amyotrophia neuralgica, perifériás szenzomotoros neuropathia, toxikus neuropathia, axonalis neuropathia, lumbosacralis plexopathia, neuropathiás arthropathia, perifériás idegi fertőzés, neuritis, immunmediált neuropátia.

p Beleértve az alábbi, jelentett eseteket is: Guillain–Barré-szindróma, felszálló flaccid (petyhüdt) paralysis, demyelinizációs polyneuropathia.

q Beleértve az alábbi, jelentett eseteket is: encephalitis, autoimmun encephalitis, meningitis, aszeptikus meningitis, photophobia.

r Beleértve a myasthenia gravis eseteiről szóló bejelentést is.

s Beleértve a myocarditis, az autoimmun myocarditis és az immunmediált myocarditis eseteiről szóló bejelentést is.

t Beleértve az alábbi, jelentett eseteket is: pneumonitis, tüdőinfiltráció, bronchiolitis, immunmediált tüdőbetegség, immunmediált pneumonitis, intersticiális tüdőbetegség, alveolitis, tüdőhomály, tüdőfibrosis, pulmonalis toxicitás, radiációs pneumonitis.

u Beleértve az alábbi, jelentett eseteket is: hasmenés, sürgős székletürítési inger, gyakori székletürítés, gastrointestinalis hypermotilitas.

v Beleértve az alábbi, jelentett eseteket is: colitis, autoimmun colitis, ishemiás colitis, mikroszkópos colitis, colitis ulcerosa, diverziós colitis, eozinofil colitis, immunmediált enterocolitis.

w Beleértve az alábbi, jelentett eseteket is: oropharyngealis fájdalom, oropharyngealis diszkomfort és torokirritáció.

x Beleértve az alábbi, jelentett eseteket is: autoimmun pancreatitis, pancreatitis, akut pancreatitis, emelkedett lipázszint és emelkedett amilázszint.

y Beleértve az alábbi jelentett eseteket: ascites, autoimmun hepatitis, hepatikus cytolysis, hepatitis, akut hepatitis, toxikus hepatitis, hepatotoxicitás, immunmediált hepatitis, májbetegség, gyógyszer által kiváltott májkárosodás, májelégtelenség, steatosis hepatis, májlézió, májkárosodás, oesophagus varix vérzése, oesophagus varix, spontán bacterialis peritonitis.

z Beleértve az alábbi jelentett eseteket: acne, hólyag, dermatitis, dermatitis acneiformis, allergiás dermatitis, gyógyszer okozta bőrkiütés, ekcéma, fertőzött ekcéma, erythema, szemhéj‑erythema, szemhéjkiütés, fix gyógyszerkiütés, folliculitis, furunculus, kéz‑dermatitis, immunmediált dermatitis, ajakhólyag, orális vérhólyag, kéz-láb szindróma, pemphigoid, bőrkiütés, erythemás bőrkiütés, macularis bőrkiütés, maculopapulosus bőrkiütés, morbilliform bőrkiütés, papularis bőrkiütés, papulosquamosus bőrkiütés, viszkető bőrkiütés, pustulosus bőrkiütés, vesicularis bőrkiütés, scrotalis dermatitis, seborrhoeás dermatitis, bőrhámlás, cutan toxicitás, bőrfekély, kiütés az érkanül helyén.

aa Beleértve az alábbi jelentett eseteket: mozgásszervi fájdalom, myalgia, csontfájdalom.

ab Beleértve az alábbi, jelentett eseteket is: myositis, rhabdomyolysis, polymyalgia rheumatica, dermatomyositis, izomtályog, myoglobin megjelenése a vizeletben, myopathia, polymyositis.

ac Beleértve az alábbi jelentett eseteket: proteinuria, fehérje jelenléte a vizeletben haemoglobinuria, vizelet-rendellenesség, nephrosis-szindróma, albuminuria.

ad Beleértve az alábbi jelentett eseteket is: nephritis, autoimmun nephritis, Schönlein–Henoch-purpura nephritis, paraneoplasticus glomerulonephritis, tubulointerstitialis nephritis.

ae Beleértve az alábbi jelentett eseteket is: hypokalaemia, káliumszint-csökkenés a vérben, csökkent pO2.

af Beleértve az alábbi jelentett eseteket is: hyponatraemia, nátriumszint-csökkenés a vérben.

ag Beleértve az alábbi jelentett eseteket is: hypoxia, csökkent oxigénszaturáció.

ah Beleértve az alábbi jelentett eseteket is: alopecia, madarosis, alopecia areata, alopecia totalis, hypotrichosis.

ai Beleértve az alábbi jelentett eseteket is: hypertonia, hypertoniás krízis, systolés hypertonia, diastolés hypertonia, nem megfelelően beállított vérnyomás, hypertoniás retinopathia, hypertoniás nephropathia, esszenciális hypertonia, orthostaticus hypertonia.

aj Beleértve az alábbi jelentett eseteket is: sepsis, septicus sokk, urosepsis, neutropeniás sepsis, pulmonaris sepsis, bacterialis sepsis, Klebsiella okozta sepsis, abdominalis sepsis, Candida okozta sepsis, Escherichia okozta sepsis, Pseudomonas okozta sepsis, Staphylococcus okozta sepsis.

ak Beleértve az alábbi jelentett eseteket is: bullosus dermatitis, hámló bőrkiütés, erythema multiforme, exfoliatív dermatitis, generalizált exfoliatív dermatitis, toxikus bőrkiütés, Stevens–Johnson-szindróma, eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció, toxicus epidermalis necrolysis, cutan vasculitis.

al Beleértve az alábbi jelentett eseteket is: nem fertőző cystitis és immunmediált cystitis.

am Beleértve az alábbi jelentett eseteket is: nasopharyngitis, orrdugulás és rhinorrhoea.

an Beleértve az alábbi jelentett eseteket is: psoriasis, dermatitis psoriasiformis.

ao Beleértve az alábbi jelentett eseteket is: pericarditis, pericardialis folyadékgyülem, szívtamponád és konstriktív pericarditis.

ap Beleértve az alábbi jelentett eseteket is: száraz bőr, xerosis.

aq Beleértve az alábbi jelentett eseteket is: lichenoid keratosis, lichen sclerosus és lichen planus.

Kiválasztott mellékhatások leírása

Az alábbi adatok a monoterápiában alkalmazott atezolizumab klinikai vizsgálatokban előforduló, jelentős mellékhatásait mutatják be (lásd 5.1 pont). A kombinációban alkalmazott atezolizumab jelentős mellékhatásai abban az esetben kerülnek részletezésre, ha az atezolizumab-monoterápiához képest klinikailag releváns eltéréseket észleltek. Az ezeknek a mellékhatásoknak a kezelésére vonatkozó irányelveket a 4.2 és 4.4 pont tartalmazza.

*Immunmediált pneumonitis*

Pneumonitis az atezolizumab-monoterápiában részesült betegek 3,0%‑ánál (151/5039) fordult elő. Az esetek közül három halálos kimenetelű volt. A kialakulásig eltelt medián időtartam 3,7 hónap volt (tartomány: 3 nap–29,8 hónap). Az esemény medián időtartama 1,7 hónap volt (tartomány: 0 nap–27,8+ hónap; a „+” egy cenzorált értéket jelöl). Pneumonitis miatt 41 (0,8%) betegnél szakították meg az atezolizumab alkalmazását. Kortikoszteroid‑kezelést igénylő pneumonitis az atezolizumab-monoterápiában részesülő betegek 1,8%‑ánál (92/5039) fordult elő.

*Immunmediált hepatitis*

Hepatitis az atezolizumab-monoterápiában részesült betegek 1,7%‑ánál (88/5039) fordult elő. A 88 eset közül három halálos kimenetelű volt. A kialakulásig eltelt medián időtartam 1,4 hónap volt (tartomány: 0 nap–26,3 hónap). Az esemény medián időtartama 1 hónap volt (tartomány: 0 nap–52,1+ hónap; a „+” egy cenzorált értéket jelöl). Hepatitis miatt 46 (0,9%) betegnél szakították meg az atezolizumab‑kezelést. Kortikoszteroid‑kezelést igénylő hepatitis az atezolizumab-monoterápiában részesülő betegek 2,6%‑ánál (130/5039) fordult elő.

*Immunmediált colitis*

Colitis az atezolizumab-monoterápiában részesült betegek 1,2%‑ánál (62/5039) fordult elő. A kialakulásig eltelt medián időtartam 4,5 hónap volt (tartomány: 15 nap–36,4 hónap). Az esemény medián időtartama 1,4 hónap volt (tartomány: 3 nap–50,2+ hónap; a „+” egy cenzorált értéket jelöl). Colitis miatt 24 (0,5%) betegnél szakították meg az atezolizumab alkalmazását. Kortikoszteroid‑kezelést igénylő colitis az atezolizumab-monoterápiában részesülő betegek 0,6%‑ánál (30/5039) fordult elő.

*Immunmediált endocrinopathiák*

*Pajzsmirigy-rendellenességek*

Hypothyreosis az atezolizumab-monoterápiában részesült betegek 8,5%‑ánál (427/5039) fordult elő. A kialakulásig eltelt medián időtartam 4,2 hónap volt (tartomány: 0 nap–38,5 hónap). Hypothyreosis az NSCLC adjuváns kezelésére atezolizumab-monoterápiában részesült betegek 17,4%‑ánál (86/495) fordult elő. A kialakulásig eltelt medián időtartam 4,0 hónap volt (tartomány: 22 nap–11,8 hónap).

Hyperthyreosis az atezolizumab-monoterápiában részesülő betegek 2,4%‑ánál (121/5039) fordult elő. A kialakulásig eltelt medián időtartam 2,7 hónap volt (tartomány: 0 nap–24,3 hónap). Hyperthyreosis az NSCLC adjuváns kezelésére atezolizumab-monoterápiában részesült betegek 6,5%‑ánál (32/495) fordult elő. A kialakulásig eltelt medián időtartam 2,8 hónap volt (tartomány: 1 nap–9,9 hónap).

*Mellékvesekéreg-elégtelenség*

Mellékvesekéreg-elégtelenség az atezolizumab-monoterápiában részesült betegek 0,5%‑ánál (25/5039) fordult elő. A kialakulásig eltelt medián időtartam 6,2 hónap volt (tartomány: 3 nap–21,4 hónap). Mellékvesekéreg-elégtelenség miatt 5 betegnél (0,1%) szakították meg az atezolizumab‑kezelést. Kortikoszteroid-kezelést igénylő mellékvesekéreg‑elégtelenség az atezolizumab-monoterápiában részesülő betegek 0,4%‑ánál (20/5039) fordult elő.

*Hyphophysitis*

Hyphophysitis az atezolizumab-monoterápiában részesült betegek 0,2%‑ánál (9/5039) fordult elő. A kialakulásig eltelt medián időtartam 5,3 hónap volt (tartomány: 21 nap–13,7 hónap). Hat (0,1%) betegnél kortikoszteroidok alkalmazására és 1 betegnél (<0,1%) az atezolizumab‑kezelés megszakítására volt szükség.

Hypophysitis 1,4%-ban (15/1093) fordult elő azon betegeknél, akik atezolizumabot kaptak paklitaxellel kombinációban, majd ezután atezolizumabot, dózis-sűrített doxorubicint vagy epirubicint és ciklofoszfamidot kaptak. A kialakulásig eltelt medián időtartam 3,8 hónap volt (tartomány: 2,4‑10,7 hónap). Tizenegy betegnél (1,0%) volt szükség kortikoszteroidok alkalmazására. Az atezolizumab-kezelést 7 (0,6%) betegnél szakították meg.

Hypophysitis az atezolizumabot bevacizumabbal, paklitaxellel és karboplatinnal kombinációban kapó betegek 0,8%‑ánál (3/393) fordult elő. A kialakulásig eltelt medián időtartam 7,7 hónap volt (tartomány: 5,0–8,8 hónap). Két betegnél kortikoszteroidok alkalmazására volt szükség.

Hypophysitis az atezolizumabot nab-paklitaxellel és karboplatinnal kombinációban kapó betegek 0,4%‑ánál (2/473) fordult elő. A kialakulásig eltelt medián időtartam 5,2 hónap volt (tartomány: 5,1–5,3 hónap). Mindkét betegnél kortikoszteroidok alkalmazására volt szükség.

*Diabetes mellitus*

Diabetes mellitus az atezolizumab-monoterápiában részesült betegek 0,6%‑ánál (30/5039) fordult elő. A kialakulásig eltelt medián időtartam 5,5 hónap volt (tartomány: 3 nap–29,0 hónap). Diabetes mellitus miatt a betegek <0,1%‑ánál (3/5039) szakították meg az atezolizumab-kezelést. Négy betegnél (<0,1%) kortikoszteroidok alkalmazására volt szükség.

Diabetes mellitus 2,0%-ban (10/493) fordult elő olyan HCC‑ben szenvedő betegeknél, akik atezolizumabot bevacizumabbal kombinációban kaptak. Ez a kezelés után 4,4 hónapos medián időtartamon belül alakult ki (tartomány: 1,2 hónap–8,3 hónap). Diabetes mellitus esemény nem vezetett az atezolizumab–kezelés leállításához.

*Immunmediált meningoencephalitis*

Meningoencephalitis az atezolizumab-monoterápiában részesült betegek 0,4%‑ánál (22/5039) fordult elő. A kialakulásig eltelt medián időtartam 15 nap volt (tartomány: 0 nap–12,5 hónap). Az esemény medián időtartama 24 nap volt (tartomány: 6 nap–14,5+ hónap; a „+” egy cenzorált értéket jelöl).

Meningoencephalitis miatt kortikoszteroidok alkalmazására az atezolizumab‑kezelésben részesülő betegek 0,2%‑ánál (12/5039) került sor, és nyolc betegnél (0,2%) szakították meg az atezolizumab-kezelést.

*Immunmediált neuropathiák*

*Guillain–Barré-szindróma és demyelinizációs polyneuropathia*

Guillain–Barré-szindróma és demyelinizációs polyneuropathia az atezolizumab-monoterápiában részesült betegek 0,1%‑ánál (6/5039) fordult elő. A kialakulásig eltelt medián idő 4,1 hónap volt (tartomány: 18 nap–8,1 hónap). A medián időtartam 8,0 hónap volt (tartomány: 18 nap–24,5+ hónap, a „+” egy cenzorált értéket jelöl). Guillain–Barré-szindróma miatt 1 betegnél (<0,1%) szakították meg az atezolizumab‑kezelést. Kortikoszteroid-kezelést igénylő Guillain–Barré-szindróma az atezolizumab-monoterápiában részesülő betegek kevesebb mint 0,1%‑ánál (3/5039) fordult elő.

*Immunmediált facialis paresis*

Facialis paresis az atezolizumab-monoterápiában részesült betegek <0,1%‑ánál (1/5039) fordult elő. A kialakulásig eltelt időtartam 29 nap volt. A jelenség 1,1 hónapig állt fenn. Az esemény nem tette szükségessé kortikoszteroidok alkalmazását, és nem eredményezte az atezolizumab alkalmazásának megszakítását.

*Immunmediált myelitis*

Myelitis az atezolizumab-monoterápiában részesült betegek <0,1%‑ánál (1/5039) fordult elő. A kialakulásig eltelt időtartam 3 nap volt. Az esemény miatt kortikoszteroidokat kellett alkalmazni, viszont nem eredményezte az atezolizumab alkalmazásának megszakítását.

*Myasthenia-szindróma*

Myasthenia gravis az atezolizumab-monoterápiában részesült betegek <0,1%‑ánál (2/5039) fordult elő (beleértve 1 halálos kimenetelű esetet is). A kialakulásig eltelt medián időtartam 2,6 hónap volt (tartomány: 1,2 hónap–4 hónap).

*Immunmediált pancreatitis*

Pancreatitis, beleértve az emelkedett amiláz- és lipázszintet is, az atezolizumab-monoterápiában részesülő betegek 0,8%‑ánál (40/5039) fordult elő. A kialakulásig eltelt medián időtartam 5 hónap volt (tartomány: 0 nap–24,8 hónap). Az esemény medián időtartama 24 nap volt (tartomány: 3 nap ‑ 40,4+ hónap; a „+” egy cenzorált értéket jelöl). Pancreatitis miatt 3 betegnél (<0,1%) szakították meg az atezolizumab‑kezelést. Kortikoszteroid-kezelést igénylő pancreatitis az atezolizumab-monoterápiában részesülő betegek 0,2%‑ánál (8/5039) fordult elő.

*Immunmediált myocarditis*

Myocarditis az atezolizumabot monoterápiában kapó betegek <0,1%-ánál (5/5039) fordult elő. Az öt beteg közül egynél halálos kimenetelű esemény következett be az NSCLC adjuváns kezelése során. A kialakulásig eltelt medián időtartam 3,7 hónap volt (tartomány: 1,5 hónap–4,9 hónap). Az esemény medián időtartama 14 nap volt (tartomány: 12 nap – 2,8 hónap). Myocarditis miatt 3 betegnél (<0,1%) szakították meg az atezolizumab‑kezelést. Három betegnél (<0,1%) kortikoszteroidok alkalmazására volt szükség.

*Immunmediált nephritis*

Nephritis az atezolizumab‑kezelésben részesülő betegek 0,2%‑ánál (11/5039) fordult elő. A kialakulásig eltelt medián időtartam 5,1 hónap volt (tartomány: 3 nap–17,5 hónap). Nephritis miatt 5 (≤0,1%) betegnél szakították meg az atezolizumab-kezelést. Öt (0,1%) betegnél kortikoszteroidok alkalmazása volt szükséges.

*Immunmediált myositis*

Myositis az atezolizumab-monoterápiában részesülő betegek 0,6%‑ánál (32/5039) fordult elő. A kialakulásig eltelt medián időtartam 3,5 hónap volt (tartomány: 12 nap–11,5 hónap). Az esemény medián időtartama 3,2 hónap volt (tartomány: 9 nap–51,1+ hónap; a „+” egy cenzorált értéket jelöl). Myositis miatt 6 betegnél (0,1%) szakították meg az atezolizumab‑kezelést. Kortikoszteroidok alkalmazására 10 betegnél (0,2%) volt szükség.

*Immunmediált, a bőrt érintő súlyos mellékhatások*

A bőrt érintő súlyos mellékhatások (SCARs) az atezolizumab-monoterápiát kapó betegek 0,6%-ánál (30/5039) fordultak elő. A 30 beteg közül egy eset halálos kimenetelű volt. A kialakulásig eltelt medián időtartam 4,8 hónap volt (tartomány: 3 nap–15,5 hónap). Az események medián időtartama 2,4 hónap volt (tartomány: 1 nap–37,5+ hónap; a „+” egy cenzorált értéket jelöl). SCAR-ok miatt 3 betegnél (<0,1%) szakították meg az atezolizumab‑kezelést. A szisztémás kortikoszteroidok alkalmazását szükségessé tevő SCAR-ok az atezolizumab-monoterápiát kapó betegek 0,2%‑ánál (9/5039) fordultak elő.

*Immunmediált pericardialis rendellenességek*

Pericardialis rendellenességek az atezolizumab-monoterápiában részesülő betegek 1%-ánál (49/5039) fordultak elő. A betegség kialakulásáig eltelt medián időtartam 1,4 hónap volt (tartomány: 6 nap–17,5 hónap). A medián időtartam 2,5 hónap volt (tartomány: 0 nap–51,5+ hónap; a „+” egy cenzorált értéket jelöl). Pericardialis rendellenességek miatt 3 betegnél (<0,1%) szakították meg a Tecentriq‑kezelést. Kortikoszteroidok alkalmazását szükségessé tevő pericardialis rendellenességek a betegek 0,2%‑ánál (7/5039) fordultak elő.

*Az immunellenőrzőpont-gátlók csoportjára jellemző hatások*

Más immunellenőrzőpont-gátlókkal végzett kezelések során a következő mellékhatásokról számoltak be, amelyek az atezolizumab-kezelés során is előfordulhatnak: exokrin hasnyálmirigy-elégtelenség.

*Immunogenitás*

A különféle típusú II. és III. fázisú vizsgálatokban a betegek 13,1–54,1%-ánál fejlődtek ki a kezelésből eredő anti-atezolizumab antitestek (ADA-k). Azoknál a betegeknél, akiknél a kezelésből eredő ADA kialakult, általában rosszabb kiindulási egészségi állapot és betegségjellemzők álltak fenn. A kiindulási egészségi állapot és betegségjellemzők kiegyensúlyozatlanságai megzavarhatják a farmakokinetika, a hatásosság és a biztonságossági elemzések értelmezését. Feltáró elemzéseket végeztek a kiindulási egészségi állapot és a betegség jellemzőinek kiegyensúlyozatlansága miatt, hogy felmérjék az ADA hatását a hatásosságra. Ezek az elemzések nem zárták ki a hatásosság előnyének esetleges csökkenését azoknák a betegeknél, akiknél ADA fejlődött ki, összehasonlítva azokkal a betegekkel, akiknél nem fejlődött ki ADA. Az ADA megjelenéséig eltelt medián idő 3 hét és 5 hét között volt.

Az atezolizumabbal monoterápiában (N=3460) és kombinációs terápiában (N=2285) kezelt betegek összesített adatai alapján a mellékhatások előfordulásának következő arányát figyelték meg az ADA‑pozitív populációban az ADA-negatív populációhoz képest: 3-4-es súlyossági fokú mellékhatások 46,2% vs. 39,4%, súlyos mellékhatások 39,6% vs. 33,3%, a kezelés leállításához vezető mellékhatások 8,5% vs. 7,8% (monoterápia esetén); 3-4-es súlyossági fokú mellékhatások 63,9% vs. 60,9%, súlyos mellékhatások 43,9% vs. 35,6%, a kezelés leállításához vezető mellékhatások 22,8% vs. 18,4% (kombinációs kezelés esetén). Azonban a rendelkezésre álló adatok alapján a lehetséges összefüggésekre vonatkozó határozott következtetéseket nem lehet levonni.

*Gyermekek és serdülők*

Az atezolizumab biztonságosságát gyermekeknél és serdülőknél nem igazolták. Egy klinikai vizsgálatban, melyet 69 gyermek- és serdülő korú (18 éves kor alatti) betegnél végeztek, új biztonságossági szignált nem figyeltek meg, valamint a biztonságossági profil a felnőtteknél megfigyelthez hasonló volt.

*Idősek*

Összességében a biztonságosság tekintetében nem figyeltek meg különbségeket a 65 évesnél fiatalabb, a 65–74 éves és a 75–84 éves, atezolizumab-monoterápiával kezelt betegek között. A 85 éves vagy idősebb betegekre vonatkozó adatok túlságosan korlátozottak ahhoz, hogy érdemi következtetéseket lehessen levonni erre a populációra vonatkozóan.

Az IMpower150 vizsgálatban a 65 éves vagy annál magasabb életkor a mellékhatások kialakulásának magasabb kockázatával járt együtt azoknál a betegeknél, akik az atezolizumabot bevacizumabbal, karboplatinnal és paklitaxellel kombinációban kapták. Az IMpower150, IMpower133 és IMpower110 vizsgálatban a 75 éves vagy annál idősebb betegekre vonatkozó adatok mennyisége túlságosan korlátozott volt ahhoz, hogy következtetéseket lehessen levonni. Az 1L platinaalapú terápiára nem alkalmas NSCLC‑s betegeknél végzett IPSOS vizsgálatban összességében nem volt különbség a betegek életkor szerinti alcsoportjai között az 1L atezolizumab-monoterápia biztonságossági profilját illetően.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

**4.9 Túladagolás**

Az atezolizumab túladagolásával kapcsolatban nem állnak rendelkezésre információk.

Túladagolás esetén a betegeknél jelentkező mellékhatások okozta jeleket és tüneteket szigorúan ellenőrizni kell, és meg kell kezdeni a megfelelő tüneti kezelést.

**5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

**5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: daganatellenes szerek, monoklonális antitestek és antitest–gyógyszer-konjugátumok, PD-1/PDL-1 (Programmed cell death protein 1/death ligand 1) inhibitorok. ATC‑kód: L01FF05.

Hatásmechanizmus

A programozott-sejthalál-ligand 1 (programmed death-ligand 1) (PD‑L1) a daganatsejteken és/vagy a daganatot infiltráló immunsejteken expresszálódhat, és a daganat mikrokörnyezetében hozzájárulhat a daganatellenes immunválasz gátlásához. A T‑sejtek és az antigént prezentáló sejtek felszínén lévő PD‑1- és B7.1-receptorokhoz kötődve a PD‑L1 gátolja a citotoxikus T‑sejtek aktivitását, a T‑sejtek proliferációját és a citokintermelődést.

Az atezolizumab egy Fc‑régióban genetikailag szerkesztett, humanizált immunglobulin G1 (IgG1) monoklonális antitest, amely közvetlenül kötődik a PD‑L1‑hez, biztosítva a kettős gátlást a PD‑1- és a B7.1-receptorokon, ezzel megszünteti az immunválasz PD‑L1/PD‑1 által mediált gátlását, így a daganatellenes immunválasz reaktiválását váltja ki antitestfüggő celluláris citotoxicitás nélkül. Az atezolizumab a PD‑L2/PD‑1 kölcsönhatásra nem hat, ezáltal a PD‑L2/PD‑1 mediálta gátló jelek továbbra is fennmaradnak.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

*Urothelialis carcinoma*

*IMvigor211 (GO29294): randomizált vizsgálat lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus UC‑ben szenvedő, korábban kemoterápiában részesülő betegeknél*

Egy III. fázisú, nyílt elrendezésű, multicentrikus, nemzetközi, randomizált vizsgálatot (IMvigor211) végeztek az atezolizumab hatásosságának és biztonságosságának értékelésére kemoterápiával (a vizsgáló választása szerint vinflunin, docetaxel vagy paklitaxel) összehasonlítva olyan, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus UC‑ben szenvedő betegekkel, akiknek a betegsége valamely platinatartalmú kezelési séma alkalmazása során vagy azt követően progrediált. Ebből a vizsgálatból kizárták azokat a betegeket, akiknek a kórtörténetében autoimmun betegség szerepelt, aktív vagy kortikoszteroid-függő agyi metasztázisuk volt, akiket a vizsgálatba történő bevonás előtti 28 napban élő, attenuált vakcinával oltottak be, továbbá azokat, akik a bevonás előtti 4 héten belül szisztémás immunstimuláns gyógyszereket, illetve a bevonás előtti 2 héten belül szisztémás immunszuppresszív gyógyszereket kaptak. A tumorértékelések 9 hetente történtek az első 54 hét során, majd ezt követően 12 hetente. A tumormintákban prospektíven értékelték a tumort infiltráló immunsejteken (IC) történő PD‑L1-expressziót, és az eredményeket a PD‑L1-expressziót mutató alcsoportok meghatározására használták az alábbiakban leírt elemzésekhez.

Összesen 931 beteget vontak be a vizsgálatba. A betegeket (1:1 arányban) az atezolizumab-kezelésre vagy kemoterápiára randomizálták. A randomizációt az alábbiak szerint stratifikálták: kemoterápia (vinflunin vs. taxán), a tumort infiltráló immunsejtek (IC) PD-L1-expressziós státusza (<5% vs. ≥5%), a prognosztikai kockázati faktorok száma (0 vs. 1–3), valamint a májáttétek jelenléte (igen vs. nem). Prognosztikai kockázati tényezőnek számított a korábbi kemoterápia óta eltelt kevesebb mint 3 hónapos időtartam, a 0‑nál magasabb ECOG-teljesítménystátusz-érték, és a 10 g/dl‑nél alacsonyabb hemoglobinszint.

Az atezolizumabot fix 1200 mg dózisban alkalmazták 3 hetente, intravénás infúzió formájában. Nem volt megengedett az atezolizumab dózisának csökkentése. A betegeket a vizsgáló által megítélt kedvező klinikai hatás elvesztéséig, illetve elfogadhatatlan toxicitás kialakulásáig kezelték. A vinflunint 320 mg/m2 dózisban intravénás infúzió formájában alkalmazták minden 3 hetes ciklus 1. napján a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitás kialakulásáig. A paklitaxelt 175 mg/m2 dózisban 3 órán keresztül beadott intravénás infúzió formájában alkalmazták minden 3 hetes ciklus 1. napján, a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitás kialakulásáig. A docetaxelt 75 mg/m2 dózisban alkalmazták intravénás infúzió formájában minden 3 hetes ciklus 1. napján a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitás kialakulásáig. A kezelés medián időtartama az összes kezelt betegre vonatkozóan 2,8 hónap volt az atezolizumab-karon, 2,1 hónap a vinflunin- és a paklitaxel-karon, illetve 1,6 hónap a docetaxel-karon.

Az elsődleges elemzési populáció demográfiai és kiindulási betegségjellemzői egyensúlyban voltak a kezelési karok között. A medián életkor 67 év volt (tartomány: 31–88 év), a betegek 77,1%‑a férfi volt. A betegek többsége fehérbőrű (72,1%) volt, a kemoterápiás karon a betegek 53,9%‑a kapott vinflunint, a betegek 71,4%‑a rendelkezett legalább egy rossz prognosztikai kockázati tényezővel, és a betegek 28,8%‑ának volt májáttéte kiinduláskor. A kiindulási ECOG-teljesítménystátusz 0 (45,6%) vagy 1 (54,4%) volt. A betegek 71,1%‑ánál a primer tumor helye a húgyhólyagban volt, míg a betegek 25,4%‑ának a húgyúti traktus felső szakaszán lévő UC‑je volt. A betegek 24,2%‑a korábban csak platinabázisú adjuváns- vagy neoadjuváns-kezelésben részesült, és betegségük 12 hónapon belül progrediált.

Az IMvigor211 vizsgálat elsődleges hatásossági végpontja a teljes túlélés (overall survival, OS) volt. A másodlagos hatásossági végpontok a vizsgálói értékelésen alapuló RECIST 1.1 verziója (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, válaszértékelési kritériumok szolid tumorok esetén 1.1 verzió) szerint értékelt objektív válaszarány (objective response rate, ORR), a progressziómentes túlélés (progression-free survival, PFS) és a válasz időtartama (duration of response, DOR) voltak. Az OS tekintetében a kezelési kar és a kontrollkar között történő összehasonlításokat az IC2/3, az IC1/2/3 és az ITT (intention-to-treat, kezelni szándékozott; vagyis az összes vizsgálatba bevont beteg) populációkban hierarchikus, rögzített sorrendben végezték a tesztelést, kétoldalas (5%‑os) stratifikált lograng‑próba alapján, az alábbiak szerint; 1. lépés: IC2/3 populáció; 2. lépés: IC1/2/3 populáció; 3. lépés: összes vizsgálatba bevont beteget tartalmazó populáció (all comers). A 2. és 3. lépésben az OS eredményeit csak akkor tesztelhették formálisan statisztikai szignifikancia szempontjából, ha az előző lépés eredménye statisztikailag szignifikáns volt.

A túlélés követésének medián értéke 17 hónap volt. Az IMvigor211 vizsgálat elsődleges elemzése szerint az OS elsődleges végpontja nem teljesült. Az atezolizumab nem mutatott statisztikailag szignifikáns túlélési előnyt a kemoterápiával összehasonlítva a korábban kezelt, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus UC‑ben szenvedő betegeknél. Az előre meghatározott hierarchikus tesztsorrend szerint az IC2/3 populációt vizsgálták először, melynél az OS relatívhazárd-értéke 0,87 (95%-os megbízhatósági tartomány [confidence interval, CI]: 0,63; 1,21: az OS medián értéke 11,1 hónap az atezolizumabra és 10,6 hónap a kemoterápiára vonatkozóan) volt. A stratifikált lograng-próba p-értéke 0,41 volt, így ebben a populációban az eredmények nem tekinthetőek statisztikailag szignifikánsnak. Következésképpen az OS tekintetében nem lehet elvégezni a statisztikai szignifikancia formális elemzését az IC1/2/3, illetve az összes vizsgálatba bevont beteget (all comers) tartalmazó populációkra vonatkozóan, és ezeknek az elemzéseknek az eredményei exploratívnak tekinthetőek. Az összes vizsgálatba bevont beteget tartalmazó populációra vonatkozó legfontosabb eredményeket a 4. táblázat összesíti. Az 1. ábra mutatja az OS Kaplan–Meier-görbéjét az összes vizsgálatba bevont beteget tartalmazó populációra vonatkozóan.

Az ITT populációban egy frissített, exploratív túlélési analízist végeztek el, 34 hónapos medián túlélési követési időnél. A medián OS 8,6 hónap volt (95%-os CI: 7,8; 9,6) az atezolizumab-karon és 8,0 hónap (95%-os CI: 7,2; 8,6) a kemoterápiás karon, a relatív hazárd (HR) 0,82 (95%‑os CI: 0,71; 0,94) volt. Az 12 hónapos OS-arányok elsődleges analízise során megfigyelt tendenciának megfelelően, számszerűleg magasabb, 24 hónapos és 30 hónapos OS-arányokat figyeltek meg az atezolizumab-karon lévő betegeknél, a kemoterápiás karhoz képest, az ITT populációban. A 24. hónapnál életben lévő betegek százalékos aránya (KM- [Kaplan–Meier-féle] becslés) 12,7% volt a kemoterápiás karon és 22,5% az atezolizumab-karon; valamint 30. hónapnál (KM-becslés) 9,8% volt a kemoterápiás karon és 18,1% az atezolizumab-karon.

**4. táblázat: Az IMvigor211 vizsgálat hatásossági eredményeinek összefoglalása az összes betegre vonatkozóan**

| **Hatásossági végpont** | **Atezolizumab**  **(n=467)** | | **Kemoterápia**  **(n=464)** | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| ***Elsődleges hatásossági végpont*** |  | |  | |
| ***Teljes túlélés (OS)\**** |  | |  | |
| Halálesetek száma (%) | 324 (69,4%) | | 350 (75,4%) | |
| Eseményekig eltelt medián idő (hónap) | 8,6 | | 8,0 | |
| 95%‑os CI | 7,8; 9,6 | | 7,2; 8,6 | |
| Stratifikáltǂ relatív hazárd (95%-os CI) | 0,85 (0,73; 0,99) | | | |
| 12 hónapos OS‑arány (%)\*\* | 39,2% | | 32,4% | |
| ***Másodlagos és exploratív végpontok*** | | | | |
| ***Vizsgáló által értékelt PFS (RECIST 1.1 verzió)*** | | | | |
| Események száma (%) | 407 (87,2%) | | 410 (88,4%) | |
| A PFS medián időtartama (hónap) | 2,1 | | 4,0 | |
| 95%‑os CI | 2,1; 2,2 | | 3,4; 4,2 | |
| Stratifikált relatív hazárd (95%-os CI) | 1,10 (0,95; 1,26) | | | |
| ***Vizsgáló által értékelt ORR (RECIST 1.1 verzió)*** | | n = 462 | | n = 461 |
| Megerősített választ adók száma (%) | 62 (13,4%) | | 62 (13,4%) | |
| 95%‑os CI | 10,45; 16,87 | | 10,47; 16,91 | |
| Teljes választ adók száma (%) | 16 (3,5%) | | 16 (3,5%) | |
| Részleges választ adók száma (%) | 46 (10,0%) | | 46 (10,0%) | |
| Stabil betegek száma (%) | 92 (19,9%) | | 162 (35,1%) | |
| ***Vizsgáló által értékelt DOR (RECIST 1.1 verzió)*** | | n = 62 | | n = 62 |
| Medián, hónapokban kifejezve\*\*\* | 21,7 | | 7,4 | |
| 95%‑os CI | 13,0; 21,7 | | 6,1; 10,3 | |

CI = konfidenciaintervallum, DOR = válasz időtartama, ORR = objektív válaszarány, OS = teljes túlélés, PFS = progressziómentes túlélés, RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v1.1) = válaszértékelési kritériumok szolid daganatok esetében 1.1 verzió

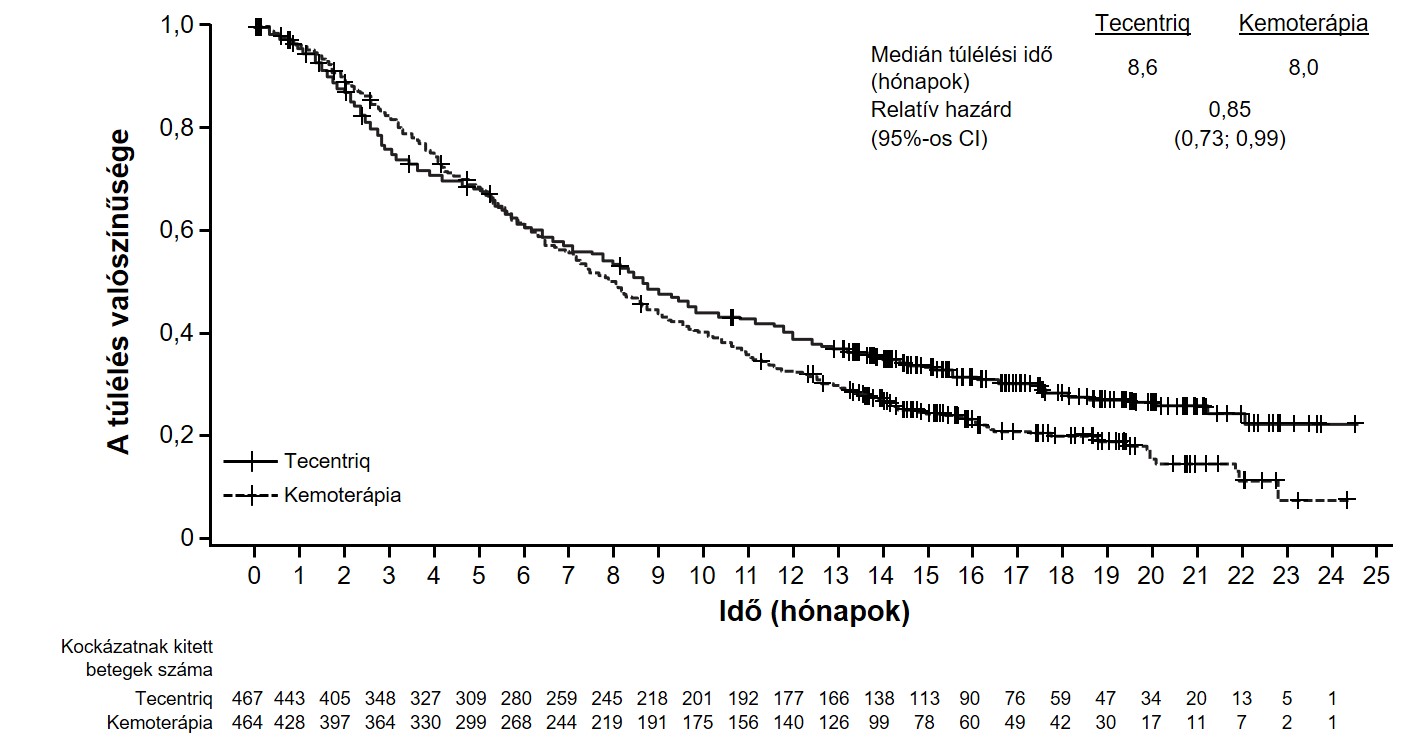
\* Egy összes bevont betegre vonatkozóan elvégzett OS-elemzést végeztek stratifikált lograng-próba alapján és az eredmény csak leíró jelleggel került megadásra (p = 0,0378); az előre meghatározott elemzés hierarhiája szerint, az OS-analízisre vonatkozó p‑érték a vizsgálatba bevont összes betegre vonatkozóan nem tekinthető statisztikailag szignifikánsnak.

ǂ A kemoterápia (vinflunin vs. taxán), a tumort infiltráló immunsejtek státusza (< 5% vs. ≥ 5%), a prognosztikai kockázati faktorok száma (0 vs. 1‑3), és a májáttétek jelenléte (igen vs. nem) alapján startifikálva.

\*\* Kaplan–Meier-féle becslés alapján

\*\*\* A válasz fennállt az atezolizumab‑karon a válaszadók 63%‑ánál, és a kemoterápiás karon a válaszadók 21%‑ánál.

**1. ábra: A teljes túlélés (OS), Kaplan–Meier-görbe (IMvigor211 vizsgálat)**



*IMvigor210 (GO29293): egykarú vizsgálat, amelyet olyan korábban nem kezelt, urotheliealis carcinomában szenvedő betegekkel végeztek, akiknél ciszplatin‑kezelés nem volt alkalmazható, illetve olyan urothelialis carcinomában szenvedő betegekkel végeztek, akik korábban kemoterápiát kaptak*

Egy II. fázisú multicentrikus, nemzetközi, két kohorszos, egykaros klinikai vizsgálatot (IMvigor210) végeztek lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus UC‑ben (urothelialis hólyagrákként is nevezett) szenvedő betegeknél.

A vizsgálatba összesen 438 beteget vontak be, akiket két kohorszba soroltak. Az 1. kohorszba a korábban nem kezelt, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus UC‑ben szenvedő betegek tartoztak, akiknél a ciszplatin-bázisú kemoterápia nem volt megfelelő, illetve nem volt alkalmazható, vagy akiknél a platinabázisú neoadjuváns vagy adjuváns kemoterápiás kezelés után legalább 12 hónap eltelte után progrediált a betegség. A 2. kohorszba azok a betegek tartoztak, akik legalább egy platinabázisú kemoterápiás kezelést már kaptak a lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus UC kezelésére, vagy akiknél a platinabázisú neoadjuváns vagy adjuváns kemoterápiás kezelést követő 12 hónapon belül a betegség progrediált.

Az 1. kohorszban 119 beteget 1200 mg atezolizumabbal kezeltek, amelyet intravénás infúzió formájában 3 hetente a betegség progressziójáig kaptak. A medián életkor 73 év volt. A legtöbb beteg férfi (81%), és a betegek többsége fehérbőrű volt (91%).

Az 1. kohorszban 45 betegnek (38%) az ECOG-teljesítménystátusza 0 volt, 50 betegnek (42%) az ECOG-teljesítménystátusza 1 volt és 24 betegnek (20%) az ECOG-teljesítménystátusza 2 volt, 35 betegnek (29%) nem voltak Bajorin-féle kockázati tényezői (ECOG-teljesítménystátusz ≥2 és visceralis metasztázis), 66 betegnek (56%) egy Bajorin-féle kockázati tényezője, 18 betegnek (15%) két Bajorin-féle kockázati tényezője volt, 84 károsodott vesefunkciójú beteg (71%) (glomerulusfiltrációs ráta [GFR] <60 ml/perc), és 25 (21%) májmetasztázissal rendelkező beteg volt.

Az 1. kohorsz elsődleges hatásossági végpontja a megerősített objektív válaszarány (ORR) volt, egy független értékelő intézmény (IRF, independent review facility) RECIST 1.1-verziót alkalmazó vizsgálata alapján.

Az elsődleges elemzést akkor végezték el, amikor megtörtént minden beteg legalább 24 hetes utánkövetése. A kezelés medián időtartama 15,0 hét volt, a túlélésre vonatkozó követés medián időtartam 8,5 hónap volt a vizsgálatba bevont összes betegre vonatkozóan. A RECIST 1.1-verziója alapján az IRF által megállapított objektív válaszadási arány (ORR) klinikailag releváns volt, azonban az előre meghatározott történelmi kontroll 10%‑os válaszadási arányával történő összehasonlításakor az elsődleges végpontra vonatkozóan nem volt statisztikailag szignifikáns az eredmény. A megerősített válaszadási arány (ORR) az IRF‑RECIST 1.1 verzió alapján 21,9% volt (95%-os CI: 9,3; 40,0) azoknál a betegeknél, akiknél a PD‑L1-expresszió ≥5%, 18,8% volt (95%-os CI: 10,9; 29,0) azoknál a betegeknél, akiknél a PD‑L1-expresszió ≥1% és 19,3% volt (95%-os CI: 12,7; 27,6) az összes vizsgálatba bevont betegre vonatkozóan. A válasz időtartamának medián értékét (DOR) egyik PD‑L1-expresszió szerinti alcsoportban, illetve az összes vizsgálatba bevont beteget magába foglaló csoportban sem érték el. A teljes túlélés (OS) nem volt érett az eseményt mutató betegek hozzávetőlegesen 40%‑os aránya mellett. A teljes túlélés (OS) medián értéke minden alcsoportra vonatkozóan (PD‑L1-expresszió ≥5% és ≥1%) és az összes vizsgálatba bevont beteg esetén 10,6 hónap volt.

Az 1. kohorszra vonatkozóan egy frissített elemzést végeztek, melyben a túlélésre vonatkozó utánkövetés medián időtartama 17,2 hónap volt. Ennek eredményeit az 5. táblázat foglalja össze. A válasz időtartamának (DOR) medián értékét egyik PD‑L1-expresszió szerinti alcsoportban, illetve az egész betegcsoportra vonatkozóan sem érték el.

**5. táblázat: Az IMvigor210 vizsgálat 1. kohorszából származó frissített hatásossági adatok összefoglalása**

| **Hatásossági végpont** | **PD‑L1-expresszió ≥5% a tumort infiltráló immunsejteken** | **PD‑L1-expresszió ≥1% a tumort infiltráló immunsejteken** | **Az összes, vizsgálatba bevont beteg** |
| --- | --- | --- | --- |
| ***ORR (IRF által értékelt; RECIST 1.1 verzió)*** | n=32 | n=80 | n=119 |
| Válaszadók száma (%) | 9 (28,1%) | 19 (23,8%) | 27 (22,7%) |
| 95%‑os CI | 13,8; 46,8 | 15,0; 34,6 | 15,5; 31,3 |
| Teljes választ adók száma (%)  95%‑os CI | 4 (12,5%)  (3,5; 29,0) | 8 (10,0%)  (4,4; 18,8) | 11 (9,2%)  (4,7; 15,9) |
| Részleges választ adók száma (%)  95%‑os CI | 5 (15,6%)  (5,3; 32,8) | 11 (13,8%)  (7,1; 23,3) | 16 (13,4%)  (7,9; 20,9) |
| ***DOR (IRF által értékelt; RECIST 1.1 verzió)*** | n=9 | n=19 | n=27 |
| Eseményt mutató betegek száma (%) | 3 (33,3%) | 5 (26,3%) | 8 (29,6%) |
| Medián (hónap) (95%-os CI) | NE (11,1; NE) | NE (NE) | NE (14,1; NE) |
| ***PFS (IRF által értékelt; RECIST 1.1 verzió)*** | n=32 | n=80 | n=119 |
| Eseményt mutató betegek száma (%) | 24 (75,0%) | 59 (73,8%) | 88 (73,9%) |
| Medián (hónap) (95%-os CI) | 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 |
| Eseményt mutató betegek száma (%) | 18 (56,3%) | 42 (52,5%) | 59 (49,6%) |
| Medián (hónap) (95%-os CI) | 12,30 (6,0; NE) | 14,1 (9,2; NE) | 15,9 (10,4; NE) |
| 1 éves OS-arány (%) | 52,4% | 54,8% | 57,2% |

CI = konfidenciaintervallum, DOR = válasz időtartama, IC = daganatot infiltráló immunsejtek, IRF = független értékelő intézmény, NE = nem megbecsülhető, ORR = objektív válaszarány, OS = teljes túlélés, PFS = progressziómentes túlélés; RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v1.1) = válaszértékelési kritériumok szolid daganatok esetében 1.1 verzió

Az 1. kohorsz végső elemzésének időpontjában a betegek túlélésének medián követési ideje 96,4 hónap volt. A medián OS 12,3 hónap volt (95%‑os CI: 6,0; 49,8) a PD‑L1-et ≥5%‑ban expresszáló betegeknél (a terápiás indikációban szereplő betegek).

A 2. kohorszban az elsődleges együttes (co‑primary) végpontok az IRF által a RECIST 1.1. verziója alapján értékelt megerősített objektív válaszadási arány és a vizsgáló által a Módosított RECIST (mRECIST) kritériumok alapján megállapított objektív válaszadási arány voltak. 310 beteg részesült 3 hetente 1200 mg intravénás infúzió formájában atezolizumab‑kezelésben a kedvező klinikai hatás elvesztéséig. A 2. kohorsz elsődleges elemzését akkor végezték el, amikor minden beteg legalább 24 hetes utánkövetése megtörtént. A vizsgálat teljesítette az elsődleges együttes (co‑primary) végpontját a 2. kohorszra vonatkozóan; az IRF által a RECIST 1.1. verziója alapján értékelt és a vizsgáló által mRECIST alapján megállapított, statisztikailag szignifikáns objektív válaszadási arány (ORR) volt kimutatható, összehasonlítva az előre meghatározott történelmi kontroll 10%‑os válaszadási arányával.

A 2. kohorszra vonatkozóan a túlélési idő medián 21,1 hónapos utánkövetése mellett is végeztek elemzést. A megerősített, IRF‑RECIST 1.1 verzió által mért ORR-érték 28,0% volt (95%-os CI: 19,5; 37,9) a PD‑L1‑t ≥ 5%‑ban expresszáló betegeknél, 19,3% (95%-os CI: 14,2; 25,4) volt a PD‑L1‑t ≥ 1%‑ban expresszáló betegeknél és 15,8% (95%-os CI: 11,9; 20,4) volt a vizsgálatba bevont összes betegre vonatkozóan. A megerősített ORR a vizsgáló által értékelt mRECIST alapján 29,0% (95%-os CI: 20,4; 38,9) volt a PD‑L1‑t ≥ 5%‑ban expresszáló betegeknél, 23,7% (95%-os CI: 18,1; 30,1) volt a PD‑L1‑t ≥ 1%‑ban expresszáló betegeknél, és 19,7% (95%-os CI: 15,4; 24,6) volt a vizsgálatba bevont összes betegre vonatkozóan. A teljes válaszok aránya az IRF‑RECIST 1.1 verzió alapján a vizsgálatba bevont összes betegre vonatkozóan 6,1% (95%-os CI: 3,7; 9,4) volt. A 2. kohorszban a válasz időtartamának (DOR) mediánját egyik PD‑L1-expresszió szerinti alcsoportban, illetve az összes bevont beteg esetén sem érték el, azonban a PD‑L1‑t < 1%‑ban (13,3 hónap, 95%-os CI: 4,2; NE) expresszáló betegek csoportja elérte ezt az értéket. A 12 hónapos OS-arány 37% volt az összes betegre vonatkozóan.

A 2. kohorsz végső elemzésének időpontjában a betegek túlélésének medián követési ideje 46,2 hónap volt. A medián OS 11,9 hónap (95%‑os CI: 9,0; 22,8) volt a PD‑L1‑et ≥5%-ban expresszáló, 9,0 hónap (95%‑os CI: 7,1; 11,1) a PD‑L1‑et ≥1%-ban expresszáló betegeknél és 7,9 hónap (95%‑os CI: 6,7; 9,3) az összes betegre vonatkozóan.

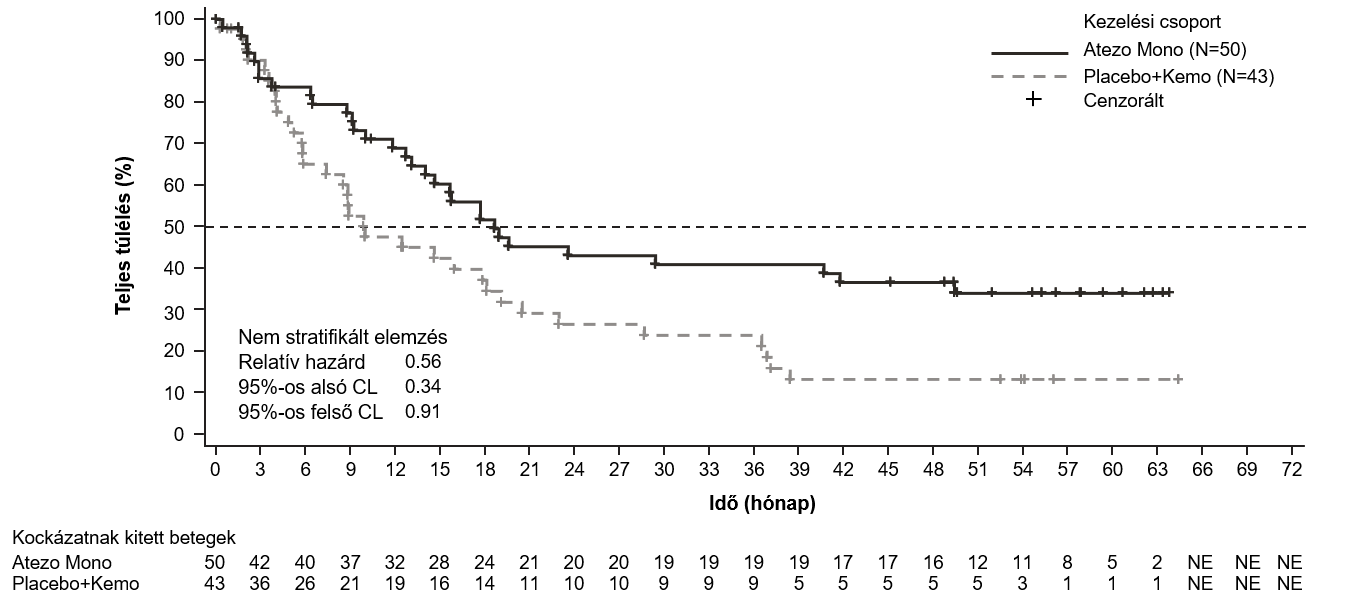
*IMvigor130 (WO30070): III. fázisú vizsgálat, amelyben az atezolizumabot monoterápiában és platinabázisú kemoterápiával kombinációban alkalmazták olyan betegeknél, akik kezeletlen, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus urothelialis carcinomában szenvedtek.*

Egy III. fázisú, multicentrikus, randomizált, placebokontrollos, részben (csak az A és a C karon) vak elrendezésű vizsgálatot (IMvigor130) végeztek, az A karon az atezolizumab+platinabázisú kombinációs kemoterápia (például ciszplatin vagy karboplatin, gemcitabinnal), illetve az atezolizumab-monoterápia (nyílt elrendezésű B kar) hatásosságának és biztonságosságának értékelése céljából, összehasonlítva a placebo+platinabázisú kombinációs kemoterápiával (C kar), lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus UC‑ben szenvedő betegeknél, akik nem részesültek korábbi szisztémás kezelésben a metasztatikus megbetegedésben. Az elsődleges együttes hatásossági végpontok a következők voltak: a vizsgáló által értékelt progressziómentes túlélés (PFS) az A karon a C karral összehasonlítva, valamint a teljes túlélés (OS) az A karon a C karral, majd a B karon a C karral összehasonlítva, hierarchikus elrendezés szerint elemezve. A teljes túlélés statisztikailag nem volt szignifikáns az A és a C kar összehasonlításakor, ezért nem lehetett további formális elemzést végezni az előre meghatározott hierarchikus tesztsorrend szerint.

A független adatértékelő bizottság (independent Data Monitoring Committee, iDMC) javaslata alapján, a túlélési adatok korai felülvizsgálatát követően, az atezolizumab-monoterápia-karon az alacsony tumor PD‑L1-expressziós státuszú (az immunsejtek PD‑L1-expressziója alacsonyabb mint 5%, immunhisztokémiailag VENTANA PD‑L1 [SP142] teszttel vizsgálva) betegek bevonását leállították, miután ebben az alcsoportban a teljes túlélés csökkenését figyelték meg egy nem tervezett, korai elemzés során, azonban erre az után került sor, hogy már megtörtént a betegek túlnyomó többségének bevonása.

Az atezolizumab-monoterápiás (n=360) és a csak kemoterápiás (n=359) vizsgálati karokra bevont 719 beteg közül sorrendben 50, illetve 43 beteg volt ciszplatin-kezelésre alkalmatlan a Galsky-kritériumok szerint, és magas PD-L1-expressziójú daganattal rendelkezett (az immunsejtek PD-L1-expressziója ≥5% VENTANA PD‑L1 [SP142] teszttel végzett immunhisztokémiai vizsgálat során). A betegek ezen alcsoportjában végzett feltáró elemzésben az OS nem stratifikált relatív hazárdja 0,56 volt (95%-os CI: 0,34; 0,91). A medián OS 18,6 hónap (95%-os CI: 14,0; 49,4) volt az atezolizumab-monoterápiás karon, míg 10,0 hónap (95%-os CI: 7,4; 18,1) volt a csak kemoterápiás karon (lásd 2. ábra).

**2. ábra: A teljes túlélés Kaplan–Meier-görbéje a magas PD-L1-expressziójú daganattal rendelkező, ciszplatin-kezelésre nem alkalmas betegeknél (a B és a C kar összevetése)**



*Nem kissejtes tüdőcarcinoma*

*Korai stádiumú NSCLC adjuváns kezelése*

*IMpower010 (GO29527): Randomizált, III. fázisú vizsgálat, amelyet olyan reszekált NSCLC‑ben szenvedő betegekkel végeztek, akik a reszekció után ciszplatin-alapú kemoterápiában részesültek.*

A GO29527 (IMpower010) egy III. fázisú, nyílt elrendezésű, multicentrikus, randomizált vizsgálat, amelyet az IB (≥4 cm‑es tumor) – IIIA stádiumú NSCLC-ben szenvedő betegeknél (az Union for International Cancer Control [UICC]/American Joint Committee on Cancer [AJCC] által kidolgozott stádiumbesorolási rendszer 7. kiadása alapján) az adjuváns kezelésként adott atezolizumab hatásosságának és biztonságosságának értékelésére végeztek.

Az alábbi kiválasztási kritériumok azok, amelyek meghatározzák a magas kiújulási kockázatú betegeket, akik a terápiás javallatba tartoznak, és a 7. kiadású stádiumbeosztási rendszer szerinti II‑IIIA stádiumú betegpopulációt tükrözik:

Olyan tumor, amelynek a mérete ≥5 cm; vagy bármilyen méretű tumor, amelyhez N1 vagy N2 státusz társul; vagy a mellkasi struktúrákra terjedő tumorok (olyan tumor, amely közvetlenül a parietalis pleurába, a mellkasfalba, a rekeszizomba, a nervus phrenicusba, a mediastinalis pleurába, a parietalis pericardiumba, a mediastinumba, a szívbe, a nagyerekbe, a légcsőbe, a nervus laryngeus recurrens ágába, a nyelőcsőbe, a csigolyatest(ek)be, a carinába hatol); vagy a főhörgőt a carinától <2 cm‑re distalisan, de a carina érintettsége nélkül érintő tumor; vagy a teljes tüdő atelectasiáját vagy obstruktív pneumonitiszét okozó tumor; vagy olyan tumor, ami a primer tumorral azonos lebenyben vagy azonos oldali másik lebenyben különálló góc(ok)kat ad.

A vizsgálat nem terjedt ki azokra az N2 státuszú betegekre, akiknél a tumor a mediastinumot, a szívet, a nagyereket, a légcsövet, a nervus laryngeus recurrens ágát, a nyelőcsövet, a csigolyatestet, a carinát érintette, vagy akiknél különálló daganatos góc(ok) volt(ak) egy másik ipsilateralis lebenyben.

Összesen 1280 bevont betegnél teljes tumor-reszekciót végeztek és alkalmasak voltak arra, hogy legfeljebb 4 ciklus ciszplatin-alapú kemoterápiát kapjanak. A ciszplatin‑alapú kemoterápiás kezelési sémákat a 6. táblázat ismerteti.

**6. táblázat: Adjuváns kemoterápiás kezelési sémák (IMpower010)**

|  |  |
| --- | --- |
| **Adjuváns ciszplatin alapú kemoterápia:**  Ciszplatin 75 mg/m2 intravénásan minden 21 napos ciklus 1. napján a következő kezelési sémák egyikével | Vinorelbin 30 mg/m2 intravénásan, 1. nap és 8. nap |
| Docetaxel 75 mg/m2 intravénásan, 1. nap |
| Gemcitabin 1250 mg/m2 intravénásan, 1. nap és 8. nap |
| Pemetrexed 500 mg/m2 intravénásan, 1. nap (nem laphámsejtes) |

A ciszplatin-alapú kemoterápia (legfeljebb 4 ciklus) befejezése után összesen 1005 beteget randomizáltak 1:1 arányban az atezolizumab (A kar) vagy a legjobb szupportív kezelés (BSC) (B kar) karok egyikére. A betegek fix dózisú 1200 mg atezolizumabot kaptak iv. infúzióban 3 hetente 16 cikluson keresztül, kivéve, ha a betegség kiújult vagy elfogadhatatlan toxicitás lépett fel. A randomizálást a nem, a betegség stádiuma, a szövettan és a PD-L1-expresszió szerint stratifikálták.

Kizárták azokat a betegeket, akiknél a kórelőzményben autoimmun betegség szerepelt, akik a randomizálást megelőző 28 napban élő, attenuált vírust tartalmazó vakcinát kaptak, akik a randomizálás előtti 4 hétben szisztémás immunstimuláns gyógyszereket, vagy akik a randomizálás előtti két hétben szisztémás immunszupresszív gyógyszereket kaptak. Tumorértékeléseket a randomizálási szakasz kiindulásakor, az 1. ciklus 1. napját követő első évben 4 havonta, majd az 5. évig 6 havonta, ezt követően évente végeztek.

Az ITT populáció demográfiai jellemzői, valamint kiindulási betegségjellemzői kiegyensúlyozottak voltak a kezelési karok között. A medián életkor 62 év volt (tartomány: 26–84 év), és a betegek 67%‑a volt férfi. A betegek többsége fehér bőrű (73%) és 24%‑a ázsiai volt. A betegek többsége aktuálisan vagy korábban dohányzott (78%), a kiinduláskori ECOG-teljesítménystátusz 0 (55%) vagy 1 (44%) volt. A betegek 12%‑ának betegsége IB stádiumú, 47%-nak II. stádiumú, és 41%-nak IIIA stádiumú volt. VENTANA PD-L1 (SP263) vizsgálattal mérve a PD-L1-expresszió a tumorsejteken a betegek 55%‑ánál ≥1% volt, míg 26%-ánál ≥50% volt.

Az elsődleges hatásossági végpont a vizsgáló által meghatározott betegségmentes túlélés (DFS) volt. A DFS a randomizálás időpontjától az alábbiak bármelyikének első előfordulásáig eltelt időt jelentette: első dokumentált betegségkiújulás, új primer NSCLC vagy bármely okból bekövetkező halálozás, amelyik legelőször bekövetkezett. Az elsődleges hatásossági célkitűzés a DFS értékelése volt a II–IIIA stádiumú, a tumorsejteken ≥1% PD-L1-expressziójú betegpopulációban. A legfontosabb másodlagos hatásossági célkitűzések a DFS értékelése volt II–IIIA stádiumú, a tumorsejteken ≥50% PD‑L1‑expressziójú betegpopulációban, valamint a teljes túlélés (OS) értékelése az ITT populációban.

A DFS időközi elemzése időpontjában a vizsgálat teljesítette az elsődleges végpontot. A II–IIIA stádiumú, a tumorsejteken ≥50% PD‑L1‑expressziójú, EGFR‑mutációk vagy ALK‑átrendeződések nélküli betegpopuláció (n=209) körében végzett elemzésben DFS-javulást figyeltek meg az atezolizumab‑karon a BSC‑karhoz képest. A DFS végső elemzésének elvégzésekor nyert eredmények konzisztensek voltak 65 hónapos medián követési idő elteltével.

A tumorsejteken ≥50% PD-L1-expressziójú, II‑IIIA stádiumú, EGFR‑mutációk vagy ALK‑átrendeződések nélküli betegpopulációra vonatkozó legfontosabb hatásossági eredményeket a DFS és az OS tekintetében a 7. táblázat foglalja össze. A DFS-re vonatkozó Kaplan–Meier-görbe a 3. ábrán látható.

**7. táblázat: Hatásossági eredmények összegzése a tumorsejteken ≥50% PD-L1-expressziójú, II‑IIIA stádiumú, EGFR‑mutációk vagy ALK‑átrendeződések nélküli betegpopulációban (IMpower010)**

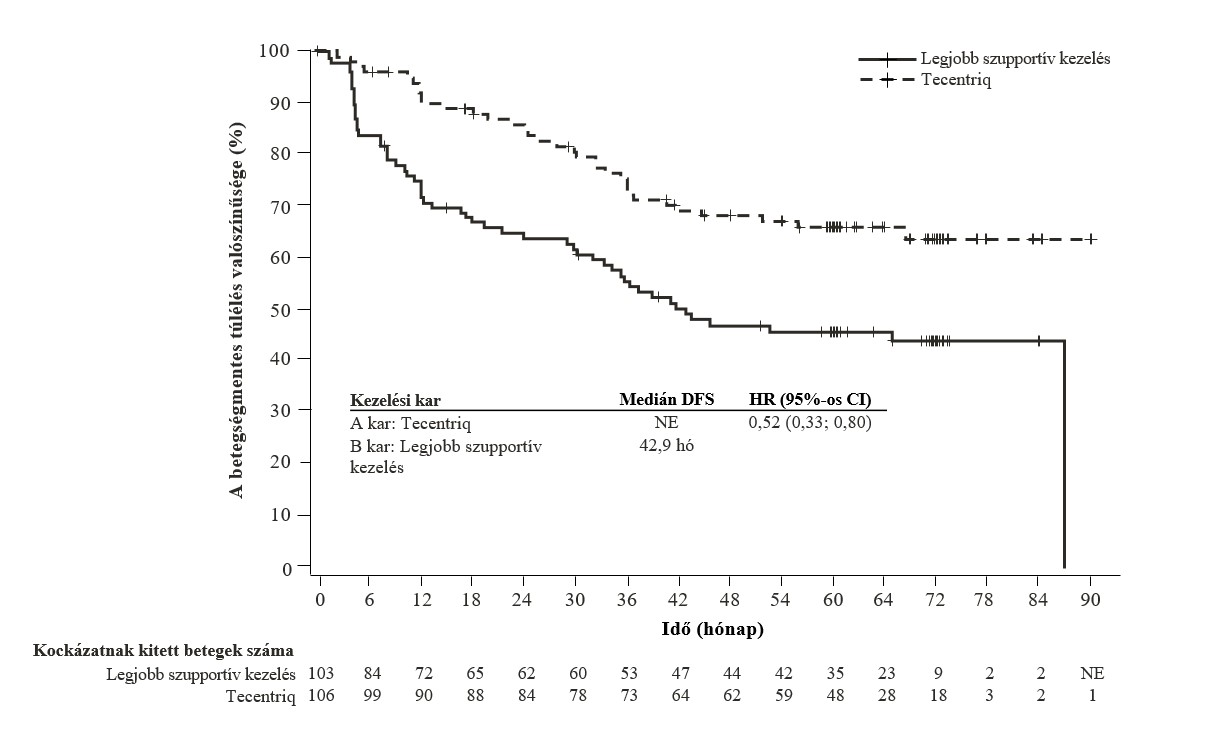
| **Hatásossági végpont** | **A kar**  (Atezolizumab) | **B kar**  (Legjobb szupportív kezelés) |
| --- | --- | --- |
| ***Vizsgáló által értékelt DFS***\* | n=106 | n=103 |
| Események száma (%) | 34 (32,1%) | 55 (53,4%) |
| DFS median időtartama (hónap) | NE | 42,9 |
| 95%-os CI | (NE) | (32,0; NE) |
| Stratifikáltǂ relatív hazárd (95%-os CI) | 0,52 (0,33; 0,80) | |
| ***OS***\* | n=106 | n=103 |
| Események száma (%) | 22 (20,8%) | 41 (39,8%) |
| OS medián időtartama (hónap) | NE | 87,1 |
| 95%-os CI | (NE) | (72,0; NE) |
| Stratifikáltǂ relatív hazárd (95%-os CI) | 0,47 (0,28; 0,80) | |

DFS = betegségmentes túlélés; CI = konfidenciaintervallum; NE = nem megbecsülhető

\* A DFS és az OS elemzése a 2024. január 26-án lezárt adatokkal frissült.

ǂ Stádium, nem és hisztológia szerinti stratifikáció.

**3. ábra: A tumorsejteken ≥50% PD-L1-expressziójú, II–IIIA stádiumú, EGFR‑mutációk vagy ALK‑átrendeződések nélküli betegpopuláció betegségmentes túlélésére vonatkozó Kaplan‑Meier-görbe (IMpower010)**



A BSC-karhoz képest az atezolizumab-karon megfigyelt DFS-javulás rendre megfigyelhető volt a tumorsejteken ≥50% PD‑L1-expressziójú, II–IIIA stádiumú, EGFR‑mutációk vagy ALK‑átrendeződések nélküli betegpopuláció előre meghatározott alcsoportjainak többségében, köztük a nem laphámsejtes NSCLC‑ben (nem stratifikált relatív hazárd: 0,40, 95%-os CI: 0,23; 0,70; medián DFS: NE vs. 36,8 hónap) és a laphámsejtes NSCLC‑ben szenvedő betegeknél is (nem stratifikált relatív hazárd: 0,67, 95%-os CI: 0,34; 1,32; a medián DFS nem volt becsülhető).

*Előrehaladott NSCLC első vonalbeli kezelése*

*IMpower150 (GO29436): Randomizált, III. fázisú vizsgálat, amelyet kemoterápiával még nem kezelt, metasztatikus, nem laphámsejtes NSCLC-ben szenvedő betegekkel végeztek, paklitaxellel és karboplatinnal kombinációban, bevacizumabbal vagy anélkül.*

Az IMpower150 egy III. fázisú, nyílt, multicentrikus, nemzetközi, randomizált vizsgálat volt, melyet a paklitaxellel és karboplatinnal kombinációban, bevacizumabbal vagy anélkül alkalmazott atezolizumab biztonságosságának és hatásosságának értékelésére végeztek, kemoterápiával még nem kezelt, metasztatikus, nem laphámsejtes NSCLC-ben szenvedő betegekkel.

Kizárták a vizsgálatból azokat a betegeket, akiknek a kórelőzményében autoimmun betegség szerepelt, élő, attenuált vakcinát kaptak a randomizálás előtti 28 napban, a randomizálás előtti 4 héten belül szisztémás immunstimuláló szereket vagy 2 héten belül szisztémás immunszupresszív gyógyszereket kaptak, aktív vagy kezeletlen központi idegrendszeri áttéteik voltak, képalkotó vizsgálattal megállapítható volt a mellkas nagy ereinek egyértelmű daganatos infiltrációja vagy a tüdőléziók egyértelmű cavitatiója. A tumor vizsgálatát 6 hetenként végezték el az 1. ciklus 1. napját követő 48 héten át, utána pedig 9 hetenként. Értékelték a daganatminták PD-L1-expresszióját a tumorsejteken (TC) és a tumort infiltráló immunsejteken (IC), az eredmények felhasználásával pedig meghatározták a PD‑L1‑expresszió alcsoportjait az alábbiakban részletezett elemzésekhez.

Összesen 1202 beteget vontak be a vizsgálatba, akiket 1:1:1 arányban randomizáltak a 8. táblázatban bemutatott kezelések egyikére. A randomizálást a nem, a májáttétek megléte és a tumorsejtek és a tumort infiltráló immunsejtek PD-L1-expressziója szerint stratifikálták.

**8. táblázat: Intravénás kezelési sémák (IMpower150)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Kezelési séma** | **Indukció**  **(Négy vagy hat, 21 napos ciklus)** | **Fenntartó kezelés**  **(21 napos ciklusok)** |
| A | Atezolizumaba (1200 mg) + paklitaxel (200 mg/m2)b,c + karboplatinc (AUC 6) | Atezolizumaba (1200 mg) |
| B | Atezolizumaba (1200 mg) + bevacizumabd (15 mg/ttkg) + paklitaxel (200 mg/m2)b,c + karboplatinc (AUC 6) | Atezolizumaba (1200 mg) + bevacizumabd (15 mg/ttkg) |
| C | Bevacizumabd (15 mg/ttkg) + paklitaxel (200 mg/m2)b,c + karboplatinc (AUC 6) | Bevacizumabd (15 mg/ttkg) |

a Az atezolizumabot a vizsgáló által meghatározott klinikai előny megszűnéséig adagolták

b A paklitaxel kezdő dózisa az ázsiai rasszhoz/etnikumhoz tartozó betegeknél 175 mg/m2 volt, ugyanis az ázsiai országokból származó betegeknél összességében a hematológiai toxicitás magasabb szintű volt, mint a nem ázsiai országokból származóknál.

c A paklitaxelt és a karboplatint 4 vagy 6 cikluson keresztül, vagy a betegség progressziójáig, elfogadhatatlan toxicitás kialakulásáig adták, amelyik ezek közül hamarabb bekövetkezett.

d. A bevacizumabot a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitás kialakulásáig adták.

A vizsgálati populáció demográfiai jellemzői, valamint kiindulási betegségjellemzői kellő egyensúlyban voltak a kezelési karok között. A medián életkor 63 év volt (tartomány: 31–90), és a betegek 60%-a volt férfi. A betegek többsége (82%) fehér bőrű volt. A betegek hozzávetőlegesen 10%-ának volt ismert EGFR-mutációja, 4%-ának volt ismert ALK-átrendeződése, 14%-ának májáttétei voltak a vizsgálat kezdetén, és többségük aktuálisan vagy korábban dohányzott (80%). A kiindulási ECOG-teljesítménystátusz 0 (43%) vagy 1 (57%) volt. A betegek 51%-ánál a daganatminták PD-L1-expressziója ≥1% volt a tumorsejteken vagy ≥1% a tumort infiltráló immunsejteken, 49%-uknál pedig a daganatminták PD-L1-expressziója <1% volt a tumorsejteken, és <1% a tumort infiltráló immunsejteken.

A PFS végső elemzésének időpontjában a betegek követési idejének mediánja 15,3 hónap volt. Az ITT populáció – amelybe beletartoztak azok az EGFR-mutációval vagy ALK-átrendeződéssel rendelkező betegek, akiket korábbiakban tirozinkináz-inhibitorokkal kellett volna kezelni – klinikailag jelentős PFS-javulást mutatott a B karon, szemben a C karral (HR: 0,61, 95%-os CI: 0,52; 0,72; medián PFS 8,3, ill. 6,8 hónap).

Az OS (teljes túlélés) interim analízisének időpontjában a betegek követésének mediánja 19,7 hónap volt. Ennek az elemzésnek, valamint az ITT populáció frissített PFS-analízisének a kulcsfontosságú eredményeit a 9. és a 10. táblázat összesíti. Az OS Kaplan–Meier-görbéjét az ITT populációban a 4. ábra mutatja be. A 5. ábra az OS-eredményeit összesíti az ITT- és a PD-L1-alcsoportokban. A PFS frissített eredményei is megtalálhatók az 6. és a 7. ábrán.

**9. táblázat: A frissített hatásossági eredményeinek összefoglalása az ITT populációban (IMpower150)**

| **Hatásossági végpont** | **A kar**  **(atezolizumab + paklitaxel + karboplatin)** | **B kar**  **(atezolizumab + bevacizumab + paklitaxel + karboplatin)** | **C kar**  **(bevacizumab + paklitaxel + karboplatin)** |
| --- | --- | --- | --- |
| **Másodlagos végpontok#** |  |  |  |
| ***Vizsgáló által értékelt PFS (RECIST v1.1)\**** | n=402 | n=400 | n=400 |
| Események száma (%) | 330 (82,1%) | 291 (72,8%) | 355 (88,8%) |
| A PFS medián időtartama (hónap) | 6,7 | 8,4 | 6,8 |
| 95%-os CI | (5,7; 6,9) | (8,0; 9,9) | (6,0; 7,0) |
| Stratifikált relatív hazárdǂ^(95%-os CI)  p-érték1,2 | 0,91 (0,78; 1,06)  0,2194 | 0,59 (0,50; 0,69)  <0,0001 | --- |
| 12 hónapos PFS (%) | 24 | 38 | 20 |
| ***OS interim analízise\**** | n=402 | n=400 | n=400 |
| Halálesetek száma (%)  Az eseményekig eltelt medián idő (hónap)  95%-os CI | 206 (51,2%)  19,5  (16,3; 21,3) | 192 (48,0%)  19,8  (17,4; 24,2) | 230 (57,5%)  14,9  (13,4; 17,1) |
| Stratifikált relatív hazárd‡^ (95%-os CI)  p-érték1,2 | 0,85 (0,71; 1,03)  0,0983 | 0,76 (0,63; 0,93)  0,006 | --- |
| 6 hónapos OS (%) | 84 | 85 | 81 |
| 12 hónapos OS (%) | 66 | 68 | 61 |
| ***A vizsgáló által értékelt összesített legjobb válasz3\* (RECIST 1.1)*** | n=401 | n=397 | n=393 |
| Kezelésre reagálók száma (%) | 163 (40,6%) | 224 (56,4%) | 158 (40,2%) |
| 95%-os CI | (35,8; 45,6) | (51,4; 61,4) | (35,3; 45,2) |
| Teljes remisszió száma (%) | 8 (2,0%) | 11 (2,8%) | 3 (0,8%) |
| Részleges remisszió száma (%) | 155 (38,7%) | 213 (53,7%) | 155 (39,4%) |
| ***Vizsgáló által értékelt DOR\* (RECIST v1.1)*** | n=163 | n=224 | n=158 |
| Medián, hónapokban kifejezve | 8,3 | 11,5 | 6,0 |
| 95%-os CI | (7,1; 11,8) | (8,9; 15,7) | (5,5; 6,9) |

**#** Az elsődleges hatásossági végpontok a PFS és az OS voltak,és ezeket az ITT – vad típusú populációban értékelték, vagyis az EGFR-mutációval vagy ALK-átrendeződéssel rendelkező betegeket kizárták.

1Stratifikált lograng-próba alapján

2Tájékoztatási céllal megadva; az ITT populációban a B kar és a C kar összehasonlítását valamint az A kar és C kar összehasonlítását formálisan még nem vizsgálták az előre meghatározott analízis hierarchia szerint

3Az összesített legjobb válasz a teljes remisszió és a részleges remisszió esetén

‡ Nem, a májáttétek megléte és a tumorsejtek és a tumort infiltráló immunsejtek PD-L1-expressziója szerint stratifikálva

^C kar az összehasonlítás alapja minden relatív hazárd esetén

\*Frissített PFS-analízis és interim OS-analízis a klinikai adatok lezárásakor, 2018. január 22.-én

PFS = progressziómentes túlélés; RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v1.1) = válaszértékelési kritériumok szolid daganatok esetében 1.1 verzió.

CI = konfidenciaintervallum, DOR = válasz időtartama, OS = teljes túlélés.

**10. táblázat: Az A kar versus B kar frissített hatásossági eredményeinek összefoglalása az ITT populációban (IMpower150)**

| **Hatásossági végpont** | **A kar**  **(atezolizumab + paklitaxel + karboplatin)** | **B kar**  **(atezolizumab + bevacizumab + paklitaxel + karboplatin)** |
| --- | --- | --- |
| ***Vizsgáló által értékelt PFS (RECIST v1.1)\**** | n=402 | n=400 |
| Események száma (%) | 330 (82,1%) | 291 (72,8%) |
| A PFS medián időtartama (hónap) | 6,7 | 8,4 |
| 95%-os CI | (5,7; 6,9) | (8,0; 9,9) |
| Stratifikált relatív hazárd‡^(95%-os CI)  p-érték1,2 | 0,67 (0,57; 0,79)  <0,0001 | |
| ***OS interim analízise\**** | n=402 | n=400 |
| Halálesetek száma (%)  Az eseményekig eltelt medián idő (hónap)  95%-os CI | 206 (51,2%)  19,5  (16,3; 21,3) | 192 (48,0%)  19,8  (17,4; 24,2) |
| Stratifikált relatív hazárd‡^ (95%-os CI)  p-érték1,2 | 0,90 (0,74; 1,10)  0,3000 | |

1Stratifikált lograng-próba alapján

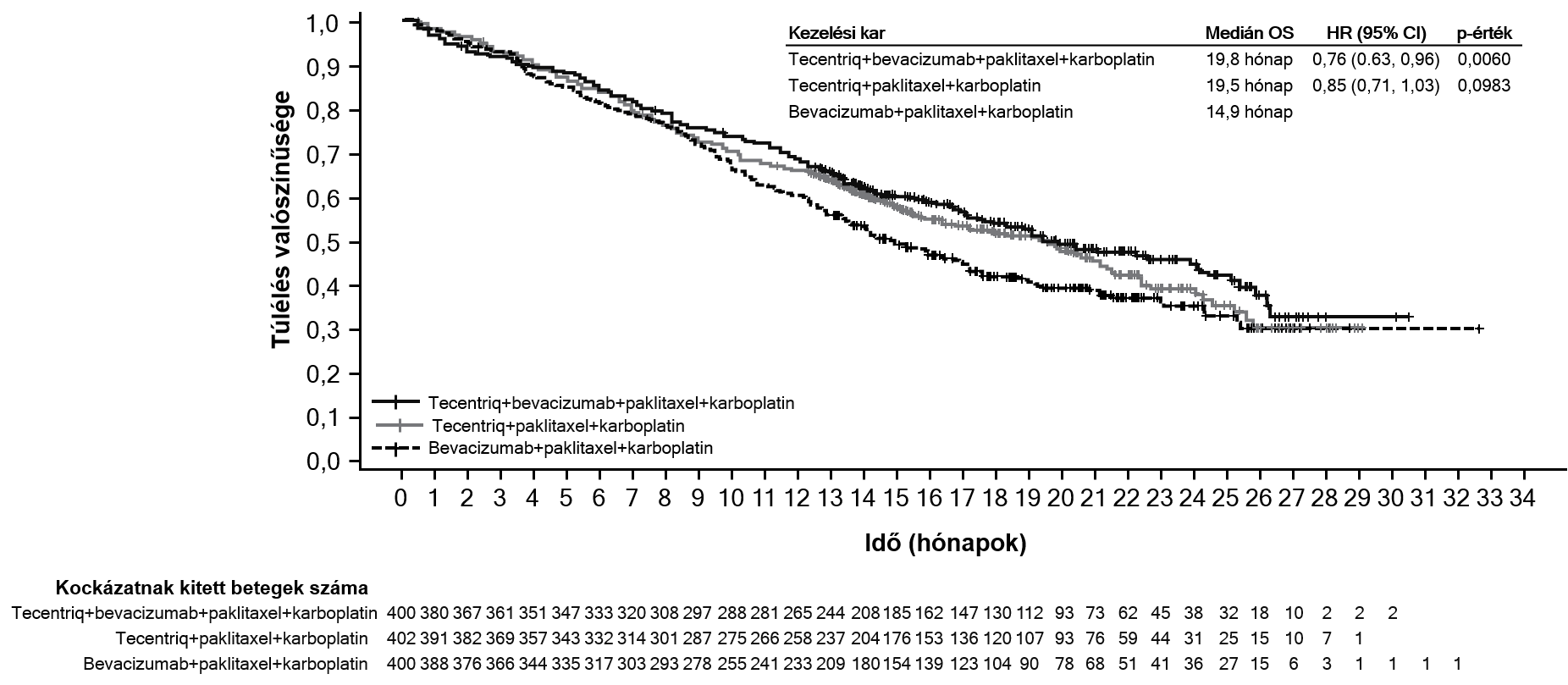
2Tájékoztatási céllal megadva; az ITT populációban az A kar és a B kar összehasonlítását formálisan nem vizsgálták az előre meghatározott analízis hierarchia szerint

‡ Nem, a májáttétek megléte és a tumorsejtek és a tumort infiltráló immunsejtek PD-L1-expressziója szerint stratifikálva

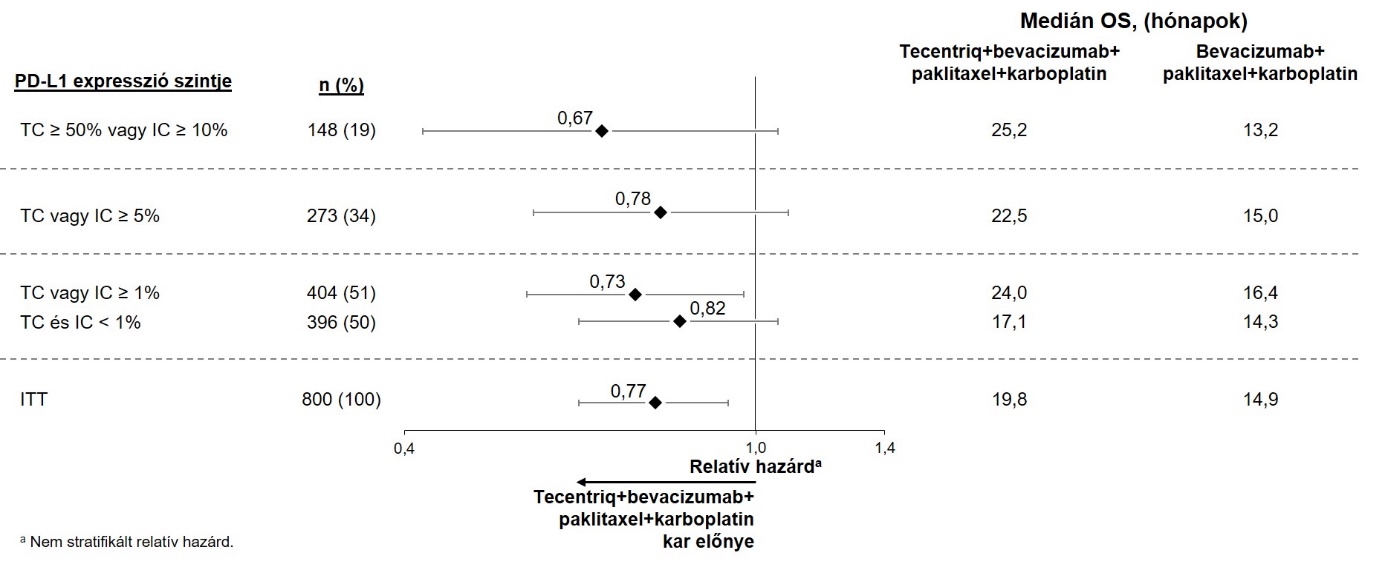
\*Frissített PFS-analízis és interim OS-analízis a klinikai adatok lezárásakor, 2018. január 22.-én

^Minden relatív hazárd esetén az A kar az összehasonlítás alapja

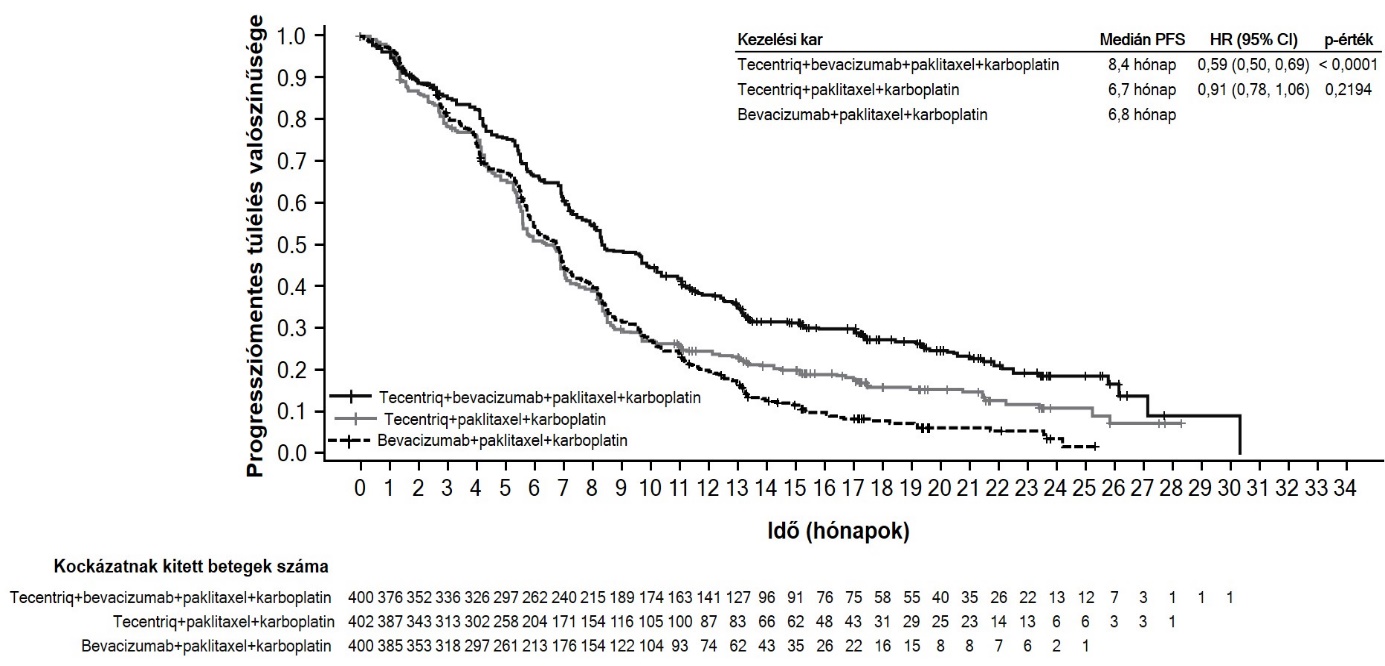
**4. ábra: Az ITT populáció teljes túlélésére vonatkozó Kaplan–Meier-görbe (IMpower150 vizsgálat)**

****

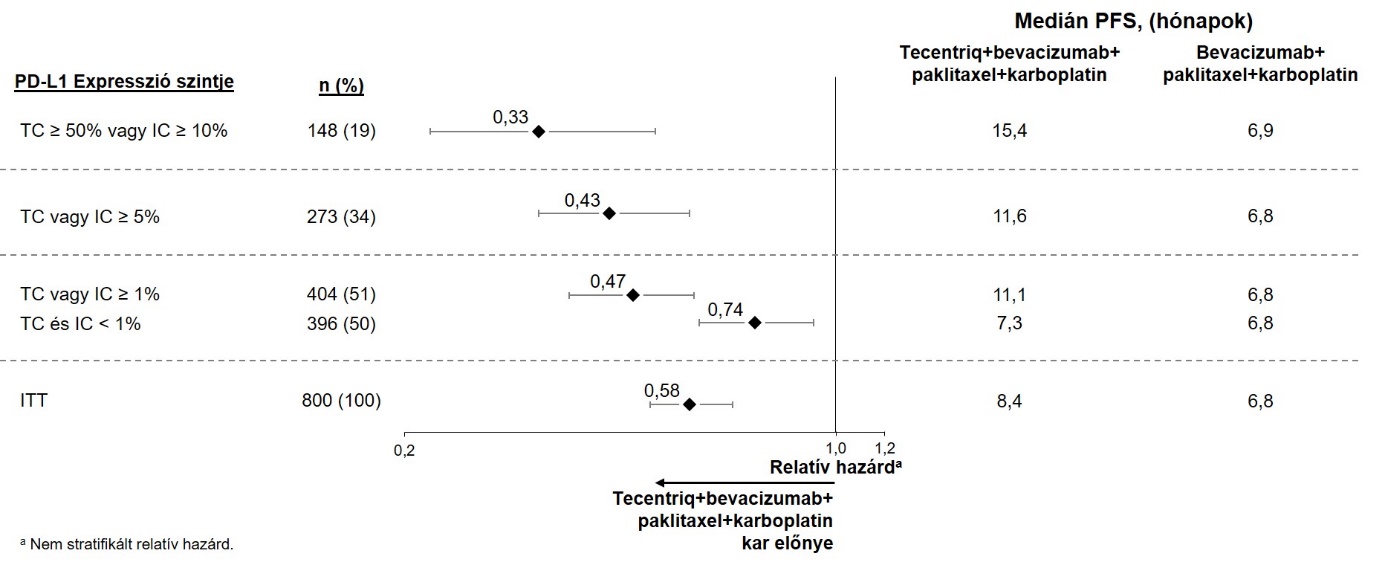
**5. ábra: Az ITT populáció teljes túlélésének forest plot ábrája a PD‑L1-expresszió alapján, a B és a C kar összehasonlítása (IMpower150 vizsgálat)**

****

**6. ábra: Az ITT populáció progressziómentes túlélésére vonatkozó Kaplan–Meier-görbe (IMpower150 vizsgálat)**

****

**7. ábra: Az ITT populáció progressziómentes túlélésének forest plot ábrája a PD-L1-expresszió alapján, a B és a C kar összehasonlítása (IMpower150 vizsgálat)**

****

A teljes túlélés (OS) időközi elemzésének előre meghatározott alcsoportelemzései a teljes túlélés javulását mutatták a B karon, a C karral összehasonlítva, EGFR-mutációval vagy ALK‑átrendeződéssel (relatív hazárd 0,54, 95%-os CI: 0,29; 1,03; medián OS nem érte el vs. 17,5 hónap) és májáttétekkel (relatív hazárd 0,52, 95%-os CI: 0,33; 0,82; medián OS 13,3 vs 9,4 hónap) rendelkező betegeknél. A progressziómentes túlélés javulását szintén igazolták EGFR‑mutációval vagy ALK-átrendeződéssel (relatív hazárd 0,55, 95%-os CI: 0,35; 0,87; medián PFS 10,0 vs. 6,1 hónap) és májáttétekkel rendelkező betegeknél (relaítv hazárd 0,41, 95%-os CI: 0,26; 0,62; medián PFS 8,2 vs. 5,4 hónap). A teljes túlélés eredmények hasonlóak voltak a 65 év alatti, és a 65 éves vagy annál idősebb alcsoportokban. A 75 éves vagy annál idősebb betegekre vonatkozó adatok mennyisége túlságosan korátozott ahhoz, hogy erre a populációra vonatkozóan következtetéseket lehessen levonni. Az összes alcsoport analízisre formális statisztikai vizsgálatot nem terveztek.

*IMpower130 (GO29537): Randomizált, III. fázisú vizsgálat, amelyet kemoterápiával még nem kezelt, metasztatikus, nem laphámsejtes NSCLC-ben szenvedő betegeknél végeztek, nab-paklitaxellel és karboplatinnal kombinációban*

Az GO29537 (IMpower130) egy III. fázisú, nyílt, randomizált vizsgálat volt, melyet a nab‑paklitaxellel és karboplatinnal kombinációban alkalmazott atezolizumab biztonságosságának és hatásosságának értékelésére végeztek, kemoterápiával még nem kezelt, metasztatikus, nem laphámsejtes NSCLC-ben szenvedő betegeknél. Az EGFR-mutációval vagy ALK-átrendeződéssel rendelkező betegeknek korábban tirozinkináz-gátló kezelésben kellett részesülniük.

A betegek stádiumát az American Joint Committee on Cancer (AJCC) 7. kiadása alapján határozták meg. Kizárták a vizsgálatból azokat a betegeket, akiknek a kórelőzményében autoimmun betegség szerepelt, élő, attenuált vakcinát kaptak a randomizálás előtti 28 napban, a randomizálás előtti 4 héten belül szisztémás immunstimuláló szereket vagy 2 héten belül szisztémás immunszuppresszív gyógyszereket kaptak, és aktív vagy kezeletlen központi idegrendszeri áttéteik voltak. Nem voltak alkalmasak a részvételre azok a betegek sem, akiket korábban CD137-agonistákkal vagy immunellenőrzőpont-blokkoló terápiákkal (anti-PD-1 és anti-PD-L1 terápiás antitestek) kezeltek. Be lehetett azonban vonni azokat a betegeket, akik korábban anti-CTLA-4-kezelésben részesültek, feltéve, hogy az utolsó dózist legalább 6 héttel a randomizáció előtt kapták, és az anti-CTLA-4 nem idézett elő immunmediált súlyos mellékhatásokat (NCI CTCAE 3. és 4. fokozat). A tumor vizsgálatát 6 hetenként végezték el az 1. ciklust követő 48 hétben, utána pedig 9 hetenként. Értékelték a daganatminták PD‑L1-expresszióját a tumorsejteken (TC) és a tumort infiltráló immunsejteken (IC), az eredmények felhasználásával pedig meghatározták a PD‑L1‑expresszió alcsoportjait az alábbiakban részletezett elemzésekhez.

A vizsgálatba bevont betegeket – beleértve az EGFR-mutációval vagy ALK-átrendeződéssel rendelkező betegeket – 2:1 arányban randomizálták a 11. táblázatban bemutatott kezelések egyikére. A randomizálást a nem, a májáttétek megléte és a tumorsejtek és a tumort infiltráló immunsejtek PD‑L1‑expressziója szerint stratifikálták. A B kezelési sémában részesülő betegek a betegség progresszióját követően átléphettek a másik kezelési sémába, és atezolizumab-monoterápiát kaphattak.

**11. táblázat: Intravénás kezelési sémák (IMpower130)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Kezelési séma** | **Indukció**  **(Négy vagy hat, 21 napos ciklus)** | **Fenntartó kezelés**  **(21 napos ciklusok)** |
| A | Atezolizumab (1200 mg)a + nab-paklitaxel (100 mg/m2)b,c + karboplatin (AUC 6)c | Atezolizumab (1200 mg)a |
| B | Nab-paklitaxel (100 mg/m2)b,c + karboplatin (AUC 6)c | Legmegfelelőbb szupportív kezelés vagy pemetrexed |

a Az atezolizumabot a vizsgáló által meghatározott klinikai előny megszűnéséig adagolták

b A nab-paklitaxelt a ciklusok 1., 8. és 15. napján adták be

c A nab-paklitaxelt és a karboplatint 4 vagy 6 cikluson keresztül, a betegség progressziójáig, vagy elfogadhatatlan toxicitás kialakulásáig adták, amelyik ezek közül hamarabb bekövetkezett

A vizsgálati populáció (n=679) demográfiai jellemzői, valamint kiindulási betegségjellemzői jól kiegyensúlyozottak voltak a kezelési karok között. A medián életkor 64 év volt (tartomány: 18‑86). A betegek többsége férfi (59%), és fehér bőrű (90%) volt. A betegek 14,7%-ának májáttétei voltak a vizsgálat kezdetén, és többségük aktuálisan vagy korábban dohányzott (90%). A betegek többségénél a kiindulási ECOG-teljesítménystátusz 1 (59%) és a daganatminták PD-L1-expressziója < 1% (kb. 52%) volt. A B karon lévő, az indukciós kezelést követően stabil betegség (SD), részleges válasz (PR) vagy teljes válasz (CR) stádiumában lévő 107 beteg közül 40-en váltottak pemetrexed-del történő fenntartó kezelésre.

Az elsődleges elemzést valamennyi betegnél elvégezték, kivéve az EGFR-mutációval vagy ALK‑átrendeződéssel rendelkező betegeket, mely ITT – vad típusú populációként definiálva (n=679). A betegek túlélésre vonatkozó követésének medián időtartama 18,6 hónap volt, és az atezolizumab + nab-paklitaxel + karboplatin karon az OS és a PFS javulását mutatták a kontrolhoz képest. A kulcsfontosságú eredményeket a 12. táblázat összesíti. Az OS és PFS Kaplan–Meier-görbéit a 8. és 10. ábra mutatja be. Az OS és PFS feltáró eredményeit a PD-L1-expresszió alapján a 9. és 11. ábra összesíti. A májáttétes betegeknél a PFS vagy az OS javulását nem tapasztalták az atezolizumab + nab-paklitaxel + karboplatin karon, szemben a nab-paklitaxel + karboplatin karral (relatív hazárd: 0,93, 95%-os CI: 0,59; 1,47 a PFS-re, relatív hazárd: 1,04, 95%-os CI: 0,63; 1,72 az OS-re).

A nab-paklitaxel + karboplatin karon a betegek 59%-a kapott a betegség progresszióját követően daganatellenes immunterápiát, amely keresztezett kezelésként az atezolizumabot is magában foglalta (az összes beteg 41%-a), szemben az atezolizumab + nab-paklitaxel + karboplatin kar 7,3%-ával.

Egy hosszabb követés utáni (medián: 24,1 hónap) feltáró analízis szerint a medián OS mindkét karon változatlan az elsődleges elemzéshez képest, relatív hazárd: 0,82 (95%-os CI: 0,67; 1,01).

**12. táblázat: Az IMpower130 hatásossági eredményeinek összefoglalása az elsődleges elemzési (ITT – vad típusú) populációban**

| **Hatásossági végpont** | **A kar**  **(atezolizumab + nab-paklitaxel + karboplatin)** | **B kar**  **(nab-paklitaxel + karboplatin)** |
| --- | --- | --- |
| **Összetett elsődleges végpontok** |  |  |
| ***OS*** | n=451 | n=228 |
| Halálesetek száma (%) | 226 (50,1%) | 131 (57,5%) |
| Eseményig eltelt medián időtartam (hónap) | 18,6 | 13,9 |
| 95%-os CI | (16,0; 21,2) | (12,0; 18,7) |
| Stratifikált relatív hazárd‡ (95%-os CI)  p-érték | 0,79 (0,64; 0,98)  0,033 | |
| 12 hónapos OS (%) | 63 | 56 |
| ***A vizsgáló által értékelt PFS (RECIST 1.1)*** | n=451 | n=228 |
| Események száma (%) | 347 (76,9%) | 198 (86,8%) |
| PFS medián időtartama (hónap) | 7,0 | 5,5 |
| 95%-os CI | (6,2; 7,3) | (4,4; 5,9) |
| Stratifikált relatív hazárd‡ (95%-os CI)  p-érték | 0,64 (0,54; 0,77)  <0,0001 | |
| 12 hónapos PFS (%) | 29% | 14% |
| **Egyéb végpontok** |  |  |
| ***Vizsgáló által értékelt ORR (RECIST v1.1)^*** | n=447 | n=226 |
| Megerősített válaszadók száma (%) | 220 (49,2%) | 72 (31,9%) |
| 95%-os CI | (44,5; 54,0) | (25,8; 38,4) |
| Teljes válaszok száma (%) | 11 (2,5%) | 3 (1,3%) |
| Részleges válaszok száma (%) | 209 (46,8%) | 69 (30,5%) |
| ***Vizsgáló által értékelt megerősített DOR (RECIST v1.1) ^*** | n=220 | n=72 |
| Medián (hónap) | 8,4 | 6,1 |
| 95%-os CI | (6,9; 11,8) | (5,5; 7,9) |

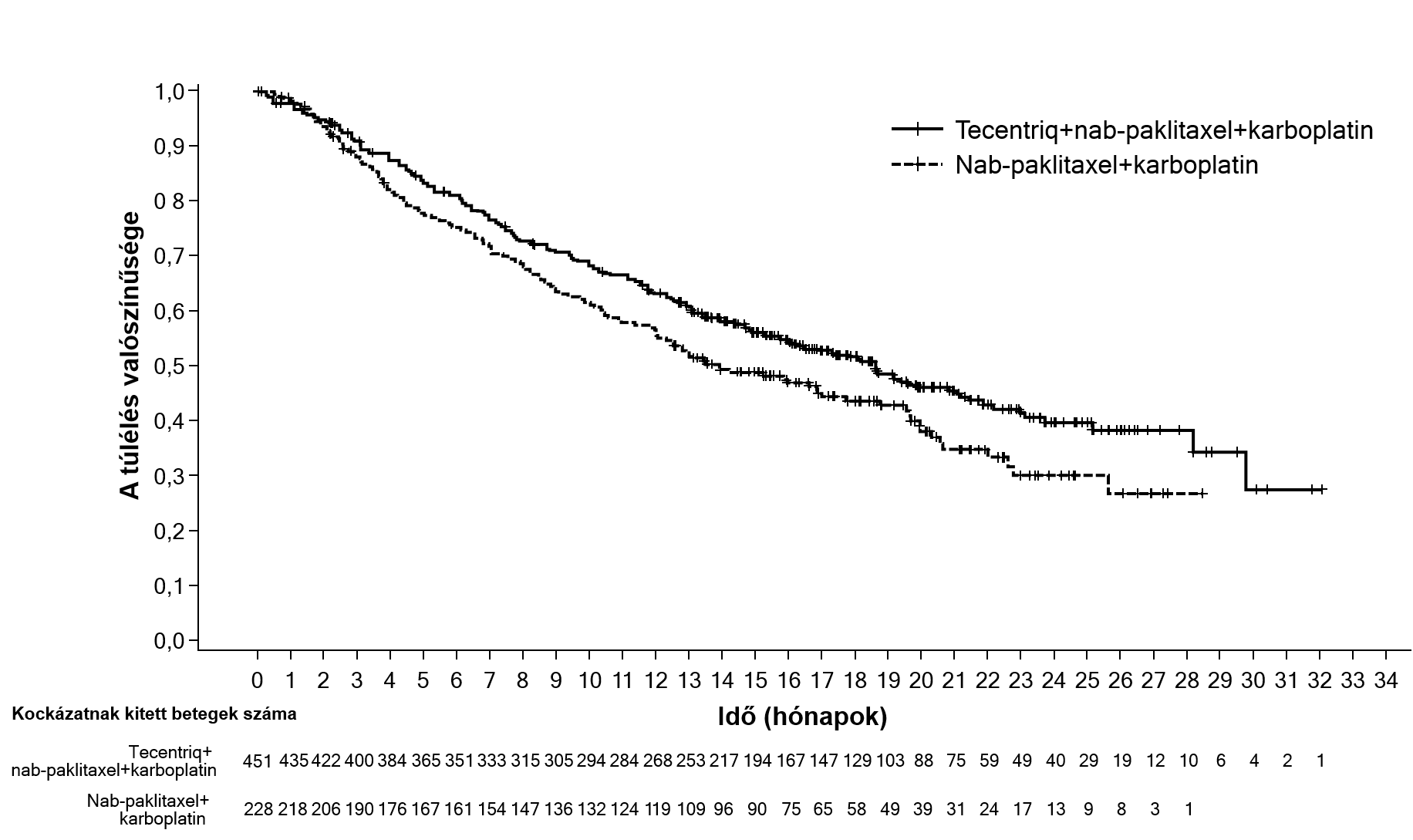
‡ Nem, valamint a tumorsejtek és a tumort infiltráló immunsejtek PD-L1-expressziója szerint stratifikálva

***^***A megerősített ORR és DOR feltáró végpontok

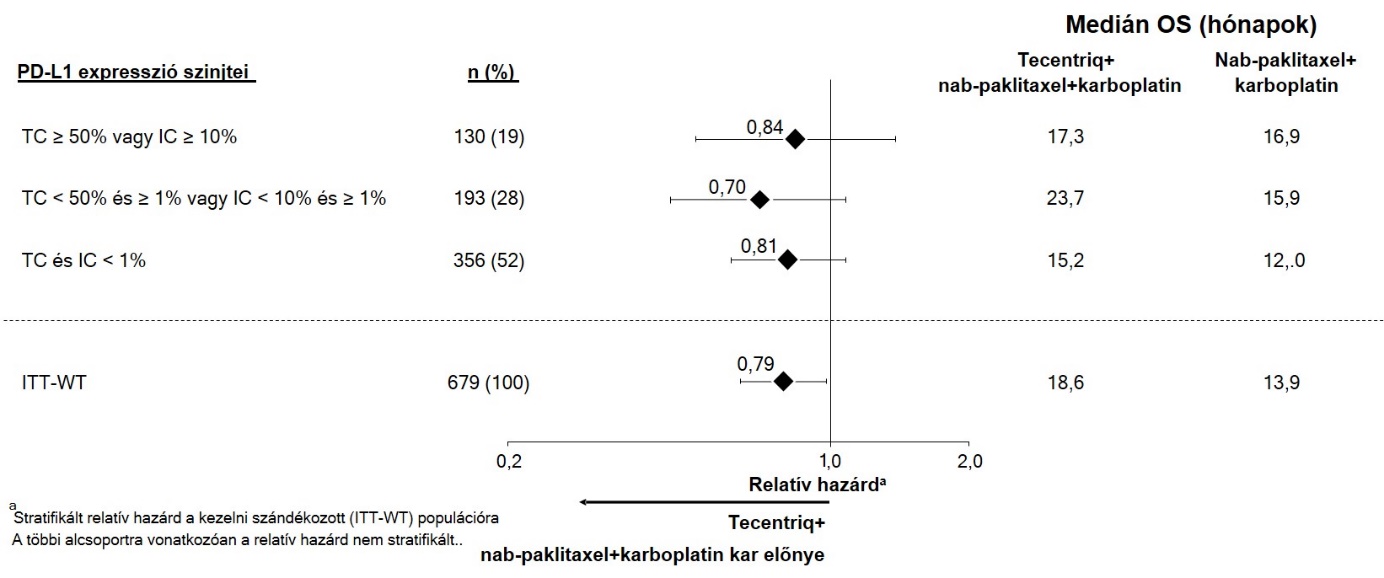
PFS = progressziómentes túlélés; RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v1.1) = válaszértékelési kritériumok szolid daganatok esetében 1.1 verzió.

CI = konfidenciaintervallum, ORR = objektív válaszarány, DOR = válasz időtartama, OS = teljes túlélés

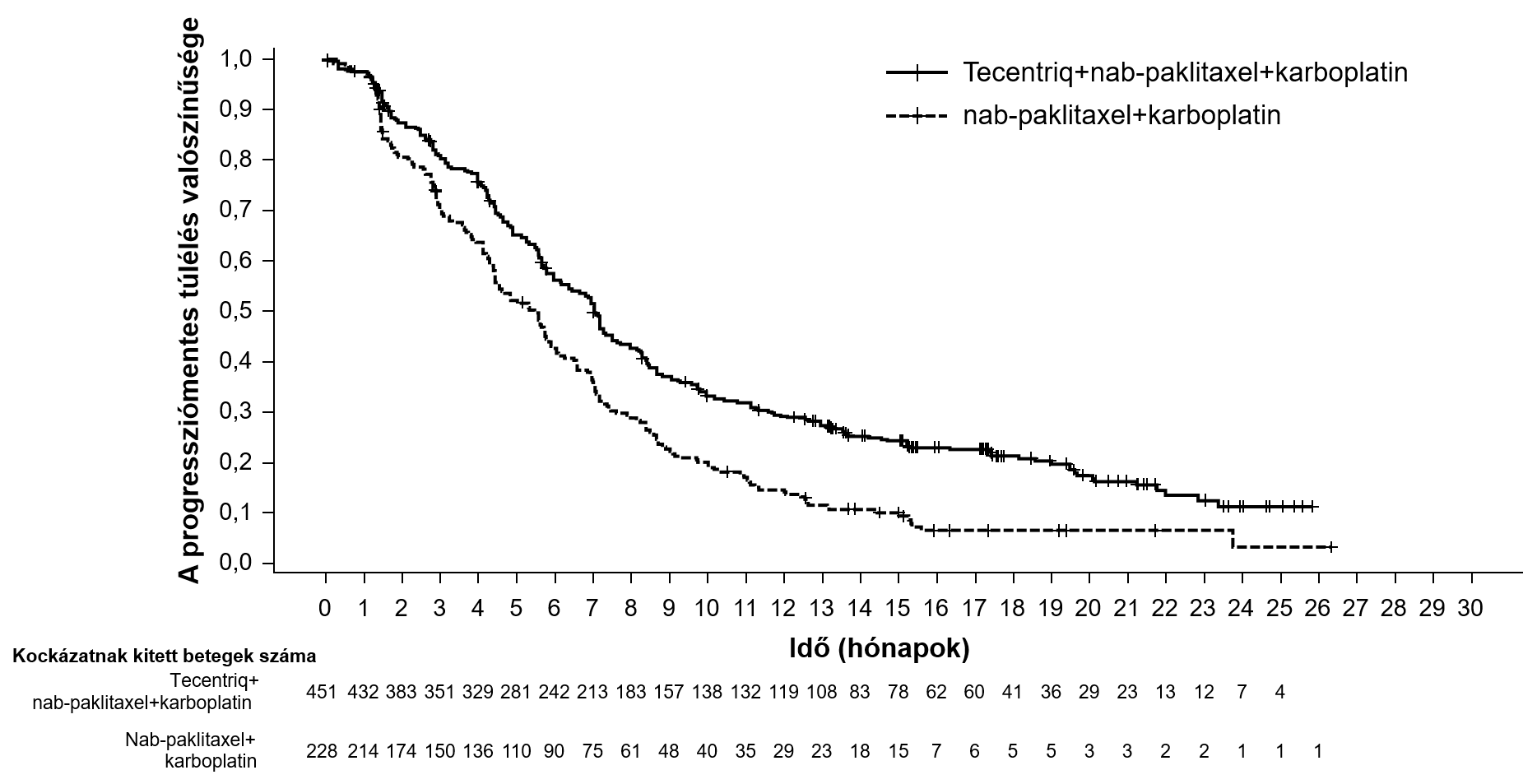
**8. ábra: A teljes túlélésre vonatkozó Kaplan–Meier-görbe (IMpower130 vizsgálat)**



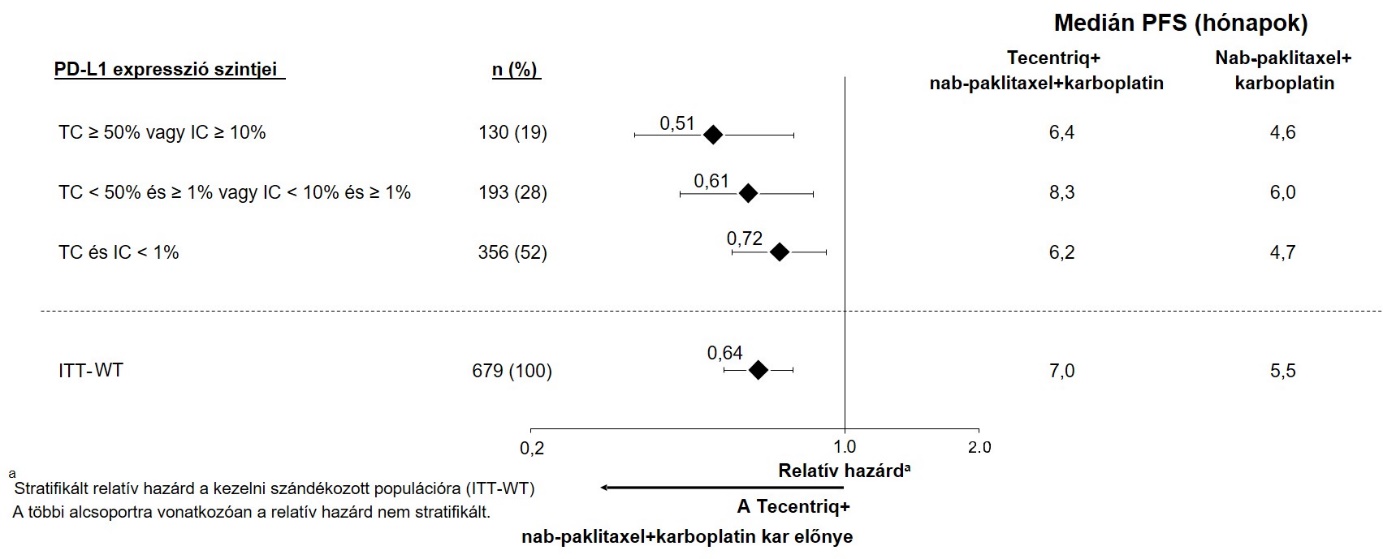
**9. ábra: A teljes túlélés forest plot ábrája a PD-L1-expresszió alapján (IMpower130 vizsgálat)**



**10. ábra: A progressziómentes túlélésre vonatkozó Kaplan–Meier-görbe (IMpower130 vizsgálat)**



**11. ábra: A progressziómentes túlélés Forest plot ábrája a PD-L1-expresszió alapján (IMpower130 vizsgálat)**



*IMpower110 (GO29431): Randomizált, III. fázisú vizsgálat kemoterápiával még nem kezelt, metasztatikus NSCLC-ben szenvedő betegeknél*

Egy III. fázisú, nyílt elrendezésű, multicentrikus, randomizált vizsgálatot (IMpower110) végeztek az atezolizumab biztonságosságának és hatásosságának értékelésére kemoterápiával még nem kezelt, metasztatikus NSCLC-ben szenvedő betegeknél. A betegek PD-L1-expressziója ≥1% volt a tumorsejteken (a PD-L1-re festődő tumorsejtek aránya ≥1%) vagy ≥1% volt a tumort infiltráló immunsejteken (a PD-L1-re festődő tumort infiltráló immunsejtek a tumor területének ≥1%‑át fedik le) a VENTANA PD-L1 (SP142) vizsgálat értékelése alapján.

Összesen 572 beteget, 1:1 arányban, atezolizumab‑kezelésre („A” vizsgálati kar) vagy kemoterápiára („B” vizsgálati kar) randomizáltak. Az atezolizumabot 1200 mg dózisban alkalmazták 3 hetente intravénás infúzió formájában, a vizsgáló által megítélt kedvező klinikai hatás elvesztéséig, illetve elfogadhatatlan toxicitás kialakulásáig. A kemoterápiás kezelési sémákat a 13. táblázat ismerteti. A randomizálást nem, ECOG teljesítménystátusz, szövettan, valamint a tumorsejtek és a tumort infiltráló immunsejtek PD-L1-tumorexpressziója szerint stratifikálták.

**13. táblázat: Kemoterápiás intravénás kezelési sémák (IMpower110)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Kezelési séma** | **Indukció**  **(Négy vagy hat 21 napos ciklus)** | **Fenntartó kezelés**  **(21 napos ciklusok)** |
| B (Nem laphámsejtes) | Ciszplatina (75 mg/m²) + pemetrexeda (500 mg/m²) VAGY karboplatina (AUC 6) + pemetrexeda (500 mg/m²) | Pemetrexedb,d (500 mg/m²) |
| B (Laphámsejtes) | Ciszplatina (75 mg/m²) + gemcitabina,c (1250 mg/m2) VAGY karboplatina (AUC 5) + gemcitabina,c (1000 mg/m2) | A legmegfelelőbb szupportív kezelésd |

a A ciszplatint, a karboplatint, a pemetrexedet és a gemcitabint 4 vagy 6 cikluson keresztül, a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitás kialakulásáig alkalmazták

b A pemetrexedet fenntartó kezelés formájában alkalmazták 21 naponként a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitás kialakulásáig

c A gemcitabint mindegyik ciklus 1. és 8. napján alkalmazták

d Nem volt megengedett az átlépés a kontroll vizsgálati karról (platinaalapú kemoterápia) az atezolizumabot kapó vizsgálati karra („A” vizsgálati kar)

Azokat a betegeket kizárták a vizsgálatból, akiknek a kórtörténetében autoimmun betegség szerepelt, akiket a randomizálás előtti 28 napban élő, attenuált vakcinával oltottak be, továbbá azokat, akik a bevonás előtti 4 héten belül szisztémás immunstimuláns gyógyszereket, illetve a bevonás előtti 2 héten belül szisztémás immunszuppresszív gyógyszereket kaptak, illetve akiknek aktív vagy kezeletlen KIR‑metasztázisuk volt. A tumorértékelésre 6 hetente került sor az 1. ciklus 1. napját követő első 48 héten keresztül majd ezt követően 9 hetente.

A demográfiai és kiindulási betegségjellemzők kiegyensúlyozottak voltak a kezelési karok között azoknál a betegeknél, akiknek a PD-L1-expressziója ≥1% volt a tumorsejteken vagy ≥1% volt a tumort infiltráló immunsejteken, nem rendelkeztek EGFR-mutációkkal vagy ALK-átrendeződéssel (n=554). A medián életkor 64,5 év volt (tartomány: 30–87) és a betegek 70%-a férfi volt. A betegek többsége fehér bőrű (84%) és ázsiai (14%) volt. A legtöbb beteg aktív vagy korábbi dohányos volt (87%), és a betegek kiindulási ECOG-teljesítménystátusza 0 (36%) vagy 1 (64%) volt. Összesen a betegek 69%-ánál állt fenn nem laphámsejtes betegség és 31%-uknál állt fenn laphámsejtes betegség. A demográfiai és kiindulási betegségjellemzők általánosságban reprezentatívak voltak a szélesebb körű vizsgálati populációra és kiegyensúlyozottak voltak a kezelési karok között azoknál a magas PD‑L1-expressziót mutató betegeknél (PD-L1 ≥50% tumorsejteken vagy ≥10% immunsejteken), akik nem rendelkeztek EGFR-mutációkkal vagy ALK-átrendeződéssel (n=205).

Az elsődleges végpont a teljes túlélés (OS) volt. A teljes túlélés interim analízisének időpontjában a magas PD-L1-expressziót mutató, ugyanakkor EGFR-mutációkkal vagy ALK-átrendeződéssel nem rendelkező betegeknél (n=205) a teljes túlélés statisztikailag szignifikáns javulást mutatott az atezolizumab-kezelésre („A” vizsgálati kar) randomizált betegeknél, a kemoterápiával („B” vizsgálati kar) összehasonlítva (relatív hazárd: 0,59, 95%-os CI: 0,40, 0,89; medián OS: 20,2 hónap, ill. 13,1 hónap), a kétoldalú p-érték 0,0106 volt. A túlélés medián követési ideje a magas PD‑L1‑expressziót mutató betegek körében 15,7 hónap volt.

Ezeknél a betegeknél egy hosszabb utánkövetéssel (medián: 31,3 hónap) végzett feltáró OS-elemzés során a medián teljes túlélés, az atezolizumab-karon nem változott az elsődleges interim analízishezhez képest (20,2 hónap), a kemoterápiás karon pedig 14,7 hónap lett (relatív hazárd: 0,76, 95%-os CI: 0,54; 1,09). A feltáró elemzés kulcsfontosságú eredményeit a 14. táblázat összesíti. Az OS-re és a PFS‑re vonatkozó Kaplan–Meier-görbéket a magas PD-L1-expressziójú betegek körében a 12. és a 13. ábra mutatja be. A betegek nagyobb arányánál következett be halálozás az első 2,5 hónap során az atezolizumab-karon (16/107, 15,0%), mint a kemoterápiás karon (10/98, 10,2%). Nem sikerült a korai halálesetekkel összefüggő specifikus tényező(ke)t azonosítani.

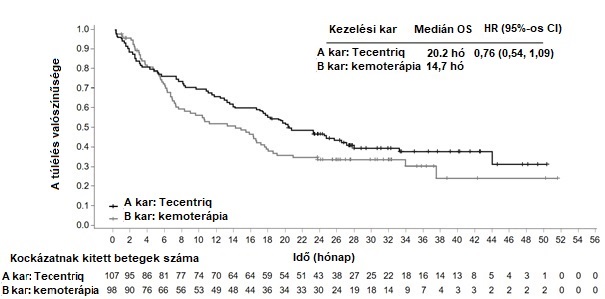
**14. táblázat: A hatásossági eredmények összefoglalása magas PD-L1-expressziójú (≥50% a tumorsejteken vagy ≥10% a tumort infiltráló immunsejteken) betegeknél (IMpower110)**

| **Hatásossági végpontok** | **A kar**  (Atezolizumab) | | **B kar**  (Kemoterápia) |
| --- | --- | --- | --- |
| ***Elsődleges végpont*** |  | |  |
| ***Teljes túlélés*** | n=107 | | n=98 |
| Halálesetek száma (%) | 64 (59,8%) | | 64 (65,3%) |
| Az eseményekig eltelt idő mediánja (hónap) | 20,2 | | 14,7 |
| 95%-os CI | (17,2; 27,9) | | (7,4; 17,7) |
| Stratifikált relatív hazárdǂ (95%-os CI) | 0,76 (0,54, 1,09) | | |
| 12 hónapos OS (%) | 66,1 | | 52,3 |
| ***Másodlagos végpontok*** |  | |  |
| ***A vizsgáló által értékelt PFS (RECIST v1.1)*** | n=107 | | n=98 |
| Események száma (%) | 82 (76,6%) | | 87 (88,8%) |
| A PFS medián időtartama (hónap) | 8.2. | | 5.0 |
| 95%-os CI | (6,8; 11,4) | | (4,2; 5,7) |
| Stratifikált relatív hazárdǂ (95%-os CI) | 0,59 (0,43, 0,81) | | |
| 12 hónapos PFS (%) | 39,2 | 19,2 | |
| ***A vizsgáló által értékelt ORR (RECIST 1.1)*** | n=107 | | n=98 |
| Válaszadók száma (%) | 43 (40,2%) | | 28 (28,6%) |
| 95%-os CI | (30,8; 50,1) | | (19,9; 38,6) |
| Teljes válaszok száma (%) | 1 (0,9%) | | 2 (2,0%) |
| Részleges válaszok száma (%) | 42 (39,3%) | | 26 (26,5%) |
| ***A vizsgálóorvos által értékelt DOR (RECIST 1.1)*** | n=43 | | n=28 |
| Medián (hónap) | 38,9 | | 8,3 |
| 95%-os CI | (16,1; NE) | | (5,6; 11,0) |

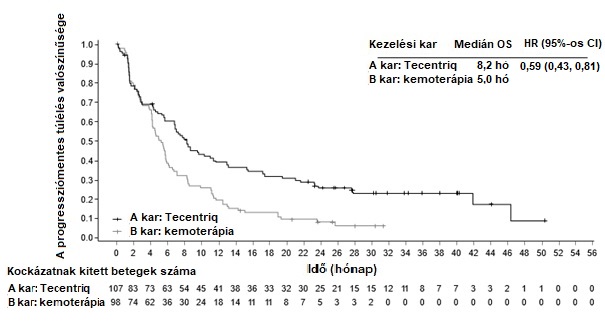
‡ Nem és az ECOG-teljesítménystátusz (0 vagy 1) szerint stratifikálva

PFS = progressziómentes túlélés; RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v1.1) = válaszértékelési kritériumok szolid daganatok esetében 1.1 verzió; CI = konfidenciaintervallum, ORR = objektív válaszarány; DOR = válasz időtartama; OS = teljes túlélés; NE = nem megbecsülhető.

**12. ábra: Magas PD-L1-expressziójú (≥50% a tumorsejteken vagy ≥10% a tumort infiltráló immunsejteken) betegek teljes túlélésére vonatkozó Kaplan–Meier-görbe (IMpower110)**

****

**13. ábra: Magas PD-L1-expressziójú (≥50% a tumorsejteken vagy ≥10% a tumort infiltráló immunsejteken) betegek progressziómentes túlélésére vonatkozó Kaplan–Meier-görbe (IMpower110)**

****

A teljes túlélés atezolizumab-karon megfigyelt javulás a kemoterápiás karral összehasonlítva konzisztensen kimutatható volt a magas PD-L1-expresszióval rendelkező betegek különböző alcsoportjaiban, beleértve a nem laphámsejtes NSCLC-s betegeket (relatív hazárd [HR]: 0,62, 95%-os CI: 0,40; 0,96; medián OS 20,2, illetve 10,5 hónap) és a laphámsejtes NSCLC-s betegeket egyaránt (HR: 0,56, 95%-os CI: 0,23; 1,37; medián OS: nem érték el, illetve 15,3 hónap). A 75 éves vagy annál idősebb betegekre, illetve a soha nem dohányzó betegekre vonatkozó adatok túlságosan korlátozottak ahhoz, hogy következtetéseket lehessen levonni ezekre az alcsoportokra.

*IPSOS vizsgálat (MO29872): Randomizált, III. fázisú vizsgálat, amelyet még nem kezelt, lokálisan előrehaladott, nem reszekálható vagy metasztatikus NSCLC-ben szenvedő, platinaalapú kemoterápiára nem alkalmas betegekkel végeztek*

Az MO29872 (IPSOS) vizsgálat egy III. fázisú, nyílt elrendezésű, randomizált, kontrollos vizsgálat, amelyet azzal a céllal végeztek, hogy összehasonlítsák az atezolizumab hatásosságát és biztonságosságát egy monoterápiás kemoterápiás kezeléssel (vinorelbin vagy gemcitabin a vizsgálóorvos választása szerint) olyan, még nem kezelt betegeknél, akiknél előrehaladott vagy recidiváló (az AJCC 7. kiadása szerinti IIIB stádiumú, multimodális kezelésre nem alkalmas) vagy metasztatikus (IV. stádiumú) NSCLC állt fenn és akik platinaalapú kemoterápiára alkalmatlannak minősültek.

A következő beválasztási kritériumok határozzák meg a terápiás javallatnak megfelelő, platinaalapú kemoterápiára nem alkalmas betegeket: 80 évesnél idősebb korú vagy 3‑as ECOG-teljesítménystátuszú betegek, illetve 2‑es ECOG-teljesítménystátuszú betegek releváns társbetegségekkel, vagy idősebb (≥70 éves) betegek releváns társbetegségekkel. A releváns társbetegségek olyan szívbetegségek, idegrendszeri rendellenességek, pszichiátriai kórképek, érrendszeri betegségek, renalis rendellenességek, anyagcsere- és táplálkozási rendellenességek vagy pulmonalis rendellenességek, amelyek ellenjavallottá teszik a platinaalapú terápia alkalmazását a kezelőorvos megítélése szerint.

Kizárták a vizsgálatból azokat a betegeket akik 70 évesnél fiatalabbak és az ECOG-teljesítménystátuszuk 0 vagy 1 volt; akiknek aktív vagy nem kezelt központi idegrendszeri áttétei voltak; akik élő, attenuált vakcinát kaptak a randomizálás előtti 4 héten belül; akik szisztémás immunstimuláló vagy szisztémás immunszuppresszáns gyógyszereket kaptak a randomizálás előtti 4 héten belül. EGFR-mutációval vagy ALK‑átrendeződésekkel érintett betegek sem vehettek részt a vizsgálatban. A betegek alkalmasságát nem befolyásolta a daganatuk PD‑L1‑státusza.

A betegeket 2:1 arányban randomizálták, úgy, hogy atezolizumabot („A” vizsgálati kar) vagy kemoterápiát („B” vizsgálati kar) kapjanak. Az atezolizumabot 1200 mg fix dózisban, intravénás infúzió formájában alkalmazták 3 hetente. A kemoterápiás kezelési sémákat a 15. táblázat ismerteti. A kezelést a betegség RECIST 1.1 verzió szerinti progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitás kialakulásáig alkalmazták. A randomizálást a szövettan (laphámsejtes/nem laphámsejtes), a PD-L1-expresszió (VENTANA PD-L1 (SP142) vizsgálattal meghatározott PD-L1-IHC-státusz: TC3 vagy IC3, illetve TC0/1/2 és IC0/1/2, illetve nem ismert) és az agyi áttétek (vannak/nincsenek) szerint stratifikálták.

**15. táblázat: Kezelési sémák (IPSOS)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Kezelési séma** | |  |
| A | 1200 mg atezolizumab iv. infúzióban, mindegyik 21 napos ciklus 1. napján. | |
| B | Vinorelbin: 25-30 mg/m2 dózisú iv. infúzió vagy 60-80 mg/m2 dózis szájon át alkalmazva a 21 napos ciklusok 1. és 8. napján, vagy a 28 napos ciklusok 1., 8. és 15. napján, vagy hetente történő alkalmazás, vagy  Gemcitabin 1000-1250 mg/m2 dózisú iv. infúzió a 21 napos ciklusok 1. és 8. napján, vagy a 28 napos ciklusok 1., 8. és 15. napján. | |

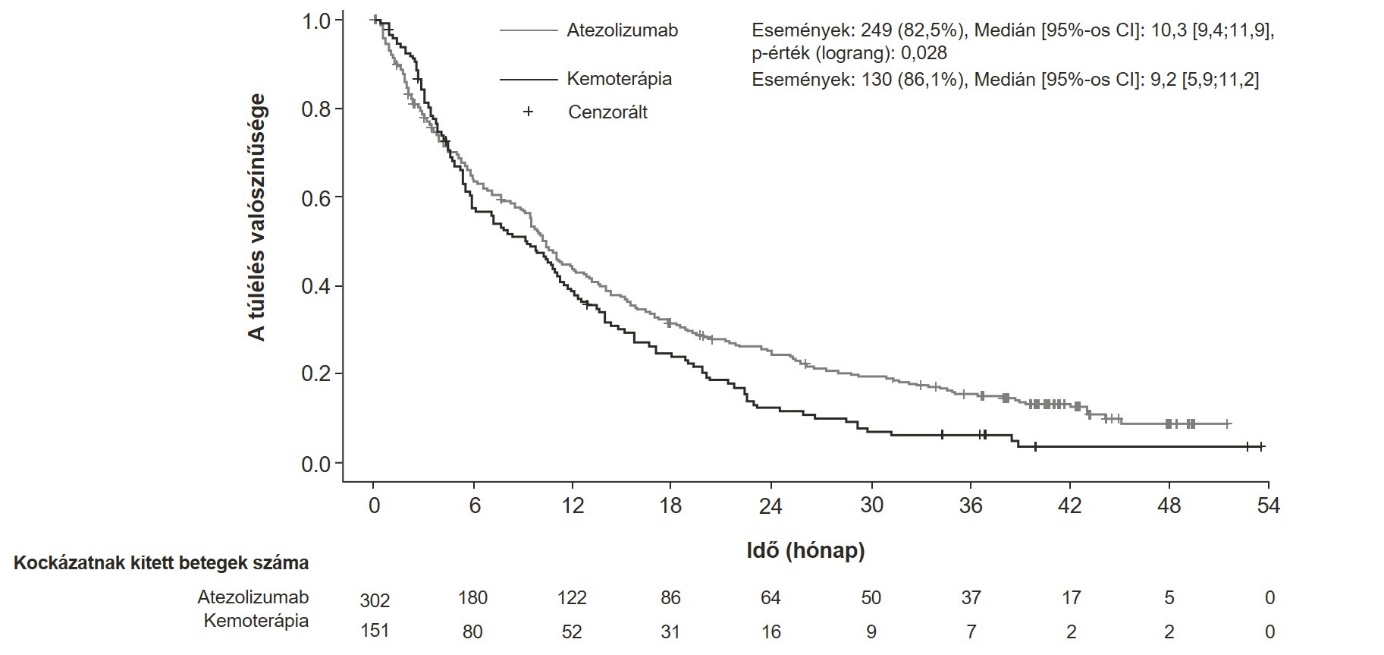
Összesen 453 beteget vontak be a vizsgálatba (ITT populáció). A populáció főleg fehér bőrű (65,8%) és férfi (72,4%) betegekből állt. A betegek medián életkora 75 év volt, a betegek 72,8%‑a 70 éves vagy idősebb volt. A betegek 1,5%‑ának 0, 15%‑ának 1, 75,9%‑ának 2 és 7,5%‑ának 3 volt az ECOG-teljesítménystátusza. Összességében a betegek 13,7%‑ánál állt fenn multimodális kezelésre nem alkalmas, IIIB stádiumú betegség, 86,3%‑uknál pedig IV. stádiumú betegség állt fenn. VENTANA PD-L1 (SP263) vizsgálattal mérve, a betegek 46,8%‑ánál a PD-L1-expresszió <1% a tumorsejteken, 28,7%‑ánál a PD-L1-expresszió 1‑49% a tumorsejteken, és 16,6%‑ánál a PD-L1-expresszió ≥50% a tumorsejteken, míg a betegek 7,9%‑ának ismeretlen volt a PD-L1‑expressziós státusza.

A vizsgálat elsődleges végpontja a teljes túlélés (OS) volt. Az OS végső elemzésének időpontjában a medián követési idő 41,0 hónap volt. A hatásossági adatokat a 16. táblázat és a 14. ábra mutatja be.

**16. táblázat: A hatásosság összefoglalása platinaalapú kemoterápiára nem alkalmas, NSCLC‑s betegeknél (IPSOS)**

| **Hatásossági végpont** | **Atezolizumab**  **(n = 302)** | **Kemoterápia**  **(n = 151)** | |
| --- | --- | --- | --- |
| ***Elsődleges végpont*** | | | |
| ***OS*** | | | |
| Események száma (%) | 249 (82,5%) | 130 (86,1%) | |
| Eseményekig eltelt medián idő (hónap) (95%‑os CI) | 10,3 (9,4; 11,9) | 9,2 (5,9; 11,2) | |
| Stratifikált relatív hazárd (95%-os CI) ǂ | 0,78 (0,63; 0,97) | | |
| p-érték (stratifikált lograng) | p = 0,028 | | |
| ***Másodlagos végpontok*** | | | |
| ***Vizsgáló által értékelt PFS (RECIST 1.1 verzió)*** | | | |
| Események száma (%) | 276 (91,4%) | | 138 (91,4%) |
| A PFS medián időtartama (hónap) (95%-os CI) | 4,2 (3,7; 5,5) | | 4,0 (2,9; 5,4) |
| Stratifikált relatív hazárd (95%-os CI) ǂ | 0,87 (0,70; 1,07) | | |
| ***ORR (RECIST 1.1 verzió)*** |  | |  |
| Megerősített választ adók száma (%) | 51 (16,9%) | | 12 (7,9%) |
| ***DOR (RECIST 1.1 verzió)*** |  | |  |
| Medián, hónapokban kifejezve (95%-os CI) | 14,0 (8,1; 20,3) | | 7,8 (4,8; 9,7) |
| CI = konfidenciaintervallum, DOR = válasz időtartama, ORR = objektív válaszarány, OS = teljes túlélés, PFS = progressziómentes túlélés, RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v1.1) = válaszértékelési kritériumok szolid daganatok esetében 1.1 verzió  ǂ A becsült relatív hazárd és a 95%‑os CI Cox‑féle modellből származik, amelyben a kezelési csoport együttjáró változóként szerepelt. A stratifikált analízishez szövettani altípust, PD-L1-IHC-státuszt és agyi áttéteket (vannak/nincsenek) adtak hozzá stratifikációs faktorként. | | | |

**14. ábra: Platinaalapú kemoterápiára nem alkalmas, NSCLC-s betegek (IPSOS) teljes túlélésére vonatkozó Kaplan–Meier-görbe**



*NSCLC második vonalbeli kezelése*

*OAK (GO28915): randomizált III. fázisú vizsgálat, amelyet lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus NSCLC‑ben szenvedő betegekkel végeztek, akik megelőzően kemoterápiás kezelésben részesültek.*

Az OAK egy III. fázisú, nyílt, multicentrikus, nemzetközi, randomizált vizsgálat, amelyben az atezolizumab hatékonyságát és biztonságosságát értékelték docetaxellel összehasonlítva, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus NSCLC‑ben szenvedő betegeknél, akiknek betegsége a platinabázisú kezelés során vagy azt követően progrediált. A vizsgálatból kizárták azokat a betegeket, akiknek kórelőzményében autoimmun betegség szerepelt, akiknél aktív vagy kortikoszteroid-függő agyi áttét állt fenn, vagy akik élő, attenuált vakcinát kaptak a vizsgálatba történő bevonást megelőző 28 napban, illetve szisztémás immunstimuláns kezelésben részesültek a vizsgálatba történő bevonást megelőző 4 héten belül, vagy szisztémás immunszuppresszív gyógyszerkészítményt kaptak a vizsgálatba történő bevonást megelőző 2 héten belül. A tumor értékelések az első 36 hétben 6 hetente, majd a későbbiekben 9 hetente történtek. A tumormintákban prospektíven értékelték a tumorsejtek és a tumorinfiltráló immunsejtek PD‑L1-expresszióját.

Összesen 1225 beteget vontak be a vizsgálatba, és az elemzési terv szerint az első 850 randomizált beteg került be az elsődleges hatásossági elemzésbe. A randomizációt a tumorinfiltráló immunsejtek PD‑L1-expressziós státusza, a korábbi kemoterápiás kezelési sémák száma, valamint a szövettan alapján stratifikálták. A betegeket 1:1 arányban randomizálták atezolizumab- vagy docetaxel-karra.

Az atezolizumab fix, 1200 mg‑os dózisban, 3 hetente, intravénás infúzió formájában került beadásra. A dóziscsökkentés nem volt megengedett. A betegeket a vizsgáló által megállapított kedvező klinikai hatás megszűnéséig kezelték. A docetaxelt 75 mg/m2 dózisban, intravénás infúzió formájában alkalmazták minden 3 hetes ciklus 1. napján, a betegség progressziójáig. Az összes kezelt beteg esetén a kezelés medián időtartama 2,1 hónap volt a docetaxel-karon és 3,4 hónap volt az atezolizumab-karon.

Az elsődleges elemzési populáció demográfiai jellemzői és a kiindulási betegség-jellemzői jól kiegyensúlyozottak voltak a kezelési karok között. A medián életkor 64 év volt (tartomány: 33‑85 év) és a betegek 61%‑a férfi volt. A betegek többsége fehér bőrű volt (70%). Hozzávetőlegesen a betegek háromnegyedének (74%) volt nem laphámsejtes szövettani eredménye, 10%‑ának volt ismert EGFR‑mutációja és 0,2%‑ának volt ismert ALK‑átrendeződése, a betegek 10%‑ának központi idegrendszeri áttétei voltak a vizsgálat kezdetén, és többségük aktuálisan vagy korábban dohányzott (82%). A kiindulási ECOG szerinti teljesítménystátusz 0 (37%) vagy 1 (63%) volt. A betegek hetvenöt százaléka megelőzően csak egy platinabázisú kezelésben részesült.

Az elsődleges hatásossági végpont a teljes túlélés (OS) volt. A 17. táblázat foglalja össze ennek a vizsgálatnak a 21 hónapos medián túlélési utánkövetésére vonatkozó legfontosabb eredményeit. A 15. ábra mutatja a beválasztás szerinti (intent to treat (ITT)) populációban a teljes túlélésre vonatkozó Kaplan-Meier-görbéket. A 16. ábra a beválasztás szerinti (intent to treat (ITT)) populáció, valamint a PD‑L1-alcsoportok teljes túlélési eredményeit foglalja össze, mely alapján az atezolizumab‑kezelésben részesülő minden alcsoportban kedvezőbb teljes túlélés igazolódott, beleértve azokat a betegeket is, akik tumorsejtjeinek, illetve tumorinfiltráló immunsejtjeinek a PD‑L1-expressziója <1% volt a tumorsejteken (TC) és a tumorinfiltráló immunsejteken (IC).

**17. táblázat: Az elsődleges elemzési populációra vonatkozó hatásossági adatok összefoglalása (OAK vizsgálat) (összes vizsgálatba bevont beteg)\***

| **Hatásossági végpont** | | **Atezolizumab**  **(n=425)** | | **Docetaxel**  **(n=425)** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| ***Elsődleges hatásossági végpont*** | |  | |  |
| ***Teljes túlélés (OS)*** | |  | |  |
| Halálesetek száma (%) | | 271 (64%) | | 298 (70%) |
| Eseményekig eltelt medián idő (hónap) | | 13,8 | | 9,6 |
| 95%‑os CI | | (11,8; 15,7) | | (8,6; 11,2) | |
| Stratifikáltǂ relatív hazárd (95%-os CI) | | 0,73 (0,62; 0.87) | | | |
| p‑érték\*\* | | 0,0003 | | | |
| 12 hónapos teljes túlélés (%)\*\*\* | 218 (55%) | | | 151 (41%) | |
| 18 hónapos teljes túlélés (%)\*\*\* | 157 (40%) | | | 98 (27%) | |
| ***Másodlagos végpontok*** | | | | |
| ***Vizsgáló által értékelt progressziómentes túlélés (PFS) (RECIST 1.1 verzió)*** | | | | |
| Események száma (%) | | 380 (89%) | | 375 (88%) |
| Progressziómentes túlélés medián időtartama (hónap) | | 2,8 | | 4,0 |
| 95%‑os CI | | (2,6; 3,0) | | (3,3; 4,2) |
| Stratifikált relatív hazárd (95%-os CI) | | 0,95 (0,82; 1,10) | | |
| ***Vizsgáló által értékelt objektív válaszadási arány (ORR) (RECIST 1.1*** ***verzió)*** | | | | |
| Válaszadók száma (%) | | 58 (14%) | | 57 (13%) |
| 95%‑os CI | | (10,5; 17,3) | | (10,3; 17,0) |
| ***Vizsgáló által értékelt objektív válaszadási időtartam (DOR) (RECIST 1.1 verzió)*** | | | n=58 | n=57 | |
| Medián (hónap) | | 16,3 | | 6,2 |
| 95%‑os CI | | (10,0; NE) | | (4,9; 7,6) |

CI = konfidenciaintervallum, DOR = válasz időtartama, NE = nem megbecsülhető, ORR = objektív válaszadási arány, OS = teljes túlélés, PFS = progressziómentes túlélés, RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors v1.1) = válaszértékelési kritériumok szolid daganatok esetében 1.1 verzió

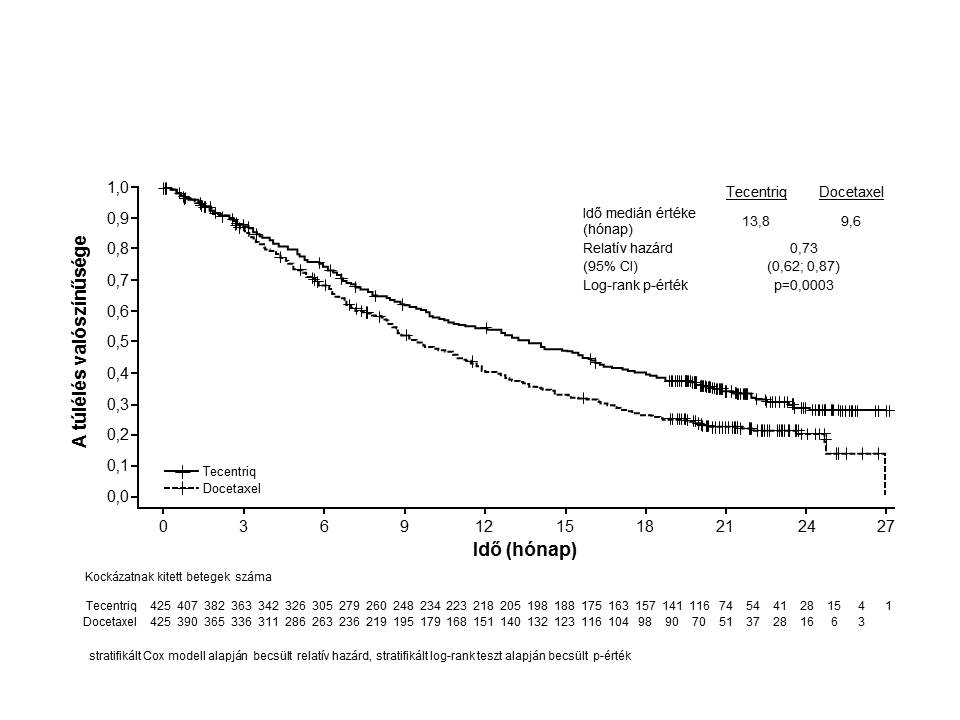
\*Az elsődleges elemzési populáció az első 850 randomizált betegből áll.

ǂA tumorinfiltráló immunsejtek PD‑L1-expressziója, korábbi kemoterápiás kezelési sémák száma és szövettan alapján stratifikálva.

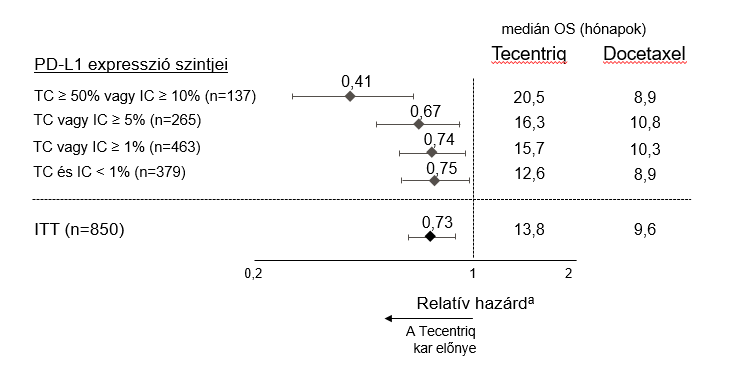
\*\*Stratifikált lograng-próba alapján.

\*\*\*A Kaplan-Meier-féle becslés alapján

**15. ábra:** **Az elsődleges elemzési populáció teljes túlélésére vonatkozó Kaplan–Meier-görbe (összes vizsgálatba bevont beteg) (OAK vizsgálat)**

****

**16. ábra:** **Az elsődleges elemzési populáció teljes túlélésének forest plot ábrája a PD‑L1‑expresszió alapján (OAK vizsgálat)a**



aStratifikált relatív hazárd a beválasztás szerinti populációra (ITT) és azokra a populációkra vonatkozóan, amelyekben a tumorsejtek (TC) vagy a tumorinfiltráló immunsejtek (IC) PD-L1-expressziós státusza ≥ 1%. A többi exploratorikus alcsoportra vonatkozóan a relatív hazárd nem stratifikált.

Atezolizumab alkalmazása esetén a teljes túlélés javulását figyelték meg docetaxelhez képest, mind a nem‑laphámsejtes NSCLC‑ben szenvedő betegeknél (relatív hazárd 0,73, 95%-os CI: 0,60; 0,89, medián teljes túlélés 15,6 hónap atezolizumab esetén, illetve 11,2 hónap docetaxel esetén), mind a laphámsejtes NSCLC‑ben szenvedő betegeknél (relatív hazárd 0,73, 95%-os CI: 0,54; 0,98, a medián teljes túlélés 8,9 hónap atezolizumab esetén, illetve 7,7 hónap docetaxel esetén). A megfigyelt OS (teljes túlélés) javulását a betegek különböző alcsoportjain keresztül következetesen kimutatták, beleértve azokat a betegeket, akiknek a vizsgálatba történő beválasztáskor agyi áttétük volt (relatív hazárd: 0,54, 95%-os CI: 0,31; 0,94; medián teljes túlélés 20,1 hónap atezolizumab esetén, illetve 11,9 hónap docetaxel esetén), valamint azokat a betegeket, akik soha nem dohányoztak (relatív hazárd 0,71, 95%-os CI: 0,47; 1,08, medián teljes túlélés 16,3 hónap atezolizumab esetén, illetve 12,6 hónap docetaxel esetén). Azonban, az EGFR-mutációval rendelkező betegeknél a teljes túlélés nem javult atezolizumab esetén docetaxellel összehasonlítva (relatív hazárd: 1,24, 95%-os CI: 0,71; 2,18, medián teljes túlélés 10,5 hónap atezolizumab esetén, illetve 16,2 hónap docetaxel esetén).

A mellkasi fájdalom fokozódásáig hosszabb idő volt megfigyelhető az atezolizumabbal kezelt csoportban, mint a docetaxel mellett, amit a betegek által kitöltött EORTC QLQ-LC13 (European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Lung Cancer, Európai Rákkutató és Terápiás Szervezet életminőség-kérdőív tüdődaganatra vonatkozó modul) kérdőív alapján határoztak meg (relatív hazárd: 0,71, 95%-os CI: 0,49; 1,05, a medián értéket egyik karon sem érték el). Az egyéb, tüdőcarcinomához köthető tünetek fokozódásáig (pl. köhögés, nehézlégzés és kar/vállfájdalom) eltelt idő az EORTC QLQ‑LC13 alapján meghatározva hasonlónak bizonyult atezolizumab, illetve docetaxel esetén. Ezeket az eredményeket körültekintéssel kell értelmezni a vizsgálat nyílt elrendezése miatt.

*POPLAR (GO28753): II. fázisú randomizált vizsgálat, amelyet lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus NSCLC‑ben szenvedő betegekkel végeztek, akik megelőzően kemoterápiás kezelésben részesültek.*

Egy II. fázisú, multicentrikus, nemzetközi, randomizált, nyílt, kontrollos vizsgálatot (POPLAR) végeztek olyan, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus NSCLC‑ben szenvedő betegekkel, akiknek betegsége a platinabázisú kezelés alatt vagy azt követően progrediált, a PD‑L1-expressziótól függetlenül. Az elsődleges hatásossági kimenetel a teljes túlélés volt. Összesen 287 beteget randomizáltak 1:1 arányban atezolizumab (1200 mg intravénás infúzió formájában 3 hetente, a kedvező klinikai hatás megszűnéséig) vagy docetaxel (75 mg/m2 intravénás infúzió formájában, minden 3 hetes ciklus 1. napján, a betegség progressziójáig) karra. A randomizáció stratifikálása a tumorinfiltráló immunsejtek PD‑L1-expressziója, a korábbi kemoterápiás kezelések száma, valamint a szövettan alapján történt. Egy frissített elemzés szerint, melyben összesen 200 megfigyelt haláleset volt és a medián túlélés időtartamának utánkövetése 22 hónap volt, a teljes túlélés medián időtartama az atezolizumabbal kezelt betegeknél 12,6 hónap, míg a docetaxellel kezelt betegeknél 9,7 hónap volt (relatív hazárd: 0,69, 95%-os CI: 0,52; 0,92). Az objektív válaszadási arány 15,3% illetve 14,7%, a válasz medián időtartama 18,6 hónap volt atezolizumab esetén, illetve 7,2 hónap volt docetaxel esetén.

*Kissejtes tüdőcarcinoma*

*IMpower133 (GO30081): I/III. fázisú randomizált vizsgálat, kemoterápiával még nem kezelt, kiterjedt stádiumú SCLC-ben szenvedő betegeknél, karboplatinnal és etopoziddal kombinációban.*

Az IMpower133 egy I/III. fázisú, randomizált, multicentrikus, kettős vak, placebokontrollos vizsgálat volt, melyet a karboplatinnal és etopoziddal kombinációban alkalmazott atezolizumab hatásosságának és biztonságosságának értékelésére végeztek, kemoterápiával még nem kezelt ES-SCLC‑ben szenvedő betegeknél.

Kizárták a vizsgálatból azokat a betegeket, akiknek aktív vagy kezeletlen központi idegrendszeri áttéteik voltak, a kórelőzményében autoimmun betegség szerepelt, élő, attenuált vakcinát kaptak a randomizálás előtti 4 hétben, a randomizálás előtti 1 héten belül szisztémás immunszuppresszív gyógyszereket kaptak. A tumor értékelését 6 hetenként végezték el az 1. ciklus 1. napját követő 48 héten át, utána pedig 9 hetenként. Azoknál a betegeknél, akik megfeleltek a megállapított kritériumoknak, és akik beleegyeztek abba, hogy a betegség progressziója után is kezelést kapjanak, a kezelés befejezéséig 6 hetenként végezték el a tumor vizsgálatát.

Összesen 403 beteget vontak be a vizsgálatba, akiket 1:1 arányban randomizáltak a 18. táblázatban bemutatott kezelések egyikére. A randomizálást a nem, az ECOG-teljesítménystátusz és az agyi áttétek megléte szerint stratifikálták.

**18. táblázat: Intravénás kezelési sémák (IMpower133)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Kezelési séma** | | **Indukció**  **(Négy 21 napos ciklus)** | **Fenntartó kezelés**  **(21 napos ciklusok)** |
| A | atezolizumab (1200 mg)a + karboplatin (AUC 5)b + etopozid (100 mg/m2)b,c | | atezolizumab (1200 mg) a |
| B | placebo + karboplatin (AUC 5)b + etopozid (100 mg/m2)b,c | | placebo |

a Az atezolizumabot a vizsgáló által meghatározott klinikai előny megszűnéséig adagolták

b A karboplatint és az etopozidot 4 cikluson keresztül, vagy a betegség progressziójáig, vagy elfogadhatatlan toxicitás kialakulásáig adták, amelyik ezek közül hamarabb bekövetkezett

c Az etopozidot az egyes ciklusok 1., 2. és 3. napján adták

A vizsgálati populáció demográfiai jellemzői, valamint kiindulási betegségjellemzői jól kiegyensúlyozottak voltak a kezelési karok között. A medián életkor 64 év volt (tartomány: 26–90), a betegek 10%-a 75 éves vagy annál idősebb volt. A betegek többsége férfi (65%) és fehér bőrű (80%) volt, 9%-ának agyi áttétei voltak és a többségük aktuálisan vagy korábban dohányzott (97%). A kiindulási ECOG-teljesítménystátusz 0 (35%) vagy 1 (65%) volt.

Az elsődleges elemzés időpontjában a betegek túlélésének medián követési ideje 13,9 hónap volt. Az OS statisztikailag szignifikáns növekedését figyelték meg az atezolizumab karboplatinnal és etopoziddal kombinációban történő alkalmazásakor a kontroll karhoz képest (HR: 0,70, 95%-os CI: 0,54; 0,91; medián OS: 12,3 hónap vs. 10,3 hónap). Egy hosszabb követés utáni (medián: 22,9 hónap) feltáró OS-analízis szerint, a medián OS mindkét karon változatlan volt az elsődleges OS interim analízishez képest. Az elsődleges analízisből származó PFS-, ORR- és DOR-eredményeket, valamint az OS végső, feltáró analízisének eredményeit a 19. táblázat összesíti. Az OS és a PFS Kaplan–Meier-görbéjét a 17. és 18. ábra mutatja be. Adatok az agyi metasztázissal rendelkező betegekről túlságosan korlátozottak ahhoz, hogy következtetést lehessen levonni erre a populációra vonatkozóan.

**19. táblázat: A hatásossági eredmények összefoglalása (IMpower133)**

| **Kulcsfontosságú hatásossági végpontok** | **A kar**  (Atezolizumab + karboplatin + etopozid) | | **B kar**  (Placebo + karboplatin + etopozid) |
| --- | --- | --- | --- |
| ***Elsődleges együttes végpontok*** |  | |  |
| ***OS analízise\**** | n=201 | | n=202 |
| Halálesetek száma (%) | 142 (70,6%) | | 160 (79,2%) |
| Az eseményekig eltelt medián idő (hónap) | 12,3 | | 10,3 |
| 95%-os CI | (10,8; 15,8) | | (9,3; 11,3) |
| Stratifikált relatív hazárd‡ (95%-os CI) | 0,76 (0,60, 0,95) | | |
| p-érték | 0,0154\*\*\* | | |
| 12 hónapos OS (%) | 51,9 | | 39,0 |
| ***Vizsgáló által értékelt PFS (RECIST v1.1*) \*\*** | n=201 | | n=202 |
| Események száma (%) | 171 (85,1%) | | 189 (93,6%) |
| A PFS medián időtartama (hónap) | 5,2 | | 4,3 |
| 95%-os CI | (4,4; 5,6) | | (4,2; 4,5) |
| Stratifikált relatív hazárd‡ (95%-os CI) | 0,77 (0,62, 0,96) | | |
| p-érték | 0,0170 | | |
| 6 hónapos PFS (%)  12 hónapos PFS (%) | 30,9  12,6 | 22,4  5,4 | |
| ***További végpontok*** |  | |  |
| ***Vizsgáló által értékelt ORR (RECIST 1.1)\*\* ^*** | n=201 | | n=202 |
| Kezelésre reagálók száma (%) | 121 (60,2%) | | 130 (64,4%) |
| 95%-os CI | (53,1; 67,0) | | (57,3; 71,0) |
| Teljes válaszok száma (%) | 5 (2,5%) | | 2 (1,0%) |
| Részleges válaszok száma (%) | 116 (57,7%) | | 128 (63,4%) |
| ***Vizsgáló által értékelt DOR (RECIST 1.1)\*\* ^*** | n =121 | | n = 130 |
| Medián, hónapokban kifejezve | 4,2 | | 3,9 |
| 95%-os CI | (4,1; 4,5) | | (3,1; 4,2) |

PFS = progressziómentes túlélés; RECIST = (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v1.1) = válaszértékelési kritériumok szolid daganatok esetében 1.1 verzió; CI = konfidenciaintervallum; ORR = objektív válaszarány; DOR = válasz időtartama; OS = teljes túlélés

‡ Nem és ECOG-teljesítménystátusz szerint stratifikálva

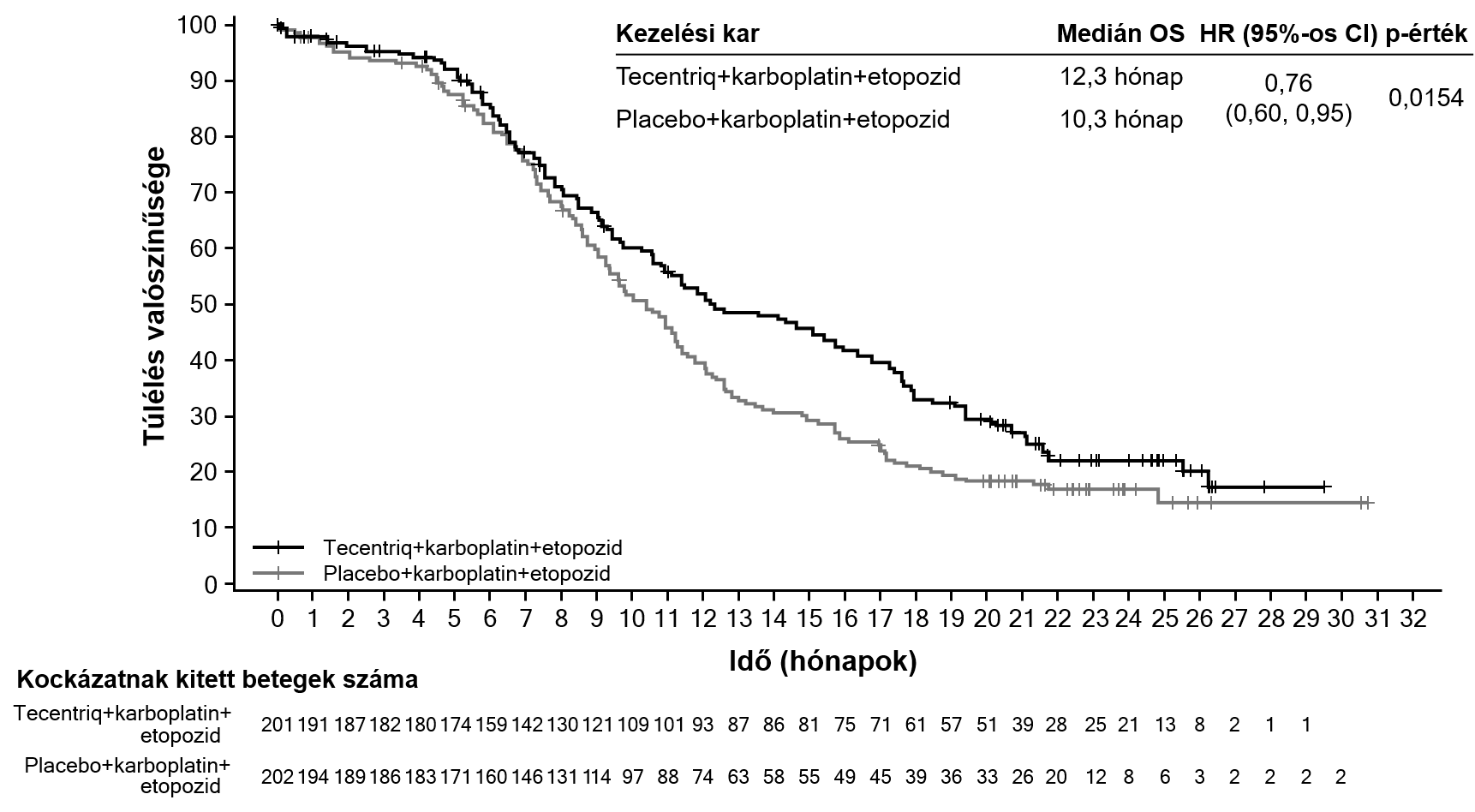
\* Feltáró OS végső analízis a klinikai adatzáráskor, 2019. január 24.-én

\*\* PFS-, ORR- és DOR-analízis a klinikai adatzáráskor 2018. április 24.-én

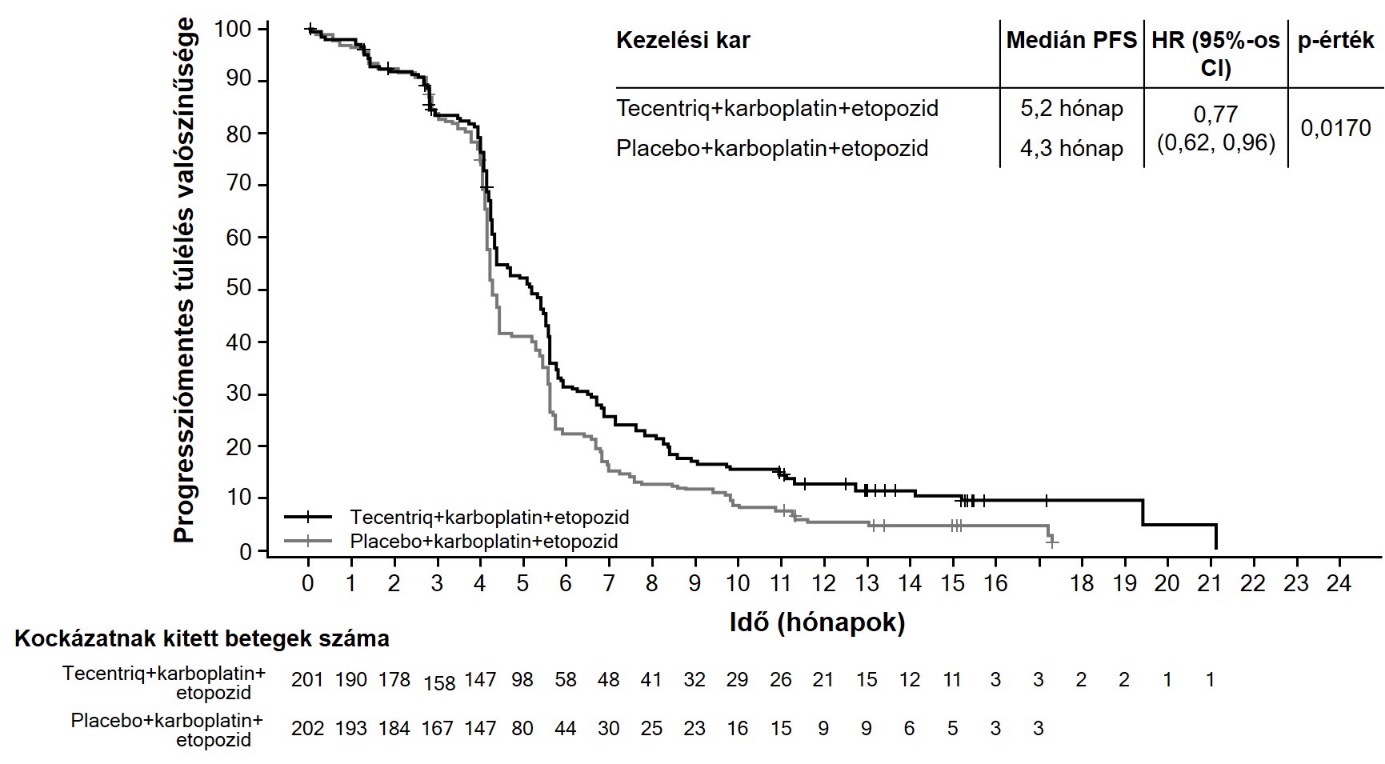
\*\*\* Kizárólag leíró célból

^ A megerősített ORR és DoR feltáró végpontok

**17. ábra: A teljes túlélésre vonatkozó Kaplan–Meier-görbe (IMpower133)**



**18. ábra: A progressziómentes túlélésre vonatkozó Kaplan–Meier-görbe (IMpower133)**

****

*Tripla-negatív emlőcarcinoma*

*IMpassion130 (WO29522): Randomizált III. fázisú vizsgálat, melyet lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus TNBC‑ben szenvedő, metasztatikus betegségük miatt korábban még nem kezelt betegekkel végeztek*

Az IMpassion130 egy III. fázisú, kettős vak, kétkarú, multicentrikus, nemzetközi, randomizált, placebokontrollos vizsgálat, melyet a nab-paklitaxellel kombinációban alkalmazott atezolizumab biztonságosságának és hatásosságának értékelésére végeztek metasztatikus betegség miatt kemoterápiával még nem kezelt, inoperábilis, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus TNBC-ben szenvedő betegeknél. A betegeknek alkalmasnak kellett lenniük taxán-monoterápiára (azaz nem állt fenn gyors klinikai progresszió, nem voltak életveszélyes visceralis metasztázisok, illetve nem volt szükség a tünetek és/vagy a betegség miatt gyors beavatkozásra) és a vizsgálatból kizárták azokat a betegeket, akik az előző 12 hónapban neoadjuváns vagy adjuváns kemoterápiában részesültek, akiknek a kórelőzményében autoimmun betegség szerepelt, akik élő, attenuált vakcinát kaptak a randomizációt megelőző 4 hétben, akik szisztémás immunstimuláns kezelésben részesültek a randomizációt megelőző 4 héten belül, vagy szisztémás immunszuppresszív gyógyszereket kaptak a randomizációt megelőző 2 héten belül, vagy akiknél kezeletlen, tüneteket okozó vagy kortikoszteroid-függő agyi áttét állt fenn. A tumorértékelések 8 hetente (±1 hét) történtek az 1. ciklus 1. napját követő első 12 hónap során, majd ezt követően 12 hetente (±1 hét).

Összesen 902 beteget vontak be a vizsgálatba, akiket a májáttétek jelenléte, a korábbi taxán-kezelés és a tumort infiltráló immunsejtek (IC) PD-L1-expressziós státusza szerint stratifikáltak (a PD-L1-pozitív tumort infiltráló immunsejtek [IC] aránya a tumor területének <1%-át vs. a tumor területének ≥ 1%-át teszik ki), amelyet a VENTANA PD-L1 (SP142) vizsgálattal értékeltek.

A betegeket úgy randomizálták, hogy 840 mg atezolizumabot vagy placebót kaptak intravénás infúzióban minden 28 napos ciklus 1. és 15. napján, plusz nab-paklitaxelt (100 mg/m2) intravénás infúzióban minden 28 napos ciklus 1., 8. és 15. napján. A betegeket a betegség RECIST 1.1 verziója szerinti radiológiai progresszióig vagy az elfogadhatatlan toxicitás kialakulásáig kezelték. Az atezolizumab‑kezelést folytathatták, amikor a nab-paklitaxelt elfogadhatatlan toxicitás kialakulása miatt leállították. A kezelési ciklusok medián száma az atezolizumab esetén 7, a nab-paklitaxel esetén 6 volt minden kezelési karon.

A vizsgálati populáció demográfiai jellemzői, valamint kiindulási betegség jellemzői jól kiegyensúlyozottak voltak a kezelési karok között. A betegek többsége (99,6%) nő, 67,5%-a fehérbőrű, 17,8%-a ázsiai volt. A medián életkor 55 év volt (tartomány: 20–86). A kiindulási ECOG‑teljesítménystátusz 0 (58,4%) vagy 1 (41,3%) volt. Kiinduláskor a bevont betegek összesen 41%-ánál a PD-L1-expresszió ≥1% volt, a betegek 27%-ánál májáttétek, 7%-ánál pedig tüneteket nem okozó agyi áttétek voltak jelen. A betegek körülbelül fele kapott (neo)adjuváns elrendezésben taxánt (51%) vagy antraciklint (54%). A PD-L1 ≥1%-os expresszióval rendelkező betegek demográfiai adatai és kiindulási daganatos betegsége általában jól reprezentálták a szélesebb vizsgálati populációt.

Az elsődleges együttes (co-primary) hatásossági végpontok közé a következők tartoztak: a vizsgáló által a RECIST 1.1 verziója szerint értékelt progressziómentes túlélés (PFS) az ITT populációban és a PD-L1 ≥1%-os expresszióval rendelkező betegeknél, valamint a teljes túlélés (OS) az ITT populációban és a PD-L1 ≥1%-os expresszióval rendelkező betegeknél. A másodlagos hatásossági végpontok közé a RECIST 1.1 verziója szerinti objektív válaszarány (ORR) és a válasz időtartama (DOR) tartozott.

Az IMpassion130 vizsgálat PFS-, ORR- és DOR-eredményeit a PD-L1≥ 1%-os expresszióval rendelkező betegeknél, a végső PFS-analízis időpontjában 13 hónapos medián túlélésre vonatkozó követéssel a 20. táblázat, a PFS-re vonatkozó Kaplan–Meier-görbéket a 19. ábra mutatja be. A PD‑L1 <1%-os expresszióval rendelkező betegeknél a PFS-ben nem mutatkozott javulás, amikor atezolizumabot alkalmaztak nab-paklitaxellel (HR: 0,94, 95%‑os CI: 0,78; 1,13).

A végső OS-analízist PD-L1 ≥1%-os expresszióval rendelkező betegeknél végezték 19,12 hónapos medián követéssel. Az OS eredményeit a 20. táblázat, a Kaplan–Meier-görbéket a 20. ábra mutatja be. A PD-L1 <1%-os expresszióval rendelkező betegeknél nem mutatkozott javulás az OS-ben, amikor atezolizumabot alkalmaztak nab-paklitaxellel (HR: 1,02, 95%‑os CI: 0,84; 1,24).

Feltáró alcsoportanalízist végeztek a PD-L1 ≥1%-os expresszióval rendelkező betegeknél, a korábbi (neo)adjuváns-kezelések, BRCA1/2-mutáció és a kiinduláskor tüneteket nem okozó agyi metasztázisok státusza alapján.

A korábban (neo)adjuváns-kezelésben részesült betegeknél (n = 242) az elsődleges (végső) PFS relatív hazárdja 0,79; a végső OS relatív hazárdja 0,77 volt, míg a korábban (neo)adjuváns-kezelésben nem részesült betegeknél (n = 127) az elsődleges (végső) PFS relatív hazárdja 0,44; a végső OS relatív hazárdja 0,54 volt.

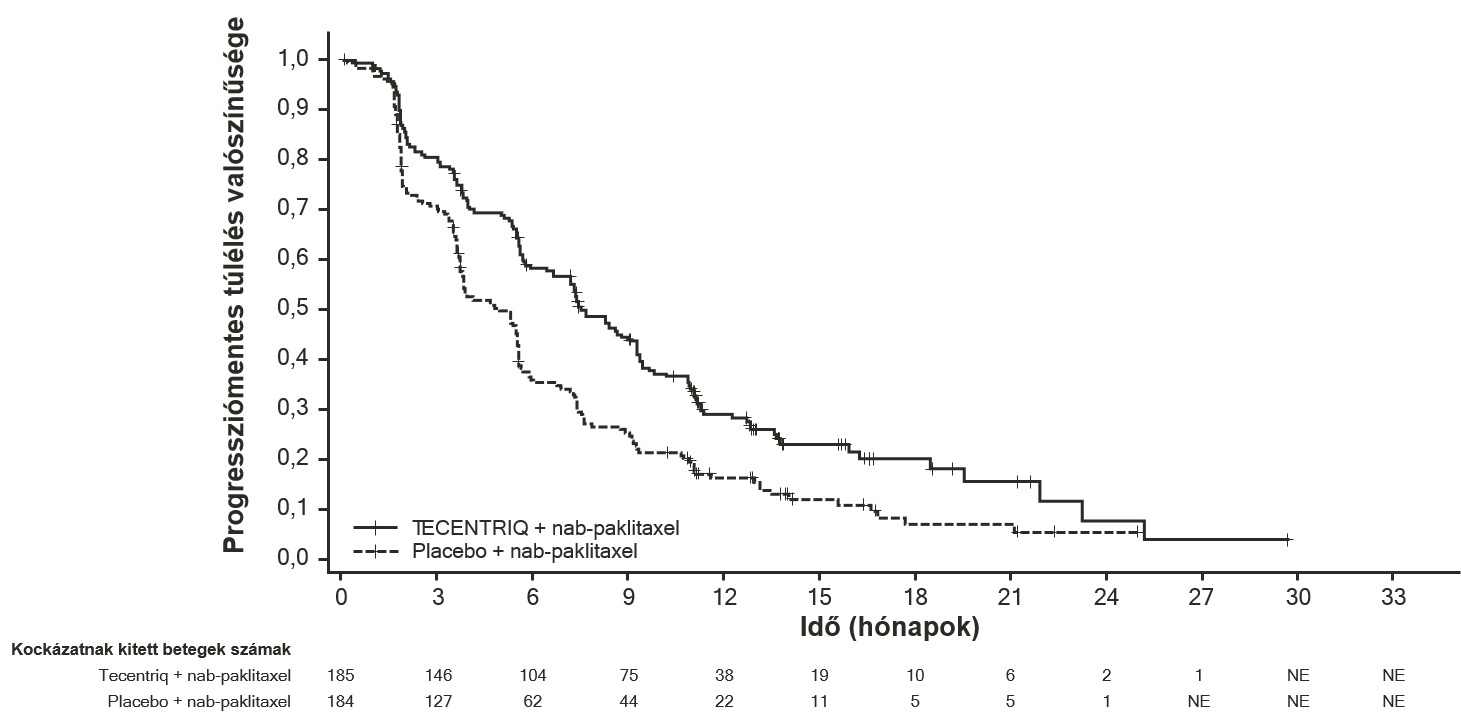
Az IMpassion130 vizsgálatban, 614 tesztelt beteg közül 89 (15%) beteg hordozott patogén BRCA1/2 mutációt. A PD-L1+/BRCA1/2 mutáns alcsoportból 19 beteg kapott atezolizumab plusz nab-paklitaxelt és 26 beteg kapott placebo plusz nab-paklitaxelt. A feltáró analízis alapján és az alacsony mintaszámot figyelembe véve a BRCA1/2 mutáció jelenléte úgy tűnik, hogy nincs hatással az atezolizumab és nab-paklitaxel PFS klinikai előnyére.

A kiinduláskor tüneteket nem okozó agyi metasztázisokkal rendelkező betegeknél a hatásosság nem bizonyított, bár a betegek száma alacsony volt; a medián PFS 2,2 hónap volt az atezolizumab plusz nab‑paklitaxel karon (n = 15), szemben az 5,6 hónappal a placebo plusz nab-paklitaxel karon (n=11) (HR: 1,40; 95%-os CI 0,57; 3,44).

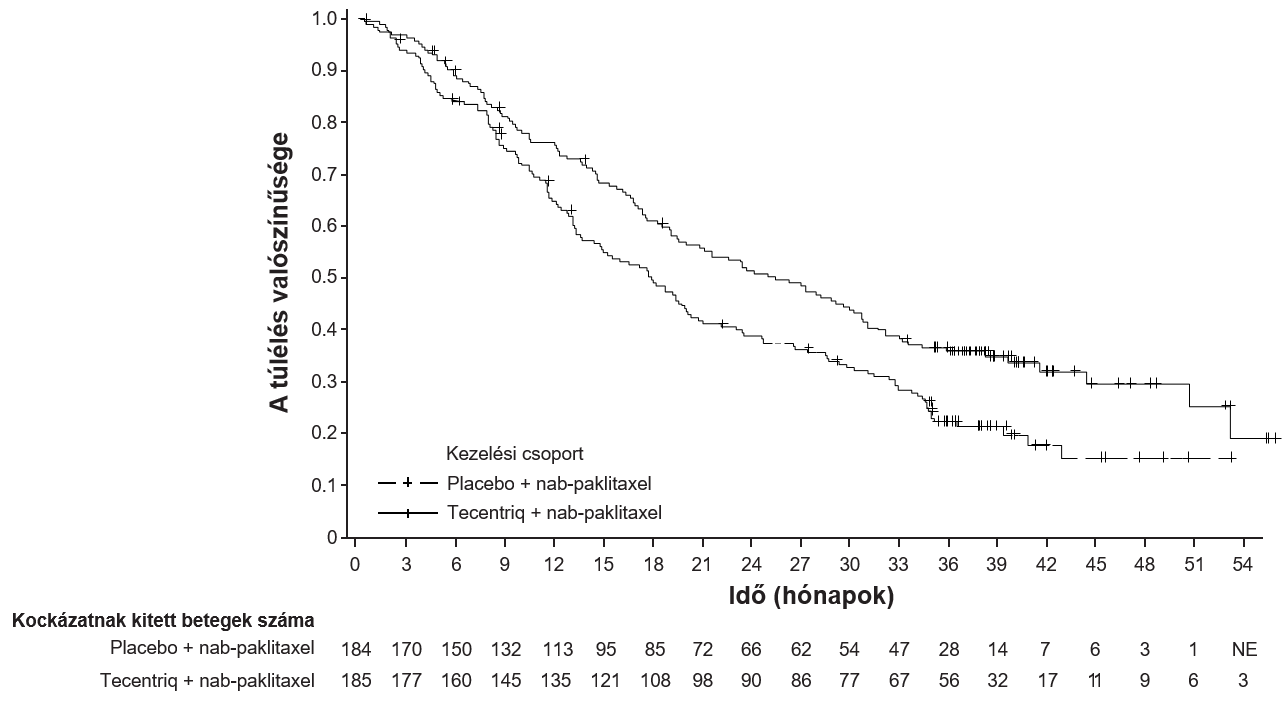
**20. táblázat: A hatásossági eredmények összefoglalása a PD-L1 ≥ 1%-os expresszióval rendelkező betegeknél (IMpassion130)**

| **Főbb hatásossági végpontok** | **Atezolizumab + nab‑paklitaxel** | **Placebo + nab-paklitaxel** | |
| --- | --- | --- | --- |
| ***Elsődleges hatásossági végpontok*** | n=185 | n=184 | |
| **Vizsgáló által értékelt PFS (RECIST v1.1) – Elsődleges analízis3** | | | | |
| Események száma (%) | 138 (74,6%) | 157 (85,3%) | |
| PFS medián időtartama (hónap) | 7,5 | 5,0 | |
| 95%-os CI | (6,7; 9,2) | (3,8; 5,6) | |
| Stratifikált relatív hazárd‡ (95%-os CI) | 0,62 (0,49; 0,78) | | | |
| p-érték1 | <0,0001 | | | |
| 12 hónapos PFS (%) | 29,1 | | 16,4 | |
| **Vizsgáló által értékelt PFS (RECIST v1.1) – Frissített feltáró analízis4** | | | | |
| Események száma (%) | 149 (80,5%) | 163 (88,6%) | |
| PFS medián időtartama (hónap) | 7,5 | 5,3 | |
| 95%-os CI | (6,7; 9,2) | (3,8; 5,6) | |
| Stratifikált relatív hazárd‡ (95%-os CI) | 0,63 (0,50-0,80) | | |
| p-érték1 | <0,0001 | | |
| 12 hónapos PFS (%) | 30,3 | 17,3 | |
| **OS1,2,5** |  |  | |
| Halálesetek száma (%) | 120 (64,9%) | 139 (75,5%) | |
| Eseményig eltelt medián időtartam (hónap) | 25,4 | 17,9 | |
| 95%-os CI | (19,6; 30,7) | (13,6; 20,3) | |
| Stratifikált relatív hazárd‡ (95%-os CI) | 0,67 (0,53; 0,86) | | | |
| ***Másodlagos és exploratív végpontok*** | | | | |
| **Vizsgáló által értékelt ORR (RECIST 1.1)3** | n=185 | n=183 | |
| Válaszadók száma (%) | 109 (58,9%) | 78 (42,6%) | |
| 95%-os CI | (51,5; 66,1) | (35,4; 50,1) | |
| Teljes válaszok száma (%) | 19 (10,3%) | 2 (1,1%) | |
| Részleges válaszok száma (%) | 90 (48,6%) | 76 (41,5%) | |
| Stabil betegségek száma | 38 (20,5%) | 49 (26,8%) | |
| **Vizsgáló által értékelt DOR3** | n=109 | n=78 | |
| Medián (hónap) | 8,5 | 5,5 | |
| 95%-os CI | (7,3; 9,7) | (3,7; 7,1) | |
| 1. Stratifikált lograng-próba alapján. 2. A PD-L1 ≥ 1%-os expresszióval rendelkező betegek teljes túlélésének kezelési karok közötti összehasonlítását formálisan nem tesztelték, az előre meghatározott analízis hierarchia szerint. 3. A PFS, ORR, DOR végső analízise és az OS első interim analízise szerint a 2018. április 17.-i klinikai adatzárás idején 4. A PFS feltáró analízise szerint a 2019. január 2.-i klinikai adatzárás idején 5. Az OS végső analízise szerint a 2020. április 14-i klinikai adatzárás idején   ‡ A májáttétek jelenléte és a korábbi taxánkezelés alapján stratifikálva.  PFS = progressziómentes túlélés, RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors v1.1) = válaszértékelési kritériumok szolid daganatok esetében 1.1 verzió, CI = konfidenciaintervallum, ORR = objektív válaszarány, DOR = válasz időtartama, OS = teljes túlélés, NE = nem megbecsülhető | | | | |

**19. ábra: A PD-L1 ≥ 1%-os expresszióval rendelkező betegek progressziómentes túlélésére vonatkozó Kaplan–Meier-görbe (IMpassion130 vizsgálat)**



**20. ábra: A PD-L1 ≥ 1%-os expresszióval rendelkező betegek teljes túlélésére vonatkozó Kaplan–Meier-görbe (IMpassion130 vizsgálat)**

****

Az EORTC QLQ-C30 alapján meghatározott, betegek által jelentett általános egészségi állapot/egészséggel összefüggő életminőség (HRQoL) romlásáig eltelt idő (10 pontos vagy annál nagyobb mértékű tartós csökkenés a kiindulási pontszámhoz képest) hasonló volt minden kezelési csoportban, ami azt jelzi, hogy minden beteg megőrizte a kiindulási HRQoL értékét egy hasonló időtartamon át.

*Hepatocellularis carcinoma*

*IMbrave150 (YO40245): Randomizált III. fázisú vizsgálat bevacizumabbal kombinációban olyan, nem reszekábilis HCC‑ben szenvedő betegeknél, akik nem kaptak korábbi szisztémás kezelést*

Az IMbrave150 egy III. fázisú, randomizált, multicentrikus, nemzetközi, nyílt elrendezésű vizsgálat volt, amit a bevacizumabbal kombinált atezolizumab hatásosságának és biztonságosságának értékelésére, korábban szisztémás kezelést még nem kapott, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus és/vagy nem reszekábilis HCC-ben szenvedő betegeknél végeztek. Összesen 501 beteget randomizáltak 2:1 arányban, akik vagy atezolizumabot (1200 mg) és 15 mg/ttkg bevacizumabot kaptak 3 hetenként intravénás infúzióban, vagy 400 mg szorafenibet kaptak szájon át napi kétszer. A randomizálást földrajzi régió, macrovascularis invázió és/vagy extrahepaticus terjedés, kiindulási α‑fötoprotein (AFP) és ECOG-teljesítménystátusz alapján rétegezték. A betegeket mindkét vizsgálati karon a klinikai előny elvesztéséig vagy elfogadhatatlan toxicitás fellépéséig kezelték. A betegek abbahagyhatták akár az atezolizumabot, akár a bevacizumabot (pl. nemkívánatos események miatt) és egy hatóanyagos terápiával folytathatták a kezelést a klinikai előny elvesztéséig vagy az egyedüliként megmaradt hatóanyaggal összefüggő elfogadhatatlan toxicitás fellépéséig.

A vizsgálatba olyan felnőtteket választottak be, akiknek betegsége nem volt alkalmas vagy progrediált a műtéti és/vagy lokoregionális kezelés után, Child–Pugh A besorolásúak voltak, az ECOG‑teljesítménystátuszuk 0/1 volt és nem kaptak korábban szisztémás kezelést. A vérzés (végzetes eseményeket is beleértve) a bevacizumab ismert mellékhatása, a felső gastrointestinalis vérzés pedig gyakori és életet veszélyeztető szövődmény a HCC‑ben szenvedő betegeknél. Emiatt a betegeknél kötelező volt a varixok jelenlétének értékelése a kezelés előtti 6 hónapon belül és kizárták a vizsgálatból azokat a betegeket, akiknél varixvérzés állt fenn a kezelés előtti 6 hónapban, vagy akiknél nem kezelt vagy elégtelenül kezelt varixok voltak jelen vérzéssel vagy vérzés nagy kockázatával. Az aktív hepatitis B-fertőzött betegeknél a HBV DNS értékének 500 NE/ml-nél kevesebbnek kellett lennie a vizsgálati kezelés elkezdése előtt 28 napon belül és standard anti-HBV-kezelést kellett alkalmazni a vizsgálatba való belépést legalább14 nappal megelőzően és a vizsgálat teljes hossza alatt.

Azokat a betegeket is kizárták, akiknél közepesen súlyos vagy súlyos ascites állt fenn; akiknek az anamnesisében hepaticus encephalopathia szerepelt; akiknek ismert fibrolamellaris HCC‑je, akiknek szarkomatoid HCC‑je, akiknek kevert cholangio-hepatocellularis carcinomája volt, akiknek aktív HBV‑ és HCV‑társfertőzése volt, akiknek az anamnesisében autoimmun betegség szerepelt; akik élő, attenuált vakcinát kaptak a randomizálást megelőző 4 héten belül; akik szisztémás immunstimuláló szereket kaptak a randomizálás előtti 4 héten belül vagy szisztémás immunszupresszív gyógyszereket kaptak a randomizálás előtti 2 héten belül; akiknek nem kezelt vagy kortikoszteroid‑dependens agyi áttétei voltak. Tumorértékelésre 6 hetenként került sor az 1. ciklus 1. napját követő 54 héten át, utána pedig 9 hetenként.

A vizsgálati populáció demográfiai jellemzői, valamint kiindulási betegségjellemzői jól kiegyensúlyozottak voltak a kezelési karok között. A medián életkor 65 év volt (tartomány: 26–88 év) és a betegek 83%‑a férfi volt. A betegek többsége ázsiai (57%) és fehér bőrű (35%) volt. A betegek 40%‑a származott Ázsiából (Japánt leszámítva), 60%‑uk a világ többi részéről. A betegek körülbelül 75%‑ánál mutatkozott macrovascularis invázió és/vagy extrahepaticus terjedés, 37%‑uknál volt az AFP kiindulási értéke ≥ 400 ng/ml. A kiindulási ECOG-teljesítmény státusz 0 (62%) vagy 1 (38%) volt. A HCC kialakulásának elsődleges kockázati tényezője a hepatitis B‑vírusfertőzés volt a betegek 48%‑ánál, a hepatitis C-vírusfertőzés a betegek 22%‑ánál, valamint nem vírus eredetű betegség a betegek 31%‑ánál. A HCC‑t a Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) szerinti C stádiumba sorolták a betegek 82%‑ánál, B stádiumba a betegek 16%-ánál és A stádiumba a betegek 3%‑ánál.

Az elsődleges hatásossági társvégpontok az OS, valamint a független értékelő intézmény (IRF, independent review facility) által értékelt PFS voltak a RECIST 1.1 verziója szerint. Az elsődleges elemzés időpontjában a betegek túlélésének medián követési ideje 8,6 hónap volt. Az adatok az OS és az IRF által értékelt PFS RECIST 1.1 verzió szerinti statisztikailag szignifikáns javulását igazolták a atezolizumab és bevacizumab kombináció alkalmazásakor, szorafenibbel összehasonlítva. Továbbá az IRF által igazolt objektív válaszarány (ORR) statisztikailag szignifikáns javulását is megfigyelték a RECIST 1.1 verziója, valamint a HCC indikációra módosított RECIST (mRECIST) szerint értékelve. Az elsődleges elemzésből származó fő hatásossági eredményeket a 21. táblázat foglalja össze.

Elvégeztek egy újabb, leíró hatásossági elemzést, 15,6 hónapos medián túlélési követési idő után. A medián OS 19,2 hónap (95%-os CI: 17,0; 23,7) volt az atezolizumab + bevacizumab karon, szemben a 13,4 hónappal (95%-os CI: 11,4; 16,9) a szorafenib karon (HR: 0,66 [95%‑os CI: 0,52; 0,85]). Az IRF által értékelt medián PFS, RECIST 1.1 verzió szerint 6,9 hónap (95%‑os CI: 5,8; 8,6) volt az atezolizumab + bevacizumab karon, szemben a 4,3 hónappal (95%‑os CI: 4,0; 5,6) a szorafenib karon (HR: 0,65 [95%‑os CI: 0,53; 0,81]).

Az IRF által értékelt ORR, RECIST 1.1 verzió szerint 29,8% (95%‑os CI: 24,8; 35,0) volt az atezolizumab + bevacizumab karon és 11,3% (95%‑os CI: 6.9; 17,3) a szorafenib karon. Az IRF által értékelt medián válasz időtartama (DOR), RECIST 1.1 verzió szerint a megerősített választ adók esetén 18,1 hónap (95%‑os CI: 14,6; NE) volt az atezolizumab + bevacizumab-karon, szemben a 14,9 hónappal (95%‑os CI: 4,9; 17,0) a szorafenib-karon.

Az OS (újabb elemzés) és a PFS (elsődleges elemzés) Kaplan–Meier-görbéit a 21. és 22. ábra mutatja be.

**21. táblázat: A hatásosság összefoglalása (IMbrave150 elsődleges elemzés)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Kulcsfontosságú hatásossági végpontok** | **Atezolizumab + Bevacizumab** | **Szorafenib** |
| **Teljes túlélés (OS)** | n=336 | n=165 |
| Halálesetek száma (%) | 96 (28,6%) | 65 (39,4%) |
| Eseményig eltelt medián idő (hónap) | NE | 13,2 |
| 95%-os CI | (NE, NE) | (10,4; NE) |
| Stratifikált relatív hazárd‡ (95%-os CI) | 0,58 (0,42; 0,79) | |
| p-érték1 | 0,0006 | |
| 6 hónapos OS (%) | 84,8% | 72,3% |
| **IRF által értékelt PFS, RECIST 1.1** | n=336 | n=165 |
| Események száma (%) | 197 (58,6%) | 109 (66,1%) |
| A PFS medián időtartama (hónap) | 6,8 | 4,3 |
| 95%-os CI | (5,8; 8,3) | (4,0; 5,6) |
| Stratifikált relatív hazárdǂ (95%-os CI) | 0,59 (0,47; 0,76) | |
| p-érték1 | <0,0001 | |
| 6 hónapos PFS | 54,5% | 37,2% |
| **IRF által értékelt ORR, RECIST 1.1** | n=326 | n=159 |
| Megerősített választ adók száma (%) | 89 (27,3%) | 19 (11,9%) |
| 95%-os CI | (22,5; 32,5) | (7,4; 18,0) |
| p-érték2 | <0,0001 | |
| Teljes válaszok száma (%) | 18 (5,5%) | 0 |
| Részleges válaszok száma (%) | 71 (21,8%) | 19 (11,9%) |
| Stabil betegek száma (%) | 151 (46,3%) | 69 (43,4) |
| **IRF által értékelt DOR, RECIST 1.1** | n=89 | n=19 |
| Medián hónapokban | NE | 6,3 |
| 95%-os CI | (NE, NE) | (4,7; NE) |
| Tartomány (hónap) | (1,3+, 13,4+) | (1,4+, 9,1+) |
| **IRF által értékelt ORR, HCC mRECIST** | n=325 | n=158 |
| Megerősített választ adók száma (%) | 108 (33,2%) | 21 (13,3%) |
| 95%-os CI | (28,1; 38,6) | (8,4; 19,6) |
| p-érték2 | <0,0001 | |
| Teljes válaszok száma (%) | 33 (10,2%) | 3 (1,9%) |
| Részleges válaszok száma (%) | 75 (23,1%) | 18 (11,4%) |
| Stabil betegek száma (%) | 127 (39,1%) | 66 (41,8%) |
| **IRF által értékelt DOR, HCC mRECIST** | n=108 | n=21 |
| Medián (hónap) | NE | 6,3 |
| 95%-os CI | (NE, NE) | (4,9; NE) |
| Tartomány (hónap) | (1,3+, 13,4+) | (1,4+, 9,1+) |

‡ Földrajzi régió (Ázsia, Japánt leszámítva, illetve a világ többi része), macrovascularis invázió és/vagy extrahepaticus terjedés (jelen van vagy nincs jelen) és kiindulási AFP (<400 vs. ≥400 ng/ml) alapján stratifikálták.

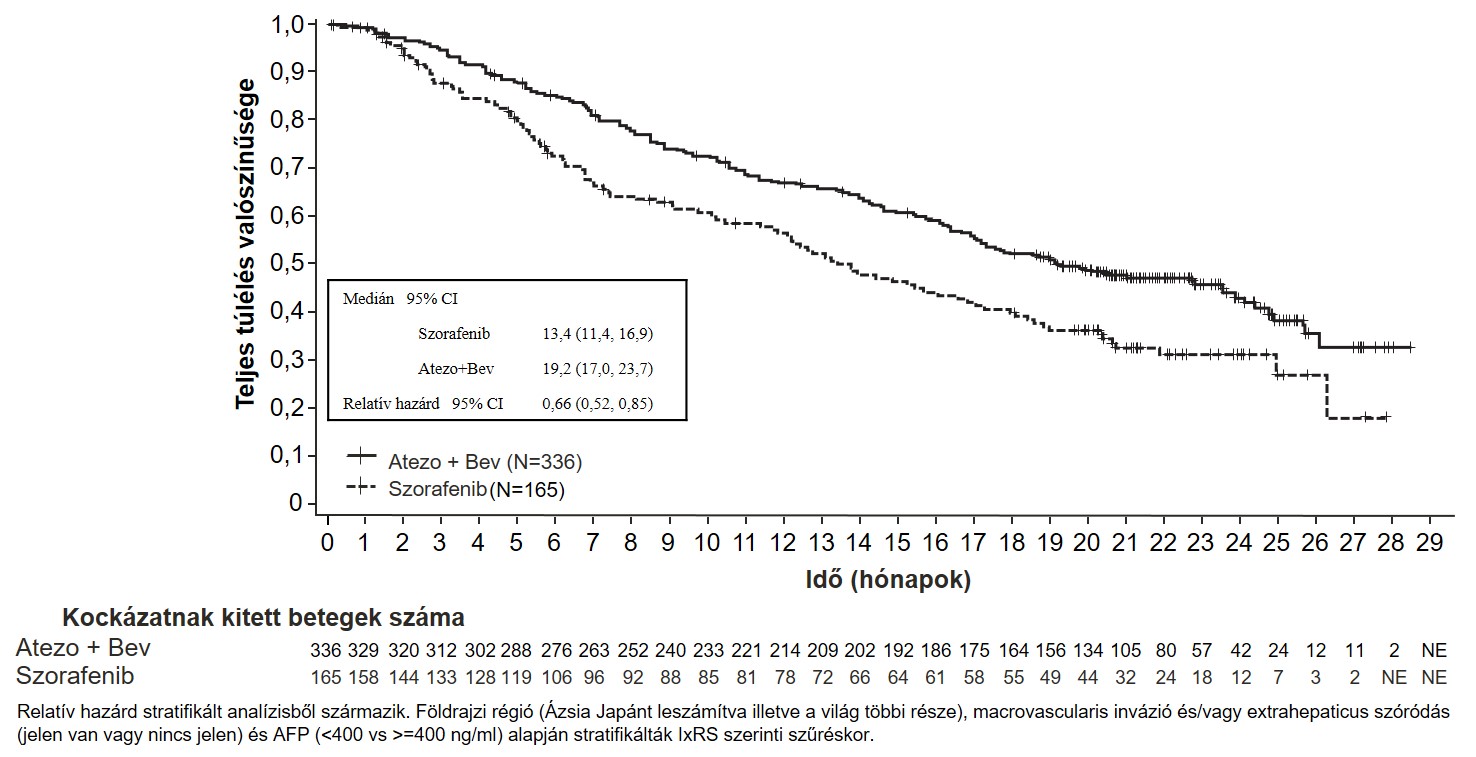
1. Kétoldalú stratifikált lograng-próba alapján

2. Nominál p-értékek a kétoldalú Cochran–Mantel–Haenszel-teszt alapján

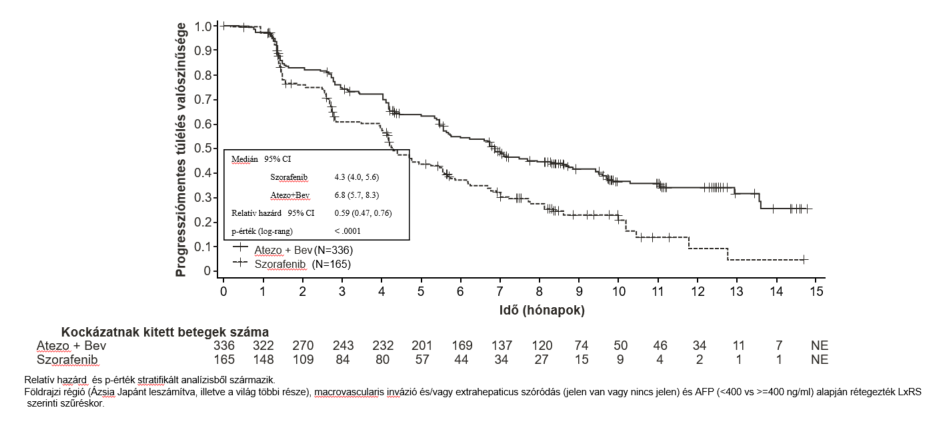
+ cenzorált értéket jelöl

PFS = progressziómentes túlélés; RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v1.1) = válaszértékelési kritériumok szolid daganatok esetében 1.1 verzió; HCC mRECIST = módosított RECIST-értékelés hepatocellularis carcinomában; CI = konfidenciaintervallum; ORR = objektív válaszarány; DOR = válasz időtartama; OS = teljes túlélés; NE = nem megbecsülhető

**21. ábra:Az OS Kaplan–Meier-görbéi az ITT populációban (IMbrave150 újabb elemzés)**

****

**22. ábra: Az IRF-PFS RECIST 1.1 verzió szerinti Kaplan–Meier-görbéi az ITT populációban (IMbrave150 elsődleges elemzés)**



Hatásosság időseknél

A hatásosság tekintetében nem figyeltek meg számottevő különbségeket a 65 éves vagy annál idősebb, illetve az annál fiatalabb, atezolizumab-monoterápiával kezelt betegeknél. Az IMpower150 vizsgálatban a 65 éves vagy annál magasabb életkor az atezolizumab hatásának csökkenésével járt együtt azoknál a betegeknél, akik az atezolizumabot karboplatinnal és paklitaxellel kapták kombinációban.

Az IMpower150, az IMpower133 és az IMpower110 vizsgálatban a 75 éves vagy annál idősebb betegekre vonatkozó adatok mennyisége túlságosan korlátozott ahhoz, hogy erre a populációra vonatkozóan következtetéseket lehessen levonni.

Gyermekek és serdülők

Az atezolizumab biztonságosságának és farmakokinetikájának értékelésére egy korai fázisú, multicentrikus, nyílt elrendezésű vizsgálatot végeztek olyan gyermek- és serdülőkorú (18 éves kor alatti, n=69) valamint fiatal felnőtt (18–30 éves, n=18) betegeknél, akiknek relapszusos vagy progresszív szolid tumora, valamint Hodgkin-limfómája és non-Hodgkin-limfómája volt. A betegek 15 mg/ttkg intravénás atezolizumab-kezelést kaptak 3 hetente (lásd 5.2 pont).

**5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

Az atezolizumab‑expozíció az 1 mg/ttkg–20 mg/ttkg dózistartományon belül dózisarányosan növekszik, beleértve az 1200 mg fix dózisban 3 hetente alkalmazott dózist is. A 472 beteg bevonásával végzett populációs elemzés az 1 mg/ttkg–20 mg/ttkg dózistartományban lineáris kétkompartmentes eloszlási modellel és elsőrendű eliminációval írta le az atezolizumab farmakokinetikáját. Az intravénásan, 2 hetente alkalmazott 840 mg, a 3 hetente alkalmazott 1200 mg és a 4 hetente alkalmazott 1680 mg atezolizumab farmakokinetikai tulajdonságai azonosak; várhatóan e három adagolási sémával, hasonló teljes expozíció érhető el. Egy populációs farmakokinetikai elemzés szerint a dinamikus egyensúlyi állapot többszöri adagolással, 6–9 hét elteltével alakul ki. A szisztémás akkumuláció értéke a görbe alatti terület tekintetében 1,91‑szeres, a maximális koncentráció tekintetében 1,46‑szoros, a maradék koncentráció tekintetében pedig 2,75‑szörös volt.

Felszívódás

Az atezolizumab intravénás infúzióként alkalmazandó.

Eloszlás

Egy populációs farmakokinetikai elemzés azt jelzi, hogy típusos betegnél a centrális kompartment megoszlási térfogata 3,28 l, a dinamikus egyensúlyi állapotú megoszlási térfogat 6,91 l.

Biotranszformáció

Az atezolizumab metabolizmusát közvetlenül nem vizsgálták. Az antitestek főként katabolizmus útján ürülnek ki a szervezetből.

Elimináció

Egy populációs farmakokinetikai elemzés azt jelzi, hogy az atezolizumab clearence‑e napi 0,200 l és a jellemző terminális eliminációs felezési ideje 27 nap.

Különleges betegcsoportok

Populációs farmakokinetikai és expozíció-válasz elemzéseken alapulva az életkor (21–89 év), a regionális és az etnikai hovatartozás, a vesekárosodás, az enyhe májkárosodás, a PD‑L1-expresszió szintje, illetve az ECOG-teljesítménystátusz értéke nincs hatással az atezolizumab farmakokinetikájára. A testtömeg, a nem, a pozitív ADA‑státusz, az albuminszintek és a tumorterhelés statisztikailag szignifikáns tényezők, de nincs klinikailag releváns hatásuk az atezolizumab farmakokinetikájára. A dózis módosítása nem ajánlott.

*Idősek*

Az atezolizumabbal időskorú betegeknél nem végeztek célzott vizsgálatokat. Az életkor hatását az atezolizumab farmakokinetikájára egy populációs farmakokinetikai elemzés során értékelték. A 21 és 89 év közötti tartományba eső (medián életkor 62 év) betegek (n=472) adatai alapján az életkor nem bizonyult az atezolizumab farmakokinetikáját jelentősen befolyásoló kovariánsnak. Nem figyeltek meg klinikailag lényeges különbséget az atezolizumab farmakokinetikájára vonatkozóan a 65 évnél fiatalabb (n=274), a 65−75 éves (n=152) és a 75 évnél idősebb (n=46) betegeknél (lásd 4.2 pont).

*Gyermekek és serdülők*

Egy korai fázisú, multicentrikus, nyílt elrendezésű, gyermek- és serdülőkorú (18 éves kor alatti, n=69) valamint fiatal felnőtt (18–30 éves, n=18) betegeknél végzett vizsgálat farmakokinetikai eredményei azt mutatják, hogy az atezolizumab clearence-e és megoszlási térfogata hasonló volt a 15 mg/ttkg atezolizumabbal kezelt gyermekeknél és serdülőknél valamint az 1200 mg atezolizumabbal 3 hetente kezelt fiatal felnőtteknél, testtömeg szerinti normalizálás esetén, úgy, hogy a gyermek- és serdülőkorú betegeknél az expozíció csökkenő trendet mutat a testtömeg csökkenésével. Ezen különbségek nem jártak együtt az atezolizumab koncentrációjának a terápiás célexpozíció alá történő csökkenésével. A 2 évesnél fiatalabb gyermekeknél korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre, ezért végleges következtetést nem lehet levonni.

*Vesekárosodás*

Az atezolizumabbal vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem végeztek célzott vizsgálatokat. A populációs farmakokinetikai elemzés során nem találtak klinikailag lényeges különbségeket az atezolizumab clearance‑e tekintetében enyhe (becsült glomerulusfiltrációs ráta [eGFR] 60–89 ml/perc/1,73 m2, n=208) vagy közepesen súlyos (eGFR 30–59 ml/perc/1,73 m2, n=116) vesekárosodásban szenvedő betegeknél összehasonlítva a normál (eGFR‑érték 90 ml/perc/1,73 m2,vagy annál nagyobb, n=140) veseműködésű betegekkel. Csak néhány beteg szenvedett súlyos vesekárosodásban (eGFR 15–29 ml/perc/1,73 m2, n=8) (lásd 4.2 pont). A súlyos vesekárosodásnak az atezolizumab farmakokinetikájára gyakorolt hatása nem ismert.

*Májkárosodás*

Az atezolizumabbal májkárosodásban szenvedő betegeknél nem végeztek célzott vizsgálatokat. A populációs farmakokinetikai elemzés során nem voltak klinikailag lényeges különbségek az atezolizumab clearance‑e tekintetében az enyhe májkárosodásban szenvedő (a bilirubinszint megegyezik a normálérték felső határával vagy annál alacsonyabb és emellett a GOT‑szint a normálérték felső határánál magasabb, vagy a bilirubinszint a normálérték felső határának 1,0–1,5‑szeres értéke közé esik és emellett bármilyen értékű a GOT‑szint) vagy a közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (a bilirubinszint a normálérték felső határának 1,5‑szeres és 3‑szoros értéke közé esik és emellett bármilyen értékű a GOT‑szint) a normál májfunkciójú (bilirubinszint és GOT‑szint a normálérték felső határa alatt van vagy eléri azt) betegekkel összehasonlítva. A súlyos májkárosodásban szenvedő (bilirubinszint nagyobb a normálérték felső határának 3‑szorosánál és emellett bármilyen értékű a GOT‑szint) betegekre vonatkozóan nem állnak rendelkezésre adatok. A májkárosodás súlyosságát a National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group (NCI‑ODWG) (Nemzeti Onkológiai Intézet Szerv-rendellenességekkel Foglalkozó Munkacsoportja) májműködési zavarra vonatkozó kritériumai alapján határozták meg (lásd 4.2 pont). A súlyos májkárosodás (a bilirubinszint a normálérték felső határának 3‑szorosánál nagyobb és emellett bármilyen értékű a GOT‑szint ) hatása az atezolizumab farmakokinetikájára nem ismert

**5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

Karcinogenitás

Az atezolizumab rákkeltő hatásának meghatározására nem végeztek karcinogenitási vizsgálatokat.

Mutagenitás

Az atezolizumab mutagén hatásának meghatározására nem végeztek mutagenitási vizsgálatokat. A monoklonális antitestek várhatóan nem változtatják meg a DNS‑t vagy a kromoszómákat.

Termékenység

Az atezolizumabbal nem végeztek termékenységre vonatkozó vizsgálatokat. Azonban hím és nőstény közönséges makákó (cynomolgus majom) reprodukciós szerveinek vizsgálatára a krónikus toxicitási vizsgálat keretein belül sor került. Az atezolizumab hetente, nőstény majmoknak adagolva az ajánlott dózist kapó betegek AUC‑értékének 6‑szorosára becsült AUC‑érték mellett a menstruációs ciklus rendszertelenné válását, és a petefészkekben az újonnan képződő sárgatest hiányát okozta, amely változások reverzibilisek voltak. Nem volt hatása a hím reprodukciós szervekre.

Teratogenitás

Az atezolizumabbal nem végeztek reprodukciós vagy teratogenitási állatkísérleteket. Az állatkísérletes vizsgálatok azt igazolták, hogy a PD‑L1/PD‑1 útvonal gátlása megnövelheti a fejlődő magzat immunmediált kilökődésének kockázatát, ami magzatelhalást eredményez. Az atezolizumab alkalmazása magzati károsodást okozhat, beleértve az embrio-foetalis elhalálozást.

**6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

**6.1 Segédanyagok felsorolása**

L-hisztidin

Jégecet

Szacharóz

Poliszorbát 20 (E432)

Injekcióhoz való víz

**6.2 Inkompatibilitások**

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

**6.3 Felhasználhatósági időtartam**

Bontatlan injekciós üveg

3 év.

Hígított oldat

Az oldat az elkészítés után ≤ 30 °C‑on tárolva legfeljebb 24 órán át, illetve 2 °C–8 °C‑on tárolva legfeljebb 30 napig őrzi meg kémiai és fizikai stabilitását.

Mikrobiológiai szempontból az elkészített oldatos infúziót azonnal fel kell használni. Amennyiben az oldatos infúziót nem használják fel azonnal, a felhasználót terheli a felelősség a felhasználás előtti tárolásért és az alkalmazott tárolási körülményekért, amely általában nem lehet hosszabb, mint 24 óra 2 °C–8 °C hőmérsékleten tárolva, vagy 8 óra szobahőmérsékleten (≤ 25 °C) tárolva, kivéve, ha a hígítást ellenőrzött és validált aszeptikus körülmények között végezték.

**6.4 Különleges tárolási előírások**

Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

A gyógyszer hígítása utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

**6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

14 ml vagy 20 ml oldatos infúzióhoz való koncentrátumot tartalmazó, butilgumi dugóval és szürke vagy áttetsző, műanyag, lepattintható védőlappal ellátott alumíniumkupakkal lezárt, I.‑es típusú injekciós üveg.

Egy doboz 1 db injekciós üveget tartalmaz.

**6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges tárolási előírások és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk**

A Tecentriq nem tartalmaz semmiféle antimikróbás tartósítószert vagy bakteriosztatikus anyagot; az egészségügyi szakembernek aszeptikus körülmények között kell elkészíteni, biztosítva az elkészített oldat sterilitását. A Tecentriq elkészítéséhez steril tűt és fecskendőt kell használni.

Aszeptikus körülmények közötti elkészítés, kezelés és tárolás:

Az aszeptikus körülményeket biztosítani kell az infúzió elkészítésekor. Az elkészítés során ügyelni kell az alábbiakra:

• képzett személyzet által, aszeptikus körülmények között kell végezni, a helyes gyakorlat szabályainak megfelelően, különös tekintettel a parenterális készítmények aszeptikus körülmények között történő elkészítésének szabályaira.

• az elkészítést lamináris áramlású vagy biológiai biztonsági fülkében kell végezni, az intravénás készítmények biztonságos kezelésére vonatkozó szokásos óvintézkedések betartása mellett.

• az elkészített intravénás infúzióhoz való oldatot ezután megfelelő módon kell tárolni, biztosítva az aszeptikus körülmények fenntartását.

Nem szabad rázni!

A hígításra vonatkozó utasítások

A 840 mg-os ajánlott dózishoz tizennégy ml Tecentriq-koncentrátumot kell felszívni az injekciós üvegből, és ezt kell hígítani 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid-oldatos injekciót tartalmazó polivinilklorid (PVC), poliolefin (PO), polietilén (PE) vagy polipropilén (PP) infúziós zsákban.

Az 1200 mg-os ajánlott dózishoz húsz ml Tecentriq-koncentrátumot kell felszívni az injekciós üvegből, és ezt kell hígítani 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid-oldatos injekciót tartalmazó polivinilklorid (PVC), poliolefin (PO), polietilén (PE) vagy polipropilén (PP) infúziós zsákban.

Az 1680 mg ajánlott dózishoz huszonnyolc ml Tecentriq-koncentrátumot kell felszívni két 840 mg‑os Tecentriq injekciós üvegből, és ezt kell hígítani 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid-oldatos injekciót tartalmazó polivinilklorid (PVC), poliolefin (PO), polietilén (PE) vagy polipropilén (PP) infúziós zsákban.

Hígítás után a hígított oldat végső koncentrációjának 3,2 és 16,8 mg/ml között kell lennie.

Az oldatot a zsák óvatos fel‑le fordításával kell összekeverni, hogy ne habosodjon fel. Az infúziót az elkészítés után azonnal be kell adni (lásd 6.3 pont).

A parenterális gyógyszereket a beadás előtt meg kell nézni, hogy ne legyen bennük lebegő részecske és elszíneződés. Ha lebegő részecskék vagy elszíneződés figyelhető meg, akkor az oldat nem használható fel.

Nem találtak inkompatibilitást a Tecentriq és a PVC-, PO-, PE- vagy PP-tartalmú felszínekkel rendelkező, intravénás gyógyszereket tartalmazó tasakok között. Ezen túlmenően nem találtak inkompatibilitást az infúziós szerelékbe épített poliéterszulfon vagy poliszulfon-összetételű szűrőmembránokkal, illetve a PVC-, PE-, polibutadién- vagy poliuretán-összetételű infúziós szerelékekkel és egyéb infúziós segédeszközökkel. Az infúziós szerelékbe épített szűrőmembránok alkalmazása opcionális.

Nem szabad más gyógyszerekkel együtt ugyanazon az infúziós szereléken keresztül beadni.

Megsemmisítés

A Tecentriq környezetbe való kijutását a minimálisra kell csökkenteni.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

**7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Németország

**8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI**

EU/1/17/1220/001

EU/1/17/1220/002

**9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK / MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalombahozatali engedély első kiadásának dátuma: 2017. szeptember 21.

A forgalombahozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2022. április 25.

**10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján [https://www.ema.e](https://www.ema.europa.eu)[urop](https://www.ema.europa.eu)[a.eu](https://www.ema.europa.eu) található.

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Tecentriq 1875 mg oldatos injekció

**2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL**

A 15 ml oldatos injekciót tartalmazó injekciós üveg 1875 mg atezolizumabot tartalmaz.

Az oldat 125 mg atezolizumabot tartalmaz milliliterenként.

Az atezolizumab programozott-sejthalál-ligand‑1 (PD‑L1) elleni, az Fc‑régióban genetikailag szerkesztett, humanizált IgG1 monoklonális antitest, amelyet kínaihörcsög-ováriumsejtekben rekombináns DNS-technológiával állítottak elő.

Ismert hatású segédanyag

A Tecentriq 1875 mg oldatos injekció 9 mg poliszorbát 20-at tartalmaz injekciós üvegenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

**3. GYÓGYSZERFORMA**

Oldatos injekció.

Tiszta, színtelen vagy enyhén sárgás folyadék. Az oldat pH-értéke 5,5–6,1; ozmolalitása 359‑459 mOsm/kg.

**4. KLINIKAI JELLEMZŐK**

**4.1 Terápiás javallatok**

Urothelialis carcinoma (UC)

A Tecentriq a lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus UC‑ben szenvedő, olyan felnőtt betegek kezelésére javallott monoterápiában:

• akik korábban platinabázisú kemoterápiában részesültek, vagy

• akik ciszplatin-kezelésre nem alkalmasak, és akiknél a tumor PD‑L1-expressziója ≥5% (lásd 5.1 pont)

Korai stádiumú nem kissejtes tüdőcarcinoma (NSCLC)

A Tecentriq – teljes reszekciót és platinabázisú kemoterápiát követően – olyan, magas kiújulási kockázatú NSCLC‑ben szenvedő, felnőtt betegek adjuváns kezeléseként javallott monoterápiában, akiknél a tumorsejtek (TC) ≥50%-a expresszál PD-L1 markert, és akik nem EGFR‑mutáns vagy ALK‑pozitív NSCLC‑ben szenvednek (a kiválasztás kritériumaival kapcsolatban lásd az 5.1 pontot).

Előrehaladott NSCLC

A Tecentriq bevacizumabbal, paklitaxellel és karboplatinnal kombinációban a metasztatikus, nem laphámsejtes, NSCLC‑ben szenvedő felnőtt betegek első vonalbeli kezelésére javallott. Az EGFR mutációval rendelkező vagy ALK-pozitív NSCLC-ben szenvedő betegeknél a Tecentriq bevacizumabbal, paklitaxellel és karboplatinnal kombinálva csak akkor alkalmazható, ha a megfelelő célzott terápiák eredménytelennek bizonyultak (lásd 5.1 pont).

A Tecentriq nab-paklitaxellel és karboplatinnal kombinációban a metasztatikus, nem laphámsejtes NSCLC‑ben szenvedő, olyan felnőtt betegek első vonalbeli kezelésére javallott, akik nem EGFR‑mutáns vagy ALK-pozitív NSCLC-ben szenvednek (lásd 5.1 pont).

A Tecentriq olyan metasztatikus NSCLC-ben szenvedő felnőtt betegek első vonalbeli kezelésére javallott monoterápiában, akiknél a PD-L1 markert a TC-k ≥50%-a vagy a tumort infiltráló immunsejtek (IC) ≥10%-a expresszálja és akiknél nem EGFR‑mutáns vagy ALK‑pozitív NSCLC áll fenn (lásd 5.1 pont).

A Tecentriq olyan előrehaladott NSCLC‑ben szenvedő felnőtt betegek első vonalbeli kezelésére javallott monoterápiában, akik nem alkalmasak platinaalapú terápiára (a kiválasztásra vonatkozó feltételeket lásd az 5.1 pontban).

A Tecentriq a lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus NSCLC-ben szenvedő, megelőzően kemoterápiában részesült felnőtt betegek kezelésére javallott monoterápiában. EGFR-mutáns vagy ALK-pozitív NSCLC-ben szenvedő betegeknek célzott terápiákat kell kapniuk a Tecentriq alkalmazása előtt (lásd 5.1 pont).

Kissejtes tüdőcarcinoma (SCLC)

A Tecentriq karboplatinnal és etopoziddal kombinációban a kiterjedt stádiumú kissejtes tüdőcarcinomában (ES-SCLC) szenvedő felnőtt betegek első vonalbeli kezelésére javallott (lásd 5.1 pont).

Tripla-negatív emlőcarcinoma (TNBC)

A Tecentriq nab-paklitaxellel kombinációban az inoperábilis, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus TNBC‑ben szenvedő, olyan felnőtt betegek kezelésére javallott, akiknél a tumor PD-L1-expressziója ≥1% és akik nem kaptak korábban kemoterápiát a metasztatikus betegségük kezelésére.

Hepatocellularis carcinoma (HCC)

A Tecentriq bevacizumabbal kombinációban előrehaladott vagy nem reszekábilis HCC‑ben szenvedő, olyan felnőtt betegek kezelésére javallott, akik korábban szisztémás kezelésben nem részesültek (lásd 5.1 pont).

**4.2 Adagolás és alkalmazás**

A Tecentriq‑kezelést a daganatos betegségek kezelésében jártas kezelőorvosnak kell elkezdenie és felügyelnie.

Azok a betegek, akik jelenleg intravénás atezolizumabot kapnak, áttérhetnek a Tecentriq oldatos injekcióra, és fordítva.

A PD‑L1-expressziós státusz vizsgálata UC-ben vagy TNBC-ben vagy NSCLC-ben szenvedő betegeknél

*Tecentriq-monoterápia*

Amennyiben az indikáció előírja, a betegeket a tumor PD‑L1‑expressziójának validált teszttel történt megerősítése alapján kell a Tecentriq‑kezelésre kiválasztani (lásd 4.1 és 5.1 pont).

*A Tecentriq alkalmazása kombinált terápiában*

A korábban TNBC-vel nem kezelt betegeket a tumor PD‑L1‑expressziójának validált teszttel történt megerősítése alapján kell a terápiára kiválasztani (lásd 5.1 pont).

Adagolás

A Tecentriq oldatos injekció javasolt dózisa 1875 mg 3 hetente, ahogy az 1. táblázatban szerepel.

Ha a Tecentriq alkalmazása kombinált terápiában történik, kérjük olvassa el a kombinációs készítmények teljes alkalmazási előírását is (lásd még 5.1 pont).

**1. táblázat: A Tecentriq javasolt dózisa szubkután alkalmazva**

| **Indikáció** | **Ajánlott dózis és ütemezés** | **A kezelés időtartama** |
| --- | --- | --- |
| **Tecentriq – monoterápia** | |  |
| 1L, UC | 1875 mg 3 hetente | A betegség progressziójáig vagy a kezelhetetlen toxicitás kialakulásáig. |
| 1L, metasztatikus NSCLC |
| 1L, platinaalapú terápiára nem alkalmas NSCLC |
| Korai stádiumú NSCLC | 1875 mg 3 hetente | Egy évig, kivéve, ha a betegség kiújul vagy elfogadhatatlan toxicitás lép fel. Az 1 évet meghaladó kezelési időtartamot nem vizsgálták. |
| 2L, UC | 1875 mg 3 hetente | A kedvező klinikai hatás megszűnéséig vagy a kezelhetetlen toxicitás kialakulásáig. |
| 2L, NSCLC |
| **Tecentriq – kombinációs terápiában** | | |
| 1L nem laphámsejtes NSCLC  bevacizumabbal, paklitaxellel és karboplatinnal | Indukciós és fenntartó fázisok:  1875 mg 3 hetente  A Tecentriq-et kell először beadni, ha ugyanazon a napon adják be a kombinációs készítményekkel.  Indukciós fázis a kombinációs készítmények esetén (négy vagy hat ciklus):  Bevacizumabot, paklitaxelt, végül pedig karboplatint kell alkalmazni háromhetente.  Fenntartó fázis (kemoterápia nélkül): Bevacizumab 3 hetente. | A betegség progressziójáig vagy a kezelhetetlen toxicitás kialakulásáig. Atípusos válaszokat (vagyis a betegség kezdeti progresszióját, amelyet a daganat zsugorodása követett) figyeltek meg a Tecentriq-kezelés betegségprogresszió utáni folytatólagos alkalmazása esetén. A progresszión túli kezelés a kezelőorvos mérlegelése alapján megfontolásra kerülhet. |
| 1L nem laphámsejtes NSCLC  nab-paklitaxellel és karboplatinnal | Indukciós és fenntartó fázisok:  1875 mg 3 hetente  A Tecentriq-et kell először beadni, ha ugyanazon a napon adják be a többi készítménnyel.  Indukciós fázis a kombinációs készítmények esetén (négy vagy hat ciklus): A nab-paclitaxelt és a karboplatint az 1. napon kell beadni, továbbá a nab-paclitaxelt a 8. és 15. napon is be kell adni minden 3 hetes ciklusban. | A betegség progressziójáig vagy a kezelhetetlen toxicitás kialakulásáig. Atípusos válaszokat (vagyis a betegség kezdeti progresszióját, amelyet a daganat zsugorodása követett) figyeltek meg a Tecentriq-kezelés betegségprogresszió utáni folytatólagos alkalmazása esetén. A progresszión túli kezelés a kezelőorvos mérlegelése alapján megfontolásra kerülhet. |
| 1L ES‑SCLC  karboplatinnal és etopoziddal | Indikciós és fenntartó fázisok:  1875 mg 3 hetente  A Tecentriq-et kell először beadni, ha ugyanazon a napon adják be a többi készítménnyel.  Indukciós fázis a kombinációs készítmények esetén (négy ciklus): Karboplatint és aztán etopozidot az 1. napon kell beadni; etopozidot a 2. és 3. napon is kell adni minden 3 hetes ciklusban. | A betegség progressziójáig vagy a kezelhetetlen toxicitás kialakulásáig. Atípusos válaszokat (vagyis a betegség kezdeti progresszióját, amelyet a daganat zsugorodása követett) figyeltek meg a Tecentriq-kezelés betegségprogresszió utáni folytatólagos alkalmazása esetén. A progresszión túli kezelés a kezelőorvos mérlegelése alapján megfontolásra kerülhet. |
| 1L nem reszekábilis, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus TNBC nab-paklitaxellel | 1875 mg 3 hetente  A Tecentriq-et kell először beadni, ha ugyanazon a napon adják be, mint a nab-paklitaxelt. 100 mg/m2 nab‑paklitaxelt kell beadni az 1., 8. és 15. napon minden 28 napos ciklusban. | A betegség progressziójáig vagy a kezelhetetlen toxicitás kialakulásáig. |
| Előrehaladott vagy nem reszekábilis HCC bevacizumabbal | 1875 mg 3 hetente  A Tecentriq-et kell először beadni, ha ugyanazon a napon adják be, mint a bevacizumabot. 15 mg/ttkg bevacizumabot kell beadni 3 hetente. | Kedvező klinikai hatás megszűnéséig vagy a kezelhetetlen toxicitás kialakulásáig. |

*Halasztott vagy kihagyott dózisok*

Ha a Tecentriq egyik tervezett dózisa kimarad, akkor ezt a lehető leghamarabb pótolni kell. Az adagolás ütemezését úgy kell módosítani, hogy a kezelések között megmaradjon a megfelelő időintervallum.

*A dózis módosítása a kezelés során*

A Tecentriq dózisának csökkentése nem javasolt.

*A dózis késleltetése vagy a kezelés leállítása (lásd még 4.4 és 4.8 pont)*

**2. táblázat: A Tecentriq dózismódosítására vonatkozó ajánlás**

| **Immunmediált mellékhatások** | **Súlyosság** | **A kezelés módosítása** |
| --- | --- | --- |
| **Pneumonitis** | 2‑es fokozatú | A Tecentriq alkalmazását fel kell függeszteni.  A kezelés folytatható, ha az esemény 12 héten belül 0. vagy 1‑es fokozatúra javul, és az alkalmazott kortikoszteroidok mennyiségét napi ≤10 mg prednizonra vagy azzal egyenértékű dózisra csökkentették. |
|  | 3‑as vagy 4‑es fokozatú | A Tecentriq alkalmazását végleg le kell állítani. |
| **Hepatitis HCC‑ben nem szenvedő betegeknél** | 2‑es fokozatú:  (a GPT- vagy GOT‑szint a normálérték felső határának 3‑szorosánál nagyobb, de legfeljebb annak 5‑szöröse  *vagy*  a vér bilirubinszintje a normálérték felső határának 1,5‑szeresénél nagyobb, de legfeljebb annak 3‑szorosa) | A Tecentriq alkalmazását fel kell függeszteni.  A kezelés folytatható, ha az esemény 12 héten belül 0. vagy 1‑es fokozatúra javul, és az alkalmazott kortikoszteroidok mennyiségét napi ≤10 mg prednizonra vagy azzal egyenértékű dózisra csökkentették. |
|  | 3‑as vagy 4‑es fokozatú:  (a GPT- vagy GOT‑szint a normálérték felső határának 5‑szörösénél nagyobb  *vagy*  a vér bilirubinszintje a normálérték felső határának 3‑szorosánál nagyobb) | A Tecentriq alkalmazását végleg le kell állítani. |
| **Hepatitis HCC‑ben szenvedő betegeknél** | Ha a GOT‑ vagy GPT‑szint kiinduláskor a normálértéken belül van és a normálérték felső határának 3‑szorosánál nagyobbra, de legfeljebb annak 10‑szeresére nő  *vagy*  Ha a GOT‑ vagy GPT‑szint kiinduláskor a normálérték felső határánál nagyobb, de legfeljebb annak 3‑szorosát éri el, és a normálérték felső határának 5‑szörösénél nagyobbra, de legfeljebb annak 10‑szeresére nő  *vagy*  Ha a GOT‑ vagy GPT‑szint kiinduláskor a normálérték felső határának 3‑szorosánál nagyobb, de legfeljebb annak 5‑szörösét éri el, és a normálérték felső határának 8‑szorosánál nagyobbra, de legfeljebb annak 10‑szeresére nő | A Tecentriq alkalmazását fel kell függeszteni.  A kezelés folytatható, ha az esemény 12 héten belül 0. vagy 1‑es fokozatúra javul, és az alkalmazott kortikoszteroidok mennyiségét napi ≤ 10 mg prednizonra vagy azzal egyenértékű dózisra csökkentették. |
| Ha a GOT‑ vagy GPT‑szint a normálérték felső határának 10‑szeresénél nagyobbra nő  vagy  az összbilirubinszint a normálérték felső határának 3‑szorosánál nagyobbra nő | A Tecentriq alkalmazását végleg le kell állítani. |
| **Colitis** | 2‑es vagy 3‑as fokozatú hasmenés (a napi székletürítések száma 4‑gyel vagy ennél is többel nő, a kiindulási számhoz képest)  *vagy*  tünetekkel járó colitis | A Tecentriq alkalmazását fel kell függeszteni.  A kezelés folytatható, ha 12 héten belül az esemény 0. vagy 1‑es fokozatúra javul, és az alkalmazott kortikoszteroidok mennyiségét napi ≤10 mg prednizonra vagy azzal egyenértékű dózisra csökkentették. |
|  | 4‑es fokozatú hasmenés vagy colitis (életveszélyes; sürgős beavatkozás javasolt) | A Tecentriq alkalmazását végleg le kell állítani. |
| **Hypothyreosis vagy hyperthyreosis** | Tünetekkel járó | A Tecentriq alkalmazását fel kell függeszteni.  *Hypothyreosis:*  A kezelés folytatható, ha a tüneteket pajzsmirigyhormon-pótló terápiával kontrollálják és a TSH‑szintek csökkennek.  *Hyperthyreosis:*  A kezelés folytatható, ha a tüneteket antitiroid készítménnyel kontrollálják és a pajzsmirigy működése javul. |
| **Mellékvesekéreg-elégtelenség** | Tünetekkel járó | A Tecentriq alkalmazását fel kell függeszteni.  A kezelés folytatható, ha a tünetek 12 héten belül 0. vagy 1‑es fokozatúra javulnak, és az alkalmazott kortikoszteroidok mennyiségét napi ≤10 mg prednizonra vagy azzal egyenértékű dózisra csökkentették, és a beteg állapota a hormonpótló terápia mellett stabil. |
| **Hypophysitis** | 2‑es vagy 3‑as fokozatú | A Tecentriq alkalmazását fel kell függeszteni.  A kezelés folytatható, ha a tünetek 12 héten belül 0. vagy 1‑es fokozatúra javulnak, és az alkalmazott kortikoszteroidok mennyiségét napi ≤10 mg prednizonra vagy azzal egyenértékű dózisra csökkentették, és a beteg állapota a hormonpótló terápia mellett stabil. |
| 4‑es fokozatú | A Tecentriq alkalmazását végleg le kell állítani. |
| **1‑es típusú diabetes mellitus** | 3‑as vagy 4‑es fokozatú hyperglykaemia (éhgyomri vércukorszint >250 mg/dl vagy 13,9 mmol/l) | A Tecentriq alkalmazását fel kell függeszteni.  A kezelés folytatható, ha az inzulinpótló terápiával az anyagcserét sikerül kontrollálni. |
| **Bőrkiütés/A bőrt érintő súlyos mellékhatások** | 3‑as fokozatú  illetve gyanított Stevens–Johnson-szindróma (SJS) vagy toxicus epidermalis necrolysis (TEN)1 | A Tecentriq alkalmazását fel kell függeszteni.  A kezelés folytatható, ha a tünetek 12 héten belül 0. vagy 1‑es fokozatúra javulnak, és az alkalmazott kortikoszteroidok mennyiségét napi ≤ 10 mg prednizonra vagy azzal egyenértékű dózisra csökkentették. |
|  | 4‑es fokozatú  illetve igazolt Stevens–Johnson-szindróma (SJS) vagy toxicus epidermalis necrolysis (TEN)1 | A Tecentriq alkalmazását végleg le kell állítani. |
| **Myasthenia szindróma/myasthenia gravis, Guillain–Barré-szindróma, meningoencephalitis és facialis paresis** | 1‑es vagy 2‑es fokozatú facialis paresis | A Tecentriq alkalmazását fel kell függeszteni.  A kezelés folytatható, ha az esemény teljesen megszűnik. Ha az esemény nem szűnik meg teljesen a Tecentriq alkalmazásának felfüggesztése során, a Tecentriq alkalmazását végleg le kell állítani. |
| Minden súlyossági fokozatúmyasthenia szindróma/myasthenia gravis, Guillain–Barré-szindróma és meningoencephalitis  illetve 3‑as vagy 4‑es fokozatú facialis paresis | A Tecentriq alkalmazását végleg le kell állítani. |
| **Myelitis** | 2‑es, 3‑as vagy 4‑es fokozatú | A Tecentriq alkalmazását végleg le kell állítani. |
| **Pancreatitis** | 3‑as vagy 4‑es fokozatú szérumamilázszint- vagy szérumlipázszint-emelkedés (magasabb mint a normálérték felső határának 2,0‑szerese),  vagy 2‑es vagy 3‑as fokozatú pancreatitis | A Tecentriq alkalmazását fel kell függeszteni.  A Tecentriq-kezelés folytatható, ha a szérum amilázszintje, illetve lipázszintje 12 héten belül 0. vagy 1‑es fokozatúra javul, vagy a pancreatitis tünetei megszűnnek és az alkalmazott kortikoszteroidok mennyiségét napi ≤10 mg prednizonra vagy azzal egyenértékű dózisra csökkentették. |
| 4‑es fokozatú vagy bármely súlyossági fokozatú kiújuló pancreatitis | A Tecentriq alkalmazását végleg le kell állítani. |
| **Myocarditis** | 2‑es vagy magasabb fokozatú | A Tecentriq alkalmazását végleg le kell állítani. |
| **Nephritis** | 2-es fokozatú  (a kreatininszint a kiindulási érték 1,5‑szeresénél nagyobb, de legfeljebb annak 3,0-szorosa, vagy a normálérték felső határának 1,5‑szeresénél nagyobb, de legfeljebb annak 3,0‑szorosa) | A Tecentriq alkalmazását fel kell függeszteni.  A kezelés folytatható, ha az esemény 12 héten belül 0. vagy 1‑es fokozatúra javul, és az alkalmazott kortikoszteroidok mennyiségét napi ≤10 mg prednizonra vagy azzal egyenértékű dózisra csökkentették. |
| 3‑as vagy 4‑es fokozatú  (a kreatininszint magasabb a kiindulási érték 3,0-szorosánál vagy a normálérték felső határának 3,0‑szorosánál) | A Tecentriq alkalmazását végleg le kell állítani. |
| **Myositis** | 2-es vagy 3-as fokozatú | A Tecentriq alkalmazását fel kell függeszteni. |
| 4-es fokozatú vagy 3-as fokozatú kiújuló myositis | A Tecentriq alkalmazását végleg le kell állítani. |
| **Pericardialis rendellenességek** | 1-es fokozatú pericarditis | A Tecentriq alkalmazását fel kell függeszteni.2 |
| 2-es vagy magasabb fokozatú | A Tecentriq alkalmazását végleg le kell állítani. |
| **Haemophagocytás lymphohistiocytosis** | Gyanított haemophagocytás lymphohistiocytosis1 | A Tecentriq alkalmazását végleg le kell állítani. |
| **Egyéb immunmediált mellékhatások** | 2‑es vagy 3‑as fokozatú | A Tecentriq alkalmazását fel kell függeszteni amíg a mellékhatások súlyossága 12 héten belül 0. vagy 1‑es fokozatúra javul, és az alkalmazott kortikoszteroidok mennyiségét napi ≤ 10 mg prednizonra vagy azzal egyenértékű dózisra csökkentették. |
| 4‑es fokozatú vagy visszatérő 3‑as fokozatú | A Tecentriq alkalmazását végleg le kell állítani (kivéve a hormonpótló terápiával kontrollált endocrinopathiákat). |
| **Egyéb mellékhatások** | **Súlyosság** | **A kezelés módosítása** |
| **Infúziós reakciók** | 1‑es vagy 2‑es fokozatú | Csökkentse az injekció sebességét vagy szüneteltesse az alkalmazását.  Az esemény megszűnése után a kezelés folytatható. |
| 3‑as vagy 4‑es fokozatú | A Tecentriq alkalmazását végleg le kell állítani. |

GPT = glutamát-piruvát-transzamináz; GOT = glutamát-oxálacetát-transzamináz

Megjegyzés: A toxicitást a National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE; a Nemzeti Onkológiai Intézet által kidolgozott, nemkívánatos eseményekre vonatkozó egységes terminológiai kritériumok) aktuális verziója alapján kell besorolni.

1 Függetlenül a súlyosságtól

2 Végezzen részletes kardiológiai vizsgálatot az etiológia meghatározása és a megfelelő kezelés érdekében

Különleges betegcsoportok

*Gyermekek és serdülők*

A Tecentriq biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Az intravénás atezolizumabra vonatkozó, jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása a 4.8, 5.1 és az 5.2 pontban található, de az adagolásra vonatkozó javaslat nem adható.

*Idősek*

Egy populációs farmakokinetikai elemzés alapján a Tecentriq dózisának módosítására nincs szükség 65 éves vagy annál idősebb betegeknél (lásd 4.8 és 5.1 pont).

*Ázsiai betegek*

Az IMpower150 vizsgálatban az ázsiai betegeknél megfigyelt magasabb hematológiai toxicitás miatt háromhetente 175 mg/m2-es paklitaxel kezdő dózis javasolt.

*Vesekárosodás*

Egy populációs farmakokinetikai elemzés alapján a dózis módosítására nincs szükség enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 5.2 pont). Súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél túlságosan korlátozott számú adat áll rendelkezésre ahhoz, hogy erre a betegcsoportra következtetéseket lehessen levonni.

*Májkárosodás*

Egy populációs farmakokinetikai elemzés alapján a dózis módosítására nincs szükség enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél. A Tecentriq‑et nem vizsgálták súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 5.2 pont).

*Az ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group, Keleti Kooperatív Onkológiai Csoport) szerinti teljesítménystátusz ≥ 2*

Azokat a betegeket, akiknek az ECOG szerinti teljesítménystátusza ≥2 volt, kizárták a TNBC‑ben, ES-SCLC‑ben, második vonalbeli UC‑ben és HCC‑ben végzett klinikai vizsgálatokból (lásd 4.4 és 5.1 pont).

Az alkalmazás módja

Ellenőrizni kell a készítmény címkéjét, hogy a beteg biztosan a számára felírt készítményt (intravénás vagy szubkután) kapja.

A Tecentriq oldatos injekciót szubkután (bőr alá adott) injekció formájában kell beadni és nem szabad intravénásan alkalmazni.

Alkalmazás előtt a Tecentriq oldatos injekciót ki kell venni a hűtőből, és meg kell várni, amíg az oldat szobahőmérsékletűre melegszik. A Tecentriq oldatos injekció alkalmazás előtti kezelésére vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

A 15 ml‑es Tecentriq oldatos injekciót körülbelül 7 perc alatt kell beadni a comb bőre alá (szubkután). Javasolt szubkután infúziós szerelék (például szárnyas/pillangó tűs) használata. NE adja be a szerelékben maradt reziduális mennyiséget a betegnek.

Az injekció beadási helyét csak a bal és jobb comb között váltogassa. Az új injekciót a korábbi injekció beadási helyétől legalább 2,5 cm-re adja be, és soha ne adja be piros, véraláfutásos, érzékeny vagy kemény bőrfelületen. A Tecentriq oldatos injekcióval folytatott kezelés során más, bőr alá beadandó gyógyszereket lehetőleg különböző helyekre kell beadni.

**4.3 Ellenjavallatok**

Az atezolizumabbal vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

**4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

Immunmediált mellékhatások

A legtöbb atezolizumab-kezelés alatt előforduló, immunmediált mellékhatás az atezolizumab alkalmazásának megszakításával és a kortikoszteroidok adagolásának elkezdésével és/vagy szupportív kezelés mellett reverzibilis volt. Megfigyeltek több szervrendszert érintő, immunmediált mellékhatásokat is. Az atezolizumab alkalmazásakor fellépő immunmediált mellékhatások az atezolizumab utolsó dózisának alkalmazása után is előfordulhatnak.

Immunmediált mellékhatások gyanúja esetén az etiológiai tényezők megerősítéséhez, illetve az egyéb kiváltó okok kizárására alapos értékelést kell végezni. A mellékhatások súlyosságától függően az atezolizumab alkalmazását fel kell függeszteni, és kortikoszteroidokat kell adni. A mellékhatások ≤1‑es fokozatúra történő csökkenése után a kortikoszteroidok alkalmazását ≥1 hónap alatt fokozatosan kell leépíteni. A klinikai vizsgálatokból származó korlátozott számú adat alapján azoknál a betegeknél, akiknél az immunmediált mellékhatások szisztémás kortikoszteroidok alkalmazásával nem kontrollálhatóak, megfontolandó az egyéb szisztémás immunszuppresszánsok alkalmazása.

Az atezolizumab alkalmazását végleg le kell állítani minden 3‑as fokozatú, visszatérő, immunmediált mellékhatás és minden 4‑es fokozatú immunmediált mellékhatás esetén, kivéve a hormonpótlással kontrollált endocrinopathiákat (lásd a 4.2 és 4.8 pontokat).

Fennálló autoimmun betegségben (autoimmune disease – AID) szenvedő betegeknél a megfigyeléses vizsgálatokból származó adatok arra utalnak, hogy az immunellenőrzőpont-gátlóval végzett terápiát követően az immunmediált mellékhatások kockázata megnövekedhet, a korábban AID‑ben nem szenvedő betegeknél tapasztalt kockázathoz képest. Emellett gyakori volt az autoimmun alapbetegség fellángolása, de ezek többsége enyhe és kezelhető volt.

*Immunmediált pneumonitis*

Pneumonitis-eseteket, köztük halálos kimenetelű eseteket is észleltek az atezolizumabbal végzett klinikai vizsgálatokban (lásd 4.8. pont). A betegeknél a pneumonitis okozta jeleket és tüneteket monitorozni kell és ki kell zárni az immunmediált pneumonitisen kívüli egyéb kiváltó okokat.

Az atezolizumab‑kezelést fel kell függeszteni 2‑es fokozatú pneumonitis esetén, és napi 1–2 mg/ttkg prednizon vagy azzal egyenértékű készítmény alkalmazását kell megkezdeni. Ha a tünetek 1‑es vagy alacsonyabb fokozatúra enyhülnek, akkor a kortikoszteroidok dózisát 1 hónap vagy annál hosszabb idő alatt fokozatosan kell leépíteni. Az atezolizumab‑kezelés folytatható, ha az esemény 1‑es vagy annál alacsonyabb fokozatúra javul 12 héten belül, és a kortikoszteroidok mennyiségét napi ≤10 mg prednizonra vagy azzal egyenértékű dózisra csökkentették. Az atezolizumab‑kezelést 3‑as vagy 4‑es fokozatú pneumonitis esetén végleg le kell állítani.

*Immunmediált hepatitis*

Hepatitis-eseteket figyeltek meg az atezolizumabbal végzett klinikai vizsgálatokban, melyek közül néhány halálos kimenetellel végződőtt (lásd 4.8 pont). A betegeknél a hepatitis okozta panaszokat és tüneteket monitorozni kell.

A glutamát-oxálacetát transzamináz (GOT, angolszász terminológiával aszpartát‑aminotranszferáz, ASAT), a glutamát-piruvát-transzamináz (GPT, angolszász terminológiával alanin‑aminotranszferáz (ALAT) és a bilirubin szintjét monitorozni kell az atezolizumab‑kezelés megkezdése előtt, a kezelés alatt rendszeresen, illetve ahogyan az a klinikai kép alapján javasolt.

HCC‑ben nem szenvedő betegeknél az atezolizumab‑kezelést fel kell függeszteni, ha a 2‑es fokozatú esemény (a GPT- vagy GOT‑szint a normálérték felső határának 3‑szorosánál nagyobb, de legfeljebb annak 5‑szöröse vagy a vér bilirubinszintje a normálérték felső határának 1,5‑szeresénél nagyobb, de legfeljebb annak 3‑szorosa) 5–7 napnál hosszabb ideig tart, és napi 1–2 mg/ttkg prednizon vagy azzal egyenértékű készítmény alkalmazását kell megkezdeni. Ha az események 1‑es vagy alacsonyabb fokozatúra javulnak, a kortikoszteroidok dózisát 1 hónap vagy annál hosszabb idő alatt fokozatosan kell leépíteni.

Az atezolizumab‑kezelés folytatható, ha az esemény 1‑es vagy alacsonyabb fokozatúra javul 12 héten belül, és a kortikoszteroidok mennyiségét napi ≤10 mg prednizonra vagy azzal egyenértékű dózisra csökkentették. Az atezolizumab‑kezelést végleg le kell állítani 3‑as vagy 4‑es fokozatú események (a GPT- vagy GOT‑szint a normálérték felső határának 5,0‑szörösénél nagyobb vagy a vér bilirubinszintje a normálérték felső határának 3‑szorosánál nagyobb) előfordulása esetén.

HCC‑ben szenvedő betegeknél az atezolizumab alkalmazását fel kell függeszteni ha a GOT‑ vagy GPT‑szintje a kiinduláskor mért normálértékről a normálérték felső határának 3‑szorosánál nagyobbra de legfeljebb annak 10‑szeresére nő, vagy ha a GOT‑ vagy GPT‑szint a kiinduláskor a normálérték felső határánál nagyobb, de legfeljebb annak 3‑szorosát éri el és a normálérték felső határának 5‑szörösénél nagyobbra, de legfeljebb annak 10‑szeresére nő, vagy ha a GOT‑ vagy GPT kiinduláskor a normálérték felső határának 3‑szorosánál nagyobb, de legfeljebb annak 5‑szörösét éri el és a normálérték felső határának 8‑szorosánál nagyobbra de legfeljebb annak 10‑szeresére nő, és ez 5‑7 napnál tovább fennáll és napi 1–2 mg/ttkg prednizon vagy azzal egyenértékű készítmény alkalmazását kell megkezdeni. Ha az események 1‑es vagy alacsonyabb fokozatúra javulnak, a kortikoszteroidok dózisát 1 hónap vagy annál hosszabb idő alatt fokozatosan kell leépíteni.

Az atezolizumab‑kezelés folytatható, ha az esemény 1‑es vagy alacsonyabb fokozatúra javul 12 héten belül, és a kortikoszteroidok mennyiségét napi ≤10 mg prednizonra vagy azzal egyenértékű dózisra csökkentették. Az atezolizumab‑kezelést végleg le kell állítani ha a GPT- vagy GOT‑szint a normálérték felső határának 10‑szeresénél nagyobbra, vagy az összbilirubinszint a normálérték felső határának 3‑szorosánál nagyobbra nő.

*Immunmediált colitis*

Hasmenés vagy colitis eseteit figyelték meg az atezolizumabbal végzett klinikai vizsgálatokban (lásd 4.8 pont). A betegeknél a colitis okozta jeleket és tüneteket monitorozni kell.

Az atezolizumab‑kezelést fel kell függeszteni 2‑es vagy 3‑as fokozatú hasmenés (a napi székletürítések száma 4‑gyel vagy ennél is többel nő, a kiindulási számhoz képest) vagy (tünetekkel járó) colitis esetén. 2‑es fokozatú hasmenés vagy colitis esetén, ha a tünetek 5 napnál tovább tartanak vagy visszatérnek, akkor napi 1–2 mg/ttkg prednizon vagy azzal egyenértékű készítmény alkalmazását kell megkezdeni. 3‑as fokozatú hasmenés vagy colitis esetén intravénás kortikoszteroid (naponta 1–2 mg/ttkg metilprednizolon vagy azzal egyenértékű készítmény) kezelést kell indítani. A tünetek javulása esetén napi 1–2 mg/ttkg prednizon vagy azzal egyenértékű kezelést kell megkezdeni. Ha az események 1‑es vagy alacsonyabb fokozatúra javulnak, a kortikoszteroidok dózisát 1 hónap vagy annál hosszabb idő alatt fokozatosan kell leépíteni. Az atezolizumab‑kezelés folytatható, ha az esemény 12 héten belül 1‑es vagy annál alacsonyabb fokozatúra javul, és az alkalmazott kortikoszteroidok mennyiségét napi ≤10 mg prednizonra vagy azzal egyenértékű dózisra csökkentették. Az atezolizumab‑kezelést végleg le kell állítani 4‑es fokozatú (életveszélyes; sürgős beavatkozást igénylő) hasmenés vagy colitis esetén. Figyelembe kell venni, hogy a colitishez társulva gastrointestinalis perforáció léphet fel szövődményként.

*Immunmediált endocrinopathiák*

Hypothyreosist, hyperthyreosist, mellékvesekéreg-elégtelenséget, hypophysitist és 1‑es típusú diabetes mellitust, beleértve a diabeteses ketoacidosist, figyeltek meg az atezolizumabbal végzett klinikai vizsgálatokban (lásd 4.8 pont).

A betegeknél az endocrinopathiák okozta jeleket és tüneteket monitorozni kell. A pajzsmirigyfunkciót az atezolizumab‑kezelés előtt és közben rendszeresen monitorozni kell. A kiinduláskor kóros pajzsmirigyfunkciós eredményekkel rendelkező betegek megfelelő kezelését mérlegelni kell.

A kóros pajzsmirigyfunkciós eredményekkel rendelkező, de tünetmentes betegek kaphatnak atezolizumabot. Tünetekkel járó hypothyreosis esetén az atezolizumab alkalmazását fel kell függeszteni, és szükség szerint pajzsmirigyhormon-pótló kezelést kell kezdeni. Az izolált hypothyreosis hormonpótló kezeléssel, kortikoszteroidok alkalmazása nélkül kezelhető. Tünetekkel járó hyperthyreosis esetén az atezolizumab alkalmazását fel kell függeszteni, és szükség szerint antitiroid készítmény alkalmazását kell megkezdeni. Az atezolizumab‑kezelés folytatható, ha a tünetek kontrolláltak és a pajzsmirigy működése javul.

Tünetekkel járó mellékvesekéreg‑elégtelenség esetén az atezolizumab alkalmazását fel kell függeszteni, és intravénás kortikoszteroid (napi 1–2 mg/ttkg metilprednizolon vagy azzal egyenértékű készítmény) adását kell megkezdeni. A tünetek javulása esetén a kezelést napi 1–2 mg/ttkg prednizonnal vagy azzal egyenértékű készítménnyel kell folytatni. Ha a tünetek 1‑es vagy alacsonyabb fokozatúra javulnak, a kortikoszteroidok dózisát 1 hónap vagy annál hosszabb idő alatt fokozatosan kell leépíteni. A kezelés folytatható, ha az események 12 héten belül 1‑es vagy annál alacsonyabb fokozatúra javulnak, és a kortikoszteroidok mennyiségét napi ≤10 mg prednizon vagy azzal egyenértékű dózisra csökkentették, és a beteg állapota a (szükség szerinti) hormonpótló terápia mellett stabil.

2‑es vagy 3‑as fokozatú hypophysitis esetén az atezolizumab alkalmazását fel kell függeszteni, és intravénás kortikoszteroidok adását (1–2 mg/ttkg/nap metilprednizolon vagy azzal egyenértékű), illetve amennyiben szükséges hormonpótlást kell kezdeni. A tünetek javulásakor 1–2 mg/ttkg/nap prednizon vagy azzal egyenértékű kezelést kell alkalmazni. Ha a tünetek 1‑es vagy annál alacsonyabb fokozatúra javulnak a kortikoszteroidok alkalmazását 1 hónap vagy annál hosszabb idő alatt fokozatosan kell leépíteni. A kezelés folytatható, ha az esemény 12 héten belül 1‑es vagy annál alacsonyabb fokozatúra javul és a kortikoszteroidok dózisát napi ≤10 mg prednizonra vagy azzal egyenértékű dózisra csökkentették, és a beteg állapota a (szükség esetén alkalmazott) hormonpótló terápia mellett stabil. 4‑es fokozatú hypophysitis esetén az atezolizumab-kezelést végleg le kell állítani.

1‑es típusú diabetes mellitus esetén inzulin-kezelést kell kezdeni. 3‑as fokozatú vagy annál súlyosabb hyperglikaemia esetén (éhgyomri vércukoszint magasabb mint 250 mg/dl vagy 13,9 mmol/l) az atezolizumab-kezelést fel kell függeszteni. Az atezolizumab‑kezelés folytatható, ha az inzulinpótló terápiával az anyagcserét sikerül kontrollálni.

*Immunmediált meningoencephalitis*

Meningoencephalitist figyeltek meg az atezolizumabbal végzett klinikai vizsgálatokban (lásd 4.8 pont). A betegeknél a meningitis vagy az encephalitis okozta klinikai jeleket és tüneteket monitorozni kell.

Az atezolizumab‑kezelést végleg le kell állítani bármilyen fokozatú meningitis vagy encephalitis esetén. Intravénás kortikoszteroidokkal (naponta 1–2 mg/ttkg metilprednizolon vagy azzal egyenértékű készítmény) történő kezelést kell indítani. A tünetek javulása esetén naponta 1‑2 mg/ttkg prednizonnal vagy azzal egyenértékű készítménnyel kell a kezelést folytatni.

*Immunmediált neuropathiák*

Myasthenia-szindrómát/myasthenia gravist vagy Guillain–Barré-szindrómát figyeltek meg az atezolizumab‑kezelésben részesülő betegeknél, amelyek életveszélyesek is lehetnek, valamint facialis paresist is észleltek. A betegeknél monitorozni kell a motoros és szenzoros neuropathia tüneteit.

Myelitist figyeltek meg az atezolizumab klinikai vizsgálataiban (lásd 4.8 pont). A betegeknél szorosan monitorozni kell a myelitisre utaló jeleket és tüneteket.

Az atezolizumab‑kezelést végleg le kell állítani bármilyen fokozatú myasthenia-szindróma/myasthenia gravis vagy Guillain–Barré-szindróma kialakulása esetén. Szisztémás kortikoszteroid‑kezelés megkezdése mérlegelendő naponta 1–2 mg/ttkg prednizonnal vagy azzal egyenértékű készítménnyel.

Az atezolizumab-kezelést fel kell függeszteni 1‑es vagy 2‑es fokozatú facialis paresis esetén, és meg kell fontolni szisztémás kortikoszteroidok (naponta 1–2 mg/ttkg prednizon vagy azzal egyenértékű készítmény) alkalmazását. A kezelést csak akkor lehet folytatni, ha az esemény teljesen megszűnik. Az atezolizumab-kezelést végleg le kell állítani 3‑as vagy 4‑es fokozatú facialis paresis esetén, illetve bármilyen egyéb neuropathia esetén, amely nem szűnik meg teljesen az atezolizumab alkalmazásának felfüggesztése során.

Az atezolizumab-kezelést végleg le kell állítani 2‑es, 3‑as vagy 4‑es fokozatú myelitis esetén.

*Immunmediált pancreatitis*

Pancreatitist, beleértve a szérum amiláz- és lipázszintjeinek emelkedését figyelték meg az atezolizumabbal végzett klinikai vizsgálatokban (lásd 4.8 pont). A betegeknél szorosan monitorozni kell az akut pancreatitisre utaló jeleket és tüneteket.

Az atezolizumab‑kezelést fel kell függeszteni a szérum amiláz- vagy lipázszintjeinek 3‑as vagy annál magasabb fokozatú (a normálérték felső határának 2,0‑szeresénél magasabb) emelkedése esetén, illetve 2‑es vagy 3‑as fokozatú pancreatitis jelentkezésekor, és el kell kezdeni az intravénás kortikoszteroidokkal (naponta 1–2 mg/ttkg metilprednizolonnal vagy azzal egyenértékű készítménnyel) történő kezelést. A tünetek javulása esetén a kezelés napi 1–2 mg/ttkg prednizonnal vagy azzal egyenértékű készítménnyel folytatható. Az atezolizumab‑kezelés folytatható, ha a szérum amiláz- és lipázszintjeinek 1‑es vagy annál alacsonyabb fokozatúra javulnak 12 héten belül vagy a pancreatitis tünetei megszűnnek és a kortikoszteroidok mennyiségét napi ≤10 mg prednizonra vagy azzal egyenértékű dózisra csökkentették. Az atezolizumab‑kezelést végleg le kell állítani 4‑es fokozatú pancreatitis vagy bármilyen fokozatú kiújuló pancreatitis esetén.

*Immunmediált myocarditis*

Az atezolizumab alkalmazása során myocarditis előfordulását, köztük halálos kimenetelű eseteket figyeltek meg (lásd 4.8 pont). A betegeknél monitorozni kell a myocarditis okozta jeleket és tüneteket. A myocarditis a myositis klinikai megnyilvánulása is lehet, és ennek megfelelően kell kezelni.

A szív- vagy kardiopulmonális tüneteket mutató betegeket a lehetséges myocarditis szempontjából kell értékelni, a megfelelő intézkedések korai szakaszban történő megkezdésének biztosítása érdekében. Ha myocarditis gyanúja merül fel, az atezolizumabbal történő kezelést fel kell függeszteni, azonnal el kell kezdeni a szisztémás kortikoszteroidok alkalmazását 1–2 mg/ttkg/nap prednizon dózissal vagy azzal egyenértékű készítménnyel, és azonnali kardiológiai konzultációt kell kezdeményezni az aktuális klinikai irányelveknek megfelelő diagnosztikai kivizsgálással. Amint a myocarditis diagnózisa megállapításra kerül, 2‑es vagy annál magasabb fokozatú myocarditis esetén az atezolizumabbal történő kezelést véglegesen abba kell hagyni (lásd 4.2 pont).

*Immunmediált nephritis*

Az atezolizumabbal végzett klinikai vizsgálatok során nephritist figyeltek meg (lásd 4.8 pont). A betegeknél monitorozni kell a vesefunkció változásait.

Az atezolizumab-kezelést 2‑es fokozatú nephritis esetén fel kell függeszteni, és el kell kezdeni a szisztémás kortikoszteroidokkal (napi 1–2 mg/ttkg prednizon vagy azzal egyenértékű készítmény) történő kezelést. Az atezolizumab-kezelés folytatható, ha a tünetek 12 héten belül 1‑es vagy annál alacsonyabb fokozatúra javulnak, és az alkalmazott kortikoszteroidok mennyiségét napi ≤10 mg prednizonra vagy azzal egyenértékű dózisra csökkentették. Az atezolizumab-kezelést 3‑as vagy 4‑es fokozatú nephritis esetén végleg le kell állítani.

*Immunmediált myositis*

Az atezolizumab alkalmazása során myositis előfordulását, köztük halálos kimenetelű eseteket figyeltek meg (lásd 4.8 pont). A betegeket monitorozni kell a myositis okozta jelek és tünetek tekintetében. Azokat a betegeket, akiknél felmerül a myositis lehetősége, monitorozni kell a myocarditisra utaló jelek tekintetében.

Ha a betegnél a myositis jelei és tünetei jelentkeznek, szoros monitorozást kell végezni, és a beteget haladéktalanul szakorvoshoz kell irányítani kivizsgálás és kezelés céljából. Az atezolizumab-kezelést 2‑es vagy 3‑as fokozatú myositis esetén fel kell függeszteni, és el kell kezdeni a kortikoszteroidokkal (napi 1–2 mg/ttkg prednizon vagy azzal egyenértékű készítmény) történő kezelést. Ha a tünetek 1‑es vagy annál alacsonyabb fokozatúra javulnak, a kortikoszteroidok dózisát – ahogyan az klinikailag indokolt – fokozatosan le kell építeni. Az atezolizumab-kezelés folytatható, ha a tünetek 12 héten belül 1‑es vagy annál alacsonyabb fokozatúra javulnak, és az alkalmazott kortikoszteroidok mennyiségét napi ≤10 mg orális prednizonra vagy azzal egyenértékű dózisra csökkentették. Az atezolizumab-kezelést végleg le kell állítani 4‑es fokozatú vagy 3‑as fokozatú, kiújuló myositis esetén vagy ha a kortikoszteroidok dózisa nem csökkenthető napi ≤10 mg prednizonnal egyenértékű dózisra a tünetek megjelenésétől számított 12 héten belül.

*Immunmediált, a bőrt érintő súlyos mellékhatások*

Atezolizumabot kapó betegeknél immunmediált, a bőrt érintő súlyos mellékhatásokat (severe cutaneous adverse reactions, SCARs) jelentettek, beleértve a Stevens–Johnson-szindróma (SJS) és a toxicus epidermalis necrolysis (TEN) eseteit. A betegeknél monitorozni kell a gyanított súlyos bőrreakciókat és ki kell zárni az egyéb okokat. SCAR-ok gyanúja esetén a beteget további diagnózis és kezelés céljából szakorvoshoz kell irányítani.

A mellékhatás súlyosságának megfelelően, 3‑as fokozatú bőrreakciók esetén fel kell függeszteni az atezolizumab-kezelést és napi 1–2 mg/ttkg prednizonnal végzett vagy ezzel egyenértékű szisztémás kortikoszteroid-kezelést kell indítani. Az atezolizumab‑kezelés folytatható, ha az esemény 1‑es vagy alacsonyabb fokozatúra javul 12 héten belül, és a kortikoszteroidok mennyiségét napi ≤10 mg prednizonra vagy azzal egyenértékű dózisra csökkentették. Az atezolizumab-kezelést véglegesen le kell állítani 4‑es fokozatú bőrreakciók esetén, és kortikoszteroidokat kell adni.

SJS vagy TEN gyanúja esetén fel kell függeszteni a beteg atezolizumab-kezelését. Amennyiben beigazolódik az SJS vagy a TEN, véglegesen le kell állítani az atezolizumab alkalmazását.

Elővigyázatosság szükséges az atezolizumab alkalmazásának mérlegelésekor olyan betegnél, akinél más, immunstimuláló rákellenes készítményekkel történő korábbi kezelés során már előfordult súlyos vagy életet veszélyeztető, a bőrt érintő mellékhatás.

*Immunmediált pericardialis rendellenességek*

Az atezolizumab alkalmazása során pericardialis rendellenességeket figyeltek meg, beleértve a pericarditist, a pericardialis folyadékgyülemet és a szívtamponádot, amelyek közül néhány halálos kimenetelű volt (lásd 4.8. pont). A betegeket monitorozni kell a pericardialis rendellenességek klinikai jelei és tünetei vonatkozásában.

Az 1‑es fokozatú pericarditis gyanúja esetén az atezolizumabbal történő kezelést fel kell függeszteni, és azonnali kardiológiai konzultációt kell kezdeményezni az aktuális klinikai irányelveknek megfelelő teljes kivizsgálás elvégzésével. 2‑es vagy magasabb fokozatú pericardialis rendellenességek gyanúja esetén az atezolizumabbal történő kezelést fel kell függeszteni, azonnali szisztémás kortikoszteroid‑kezelést kell kezdeni 1–2 mg/ttkg/nap prednizonnal vagy ezzel egyenértékű készítménnyel, valamint azonnali kardiológiai konzultációt kell kezdeményezni az aktuális klinikai irányelveknek megfelelő teljes kivizsgálás elvégzésével. Amint a pericardialis rendellenesség diagnózisa megállapításra kerül, az atezolizumabbal történő kezelést 2‑es vagy magasabb fokozatú pericardialis rendellenességek esetén végleg le kell állítani (lásd 4.2 pont).

*Haemophagocytás lymphohistiocytosis*

Atezolizumabot kapó betegeknél haemophagocytás lymphohistiocytosis (HLH) előfordulását, köztük halálos kimenetelű eseteket jelentettek (lásd 4.8 pont). Figyelembe kell venni a HLH-t, amennyiben a citokinfelszabadulási szindróma atípusos vagy hosszan tartó formában jelentkezik. A betegeket monitorozni kell a HLH klinikai jelei és tünetei vonatkozásában. HLH gyanúja esetén végleg le kell állítani az atezolizumab alkalmazását, és a beteget további diagnózis és kezelés céljából szakorvoshoz kell irányítani.

*Egyéb immunmediált mellékhatások*

Az atezolizumab hatásmechanizmusa miatt immunmediált egyéb potenciális mellékhatások – köztük nem fertőző cystitis – jelentkezhetnek.

Minden feltételezett immunmediált mellékhatást értékelni kell az egyéb okok kizárása érdekében. A betegeknél figyelemmel kell kísérni az immunmediált mellékhatások jeleit és tüneteit, és a reakció súlyossága alapján a kezelés módosításával és kortikoszteroid alkalmazásával kell kezelni, ahogy az klinikailag indokolt (lásd 4.2 és 4.8 pont).

Infúzió beadásával összefüggő reakciók

Infúziós reakciókat (beleértve az anafilaxiát is) figyeltek meg az atezolizumab alkalmazása során (lásd 4.8. pont). Azoknál a betegeknél, akiknél 1‑es vagy 2‑es fokozatú infúziós reakciók lépnek fel, csökkenteni kell az injekció adagolási sebességét, vagy szüneteltetni kell az injekció alkalmazását. Az atezolizumab‑kezelést végleg le kell állítani azoknál a betegeknél, akiknél 3‑as vagy 4‑es fokozatú infúziós reakciók lépnek fel. Azoknál a betegeknél, akiknél 1‑es vagy 2‑es fokozatú infúziós reakciók jelentkeznek, az atezolizumab‑kezelés szoros monitorozás mellett folytatható, és megfontolandó a lázcsillapítókkal és antihisztaminokkal végzett premedikáció.

Betegségspecifikus óvintézkedések

*Az atezolizumab alkalmazása bevacizumabbal, paklitaxellel és karboplatinnal kombinálva metasztatikus, nem laphámsejtes NSCLC‑ben*

A kezelőorvosnak a négy gyógyszeres kezelési séma megkezdése előtt alaposan mérlegelnie kell az atezolizumab, bevacizumab, paklitaxel és karboplatin kombinált kockázatait (lásd 4.8 pont).

*Az atezolizumab alkalmazása nab-paklitaxellel kombinálva metasztatikus TNBC‑ben*

Az atezolizumab- és nab-paklitaxel-kezelés során kialakuló neutropenia és perifériás neuropathia reverzibilis lehet a nab-paklitaxel leállításával. A kezelőorvosnak figyelembe kell vennie a nab-paklitaxel alkalmazási előírásában (SmPC) a gyógyszerre vonatkozó különleges figyelmeztetéseket és ellenjavallatokat.

*Az atezolizumab alkalmazása UC‑ben szenvedő, korábban kezelésben nem részesült betegeknél, akik ciszplatin-kezelésre nem alkalmasak*

Az IMvigor210 vizsgálat 1. kohorszába sorolt populáció kiindulási és prognosztikus betegségjellemzői összességében hasonlók voltak azoknak a klinikai betegeknek a betegségjellemzőihez, akik ciszplatin‑kezelésre alkalmatlanok, de karboplatin-bázisú kombinációs kemoterápiás kezelésre alkalmasak voltak. Nem áll rendelkezésre elegendő adat a betegek azon alcsoportjára vonatkozóan, akik alkalmatlanok voltak bármilyen kemoterápiára. Ezért ezeknél a betegeknél az atezolizumabot körültekintéssel kell alkalmazni, egyénileg, az előnyök és kockázatok potenciális egyensúlyának gondos mérlegelése után.

*Az atezolizumab alkalmazása bevacizumabbal, paklitaxellel és karboplatinnal kombinációban*

Azok az NSCLC-ben szenvedő betegek, akiknél képalkotó vizsgálattal a mellkas nagy ereinek egyértelmű daganatos infiltrációja vagy a tüdőléziók egyértelmű cavitatiója volt megfigyelhető, nem vehettek részt az IMpower 150 kulcsfontosságú klinikai vizsgálatban, miután számos végzetes kimenetelű tüdővérzéses esetet figyeltek meg, amely a bevacizumab-kezelés ismert kockázati tényezője.

Adatok hiányában óvatosan kell alkalmazni az atezolizumabot ezeknél a betegpopulációknál, a betegekre gyakorolt előnyök és kockázatok egyensúlyának gondos mérlegelése után.

*Az atezolizumab alkalmazása bevacizumabbal, paklitaxellel és karboplatinnal kombinációban EGFR+, NSCLC-ben szenvedő olyan betegeknél, akiknek a betegsége erlotinib+bevacizumab kezelés mellett progrediált*

Az IMpower150 vizsgálatban nem állnak rendelkezésre adatok az atezolizumab hatásosságáról bevacizumabbal, paklitaxellel és karboplatinnal kombinációban alkalmazva, EGFR+, NSCLC-ben szenvedő olyan betegeknél, akiknek a betegsége korábban erlotinib+bevacizumab kezelés mellett progrediált.

*Az atezolizumab alkalmazása bevacizumabbal kombinációban HCC‑ben*

Csak nagyon korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre olyan HCC‑ben szenvedő betegekről, akiknek Child–Pugh B stádiumú májbetegségük volt, és atezolizumab plusz bevacizumab kombinált kezelésben részesültek. Ezzel a kombinációval kezelt, Child–Pugh C stádiumú májbetegségben szenvedő HCC-betegekkel kapcsolatban jelenleg nem áll rendelkezésre adat.

A bevacizumabbal kezelt betegeknél a vérzés kockázata nagyobb, és súlyos gastrointestinalis vérzéses eseteket jelentettek – beleértve a végzetes kimenetelű eseményeket is – HCC‑ben szenvedő, atezolizumab és bevacizumab kombinációjával kezelt betegeknél. HCC‑ben szenvedő betegeknél az oesophagus varixok szűrését el kell végezni és azt követően a klinikai gyakorlat szerint kell kezelni azokat az atezolizumab plusz bevacizumab kombinált kezelés megkezdése előtt. A bevacizumab‑kezelést véglegesen le kell állítani azoknál a betegeknél, akik 3-as vagy 4-es fokozatú vérzést tapasztalnak a kombinációs kezelés során. Kérjük olvassa el a bevacizumab alkalmazási előírását.

Diabetes mellitus fordulhat elő atezolizumab plusz bevacizumab kombinált kezelés során. A kezelőorvosnak ellenőriznie kell a vércukorszintet az atezolizumab plusz bevacizumab kombinált kezelés előtt, illetve időszakosan a terápia során, ahogy az klinikailag javasolt.

*Az atezolizumab monoterápiás alkalmazása metasztatikus NSCLC első vonalbeli kezelésében*

Az orvosnak gondolnia kell az atezolizumab hatásának késleltetett kialakulására, mielőtt megkezdené az első vonalbeli monoterápiás kezelést az NSCLC-s betegeknél. A randomizálást követő 2,5 hónapban több halálesetet észleltek, azonban ezután hosszú távú túlélési előnyt figyeltek meg atezolizumabbal történő kezelés esetén a kemoterápiával összehasonlítva. Nem sikerült a korai halálesetekkel összefüggő specifikus tényező(ke)t azonosítani (lásd 5.1 pont).

A klinikai vizsgálatokból kizárt betegek

A klinikai vizsgálatokból kizárták azokat a betegeket, akiknek az anamnesisében autoimmun betegség vagy pneumonitis szerepelt, illetve akiknél aktív agyi áttét, legalább 2 pontos ECOG-teljesítménystátusz (kivéve azokat az előrehaladott NSCLC‑s betegeket, akik nem alkalmasak platinaalapú kemoterápiára), HIV‑, hepatitis B‑ vagy hepatitis C‑fertőzés (HCC‑ben nem szenvedő betegek esetén), súlyos cardiovascularis betegség állt fenn, valamint az inadekvát hematológiai és célszervi funkcióval rendelkező betegeket. Azokat a betegeket, akik a vizsgálatba való beválasztás előtti 28 napban élő attenuált vakcinát kaptak vagy a vizsgálatba való belépés előtti 4 héten belül szisztémás immunstimuláló kezelésben, illetve a vizsgálatba való belépés előtti 2 héten belül szisztémás immunszuppresszív kezelésben részesültek, orálisan vagy intravénásan antibiotikumot kaptak a vizsgálati kezelés megkezdése előtt 2 héten belül, kizárták a vizsgálatokból.

Ismert hatású segédanyag

Ez a gyógyszer poliszorbát 20-at tartalmaz. A Tecentriq 1875 mg oldatos injekció 9 mg poliszorbát 20-at tartalmaz injekciós üvegenként, ami megfelel 0,6 mg/ml‑nek. A poliszorbát 20 allergiás reakciókat okozhat.

Betegkártya

A gyógyszert felíró szakorvosnak meg kell beszélnie a Tecentriq‑kezelés kockázatait a beteggel. A beteget betegkártyával kell ellátni, és fel kell hívni a figyelmét arra, hogy a kártyát mindig vigye magával.

**4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók**

Az atezolizumabbal nem végeztek formális farmakokinetikai interakciós vizsgálatokat. Mivel az atezolizumab a keringésből katabolizmussal ürül, metabolikus gyógyszerkölcsönhatások nem várhatóak.

Az atezolizumab‑kezelés megkezdése előtt a szisztémás kortikoszteroidok vagy immunszuppresszánsok alkalmazását kerülni kell mivel ezek a gyógyszerek befolyásolhatják az atezolizumab farmakodinámiás aktivitását és hatásosságát. Azonban szisztémás kortikoszteroidok vagy más immunszuppresszív szerek alkalmazhatók az immunmediált mellékhatások kezelésére az atezolizumab‑kezelés megkezdése után (lásd 4.4 pont).

**4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

Fogamzóképes korban lévő nők

Fogamzóképes korban lévő nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk az atezolizumab‑kezelés alatt és még 5 hónapig azt követően.

Terhesség

Az atezolizumab terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem állnak rendelkezésre adatok. Az atezolizumabbal nem végeztek fejlődési és reprodukcióra vonatkozó vizsgálatokat. Állatkísérletek szerint a PD‑L1/PD‑1 jelátviteli rendszer gátlása egér-vemhességimodellekben a fejlődő magzat immunmediált kilökődéséhez vezethet, amely a magzat halálát okozza (lásd 5.3 pont). Ezek az eredmények azt a potenciális kockázatot mutatják az atezolizumab hatásmechanizmusának alapján, hogy az atezolizumab alkalmazása a terhesség alatt magzati károsodást okozhat, beleértve a vetélés és a halvaszületés emelkedett arányát is.

A humán immunglobulin G1 (IgG1)‑ről ismert, hogy átjut a placenta barrieren; és mivel az atezolizumab IgG1-típusú molekula, ezért megvan annak a lehetősége, hogy átkerül az anyából a fejlődő magzatba.

Az atezolizumab alkalmazása nem javallt terhesség alatt kivéve, ha a nő klinikai állapota szükségessé teszi az atezolizumabbal történő kezelést.

Szoptatás

Nem ismert, hogy az atezolizumab kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Az atezolizumab egy monoklonális antitest, amely várhatóan kiválasztódik az előtejbe, és alacsony szinten jelen lehet a későbbiekben is. Az újszülöttre/csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. El kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel vagy megszakítják a Tecentriq‑kezelést, figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermek, valamint a terápia előnyét az anya szempontjából.

Termékenység

Az atezolizumab termékenységre gyakorolt lehetséges hatásairól nem állnak rendelkezésre klinikai adatok. Az atezolizumabbal nem végeztek reprodukcióra és fejlődésre kifejtett toxicitási vizsgálatokat. Habár a 26 hetes ismételt dózistoxicitási vizsgálatok alapján az atezolizumab hatással volt a menstruációs ciklusra az ajánlott dózist kapó betegek AUC-értékének 6‑szorosára becsült AUC‑értékkel rendelkező betegeknél, és ez a hatás reverzibilis volt (lásd 5.3 pont). Nem volt hatása a hím reprodukciós szervekre.

**4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A Tecentriq kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Azoknak a betegeknek, akik fáradtságot tapasztalnak, javasolni kell, hogy ne vezessenek és ne dolgozzanak gépekkel a tünetek megszűnéséig (lásd 4.8 pont).

**4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

A biztonságossági profil összefoglalása

A monoterápiában alkalmazott atezolizumab biztonságossága 5039, különféle típusú daganatokban szenvedő, intravénás atezolizumabot kapó beteg és 247 NSCLC‑ben szenvedő, szubkután atezolizumabbal kezelt beteg összesített adatain alapul. A leggyakoribb gyógyszermellékhatások (>10%) a fáradtság (29,3%), az étvágy csökkenése (20,1%), a bőrkiütés (19,7%), a hányinger (18,8%), a köhögés (18,2%), a hasmenés (18,1%), a láz (17,9%), a dyspnoe (16,6%), az arthralgia (16,2%), a bőrviszketés (13,3%), az asthenia (13%), a hátfájás (12,2%), a hányás (11,7%), a húgyúti fertőzés (11%) és a fejfájás (10,2%) voltak.

A más gyógyszerekkel kombinációban alkalmazott intravénás atezolizumab biztonságosságát 4535, különféle típusú daganatokban szenvedő betegnél értékelték. A leggyakoribb mellékhatások (≥20%) az anaemia (36,8%), a neutropenia (36,6%), a hányinger (35,5%), a fáradtság (33,1%), az alopecia (28,1%), a bőrkiütés (27,8%), a hasmenés (27,6%), a thrombocytopenia (27,1%), a székrekedés (25,8%), az étvágycsökkenés (24,7%) és a perifériás neuropathia (24,4%) voltak.

A Tecentriq oldatos injekció biztonságossági profilja összességében hasonló volt az intravénás készítmény ismert biztonságossági profiljához, kiegészülve további, az injekció beadási helyén jelentkező mellékhatással (4,5% a szubkután Tecentriq karon, illetve 0% az intravénás atezolizumab karon).

*Az atezolizumab alkalmazása NSCLC-ben adjuváns kezelésként*

A nem kissejtes tüdőcarcinomában (NSCLC) szenvedő betegeknek adjuváns kezelésként adott atezolizumab (IMpower010) biztonságossági profilja általánosságban megegyezett a monoterápiában alkalmazott atezolizumab összesített adatokon alapuló biztonságossági profiljával. Mindazonáltal az IMpower010 vizsgálatban az atezolizumab immunmediált mellékhatásainak előfordulása 51,7% volt, szemben az előrehaladott betegségben szenvedő, összesített monoterápiás populáció 38,4%-ával. Az adjuváns kezelésben nem azonosítottak új, immunmediált mellékhatást.

*Az atezolizumab alkalmazása bevacizumabbal, paklitaxellel és karboplatinnal kombinációban*

Az első vonalbeli NSCLC-vizsgálatban (IMpower150) összességében nagyobb gyakorisággal figyeltek meg mellékhatásokat az atezolizumabból, bevacizumabból, paklitaxelből és karboplatinból álló négygyógyszeres kezelési séma alkalmazása esetén az atezolizumab, paklitaxel és karboplatin kombinációjához képest, beleértve 3-as és 4-es fokozatú eseményeket (63,6% szemben az 57,5%‑kal), 5-ös fokozatú eseményeket (6,1% szemben a 2,5%-kal), az atezolizumab kiemelt figyelemmel kísért mellékhatásait (52,4% szemben a 48%-kal), valamint bármelyik vizsgálati kezelés leállításához vezető mellékhatásokat (33,8% szemben a 13,3%-kal). A hányingert, hasmenést, stomatitist, fáradtságot, lázat, nyálkahártya-gyulladást, csökkent étvágyat, testtömegcsökkenést, hypertensiót és proteinuriát gyakrabban jelentették (≥5% különbség) azoknál a betegeknél, akik az atezolizumabot bevacizumabbal, paklitaxellel és karboplatinnal kombinálva kapták. Egyéb, az atezolizumab, bevacizumab, paklitaxel és karboplatin karon nagyobb gyakorisággal megfigyelt klinikailag jelentős mellékhatás volt az epistaxis, haemoptysis, agyi érkatasztrófa, beleértve a halálos kimenetelű eseteket is.

A súlyos mellékhatásokról további információk a 4.4 pontban találhatók.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A mellékhatások a MedDRA-rendszer alapján szervrendszerenként és gyakorisági kategóriák szerint csoportosítva találhatóak a 3. táblázatban, monoterápiában vagy kombinációs kezelésként alkalmazott (intravénás és szubkután) atezolizumab esetén. Azok a mellékhatások, melyekről ismert, hogy előfordulnak az önmagában adott atezolizumab- vagy kemoterápiás kezelések kapcsán, előfordulhatnak az ezekkel a gyógyszerekkel végzett kombinált kezelés mellett is, még akkor is, ha ezeket a mellékhatásokat nem jelentették a klinikai vizsgálatokban. A következő gyakorisági kategóriák kerültek alkalmazásra: nagyon gyakori (≥1/10), gyakori (≥ 1/100 – < 1/10), nem gyakori (≥1/1000 – <1/100), ritka (≥1/10 000 – <1/1000), nagyon ritka (<1/10 000), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

**3. táblázat: Az atezolizumab-kezelésben részesülő betegeknél előforduló mellékhatások összefoglalása**

| **Atezolizumab-monoterápia** | | | **Atezolizumab, kombinációs kezelés részeként** |
| --- | --- | --- | --- |
| **Fertőző betegségek és parazitafertőzések** | | | |
| nagyon gyakori | húgyúti fertőzésa | légúti fertőzésb | |
| gyakori |  | sepsisaj | |
| **Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek** | | | |
| nagyon gyakori |  | anaemia, thrombocytopeniad, neutropeniae, leukopeniaf | |
| gyakori | thrombocytopeniad | lymphopeniag | |
| ritka | haemophagocytás lymphohistiocytosis | haemophagocytás lymphohistiocytosis | |
| **Immunrendszeri betegségek és tünetek** | | | |
| gyakori | infúziós reakciókh | infúziós reakciókh | |
| **Endokrin betegségek és tünetek** | | | |
| nagyon gyakori |  | hypothyreosisi | |
| gyakori | hypothyreosisi  hyperthyreosisj | hyperthyreosisj | |
| nem gyakori | diabetes mellitusk, mellékvesekéreg-elégtelenségl, hypophysitism | hypophysitism | |
| **Anyagcsere és táplálkozási betegségek és tünetek** | | | |
| nagyon gyakori | csökkent étvágy | csökkent étvágy, | |
| gyakori | hypokalaemiaae, hyponatraemiaaf, hyperglikaemia | hypokalaemiaae, hyponatraemiaaf hypomagnesaemian | |
| **Idegrendszeri betegségek és tünetek** | | | |
| nagyon gyakori | fejfájás | perifériás neuropathiao, fejfájás | |
| gyakori | perifériás neuropathiao | ájulás, szédülés, | |
| nem gyakori | Guillain–Barré-szindrómap, meningoencephalitisq |  | |
| ritka | myasthenia-szindrómar, facialis paresis, myelitis | facialis paresis | |
| **Szembetegségek és szemészeti tünetek** | | | |
| ritka | uveitis | |  |
| **Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek** | | | |
| gyakori | pericardialis rendellenességekao |  | |
| nem gyakori |  | pericardialis rendellenességekao | |
| ritka | myocarditiss |  | |
| **Érbetegségek és tünetek** | | | |
| nagyon gyakori |  | hypertoniaai | |
| gyakori | hypotensio |  | |
| **Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek** | | | |
| nagyon gyakori | dyspnoe, köhögés | dyspnoe, köhögés, nasopharyngitisam | |
| gyakori | pneumonitist, hypoxiaag, nasopharyngitisam | dysphonia | |
| **Emésztőrendszeri betegségek és tünetek** | | | |
| nagyon gyakori | hányinger, hányás, hasmenésu | hányinger, hányás, hasmenésu, székrekedés | |
| gyakori | colitisv , hasi fájdalom, dysphagia, oropharyngealis fájdalomw, szájszárazság | stomatitis, dysgeusia, colitisv | |
| nem gyakori | pancreatitisx |  | |
| ritka | coeliakia | coeliakia | |
| **Máj- és epebetegségek, illetve tünetek** | | | |
| gyakori | emelkedett GOT- (ASAT)‑szint, emelkedett GPT- (ALAT)‑szint, hepatitisy | emelkedett GOT- (ASAT)‑szint, emelkedett GPT- (ALAT)‑szint | |
| **A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei** | | | |
| nagyon gyakori | bőrkiütész, bőrviszketés | bőrkiütész, bőrviszketés, alopeciaah | |
| gyakori | száraz bőraq |  | |
| nem gyakori | a bőrt érintő súlyos mellékhatásokak , psoriasisan, lichen-betegségar | a bőrt érintő súlyos mellékhatásokak, psoriasisan | |
| ritka | pemphigoid | pemphigoid, lichen-betegségar | |
| **A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei** | | | |
| nagyon gyakori | arthralgia, hátfájás | arthralgia, mozgásszervi fájdalomaa, hátfájás | |
| gyakori | mozgásszervi fájdalomaa |  | |
| nem gyakori | myositisab |  | |
| **Vese- és húgyúti betegségek és tünetek** | | | |
| gyakori | kreatininszint-emelkedés a vérbenc | proteinuriaac, kreatininszint-emelkedés a vérbenc | |
| nem gyakori | nephritisad |  | |
| nem ismert | nem fertőző cystitisal |  | |
| **Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók** | | | |
| nagyon gyakori | láz, fáradtság, asthenia | láz, fáradtság, asthenia, perifériás oedema | |
| gyakori | influenzaszerű betegség, hidegrázás, injekció beadási helyén jelentkező reakcióap |  | |
| **Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei** | | | |
| gyakori |  | alkalikusfoszfatázszint-emelkedés a vérben | |
| nem gyakori | emelkedett szérum-kreatin-foszfokináz-szint |  | |

a Beleértve az alábbi, jelentett eseteket is: húgyúti fertőzés, cystitis, pyelonephritis, Escherichia okozta húgyúti fertőzés, bakteriális húgyúti fertőzés, vesefertőzés, akut pyelonephritis, krónikus pyelonephritis, pyelitis, vesetályog, Streptococcus okozta húgyúti fertőzés, urethritis, gombás húgyúti fertőzés, Pseudomonas okozta húgyúti fertőzés.

b Beleértve az alábbi, jelentett eseteket is: pneumonia, bronchitis, alsó légúti fertőzés, fertőző pleuralis effúzió, tracheobronchitis, atípusos pneumonia, tüdőtályog, krónikus obstruktív légúti betegség fertőzéses exacerbatiója, paracancerosus pneumonia, pyopneumothorax, pleuralis fertőzés, beavatkozás utáni pneumonia.

c Beleértve az alábbi, jelentett eseteket: kreatininszint-emelkedés a vérben, hypercreatininaemia.

d Beleértve az alábbi, jelentett eseteket is: immunthrombocytopenia, thrombocytopenia, csökkent vérlemezkeszám.

e Beleértve az alábbi, jelentett eseteket is: neutropenia, neutrofilszám-csökkenés, lázas neutropenia, neutropeniás szepszis, granulocytopenia.

f Beleértve az alábbi jelentett eseteket: csökkent fehérvérsejtszám, leukopenia.

g Beleértve az alábbi, jelentett eseteket is: lymphopenia, limfocitaszám-csökkenés.

h Beleértve az alábbi, jelentett eseteket is: infúziós reakciók, citokinfelszabadulási szindróma, túlérzékenység, anafilaxia.

i Beleértve az alábbi, jelentett eseteket is: pajzsmirigyellenesantitest-pozitivitás, autoimmun hypothyreosis, autoimmun thyreoiditis, csökkent thyreoideastimulálóhormon-szint a vérben, emelkedett thyreoideastimulálóhormon-szint a vérben, euthyroid betegség szindróma, golyva, hypothyreosis, immunmediált hypothyreosis, immunmediált thyreoiditis, myxoedema, primer hypothyreosis, pajzsmirigy-rendellenesség, csökkent pajzsmirigyhormonszintek, kóros pajzsmirigyfunkciós vizsgálati eredmények, thyreoiditis, akut thyreoiditis, csökkent tiroxinszint, szabad tiroxinszint csökkenése, szabad tiroxinszint emelkedése, tiroxinszint-emelkedés, trijódtironinszint csökkenése, trijódtironinszint emelkedése, abnormális szabad trijódtironinszint, szabad trijódtironinszint csökkenése, szabad trijódtironinszint emelkedése, néma thyreoiditis.

j Beleértve az alábbi, jelentett eseteket is: hyperthyreosis, Basedow-kór, endokrin ophtalmopathia és exophthalmus.

k Beleértve az alábbi, jelentett eseteket is:diabetes mellitus, 1‑es típusú diabetes mellitus, diabeteses ketoacidosis és ketoacidosis.

l Beleértve az alábbi, jelentett eseteket is: mellékvesekéreg-elégtelenség, csökkent kortikotropinszint a vérben, glükokortikoidhiány, primer mellékvesekéreg-elégtelenség, másodlagos mellékvesekéreg-elégtelenség.

m Beleértve az alábbi jelentett eseteket is: hypophysitis, hypopituitarismus, másodlagos mellékvesekéreg-elégtelenség, hőmérsékletszabályozási rendellenesség.

n Beleértve az alábbi, jelentett eseteket is: hypomagnesaemia, magnéziumszint-csökkenés a vérben.

o Beleértve az alábbi, jelentett eseteket is: perifériás neuropathia, autoimmun neuropathia, perifériás szenzoros neuropathia, polyneuropathia, herpes zoster, perifériás motoros neuropathia, amyotrophia neuralgica, perifériás szenzomotoros neuropathia, toxikus neuropathia, axonalis neuropathia, lumbosacralis plexopathia, neuropathiás arthropathia, perifériás idegi fertőzés, neuritis, immunmediált neuropátia.

p Beleértve az alábbi, jelentett eseteket is: Guillain–Barré-szindróma, felszálló flaccid (petyhüdt) paralysis, demyelinizációs polyneuropathia.

q Beleértve az alábbi, jelentett eseteket is: encephalitis, autoimmun encephalitis, meningitis, aszeptikus meningitis, photophobia.

r Beleértve a myasthenia gravis eseteiről szóló bejelentést is.

s Beleértve a myocarditis, az autoimmun myocarditis és az immunmediált myocarditis eseteiről szóló bejelentést is.

t Beleértve az alábbi, jelentett eseteket is: pneumonitis, tüdőinfiltráció, bronchiolitis, immunmediált tüdőbetegség, immunmediált pneumonitis, intersticiális tüdőbetegség, alveolitis, tüdőhomály, tüdőfibrosis, pulmonalis toxicitás, radiációs pneumonitis.

u Beleértve az alábbi, jelentett eseteket is: hasmenés, sürgős székletürítési inger, gyakori székletürítés, gastrointestinalis hypermotilitas.

v Beleértve az alábbi, jelentett eseteket is: colitis, autoimmun colitis, ishemiás colitis, mikroszkópos colitis, colitis ulcerosa, diverziós colitis, eozinofil colitis, immunmediált enterocolitis.

w Beleértve az alábbi, jelentett eseteket is: oropharyngealis fájdalom, oropharyngealis diszkomfort és torokirritáció.

x Beleértve az alábbi, jelentett eseteket is: autoimmun pancreatitis, pancreatitis, akut pancreatitis, emelkedett lipázszint és emelkedett amilázszint.

y Beleértve az alábbi jelentett eseteket: ascites, autoimmun hepatitis, hepatikus cytolysis, hepatitis, akut hepatitis, toxikus hepatitis, hepatotoxicitás, immunmediált hepatitis, májbetegség, gyógyszer által kiváltott májkárosodás, májelégtelenség, steatosis hepatis, májlézió, májkárosodás, oesophagus varix vérzése, oesophagus varix, spontán bacterialis peritonitis.

z Beleértve az alábbi jelentett eseteket: acne, hólyag, dermatitis, dermatitis acneiformis, allergiás dermatitis, gyógyszer okozta bőrkiütés, ekcéma, fertőzött ekcéma, erythema, szemhéj‑erythema, szemhéjkiütés, fix gyógyszerkiütés, folliculitis, furunculus, kéz‑dermatitis, immunmediált dermatitis, ajakhólyag, orális vérhólyag, kéz-láb szindróma, pemphigoid, bőrkiütés, erythemás bőrkiütés, macularis bőrkiütés, maculopapulosus bőrkiütés, morbilliform bőrkiütés, papularis bőrkiütés, papulosquamosus bőrkiütés, viszkető bőrkiütés, pustulosus bőrkiütés, vesicularis bőrkiütés, scrotalis dermatitis, seborrhoeás dermatitis, bőrhámlás, cutan toxicitás, bőrfekély, kiütés az érkanül helyén.

aa Beleértve az alábbi jelentett eseteket: mozgásszervi fájdalom, myalgia, csontfájdalom.

ab Beleértve az alábbi, jelentett eseteket is: myositis, rhabdomyolysis, polymyalgia rheumatica, dermatomyositis, izomtályog, myoglobin megjelenése a vizeletben, myopathia, polymyositis.

ac Beleértve az alábbi jelentett eseteket: proteinuria, fehérje jelenléte a vizeletben haemoglobinuria, vizelet-rendellenesség, nephrosis-szindróma, albuminuria.

ad Beleértve az alábbi jelentett eseteket is: nephritis, autoimmun nephritis, Schönlein–Henoch-purpura nephritis, paraneoplasticus glomerulonephritis, tubulointerstitialis nephritis.

ae Beleértve az alábbi jelentett eseteket is: hypokalaemia, káliumszint-csökkenés a vérben, csökkent pO2.

af Beleértve az alábbi jelentett eseteket is: hyponatraemia, nátriumszint-csökkenés a vérben.

ag Beleértve az alábbi jelentett eseteket is: hypoxia, csökkent oxigénszaturáció.

ah Beleértve az alábbi jelentett eseteket is: alopecia, madarosis, alopecia areata, alopecia totalis, hypotrichosis.

ai Beleértve az alábbi jelentett eseteket is: hypertonia, hypertoniás krízis, systolés hypertonia, diastolés hypertonia, nem megfelelően beállított vérnyomás, hypertoniás retinopathia, hypertoniás nephropathia, esszenciális hypertonia, orthostaticus hypertonia.

aj Beleértve az alábbi jelentett eseteket is: sepsis, septicus sokk, urosepsis, neutropeniás sepsis, pulmonaris sepsis, bacterialis sepsis, Klebsiella okozta sepsis, abdominalis sepsis, Candida okozta sepsis, Escherichia okozta sepsis, Pseudomonas okozta sepsis, Staphylococcus okozta sepsis.

ak Beleértve az alábbi jelentett eseteket is: bullosus dermatitis, hámló bőrkiütés, erythema multiforme, exfoliatív dermatitis, generalizált exfoliatív dermatitis, toxikus bőrkiütés, Stevens–Johnson-szindróma, eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció, toxicus epidermalis necrolysis, cutan vasculitis.

al Beleértve az alábbi jelentett eseteket is: nem fertőző cystitis és immunmediált cystitis.

am Beleértve az alábbi jelentett eseteket is: nasopharyngitis, orrdugulás és rhinorrhoea.

an Beleértve az alábbi jelentett eseteket is: psoriasis, dermatitis psoriasiformis.

ao Beleértve az alábbi jelentett eseteket is: pericarditis, pericardialis folyadékgyülem, szívtamponád és konstriktív pericarditis.

ap Az összesített adatokon kívüli vizsgálatban jelentették (a szubkután alkalmazással összefügggésben). A gyakoriság az IMscin001 és az IMscin002 vizsgálat adatain, a Tecentriq oldatos injekciónak való kitettségen alapul, beleértve az alábbi jelentett eseteket is: injekció beadási helyén jelentkező reakció, injekció beadási helyén jelentkező fájdalom, injekció beadási helyén jelentkező bőrpír és injekció beadási helyén jelentkező bőrkiütés.

aq Beleértve az alábbi jelentett eseteket is: száraz bőr, xerosis.

ar Beleértve az alábbi jelentett eseteket is: lichenoid keratosis, lichen sclerosus és lichen planus.

Kiválasztott mellékhatások leírása

Az alábbi adatok a monoterápiában alkalmazott atezolizumab klinikai vizsgálatokban előforduló, jelentős mellékhatásait mutatják be (lásd 5.1 pont). A kombinációban alkalmazott atezolizumab jelentős mellékhatásai abban az esetben kerülnek részletezésre, ha az atezolizumab-monoterápiához képest klinikailag releváns eltéréseket észleltek. Az ezeknek a mellékhatásoknak a kezelésére vonatkozó irányelveket a 4.2 és 4.4 pont tartalmazza.

*Immunmediált pneumonitis*

Pneumonitis az atezolizumab-monoterápiában részesült betegek 3,0%‑ánál (151/5039) fordult elő. Az esetek közül három halálos kimenetelű volt. A kialakulásig eltelt medián időtartam 3,7 hónap volt (tartomány: 3 nap–29,8 hónap). Az esemény medián időtartama 1,7 hónap volt (tartomány: 0 nap–27,8+ hónap; a „+” egy cenzorált értéket jelöl). Pneumonitis miatt 41 (0,8%) betegnél szakították meg az atezolizumab alkalmazását. Kortikoszteroid‑kezelést igénylő pneumonitis az atezolizumab-monoterápiában részesülő betegek 1,8%‑ánál (92/5039) fordult elő.

*Immunmediált hepatitis*

Hepatitis az atezolizumab-monoterápiában részesült betegek 1,7%‑ánál (88/5039) fordult elő. A 88 eset közül három halálos kimenetelű volt. A kialakulásig eltelt medián időtartam 1,4 hónap volt (tartomány: 0 nap – 26,3 hónap). Az esemény medián időtartama 1 hónap volt (tartomány: 0 nap–52,1+ hónap; a „+” egy cenzorált értéket jelöl). Hepatitis miatt 46 (0,9%) betegnél szakították meg az atezolizumab‑kezelést. Kortikoszteroid‑kezelést igénylő hepatitis az atezolizumab-monoterápiában részesülő betegek 2,6%‑ánál (130/5039) fordult elő.

*Immunmediált colitis*

Colitis az atezolizumab-monoterápiában részesült betegek 1,2%‑ánál (62/5039) fordult elő. A kialakulásig eltelt medián időtartam 4,5 hónap volt (tartomány: 15 nap–36,4 hónap). Az esemény medián időtartama 1,4 hónap volt (tartomány: 3 nap–50,2+ hónap; a „+” egy cenzorált értéket jelöl). Colitis miatt 24 (0,5%) betegnél szakították meg az atezolizumab alkalmazását. Kortikoszteroid‑kezelést igénylő colitis az atezolizumab-monoterápiában részesülő betegek 0,6%‑ánál (30/5039) fordult elő.

*Immunmediált endocrinopathiák*

*Pajzsmirigy-rendellenességek*

Hypothyreosis az atezolizumab-monoterápiában részesült betegek 8,5%‑ánál (427/5039) fordult elő. A kialakulásig eltelt medián időtartam 4,2 hónap volt (tartomány: 0 nap–38,5 hónap). Hypothyreosis az NSCLC adjuváns kezelésére atezolizumab-monoterápiában részesült betegek 17,4%‑ánál (86/495) fordult elő. A kialakulásig eltelt medián időtartam 4,0 hónap volt (tartomány: 22 nap–11,8 hónap).

Hyperthyreosis az atezolizumab-monoterápiában részesülő betegek 2,4%‑ánál (121/5039) fordult elő. A kialakulásig eltelt medián időtartam 2,7 hónap volt (tartomány: 0 nap–24,3 hónap). Hyperthyreosis az NSCLC adjuváns kezelésére atezolizumab-monoterápiában részesült betegek 6,5%‑ánál (32/495) fordult elő. A kialakulásig eltelt medián időtartam 2,8 hónap volt (tartomány: 1 nap–9,9 hónap).

*Mellékvesekéreg-elégtelenség*

Mellékvesekéreg-elégtelenség az atezolizumab-monoterápiában részesült betegek 0,5%‑ánál (25/5039) fordult elő. A kialakulásig eltelt medián időtartam 6,2 hónap volt (tartomány: 3 nap–21,4 hónap). Mellékvesekéreg-elégtelenség miatt 5 betegnél (0,1%) szakították meg az atezolizumab‑kezelést. Kortikoszteroid-kezelést igénylő mellékvesekéreg‑elégtelenség az atezolizumab-monoterápiában részesülő betegek 0,4%‑ánál (20/5039) fordult elő.

*Hyphophysitis*

Hyphophysitis az atezolizumab-monoterápiában részesült betegek 0,2%‑ánál (9/5039) fordult elő. A kialakulásig eltelt medián időtartam 5,3 hónap volt (tartomány: 21 nap–13,7 hónap). Hat (0,1%) betegnél kortikoszteroidok alkalmazására és 1 betegnél (<0,1%) az atezolizumab‑kezelés megszakítására volt szükség.

Hypophysitis 1,4%-ban (15/1093) fordult elő azon betegeknél, akik atezolizumabot kaptak paklitaxellel kombinációban, majd ezután atezolizumabot, dózis-sűrített doxorubicint vagy epirubicint és ciklofoszfamidot kaptak. A kialakulásig eltelt medián időtartam 3,8 hónap volt (tartomány: 2,4‑10,7 hónap). Tizenegy betegnél (1,0%) volt szükség kortikoszteroidok alkalmazására. Az atezolizumab-kezelést 7 (0,6%) betegnél szakították meg.

Hypophysitis az atezolizumabot bevacizumabbal, paklitaxellel és karboplatinnal kombinációban kapó betegek 0,8%‑ánál (3/393) fordult elő. A kialakulásig eltelt medián időtartam 7,7 hónap volt (tartomány: 5,0–8,8 hónap). Két betegnél kortikoszteroidok alkalmazására volt szükség.

Hypophysitis az atezolizumabot nab-paklitaxellel és karboplatinnal kombinációban kapó betegek 0,4%‑ánál (2/473) fordult elő. A kialakulásig eltelt medián időtartam 5,2 hónap volt (tartomány: 5,1–5,3 hónap). Mindkét betegnél kortikoszteroidok alkalmazására volt szükség.

*Diabetes mellitus*

Diabetes mellitus az atezolizumab-monoterápiában részesült betegek 0,6%‑ánál (30/5039) fordult elő. A kialakulásig eltelt medián időtartam 5,5 hónap volt (tartomány: 3 nap–29,0 hónap). Diabetes mellitus miatt a betegek <0,1%‑ánál (3/5039) szakították meg az atezolizumab-kezelést. Négy betegnél (<0,1%) kortikoszteroidok alkalmazására volt szükség.

Diabetes mellitus 2,0%-ban (10/493) fordult elő olyan HCC‑ben szenvedő betegeknél, akik atezolizumabot bevacizumabbal kombinációban kaptak. Ez a kezelés után 4,4 hónapos medián időtartamon belül alakult ki (tartomány: 1,2 hónap–8,3 hónap). Diabetes mellitus esemény nem vezetett az atezolizumab–kezelés leállításához.

*Immunmediált meningoencephalitis*

Meningoencephalitis az atezolizumab-monoterápiában részesült betegek 0,4%‑ánál (22/5039) fordult elő. A kialakulásig eltelt medián időtartam 15 nap volt (tartomány: 0 nap–12,5 hónap). Az esemény medián időtartama 24 nap volt (tartomány: 6 nap–14,5+ hónap; a „+” egy cenzorált értéket jelöl).

Meningoencephalitis miatt kortikoszteroidok alkalmazására az atezolizumab‑kezelésben részesülő betegek 0,2%‑ánál (12/5039) került sor, és nyolc betegnél (0,2%) szakították meg az atezolizumab-kezelést.

*Immunmediált neuropathiák*

*Guillain–Barré-szindróma és demyelinizációs polyneuropathia*

Guillain–Barré-szindróma és demyelinizációs polyneuropathia az atezolizumab-monoterápiában részesült betegek 0,1%‑ánál (6/5039) fordult elő. A kialakulásig eltelt medián idő 4,1 hónap volt (tartomány: 18 nap–8,1 hónap). A medián időtartam 8,0 hónap volt (tartomány: 18 nap–24,5+ hónap, a „+” egy cenzorált értéket jelöl). Guillain–Barré-szindróma miatt 1 betegnél (<0,1%) szakították meg az atezolizumab‑kezelést. Kortikoszteroid-kezelést igénylő Guillain–Barré-szindróma az atezolizumab-monoterápiában részesülő betegek kevesebb mint 0,1%‑ánál (3/5039) fordult elő.

*Immunmediált facialis paresis*

Facialis paresis az atezolizumab-monoterápiában részesült betegek <0,1%‑ánál (1/5039) fordult elő. A kialakulásig eltelt időtartam 29 nap volt. A jelenség 1,1 hónapig állt fenn. Az esemény nem tette szükségessé kortikoszteroidok alkalmazását, és nem eredményezte az atezolizumab alkalmazásának megszakítását.

*Immunmediált myelitis*

Myelitis az atezolizumab-monoterápiában részesült betegek <0,1%‑ánál (1/5039) fordult elő. A kialakulásig eltelt időtartam 3 nap volt. Az esemény miatt kortikoszteroidokat kellett alkalmazni, viszont nem eredményezte az atezolizumab alkalmazásának megszakítását.

*Myasthenia-szindróma*

Myasthenia gravis az atezolizumab-monoterápiában részesült betegek <0,1%‑ánál (2/5039) fordult elő (beleértve 1 halálos kimenetelű esetet is). A kialakulásig eltelt medián időtartam 2,6 hónap volt (tartomány: 1,2 hónap–4 hónap).

*Immunmediált pancreatitis*

Pancreatitis, beleértve az emelkedett amiláz- és lipázszintet is, az atezolizumab-monoterápiában részesülő betegek 0,8%‑ánál (40/5039) fordult elő. A kialakulásig eltelt medián időtartam 5 hónap volt (tartomány: 0 nap–24,8 hónap). Az esemény medián időtartama 24 nap volt (tartomány: 3 nap ‑ 40,4+ hónap; a „+” egy cenzorált értéket jelöl). Pancreatitis miatt 3 betegnél (<0,1%) szakították meg az atezolizumab‑kezelést. Kortikoszteroid-kezelést igénylő pancreatitis az atezolizumab-monoterápiában részesülő betegek 0,2%‑ánál (8/5039) fordult elő.

*Immunmediált myocarditis*

Myocarditis az atezolizumabot monoterápiában kapó betegek <0,1%-ánál (5/5039) fordult elő. A öt beteg közül egynél halálos kimenetelű esemény következett be az NSCLC adjuváns kezelése során. A kialakulásig eltelt medián időtartam 3,7 hónap volt (tartomány: 1,5 hónap–4,9 hónap). Az esemény medián időtartama 14 nap volt (tartomány: 12 nap – 2,8 hónap). Myocarditis miatt 3 betegnél (<0,1%) szakították meg az atezolizumab‑kezelést. Három betegnél (<0,1%) kortikoszteroidok alkalmazására volt szükség.

*Immunmediált nephritis*

Nephritis az atezolizumab‑kezelésben részesülő betegek 0,2%‑ánál (11/5039) fordult elő. A kialakulásig eltelt medián időtartam 5,1 hónap volt (tartomány: 3 nap–17,5 hónap). Nephritis miatt 5 (≤0,1%) betegnél szakították meg az atezolizumab-kezelést. Öt (0,1%) betegnél kortikoszteroidok alkalmazása volt szükséges.

*Immunmediált myositis*

Myositis az atezolizumab-monoterápiában részesülő betegek 0,6%‑ánál (32/5039) fordult elő. A kialakulásig eltelt medián időtartam 3,5 hónap volt (tartomány: 12 nap–11,5 hónap). Az esemény medián időtartama 3,2 hónap volt (tartomány: 9 nap–51,1+ hónap; a „+” egy cenzorált értéket jelöl). Myositis miatt 6 betegnél (0,1%) szakították meg az atezolizumab‑kezelést. Kortikoszteroidok alkalmazására 10 betegnél (0,2%) volt szükség.

*Immunmediált, a bőrt érintő súlyos mellékhatások*

A bőrt érintő súlyos mellékhatások (SCARs) az atezolizumab-monoterápiát kapó betegek 0,6%-ánál (30/5039) fordultak elő. A 30 beteg közül egy eset halálos kimenetelű volt. A kialakulásig eltelt medián időtartam 4,8 hónap volt (tartomány: 3 nap–15,5 hónap). Az események medián időtartama 2,4 hónap volt (tartomány: 1 nap–37,5+ hónap; a „+” egy cenzorált értéket jelöl). SCAR-ok miatt 3 betegnél (<0,1%) szakították meg az atezolizumab‑kezelést. A szisztémás kortikoszteroidok alkalmazását szükségessé tevő SCAR-ok az atezolizumab-monoterápiát kapó betegek 0,2%‑ánál (9/5039) fordultak elő.

*Immunmediált pericardialis rendellenességek*

Pericardialis rendellenességek az atezolizumab-monoterápiában részesülő betegek 1%-ánál (49/5039) fordultak elő. A betegség kialakulásáig eltelt medián időtartam 1,4 hónap volt (tartomány: 6 nap–17,5 hónap). A medián időtartam 2,5 hónap volt (tartomány: 0 nap–51,5+ hónap; a „+” egy cenzorált értéket jelöl). Pericardialis rendellenességek miatt 3 betegnél (< 0,1%) szakították meg a Tecentriq‑kezelést. Kortikoszteroidok alkalmazását szükségessé tevő pericardialis rendellenességek a betegek 0,2%‑ánál (7/5039) fordultak elő.

*Az immunellenőrzőpont-gátlók csoportjára jellemző hatások*

Más immunellenőrzőpont-gátlókkal végzett kezelések során a következő mellékhatásokról számoltak be, amelyek az atezolizumab-kezelés során is előfordulhatnak: exokrin hasnyálmirigy-elégtelenség.

*Immunogenitás*

Szubkután készítmény

Az IMscin001 vizsgálatban a kezelésből eredő anti-atezolizumab antitestek incidenciája 2,8 hónap medián kezelési idő elteltével hasonlóan alakult a szubkután Tecentriq (19,5% [43/221]) és az intravénás Tecentriq (13,9% [15/108]) készítménnyel kezelt betegeknél. A kezelésből eredő anti‑rHuPH20 antitestek incidenciája a szubkután Tecentriq készítménnyel kezelt betegeknél 5,4% (12/224) volt. Nem ismert a Tecentriq oldatos injekcióval folytatott kezelés után termelődő anti‑rHuPH20 antitestek klinikai jelentősége.

Intravénás készítmény

A különféle típusú II. és III. fázisú vizsgálatokban a betegek 13,1–54,1%-ánál fejlődtek ki a kezelésből eredő anti-atezolizumab antitestek (ADA-k). Azoknál a betegeknél, akiknél a kezelésből eredő ADA kialakult, általában rosszabb kiindulási egészségi állapot és betegségjellemzők álltak fenn. A kiindulási egészségi állapot és betegségjellemzők kiegyensúlyozatlanságai megzavarhatják a farmakokinetika, a hatásosság és a biztonságossági elemzések értelmezését. Feltáró elemzéseket végeztek a kiindulási egészségi állapot és a betegség jellemzőinek kiegyensúlyozatlansága miatt, hogy felmérjék az ADA hatását a hatásosságra. Ezek az elemzések nem zárták ki a hatásosság előnyének esetleges csökkenését azoknák a betegeknél, akiknél ADA fejlődött ki, összehasonlítva azokkal a betegekkel, akiknél nem fejlődött ki ADA. Az ADA megjelenéséig eltelt medián idő 3 hét és 5 hét között volt.

Az atezolizumabbal monoterápiában (N=3460) és kombinációs terápiában (N=2285) kezelt betegek összesített adatai alapján a mellékhatások előfordulásának következő arányát figyelték meg az ADA‑pozitív populációban az ADA-negatív populációhoz képest: 3-4-es súlyossági fokú mellékhatások 46,2% vs. 39,4%, súlyos mellékhatások 39,6% vs. 33,3%, a kezelés leállításához vezető mellékhatások 8,5% vs. 7,8% (monoterápia esetén); 3-4-es súlyossági fokú mellékhatások 63,9% vs. 60,9%, súlyos mellékhatások 43,9% vs. 35,6%, a kezelés leállításához vezető mellékhatások 22,8% vs. 18,4% (kombinációs kezelés esetén). Azonban a rendelkezésre álló adatok alapján a lehetséges összefüggésekre vonatkozó határozott következtetéseket nem lehet levonni.

*Gyermekek és serdülők*

Az atezolizumab biztonságosságát gyermekeknél és serdülőknél nem igazolták. Egy klinikai vizsgálatban, melyet 69 gyermek- és serdülő korú (18 éves kor alatti) betegnél végeztek, új biztonságossági szignált nem figyeltek meg, valamint a biztonságossági profil a felnőtteknél megfigyelthez hasonló volt.

*Idősek*

Összességében a biztonságosság tekintetében nem figyeltek meg különbségeket a 65 évesnél fiatalabb, a 65–74 éves és a 75–84 éves, atezolizumab-monoterápiával kezelt betegek között. A 85 éves vagy idősebb betegekre vonatkozó adatok túlságosan korlátozottak ahhoz, hogy érdemi következtetéseket lehessen levonni erre a populációra vonatkozóan.

Az IMpower150 vizsgálatban a 65 éves vagy annál magasabb életkor a mellékhatások kialakulásának magasabb kockázatával járt együtt azoknál a betegeknél, akik az atezolizumabot bevacizumabbal, karboplatinnal és paklitaxellel kombinációban kapták. Az IMpower150, IMpower133, IMpower110 és IMscin001 vizsgálatban a 75 éves vagy annál idősebb betegekre vonatkozó adatok mennyisége túlságosan korlátozott volt ahhoz, hogy következtetéseket lehessen levonni. Az 1L platinaalapú terápiára nem alkalmas NSCLC‑s betegeknél végzett IPSOS vizsgálatban összességében nem volt különbség a betegek életkor szerinti alcsoportjai között az 1L atezolizumab-monoterápia biztonságossági profilját illetően.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

**4.9 Túladagolás**

Az atezolizumab túladagolásával kapcsolatban nem állnak rendelkezésre információk.

Túladagolás esetén a betegeknél jelentkező mellékhatások okozta jeleket és tüneteket szigorúan ellenőrizni kell, és meg kell kezdeni a megfelelő tüneti kezelést.

**5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

**5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: daganatellenes szerek, monoklonális antitestek és antitest–gyógyszer-konjugátumok, PD-1/PDL-1 (Programmed cell death protein 1/death ligand 1) inhibitorok. ATC‑kód: L01FF05.

A Tecentriq oldatos injekció terápiás hatást kiváltó atezolizumab hatóanyagot, valamint rekombináns humán hialuronidázt (rHuPH20) tartalmaz, amely egy, a szubkután alkalmazáskor a ható- és segédanyagok diszperziójának és felszívódásának növelésére használt enzim.

Hatásmechanizmus

A programozott-sejthalál-ligand 1 (programmed death-ligand 1) (PD‑L1) a daganatsejteken és/vagy a daganatot infiltráló immunsejteken expresszálódhat, és a daganat mikrokörnyezetében hozzájárulhat a daganatellenes immunválasz gátlásához. A T‑sejtek és az antigént prezentáló sejtek felszínén lévő PD‑1- és B7.1-receptorokhoz kötődve a PD‑L1 gátolja a citotoxikus T‑sejtek aktivitását, a T‑sejtek proliferációját és a citokintermelődést.

Az atezolizumab egy Fc‑régióban genetikailag szerkesztett, humanizált immunglobulin G1 (IgG1) monoklonális antitest, amely közvetlenül kötődik a PD‑L1‑hez, biztosítva a kettős gátlást a PD‑1- és a B7.1-receptorokon, ezzel megszünteti az immunválasz PD‑L1/PD‑1 által mediált gátlását, így a daganatellenes immunválasz reaktiválását váltja ki antitestfüggő celluláris citotoxicitás nélkül. Az atezolizumab a PD‑L2/PD‑1 kölcsönhatásra nem hat, ezáltal a PD‑L2/PD‑1 mediálta gátló jelek továbbra is fennmaradnak.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

*Urothelialis carcinoma*

*Intravénás készítmény*

*IMvigor211 (GO29294): randomizált vizsgálat lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus UC‑ben szenvedő, korábban kemoterápiában részesülő betegeknél*

Egy III. fázisú, nyílt elrendezésű, multicentrikus, nemzetközi, randomizált vizsgálatot (IMvigor211) végeztek az atezolizumab hatásosságának és biztonságosságának értékelésére kemoterápiával (a vizsgáló választása szerint vinflunin, docetaxel vagy paklitaxel) összehasonlítva olyan, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus UC‑ben szenvedő betegekkel, akiknek a betegsége valamely platinatartalmú kezelési séma alkalmazása során vagy azt követően progrediált. Ebből a vizsgálatból kizárták azokat a betegeket, akiknek a kórtörténetében autoimmun betegség szerepelt, aktív vagy kortikoszteroid-függő agyi metasztázisuk volt, akiket a vizsgálatba történő bevonás előtti 28 napban élő, attenuált vakcinával oltottak be, továbbá azokat, akik a bevonás előtti 4 héten belül szisztémás immunstimuláns gyógyszereket, illetve a bevonás előtti 2 héten belül szisztémás immunszuppresszív gyógyszereket kaptak. A tumorértékelések 9 hetente történtek az első 54 hét során, majd ezt követően 12 hetente. A tumormintákban prospektíven értékelték a tumort infiltráló immunsejteken (IC) történő PD‑L1-expressziót, és az eredményeket a PD‑L1-expressziót mutató alcsoportok meghatározására használták az alábbiakban leírt elemzésekhez.

Összesen 931 beteget vontak be a vizsgálatba. A betegeket (1:1 arányban) az atezolizumab-kezelésre vagy kemoterápiára randomizálták. A randomizációt az alábbiak szerint stratifikálták: kemoterápia (vinflunin vs. taxán), a tumort infiltráló immunsejtek (IC) PD-L1-expressziós státusza (<5% vs. ≥5%), a prognosztikai kockázati faktorok száma (0 vs. 1–3), valamint a májáttétek jelenléte (igen vs. nem). Prognosztikai kockázati tényezőnek számított a korábbi kemoterápia óta eltelt kevesebb mint 3 hónapos időtartam, a 0‑nál magasabb ECOG-teljesítménystátusz-érték, és a 10 g/dl‑nél alacsonyabb hemoglobinszint.

Az atezolizumabot fix 1200 mg dózisban alkalmazták 3 hetente, intravénás infúzió formájában. Nem volt megengedett az atezolizumab dózisának csökkentése. A betegeket a vizsgáló által megítélt kedvező klinikai hatás elvesztéséig, illetve elfogadhatatlan toxicitás kialakulásáig kezelték. A vinflunint 320 mg/m2 dózisban intravénás infúzió formájában alkalmazták minden 3 hetes ciklus 1. napján a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitás kialakulásáig. A paklitaxelt 175 mg/m2 dózisban 3 órán keresztül beadott intravénás infúzió formájában alkalmazták minden 3 hetes ciklus 1. napján, a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitás kialakulásáig. A docetaxelt 75 mg/m2 dózisban alkalmazták intravénás infúzió formájában minden 3 hetes ciklus 1. napján a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitás kialakulásáig. A kezelés medián időtartama az összes kezelt betegre vonatkozóan 2,8 hónap volt az atezolizumab-karon, 2,1 hónap a vinflunin- és a paklitaxel-karon, illetve 1,6 hónap a docetaxel-karon.

Az elsődleges elemzési populáció demográfiai és kiindulási betegségjellemzői egyensúlyban voltak a kezelési karok között. A medián életkor 67 év volt (tartomány: 31–88 év), a betegek 77,1%‑a férfi volt. A betegek többsége fehérbőrű (72,1%) volt, a kemoterápiás karon a betegek 53,9%‑a kapott vinflunint, a betegek 71,4%‑a rendelkezett legalább egy rossz prognosztikai kockázati tényezővel, és a betegek 28,8%‑ának volt májáttéte kiinduláskor. A kiindulási ECOG-teljesítménystátusz 0 (45,6%) vagy 1 (54,4%) volt. A betegek 71,1%‑ánál a primer tumor helye a húgyhólyagban volt, míg a betegek 25,4%‑ának a húgyúti traktus felső szakaszán lévő UC‑je volt. A betegek 24,2%‑a korábban csak platinabázisú adjuváns- vagy neoadjuváns-kezelésben részesült, és betegségük 12 hónapon belül progrediált.

Az IMvigor211 vizsgálat elsődleges hatásossági végpontja a teljes túlélés (overall survival, OS) volt. A másodlagos hatásossági végpontok a vizsgálói értékelésen alapuló RECIST 1.1 verziója (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, válaszértékelési kritériumok szolid tumorok esetén 1.1 verzió) szerint értékelt objektív válaszarány (objective response rate, ORR), a progressziómentes túlélés (progression-free survival, PFS) és a válasz időtartama (duration of response, DOR) voltak. Az OS tekintetében a kezelési kar és a kontrollkar között történő összehasonlításokat az IC2/3, az IC1/2/3 és az ITT (intention-to-treat, kezelni szándékozott; vagyis az összes vizsgálatba bevont beteg) populációkban hierarchikus, rögzített sorrendben végezték a tesztelést, kétoldalas (5%‑os) stratifikált lograng‑próba alapján, az alábbiak szerint; 1. lépés: IC2/3 populáció; 2. lépés: IC1/2/3 populáció; 3. lépés: összes vizsgálatba bevont beteget tartalmazó populáció (all comers). A 2. és 3. lépésben az OS eredményeit csak akkor tesztelhették formálisan statisztikai szignifikancia szempontjából, ha az előző lépés eredménye statisztikailag szignifikáns volt.

A túlélés követésének medián értéke 17 hónap volt. Az IMvigor211 vizsgálat elsődleges elemzése szerint az OS elsődleges végpontja nem teljesült. Az atezolizumab nem mutatott statisztikailag szignifikáns túlélési előnyt a kemoterápiával összehasonlítva a korábban kezelt, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus UC‑ben szenvedő betegeknél. Az előre meghatározott hierarchikus tesztsorrend szerint az IC2/3 populációt vizsgálták először, melynél az OS relatívhazárd- (HR) értéke 0,87 (95%-os megbízhatósági tartomány [confidence interval, CI]: 0,63; 1,21: az OS medián értéke 11,1 hónap az atezolizumabra és 10,6 hónap a kemoterápiára vonatkozóan) volt. A stratifikált lograng-próba p-értéke 0,41 volt, így ebben a populációban az eredmények nem tekinthetőek statisztikailag szignifikánsnak. Következésképpen az OS tekintetében nem lehet elvégezni a statisztikai szignifikancia formális elemzését az IC1/2/3, illetve az összes vizsgálatba bevont beteget (all comers) tartalmazó populációkra vonatkozóan, és ezeknek az elemzéseknek az eredményei exploratívnak tekinthetőek. Az összes vizsgálatba bevont beteget tartalmazó populációra vonatkozó legfontosabb eredményeket a 4. táblázat összesíti. Az 1. ábra mutatja az OS Kaplan–Meier-görbéjét az összes vizsgálatba bevont beteget tartalmazó populációra vonatkozóan.

Az ITT populációban egy frissített, exploratív túlélési analízist végeztek el, 34 hónapos medián túlélési követési időnél. A medián OS 8,6 hónap volt (95%-os CI: 7,8; 9,6) az atezolizumab-karon és 8,0 hónap (95%-os CI: 7,2; 8,6) a kemoterápiás karon, a relatív hazárd (HR) 0,82 (95%‑os CI: 0,71; 0,94) volt. Az 12 hónapos OS-arányok elsődleges analízise során megfigyelt tendenciának megfelelően, számszerűleg magasabb, 24 hónapos és 30 hónapos OS-arányokat figyeltek meg az atezolizumab-karon lévő betegeknél, a kemoterápiás karhoz képest, az ITT populációban. A 24. hónapnál életben lévő betegek százalékos aránya (KM- [Kaplan–Meier-féle] becslés) 12,7% volt a kemoterápiás karon és 22,5% az atezolizumab-karon; valamint 30. hónapnál (KM-becslés) 9,8% volt a kemoterápiás karon és 18,1% az atezolizumab-karon.

**4. táblázat: Az IMvigor211 vizsgálat hatásossági eredményeinek összefoglalása az összes betegre vonatkozóan**

| **Hatásossági végpont** | **Atezolizumab**  **(n=467)** | | **Kemoterápia**  **(n=464)** | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| ***Elsődleges hatásossági végpont*** |  | |  | |
| ***Teljes túlélés (OS)\**** |  | |  | |
| Halálesetek száma (%) | 324 (69,4%) | | 350 (75,4%) | |
| Eseményekig eltelt medián idő (hónap) | 8,6 | | 8,0 | |
| 95%‑os CI | 7,8; 9,6 | | 7,2; 8,6 | |
| Stratifikáltǂ relatív hazárd (95%-os CI) | 0,85 (0,73; 0,99) | | | |
| 12 hónapos OS‑arány (%)\*\* | 39,2% | | 32,4% | |
| ***Másodlagos és exploratív végpontok*** | | | | |
| ***Vizsgáló által értékelt PFS (RECIST 1.1 verzió)*** | | | | |
| Események száma (%) | 407 (87,2%) | | 410 (88,4%) | |
| A PFS medián időtartama (hónap) | 2,1 | | 4,0 | |
| 95%‑os CI | 2,1; 2,2 | | 3,4; 4,2 | |
| Stratifikált relatív hazárd (95%-os CI) | 1,10 (0,95; 1,26) | | | |
| ***Vizsgáló által értékelt ORR (RECIST 1.1 verzió)*** | | n = 462 | | n = 461 |
| Megerősített választ adók száma (%) | 62 (13,4%) | | 62 (13,4%) | |
| 95%‑os CI | 10,45; 16,87 | | 10,47; 16,91 | |
| Teljes választ adók száma (%) | 16 (3,5%) | | 16 (3,5%) | |
| Részleges választ adók száma (%) | 46 (10,0%) | | 46 (10,0%) | |
| Stabil betegek száma (%) | 92 (19,9%) | | 162 (35,1%) | |
| ***Vizsgáló által értékelt DOR (RECIST 1.1 verzió)*** | | n = 62 | | n = 62 |
| Medián, hónapokban kifejezve\*\*\* | 21,7 | | 7,4 | |
| 95%‑os CI | 13,0; 21,7 | | 6,1; 10,3 | |

CI = konfidenciaintervallum, DOR = válasz időtartama, ORR = objektív válaszarány, OS = teljes túlélés, PFS = progressziómentes túlélés, RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v1.1) = válaszértékelési kritériumok szolid daganatok esetében 1.1 verzió

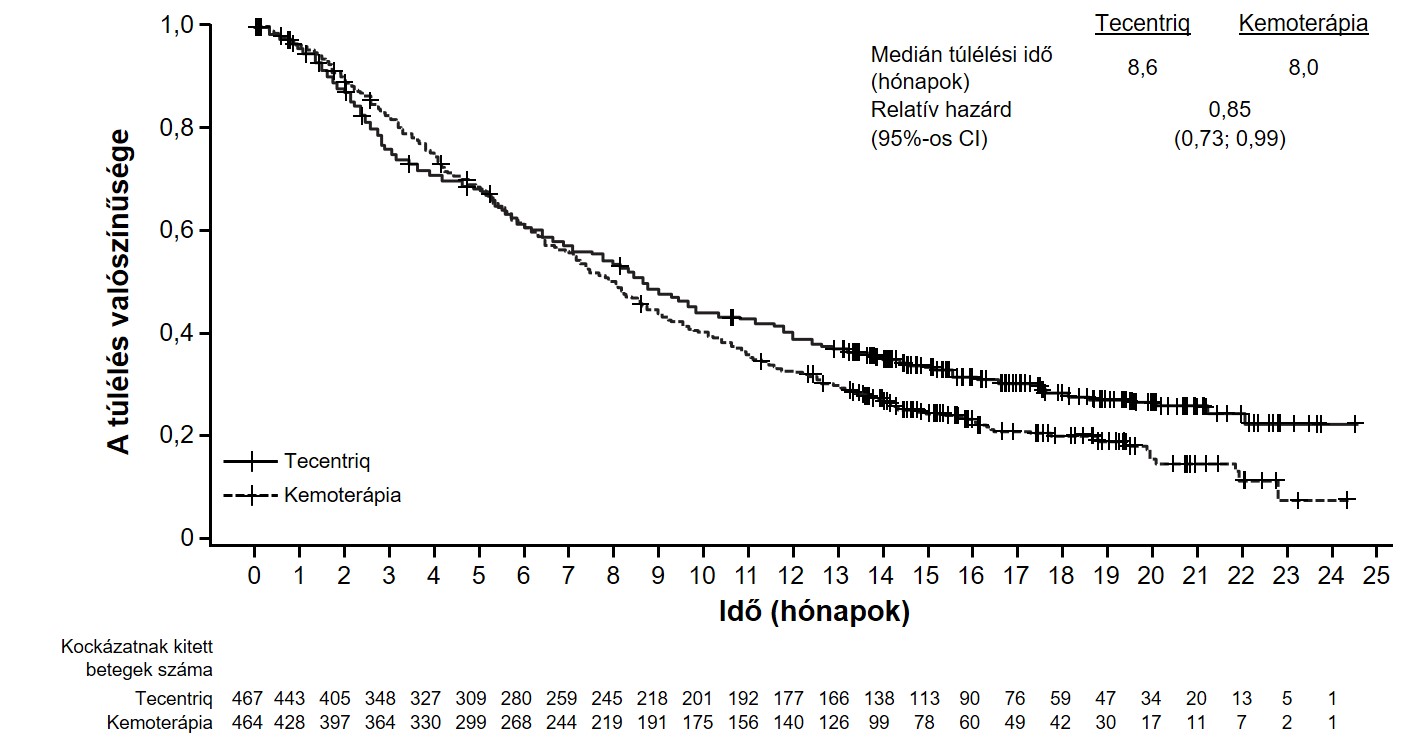
\* Egy összes bevont betegre vonatkozóan elvégzett OS-elemzést végeztek stratifikált lograng-próba alapján és az eredmény csak leíró jelleggel került megadásra (p = 0,0378); az előre meghatározott elemzés hierarhiája szerint, az OS-analízisre vonatkozó p‑érték a vizsgálatba bevont összes betegre vonatkozóan nem tekinthető statisztikailag szignifikánsnak.

ǂ A kemoterápia (vinflunin vs. taxán), a tumort infiltráló immunsejtek státusza (< 5% vs. ≥ 5%), a prognosztikai kockázati faktorok száma (0 vs. 1‑3), és a májáttétek jelenléte (igen vs. nem) alapján startifikálva.

\*\* Kaplan-Meier-féle becslés alapján

\*\*\* A válasz fennállt az atezolizumab‑karon a válaszadók 63%‑ánál, és a kemoterápiás karon a válaszadók 21%‑ánál.

**1. ábra: A teljes túlélés (OS), Kaplan–Meier-görbe (IMvigor211 vizsgálat)**



*IMvigor210 (GO29293): egykarú vizsgálat, amelyet olyan korábban nem kezelt, urotheliealis carcinomában szenvedő betegekkel végeztek, akiknél ciszplatin‑kezelés nem volt alkalmazható, illetve olyan urothelialis carcinomában szenvedő betegekkel végeztek, akik korábban kemoterápiát kaptak*

Egy II. fázisú multicentrikus, nemzetközi, két kohorszos, egykaros klinikai vizsgálatot (IMvigor210) végeztek lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus UC‑ben (urothelialis hólyagrákként is nevezett) szenvedő betegeknél.

A vizsgálatba összesen 438 beteget vontak be, akiket két kohorszba soroltak. Az 1. kohorszba a korábban nem kezelt, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus UC‑ben szenvedő betegek tartoztak, akiknél a ciszplatin-bázisú kemoterápia nem volt megfelelő, illetve nem volt alkalmazható, vagy akiknél a platinabázisú neoadjuváns vagy adjuváns kemoterápiás kezelés után legalább 12 hónap eltelte után progrediált a betegség. A 2. kohorszba azok a betegek tartoztak, akik legalább egy platinabázisú kemoterápiás kezelést már kaptak a lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus UC kezelésére, vagy akiknél a platinabázisú neoadjuváns vagy adjuváns kemoterápiás kezelést követő 12 hónapon belül a betegség progrediált.

Az 1. kohorszban 119 beteget 1200 mg atezolizumabbal kezeltek, amelyet intravénás infúzió formájában 3 hetente a betegség progressziójáig kaptak. A medián életkor 73 év volt. A legtöbb beteg férfi (81%), és a betegek többsége fehérbőrű volt (91%).

Az 1. kohorszban 45 betegnek (38%) az ECOG-teljesítménystátusza 0 volt, 50 betegnek (42%) az ECOG-teljesítménystátusza 1 volt és 24 betegnek (20%) az ECOG-teljesítménystátusza 2 volt, 35 betegnek (29%) nem voltak Bajorin-féle kockázati tényezői (ECOG-teljesítménystátusz ≥2 és visceralis metasztázis), 66 betegnek (56%) egy Bajorin-féle kockázati tényezője, 18 betegnek (15%) két Bajorin-féle kockázati tényezője volt, 84 károsodott vesefunkciójú beteg (71%) (glomerulusfiltrációs ráta [GFR] <60 ml/perc), és 25 (21%) májmetasztázissal rendelkező beteg volt.

Az 1. kohorsz elsődleges hatásossági végpontja a megerősített objektív válaszarány (ORR) volt, egy független értékelő intézmény (IRF, independent review facility) RECIST 1.1-verziót alkalmazó vizsgálata alapján.

Az elsődleges elemzést akkor végezték el, amikor megtörtént minden beteg legalább 24 hetes utánkövetése. A kezelés medián időtartama 15,0 hét volt, a túlélésre vonatkozó követés medián időtartam 8,5 hónap volt a vizsgálatba bevont összes betegre vonatkozóan. A RECIST 1.1-verziója alapján az IRF által megállapított objektív válaszadási arány (ORR) klinikailag releváns volt, azonban az előre meghatározott történelmi kontroll 10%‑os válaszadási arányával történő összehasonlításakor az elsődleges végpontra vonatkozóan nem volt statisztikailag szignifikáns az eredmény. A megerősített válaszadási arány (ORR) az IRF‑RECIST 1.1 verzió alapján 21,9% volt (95%-os CI: 9,3; 40,0) azoknál a betegeknél, akiknél a PD‑L1-expresszió ≥5%, 18,8% volt (95%-os CI: 10,9; 29,0) azoknál a betegeknél, akiknél a PD‑L1-expresszió ≥1% és 19,3% volt (95%-os CI: 12,7; 27,6) az összes vizsgálatba bevont betegre vonatkozóan. A válasz időtartamának medián értékét (DOR) egyik PD‑L1-expresszió szerinti alcsoportban, illetve az összes vizsgálatba bevont beteget magába foglaló csoportban sem érték el. A teljes túlélés (OS) nem volt érett az eseményt mutató betegek hozzávetőlegesen 40%‑os aránya mellett. A teljes túlélés (OS) medián értéke minden alcsoportra vonatkozóan (PD‑L1-expresszió ≥5% és ≥1%) és az összes vizsgálatba bevont beteg esetén 10,6 hónap volt.

Az 1. kohorszra vonatkozóan egy frissített elemzést végeztek, melyben a túlélésre vonatkozó utánkövetés medián időtartama 17,2 hónap volt. Ennek eredményeit az 5. táblázat foglalja össze. A válasz időtartamának (DOR) medián értékét egyik PD‑L1-expresszió szerinti alcsoportban, illetve az egész betegcsoportra vonatkozóan sem érték el.

**5. táblázat: Az IMvigor210 vizsgálat 1. kohorszából származó frissített hatásossági adatok összefoglalása**

| **Hatásossági végpont** | **PD‑L1-expresszió ≥5% a tumort infiltráló immunsejteken** | **PD‑L1-expresszió ≥1% a tumort infiltráló immunsejteken** | **Az összes, vizsgálatba bevont beteg** |
| --- | --- | --- | --- |
| ***ORR (IRF által értékelt; RECIST 1.1 verzió)*** | n=32 | n=80 | n=119 |
| Válaszadók száma (%) | 9 (28,1%) | 19 (23,8%) | 27 (22,7%) |
| 95%‑os CI | 13,8; 46,8 | 15,0; 34,6 | 15,5; 31,3 |
| Teljes választ adók száma (%)  95%‑os CI | 4 (12,5%)  (3,5; 29,0) | 8 (10,0%)  (4,4; 18,8) | 11 (9,2%)  (4,7; 15,9) |
| Részleges választ adók száma (%)  95%‑os CI | 5 (15,6%)  (5,3; 32,8) | 11 (13,8%)  (7,1; 23,3) | 16 (13,4%)  (7,9; 20,9) |
| ***DOR (IRF által értékelt; RECIST 1.1 verzió)*** | n=9 | n=19 | n=27 |
| Eseményt mutató betegek száma (%) | 3 (33,3%) | 5 (26,3%) | 8 (29,6%) |
| Medián (hónap) (95%-os CI) | NE (11,1; NE) | NE (NE) | NE (14,1; NE) |
| ***PFS (IRF által értékelt; RECIST 1.1 verzió)*** | n=32 | n=80 | n=119 |
| Eseményt mutató betegek száma (%) | 24 (75,0%) | 59 (73,8%) | 88 (73,9%) |
| Medián (hónap) (95%-os CI) | 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 |
| Eseményt mutató betegek száma (%) | 18 (56,3%) | 42 (52,5%) | 59 (49,6%) |
| Medián (hónap) (95%-os CI) | 12,30 (6,0; NE) | 14,1 (9,2; NE) | 15,9 (10,4; NE) |
| 1 éves OS-arány (%) | 52,4% | 54,8% | 57,2% |

CI = konfidenciaintervallum, DOR = válasz időtartama, IC = daganatot infiltráló immunsejtek, IRF = független értékelő intézmény, NE = nem megbecsülhető, ORR = objektív válaszarány, OS = teljes túlélés, PFS = progressziómentes túlélés; RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v1.1) = válaszértékelési kritériumok szolid daganatok esetében 1.1 verzió

Az 1. kohorsz végső elemzésének időpontjában a betegek túlélésének medián követési ideje 96,4 hónap volt. A medián OS 12,3 hónap volt (95%‑os CI: 6,0; 49,8) a PD‑L1-et ≥5%‑ban expresszáló betegeknél (a terápiás indikációban szereplő betegek).

A 2. kohorszban az elsődleges együttes (co‑primary) végpontok az IRF által a RECIST 1.1. verziója alapján értékelt megerősített objektív válaszadási arány és a vizsgáló által a Módosított RECIST (mRECIST) kritériumok alapján megállapított objektív válaszadási arány voltak. 310 beteg részesült 3 hetente 1200 mg intravénás infúzió formájában atezolizumab‑kezelésben a kedvező klinikai hatás elvesztéséig. A 2. kohorsz elsődleges elemzését akkor végezték el, amikor minden beteg legalább 24 hetes utánkövetése megtörtént. A vizsgálat teljesítette az elsődleges együttes (co‑primary) végpontját a 2. kohorszra vonatkozóan; az IRF által a RECIST 1.1. verziója alapján értékelt és a vizsgáló által mRECIST alapján megállapított, statisztikailag szignifikáns objektív válaszadási arány (ORR) volt kimutatható, összehasonlítva az előre meghatározott történelmi kontroll 10%‑os válaszadási arányával.

A 2. kohorszra vonatkozóan a túlélési idő medián 21,1 hónapos utánkövetése mellett is végeztek elemzést. A megerősített, IRF‑RECIST 1.1 verzió által mért ORR-érték 28,0% volt (95%-os CI: 19,5; 37,9) a PD‑L1‑t ≥ 5%‑ban expresszáló betegeknél, 19,3% (95%-os CI: 14,2; 25,4) volt a PD‑L1‑t ≥ 1%‑ban expresszáló betegeknél és 15,8% (95%-os CI: 11,9; 20,4) volt a vizsgálatba bevont összes betegre vonatkozóan. A megerősített ORR a vizsgáló által értékelt mRECIST alapján 29,0% (95%-os CI: 20,4; 38,9) volt a PD‑L1‑t ≥ 5%‑ban expresszáló betegeknél, 23,7% (95%-os CI: 18,1; 30,1) volt a PD‑L1‑t ≥ 1%‑ban expresszáló betegeknél, és 19,7% (95%-os CI: 15,4; 24,6) volt a vizsgálatba bevont összes betegre vonatkozóan. A teljes válaszok aránya az IRF‑RECIST 1.1 verzió alapján a vizsgálatba bevont összes betegre vonatkozóan 6,1% (95%-os CI: 3,7; 9,4) volt. A 2. kohorszban a válasz időtartamának (DOR) mediánját egyik PD‑L1-expresszió szerinti alcsoportban, illetve az összes bevont beteg esetén sem érték el, azonban a PD‑L1‑t < 1%‑ban (13,3 hónap, 95%-os CI: 4,2; NE) expresszáló betegek csoportja elérte ezt az értéket. A 12 hónapos OS-arány 37% volt az összes betegre vonatkozóan.

A 2. kohorsz végső elemzésének időpontjában a betegek túlélésének medián követési ideje 46,2 hónap volt. A medián OS 11,9 hónap (95%‑os CI: 9,0; 22,8) volt a PD‑L1‑et ≥5%-ban expresszáló, 9,0 hónap (95%‑os CI: 7,1; 11,1) a PD‑L1‑et ≥1%-ban expresszáló betegeknél és 7,9 hónap (95%‑os CI: 6,7; 9,3) az összes betegre vonatkozóan.

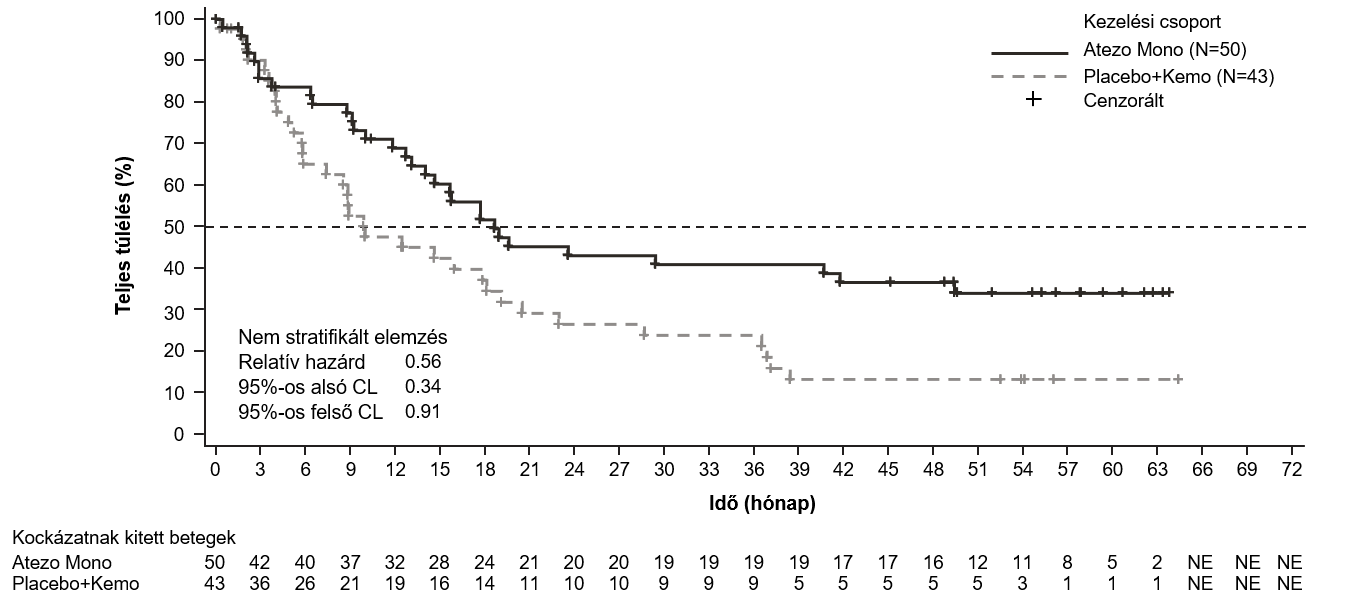
*IMvigor130 (WO30070): III. fázisú vizsgálat, amelyben az atezolizumabot monoterápiában és platinabázisú kemoterápiával kombinációban alkalmazták olyan betegeknél, akik kezeletlen, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus urothelialis carcinomában szenvedtek.*

Egy III. fázisú, multicentrikus, randomizált, placebokontrollos, részben (csak az A és a C karon) vak elrendezésű vizsgálatot (IMvigor130) végeztek, az A karon az atezolizumab+platinabázisú kombinációs kemoterápia (például ciszplatin vagy karboplatin, gemcitabinnal), illetve az atezolizumab-monoterápia (nyílt elrendezésű B kar) hatásosságának és biztonságosságának értékelése céljából, összehasonlítva a placebo+platinabázisú kombinációs kemoterápiával (C kar), lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus UC‑ben szenvedő betegeknél, akik nem részesültek korábbi szisztémás kezelésben a metasztatikus megbetegedésben. Az elsődleges együttes hatásossági végpontok a következők voltak: a vizsgáló által értékelt progressziómentes túlélés (PFS) az A karon a C karral összehasonlítva, valamint a teljes túlélés (OS) az A karon a C karral, majd a B karon a C karral összehasonlítva, hierarchikus elrendezés szerint elemezve. A teljes túlélés statisztikailag nem volt szignifikáns az A és a C kar összehasonlításakor, ezért nem lehetett további formális elemzést végezni az előre meghatározott hierarchikus tesztsorrend szerint.

A független adatértékelő bizottság (independent Data Monitoring Committee, iDMC) javaslata alapján, a túlélési adatok korai felülvizsgálatát követően, az atezolizumab-monoterápia-karon az alacsony tumor PD‑L1-expressziós státuszú (az immunsejtek PD‑L1-expressziója alacsonyabb mint 5%, immunhisztokémiailag VENTANA PD‑L1 [SP142] teszttel vizsgálva) betegek bevonását leállították, miután ebben az alcsoportban a teljes túlélés csökkenését figyelték meg egy nem tervezett, korai elemzés során, azonban erre az után került sor, hogy már megtörtént a betegek túlnyomó többségének bevonása.

Az atezolizumab-monoterápiás (n=360) és a csak kemoterápiás (n=359) vizsgálati karokra bevont 719 beteg közül sorrendben 50, illetve 43 beteg volt ciszplatin-kezelésre alkalmatlan a Galsky-kritériumok szerint, és magas PD-L1-expressziójú daganattal rendelkezett (az immunsejtek PD-L1-expressziója ≥5% VENTANA PD‑L1 [SP142] teszttel végzett immunhisztokémiai vizsgálat során). A betegek ezen alcsoportjában végzett feltáró elemzésben az OS nem stratifikált relatív hazárdja 0,56 volt (95%-os CI: 0,34; 0,91). A medián OS 18,6 hónap (95%-os CI: 14,0; 49,4) volt az atezolizumab-monoterápiás karon, míg 10,0 hónap (95%-os CI: 7,4; 18,1) volt a csak kemoterápiás karon (lásd 2. ábra).

**2. ábra: A teljes túlélés Kaplan–Meier-görbéje a magas PD-L1-expressziójú daganattal rendelkező, ciszplatin-kezelésre nem alkalmas betegeknél (a B és a C kar összevetése)**



*Nem kissejtes tüdőcarcinoma*

*Korai stádiumú NSCLC adjuváns kezelése*

*Intravénás készítmény*

*IMpower010 (GO29527): Randomizált, III. fázisú vizsgálat, amelyet olyan reszekált NSCLC‑ben szenvedő betegekkel végeztek, akik a reszekció után ciszplatin-alapú kemoterápiában részesültek.*

A GO29527 (IMpower010) egy III. fázisú, nyílt elrendezésű, multicentrikus, randomizált vizsgálat, amelyet az IB (≥4 cm‑es tumor) – IIIA stádiumú NSCLC-ben szenvedő betegeknél (az Union for International Cancer Control [UICC]/American Joint Committee on Cancer [AJCC] által kidolgozott stádiumbesorolási rendszer 7. kiadása alapján) az adjuváns kezelésként adott atezolizumab hatásosságának és biztonságosságának értékelésére végeztek.

Az alábbi kiválasztási kritériumok azok, amelyek meghatározzák a magas kiújulási kockázatú betegeket, akik a terápiás javallatba tartoznak, és a 7. kiadású stádiumbeosztási rendszer szerinti II‑IIIA stádiumú betegpopulációt tükrözik:

Olyan tumor, amelynek a mérete ≥5 cm; vagy bármilyen méretű tumor, amelyhez N1 vagy N2 státusz társul; vagy a mellkasi struktúrákra terjedő tumorok (olyan tumor, amely közvetlenül a parietalis pleurába, a mellkasfalba, a rekeszizomba, a nervus phrenicusba, a mediastinalis pleurába, a parietalis pericardiumba, a mediastinumba, a szívbe, a nagyerekbe, a légcsőbe, a nervus laryngeus recurrens ágába, a nyelőcsőbe, a csigolyatest(ek)be, a carinába hatol); vagy a főhörgőt a carinától <2 cm‑re distalisan, de a carina érintettsége nélkül érintő tumor; vagy a teljes tüdő atelectasiáját vagy obstruktív pneumonitiszét okozó tumor; vagy olyan tumor, ami a primer tumorral azonos lebenyben vagy azonos oldali másik lebenyben különálló góc(ok)kat ad.

A vizsgálat nem terjedt ki azokra az N2 státuszú betegekre, akiknél a tumor a mediastinumot, a szívet, a nagyereket, a légcsövet, a nervus laryngeus recurrens ágát, a nyelőcsövet, a csigolyatestet, a carinát érintette, vagy akiknél különálló daganatos góc(ok) volt(ak) egy másik ipsilateralis lebenyben.

Összesen 1280 bevont betegnél teljes tumor-reszekciót végeztek és alkalmasak voltak arra, hogy legfeljebb 4 ciklus ciszplatin-alapú kemoterápiát kapjanak. A ciszplatin‑alapú kemoterápiás kezelési sémákat a 6. táblázat ismerteti.

**6. táblázat: Adjuváns kemoterápiás kezelési sémák (IMpower010)**

|  |  |
| --- | --- |
| **Adjuváns ciszplatin alapú kemoterápia:**  Ciszplatin 75 mg/m2 intravénásan minden 21 napos ciklus 1. napján a következő kezelési sémák egyikével | Vinorelbin 30 mg/m2 intravénásan, 1. nap és 8. nap |
| Docetaxel 75 mg/m2 intravénásan, 1. nap |
| Gemcitabin 1250 mg/m2 intravénásan, 1. nap és 8. nap |
| Pemetrexed 500 mg/m2 intravénásan, 1. nap (nem laphámsejtes) |

A ciszplatin-alapú kemoterápia (legfeljebb 4 ciklus) befejezése után összesen 1005 beteget randomizáltak 1:1 arányban az atezolizumab (A kar) vagy a legjobb szupportív kezelés (BSC) (B kar) karok egyikére. A betegek fix dózisú 1200 mg atezolizumabot kaptak iv. infúzióban 3 hetente 16 cikluson keresztül, kivéve, ha a betegség kiújult vagy elfogadhatatlan toxicitás lépett fel. A randomizálást a nem, a betegség stádiuma, a szövettan és a PD-L1-expresszió szerint stratifikálták.

Kizárták azokat a betegeket, akiknél a kórelőzményben autoimmun betegség szerepelt, akik a randomizálást megelőző 28 napban élő, attenuált vírust tartalmazó vakcinát kaptak, akik a randomizálás előtti 4 hétben szisztémás immunstimuláns gyógyszereket, vagy akik a randomizálás előtti két hétben szisztémás immunszupresszív gyógyszereket kaptak. Tumorértékeléseket a randomizálási szakasz kiindulásakor, az 1. ciklus 1. napját követő első évben 4 havonta, majd az 5. évig 6 havonta, ezt követően évente végeztek.

Az ITT populáció demográfiai jellemzői, valamint kiindulási betegségjellemzői kiegyensúlyozottak voltak a kezelési karok között. A medián életkor 62 év volt (tartomány: 26–84 év), és a betegek 67%‑a volt férfi. A betegek többsége fehér bőrű (73%) és 24%‑a ázsiai volt. A betegek többsége aktuálisan vagy korábban dohányzott (78%), a kiinduláskori ECOG-teljesítménystátusz 0 (55%) vagy 1 (44%) volt. A betegek 12%‑ának betegsége IB stádiumú, 47%-nak II. stádiumú, és 41%-nak IIIA stádiumú volt. VENTANA PD-L1 (SP263) vizsgálattal mérve a PD-L1-expresszió a tumorsejteken a betegek 55%‑ánál ≥1% volt, míg 26%-ánál ≥50% volt.

Az elsődleges hatásossági végpont a vizsgáló által meghatározott betegségmentes túlélés (DFS) volt. A DFS a randomizálás időpontjától az alábbiak bármelyikének első előfordulásáig eltelt időt jelentette: első dokumentált betegségkiújulás, új primer NSCLC vagy bármely okból bekövetkező halálozás, amelyik legelőször bekövetkezett. Az elsődleges hatásossági célkitűzés a DFS értékelése volt a II–IIIA stádiumú, a tumorsejteken ≥1% PD-L1-expressziójú betegpopulációban. A legfontosabb másodlagos hatásossági célkitűzések a DFS értékelése volt II–IIIA stádiumú, a tumorsejteken ≥50% PD‑L1‑expressziójú betegpopulációban, valamint a teljes túlélés (OS) értékelése az ITT populációban.

A DFS időközi elemzése időpontjában a vizsgálat teljesítette az elsődleges végpontot. A II–IIIA stádiumú, a tumorsejteken ≥50% PD‑L1‑expressziójú, EGFR‑mutációk vagy ALK‑átrendeződések nélküli betegpopuláció (n=209) körében végzett elemzésben DFS-javulást figyeltek meg az atezolizumab‑karon a BSC‑karhoz képest. A DFS végső elemzésének elvégzésekor nyert eredmények konzisztensek voltak 65 hónapos medián követési idő elteltével.

A tumorsejteken ≥50% PD-L1-expressziójú, II‑IIIA stádiumú, EGFR‑mutációk vagy ALK‑átrendeződések nélküli betegpopulációra vonatkozó legfontosabb hatásossági eredményeket a DFS és az OS tekintetében a 7. táblázat foglalja össze. A DFS-re vonatkozó Kaplan–Meier-görbe a 3. ábrán látható.

**7. táblázat: Hatásossági eredmények összegzése a tumorsejteken ≥50% PD-L1-expressziójú, II‑IIIA stádiumú, EGFR‑mutációk vagy ALK‑átrendeződések nélküli betegpopulációban (IMpower010)**

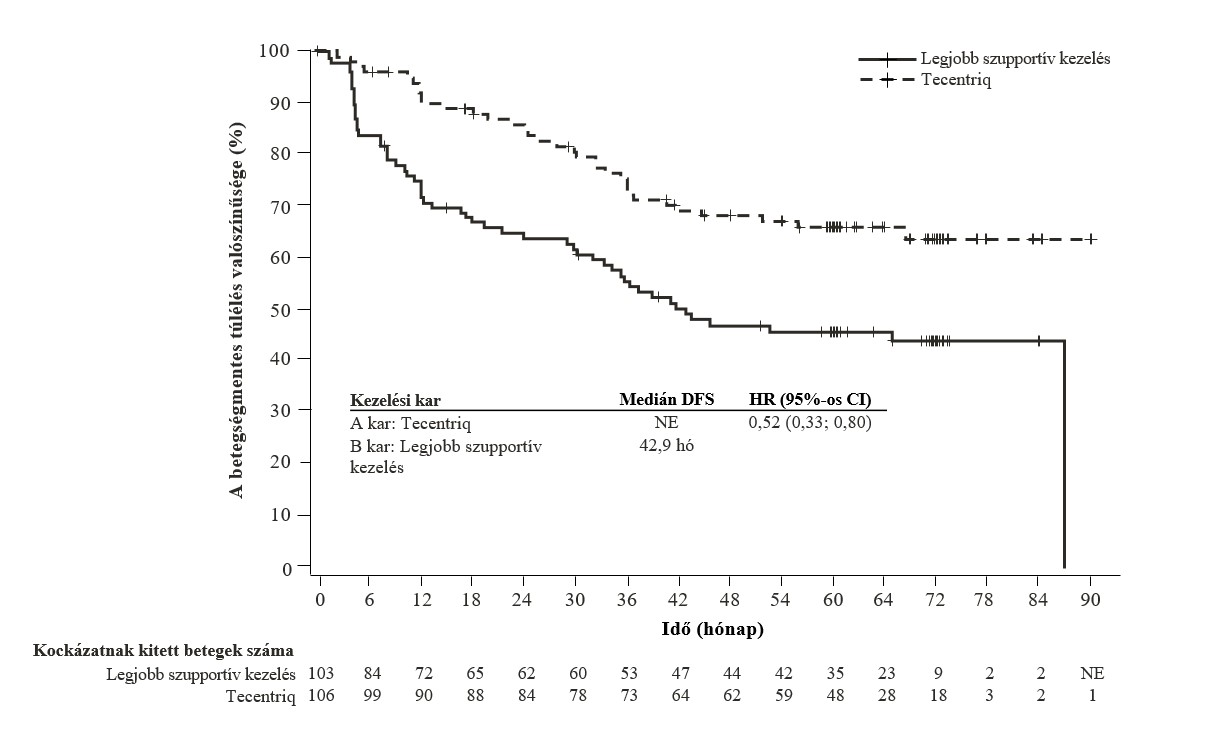
| **Hatásossági végpont** | **A kar**  (Atezolizumab) | **B kar**  (Legjobb szupportív kezelés) |
| --- | --- | --- |
| ***Vizsgáló által értékelt DFS***\* | n=106 | n=103 |
| Események száma (%) | 34 (32,1%) | 55 (53,4%) |
| DFS median időtartama (hónap) | NE | 42,9 |
| 95%-os CI | (NE) | (32,0; NE) |
| Stratifikáltǂ relatív hazárd (95%-os CI) | 0,52 (0,33; 0,80) | |
| ***OS***\* | n=106 | n=103 |
| Események száma (%) | 22 (20,8%) | 41 (39,8%) |
| OS medián időtartama (hónap) | NE | 87,1 |
| 95%-os CI | (NE) | (72,0; NE) |
| Stratifikáltǂ relatív hazárd (95%-os CI) | 0,47 (0,28; 0,80) | |

DFS = betegségmentes túlélés; CI = konfidenciaintervallum; NE = nem megbecsülhető

\* A DFS és az OS elemzése a 2024. január 26-án lezárt adatokkal frissült.

ǂ Stádium, nem és hisztológia szerinti stratifikáció.

**3. ábra: A tumorsejteken ≥50% PD-L1-expressziójú, II–IIIA stádiumú, EGFR‑mutációk vagy ALK‑átrendeződések nélküli betegpopuláció betegségmentes túlélésére vonatkozó Kaplan‑Meier-görbe (IMpower010)**



A BSC-karhoz képest az atezolizumab-karon megfigyelt DFS-javulás rendre megfigyelhető volt a tumorsejteken ≥50% PD‑L1-expressziójú, II–IIIA stádiumú, EGFR‑mutációk vagy ALK‑átrendeződések nélküli betegpopuláció előre meghatározott alcsoportjainak többségében, köztük a nem laphámsejtes NSCLC‑ben (nem stratifikált relatív hazárd: 0,40, 95%-os CI: 0,23; 0,70; medián DFS: NE vs. 36,8 hónap) és a laphámsejtes NSCLC‑ben szenvedő betegeknél is (nem stratifikált relatív hazárd: 0,67, 95%-os CI: 0,34; 1,32; a medián DFS nem volt becsülhető).

*Előrehaladott NSCLC első vonalbeli kezelése*

*Intravénás készítmény*

*IMpower150 (GO29436): Randomizált, III. fázisú vizsgálat, amelyet kemoterápiával még nem kezelt, metasztatikus, nem laphámsejtes NSCLC-ben szenvedő betegekkel végeztek, paklitaxellel és karboplatinnal kombinációban, bevacizumabbal vagy anélkül.*

Az IMpower150 egy III. fázisú, nyílt, multicentrikus, nemzetközi, randomizált vizsgálat volt, melyet a paklitaxellel és karboplatinnal kombinációban, bevacizumabbal vagy anélkül alkalmazott atezolizumab biztonságosságának és hatásosságának értékelésére végeztek, kemoterápiával még nem kezelt, metasztatikus, nem laphámsejtes NSCLC-ben szenvedő betegekkel.

Kizárták a vizsgálatból azokat a betegeket, akiknek a kórelőzményében autoimmun betegség szerepelt, élő, attenuált vakcinát kaptak a randomizálás előtti 28 napban, a randomizálás előtti 4 héten belül szisztémás immunstimuláló szereket vagy 2 héten belül szisztémás immunszupresszív gyógyszereket kaptak, aktív vagy kezeletlen központi idegrendszeri áttéteik voltak, képalkotó vizsgálattal megállapítható volt a mellkas nagy ereinek egyértelmű daganatos infiltrációja vagy a tüdőléziók egyértelmű cavitatiója. A tumor vizsgálatát 6 hetenként végezték el az 1. ciklus 1. napját követő 48 héten át, utána pedig 9 hetenként. Értékelték a daganatminták PD-L1-expresszióját a tumorsejteken (TC) és a tumort infiltráló immunsejteken (IC), az eredmények felhasználásával pedig meghatározták a PD‑L1‑expresszió alcsoportjait az alábbiakban részletezett elemzésekhez.

Összesen 1202 beteget vontak be a vizsgálatba, akiket 1:1:1 arányban randomizáltak a 8. táblázatban bemutatott kezelések egyikére. A randomizálást a nem, a májáttétek megléte és a tumorsejtek és a tumort infiltráló immunsejtek PD-L1-expressziója szerint stratifikálták.

**8. táblázat: Intravénás kezelési sémák (IMpower150)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Kezelési séma** | **Indukció**  **(Négy vagy hat, 21 napos ciklus)** | **Fenntartó kezelés**  **(21 napos ciklusok)** |
| A | Atezolizumaba (1200 mg) + paklitaxel (200 mg/m2)b,c + karboplatinc (AUC 6) | Atezolizumaba (1200 mg) |
| B | Atezolizumaba (1200 mg) + bevacizumabd (15 mg/ttkg) + paklitaxel (200 mg/m2)b,c + karboplatinc (AUC 6) | Atezolizumaba (1200 mg) + bevacizumabd (15 mg/ttkg) |
| C | Bevacizumabd (15 mg/ttkg) + paklitaxel (200 mg/m2)b,c + karboplatinc (AUC 6) | Bevacizumabd (15 mg/ttkg) |

a Az atezolizumabot a vizsgáló által meghatározott klinikai előny megszűnéséig adagolták

b A paklitaxel kezdő dózisa az ázsiai rasszhoz/etnikumhoz tartozó betegeknél 175 mg/m2 volt, ugyanis az ázsiai országokból származó betegeknél összességében a hematológiai toxicitás magasabb szintű volt, mint a nem ázsiai országokból származóknál.

c A paklitaxelt és a karboplatint 4 vagy 6 cikluson keresztül, vagy a betegség progressziójáig, elfogadhatatlan toxicitás kialakulásáig adták, amelyik ezek közül hamarabb bekövetkezett.

d. A bevacizumabot a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitás kialakulásáig adták.

A vizsgálati populáció demográfiai jellemzői, valamint kiindulási betegségjellemzői kellő egyensúlyban voltak a kezelési karok között. A medián életkor 63 év volt (tartomány: 31–90), és a betegek 60%-a volt férfi. A betegek többsége (82%) fehér bőrű volt. A betegek hozzávetőlegesen 10%-ának volt ismert EGFR-mutációja, 4%-ának volt ismert ALK-átrendeződése, 14%-ának májáttétei voltak a vizsgálat kezdetén, és többségük aktuálisan vagy korábban dohányzott (80%). A kiindulási ECOG-teljesítménystátusz 0 (43%) vagy 1 (57%) volt. A betegek 51%-ánál a daganatminták PD-L1-expressziója ≥1% volt a tumorsejteken vagy ≥1% a tumort infiltráló immunsejteken, 49%-uknál pedig a daganatminták PD-L1-expressziója <1% volt a tumorsejteken, és <1% a tumort infiltráló immunsejteken.

A PFS végső elemzésének időpontjában a betegek követési idejének mediánja 15,3 hónap volt. Az ITT populáció – amelybe beletartoztak azok az EGFR-mutációval vagy ALK-átrendeződéssel rendelkező betegek, akiket korábbiakban tirozinkináz-inhibitorokkal kellett volna kezelni – klinikailag jelentős PFS-javulást mutatott a B karon, szemben a C karral (HR: 0,61, 95%-os CI: 0,52; 0,72; medián PFS 8,3, ill. 6,8 hónap).

Az OS (teljes túlélés) interim analízisének időpontjában a betegek követésének mediánja 19,7 hónap volt. Ennek az elemzésnek, valamint az ITT populáció frissített PFS-analízisének a kulcsfontosságú eredményeit a 9. és a 10. táblázat összesíti. Az OS Kaplan–Meier-görbéjét az ITT populációban a 4. ábra mutatja be. A 5. ábra az OS-eredményeit összesíti az ITT- és a PD-L1-alcsoportokban. A PFS frissített eredményei is megtalálhatók az 6. és a 7. ábrán.

**9. táblázat: A frissített hatásossági eredményeinek összefoglalása az ITT populációban (IMpower150)**

| **Hatásossági végpont** | **A kar**  **(atezolizumab + paklitaxel + karboplatin)** | **B kar**  **(atezolizumab + bevacizumab + paklitaxel + karboplatin)** | **C kar**  **(bevacizumab + paklitaxel + karboplatin)** |
| --- | --- | --- | --- |
| **Másodlagos végpontok#** |  |  |  |
| ***Vizsgáló által értékelt PFS (RECIST v1.1)\**** | n=402 | n=400 | n=400 |
| Események száma (%) | 330 (82,1%) | 291 (72,8%) | 355 (88,8%) |
| A PFS medián időtartama (hónap) | 6,7 | 8,4 | 6,8 |
| 95%-os CI | (5,7; 6,9) | (8,0; 9,9) | (6,0; 7,0) |
| Stratifikált relatív hazárdǂ^(95%-os CI)  p-érték1,2 | 0,91 (0,78; 1,06)  0,2194 | 0,59 (0,50; 0,69)  <0,0001 | --- |
| 12 hónapos PFS (%) | 24 | 38 | 20 |
| ***OS interim analízise\**** | n=402 | n=400 | n=400 |
| Halálesetek száma (%)  Az eseményekig eltelt medián idő (hónap)  95%-os CI | 206 (51,2%)  19,5  (16,3; 21,3) | 192 (48,0%)  19,8  (17,4; 24,2) | 230 (57,5%)  14,9  (13,4; 17,1) |
| Stratifikált relatív hazárd‡^ (95%-os CI)  p-érték1,2 | 0,85 (0,71; 1,03)  0,0983 | 0,76 (0,63; 0,93)  0,006 | --- |
| 6 hónapos OS (%) | 84 | 85 | 81 |
| 12 hónapos OS (%) | 66 | 68 | 61 |
| ***A vizsgáló által értékelt összesített legjobb válasz3\* (RECIST 1.1)*** | n=401 | n=397 | n=393 |
| Kezelésre reagálók száma (%) | 163 (40,6%) | 224 (56,4%) | 158 (40,2%) |
| 95%-os CI | (35,8; 45,6) | (51,4; 61,4) | (35,3; 45,2) |
| Teljes remisszió száma (%) | 8 (2,0%) | 11 (2,8%) | 3 (0,8%) |
| Részleges remisszió száma (%) | 155 (38,7%) | 213 (53,7%) | 155 (39,4%) |
| ***Vizsgáló által értékelt DOR\* (RECIST v1.1)*** | n=163 | n=224 | n=158 |
| Medián, hónapokban kifejezve | 8,3 | 11,5 | 6,0 |
| 95%-os CI | (7,1; 11,8) | (8,9; 15,7) | (5,5; 6,9) |

**#** Az elsődleges hatásossági végpontok a PFS és az OS voltak,és ezeket az ITT – vad típusú populációban értékelték, vagyis az EGFR-mutációval vagy ALK-átrendeződéssel rendelkező betegeket kizárták.

1Stratifikált lograng-próba alapján

2Tájékoztatási céllal megadva; az ITT populációban a B kar és a C kar összehasonlítását valamint az A kar és C kar összehasonlítását formálisan még nem vizsgálták az előre meghatározott analízis hierarchia szerint

3Az összesített legjobb válasz a teljes remisszió és a részleges remisszió esetén

‡ Nem, a májáttétek megléte és a tumorsejtek és a tumort infiltráló immunsejtek PD-L1-expressziója szerint stratifikálva

^C kar az összehasonlítás alapja minden relatív hazárd esetén

\*Frissített PFS-analízis és interim OS-analízis a klinikai adatok lezárásakor, 2018. január 22.-én

PFS = progressziómentes túlélés; RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v1.1) = válaszértékelési kritériumok szolid daganatok esetében 1.1 verzió.

CI = konfidenciaintervallum, DOR = válasz időtartama, OS = teljes túlélés.

**10. táblázat: Az A kar versus B kar frissített hatásossági eredményeinek összefoglalása az ITT populációban (IMpower150)**

| **Hatásossági végpont** | **A kar**  **(atezolizumab + paklitaxel + karboplatin)** | **B kar**  **(atezolizumab + bevacizumab + paklitaxel + karboplatin)** |
| --- | --- | --- |
| ***Vizsgáló által értékelt PFS (RECIST v1.1)\**** | n=402 | n=400 |
| Események száma (%) | 330 (82,1%) | 291 (72,8%) |
| A PFS medián időtartama (hónap) | 6,7 | 8,4 |
| 95%-os CI | (5,7; 6,9) | (8,0; 9,9) |
| Stratifikált relatív hazárd‡^(95%-os CI)  p-érték1,2 | 0,67 (0,57; 0,79)  <0,0001 | |
| ***OS interim analízise\**** | n=402 | n=400 |
| Halálesetek száma (%)  Az eseményekig eltelt medián idő (hónap)  95%-os CI | 206 (51,2%)  19,5  (16,3; 21,3) | 192 (48,0%)  19,8  (17,4; 24,2) |
| Stratifikált relatív hazárd‡^ (95%-os CI)  p-érték1,2 | 0,90 (0,74; 1,10)  0,3000 | |

1Stratifikált lograng-próba alapján

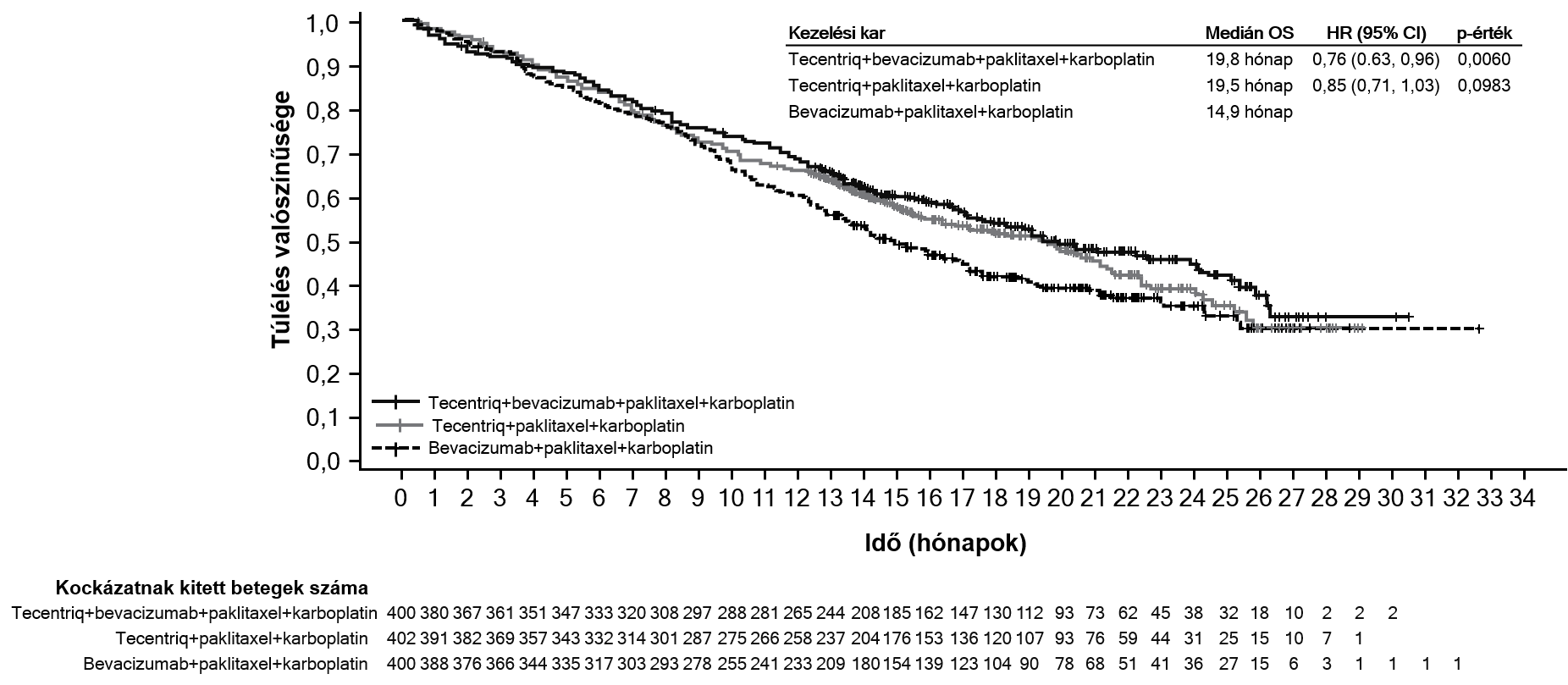
2Tájékoztatási céllal megadva; az ITT populációban az A kar és a B kar összehasonlítását formálisan nem vizsgálták az előre meghatározott analízis hierarchia szerint

‡ Nem, a májáttétek megléte és a tumorsejtek és a tumort infiltráló immunsejtek PD-L1-expressziója szerint stratifikálva

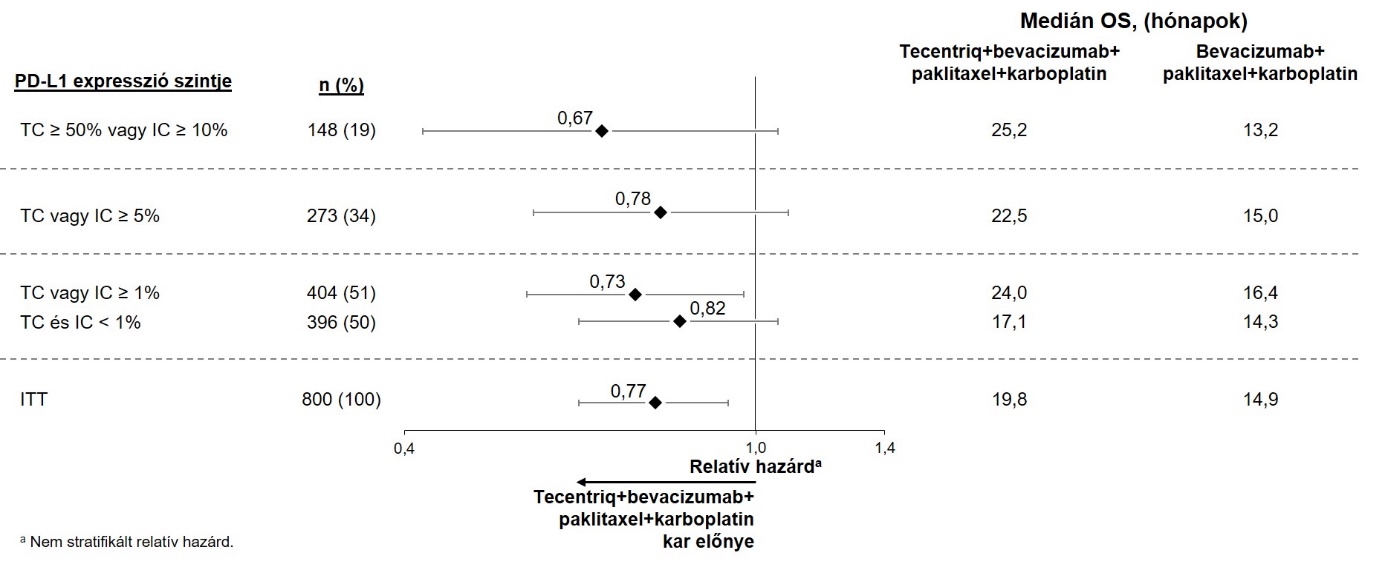
\*Frissített PFS-analízis és interim OS-analízis a klinikai adatok lezárásakor, 2018. január 22.-én

^Minden relatív hazárd esetén az A kar az összehasonlítás alapja

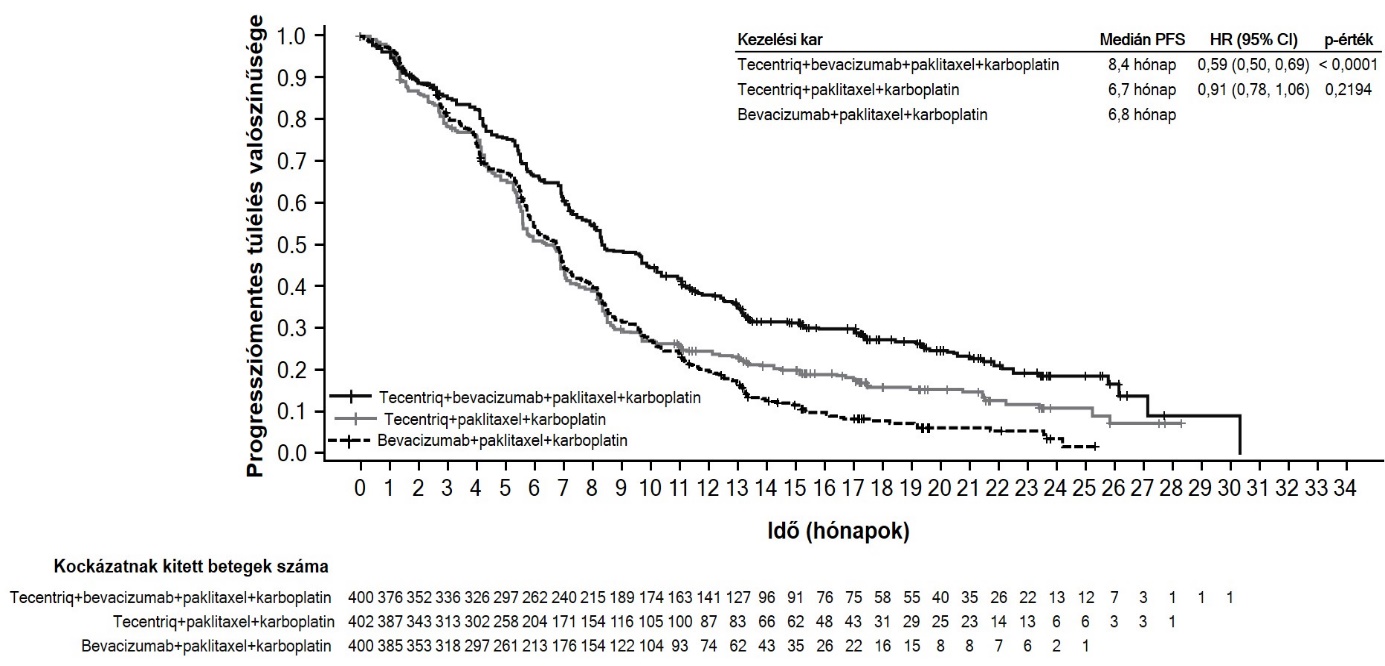
**4. ábra: Az ITT populáció teljes túlélésére vonatkozó Kaplan–Meier-görbe (IMpower150 vizsgálat)**

****

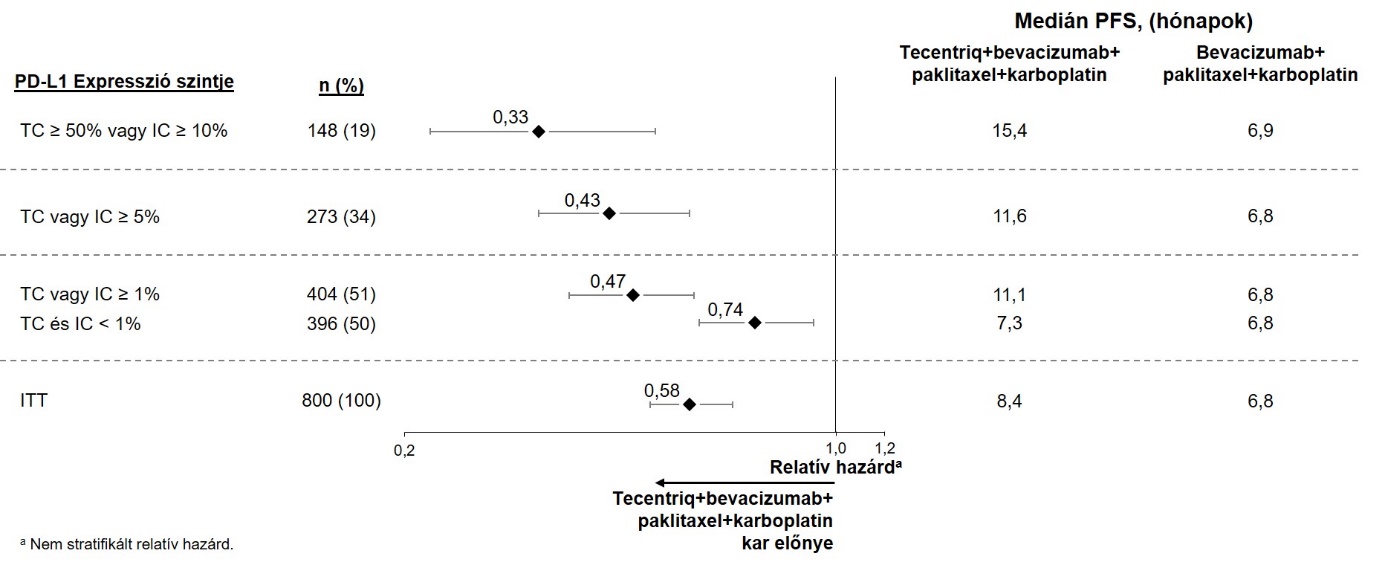
**5. ábra: Az ITT populáció teljes túlélésének forest plot ábrája a PD‑L1-expresszió alapján, a B és a C kar összehasonlítása (IMpower150 vizsgálat)**

****

**6. ábra: Az ITT populáció progressziómentes túlélésére vonatkozó Kaplan–Meier-görbe (IMpower150 vizsgálat)**

****

**7. ábra: Az ITT populáció progressziómentes túlélésének forest plot ábrája a PD-L1-expresszió alapján, a B és a C kar összehasonlítása (IMpower150 vizsgálat)**

****

A teljes túlélés (OS) időközi elemzésének előre meghatározott alcsoportelemzései a teljes túlélés javulását mutatták a B karon, a C karral összehasonlítva, EGFR-mutációval vagy ALK‑átrendeződéssel (relatív hazárd 0,54, 95%-os CI: 0,29; 1,03; medián OS nem érte el vs. 17,5 hónap) és májáttétekkel (relatív hazárd 0,52, 95%-os CI: 0,33; 0,82; medián OS 13,3 vs 9,4 hónap) rendelkező betegeknél. A progressziómentes túlélés javulását szintén igazolták EGFR‑mutációval vagy ALK-átrendeződéssel (relatív hazárd 0,55, 95%-os CI: 0,35; 0,87; medián PFS 10,0 vs. 6,1 hónap) és májáttétekkel rendelkező betegeknél (relaítv hazárd 0,41, 95%-os CI: 0,26; 0,62; medián PFS 8,2 vs. 5,4 hónap). A teljes túlélés eredmények hasonlóak voltak a 65 év alatti, és a 65 éves vagy annál idősebb alcsoportokban. A 75 éves vagy annál idősebb betegekre vonatkozó adatok mennyisége túlságosan korátozott ahhoz, hogy erre a populációra vonatkozóan következtetéseket lehessen levonni. Az összes alcsoport analízisre formális statisztikai vizsgálatot nem terveztek.

*IMpower130 (GO29537): Randomizált, III. fázisú vizsgálat, amelyet kemoterápiával még nem kezelt, metasztatikus, nem laphámsejtes NSCLC-ben szenvedő betegeknél végeztek, nab-paklitaxellel és karboplatinnal kombinációban*

Az GO29537 (IMpower130) egy III. fázisú, nyílt, randomizált vizsgálat volt, melyet a nab‑paklitaxellel és karboplatinnal kombinációban alkalmazott atezolizumab biztonságosságának és hatásosságának értékelésére végeztek, kemoterápiával még nem kezelt, metasztatikus, nem laphámsejtes NSCLC-ben szenvedő betegeknél. Az EGFR-mutációval vagy ALK-átrendeződéssel rendelkező betegeknek korábban tirozinkináz-gátló kezelésben kellett részesülniük.

A betegek stádiumát az American Joint Committee on Cancer (AJCC) 7. kiadása alapján határozták meg. Kizárták a vizsgálatból azokat a betegeket, akiknek a kórelőzményében autoimmun betegség szerepelt, élő, attenuált vakcinát kaptak a randomizálás előtti 28 napban, a randomizálás előtti 4 héten belül szisztémás immunstimuláló szereket vagy 2 héten belül szisztémás immunszuppresszív gyógyszereket kaptak, és aktív vagy kezeletlen központi idegrendszeri áttéteik voltak. Nem voltak alkalmasak a részvételre azok a betegek sem, akiket korábban CD137-agonistákkal vagy immunellenőrzőpont-blokkoló terápiákkal (anti-PD-1 és anti-PD-L1 terápiás antitestek) kezeltek. Be lehetett azonban vonni azokat a betegeket, akik korábban anti-CTLA-4-kezelésben részesültek, feltéve, hogy az utolsó dózist legalább 6 héttel a randomizáció előtt kapták, és az anti-CTLA-4 nem idézett elő immunmediált súlyos mellékhatásokat (NCI CTCAE 3. és 4. fokozat). A tumor vizsgálatát 6 hetenként végezték el az 1. ciklust követő 48 hétben, utána pedig 9 hetenként. Értékelték a daganatminták PD‑L1-expresszióját a tumorsejteken (TC) és a tumort infiltráló immunsejteken (IC), az eredmények felhasználásával pedig meghatározták a PD‑L1‑expresszió alcsoportjait az alábbiakban részletezett elemzésekhez.

A vizsgálatba bevont betegeket – beleértve az EGFR-mutációval vagy ALK-átrendeződéssel rendelkező betegeket – 2:1 arányban randomizálták a 11. táblázatban bemutatott kezelések egyikére. A randomizálást a nem, a májáttétek megléte és a tumorsejtek és a tumort infiltráló immunsejtek PD‑L1‑expressziója szerint stratifikálták. A B kezelési sémában részesülő betegek a betegség progresszióját követően átléphettek a másik kezelési sémába, és atezolizumab-monoterápiát kaphattak.

**11. táblázat: Intravénás kezelési sémák (IMpower130)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Kezelési séma** | **Indukció**  **(Négy vagy hat, 21 napos ciklus)** | **Fenntartó kezelés**  **(21 napos ciklusok)** |
| A | Atezolizumab (1200 mg)a + nab-paklitaxel (100 mg/m2)b,c + karboplatin (AUC 6)c | Atezolizumab (1200 mg)a |
| B | Nab-paklitaxel (100 mg/m2)b,c + karboplatin (AUC 6)c | Legmegfelelőbb szupportív kezelés vagy pemetrexed |

a Az atezolizumabot a vizsgáló által meghatározott klinikai előny megszűnéséig adagolták

b A nab-paklitaxelt a ciklusok 1., 8. és 15. napján adták be

c A nab-paklitaxelt és a karboplatint 4 vagy 6 cikluson keresztül, a betegség progressziójáig, vagy elfogadhatatlan toxicitás kialakulásáig adták, amelyik ezek közül hamarabb bekövetkezett

A vizsgálati populáció (n=679) demográfiai jellemzői, valamint kiindulási betegségjellemzői jól kiegyensúlyozottak voltak a kezelési karok között. A medián életkor 64 év volt (tartomány: 18‑86). A betegek többsége férfi (59%), és fehér bőrű (90%) volt. A betegek 14,7%-ának májáttétei voltak a vizsgálat kezdetén, és többségük aktuálisan vagy korábban dohányzott (90%). A betegek többségénél a kiindulási ECOG-teljesítménystátusz 1 (59%) és a daganatminták PD-L1-expressziója < 1% (kb. 52%) volt. A B karon lévő, az indukciós kezelést követően stabil betegség (SD), részleges válasz (PR) vagy teljes válasz (CR) stádiumában lévő 107 beteg közül 40-en váltottak pemetrexed-del történő fenntartó kezelésre.

Az elsődleges elemzést valamennyi betegnél elvégezték, kivéve az EGFR-mutációval vagy ALK‑átrendeződéssel rendelkező betegeket, mely ITT – vad típusú populációként definiálva (n=679). A betegek túlélésre vonatkozó követésének medián időtartama 18,6 hónap volt, és az atezolizumab + nab-paklitaxel + karboplatin karon az OS és a PFS javulását mutatták a kontrolhoz képest. A kulcsfontosságú eredményeket a 12. táblázat összesíti. Az OS és PFS Kaplan–Meier-görbéit a 8. és 10. ábra mutatja be. Az OS és PFS feltáró eredményeit a PD-L1-expresszió alapján a 9. és 11. ábra összesíti. A májáttétes betegeknél a PFS vagy az OS javulását nem tapasztalták az atezolizumab + nab-paklitaxel + karboplatin karon, szemben a nab-paklitaxel + karboplatin karral (relatív hazárd: 0,93, 95%-os CI: 0,59; 1,47 a PFS-re, relatív hazárd: 1,04, 95%-os CI: 0,63; 1,72 az OS-re).

A nab-paklitaxel + karboplatin karon a betegek 59%-a kapott a betegség progresszióját követően daganatellenes immunterápiát, amely keresztezett kezelésként az atezolizumabot is magában foglalta (az összes beteg 41%-a), szemben az atezolizumab + nab-paklitaxel + karboplatin kar 7,3%-ával.

Egy hosszabb követés utáni (medián: 24,1 hónap) feltáró analízis szerint a medián OS mindkét karon változatlan az elsődleges elemzéshez képest, relatív hazárd: 0,82 (95%-os CI: 0,67; 1,01).

**12. táblázat: Az IMpower130 hatásossági eredményeinek összefoglalása az elsődleges elemzési (ITT – vad típusú) populációban**

| **Hatásossági végpont** | **A kar**  **(atezolizumab + nab-paklitaxel + karboplatin)** | **B kar**  **(nab-paklitaxel + karboplatin)** |
| --- | --- | --- |
| **Összetett elsődleges végpontok** |  |  |
| ***OS*** | n=451 | n=228 |
| Halálesetek száma (%) | 226 (50,1%) | 131 (57,5%) |
| Eseményig eltelt medián időtartam (hónap) | 18,6 | 13,9 |
| 95%-os CI | (16,0; 21,2) | (12,0; 18,7) |
| Stratifikált relatív hazárd‡ (95%-os CI)  p-érték | 0,79 (0,64; 0,98)  0,033 | |
| 12 hónapos OS (%) | 63 | 56 |
| ***A vizsgáló által értékelt PFS (RECIST 1.1)*** | n=451 | n=228 |
| Események száma (%) | 347 (76,9%) | 198 (86,8%) |
| PFS medián időtartama (hónap) | 7,0 | 5,5 |
| 95%-os CI | (6,2; 7,3) | (4,4; 5,9) |
| Stratifikált relatív hazárd‡ (95%-os CI)  p-érték | 0,64 (0,54; 0,77)  <0,0001 | |
| 12 hónapos PFS (%) | 29% | 14% |
| **Egyéb végpontok** |  |  |
| ***Vizsgáló által értékelt ORR (RECIST v1.1)^*** | n=447 | n=226 |
| Megerősített válaszadók száma (%) | 220 (49,2%) | 72 (31,9%) |
| 95%-os CI | (44,5; 54,0) | (25,8; 38,4) |
| Teljes válaszok száma (%) | 11 (2,5%) | 3 (1,3%) |
| Részleges válaszok száma (%) | 209 (46,8%) | 69 (30,5%) |
| ***Vizsgáló által értékelt megerősített DOR (RECIST v1.1) ^*** | n=220 | n=72 |
| Medián (hónap) | 8,4 | 6,1 |
| 95%-os CI | (6,9; 11,8) | (5,5; 7,9) |

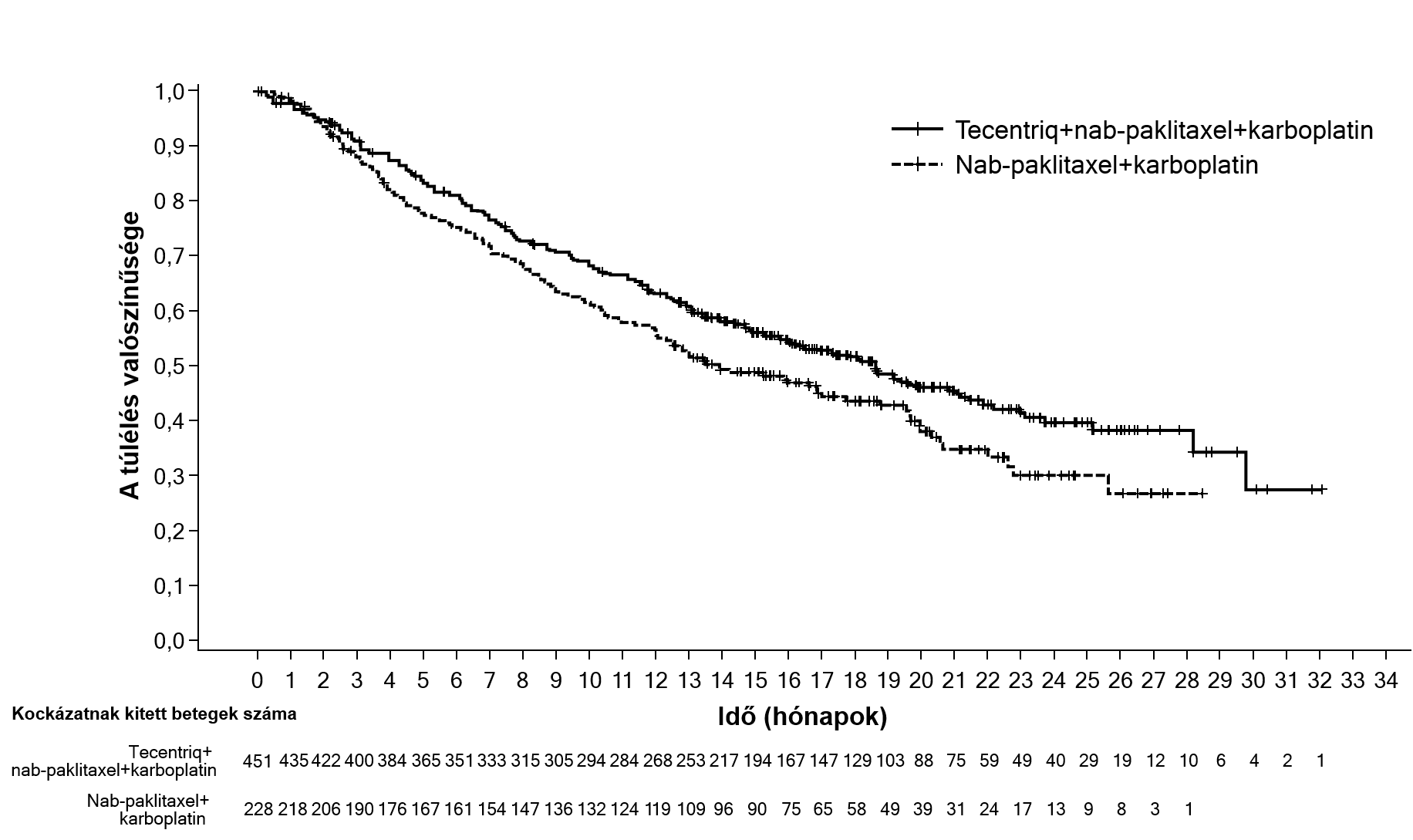
‡ Nem, valamint a tumorsejtek és a tumort infiltráló immunsejtek PD-L1-expressziója szerint stratifikálva

***^***A megerősített ORR és DOR feltáró végpontok

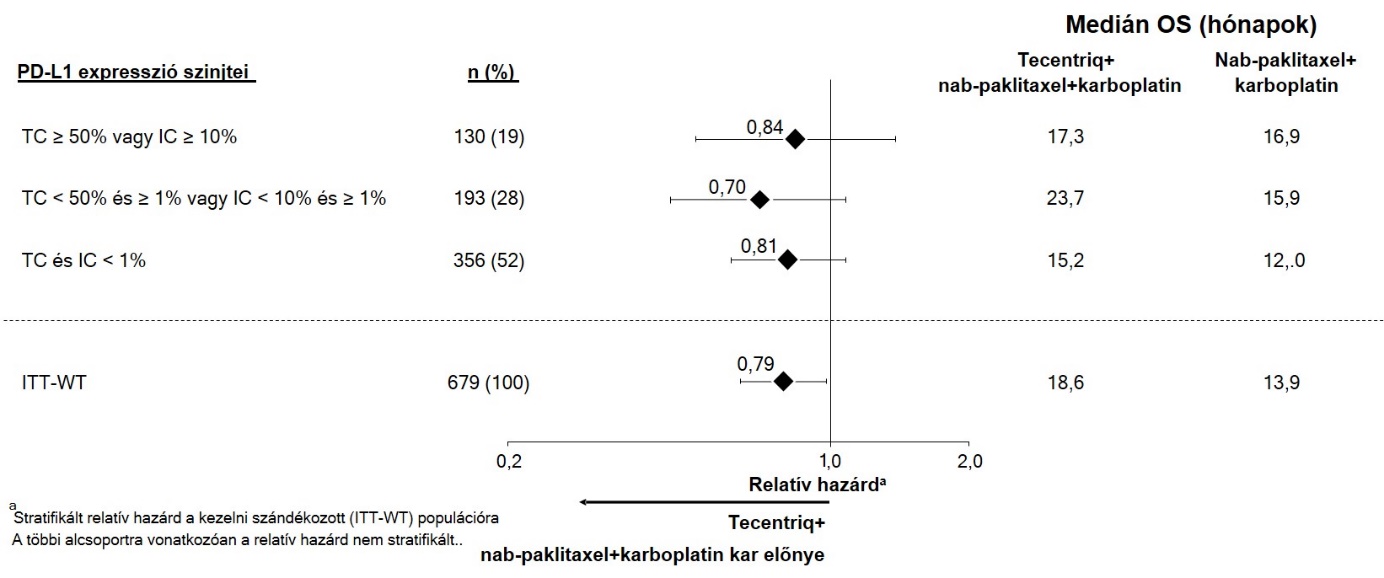
PFS = progressziómentes túlélés; RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v1.1) = válaszértékelési kritériumok szolid daganatok esetében 1.1 verzió.

CI = konfidenciaintervallum, ORR = objektív válaszarány, DOR = válasz időtartama, OS = teljes túlélés

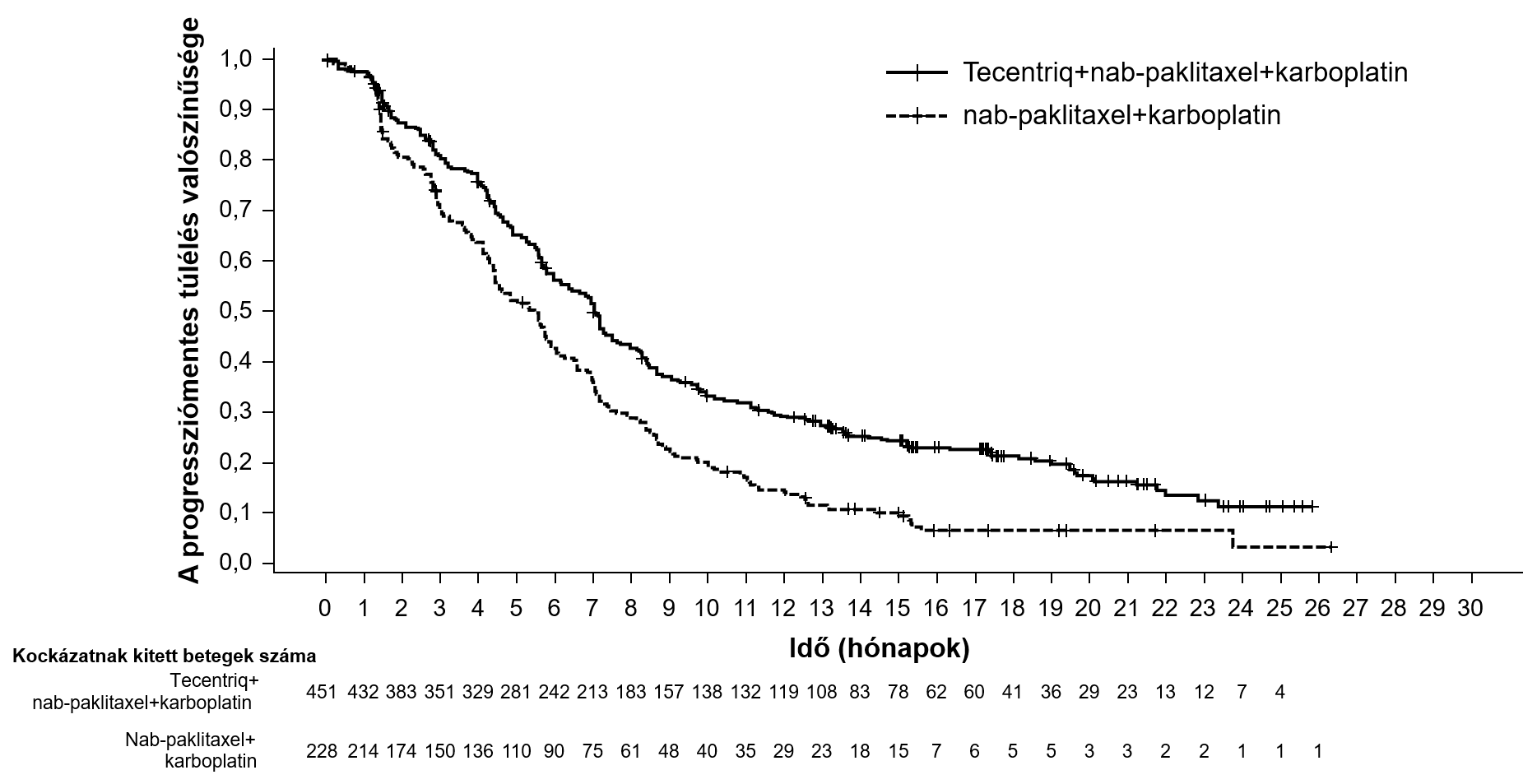
**8. ábra: A teljes túlélésre vonatkozó Kaplan–Meier-görbe (IMpower130 vizsgálat)**



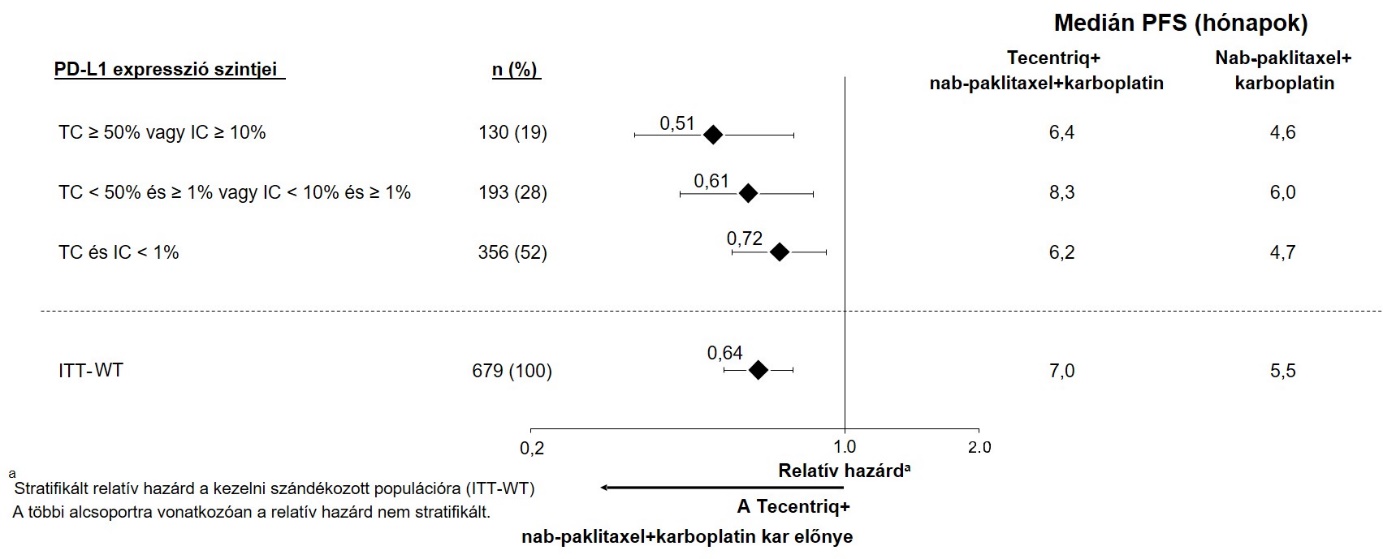
**9. ábra: A teljes túlélés forest plot ábrája a PD-L1-expresszió alapján (IMpower130 vizsgálat)**



**10. ábra: A progressziómentes túlélésre vonatkozó Kaplan–Meier-görbe (IMpower130 vizsgálat)**



**11. ábra: A progressziómentes túlélés Forest plot ábrája a PD-L1-expresszió alapján (IMpower130 vizsgálat)**



*IMpower110 (GO29431): Randomizált, III. fázisú vizsgálat kemoterápiával még nem kezelt, metasztatikus NSCLC-ben szenvedő betegeknél*

Egy III. fázisú, nyílt elrendezésű, multicentrikus, randomizált vizsgálatot (IMpower110) végeztek az atezolizumab biztonságosságának és hatásosságának értékelésére kemoterápiával még nem kezelt, metasztatikus NSCLC-ben szenvedő betegeknél. A betegek PD-L1-expressziója ≥1% volt a tumorsejteken (a PD-L1-re festődő tumorsejtek aránya ≥1%) vagy ≥1% volt a tumort infiltráló immunsejteken (a PD-L1-re festődő tumort infiltráló immunsejtek a tumor területének ≥1%‑át fedik le) a VENTANA PD-L1 (SP142) vizsgálat értékelése alapján.

Összesen 572 beteget, 1:1 arányban, atezolizumab‑kezelésre („A” vizsgálati kar) vagy kemoterápiára („B” vizsgálati kar) randomizáltak. Az atezolizumabot 1200 mg dózisban alkalmazták 3 hetente intravénás infúzió formájában, a vizsgáló által megítélt kedvező klinikai hatás elvesztéséig, illetve elfogadhatatlan toxicitás kialakulásáig. A kemoterápiás kezelési sémákat a 13. táblázat ismerteti. A randomizálást nem, ECOG teljesítménystátusz, szövettan, valamint a tumorsejtek és a tumort infiltráló immunsejtek PD-L1-tumorexpressziója szerint stratifikálták.

**13. táblázat: Kemoterápiás intravénás kezelési sémák (IMpower110)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Kezelési séma** | **Indukció**  **(Négy vagy hat 21 napos ciklus)** | **Fenntartó kezelés**  **(21 napos ciklusok)** |
| B (Nem laphámsejtes) | Ciszplatina (75 mg/m²) + pemetrexeda (500 mg/m²) VAGY karboplatina (AUC 6) + pemetrexeda (500 mg/m²) | Pemetrexedb,d (500 mg/m²) |
| B (Laphámsejtes) | Ciszplatina (75 mg/m²) + gemcitabina,c (1250 mg/m2) VAGY karboplatina (AUC 5) + gemcitabina,c (1000 mg/m2) | A legmegfelelőbb szupportív kezelésd |

a A ciszplatint, a karboplatint, a pemetrexedet és a gemcitabint 4 vagy 6 cikluson keresztül, a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitás kialakulásáig alkalmazták

b A pemetrexedet fenntartó kezelés formájában alkalmazták 21 naponként a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitás kialakulásáig

c A gemcitabint mindegyik ciklus 1. és 8. napján alkalmazták

d Nem volt megengedett az átlépés a kontroll vizsgálati karról (platinaalapú kemoterápia) az atezolizumabot kapó vizsgálati karra („A” vizsgálati kar)

Azokat a betegeket kizárták a vizsgálatból, akiknek a kórtörténetében autoimmun betegség szerepelt, akiket a randomizálás előtti 28 napban élő, attenuált vakcinával oltottak be, továbbá azokat, akik a bevonás előtti 4 héten belül szisztémás immunstimuláns gyógyszereket, illetve a bevonás előtti 2 héten belül szisztémás immunszuppresszív gyógyszereket kaptak, illetve akiknek aktív vagy kezeletlen KIR‑metasztázisuk volt. A tumorértékelésre 6 hetente került sor az 1. ciklus 1. napját követő első 48 héten keresztül majd ezt követően 9 hetente.

A demográfiai és kiindulási betegségjellemzők kiegyensúlyozottak voltak a kezelési karok között azoknál a betegeknél, akiknek a PD-L1-expressziója ≥1% volt a tumorsejteken vagy ≥1% volt a tumort infiltráló immunsejteken, nem rendelkeztek EGFR-mutációkkal vagy ALK-átrendeződéssel (n=554). A medián életkor 64,5 év volt (tartomány: 30–87) és a betegek 70%-a férfi volt. A betegek többsége fehér bőrű (84%) és ázsiai (14%) volt. A legtöbb beteg aktív vagy korábbi dohányos volt (87%), és a betegek kiindulási ECOG-teljesítménystátusza 0 (36%) vagy 1 (64%) volt. Összesen a betegek 69%-ánál állt fenn nem laphámsejtes betegség és 31%-uknál állt fenn laphámsejtes betegség. A demográfiai és kiindulási betegségjellemzők általánosságban reprezentatívak voltak a szélesebb körű vizsgálati populációra és kiegyensúlyozottak voltak a kezelési karok között azoknál a magas PD‑L1-expressziót mutató betegeknél (PD-L1 ≥50% tumorsejteken vagy ≥10% immunsejteken), akik nem rendelkeztek EGFR-mutációkkal vagy ALK-átrendeződéssel (n=205).

Az elsődleges végpont az OS volt. A teljes túlélés interim analízisének időpontjában a magas PD-L1-expressziót mutató, ugyanakkor EGFR-mutációkkal vagy ALK-átrendeződéssel nem rendelkező betegeknél (n=205) a teljes túlélés statisztikailag szignifikáns javulást mutatott az atezolizumab-kezelésre („A” vizsgálati kar) randomizált betegeknél, a kemoterápiával („B” vizsgálati kar) összehasonlítva (relatív hazárd: 0,59, 95%-os CI: 0,40, 0,89; medián OS: 20,2 hónap, ill. 13,1 hónap), a kétoldalú p-érték 0,0106 volt. A túlélés medián követési ideje a magas PD‑L1‑expressziót mutató betegek körében 15,7 hónap volt.

Ezeknél a betegeknél egy hosszabb utánkövetéssel (medián: 31,3 hónap) végzett feltáró OS-elemzés során a medián teljes túlélés, az atezolizumab-karon nem változott az elsődleges interim analízishezhez képest (20,2 hónap), a kemoterápiás karon pedig 14,7 hónap lett (relatív hazárd: 0,76, 95%-os CI: 0,54; 1,09). A feltáró elemzés kulcsfontosságú eredményeit a 14. táblázat összesíti. Az OS-re és a PFS‑re vonatkozó Kaplan–Meier-görbéket a magas PD-L1-expressziójú betegek körében a 12. és a 13. ábra mutatja be. A betegek nagyobb arányánál következett be halálozás az első 2,5 hónap során az atezolizumab-karon (16/107, 15,0%), mint a kemoterápiás karon (10/98, 10,2%). Nem sikerült a korai halálesetekkel összefüggő specifikus tényező(ke)t azonosítani.

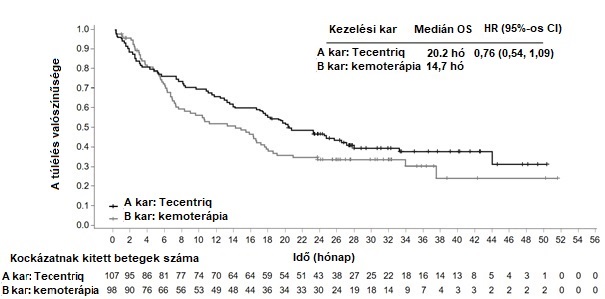
**14. táblázat: A hatásossági eredmények összefoglalása magas PD-L1-expressziójú (≥50% a tumorsejteken vagy ≥10% a tumort infiltráló immunsejteken) betegeknél (IMpower110)**

| **Hatásossági végpontok** | **A kar**  (Atezolizumab) | | **B kar**  (Kemoterápia) |
| --- | --- | --- | --- |
| ***Elsődleges végpont*** |  | |  |
| ***Teljes túlélés*** | n=107 | | n=98 |
| Halálesetek száma (%) | 64 (59,8%) | | 64 (65,3%) |
| Az eseményekig eltelt idő mediánja (hónap) | 20,2 | | 14,7 |
| 95%-os CI | (17,2; 27,9) | | (7,4; 17,7) |
| Stratifikált relatív hazárdǂ (95%-os CI) | 0,76 (0,54, 1,09) | | |
| 12 hónapos OS (%) | 66,1 | | 52,3 |
| ***Másodlagos végpontok*** |  | |  |
| ***A vizsgáló által értékelt PFS (RECIST v1.1)*** | n=107 | | n=98 |
| Események száma (%) | 82 (76,6%) | | 87 (88,8%) |
| A PFS medián időtartama (hónap) | 8.2. | | 5.0 |
| 95%-os CI | (6,8; 11,4) | | (4,2; 5,7) |
| Stratifikált relatív hazárdǂ (95%-os CI) | 0,59 (0,43, 0,81) | | |
| 12 hónapos PFS (%) | 39,2 | 19,2 | |
| ***A vizsgáló által értékelt ORR (RECIST 1.1)*** | n=107 | | n=98 |
| Válaszadók száma (%) | 43 (40,2%) | | 28 (28,6%) |
| 95%-os CI | (30,8; 50,1) | | (19,9; 38,6) |
| Teljes válaszok száma (%) | 1 (0,9%) | | 2 (2,0%) |
| Részleges válaszok száma (%) | 42 (39,3%) | | 26 (26,5%) |
| ***A vizsgálóorvos által értékelt DOR (RECIST 1.1)*** | n=43 | | n=28 |
| Medián (hónap) | 38,9 | | 8,3 |
| 95%-os CI | (16,1; NE) | | (5,6; 11,0) |

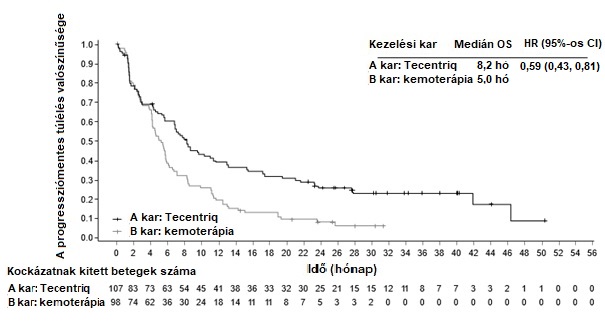
‡ Nem és az ECOG-teljesítménystátusz (0 vagy 1) szerint stratifikálva

PFS = progressziómentes túlélés; RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v1.1) = válaszértékelési kritériumok szolid daganatok esetében 1.1 verzió; CI = konfidenciaintervallum, ORR = objektív válaszarány; DOR = válasz időtartama; OS = teljes túlélés; NE = nem megbecsülhető.

**12. ábra: Magas PD-L1-expressziójú (≥50% a tumorsejteken vagy ≥10% a tumort infiltráló immunsejteken) betegek teljes túlélésére vonatkozó Kaplan–Meier-görbe (IMpower110)**

****

**13. ábra: Magas PD-L1-expressziójú (≥50% a tumorsejteken vagy ≥10% a tumort infiltráló immunsejteken) betegek progressziómentes túlélésére vonatkozó Kaplan–Meier-görbe (IMpower110)**

****

A teljes túlélés atezolizumab-karon megfigyelt javulás a kemoterápiás karral összehasonlítva konzisztensen kimutatható volt a magas PD-L1-expresszióval rendelkező betegek különböző alcsoportjaiban, beleértve a nem laphámsejtes NSCLC-s betegeket (relatív hazárd [HR]: 0,62, 95%-os CI: 0,40; 0,96; medián OS 20,2, illetve 10,5 hónap) és a laphámsejtes NSCLC-s betegeket egyaránt (HR: 0,56, 95%-os CI: 0,23; 1,37; medián OS: nem érték el, illetve 15,3 hónap). A 75 éves vagy annál idősebb betegekre, illetve a soha nem dohányzó betegekre vonatkozó adatok túlságosan korlátozottak ahhoz, hogy következtetéseket lehessen levonni ezekre az alcsoportokra.

*IPSOS vizsgálat (MO29872): Randomizált, III. fázisú vizsgálat, amelyet még nem kezelt, lokálisan előrehaladott, nem reszekálható vagy metasztatikus NSCLC-ben szenvedő, platinaalapú kemoterápiára nem alkalmas betegekkel végeztek*

Az MO29872 (IPSOS) vizsgálat egy III. fázisú, nyílt elrendezésű, randomizált, kontrollos vizsgálat, amelyet azzal a céllal végeztek, hogy összehasonlítsák az atezolizumab hatásosságát és biztonságosságát egy monoterápiás kemoterápiás kezeléssel (vinorelbin vagy gemcitabin a vizsgálóorvos választása szerint) olyan, még nem kezelt betegeknél, akiknél előrehaladott vagy recidiváló (az AJCC 7. kiadása szerinti IIIB stádiumú, multimodális kezelésre nem alkalmas) vagy metasztatikus (IV. stádiumú) NSCLC állt fenn és akik platinaalapú kemoterápiára alkalmatlannak minősültek.

A következő beválasztási kritériumok határozzák meg a terápiás javallatnak megfelelő, platinaalapú kemoterápiára nem alkalmas betegeket: 80 évesnél idősebb korú vagy 3‑as ECOG-teljesítménystátuszú betegek, illetve 2‑es ECOG-teljesítménystátuszú betegek releváns társbetegségekkel, vagy idősebb (≥70 éves) betegek releváns társbetegségekkel. A releváns társbetegségek olyan szívbetegségek, idegrendszeri rendellenességek, pszichiátriai kórképek, érrendszeri betegségek, renalis rendellenességek, anyagcsere- és táplálkozási rendellenességek vagy pulmonalis rendellenességek, amelyek ellenjavallottá teszik a platinaalapú terápia alkalmazását a kezelőorvos megítélése szerint.

Kizárták a vizsgálatból azokat a betegeket akik 70 évesnél fiatalabbak és az ECOG-teljesítménystátuszuk 0 vagy 1 volt; akiknek aktív vagy nem kezelt központi idegrendszeri áttétei voltak; akik élő, attenuált vakcinát kaptak a randomizálás előtti 4 héten belül; akik szisztémás immunstimuláló vagy szisztémás immunszuppresszáns gyógyszereket kaptak a randomizálás előtti 4 héten belül. EGFR-mutációval vagy ALK‑átrendeződésekkel érintett betegek sem vehettek részt a vizsgálatban. A betegek alkalmasságát nem befolyásolta a daganatuk PD‑L1‑státusza.

A betegeket 2:1 arányban randomizálták, úgy, hogy atezolizumabot („A” vizsgálati kar) vagy kemoterápiát („B” vizsgálati kar) kapjanak. Az atezolizumabot 1200 mg fix dózisban, intravénás infúzió formájában alkalmazták 3 hetente. A kemoterápiás kezelési sémákat a 15. táblázat ismerteti. A kezelést a betegség RECIST 1.1 verzió szerinti progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitás kialakulásáig alkalmazták. A randomizálást a szövettan (laphámsejtes/nem laphámsejtes), a PD-L1-expresszió (VENTANA PD-L1 (SP142) vizsgálattal meghatározott PD-L1-IHC-státusz: TC3 vagy IC3, illetve TC0/1/2 és IC0/1/2, illetve nem ismert) és az agyi áttétek (vannak/nincsenek) szerint stratifikálták.

**15. táblázat: Kezelési sémák (IPSOS)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Kezelési séma** | |  |
| A | 1200 mg atezolizumab iv. infúzióban mindegyik 21 napos ciklus 1. napján. | |
| B | Vinorelbin: 25-30 mg/m2 dózisú iv. infúzió vagy 60-80 mg/m2 dózis szájon át alkalmazva a 21 napos ciklusok 1. és 8. napján, vagy a 28 napos ciklusok 1., 8. és 15. napján, vagy hetente történő alkalmazás, vagy  Gemcitabin 1000-1250 mg/m2 dózisú iv. infúzió a 21 napos ciklusok 1. és 8. napján, vagy a 28 napos ciklusok 1., 8. és 15. napján. | |

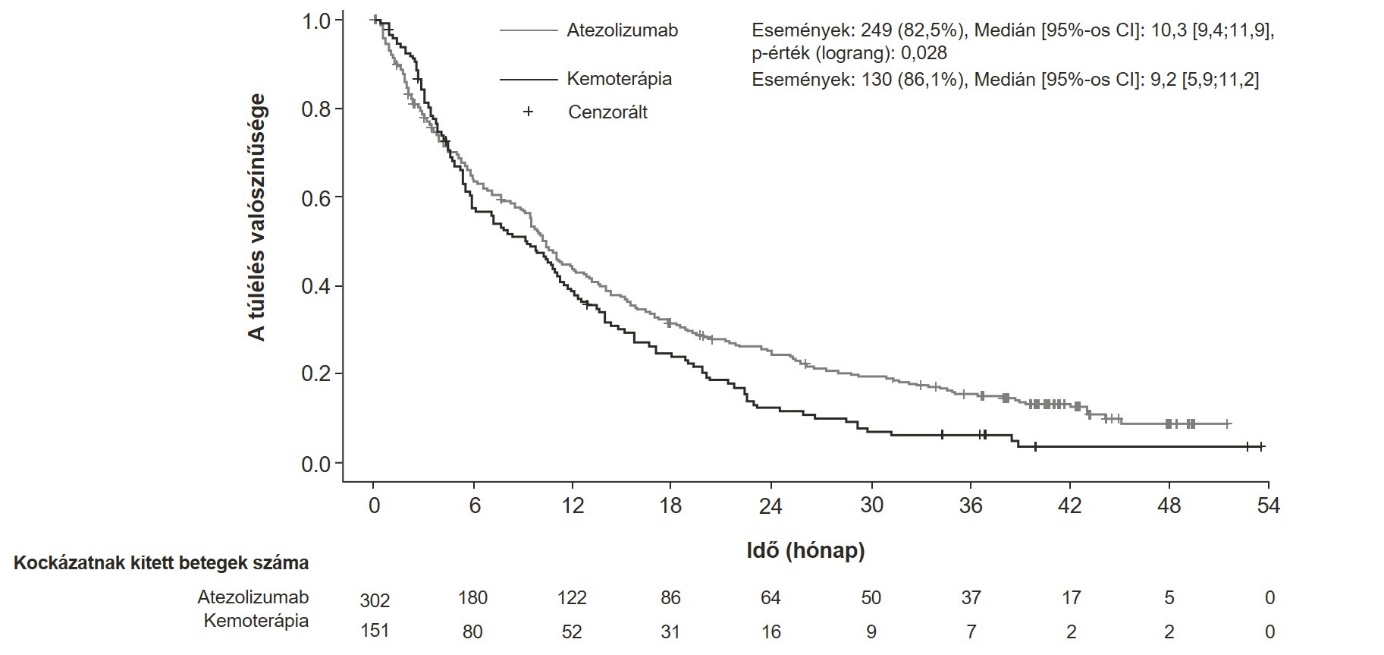
Összesen 453 beteget vontak be a vizsgálatba (ITT populáció). A populáció főleg fehér bőrű (65,8%) és férfi (72,4%) betegekből állt. A betegek medián életkora 75 év volt, a betegek 72,8%‑a 70 éves vagy idősebb volt. A betegek 1,5%‑ának 0, 15%‑ának 1, 75,9%‑ának 2 és 7,5%‑ának 3 volt az ECOG-teljesítménystátusza. Összességében a betegek 13,7%‑ánál állt fenn multimodális kezelésre nem alkalmas, IIIB stádiumú betegség, 86,3%‑uknál pedig IV. stádiumú betegség állt fenn. VENTANA PD-L1 (SP263) vizsgálattal mérve, a betegek 46,8%‑ánál a PD-L1-expresszió <1% a tumorsejteken, 28,7%‑ánál a PD-L1-expresszió 1‑49% a tumorsejteken, és 16,6%‑ánál a PD-L1-expresszió ≥50% a tumorsejteken, míg a betegek 7,9%‑ának ismeretlen volt a PD-L1‑expressziós státusza.

A vizsgálat elsődleges végpontja a teljes túlélés (OS) volt. Az OS végső elemzésének időpontjában a medián követési idő 41,0 hónap volt. A hatásossági adatokat a 16. táblázat és a 14. ábra mutatja be.

**16. táblázat: A hatásosság összefoglalása platinaalapú kemoterápiára nem alkalmas, NSCLC‑s betegeknél (IPSOS)**

| **Hatásossági végpont** | **Atezolizumab**  **(n = 302)** | **Kemoterápia**  **(n = 151)** | |
| --- | --- | --- | --- |
| ***Elsődleges végpont*** | | | |
| ***OS*** | | | |
| Események száma (%) | 249 (82,5%) | 130 (86,1%) | |
| Eseményekig eltelt medián idő (hónap) (95%‑os CI) | 10,3 (9,4; 11,9) | 9,2 (5,9; 11,2) | |
| Stratifikált relatív hazárd (95%-os CI) ǂ | 0,78 (0,63; 0,97) | | |
| p-érték (stratifikált lograng) | p = 0,028 | | |
| ***Másodlagos végpontok*** | | | |
| ***Vizsgáló által értékelt PFS (RECIST 1.1 verzió)*** | | | |
| Események száma (%) | 276 (91,4%) | | 138 (91,4%) |
| A PFS medián időtartama (hónap) (95%-os CI) | 4,2 (3,7; 5,5) | | 4,0 (2,9; 5,4) |
| Stratifikált relatív hazárd (95%-os CI) ǂ | 0,87 (0,70; 1,07) | | |
| ***ORR (RECIST 1.1 verzió)*** |  | |  |
| Megerősített választ adók száma (%) | 51 (16,9%) | | 12 (7,9%) |
| ***DOR (RECIST 1.1 verzió)*** |  | |  |
| Medián, hónapokban kifejezve (95%-os CI) | 14,0 (8,1; 20,3) | | 7,8 (4,8; 9,7) |
| CI = konfidenciaintervallum, DOR = válasz időtartama, ORR = objektív válaszarány, OS = teljes túlélés, PFS = progressziómentes túlélés, RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v1.1) = válaszértékelési kritériumok szolid daganatok esetében 1.1 verzió  ǂ A becsült relatív hazárd és a 95%‑os CI Cox‑féle modellből származik, amelyben a kezelési csoport együttjáró változóként szerepelt. A stratifikált analízishez szövettani altípust, PD-L1-IHC-státuszt és agyi áttéteket (vannak/nincsenek) adtak hozzá stratifikációs faktorként. | | | |

**14. ábra: Platinaalapú kemoterápiára nem alkalmas, NSCLC-s betegek (IPSOS) teljes túlélésére vonatkozó Kaplan–Meier-görbe**



*NSCLC második vonalbeli kezelése*

*Szubkután készítmény*

*IMscin001 (BP40657): randomizált Ib/III. fázisú vizsgálat, amelyet olyan, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus NSCLC-ben szenvedő betegeknél végeztek, akik korábban platinatartalmú kemoterápiás kezelésben részesültek.*

Az IMscin001 (BP40657) egy Ib/III. fázisú, nyílt, multicentrikus, nemzetközi, randomizált vizsgálat volt, amelyben a szubkután Tecentriq készítmény farmakokinetikai jellemzőit, hatásosságát és biztonságosságát értékelték intravénás atezolizumabbal összehasonlítva, olyan, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus NSCLC-ben szenvedő betegeknél, akik még nem részesültek daganatellenes immunterápiában, és akiknél a korábbi platinaalapú kemoterápia nem bizonyult hatásosnak. Az IMscin001 vizsgálatot úgy tervezték meg, hogy kimutassa az 1. ciklusban adott atezolizumab (2. ciklus dózisbeadása előtt) mélyponti szérumkoncentrációjának (Cmélyponti) és az 1. ciklusban adott szubkután atezolizumab 0–21 nap közötti, modell alapján előrejelzett AUC-értékének noninferioritását az intravénás atezolizumabbal összehasonlítva (elsődleges társvégpont). A másodlagos végpontok a hatásosság (PFS, ORR, OS, DOR), és a biztonságosság voltak.

A vizsgálat 2. részébe (III. fázisú) 371 beteget vontak be és randomizáltak 2:1 arányban, 3 hetente adott 1875 mg szubkután Tecentriq-kel végzett vagy 3 hetente adott 1200 mg intravénás atezolizumabbal végzett kezelésre. Dóziscsökkentés nem volt engedélyezett.

Nem vehettek részt a vizsgálatban olyan betegek, akiknek kórtörténetében autoimmun betegség szerepelt; akiknek aktív vagy kortikoszteroiddal kezelt agyi metasztázisa volt; akik a randomizálást megelőző 4 hétben élő, attenuált vakcinát kaptak; akik a randomizálást megelőző 4 hétben szisztémás immunstimuláló szert kaptak vagy a randomizálást megelőző 2 hétben szisztémás immunszuppresszív gyógyszereket kaptak.

A medián életkor 64 év volt (értéktartomány: 27–85 év), és a betegek 69%-a férfi volt. A betegek többsége (67%) fehérbőrű volt. Hozzávetőlegesen a betegek kétharmadának (65%) volt nem laphámsejtes betegsége, 5%‑ának volt ismert EGFR‑mutációja, 2%‑ának volt ismert ALK‑átrendeződése, a betegek 40%-ának volt PD-L1 pozitív (TC≥1% és/vagy IC≥1%) daganata, 16%‑ának voltak kiinduláskor inaktív központi idegrendszeri áttétei, 26%-ának ECOG teljesítménystátusz szerinti pontszáma 0 volt, 74%-ának az ECOG teljesítménystátusz szerinti pontszáma 1 volt, és többségük aktuálisan vagy korábban dohányzott (70%). A betegek 80%-a kapott már egy terápiás kezelést.

Az elsődleges elemzés idején a medián túlélési utánkövetés 4,7 hónap volt, és még nem voltak érett OS eredmények. A szubkután Tecentriq karon 86 (35%) haláleset, az intravénás atezolizumab karon 37 (30%) haláleset történt. A frissített post hoc elemzésre 9 hónappal az elsődleges elemzés után került sor, 9,5 hónapos medián túlélési utánkövetéssel. A frissített elemzés hatásossági eredményeit a lenti 17. táblázat ismerteti.

**17. táblázat: A frissített hatásossági elemzések eredményeinek összefoglalása (IMscin001)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Hatásossági végpont** | **Szubkután Tecentriq** | **Intravénás Tecentriq** |
| ***Vizsgáló által értékelt objektív válaszadási arány (ORR) (RECIST 1.1 verzió)\**** | n=245 | n=124 |
| Megerősített válaszadók száma (%) | 27 (11,0%) | 13 (10,5%) |
| 95%‑os CI | (7,39; 15,63) | (5,70; 17,26) |
| ***Vizsgáló által értékelt progressziómentes túlélés (PFS) (RECIST 1.1 verzió)\**** | n=247 | n=124 |
| Események száma (%) | 219 (88,7%) | 107 (86,3%) |
| Medián (hónap) (95%‑os CI) | 2,8 (2,7; 4,1) | 2,9 (1,8; 4,2) |
| **Teljes túlélés (OS)\*** | n=247 | n=124 |
| Események száma (%) | 144 (58,3%) | 79 (63,7%) |
| Medián (hónap) (95%‑os CI) | 10,7 (8,5; 13,8) | 10,1 (7,5; 12,1) |

CI = konfidenciaintervallum; ORR = objektív válaszadási arány; OS = teljes túlélés; PFS = progressziómentes túlélés; RECIST = (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors v1.1) = válaszértékelési kritériumok szolid daganatok esetében 1.1 verzió

\* leíró elemzések

*Intravénás készítmény*

*OAK (GO28915): randomizált III. fázisú vizsgálat, amelyet lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus NSCLC‑ben szenvedő betegekkel végeztek, akik megelőzően kemoterápiás kezelésben részesültek.*

Az OAK egy III. fázisú, nyílt, multicentrikus, nemzetközi, randomizált vizsgálat, amelyben az atezolizumab hatékonyságát és biztonságosságát értékelték docetaxellel összehasonlítva, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus NSCLC‑ben szenvedő betegeknél, akiknek betegsége a platinabázisú kezelés során vagy azt követően progrediált. A vizsgálatból kizárták azokat a betegeket, akiknek kórelőzményében autoimmun betegség szerepelt, akiknél aktív vagy kortikoszteroid-függő agyi áttét állt fenn, vagy akik élő, attenuált vakcinát kaptak a vizsgálatba történő bevonást megelőző 28 napban, illetve szisztémás immunstimuláns kezelésben részesültek a vizsgálatba történő bevonást megelőző 4 héten belül, vagy szisztémás immunszuppresszív gyógyszerkészítményt kaptak a vizsgálatba történő bevonást megelőző 2 héten belül. A tumor értékelések az első 36 hétben 6 hetente, majd a későbbiekben 9 hetente történtek. A tumormintákban prospektíven értékelték a tumorsejtek és a tumorinfiltráló immunsejtek PD‑L1-expresszióját.

Összesen 1225 beteget vontak be a vizsgálatba, és az elemzési terv szerint az első 850 randomizált beteg került be az elsődleges hatásossági elemzésbe. A randomizációt a tumorinfiltráló immunsejtek PD‑L1-expressziós státusza, a korábbi kemoterápiás kezelési sémák száma, valamint a szövettan alapján stratifikálták. A betegeket 1:1 arányban randomizálták atezolizumab- vagy docetaxel-karra.

Az atezolizumab fix, 1200 mg‑os dózisban, 3 hetente, intravénás infúzió formájában került beadásra. A dóziscsökkentés nem volt megengedett. A betegeket a vizsgáló által megállapított kedvező klinikai hatás megszűnéséig kezelték. A docetaxelt 75 mg/m2 dózisban, intravénás infúzió formájában alkalmazták minden 3 hetes ciklus 1. napján, a betegség progressziójáig. Az összes kezelt beteg esetén a kezelés medián időtartama 2,1 hónap volt a docetaxel-karon és 3,4 hónap volt az atezolizumab-karon.

Az elsődleges elemzési populáció demográfiai jellemzői és a kiindulási betegség-jellemzői jól kiegyensúlyozottak voltak a kezelési karok között. A medián életkor 64 év volt (tartomány: 33‑85 év) és a betegek 61%‑a férfi volt. A betegek többsége fehér bőrű volt (70%). Hozzávetőlegesen a betegek háromnegyedének (74%) volt nem laphámsejtes szövettani eredménye, 10%‑ának volt ismert EGFR‑mutációja és 0,2%‑ának volt ismert ALK‑átrendeződése, a betegek 10%‑ának központi idegrendszeri áttétei voltak a vizsgálat kezdetén, és többségük aktuálisan vagy korábban dohányzott (82%). A kiindulási ECOG szerinti teljesítménystátusz 0 (37%) vagy 1 (63%) volt. A betegek hetvenöt százaléka megelőzően csak egy platinabázisú kezelésben részesült.

Az elsődleges hatásossági végpont a teljes túlélés (OS) volt. A 18. táblázat foglalja össze ennek a vizsgálatnak a 21 hónapos medián túlélési utánkövetésére vonatkozó legfontosabb eredményeit. A 15. ábra mutatja a beválasztás szerinti (intent to treat (ITT)) populációban a teljes túlélésre vonatkozó Kaplan-Meier-görbéket. A 16. ábra a beválasztás szerinti (intent to treat (ITT)) populáció, valamint a PD‑L1-alcsoportok teljes túlélési eredményeit foglalja össze, mely alapján az atezolizumab‑kezelésben részesülő minden alcsoportban kedvezőbb teljes túlélés igazolódott, beleértve azokat a betegeket is, akik tumorsejtjeinek, illetve tumorinfiltráló immunsejtjeinek a PD‑L1-expressziója < 1% volt a tumorsejteken (TC) és a tumorinfiltráló immunsejteken (IC).

**18. táblázat: Az elsődleges elemzési populációra vonatkozó hatásossági adatok összefoglalása (OAK vizsgálat) (összes vizsgálatba bevont beteg)\***

| **Hatásossági végpont** | | **Atezolizumab**  **(n=425)** | | **Docetaxel**  **(n=425)** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| ***Elsődleges hatásossági végpont*** | |  | |  |
| ***Teljes túlélés (OS)*** | |  | |  |
| Halálesetek száma (%) | | 271 (64%) | | 298 (70%) |
| Eseményekig eltelt medián idő (hónap) | | 13,8 | | 9,6 |
| 95%‑os CI | | (11,8; 15,7) | | (8,6; 11,2) | |
| Stratifikáltǂ relatív hazárd (95%-os CI) | | 0,73 (0,62; 0.87) | | | |
| p‑érték\*\* | | 0,0003 | | | |
| 12 hónapos teljes túlélés (%)\*\*\* | 218 (55%) | | | 151 (41%) | |
| 18 hónapos teljes túlélés (%)\*\*\* | 157 (40%) | | | 98 (27%) | |
| ***Másodlagos végpontok*** | | | | |
| ***Vizsgáló által értékelt progressziómentes túlélés (PFS) (RECIST 1.1 verzió)*** | | | | |
| Események száma (%) | | 380 (89%) | | 375 (88%) |
| Progressziómentes túlélés medián időtartama (hónap) | | 2,8 | | 4,0 |
| 95%‑os CI | | (2,6; 3,0) | | (3,3; 4,2) |
| Stratifikált relatív hazárd (95%-os CI) | | 0,95 (0,82; 1,10) | | |
| ***Vizsgáló által értékelt objektív válaszadási arány (ORR) (RECIST 1.1*** ***verzió)*** | | | | |
| Válaszadók száma (%) | | 58 (14%) | | 57 (13%) |
| 95%‑os CI | | (10,5; 17,3) | | (10,3; 17,0) |
| ***Vizsgáló által értékelt objektív válaszadási időtartam (DOR) (RECIST 1.1 verzió)*** | | | n=58 | n=57 | |
| Medián (hónap) | | 16,3 | | 6,2 |
| 95%‑os CI | | (10,0; NE) | | (4,9; 7,6) |

CI = konfidenciaintervallum, DOR = válasz időtartama, NE = nem megbecsülhető, ORR = objektív válaszadási arány, OS = teljes túlélés, PFS = progressziómentes túlélés, RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors v1.1) = válaszértékelési kritériumok szolid daganatok esetében 1.1 verzió

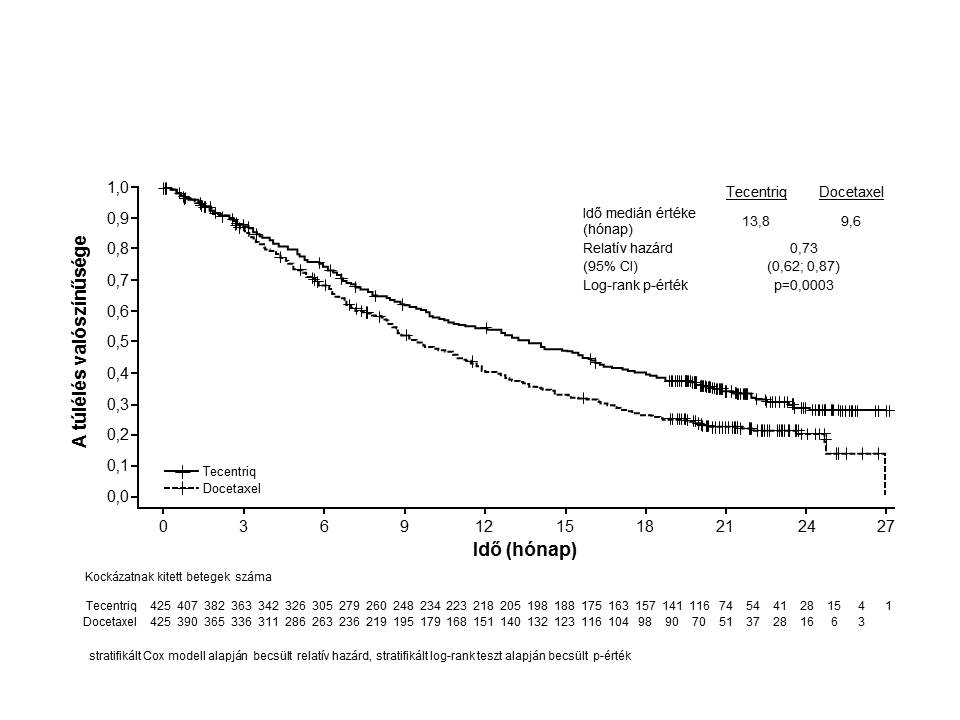
\*Az elsődleges elemzési populáció az első 850 randomizált betegből áll.

ǂA tumorinfiltráló immunsejtek PD‑L1-expressziója, korábbi kemoterápiás kezelési sémák száma és szövettan alapján stratifikálva.

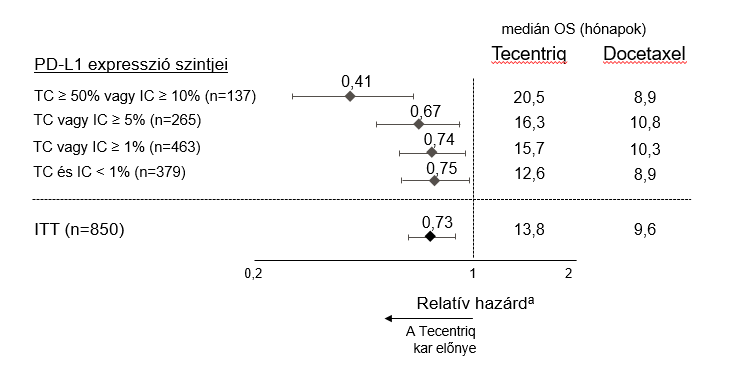
\*\*Stratifikált lograng-próba alapján.

\*\*\*A Kaplan-Meier-féle becslés alapján

**15. ábra:** **Az elsődleges elemzési populáció teljes túlélésére vonatkozó Kaplan–Meier-görbe (összes vizsgálatba bevont beteg) (OAK vizsgálat)**

****

**16. ábra:** **Az elsődleges elemzési populáció teljes túlélésének forest plot ábrája a PD‑L1‑expresszió alapján (OAK vizsgálat)a**



aStratifikált relatív hazárd a beválasztás szerinti populációra (ITT) és azokra a populációkra vonatkozóan, amelyekben a tumorsejtek (TC) vagy a tumorinfiltráló immunsejtek (IC) PD-L1-expressziós státusza ≥ 1%. A többi exploratorikus alcsoportra vonatkozóan a relatív hazárd nem stratifikált.

Atezolizumab alkalmazása esetén a teljes túlélés javulását figyelték meg docetaxelhez képest, mind a nem‑laphámsejtes NSCLC‑ben szenvedő betegeknél (relatív hazárd 0,73, 95%-os CI: 0,60; 0,89, medián teljes túlélés 15,6 hónap atezolizumab esetén, illetve 11,2 hónap docetaxel esetén), mind a laphámsejtes NSCLC‑ben szenvedő betegeknél (relatív hazárd 0,73, 95%-os CI: 0,54; 0,98, a medián teljes túlélés 8,9 hónap atezolizumab esetén, illetve 7,7 hónap docetaxel esetén). A megfigyelt OS (teljes túlélés) javulását a betegek különböző alcsoportjain keresztül következetesen kimutatták, beleértve azokat a betegeket, akiknek a vizsgálatba történő beválasztáskor agyi áttétük volt (relatív hazárd: 0,54, 95%-os CI: 0,31; 0,94; medián teljes túlélés 20,1 hónap atezolizumab esetén, illetve 11,9 hónap docetaxel esetén), valamint azokat a betegeket, akik soha nem dohányoztak (relatív hazárd 0,71, 95%-os CI: 0,47; 1,08, medián teljes túlélés 16,3 hónap atezolizumab esetén, illetve 12,6 hónap docetaxel esetén). Azonban, az EGFR-mutációval rendelkező betegeknél a teljes túlélés nem javult atezolizumab esetén docetaxellel összehasonlítva (relatív hazárd: 1,24, 95%-os CI: 0,71; 2,18, medián teljes túlélés 10,5 hónap atezolizumab esetén, illetve 16,2 hónap docetaxel esetén).

A mellkasi fájdalom fokozódásáig hosszabb idő volt megfigyelhető az atezolizumabbal kezelt csoportban, mint a docetaxel mellett, amit a betegek által kitöltött EORTC QLQ-LC13 (European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Lung Cancer, Európai Rákkutató és Terápiás Szervezet életminőség-kérdőív tüdődaganatra vonatkozó modul) kérdőív alapján határoztak meg (relatív hazárd: 0,71, 95%-os CI: 0,49; 1,05, a medián értéket egyik karon sem érték el). Az egyéb, tüdőcarcinomához köthető tünetek fokozódásáig (pl. köhögés, nehézlégzés és kar/vállfájdalom) eltelt idő az EORTC QLQ‑LC13 alapján meghatározva hasonlónak bizonyult atezolizumab, illetve docetaxel esetén. Ezeket az eredményeket körültekintéssel kell értelmezni a vizsgálat nyílt elrendezése miatt.

*POPLAR (GO28753): II. fázisú randomizált vizsgálat, amelyet lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus NSCLC‑ben szenvedő betegekkel végeztek, akik megelőzően kemoterápiás kezelésben részesültek.*

Egy II. fázisú, multicentrikus, nemzetközi, randomizált, nyílt, kontrollos vizsgálatot (POPLAR) végeztek olyan, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus NSCLC‑ben szenvedő betegekkel, akiknek betegsége a platinabázisú kezelés alatt vagy azt követően progrediált, a PD‑L1-expressziótól függetlenül. Az elsődleges hatásossági kimenetel a teljes túlélés volt. Összesen 287 beteget randomizáltak 1:1 arányban atezolizumab (1200 mg intravénás infúzió formájában 3 hetente, a kedvező klinikai hatás megszűnéséig) vagy docetaxel (75 mg/m2 intravénás infúzió formájában, minden 3 hetes ciklus 1. napján, a betegség progressziójáig) karra. A randomizáció stratifikálása a tumorinfiltráló immunsejtek PD‑L1-expressziója, a korábbi kemoterápiás kezelések száma, valamint a szövettan alapján történt. Egy frissített elemzés szerint, melyben összesen 200 megfigyelt haláleset volt és a medián túlélés időtartamának utánkövetése 22 hónap volt, a teljes túlélés medián időtartama az atezolizumabbal kezelt betegeknél 12,6 hónap, míg a docetaxellel kezelt betegeknél 9,7 hónap volt (relatív hazárd: 0,69, 95%-os CI: 0,52; 0,92). Az objektív válaszadási arány 15,3% illetve 14,7%, a válasz medián időtartama 18,6 hónap volt atezolizumab esetén, illetve 7,2 hónap volt docetaxel esetén.

*Kissejtes tüdőcarcinoma*

*Intravénás készítmény*

*IMpower133 (GO30081): I/III. fázisú randomizált vizsgálat, kemoterápiával még nem kezelt, kiterjedt stádiumú SCLC-ben szenvedő betegeknél, karboplatinnal és etopoziddal kombinációban.*

Az IMpower133 egy I/III. fázisú, randomizált, multicentrikus, kettős vak, placebokontrollos vizsgálat volt, melyet a karboplatinnal és etopoziddal kombinációban alkalmazott atezolizumab hatásosságának és biztonságosságának értékelésére végeztek, kemoterápiával még nem kezelt ES-SCLC‑ben szenvedő betegeknél.

Kizárták a vizsgálatból azokat a betegeket, akiknek aktív vagy kezeletlen központi idegrendszeri áttéteik voltak, a kórelőzményében autoimmun betegség szerepelt, élő, attenuált vakcinát kaptak a randomizálás előtti 4 hétben, a randomizálás előtti 1 héten belül szisztémás immunszuppresszív gyógyszereket kaptak. A tumor értékelését 6 hetenként végezték el az 1. ciklus 1. napját követő 48 héten át, utána pedig 9 hetenként. Azoknál a betegeknél, akik megfeleltek a megállapított kritériumoknak, és akik beleegyeztek abba, hogy a betegség progressziója után is kezelést kapjanak, a kezelés befejezéséig 6 hetenként végezték el a tumor vizsgálatát.

Összesen 403 beteget vontak be a vizsgálatba, akiket 1:1 arányban randomizáltak a 19. táblázatban bemutatott kezelések egyikére. A randomizálást a nem, az ECOG-teljesítménystátusz és az agyi áttétek megléte szerint stratifikálták.

**19. táblázat: Intravénás kezelési sémák (IMpower133)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Kezelési séma** | | **Indukció**  **(Négy 21 napos ciklus)** | **Fenntartó kezelés**  **(21 napos ciklusok)** |
| A | atezolizumab (1200 mg)a + karboplatin (AUC 5)b + etopozid (100 mg/m2)b,c | | atezolizumab (1200 mg) a |
| B | placebo + karboplatin (AUC 5)b + etopozid (100 mg/m2)b,c | | placebo |

a Az atezolizumabot a vizsgáló által meghatározott klinikai előny megszűnéséig adagolták

b A karboplatint és az etopozidot 4 cikluson keresztül, vagy a betegség progressziójáig, vagy elfogadhatatlan toxicitás kialakulásáig adták, amelyik ezek közül hamarabb bekövetkezett

c Az etopozidot az egyes ciklusok 1., 2. és 3. napján adták

A vizsgálati populáció demográfiai jellemzői, valamint kiindulási betegségjellemzői jól kiegyensúlyozottak voltak a kezelési karok között. A medián életkor 64 év volt (tartomány: 26–90), a betegek 10%-a 75 éves vagy annál idősebb volt. A betegek többsége férfi (65%) és fehér bőrű (80%) volt, 9%-ának agyi áttétei voltak és a többségük aktuálisan vagy korábban dohányzott (97%). A kiindulási ECOG-teljesítménystátusz 0 (35%) vagy 1 (65%) volt.

Az elsődleges elemzés időpontjában a betegek túlélésének medián követési ideje 13,9 hónap volt. Az OS statisztikailag szignifikáns növekedését figyelték meg az atezolizumab karboplatinnal és etopoziddal kombinációban történő alkalmazásakor a kontroll karhoz képest (HR: 0,70, 95%-os CI: 0,54; 0,91; medián OS: 12,3 hónap vs. 10,3 hónap). Egy hosszabb követés utáni (medián: 22,9 hónap) feltáró OS-analízis szerint, a medián OS mindkét karon változatlan volt az elsődleges OS interim analízishez képest. Az elsődleges analízisből származó PFS-, ORR- és DOR-eredményeket, valamint az OS végső, feltáró analízisének eredményeit a 20. táblázat összesíti. Az OS és a PFS Kaplan–Meier-görbéjét a 17. és 18. ábra mutatja be. Adatok az agyi metasztázissal rendelkező betegekről túlságosan korlátozottak ahhoz, hogy következtetést lehessen levonni erre a populációra vonatkozóan.

**20. táblázat: A hatásossági eredmények összefoglalása (IMpower133)**

| **Kulcsfontosságú hatásossági végpontok** | **A kar**  (Atezolizumab + karboplatin + etopozid) | | **B kar**  (Placebo + karboplatin + etopozid) |
| --- | --- | --- | --- |
| ***Elsődleges együttes végpontok*** |  | |  |
| ***OS analízise\**** | n=201 | | n=202 |
| Halálesetek száma (%) | 142 (70,6%) | | 160 (79,2%) |
| Az eseményekig eltelt medián idő (hónap) | 12,3 | | 10,3 |
| 95%-os CI | (10,8; 15,8) | | (9,3; 11,3) |
| Stratifikált relatív hazárd‡ (95%-os CI) | 0,76 (0,60, 0,95) | | |
| p-érték | 0,0154\*\*\* | | |
| 12 hónapos OS (%) | 51,9 | | 39,0 |
| ***Vizsgáló által értékelt PFS (RECIST v1.1*) \*\*** | n=201 | | n=202 |
| Események száma (%) | 171 (85,1%) | | 189 (93,6%) |
| A PFS medián időtartama (hónap) | 5,2 | | 4,3 |
| 95%-os CI | (4,4; 5,6) | | (4,2; 4,5) |
| Stratifikált relatív hazárd‡ (95%-os CI) | 0,77 (0,62, 0,96) | | |
| p-érték | 0,0170 | | |
| 6 hónapos PFS (%)  12 hónapos PFS (%) | 30,9  12,6 | 22,4  5,4 | |
| ***További végpontok*** |  | |  |
| ***Vizsgáló által értékelt ORR (RECIST 1.1)\*\* ^*** | n=201 | | n=202 |
| Kezelésre reagálók száma (%) | 121 (60,2%) | | 130 (64,4%) |
| 95%-os CI | (53,1; 67,0) | | (57,3; 71,0) |
| Teljes válaszok száma (%) | 5 (2,5%) | | 2 (1,0%) |
| Részleges válaszok száma (%) | 116 (57,7%) | | 128 (63,4%) |
| ***Vizsgáló által értékelt DOR (RECIST 1.1)\*\* ^*** | n =121 | | n = 130 |
| Medián, hónapokban kifejezve | 4,2 | | 3,9 |
| 95%-os CI | (4,1; 4,5) | | (3,1; 4,2) |

PFS = progressziómentes túlélés; RECIST = (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v1.1) = válaszértékelési kritériumok szolid daganatok esetében 1.1 verzió; CI = konfidenciaintervallum; ORR = objektív válaszarány; DOR = válasz időtartama; OS = teljes túlélés

‡ Nem és ECOG-teljesítménystátusz szerint stratifikálva

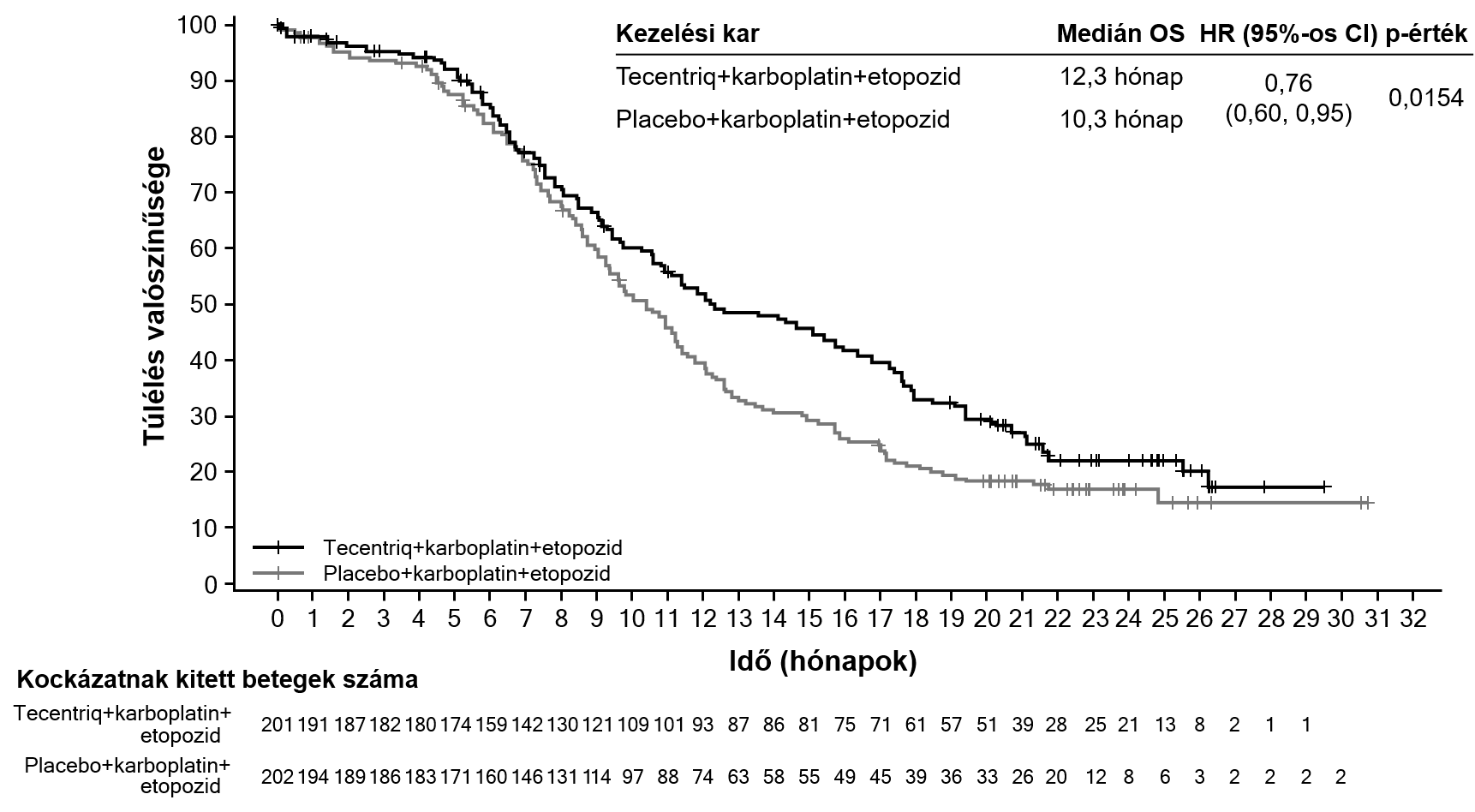
\* Feltáró OS végső analízis a klinikai adatzáráskor, 2019. január 24.-én

\*\* PFS-, ORR- és DOR-analízis a klinikai adatzáráskor 2018. április 24.-én

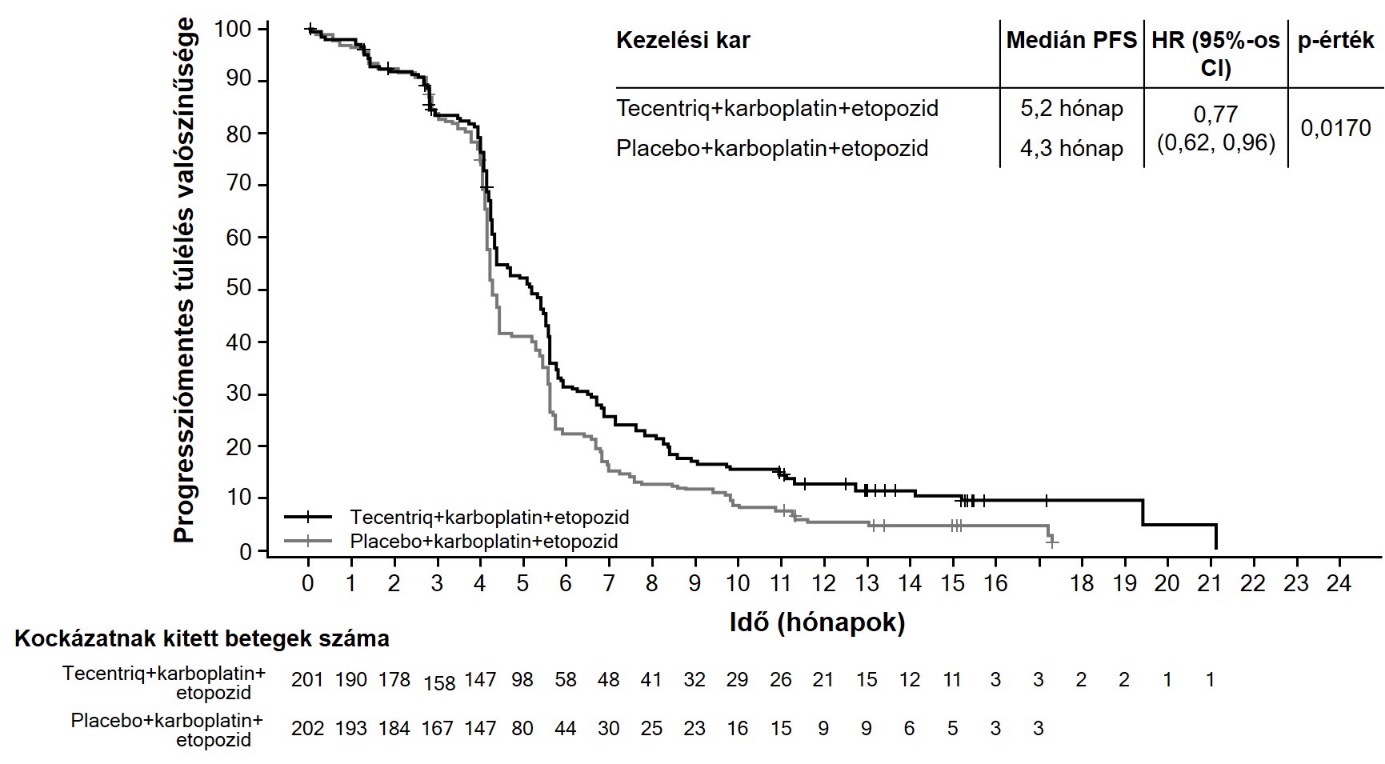
\*\*\* Kizárólag leíró célból

^ A megerősített ORR és DoR feltáró végpontok

**17. ábra: A teljes túlélésre vonatkozó Kaplan–Meier-görbe (IMpower133)**



**18. ábra: A progressziómentes túlélésre vonatkozó Kaplan–Meier-görbe (IMpower133)**

****

*Tripla-negatív emlőcarcinoma*

*Intravénás készítmény*

*IMpassion130 (WO29522): Randomizált III. fázisú vizsgálat, melyet lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus TNBC‑ben szenvedő, metasztatikus betegségük miatt korábban még nem kezelt betegekkel végeztek*

Az IMpassion130 egy III. fázisú, kettős vak, kétkarú, multicentrikus, nemzetközi, randomizált, placebokontrollos vizsgálat, melyet a nab-paklitaxellel kombinációban alkalmazott atezolizumab biztonságosságának és hatásosságának értékelésére végeztek metasztatikus betegség miatt kemoterápiával még nem kezelt, inoperábilis, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus TNBC-ben szenvedő betegeknél. A betegeknek alkalmasnak kellett lenniük taxán-monoterápiára (azaz nem állt fenn gyors klinikai progresszió, nem voltak életveszélyes visceralis metasztázisok, illetve nem volt szükség a tünetek és/vagy a betegség miatt gyors beavatkozásra) és a vizsgálatból kizárták azokat a betegeket, akik az előző 12 hónapban neoadjuváns vagy adjuváns kemoterápiában részesültek, akiknek a kórelőzményében autoimmun betegség szerepelt, akik élő, attenuált vakcinát kaptak a randomizációt megelőző 4 hétben, akik szisztémás immunstimuláns kezelésben részesültek a randomizációt megelőző 4 héten belül, vagy szisztémás immunszuppresszív gyógyszereket kaptak a randomizációt megelőző 2 héten belül, vagy akiknél kezeletlen, tüneteket okozó vagy kortikoszteroid-függő agyi áttét állt fenn. A tumorértékelések 8 hetente (±1 hét) történtek az 1. ciklus 1. napját követő első 12 hónap során, majd ezt követően 12 hetente (±1 hét).

Összesen 902 beteget vontak be a vizsgálatba, akiket a májáttétek jelenléte, a korábbi taxán-kezelés és a tumort infiltráló immunsejtek (IC) PD-L1-expressziós státusza szerint stratifikáltak (a PD-L1-pozitív tumort infiltráló immunsejtek [IC] aránya a tumor területének <1%-át vs. a tumor területének ≥ 1%-át teszik ki), amelyet a VENTANA PD-L1 (SP142) vizsgálattal értékeltek.

A betegeket úgy randomizálták, hogy 840 mg atezolizumabot vagy placebót kaptak intravénás infúzióban minden 28 napos ciklus 1. és 15. napján, plusz nab-paklitaxelt (100 mg/m2) intravénás infúzióban minden 28 napos ciklus 1., 8. és 15. napján. A betegeket a betegség RECIST 1.1 verziója szerinti radiológiai progresszióig vagy az elfogadhatatlan toxicitás kialakulásáig kezelték. Az atezolizumab‑kezelést folytathatták, amikor a nab-paklitaxelt elfogadhatatlan toxicitás kialakulása miatt leállították. A kezelési ciklusok medián száma az atezolizumab esetén 7, a nab-paklitaxel esetén 6 volt minden kezelési karon.

A vizsgálati populáció demográfiai jellemzői, valamint kiindulási betegség jellemzői jól kiegyensúlyozottak voltak a kezelési karok között. A betegek többsége (99,6%) nő, 67,5%-a fehérbőrű, 17,8%-a ázsiai volt. A medián életkor 55 év volt (tartomány: 20–86). A kiindulási ECOG‑teljesítménystátusz 0 (58,4%) vagy 1 (41,3%) volt. Kiinduláskor a bevont betegek összesen 41%-ánál a PD-L1-expresszió ≥1% volt, a betegek 27%-ánál májáttétek, 7%-ánál pedig tüneteket nem okozó agyi áttétek voltak jelen. A betegek körülbelül fele kapott (neo)adjuváns elrendezésben taxánt (51%) vagy antraciklint (54%). A PD-L1 ≥1%-os expresszióval rendelkező betegek demográfiai adatai és kiindulási daganatos betegsége általában jól reprezentálták a szélesebb vizsgálati populációt.

Az elsődleges együttes (co-primary) hatásossági végpontok közé a következők tartoztak: a vizsgáló által a RECIST 1.1 verziója szerint értékelt progressziómentes túlélés (PFS) az ITT populációban és a PD-L1 ≥1%-os expresszióval rendelkező betegeknél, valamint a teljes túlélés (OS) az ITT populációban és a PD-L1 ≥1%-os expresszióval rendelkező betegeknél. A másodlagos hatásossági végpontok közé a RECIST 1.1 verziója szerinti objektív válaszarány (ORR) és a válasz időtartama (DOR) tartozott.

Az IMpassion130 vizsgálat PFS-, ORR- és DOR-eredményeit a PD-L1≥ 1%-os expresszióval rendelkező betegeknél, a végső PFS-analízis időpontjában 13 hónapos medián túlélésre vonatkozó követéssel a 21. táblázat, a PFS-re vonatkozó Kaplan–Meier-görbéket a 19. ábra mutatja be. A PD‑L1 <1%-os expresszióval rendelkező betegeknél a PFS-ben nem mutatkozott javulás, amikor atezolizumabot alkalmaztak nab-paklitaxellel (HR: 0,94, 95%‑os CI: 0,78; 1,13).

A végső OS-analízist PD-L1 ≥1%-os expresszióval rendelkező betegeknél végezték 19,12 hónapos medián követéssel. Az OS eredményeit a 21. táblázat, a Kaplan–Meier-görbéket a 20. ábra mutatja be. A PD-L1 <1%-os expresszióval rendelkező betegeknél nem mutatkozott javulás az OS-ben, amikor atezolizumabot alkalmaztak nab-paklitaxellel (HR: 1,02, 95%‑os CI: 0,84; 1,24).

Feltáró alcsoportanalízist végeztek a PD-L1 ≥1%-os expresszióval rendelkező betegeknél, a korábbi (neo)adjuváns-kezelések, BRCA1/2-mutáció és a kiinduláskor tüneteket nem okozó agyi metasztázisok státusza alapján.

A korábban (neo)adjuváns-kezelésben részesült betegeknél (n = 242) az elsődleges (végső) PFS relatív hazárdja 0,79; a végső OS relatív hazárdja 0,77 volt, míg a korábban (neo)adjuváns-kezelésben nem részesült betegeknél (n = 127) az elsődleges (végső) PFS relatív hazárdja 0,44; a végső OS relatív hazárdja 0,54 volt.

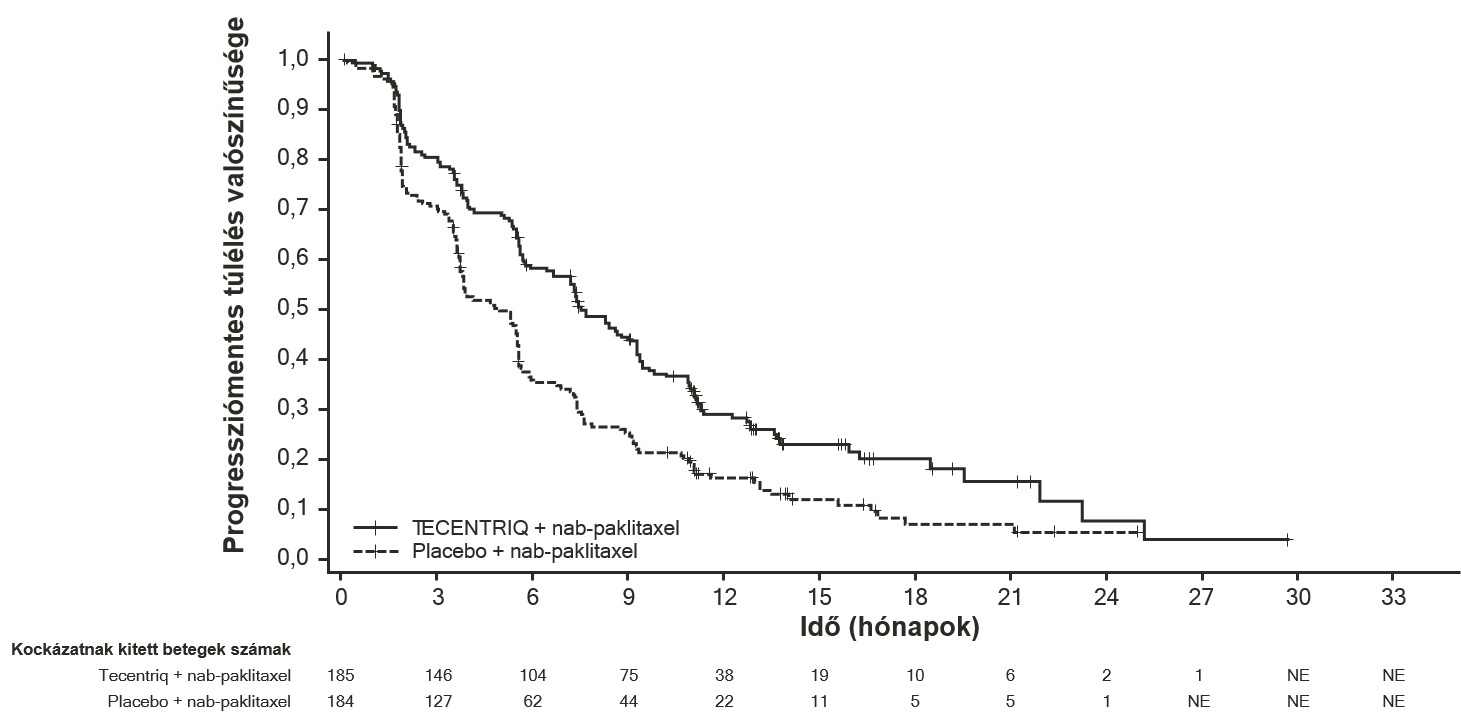
Az IMpassion130 vizsgálatban, 614 tesztelt beteg közül 89 (15%) beteg hordozott patogén BRCA1/2 mutációt. A PD-L1+/BRCA1/2 mutáns alcsoportból 19 beteg kapott atezolizumab plusz nab-paklitaxelt és 26 beteg kapott placebo plusz nab-paklitaxelt. A feltáró analízis alapján és az alacsony mintaszámot figyelembe véve a BRCA1/2 mutáció jelenléte úgy tűnik, hogy nincs hatással az atezolizumab és nab-paklitaxel PFS klinikai előnyére.

A kiinduláskor tüneteket nem okozó agyi metasztázisokkal rendelkező betegeknél a hatásosság nem bizonyított, bár a betegek száma alacsony volt; a medián PFS 2,2 hónap volt az atezolizumab plusz nab‑paklitaxel karon (n = 15), szemben az 5,6 hónappal a placebo plusz nab-paklitaxel karon (n=11) (HR: 1,40; 95%-os CI 0,57; 3,44).

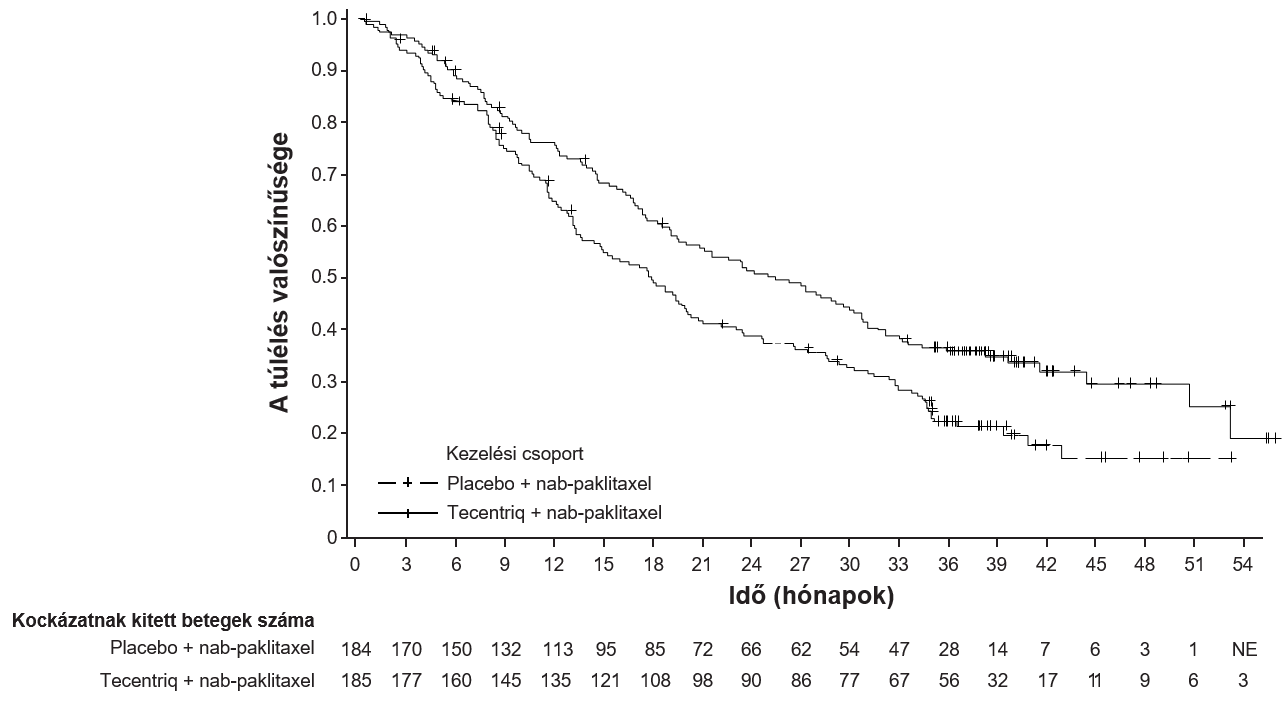
**21. táblázat: A hatásossági eredmények összefoglalása a PD-L1 ≥ 1%-os expresszióval rendelkező betegeknél (IMpassion130)**

| **Főbb hatásossági végpontok** | **Atezolizumab + nab‑paklitaxel** | **Placebo + nab-paklitaxel** | |
| --- | --- | --- | --- |
| ***Elsődleges hatásossági végpontok*** | n=185 | n=184 | |
| ***Vizsgáló által értékelt PFS (RECIST v1.1) – Elsődleges analízis3*** | | | | |
| Események száma (%) | 138 (74,6%) | 157 (85,3%) | |
| PFS medián időtartama (hónap) | 7,5 | 5,0 | |
| 95%-os CI | (6,7; 9,2) | (3,8; 5,6) | |
| Stratifikált relatív hazárd‡ (95%-os CI) | 0,62 (0,49; 0,78) | | | |
| p-érték1 | <0,0001 | | | |
| 12 hónapos PFS (%) | 29,1 | | 16,4 | |
| ***Vizsgáló által értékelt PFS (RECIST v1.1) – Frissített feltáró analízis4*** | | | | |
| Események száma (%) | 149 (80,5%) | 163 (88,6%) | |
| PFS medián időtartama (hónap) | 7,5 | 5,3 | |
| 95%-os CI | (6,7; 9,2) | (3,8; 5,6) | |
| Stratifikált relatív hazárd‡ (95%-os CI) | 0,63 (0,50-0,80) | | |
| p-érték1 | <0,0001 | | |
| 12 hónapos PFS (%) | 30,3 | 17,3 | |
| ***OS1,2,5*** |  |  | |
| Halálesetek száma (%) | 120 (64,9%) | 139 (75,5%) | |
| Eseményig eltelt medián időtartam (hónap) | 25,4 | 17,9 | |
| 95%-os CI | (19,6; 30,7) | (13,6; 20,3) | |
| Stratifikált relatív hazárd‡ (95%-os CI) | 0,67 (0,53; 0,86) | | | |
| ***Másodlagos és exploratív végpontok*** | | | | |
| ***Vizsgáló által értékelt ORR (RECIST 1.1)3*** | n=185 | n=183 | |
| Válaszadók száma (%) | 109 (58,9%) | 78 (42,6%) | |
| 95%-os CI | (51,5; 66,1) | (35,4; 50,1) | |
| Teljes válaszok száma (%) | 19 (10,3%) | 2 (1,1%) | |
| Részleges válaszok száma (%) | 90 (48,6%) | 76 (41,5%) | |
| Stabil betegségek száma | 38 (20,5%) | 49 (26,8%) | |
| ***Vizsgáló által értékelt DOR3*** | n=109 | n=78 | |
| Medián (hónap) | 8,5 | 5,5 | |
| 95%-os CI | (7,3; 9,7) | (3,7; 7,1) | |
| 1. Stratifikált lograng-próba alapján. 2. A PD-L1 ≥ 1%-os expresszióval rendelkező betegek teljes túlélésének kezelési karok közötti összehasonlítását formálisan nem tesztelték, az előre meghatározott analízis hierarchia szerint. 3. A PFS, ORR, DOR végső analízise és az OS első interim analízise szerint a 2018. április 17.-i klinikai adatzárás idején 4. A PFS feltáró analízise szerint a 2019. január 2.-i klinikai adatzárás idején 5. Az OS végső analízise szerint a 2020. április 14-i klinikai adatzárás idején   ‡ A májáttétek jelenléte és a korábbi taxánkezelés alapján stratifikálva.  PFS = progressziómentes túlélés, RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors v1.1) = válaszértékelési kritériumok szolid daganatok esetében 1.1 verzió, CI = konfidenciaintervallum, ORR = objektív válaszarány, DOR = válasz időtartama, OS = teljes túlélés, NE = nem megbecsülhető | | | | |

**19. ábra: A PD-L1 ≥ 1%-os expresszióval rendelkező betegek progressziómentes túlélésére vonatkozó Kaplan–Meier-görbe (IMpassion130 vizsgálat)**



**20. ábra: A PD-L1 ≥ 1%-os expresszióval rendelkező betegek teljes túlélésére vonatkozó Kaplan–Meier-görbe (IMpassion130 vizsgálat)**

****

Az EORTC QLQ-C30 alapján meghatározott, betegek által jelentett általános egészségi állapot/egészséggel összefüggő életminőség (HRQoL) romlásáig eltelt idő (10 pontos vagy annál nagyobb mértékű tartós csökkenés a kiindulási pontszámhoz képest) hasonló volt minden kezelési csoportban, ami azt jelzi, hogy minden beteg megőrizte a kiindulási HRQoL értékét egy hasonló időtartamon át.

*Hepatocellularis carcinoma*

*Intravénás készítmény*

*IMbrave150 (YO40245): Randomizált III. fázisú vizsgálat bevacizumabbal kombinációban olyan, nem reszekábilis HCC‑ben szenvedő betegeknél, akik nem kaptak korábbi szisztémás kezelést*

Az IMbrave150 egy III. fázisú, randomizált, multicentrikus, nemzetközi, nyílt elrendezésű vizsgálat volt, amit a bevacizumabbal kombinált atezolizumab hatásosságának és biztonságosságának értékelésére, korábban szisztémás kezelést még nem kapott, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus és/vagy nem reszekábilis HCC-ben szenvedő betegeknél végeztek. Összesen 501 beteget randomizáltak 2:1 arányban, akik vagy atezolizumabot (1200 mg) és 15 mg/ttkg bevacizumabot kaptak 3 hetenként intravénás infúzióban, vagy 400 mg szorafenibet kaptak szájon át napi kétszer. A randomizálást földrajzi régió, macrovascularis invázió és/vagy extrahepaticus terjedés, kiindulási α‑fötoprotein (AFP) és ECOG-teljesítménystátusz alapján rétegezték. A betegeket mindkét vizsgálati karon a klinikai előny elvesztéséig vagy elfogadhatatlan toxicitás fellépéséig kezelték. A betegek abbahagyhatták akár az atezolizumabot, akár a bevacizumabot (pl. nemkívánatos események miatt) és egy hatóanyagos terápiával folytathatták a kezelést a klinikai előny elvesztéséig vagy az egyedüliként megmaradt hatóanyaggal összefüggő elfogadhatatlan toxicitás fellépéséig.

A vizsgálatba olyan felnőtteket választottak be, akiknek betegsége nem volt alkalmas vagy progrediált a műtéti és/vagy lokoregionális kezelés után, Child–Pugh A besorolásúak voltak, az ECOG‑teljesítménystátuszuk 0/1 volt és nem kaptak korábban szisztémás kezelést. A vérzés (végzetes eseményeket is beleértve) a bevacizumab ismert mellékhatása, a felső gastrointestinalis vérzés pedig gyakori és életet veszélyeztető szövődmény a HCC‑ben szenvedő betegeknél. Emiatt a betegeknél kötelező volt a varixok jelenlétének értékelése a kezelés előtti 6 hónapon belül és kizárták a vizsgálatból azokat a betegeket, akiknél varixvérzés állt fenn a kezelés előtti 6 hónapban, vagy akiknél nem kezelt vagy elégtelenül kezelt varixok voltak jelen vérzéssel vagy vérzés nagy kockázatával. Az aktív hepatitis B-fertőzött betegeknél a HBV DNS értékének 500 NE/ml-nél kevesebbnek kellett lennie a vizsgálati kezelés elkezdése előtt 28 napon belül és standard anti-HBV-kezelést kellett alkalmazni a vizsgálatba való belépést legalább14 nappal megelőzően és a vizsgálat teljes hossza alatt.

Azokat a betegeket is kizárták, akiknél közepesen súlyos vagy súlyos ascites állt fenn; akiknek az anamnesisében hepaticus encephalopathia szerepelt; akiknek ismert fibrolamellaris HCC‑je, akiknek szarkomatoid HCC‑je, akiknek kevert cholangio-hepatocellularis carcinomája volt, akiknek aktív HBV‑ és HCV‑társfertőzése volt, akiknek az anamnesisében autoimmun betegség szerepelt; akik élő, attenuált vakcinát kaptak a randomizálást megelőző 4 héten belül; akik szisztémás immunstimuláló szereket kaptak a randomizálás előtti 4 héten belül vagy szisztémás immunszupresszív gyógyszereket kaptak a randomizálás előtti 2 héten belül; akiknek nem kezelt vagy kortikoszteroid‑dependens agyi áttétei voltak. Tumorértékelésre 6 hetenként került sor az 1. ciklus 1. napját követő 54 héten át, utána pedig 9 hetenként.

A vizsgálati populáció demográfiai jellemzői, valamint kiindulási betegségjellemzői jól kiegyensúlyozottak voltak a kezelési karok között. A medián életkor 65 év volt (tartomány: 26–88 év) és a betegek 83%‑a férfi volt. A betegek többsége ázsiai (57%) és fehér bőrű (35%) volt. A betegek 40%‑a származott Ázsiából (Japánt leszámítva), 60%‑uk a világ többi részéről. A betegek körülbelül 75%‑ánál mutatkozott macrovascularis invázió és/vagy extrahepaticus terjedés, 37%‑uknál volt az AFP kiindulási értéke ≥ 400 ng/ml. A kiindulási ECOG-teljesítmény státusz 0 (62%) vagy 1 (38%) volt. A HCC kialakulásának elsődleges kockázati tényezője a hepatitis B‑vírusfertőzés volt a betegek 48%‑ánál, a hepatitis C-vírusfertőzés a betegek 22%‑ánál, valamint nem vírus eredetű betegség a betegek 31%‑ánál. A HCC‑t a Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) szerinti C stádiumba sorolták a betegek 82%‑ánál, B stádiumba a betegek 16%-ánál és A stádiumba a betegek 3%‑ánál.

Az elsődleges hatásossági társvégpontok az OS, valamint a független értékelő intézmény (IRF, independent review facility) által értékelt PFS voltak a RECIST 1.1 verziója szerint. Az elsődleges elemzés időpontjában a betegek túlélésének medián követési ideje 8,6 hónap volt. Az adatok az OS és az IRF által értékelt PFS RECIST 1.1 verzió szerinti statisztikailag szignifikáns javulását igazolták a atezolizumab és bevacizumab kombináció alkalmazásakor, szorafenibbel összehasonlítva. Továbbá az IRF által igazolt objektív válaszarány (ORR) statisztikailag szignifikáns javulását is megfigyelték a RECIST 1.1 verziója, valamint a HCC indikációra módosított RECIST (mRECIST) szerint értékelve. Az elsődleges elemzésből származó fő hatásossági eredményeket a 22. táblázat foglalja össze.

Elvégeztek egy újabb, leíró hatásossági elemzést, 15,6 hónapos medián túlélési követési idő után. A medián OS 19,2 hónap (95%-os CI: 17,0; 23,7) volt az atezolizumab + bevacizumab karon, szemben a 13,4 hónappal (95%-os CI: 11,4; 16,9) a szorafenib karon (HR: 0,66 [95%‑os CI: 0,52; 0,85]). Az IRF által értékelt medián PFS, RECIST 1.1 verzió szerint 6,9 hónap (95%‑os CI: 5,8; 8,6) volt az atezolizumab + bevacizumab karon, szemben a 4,3 hónappal (95%‑os CI: 4,0; 5,6) a szorafenib karon (HR: 0,65 [95%‑os CI: 0,53; 0,81]).

Az IRF által értékelt ORR, RECIST 1.1 verzió szerint 29,8% (95%‑os CI: 24,8; 35,0) volt az atezolizumab + bevacizumab karon és 11,3% (95%‑os CI: 6.9; 17,3) a szorafenib karon. Az IRF által értékelt medián válasz időtartama (DOR), RECIST 1.1 verzió szerint a megerősített választ adók esetén 18,1 hónap (95%‑os CI: 14,6; NE) volt az atezolizumab + bevacizumab-karon, szemben a 14,9 hónappal (95%‑os CI: 4,9; 17,0) a szorafenib-karon.

Az OS (újabb elemzés) és a PFS (elsődleges elemzés) Kaplan–Meier-görbéit a 21. és 22. ábra mutatja be.

**22. táblázat: A hatásosság összefoglalása (IMbrave150 elsődleges elemzés)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Kulcsfontosságú hatásossági végpontok** | **Atezolizumab + Bevacizumab** | **Szorafenib** |
| ***Teljes túlélés (OS)*** | n=336 | n=165 |
| Halálesetek száma (%) | 96 (28,6%) | 65 (39,4%) |
| Eseményig eltelt medián idő (hónap) | NE | 13,2 |
| 95%-os CI | (NE, NE) | (10,4; NE) |
| Stratifikált relatív hazárd‡ (95%-os CI) | 0,58 (0,42, 0,79) | |
| p-érték1 | 0,0006 | |
| 6 hónapos OS (%) | 84,8% | 72,3% |
| ***IRF által értékelt PFS, RECIST 1.1*** | n=336 | n=165 |
| Események száma (%) | 197 (58,6%) | 109 (66,1%) |
| A PFS medián időtartama (hónap) | 6,8 | 4,3 |
| 95%-os CI | (5,8; 8,3) | (4,0; 5,6) |
| Stratifikált relatív hazárdǂ (95%-os CI) | 0,59 (0,47, 0,76) | |
| p-érték1 | <0,0001 | |
| 6 hónapos PFS | 54,5% | 37,2% |
| ***IRF által értékelt ORR, RECIST 1.1*** | n=326 | n=159 |
| Megerősített választ adók száma (%) | 89 (27,3%) | 19 (11,9%) |
| 95%-os CI | (22,5; 32,5) | (7,4; 18,0) |
| p-érték2 | <0,0001 | |
| Teljes válaszok száma (%) | 18 (5,5%) | 0 |
| Részleges válaszok száma (%) | 71 (21,8%) | 19 (11,9%) |
| Stabil betegek száma (%) | 151 (46,3%) | 69 (43,4) |
| ***IRF által értékelt DOR, RECIST 1.1*** | n=89 | n=19 |
| Medián hónapokban | NE | 6,3 |
| 95%-os CI | (NE, NE) | (4,7; NE) |
| Tartomány (hónap) | (1,3+, 13,4+) | (1,4+, 9,1+) |
| ***IRF által értékelt ORR, HCC mRECIST*** | n=325 | n=158 |
| Megerősített választ adók száma (%) | 108 (33,2%) | 21 (13,3%) |
| 95%-os CI | (28,1; 38,6) | (8,4; 19,6) |
| p-érték2 | <0,0001 | |
| Teljes válaszok száma (%) | 33 (10,2%) | 3 (1,9%) |
| Részleges válaszok száma (%) | 75 (23,1%) | 18 (11,4%) |
| Stabil betegek száma (%) | 127 (39,1%) | 66 (41,8%) |
| ***IRF által értékelt DOR, HCC mRECIST*** | n=108 | n=21 |
| Medián (hónap) | NE | 6,3 |
| 95%-os CI | (NE, NE) | (4,9; NE) |
| Tartomány (hónap) | (1,3+, 13,4+) | (1,4+, 9,1+) |

‡ Földrajzi régió (Ázsia, Japánt leszámítva, illetve a világ többi része), macrovascularis invázió és/vagy extrahepaticus terjedés (jelen van vagy nincs jelen) és kiindulási AFP (<400 vs. ≥400 ng/ml) alapján stratifikálták.

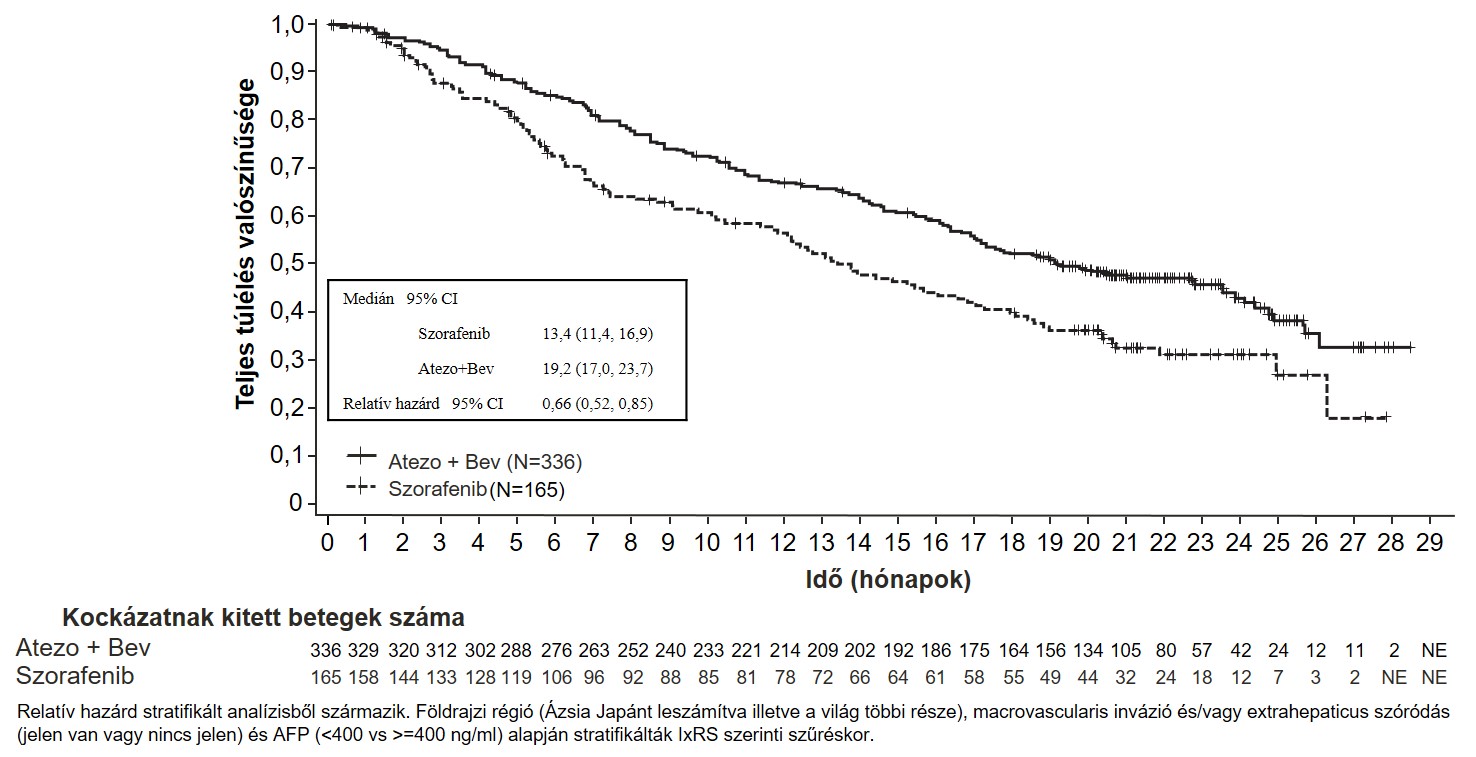
1. Kétoldalú stratifikált lograng-próba alapján

2. Nominál p-értékek a kétoldalú Cochran–Mantel–Haenszel-teszt alapján

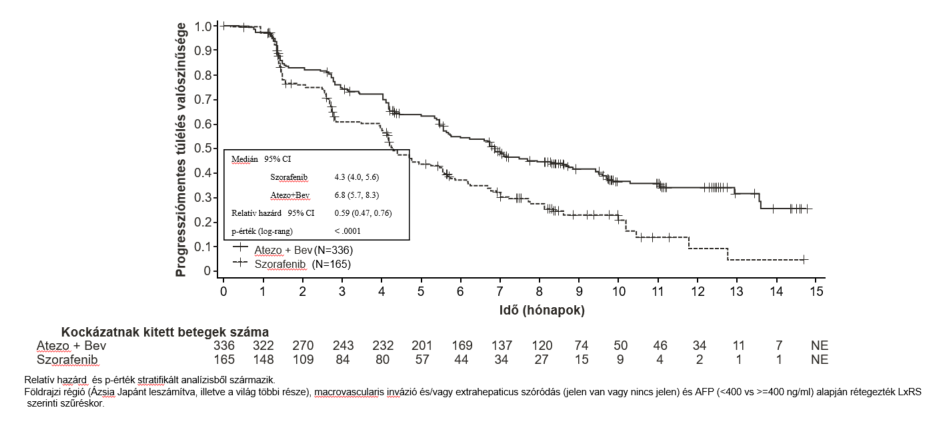
+ cenzorált értéket jelöl

PFS = progressziómentes túlélés; RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v1.1) = válaszértékelési kritériumok szolid daganatok esetében 1.1 verzió; HCC mRECIST = módosított RECIST-értékelés hepatocellularis carcinomában; CI = konfidenciaintervallum; ORR = objektív válaszarány; DOR = válasz időtartama; OS = teljes túlélés; NE = nem megbecsülhető

**21. ábra:Az OS Kaplan–Meier-görbéi az ITT populációban (IMbrave150 újabb elemzés)**

****

**22. ábra: Az IRF-PFS RECIST 1.1 verzió szerinti Kaplan–Meier-görbéi az ITT populációban (IMbrave150 elsődleges elemzés)**



Hatásosság időseknél

A hatásosság tekintetében nem figyeltek meg számottevő különbségeket a 65 éves vagy annál idősebb, illetve az annál fiatalabb, atezolizumab-monoterápiával kezelt betegeknél. Az IMpower150 vizsgálatban a 65 éves vagy annál magasabb életkor az atezolizumab hatásának csökkenésével járt együtt azoknál a betegeknél, akik az atezolizumabot karboplatinnal és paklitaxellel kapták kombinációban.

Az IMpower150, az IMpower133, az IMpower110 és az IMscin001 vizsgálatban a 75 éves vagy annál idősebb betegekre vonatkozó adatok mennyisége túlságosan korlátozott ahhoz, hogy erre a populációra vonatkozóan következtetéseket lehessen levonni.

Gyermekek és serdülők

*Intravénás készítmény*

Az atezolizumab biztonságosságának és farmakokinetikájának értékelésére egy korai fázisú, multicentrikus, nyílt elrendezésű vizsgálatot végeztek olyan gyermek- és serdülőkorú (18 éves kor alatti, n=69) valamint fiatal felnőtt (18–30 éves, n=18) betegeknél, akiknek relapszusos vagy progresszív szolid tumora, valamint Hodgkin-limfómája és non-Hodgkin-limfómája volt. A betegek 15 mg/ttkg intravénás atezolizumab-kezelést kaptak 3 hetente (lásd 5.2 pont).

*Szubkután készítmény*

Gyermekeknél és serdülőknél nem végeztek vizsgálatokat a Tecentriq oldatos injekcióval.

**5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

A 23. táblázatban láthatók az IMscin001 vizsgálatban kapott, modell alapján előrejelzett atezolizumab‑expozíció-értékek 3 hetente adott 1875 mg szubkután Tecentriq, illetve intravénás atezolizumab (iv. 1200 mg 3 hetente) beadása után.

Az 1. ciklus atezolizumab Cmélyponti‑értéke (vagyis a 2. ciklus dózisbeadása előtt) noninferioritást mutatott a Tecentriq oldatos injekciónál az intravénás atezolizumabhoz képest, 1,05-os geometriaiátlag-aránnyal (Geometric mean ratio; GMR) (90%‑os CI: 0,88–1,24).

Az 1. ciklusnál, a 0–21. napig tartó időszakra vonatkozó, modell alapján előrejelzett AUC-érték (AUC0-21d) geometriaiátlag-aránya 0,87 volt (90%‑os CI: 0,83–0,92).

A 3 hetente adott 1875 mg Tecentriq oldatos injekció beadása után a maximális szisztémás akkumuláció aránya 2,2 volt.

A modell alapján előrejelzett Cmélyponti és a dinamikus egyensúlyi állapotban mért AUC‑értékek hasonlóan alakultak a szubkután Tecentriq készítmény és az intravénás atezolizumab esetében (lásd 23. táblázat). A farmakokinetikai elemzés arra utal, hogy a dinamikus egyensúlyi állapot 6–9 hetes többszöri dózisbeadás után érhető el.

**23. táblázat:** **Modell alapján előrejelzett atezolizumab-expozíció (geometriai középérték 5-95-ös percentilisekkel) szubkután vagy intravénás atezolizumab beadása után**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Paraméter** | **Szubkután Tecentriq** | **Intravénás atezolizumab** |
| Cmélyponti dinamikus egyensúlyi állapotbana  (µg/ml) | 205  (70,3 – 427) | 179  (98,4 – 313) |
| AUC dinamikus egyensúlyi állapotbana  (µg/ml•nap) | 6163  (2561 – 11340) | 6107  (3890 – 9334) |

a Modell alapján előrejelzett gyógyszerexpozíció populációs farmakokinetikai elemzés alapján

Felszívódás

A Tecentriq oldatos injekció szubkután injekcióként alkalmazandó.

Az IMscin001 vizsgálat randomizált részéből származó 1. ciklus adatainak populációs farmakokinetikai elemzése alapján az abszolút biohasznosulás 61% volt, és az elsőrendű felszívódási arány (Ka) 0,37 (1/nap).

Az atezolizumab maximális szérumkoncentrációjának (Cmax) geometriai középértéke 189 mikrogramm/ml volt, és a maximális szérumkoncentráció eléréséig eltelt medián idő (tmax) 4,5 nap volt.

Eloszlás

Egy populációs farmakokinetikai elemzés azt jelzi, hogy típusos betegnél a centrális kompartment megoszlási térfogata 3,28 l, a dinamikus egyensúlyi állapotú megoszlási térfogat 6,91 l.

Biotranszformáció

Az atezolizumab metabolizmusát közvetlenül nem vizsgálták. Az antitestek főként katabolizmus útján ürülnek ki a szervezetből.

Elimináció

Egy populációs farmakokinetikai elemzés azt jelzi, hogy az atezolizumab clearence‑e napi 0,200 l és a jellemző terminális eliminációs felezési ideje 27 nap.

Különleges betegcsoportok

Populációs farmakokinetikai és expozíció-válasz elemzéseken alapulva az életkor (21–89 év), a regionális és az etnikai hovatartozás, a vesekárosodás, az enyhe májkárosodás, a PD‑L1-expresszió szintje, illetve az ECOG-teljesítménystátusz értéke nincs hatással az atezolizumab farmakokinetikájára. A testtömeg, a nem, a pozitív ADA‑státusz, az albuminszintek és a tumorterhelés statisztikailag szignifikáns tényezők, de nincs klinikailag releváns hatásuk az atezolizumab farmakokinetikájára. A dózis módosítása nem ajánlott.

*Idősek*

Az atezolizumabbal időskorú betegeknél nem végeztek célzott vizsgálatokat. Az életkor hatását az atezolizumab farmakokinetikájára egy populációs farmakokinetikai elemzés során értékelték. A 21 és 89 év közötti tartományba eső (medián életkor 62 év) betegek (n=472) adatai alapján az életkor nem bizonyult az intravénás atezolizumab farmakokinetikáját jelentősen befolyásoló kovariánsnak. Nem figyeltek meg klinikailag lényeges különbséget az atezolizumab farmakokinetikájára vonatkozóan a 65 évnél fiatalabb (n=274), a 65−75 éves (n=152) és a 75 évnél idősebb (n=46) betegeknél (lásd 4.2 pont).

Nem figyeltek meg klinikailag releváns különbséget a szubkután atezolizumab farmakokinetikájára vonatkozóan a 65 évesnél fiatalabb (n=138), a 65 és 75 év közötti (n=89) és a 75 évesnél idősebb (n=19) betegeknél.

*Gyermekek és serdülők*

Egy korai fázisú, multicentrikus, nyílt elrendezésű, gyermek- és serdülőkorú (18 éves kor alatti, n=69) valamint fiatal felnőtt (18–30 éves, n=18) betegeknél végzett vizsgálat farmakokinetikai eredményei azt mutatják, hogy az intravénás atezolizumab clearence-e és megoszlási térfogata hasonló volt a 15 mg/ttkg atezolizumabbal kezelt gyermekeknél és serdülőknél valamint az 1200 mg intravénás atezolizumabbal 3 hetente kezelt fiatal felnőtteknél, testtömeg szerinti normalizálás esetén, úgy, hogy a gyermek- és serdülőkorú betegeknél az expozíció csökkenő trendet mutat a testtömeg csökkenésével. Ezen különbségek nem jártak együtt az atezolizumab koncentrációjának a terápiás célexpozíció alá történő csökkenésével. A 2 évesnél fiatalabb gyermekeknél korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre, ezért végleges következtetést nem lehet levonni.

Gyermekeknél és serdülőknél nem végeztek vizsgálatokat a Tecentriq oldatos injekcióval.

*Vesekárosodás*

Az atezolizumabbal vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem végeztek célzott vizsgálatokat. A populációs farmakokinetikai elemzés során nem találtak klinikailag lényeges különbségeket az intravénás atezolizumab clearance‑e tekintetében enyhe (becsült glomerulusfiltrációs ráta [eGFR] 60–89 ml/perc/1,73 m2, n=208) vagy közepesen súlyos (eGFR 30–59 ml/perc/1,73 m2, n=116) vesekárosodásban szenvedő betegeknél összehasonlítva a normál (eGFR‑érték 90 ml/perc/1,73 m2,vagy annál nagyobb, n=140) veseműködésű betegekkel. Csak néhány beteg szenvedett súlyos vesekárosodásban (eGFR 15–29 ml/perc/1,73 m2, n=8) (lásd 4.2 pont). A súlyos vesekárosodásnak az atezolizumab farmakokinetikájára gyakorolt hatása nem ismert.

Nem figyeltek meg klinikailag releváns különbséget a szubkután atezolizumab clearance‑e tekintetében enyhe (becsült glomerulusfiltrációs ráta [eGFR] 60‑89 ml/perc/1,73 m2, n=111) vagy közepesen súlyos (eGFR 30–59 ml/perc/1,73 m2, n=32) vesekárosodásban szenvedő betegeknél, összehasonlítva a normál veseműködésű (eGFR‑érték 90 ml/perc/1,73 m2,vagy annál nagyobb, n=103) betegekkel.

*Májkárosodás*

Az atezolizumabbal májkárosodásban szenvedő betegeknél nem végeztek célzott vizsgálatokat. A populációs farmakokinetikai elemzés során nem voltak klinikailag lényeges különbségek az intravénás vagy szubkután atezolizumab clearance‑e tekintetében az enyhe májkárosodásban szenvedő (a bilirubinszint megegyezik a normálérték felső határával vagy annál alacsonyabb és emellett a GOT‑szint a normálérték felső határánál magasabb, vagy a bilirubinszint a normálérték felső határának 1,0–1,5‑szeres értéke közé esik és emellett bármilyen értékű a GOT‑szint) vagy a közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (a bilirubinszint a normálérték felső határának 1,5‑szeres és 3‑szoros értéke közé esik és emellett bármilyen értékű a GOT‑szint) a normál májfunkciójú (bilirubinszint és GOT‑szint a normálérték felső határa alatt van vagy eléri azt) betegekkel összehasonlítva. A súlyos májkárosodásban szenvedő (bilirubinszint nagyobb a normálérték felső határának 3‑szorosánál és emellett bármilyen értékű a GOT‑szint) betegekre vonatkozóan nem állnak rendelkezésre adatok. A májkárosodás súlyosságát a National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group (NCI‑ODWG) (Nemzeti Onkológiai Intézet Szerv-rendellenességekkel Foglalkozó Munkacsoportja) májműködési zavarra vonatkozó kritériumai alapján határozták meg (lásd 4.2 pont). A súlyos májkárosodás (a bilirubinszint a normálérték felső határának 3‑szorosánál nagyobb és emellett bármilyen értékű a GOT‑szint ) hatása az atezolizumab farmakokinetikájára nem ismert

**5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

Karcinogenitás

Az atezolizumab rákkeltő hatásának meghatározására nem végeztek karcinogenitási vizsgálatokat.

Mutagenitás

Az atezolizumab mutagén hatásának meghatározására nem végeztek mutagenitási vizsgálatokat. A monoklonális antitestek várhatóan nem változtatják meg a DNS‑t vagy a kromoszómákat.

Termékenység

Az atezolizumabbal nem végeztek termékenységre vonatkozó vizsgálatokat. Azonban hím és nőstény közönséges makákó (cynomolgus majom) reprodukciós szerveinek vizsgálatára a krónikus toxicitási vizsgálat keretein belül sor került. Az intravénás atezolizumab hetente, nőstény majmoknak adagolva az ajánlott dózist kapó betegek AUC‑értékének 6‑szorosára becsült AUC‑érték mellett a menstruációs ciklus rendszertelenné válását, és a petefészkekben az újonnan képződő sárgatest hiányát okozta, amely változások reverzibilisek voltak. Nem volt hatása a hím reprodukciós szervekre.

Teratogenitás

Az atezolizumabbal nem végeztek reprodukciós vagy teratogenitási állatkísérleteket. Az állatkísérletes vizsgálatok azt igazolták, hogy a PD‑L1/PD‑1 útvonal gátlása megnövelheti a fejlődő magzat immunmediált kilökődésének kockázatát, ami magzatelhalást eredményez. Az atezolizumab alkalmazása magzati károsodást okozhat, beleértve az embrio-foetalis elhalálozást.

Szubkután készítmény

A hialuronidáz a legtöbb emberi szövetben megtalálható. A hagyományos, ismételt adagolású dózistoxicitási és farmakológiai biztonságossági végpontokat is értékelő vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a rekombináns humán hialuronidáz nem jelent különleges veszélyt az emberre. Az rHuPH20 reprodukciós toxicitási vizsgálatai embrionális-magzati toxicitást igazoltak egereknél magas szisztémás expozíció mellett, de nem mutattak ki teratogén hatást.

**6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

**6.1 Segédanyagok felsorolása**

Rekombináns humán hialuronidáz (rHuPH20)

L-hisztidin

Ecetsav

L-metionin

Poliszorbát 20 (E432)

Szacharóz

Injekcióhoz való víz

**6.2 Inkompatibilitások**

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

**6.3 Felhasználhatósági időtartam**

Bontatlan injekciós üveg

3 év.

Előkészített fecskendő

Miután átkerült az injekciós üvegből a fecskendőbe, a Tecentriq oldatos injekció az elkészítés után 2 °C–8 °C-on tárolva legfeljebb 30 napon át, szórt nappali fényben, legfeljebb 30 °C-on tárolva pedig legfeljebb 8 órán át őrzi meg fizikai és kémiai stabilitását.

Mikrobiológiai szempontból az oldatot azonnal fel kell használni, amint átkerült az injekciós üvegből a fecskendőbe, mivel a gyógyszer nem tartalmaz sem antimikróbás tartósítószert, sem bakteriosztatikus anyagot. Ha nem kerül azonnal felhasználásra, akkor a felhasználásra kész állapotban történő tárolás idejéért és annak körülményeiért a felhasználó a felelős, ami általában nem lehet hosszabb, mint 24 óra, 2 °C–8 °C hőmérsékelten tárolva, kivéve, ha az előkészítést ellenőrzött és validált aszeptikus körülmények között végezték.

**6.4 Különleges tárolási előírások**

Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

A fecskendő előkészítése utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

**6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

15 ml oldatos injekciót tartalmazó, butilgumi dugóval és lila, műanyag, lepattintható védőlappal ellátott alumíniumkupakkal lezárt, I.‑es típusú injekciós üveg.

Egy doboz 1 db injekciós üveget tartalmaz.

**6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges tárolási előírások és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk**

A fecskendő előkészítése

A Tecentriq oldatos injekció felhasználása előtt szemrevételezéssel kell meggyőződni arról, hogy az oldat nem tartalmaz-e lebegő részecskéket vagy nem színeződött-e el.

A Tecentriq oldatos injekció felhasználásra kész oldat, amelyet NEM szabad higítani vagy más gyógyszerekkel elegyíteni. Nem szabad felrázni.

A Tecentriq oldatos injekció egyszeri alkalmazásra szolgál és egészségügyi szakembernek kell elkészítenie.

Nem figyeltek meg inkompatibilitást a Tecentriq oldatos injekció és a polipropilén (PP), a polikarbonát (PC), a rozsdamentes acél (SS), a polivinilklorid (PVC) és a poliuterán (PU) között.

A Tecentriq oldatos injekció nem tartalmaz sem antimikróbás tartósítószert, sem bakteriosztatikus anyagot.

• Vegye ki az injekciós üveget a hűtött tárolóból, és hagyja az oldatot szobahőmérsékletűre melegedni.

• Steril transzfer tű (18G ajánlott) és fecskendő segítségével szívja fel a Tecentriq oldatos injekció teljes tartalmát az injekciós üvegből.

• Távolítsa el a transzfer tűt, majd csatlakoztassa a fecskendőt egy 23–25G méretű rozsdamentes injekciós tűt tartalmazó szubkután infúziós szerelékhez (például szárnyas/pillangó tűs). A gyógyszerbeadáshoz olyan szubkután infúziós szereléket használjon, amelynél a szerelékben maradó reziduális gyógyszermennyiség NEM haladja meg a 0,5 ml-t.

• Töltse fel a szubkután infúziós szereléket a gyógyszeroldattal, amíg az összes levegő el nem távozik belőle, majd állítsa le a feltöltést, mielőtt a folyadék eléri a tűt.

• Ügyeljen arra, hogy az infúziós szerelék feltöltése után a fecskendőben pontosan 15 ml oldat legyen – ehhez ürítse ki a tűben levő felesleges folyadékot, ha szükséges.

• Azonnal kezdje el a gyógyszer alkalmazását, hogy megakadályozza a tű eltömődését. NE tárolja későbbi felhasználás céljából az előkészített fecskendőt, ha már csatlakoztatta a feltöltött szubkután infúziós szerelékhez.

Ha a dózist nem adják be azonnal, olvassa el az „A fecskendő tárolása” című lenti részben foglaltakat.

A fecskendő tárolása

• Ha a dózist nem adják be azonnal, aszeptikus technikával szívja fel a Tecentriq oldatos injekciós üveg teljes tartalmát a fecskendőbe, úgy, hogy az tartalmazza a dózismennyiséget (15 ml) és a szubkután infúziós szerelék feltöltéséhez szükséges mennyiséget is. A transzfer tűt cserélje le fecskendőzáró kupakkal. Tároláshoz NE csatlakoztassa szubkután infúziós szerelékhez.

• Ha a fecskendőt hűtőszekrényben tárolják, a beadás előtt hagyja a fecskendőt szobahőmérsékletűre melegedni.

Megsemmisítés

A Tecentriq környezetbe való kijutását a minimálisra kell csökkenteni.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

**7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Németország

**8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA**

EU/1/17/1220/003

**9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK / MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalombahozatali engedély első kiadásának dátuma: 2017. szeptember 21.

A forgalombahozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2022. április 25.

**10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján <https://www.ema.europa.eu> található.

**II. MELLÉKLET**

**A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**

**B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

**C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**

**D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A biológiai eredetű hatóanyag gyártóinak neve és címe

F. Hoffmann-La Roche AG  
Grenzacherstrasse 124  
4058 Basel  
Svájc

és

Roche Diagnostics GmbH

Nonnenwald 2

82377 Penzberg

Németország

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Roche Pharma AG  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Németország

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

**• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD-lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

**• Kockázatkezelési terv**

A forgalombahozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalombahozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

• ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;

• ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat-profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

• **Kockázatminimalizálásra irányuló további intézkedések**

A Tecentriq forgalomba hozatala előtt a forgalombahozatali engedély jogosultjának mindegyik tagállamban megegyezésre kell jutni az illetékes nemzeti hatósággal az oktatási program tartalmára és formájára vonatkozóan, beleértve a kommunikációs eszközöket, a disztribúció módozatait, és a program minden egyéb aspektusát.

Az oktatási program célja, hogy fokozottan felhívja a figyelmet és információt adjon az atezolizumab fontos azonosított kockázatainak jeleire és tüneteire vonatkozóan, beleértve bizonyos immunmediált mellékhatásokat és infúziós reakciókat, valamint hogy ezek kezelése milyen módon történjen.

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának biztosítani kell hogy minden olyan tagállamban, ahol a Tecentriq forgalomba kerül, minden olyan egészségügyi szakember aki várhatóan felírja és minden beteg/gondozó aki várhatóan alkalmazza a Tecentriq-et, hozzáférjen az alább oktatási csomaghoz, illetve megkapja azt:

• Betegkártya

A **Betegkártyá**nak az alábbi kulcselemeket kell tartalmaznia:

• Az atezolizumab‑ra vonatkozó rövid összefoglalót (indikáció és a Beteg kártya célja)

• Információt arra vonatkozóan, hogy az atezolizumab súlyos mellékhatásokat okozhat a kezelés során és azt követően, amelyeket azonnal kezelni kell

• Az alábbi biztonságossági aggályok fő tüneteinek és jeleinek leírását, valamint a kezelőorvos azonnali értesítésének fontosságára vonatkozó figyelmeztetést a tünetek megjelenése, tartós fennállása vagy rosszabbodása esetén:

- Immunmediált hepatitis

- Immunmediált pneumonitis

- Immunmediált colitis

- Immunmediált pancreatitis

- Immunmediált endocrinopathiák (1‑es típusú diabetes mellitus, hypothyreosis, hyperthyreosis, mellékvesekéreg-elégtelenség és hypophysitis)

- Immunmediált neuropathiák (Guillain–Barré-szindróma, myasthenia szindróma/myasthenia gravis, facialis paresis)

- Immunmediált myelitis

- Immunmediált meningoencephalitis

- Immunmediált myocarditis

- Immunmediált nephritis

- Immunmediált myositis

- Immunmediált pericardialis rendellenességek

- Haemophagocytás lymphohistiocytosis

- Infúzió beadásával összefüggő reakciók

• Egy betegeknek szóló figyelmeztetést annak fontosságáról, hogy azonnal a kezelőorvoshoz kell fordulniuk, ha a felsorolt mellékhatások okozta panaszok vagy tünetek közül bármelyik jelentkezik, és fontos, hogy ne kíséreljék meg kezelni magukat.

• Figyelmeztetést arra vonatkozóan, hogy a Betegkártyát a betegnek mindig magánál kell tartani és meg kell mutatni minden olyan egészségügyi szakembernek, aki a kezelésében részt vehet

• A kártya figyelmeztessen arra, hogy fel kell tüntetni a kezelőorvos elérhetőségének adatait, illetve figyelmeztessen a beteg kezelésében bármikor, akár vészhelyzet esetén részt vevő egészségügyi szakembereket is, hogy a beteg Tecentriq-kezelésben részesül.

**III. MELLÉKLET**

**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

A. CÍMKESZÖVEG

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**KÜLSŐ DOBOZ**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Tecentriq 840 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz

atezolizumab

**2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE**

14 ml‑es injekciós üvegenként a koncentrátum 840 mg atezolizumabot tartalmaz.

Hígítás után a hígított oldat végső koncentrációjának 3,2 és 16,8 mg/ml között kell lennie.

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Segédanyagok: L-hisztidin, jégecet, szacharóz, poliszorbát 20, injekcióhoz való víz

**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Koncentrátum oldatos infúzióhoz

840 mg/14 ml

1 injekciós üveg

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Hígítás után intravénás alkalmazásra.

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

Az injekciós üveget nem szabad felrázni!

**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Németország

**12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA**

EU/1/17/1220/002

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2 D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC

SN

NN

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**INJEKCIÓS ÜVEG**

**1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA**

Tecentriq 840 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz

atezolizumab

intravénás alkalmazásra

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

Hígítás után intravénás alkalmazásra.

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA**

840 mg/14 ml

**6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**KÜLSŐ DOBOZ**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Tecentriq 1200 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz

atezolizumab

**2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE**

20 ml‑es injekciós üvegenként a koncentrátum 1200 mg atezolizumabot tartalmaz.

Hígítás után a hígított oldat végső koncentrációjának 3,2 és 16,8 mg/ml között kell lennie.

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Segédanyagok: L-hisztidin, jégecet, szacharóz, poliszorbát 20, injekcióhoz való víz

**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Koncentrátum oldatos infúzióhoz

1200 mg/20 ml

1 injekciós üveg

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Hígítás után intravénás alkalmazásra.

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

Az injekciós üveget nem szabad felrázni!

**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Németország

**12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA**

EU/1/17/1220/001

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2 D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC

SN

NN

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**INJEKCIÓS ÜVEG**

**1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA**

Tecentriq 1200 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz

atezolizumab

intravénás alkalmazásra

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

Hígítás után intravénás alkalmazásra.

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA**

1200 mg/20 ml

**6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**KÜLSŐ DOBOZ**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Tecentriq 1875 mg oldatos injekció

atezolizumab

**2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE**

1875 mg atezolizumabot tartalmaz 15 ml oldatban, injekciós üvegenként.

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Segédanyagok: rekombináns humán hialuronidáz (rHuPH20), L-hisztidin, ecetsav, L‑metionin, poliszorbát 20, szacharóz, injekcióhoz való víz.

**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Oldatos injekció

1875 mg/15 ml

1 db injekciós üveg

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA**

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Kizárólag szubkután alkalmazásra.

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

Az injekciós üveget nem szabad felrázni!

**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Németország

**12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA**

EU/1/17/1220/003

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2 D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC

SN

NN

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**INJEKCIÓS ÜVEG**

**1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA**

Tecentriq 1875 mg oldatos injekció

atezolizumab

Kizárólag szubkután alkalmazásra.

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

Kizárólag szubkután alkalmazásra.

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA**

1875 mg/15 ml

**6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

**Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára**

**Tecentriq 840 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz**

**Tecentriq 1200 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz**

atezolizumab

**Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

• Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.

• Fontos, hogy a kezelés ideje alatt tartsa magánál a Betegkártyát.

• További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.

• Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

**A betegtájékoztató tartalma:**

1. Milyen típusú gyógyszer a Tecentriq, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

2. Tudnivalók a Tecentriq alkalmazása előtt

3. Hogyan kell alkalmazni a Tecentriq‑et?

4. Lehetséges mellékhatások

5. Hogyan kell a Tecentriq‑et tárolni?

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

**1. Milyen típusú gyógyszer a Tecentriq, és milyen betegségek esetén alkalmazható?**

**Milyen típusú gyógyszer a Tecentriq?**

A Tecentriq egy daganatellenes gyógyszer, amelynek hatóanyaga az atezolizumab.

• Ez a gyógyszer az úgynevezett „monoklonális antitestek” gyógyszercsoportjába tartozik.

• A monoklonális antitest egy olyan típusú fehérje, amelyet úgy terveztek meg, hogy a szervezetben felismerjen bizonyos célzott anyagot, és ahhoz kapcsolódjon.

• Ez az antitest az Ön immunrendszerét segíti a daganat legyőzésében.

**Milyen betegségek esetén alkalmazható a Tecentriq?**

A Tecentriq‑et felnőtt betegek kezelésére alkalmazzák:

• A húgyhólyagrák egyik típusában, az úgynevezett „uroteliális karcinómában”.

• A tüdőrák egyik típusában, az úgynevezett „nem kissejtes tüdőrákban”.

• A tüdőrák egyik típusában, az úgynevezett „kissejtes tüdőrákban”.

• Az emlőrák egyik típusában, az úgynevezett „tripla-negatív emlőrákban”.

• A májrák egyik típusában, az úgynevezett „májsejtes (hepatocelluláris) rákban”.

Tecentriq-et akkor kaphatnak a betegek, ha a daganat átterjedt a szervezet más részeire vagy ha a daganat a korábbi kezelés után kiújult.

Tecentriq-et akkor is kaphatnak a betegek, ha a tüdőrák még nem terjedt át a szervezet más részeire, és a kezelésre a műtét és kemoterápia után kerül sor. A műtét után adott kezelést adjuváns terápiának nevezik.

A Tecentriq-et más daganatellenes gyógyszerekkel együtt is alkalmazhatják. Fontos, hogy Ön a többi olyan daganatellenes gyógyszer betegtájékoztatóját is elolvassa, amelyekkel Önt kezelik. Ha kérdése van ezekkel a gyógyszerekkel kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát.

**Hogyan fejti ki a hatását a Tecentriq?**

A Tecentriq úgy fejti ki a hatását, hogy a szervezetében egy speciális fehérjéhez, az úgynevezett programozott sejthalál ligand 1‑hez (PD‑L1) kötődik. Ez a fehérje gátolja a szervezet immunrendszerét (védekezőrendszerét), ezáltal megvédi a daganatsejteket az immunsejtek támadásától. Azáltal, hogy a Tecentriq hozzákötődik ehhez a fehérjéhez, segíti az Ön immunrendszerét a daganat legyőzésében.

**2. Tudnivalók a Tecentriq alkalmazása előtt**

**Ne alkalmazza a Tecentriq‑et**

• ha allergiás az atezolizumabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Ha nem biztos benne, akkor beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, mielőtt beadják Önnek a Tecentriq‑et.

**Figyelmeztetések és óvintézkedések**

A Tecentriq alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha:

• Ön autoimmun betegségben szenved (egy olyan állapot, amikor a szervezet a saját sejtjeit támadja meg),

• azt mondták Önnek, hogy a daganata átterjedt az agyra,

• Önnek korábban olyan tüdőszövet‑gyulladása volt, amely nem fertőzéses eredetű, (úgynevezett „pneumonitisz”),

• Önnek krónikus vírusos májgyulladása van vagy volt, beleértve a hepatitisz B- (HBV) és hepatitisz C- (HCV) fertőzéseket is,

• Önnek humán immundeficiencia vírus- (HIV) fertőzése vagy szerzett immunhiányos szindrómája (AIDS) van,

• Ön súlyos szív- és érrendszeri betegségben vagy vérképzőszervi rendellenességben szenved vagy vérellátási zavar következtében kialakult szervkárosodása van,

• súlyos mellékhatásokat tapasztalt, amikor más, olyan antitestalapú terápiát kapott, amelyek segítik az immunrendszert a daganat elleni küzdelemben,

• olyan gyógyszereket kapott, amelyek az Ön immunrendszerének működését serkentik,

• olyan gyógyszereket kapott, amelyek az Ön immunrendszerének működését gátolják,

• élő, legyengített kórokozót tartalmazó oltást kapott,

• fertőzések kezelésére kapott gyógyszereket (antibiotikumot) a legutóbbi két hét során.

A Tecentriq az Ön immunrendszerére hat, és gyulladást okozhat a test egyes részein. Ezeknek a mellékhatásoknak a kockázata nagyobb lehet, ha Önnek már van egy autoimmun betegsége (olyan állapot, amikor a szervezet megtámadja a saját sejtjeit). Az autoimmun betegségének gyakori fellángolását is tapasztalhatja, amely az esetek többségében enyhe lefolyású.

Ha a fentiek bármelyike vonatkozik Önre (vagy nem biztos benne), akkor a Tecentriq alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

A Tecentriq okozhat néhány olyan mellékhatást, amelyeket azonnal el kell mondania kezelőorvosának. Ezek az utolsó adag alkalmazása után hetekkel vagy hónapokkal is jelentkezhetnek. Azonnal szóljon kezelőorvosának, ha az alábbi tünetek bármelyikét észleli:

• tüdőgyulladás (pneumonitisz), amelynek tünetei lehetnek: az újonnan jelentkező vagy súlyosbodó köhögés, légszomj és mellkasi fájdalom,

• májgyulladás (hepatitisz), amelynek tünetei lehetnek: a bőr vagy a szem besárgulása, hányinger, hányás, vérzés vagy véraláfutás, sötét vizelet és gyomorfájdalom,

• vastagbélgyulladás (kolitisz), amelynek tünetei lehetnek: hasmenés (vizes, laza vagy lágy széklet), véres széklet és gyomorfájdalom,

• a pajzsmirigy, a mellékvese és az agyalapi mirigy gyulladása (hipotireózis, hipertireózis, mellékvesekéreg-elégtelenség vagy hipofízisgyulladás), amelynek tünetei lehetnek: fáradtság, fogyás, hízás, hangulatingadozás, hajhullás, székrekedés, szédülés, fejfájás, fokozott szomjúságérzet, fokozott vizeletürítés és látászavarok,

• 1‑es típusú cukorbetegség, valamint egy súlyos, néha életet veszélyeztető probléma a vér elsavasodása a cukorbetegség következtében (diabéteszes ketoacidózis), amelynek tünetei lehetnek: az általánosnál fokozottabb éhség vagy szomjúság, a gyakoribb vizelési inger, fogyás, fáradtságérzés, vagy nehézségek a tiszta gondolkodásban, édes vagy gyümölcsös illatú lehelet, édes vagy fémes szájíz, vagy a vizelet vagy az izzadtság szokatlan szaga, hányinger vagy hányás, gyomorfájdalom, mély vagy gyors légzés,

• agyvelőgyulladás (enkefalitisz) vagy a gerincvelőt és az agyat körülvevő hártya gyulladása (agyhártyagyulladás, meningitisz), amelynek tünetei lehetnek: tarkókötöttség, fejfájás, láz, hidegrázás, hányás, a szemek fényérzékenysége, zavartság és álmosság,

• ideggyulladás vagy idegproblémák (neuropátia), amelynek tünetei lehetnek: a kar és a láb izmainak, illetve az arc izmainak gyengesége, kettős látás, beszéd- és rágási nehézség, zsibbadás, valamint a kéz- és lábfejek bizsergő érzése,

• a gerincvelő gyulladása (mielitisz), aminek tünetei lehetnek: fájdalom, szokatlan érzések (például zsibbadás, bizsergés, hidegség vagy égő érzés), a kar vagy a láb gyengesége, valamint húgyhólyag- és bélproblémák,

• hasnyálmirigy-gyulladás (pankreatitisz), amelynek tünetei lehetnek: a hasi fájdalom, hányinger és hányás,

• szívizomgyulladás (miokarditisz), amelynek tünetei lehetnek: nehézlégzés, csökkent fizikai terhelhetőség, fáradtságérzés, mellkasfájdalom, a lábak vagy a bokák duzzanata, szabálytalan szívverés, ájulás,

• vesegyulladás (nefritisz), melynek tünetei lehetnek: a vizelet mennyiségének és színének változása, fájdalom a kismedencében és testszerte kialakuló vizenyő, és ami veseelégtelenséghez vezethet,

• izomgyulladás (miozitisz), amelynek tünetei lehetnek izomgyengeség, járást vagy állást követő fáradtság, megbotlás vagy elesés és nyelési vagy légzési nehézség,

• súlyos infúziós reakciók, beleértve a súlyos allergiás reakciókat is (az infúzió beadása közben vagy utána egy napon belül jelentkező események), amelyek a következők lehetnek: láz, hidegrázás, légszomj és kipirulás,

• súlyos bőrreakciók (angol eredetű rövidítéssel: SCARs), amely kiütéssel, viszketéssel, a bőr felhólyagosodásával, hámlásával vagy kisebesedésével, és/vagy a száj vagy az orr nyálkahártyájának, a torok vagy a nemi szervek környékének kifekélyesedésével járhat.

• a szívburok gyulladása, (egyes esetekben) folyadékgyülemmel a szívburokban (perikardiális rendellenességek): a tünetek hasonlóak a szívizomgyulladás tüneteihez, ezek közé tartozhatnak a mellkasi fájdalom (a szívburok gyulladása esetén a fájdalom általában a mellkas elülső részén jelentkezik, éles, mély légzésre rosszabbodik, és jobb lesz, ha Ön felül és előrehajol), a köhögés, a szabálytalan szívverés, a boka, a lábak vagy a has duzzanata, a légszomj, a fáradtság és az ájulás,

• egy olyan állapot, amelyben az immunrendszer túlságosan sokat termel a fertőzések leküzdésére szolgáló, hisztiocitáknak és limfocitáknak nevezett sejtekből (hemofagocitás limfohisztiocitózis), és ez különböző tüneteket okozhat: ezek közé tartozhatnak a máj és/vagy a lép megnagyobbodása, bőrkiütés, nyirokcsomó-megnagyobbodás, légzési problémák, könnyen kialakuló vérömlenyek, vese-rendellenességek és szívproblémák.

Ha a fenti tünetek bármelyikét észleli, azonnal szóljon kezelőorvosának.

Ne kísérelje meg más gyógyszerekkel kezelni magát. Kezelőorvosa:

• adhat Önnek más gyógyszereket a szövődmények megelőzésére és a tünetek enyhítésére;

• elhalaszthatja a Tecentriq következő adagjának beadását;

• leállíthatja a Tecentriq-kezelést.

**Vizsgálatok és ellenőrzések**

A kezelés előtt kezelőorvosa ellenőrizni fogja az Ön általános egészségi állapotát. A kezelés alatt vérvizsgálatokat is végeznek majd Önnél.

**Gyermekek és serdülők**

Ez a gyógyszer 18 évesnél fiatalabb gyermekeknek vagy serdülőknek nem adható. Ennek oka, hogy a Tecentriq biztonságosságát és hatásosságát ebben a korcsoportban nem igazolták.

**Egyéb gyógyszerek és a Tecentriq**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Ez a recept nélkül kapható gyógyszerekre és a gyógynövénykészítményekre is vonatkozik.

**Terhesség és fogamzásgátlás**

• Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

• Ha terhes, akkor nem kaphat Tecentriq‑et, kivéve ha kezelőorvosa szükségesnek tartja. Ennek oka, hogy a Tecentriq hatásai terhes nők esetében nem ismertek – lehetséges, hogy a készítmény ártalmas a születendő gyermekére.

• Ha Ön fogamzóképes, akkor hatékony fogamzásgátlást kell alkalmaznia:

- a Tecentriq-kezelés alatt és

- az utolsó adag alkalmazása után még 5 hónapig.

• Ha teherbe esik a Tecentriq-kezelés alatt, tájékoztassa kezelőorvosát.

**Szoptatás**

Nem ismert, hogy a Tecentriq kiválasztódik-e az anyatejbe. Kérdezze meg kezelőorvosát, hogy a szoptatást kell-e abbahagynia vagy a Tecentriq-kezelést.

**A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A Tecentriq csekély mértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ha Ön fáradtnak érzi magát, akkor ne vezessen gépjárművet, illetve ne kezeljen gépeket addig, amíg jobban nem érzi magát.

**A Tecentriq poliszorbátot (E432) tartalmaz**

A Tecentriq 840 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz 5,6 mg poliszorbát 20-at tartalmaz 14 ml-es adagonként, ami megfelel 0,4 mg/ml-nek. A Tecentriq 1200 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz 8,0 mg poliszorbát 20-at tartalmaz 20 ml-es adagonként, ami megfelel 0,4 mg/ml-nek. A poliszorbátok allergiás reakciókat okozhatnak. Amennyiben Ön allergiás, tájékoztassa erről kezelőorvosát.

**Betegkártya**

Az ebben a betegtájékoztatóban szereplő fontos információk megtalálhatók a Betegkártyán is, amelyet kezelőorvosa adott át Önnek. Fontos, hogy őrizze meg ezt a Betegkártyát, és mutassa meg társának vagy gondozóinak.

**3. Hogyan kell alkalmazni a Tecentriq-et?**

A Tecentriq‑et egy daganatok kezelésében jártas orvos fogja beadni Önnek egy kórházban vagy klinikán.

A Tecentriq‑nek kétféle változata (gyógyszerformája) létezik:

• az egyiket infúzióként adják be egy vénába (intravénás infúzió)

• a másik bőr alá adott injekció (szubkután injekció).

Kezelőorvosa fontolóra veheti az Ön intravénás Tecentriq‑kezelésének átállítását szubkután Tecentriq‑kezelésre (vagy fordítva), amennyiben úgy ítéli meg, hogy ez megfelelő Önnek.

**Milyen adagban alkalmazzák az intravénás Tecentriq-et?**

Az ajánlott adagok lehetnek:

• 840 milligramm (mg) 2 hetente, vagy

• 1200 milligramm (mg) 3 hetente, vagy

• 1680 milligramm (mg) 4 hetente.

**Hogyan kell alkalmazni az intravénás Tecentriq-et?**

A Tecentriq‑et vénába csepegtetve adják be (intravénás infúzió formájában).

Az első infúziót 60 perc alatt fogják beadni.

• Az első infúzió beadása alatt kezelőorvosa gondosan ellenőrizni fogja az Ön állapotát.

• Ha az első infúzió beadása során nem alakul ki Önnél infúziós reakció, akkor a következő infúziót 30 perc alatt fogják beadni Önnek.

**Mennyi ideig tart a kezelés?**

Kezelőorvosa addig fogja adni Önnek a Tecentriq‑et, amíg annak kedvező hatása teljesen meg nem szűnik. Ha azonban a mellékhatások túl sok problémát okoznak, a kezelést leállíthatják.

**Ha kihagy egy Tecentriq adagot**

Ha kihagy egy megbeszélt időpontot, azonnal egyeztessen új időpontot. Ahhoz, hogy a kezelés teljes mértékben hatékony legyen, nagyon fontos, hogy minden előírt infúziót megkapjon.

**Ha idő előtt abbahagyja a Tecentriq alkalmazását**

A Tecentriq-kezelést ne hagyja abba, kivéve ha ezt megbeszélte kezelőorvosával. Ez azért fontos, mert a kezelés abbahagyása megszüntetheti a gyógyszer hatását.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

**4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

**Azonnal szóljon kezelőorvosának**, ha az alábbi mellékhatások bármelyikét vagy azok súlyosbodását észleli. Ezek az utolsó adag alkalmazása után hetekkel vagy hónapokkal is jelentkezhetnek. Ne próbálja meg más gyógyszerekkel kezelni magát.

**Önmagában alkalmazott Tecentriq**

Az önmagában alkalmazott Tecentriq klinikai vizsgálataiban az alábbi mellékhatásokat jelentették:

**Nagyon gyakori:** 10‑ből több mint 1 beteget érinthet:

• láz;

• hányinger;

• hányás;

• erős energiavesztéssel társuló kifáradásérzés (fáradtság);

• energiahiány;

• bőrviszketés;

• hasmenés;

• ízületi fájdalom;

• bőrkiütés;

• étvágytalanság;

• légszomj;

• húgyúti fertőzés;

• hátfájás;

• köhögés;

• fejfájás.

**Gyakori:** 10‑ből legfeljebb 1 beteget érinthet:

• a tüdő szöveteinek a gyulladása (pneumonitisz);

• alacsony oxigénszint, amely légszomjat okozhat, tüdőgyulladás következményeként (hipoxia);

• hasi fájdalom;

• izom- és csontfájdalom;

• májgyulladás;

• emelkedett májenzimszintek (laboratóriumi vizsgálatokkal kimutatott), ami a májgyulladás jele lehet;

• nyelési nehézség;

• laboratóriumi vérvizsgálatokkal kimutatott alacsony káliumszint (hipokalémia) vagy alacsony nátriumszint (hiponatrémia) a vérben;

• alacsony vérnyomás (hipotenzió);

• a pajzsmirigy alulműködése (hipotireózis);

• a gyógyszer infúziós beadásával összefüggő reakciók (infúziós reakció, túlérzékenység, citokin‑felszabadulási szindróma vagy anafilaxia);

• influenzaszerű betegség;

• hidegrázás;

• bélgyulladás;

• alacsony vérlemezkeszám, ami fokozhatja a véraláfutás vagy vérzés valószínűségét (trombocitopénia);

• magas vércukorszint;

• közönséges megfázás (az orr és a garat gyulladása);

• a száj, illetve a torok fájdalma, vagy szájszárazság;

• száraz bőr;

• kóros vesevizsgálati eredmények (lehetséges vesekárosodás);

• a pajzsmirigy túlműködése (hipertireózis);

• szívburokgyulladás, (egyes esetekben) folyadékgyülemmel a szívburokban (perikardiális rendellenességek);

• idegi károsodás, amely zsibbadást, fájdalmat és/vagy a mozgató funkció elvesztését eredményezheti (perifériás neuropátia).

**Nem gyakori:** 100‑ból legfeljebb 1 beteget érinthet:

• hasnyálmirigy-gyulladás;

• zsibbadás vagy bénulás, melyek a „Guillain–Barré-szindróma” jelei lehetnek;

• a gerincvelőt és az agyat körülvevő hártya gyulladása;

• a mellékvesehormonok alacsony szintje;

• 1‑es típusú cukorbetegség (beleértve a diabéteszes ketoacidózist);

• az izmok gyulladása (miozitisz);

• vörös, száraz, hámló, megvastagodott foltok a bőrön (pszoriázis);

• vesegyulladás;

• viszketés, a bőr felhólyagosodása, hámlása vagy kisebesedése, és/vagy fekélyek kialakulása a szájban vagy az orr nyálkahártyáján, a torokban vagy a nemi szervek környékén, amely akár súlyos is lehet (súlyos bőrreakciók);

• az agyalapi mirigy (hipofízis) gyulladása;

• emelkedett kreatin-foszfokináz-szint a vérben (laboratóriumi vizsgálatokkal kimutatott), amely izom- vagy szívgyulladás jele lehet;

• bármely bőrterületen és/vagy a nemi szervek területén megfigyelhető elváltozás, amely kiszáradással, elvékonyodással, viszketéssel és fájdalommal jár együtt (lichen-betegség).

**Ritka:** 1000‑ből legfeljebb 1 beteget érinthet:

• szívizomgyulladás;

• miaszténia grávisz, egy izomgyengeséget okozó betegség;

• szemgyulladás (uveitisz);

• hemofagocitás limfohisztiocitózis – egy olyan állapot, amelyben az immunrendszer túlságosan sokat termel a fertőzések leküzdésére szolgáló, hisztiocitáknak és limfocitáknak nevezett sejtekből, és ez különféle tüneteket okozhat;

• a gerincvelő gyulladása (mielitisz);

• az arc idegeinek és izmainak gyengesége (arcbénulás);

• cöliákia (amely a gluténtartalmú élelmiszerek fogyasztását követően kialakuló tünetekkel – például hasfájás, hasmenés és puffadás – jár).

**Egyéb mellékhatások, amelyeket nem ismert gyakorisággal jelentettek** (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

• húgyhólyaggyulladás. A jelek és tünetek közé tartozhat a gyakori és/vagy fájdalmas vizeletürítés, a sürgető vizelési inger, a véres vizelet, valamint alhasi fájdalom vagy nyomásérzés.

• a hasnyálmirigy által termelt emésztőenzimek hiánya vagy mennyiségének csökkenése (exokrin hasnyálmirigy­elégtelenség).

**Daganatellenes gyógyszerekkel kombinációban alkalmazott Tecentriq**

A következő mellékhatásokat olyan klinikai vizsgálatokban jelentették, amikor a Tecentriq‑et daganatellenes gyógyszerekkel kombinációban együtt adják:

**Nagyon gyakori:** 10‑ből több mint 1 beteget érinthet:

• alacsony vörösvértestszám, ez fáradtságot és légszomjat okozhat;

• alacsony fehérvérsejtszám lázzal vagy láz nélkül, ez fokozhatja a fertőzések kockázatát (neutropénia, leukopénia);

• alacsony vérlemezkeszám, melynek következtében gyakoribbak lehetnek Önnél a véraláfutások vagy vérzések (trombocitopénia);

• székrekedés;

• idegi károsodás, amely zsibbadást, fájdalmat és/vagy a mozgató funkció elvesztését eredményezheti (perifériás neuropátia);

• pajzsmirigy-alulműködés (hipotireózis);

• étvágytalanság;

• légszomj;

• hasmenés;

• hányinger;

• bőrviszketés;

• kiütés;

• ízületi fájdalom;

• erős fáradtságérzés (gyengeség);

• láz;

• fejfájás;

• köhögés;

• izom- és csontfájdalom;

• hányás;

• hátfájás;

• erőtlenség;

• a tüdő fertőzése;

• közönséges megfázás (az orr és a garat gyulladása);

• hajhullás;

• magas vérnyomás (hipertenzió);

• a karok vagy lábak duzzanata.

**Gyakori:** 10‑ből legfeljebb 1 beteget érinthet:

• alacsony káliumszintet (hipokalémia) vagy alacsony nátriumszintet (hiponatrémia) mutató vérvételi eredmények;

• a száj vagy az ajkak gyulladása;

• rekedtség (diszfónia);

• alacsony magnéziumszint (hipomagnezémia), ez gyengeséget és izomgörcsöket okozhat,

zsibbadás és fájdalom a karokban és a lábakban;

• fehérje megjelenése a vizeletben (proteinúria);

• bélgyulladás;

• ájulás;

• emelkedett májenzimszintek (laboratóriumi vizsgálatokkal kimutatott), ami a májgyulladás jele lehet;

• az ízérzés megváltozása (diszgeuzia);

• csökkent limfocitaszám (a fehérvérsejtek egyik típusa), ez fokozza a fertőzések kockázatát;

• kóros vesefunkció-vizsgálati eredmények (vesekárosodásra is utalhat);

• pajzsmirigy-túlműködés (hipertireózis);

• szédülés;

• a gyógyszer infúziós beadásával összefüggő reakciók (infúziós reakció, túlérzékenység, citokin‑felszabadulási szindróma vagy anafilaxia);

• a vér súlyos fertőzése (szepszis).

**Nem gyakori:** 100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet:

• vörös, száraz, hámló, megvastagodott foltok a bőrön (pszoriázis);

• viszketés, a bőr felhólyagosodása, hámlása vagy kisebesedése, és/vagy fekélyek kialakulása a szájban vagy az orr nyálkahártyáján, a torokban vagy a nemi szervek környékén, amely akár súlyos is lehet (súlyos bőrreakciók);

• szívburokgyulladás, (egyes esetekben) folyadékgyülemmel a szívburokban (perikardiális rendellenességek);

• az agyalapi mirigy (hipofízis) gyulladása.

**Ritka:** 1000‑ből legfeljebb 1 beteget érinthet:

• hemofagocitás limfohisztiocitózis – egy olyan állapot, amelyben az immunrendszer túlságosan sokat termel a fertőzések leküzdésére szolgáló, hisztiocitáknak és limfocitáknak nevezett sejtekből, és ez különféle tüneteket okozhat;

• az arc idegeinek és izmainak gyengesége (arcbénulás);

• cöliákia (amely a gluténtartalmú élelmiszerek fogyasztását követően kialakuló tünetekkel – például hasfájás, hasmenés és puffadás – jár);

• bármely bőrterületen és/vagy a nemi szervek területén megfigyelhető elváltozás, amely kiszáradással, elvékonyodással, viszketéssel és fájdalommal jár együtt (lichen-betegség).

**Egyéb mellékhatások, amelyeket nem ismert gyakorisággal jelentettek** (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

• a hasnyálmirigy által termelt emésztőenzimek hiánya vagy mennyiségének csökkenése (exokrin hasnyálmirigy¬elégtelenség).

Ha a fenti mellékhatások bármelyikét vagy azok súlyosbodását észleli, azonnal szóljon kezelőorvosának.

**Mellékhatások bejelentése**

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

**5. Hogyan kell a Tecentriq‑et tárolni?**

A Tecentriq‑et egészségügyi szakember fogja tárolni a kórházban vagy a klinikán. A tárolással kapcsolatos tudnivalók az alábbiak:

• A dobozon és az injekciós üveg címkéjén feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

• Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható!

• A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

• A hígított oldat maximum 24 órán keresztül 2 °C és 8 °C között, vagy 8 órán keresztül szobahőmérsékleten (≤ 25 °C) tárolható, kivéve, ha a hígítást ellenőrzött és validált aszeptikus körülmények között végezték.

• Ne alkalmazza ezt a gyógyszert ha opálos, elszíneződött vagy részecskéket tartalmaz.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. A fel nem használt gyógyszereket az egészségügyi szakember fogja megsemmisíteni. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

**6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

**Mit tartalmaz a Tecentriq?**

• A készítmény hatóanyaga az atezolizumab. A koncentrátum 60 mg atezolizumabot tartalmaz milliliterenként.

14 ml‑es injekciós üvegenként 840 mg atezolizumabot tartalmaz.

20 ml‑es injekciós üvegenként 1200 mg atezolizumabot tartalmaz.

• Hígítás után a hígított oldat végső koncentrációjának 3,2 és 16,8 mg/ml között kell lennie.

• Egyéb összetevők: L-hisztidin, jégecet, szacharóz, poliszorbát 20 (E432) (lásd 2. pont: „A Tecentriq poliszorbátot tartalmaz”) és injekcióhoz való víz.

**Milyen a Tecentriq külleme, és mit tartalmaz a csomagolás?**

A Tecentriq egy koncentrátum oldatos infúzióhoz. Tiszta, színtelen vagy enyhén sárgás folyadék.

A Tecentriq 1db injekciós üveget tartalmazó dobozban kerül forgalomba.

**A forgalombahozatali engedély jogosultja**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Németország

**Gyártó**

Roche Pharma AG

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Németország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalombahozatali engedély jogosultjának helyi képviseletéhez:

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg**  N.V. Roche S.A.  België/Belgique/Belgien  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 | **Magyarország**  Roche (Magyarország) Kft.  Tel: +36 ‑ 1 279 4500 |
| **Česká republika**  Roche s. r. O.  Tel: +420 ‑ 2 20382111 | **Nederland**  Roche Nederland B.V.  Tel: +31 (0) 348 438050 |
| **Danmark**  Roche Pharmaceuticals A/S  Tlf: +45 ‑ 36 39 99 99 | **Norge**  Roche Norge AS  Tlf: +47 ‑ 22 78 90 00 |
| **Deutschland**  Roche Pharma AG  Tel: +49 (0) 7624 140 | **Österreich**  Roche Austria GmbH  Tel: +43 (0) 1 27739 |
| **Eesti**  Roche Eesti OÜ  Tel: + 372 ‑ 6 177 380 | **Polska**  Roche Polska Sp.z o.o.  Tel: +48 ‑ 22 345 18 88 |
| **Ελλάδα, Κύπρος**  Roche (Hellas) A.E.  Ελλάδα  Τηλ: +30 210 61 66 100 | **Portugal**  Roche Farmacêutica Química, Lda  Tel: +351 ‑ 21 425 70 00 |
| **España**  Roche Farma S.A.  Tel: +34 ‑ 91 324 81 00 | **România**  Roche România S.R.L.  Tel: +40 21 206 47 01 |
| **France**  Roche  Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00 | **Slovenija**  Roche farmacevtska družba d.o.o.  Tel: +386 ‑ 1 360 26 00 |
| **Hrvatska**  Roche d.o.o.  Tel: +385 1 4722 333 | **Slovenská republika**  Roche Slovensko, s.r.o.  Tel: +421 ‑ 2 52638201 |
| **Ireland, Malta**  Roche Products (Ireland) Ltd.  Ireland/L-Irlanda  Tel: +353 (0) 1 469 0700 | **Suomi/Finland**  Roche Oy  Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500 |
| **Ísland**  Roche Pharmaceuticals A/S  c/o Icepharma hf  Sími: +354 540 8000 | **Sverige**  Roche AB  Tel: +46 (0) 8 726 1200 |
| **Italia**  Roche S.p.A.  Tel: +39 ‑ 039 2471 |  |
| **Latvija**  Roche Latvija SIA  Tel: +371 ‑ 6 7039831 |  |

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**

**Egyéb információforrások**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>/) található.

---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

**Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:**

A hígításra vonatkozó utasítások

A 840 mg‑os ajánlott dózishoz: tizennégy ml Tecentriq koncentrátumot kell felszívni az injekciós üvegből, és ezt kell hígítani 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid-oldatos injekciót tartalmazó polivinilklorid (PVC), poliolefin (PO), polietilén (PE) vagy polipropilén (PP) infúziós zsákban.

Az 1200 mg‑os ajánlott dózishoz: húsz ml Tecentriq koncentrátumot kell felszívni az injekciós üvegből, és ezt kell hígítani 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid-oldatos injekciót tartalmazó polivinilklorid (PVC), poliolefin (PO), polietilén (PE) vagy polipropilén infúziós zsákban.

Az 1680 mg‑os ajánlott dózishoz: huszonnyolc ml Tecentriq koncentrátumot kell felszívni két 840 mg‑os Tecentriq injekciós üvegből, és ezt kell hígítani 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid-oldatos injekciót tartalmazó polivinilklorid (PVC), poliolefin (PO), polietilén (PE) vagy polipropilén (PP) infúziós zsákban.

Hígítás után a hígított oldat végső koncentrációjának 3,2 és 16,8 mg/ml között kell lennie. Az oldatot a zsák óvatos fel-le fordításával kell összekeverni annak érdekében, hogy az ne habosodjon fel. Az infúziót az elkészítés után azonnal be kell adni.

A parenterális gyógyszereket a beadás előtt meg kell nézni, hogy ne legyen bennük lebegő részecske és elszíneződés. Ha lebegő részecskék vagy elszíneződés figyelhető meg, akkor az oldat nem használható fel.

Nem találtak inkompatibilitást a Tecentriq és a PVC-, PO-, PE- vagy PP- tartalmú felszínekkel rendelkező, intravénás gyógyszereket tartalmazó tasakok között. Ezen túlmenően nem találtak inkompatibilitást az infúziós szerelékbe épített poliéterszulfon vagy poliszulfon összetételű szűrőmembránokkal, illetve a PVC, PE, polibutadién vagy poliuretán összetételű infúziós szerelékekkel és egyéb infúziós segédeszközökkel. Az infúziós szerelékbe épített szűrőmembránok alkalmazása opcionális.

A hígított oldat

Az oldat az elkészítés után ≤ 30 °C‑on tárolva legfeljebb 24 órán át, illetve 2 °C–8 °C‑on tárolva legfeljebb 30 napig őrzi meg kémiai és fizikai stabilitását.

Mikrobiológiai szempontból az elkészített oldatos infúziót azonnal fel kell használni. Amennyiben az oldatos infúziót nem használják fel azonnal, a felhasználót terheli a felelősség a felhasználás előtti tárolásért és az alkalmazott tárolási körülményekért, amely általában nem lehet hosszabb, mint 24 óra 2 °C–8 °C hőmérsékleten tárolva, vagy 8 óra szobahőmérsékleten (≤ 25 °C) tárolva, kivéve, ha a hígítást ellenőrzött és validált aszeptikus körülmények között végezték.

Az alkalmazás módja

A Tecentriq‑et intravénásan kell alkalmazni. Az infúzió nem adható intravénás lökésterápiaként vagy bólusban.

A Tecentriq kezdő adagját 60 perc alatt kell beadni. Ha az első infúziót a beteg jól tolerálta, akkor a további infúziók 30 perc alatt beadhatók.

Nem szabad más gyógyszerekkel együtt ugyanazon az infúziós szereléken keresztül beadni.

Megsemmisítés

A Tecentriq környezetbe való kijutását a minimálisra kell csökkenteni. Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

**Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára**

**Tecentriq 1875 mg oldatos injekció**

atezolizumab

**Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

• Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.

• Fontos, hogy a kezelés ideje alatt tartsa magánál a Betegkártyát.

• További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.

• Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

**A betegtájékoztató tartalma:**

1. Milyen típusú gyógyszer a Tecentriq, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

2. Tudnivalók a Tecentriq alkalmazása előtt

3. Hogyan kell alkalmazni a Tecentriq‑et?

4. Lehetséges mellékhatások

5. Hogyan kell a Tecentriq‑et tárolni?

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

**1. Milyen típusú gyógyszer a Tecentriq, és milyen betegségek esetén alkalmazható?**

**Milyen típusú gyógyszer a Tecentriq?**

A Tecentriq egy daganatellenes gyógyszer, amelynek hatóanyaga az atezolizumab.

• Ez a gyógyszer az úgynevezett „monoklonális antitestek” gyógyszercsoportjába tartozik.

• A monoklonális antitest egy olyan típusú fehérje, amelyet úgy terveztek meg, hogy a szervezetben felismerjen bizonyos célzott anyagot, és ahhoz kapcsolódjon.

• Ez az antitest az Ön immunrendszerét segíti a daganat legyőzésében.

**Milyen betegségek esetén alkalmazható a Tecentriq?**

A Tecentriq‑et felnőtt betegek kezelésére alkalmazzák:

• A húgyhólyagrák egyik típusában, az úgynevezett „uroteliális karcinómában”.

• A tüdőrák egyik típusában, az úgynevezett „nem kissejtes tüdőrákban”.

• A tüdőrák egyik típusában, az úgynevezett „kissejtes tüdőrákban”.

• Az emlőrák egyik típusában, az úgynevezett „tripla-negatív emlőrákban”.

• A májrák egyik típusában, az úgynevezett „májsejtes (hepatocelluláris) rákban”.

Tecentriq-et akkor kaphatnak a betegek, ha a daganat átterjedt a szervezet más részeire vagy ha a daganat a korábbi kezelés után kiújult.

Tecentriq-et akkor is kaphatnak a betegek, ha a tüdőrák még nem terjedt át a szervezet más részeire, és a kezelésre a műtét és kemoterápia után kerül sor. A műtét után adott kezelést adjuváns terápiának nevezik.

A Tecentriq-et más daganatellenes gyógyszerekkel együtt is alkalmazhatják. Fontos, hogy Ön a többi olyan daganatellenes gyógyszer betegtájékoztatóját is elolvassa, amelyekkel Önt kezelik. Ha kérdése van ezekkel a gyógyszerekkel kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát.

**Hogyan fejti ki a hatását a Tecentriq?**

A Tecentriq úgy fejti ki a hatását, hogy a szervezetében egy speciális fehérjéhez, az úgynevezett programozott sejthalál ligand 1‑hez (PD‑L1) kötődik. Ez a fehérje gátolja a szervezet immunrendszerét (védekezőrendszerét), ezáltal megvédi a daganatsejteket az immunsejtek támadásától. Azáltal, hogy a Tecentriq hozzákötődik ehhez a fehérjéhez, segíti az Ön immunrendszerét a daganat legyőzésében.

**2. Tudnivalók a Tecentriq alkalmazása előtt**

**Ne alkalmazza a Tecentriq‑et**

• ha allergiás az atezolizumabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Ha nem biztos benne, akkor beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, mielőtt beadják Önnek a Tecentriq‑et.

**Figyelmeztetések és óvintézkedések**

A Tecentriq alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha:

• Ön autoimmun betegségben szenved (egy olyan állapot, amikor a szervezet a saját sejtjeit támadja meg),

• azt mondták Önnek, hogy a daganata átterjedt az agyra,

• Önnek korábban olyan tüdőszövet‑gyulladása volt, amely nem fertőzéses eredetű, (úgynevezett „pneumonitisz”),

• Önnek krónikus vírusos májgyulladása van vagy volt, beleértve a hepatitisz B- (HBV) és hepatitisz C- (HCV) fertőzéseket is,

• Önnek humán immundeficiencia vírus- (HIV) fertőzése vagy szerzett immunhiányos szindrómája (AIDS) van,

• Ön súlyos szív- és érrendszeri betegségben vagy vérképzőszervi rendellenességben szenved vagy vérellátási zavar következtében kialakult szervkárosodása van,

• súlyos mellékhatásokat tapasztalt, amikor más, olyan antitestalapú terápiát kapott, amelyek segítik az immunrendszert a daganat elleni küzdelemben,

• olyan gyógyszereket kapott, amelyek az Ön immunrendszerének működését serkentik,

• olyan gyógyszereket kapott, amelyek az Ön immunrendszerének működését gátolják,

• élő, legyengített kórokozót tartalmazó oltást kapott,

• fertőzések kezelésére kapott gyógyszereket (antibiotikumot) a legutóbbi két hét során.

A Tecentriq az Ön immunrendszerére hat, és gyulladást okozhat a test egyes részein. Ezeknek a mellékhatásoknak a kockázata nagyobb lehet, ha Önnek már van egy autoimmun betegsége (olyan állapot, amikor a szervezet megtámadja a saját sejtjeit). Az autoimmun betegségének gyakori fellángolását is tapasztalhatja, amely az esetek többségében enyhe lefolyású.

Ha a fentiek bármelyike vonatkozik Önre (vagy nem biztos benne), akkor a Tecentriq alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

A Tecentriq okozhat néhány olyan mellékhatást, amelyeket azonnal el kell mondania kezelőorvosának. Ezek az utolsó adag alkalmazása után hetekkel vagy hónapokkal is jelentkezhetnek. Azonnal szóljon kezelőorvosának, ha az alábbi tünetek bármelyikét észleli:

• tüdőgyulladás (pneumonitisz), amelynek tünetei lehetnek: az újonnan jelentkező vagy súlyosbodó köhögés, légszomj és mellkasi fájdalom,

• májgyulladás (hepatitisz), amelynek tünetei lehetnek: a bőr vagy a szem besárgulása, hányinger, hányás, vérzés vagy véraláfutás, sötét vizelet és gyomorfájdalom,

• vastagbélgyulladás (kolitisz), amelynek tünetei lehetnek: hasmenés (vizes, laza vagy lágy széklet), véres széklet és gyomorfájdalom,

• a pajzsmirigy, a mellékvese és az agyalapi mirigy gyulladása (hipotireózis, hipertireózis, mellékvesekéreg-elégtelenség vagy hipofízisgyulladás), amelynek tünetei lehetnek: fáradtság, fogyás, hízás, hangulatingadozás, hajhullás, székrekedés, szédülés, fejfájás, fokozott szomjúságérzet, fokozott vizeletürítés és látászavarok,

• 1‑es típusú cukorbetegség, valamint egy súlyos, néha életet veszélyeztető probléma a vér elsavasodása a cukorbetegség következtében (diabéteszes ketoacidózis), amelynek tünetei lehetnek: az általánosnál fokozottabb éhség vagy szomjúság, a gyakoribb vizelési inger, fogyás, fáradtságérzés, vagy nehézségek a tiszta gondolkodásban, édes vagy gyümölcsös illatú lehelet, édes vagy fémes szájíz, vagy a vizelet vagy az izzadtság szokatlan szaga, hányinger vagy hányás, gyomorfájdalom, mély vagy gyors légzés,

• agyvelőgyulladás (enkefalitisz) vagy a gerincvelőt és az agyat körülvevő hártya gyulladása (agyhártyagyulladás, meningitisz), amelynek tünetei lehetnek: tarkókötöttség, fejfájás, láz, hidegrázás, hányás, a szemek fényérzékenysége, zavartság és álmosság,

• ideggyulladás vagy idegproblémák (neuropátia), amelynek tünetei lehetnek: a kar és a láb izmainak, illetve az arc izmainak gyengesége, kettős látás, beszéd- és rágási nehézség, zsibbadás, valamint a kéz- és lábfejek bizsergő érzése,

• a gerincvelő gyulladása (mielitisz), aminek tünetei lehetnek: fájdalom, szokatlan érzések (például zsibbadás, bizsergés, hidegség vagy égő érzés), a kar vagy a láb gyengesége, valamint húgyhólyag- és bélproblémák,

• hasnyálmirigy-gyulladás (pankreatitisz), amelynek tünetei lehetnek: a hasi fájdalom, hányinger és hányás,

• szívizomgyulladás (miokarditisz), amelynek tünetei lehetnek: nehézlégzés, csökkent fizikai terhelhetőség, fáradtságérzés, mellkasfájdalom, a lábak vagy a bokák duzzanata, szabálytalan szívverés, ájulás,

• vesegyulladás (nefritisz), melynek tünetei lehetnek: a vizelet mennyiségének és színének változása, fájdalom a kismedencében és testszerte kialakuló vizenyő, és ami veseelégtelenséghez vezethet,

• izomgyulladás (miozitisz), amelynek tünetei lehetnek izomgyengeség, járást vagy állást követő fáradtság, megbotlás vagy elesés és nyelési vagy légzési nehézség,

• az injekció beadásával összefüggő súlyos reakciók, beleértve a súlyos allergiás reakciókat is (az injekció beadása közben vagy utána egy napon belül jelentkező események), amelyek a következők lehetnek: láz, hidegrázás, légszomj és kipirulás,

• súlyos bőrreakciók (angol eredetű rövidítéssel: SCARs), amely kiütéssel, viszketéssel, a bőr felhólyagosodásával, hámlásával vagy kisebesedésével, és/vagy a száj vagy az orr nyálkahártyájának, a torok vagy a nemi szervek környékének kifekélyesedésével járhat.

• a szívburok gyulladása, (egyes esetekben) folyadékgyülemmel a szívburokban (perikardiális rendellenességek): a tünetek hasonlóak a szívizomgyulladás tüneteihez, ezek közé tartozhatnak a mellkasi fájdalom (a szívburok gyulladása esetén a fájdalom általában a mellkas elülső részén jelentkezik, éles, mély légzésre rosszabbodik, és jobb lesz, ha Ön felül és előrehajol), a köhögés, a szabálytalan szívverés, a boka, a lábak vagy a has duzzanata, a légszomj, a fáradtság és az ájulás.

• egy olyan állapot, amelyben az immunrendszer túlságosan sokat termel a fertőzések leküzdésére szolgáló, hisztiocitáknak és limfocitáknak nevezett sejtekből (hemofagocitás limfohisztiocitózis), és ez különböző tüneteket okozhat: ezek közé tartozhatnak a máj és/vagy a lép megnagyobbodása, bőrkiütés, nyirokcsomó-megnagyobbodás, légzési problémák, könnyen kialakuló vérömlenyek, vese-rendellenességek és szívproblémák.

Ha a fenti tünetek bármelyikét észleli, azonnal szóljon kezelőorvosának.

Ne kísérelje meg más gyógyszerekkel kezelni magát. Kezelőorvosa:

• adhat Önnek más gyógyszereket a szövődmények megelőzésére és a tünetek enyhítésére;

• elhalaszthatja a Tecentriq következő adagjának beadását;

• leállíthatja a Tecentriq-kezelést.

**Vizsgálatok és ellenőrzések**

A kezelés előtt kezelőorvosa ellenőrizni fogja az Ön általános egészségi állapotát. A kezelés alatt vérvizsgálatokat is végeznek majd Önnél.

**Gyermekek és serdülők**

Ez a gyógyszer 18 évesnél fiatalabb gyermekeknek vagy serdülőknek nem adható. Ennek oka, hogy a Tecentriq biztonságosságát és hatásosságát ebben a korcsoportban nem igazolták.

**Egyéb gyógyszerek és a Tecentriq**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Ez a recept nélkül kapható gyógyszerekre és a gyógynövénykészítményekre is vonatkozik.

**Terhesség és fogamzásgátlás**

• Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

• Ha terhes, akkor nem kaphat Tecentriq‑et, kivéve ha kezelőorvosa szükségesnek tartja. Ennek oka, hogy a Tecentriq hatásai terhes nők esetében nem ismertek – lehetséges, hogy a készítmény ártalmas a születendő gyermekére.

• Ha Ön fogamzóképes, akkor hatékony fogamzásgátlást kell alkalmaznia:

- a Tecentriq-kezelés alatt és

- az utolsó adag alkalmazása után még 5 hónapig.

• Ha teherbe esik a Tecentriq-kezelés alatt, tájékoztassa kezelőorvosát.

**Szoptatás**

Nem ismert, hogy a Tecentriq kiválasztódik-e az anyatejbe. Kérdezze meg kezelőorvosát, hogy a szoptatást kell-e abbahagynia vagy a Tecentriq-kezelést.

**A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A Tecentriq csekély mértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ha Ön fáradtnak érzi magát, akkor ne vezessen gépjárművet, illetve ne kezeljen gépeket addig, amíg jobban nem érzi magát.

**A Tecentriq poliszorbátot (E432) tartalmaz**

Ez a készítmény 9 mg poliszorbát 20-at tartalmaz 15 ml-es adagonként, ami megfelel 0,6 mg/ml-nek. A poliszorbátok allergiás reakciókat okozhatnak. Amennyiben Ön allergiás, tájékoztassa erről kezelőorvosát.

**Betegkártya**

Az ebben a betegtájékoztatóban szereplő fontos információk megtalálhatók a Betegkártyán is, amelyet kezelőorvosa adott át Önnek. Fontos, hogy őrizze meg ezt a Betegkártyát, és mutassa meg társának vagy gondozóinak.

**3. Hogyan kell alkalmazni a Tecentriq-et?**

A Tecentriq‑et egy daganatok kezelésében jártas orvos fogja beadni Önnek.

A Tecentriq‑nek kétféle változata (gyógyszerformája) létezik:

• az egyiket infúzióként adják be egy vénába (intravénás infúzió)

• a másik bőr alá adott injekció (szubkután injekció).

Kezelőorvosa fontolóra veheti az Ön szubkután Tecentriq‑kezelésének átállítását intravénás Tecentriq‑kezelésre (vagy fordítva), amennyiben úgy ítéli meg, hogy ez megfelelő Önnek.

**Milyen adagban alkalmazzák a szubkután Tecentriq-et?**

A Tecentriq oldatos injekció ajánlott adagja 1875 mg 3 hetente.

**Hogyan kell alkalmazni a szubkután Tecentriq-et?**

A Tecentriq‑et bőr alá (szubkután injekció formájában) kell beadni.

• Az injekciókat combba fogják beadni körülbelül 7 perc alatt.

• Az injekció beadási helyét váltogatni fogják a bal és jobb comb között.

• Az orvos vagy ápoló gondoskodni fog róla, hogy minden injekciót új helyre adjanak be (legalább 2,5 cm-re az előző injekció beadási helyétől), ahol a bőr nincs kipirosodva, nem véraláfutásos, érzékeny vagy kemény.

• Más, injekció formájában alkalmazandó gyógyszereket eltérő helyre kell beadni.

**Mennyi ideig tart a kezelés?**

Kezelőorvosa addig fogja adni Önnek a Tecentriq‑et, amíg annak kedvező hatása teljesen meg nem szűnik. Ha azonban a mellékhatások túl sok problémát okoznak, a kezelést leállíthatják.

**Ha kihagy egy Tecentriq adagot**

Ha kihagy egy megbeszélt időpontot, azonnal egyeztessen új időpontot. Ahhoz, hogy a kezelés teljes mértékben hatékony legyen, nagyon fontos, hogy minden előírt injekciót megkapjon.

**Ha idő előtt abbahagyja a Tecentriq alkalmazását**

A Tecentriq-kezelést ne hagyja abba, kivéve ha ezt megbeszélte kezelőorvosával. Ez azért fontos, mert a kezelés abbahagyása megszüntetheti a gyógyszer hatását.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

**4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

**Azonnal szóljon kezelőorvosának**, ha az alábbi mellékhatások bármelyikét vagy azok súlyosbodását észleli. Ezek az utolsó adag alkalmazása után hetekkel vagy hónapokkal is jelentkezhetnek. Ne próbálja meg más gyógyszerekkel kezelni magát.

**Önmagában alkalmazott Tecentriq**

Az önmagában alkalmazott Tecentriq klinikai vizsgálataiban az alábbi mellékhatásokat jelentették:

**Nagyon gyakori** (10‑ből több mint 1 beteget érinthet):

• láz;

• hányinger;

• hányás;

• erős energiavesztéssel társuló kifáradásérzés (fáradtság);

• energiahiány;

• bőrviszketés;

• hasmenés;

• ízületi fájdalom;

• bőrkiütés;

• étvágytalanság;

• légszomj;

• húgyúti fertőzés;

• hátfájás;

• köhögés;

• fejfájás.

**Gyakori** (10‑ből legfeljebb 1 beteget érinthet):

• a tüdő szöveteinek a gyulladása (pneumonitisz);

• alacsony oxigénszint, amely légszomjat okozhat, tüdőgyulladás következményeként (hipoxia);

• hasi fájdalom;

• izom- és csontfájdalom;

• májgyulladás;

• emelkedett májenzimszintek (laboratóriumi vizsgálatokkal kimutatott), ami a májgyulladás jele lehet;

• nyelési nehézség;

• laboratóriumi vérvizsgálatokkal kimutatott alacsony káliumszint (hipokalémia) vagy alacsony nátriumszint (hiponatrémia) a vérben;

• alacsony vérnyomás (hipotenzió);

• a pajzsmirigy alulműködése (hipotireózis);

• a gyógyszer infúziós beadásával összefüggő reakciók (infúziós reakció, túlérzékenység, citokin‑felszabadulási szindróma vagy anafilaxia);

• influenzaszerű betegség;

• hidegrázás;

• bélgyulladás;

• alacsony vérlemezkeszám, ami fokozhatja a véraláfutás vagy vérzés valószínűségét (trombocitopénia);

• magas vércukorszint;

• közönséges megfázás (az orr és a garat gyulladása);

• a száj, illetve a torok fájdalma, vagy szájszárazság;

• száraz bőr;

• kóros vesevizsgálati eredmények (lehetséges vesekárosodás);

• a pajzsmirigy túlműködése (hipertireózis);

• szívburokgyulladás, (egyes esetekben) folyadékgyülemmel a szívburokban (perikardiális rendellenességek);

• az injekció beadásának helyén fellépő reakció;

• idegi károsodás, amely zsibbadást, fájdalmat és/vagy a mozgató funkció elvesztését eredményezheti (perifériás neuropátia).

**Nem gyakori** (100‑ból legfeljebb 1 beteget érinthet):

• hasnyálmirigy-gyulladás;

• zsibbadás vagy bénulás, melyek a „Guillain–Barré-szindróma” jelei lehetnek;

• a gerincvelőt és az agyat körülvevő hártya gyulladása;

• a mellékvesehormonok alacsony szintje;

• 1‑es típusú cukorbetegség (beleértve a diabéteszes ketoacidózist);

• az izmok gyulladása (miozitisz);

• vörös, száraz, hámló, megvastagodott foltok a bőrön (pszoriázis);

• vesegyulladás;

• viszketés, a bőr felhólyagosodása, hámlása vagy kisebesedése, és/vagy fekélyek kialakulása a szájban vagy az orr nyálkahártyáján, a torokban vagy a nemi szervek környékén, amely akár súlyos is lehet (súlyos bőrreakciók);

• az agyalapi mirigy (hipofízis) gyulladása;

• emelkedett kreatin-foszfokináz-szint a vérben (laboratóriumi vizsgálatokkal kimutatott), amely izom- vagy szívgyulladás jele lehet;

• bármely bőrterületen és/vagy a nemi szervek területén megfigyelhető elváltozás, amely kiszáradással, elvékonyodással, viszketéssel és fájdalommal jár együtt (lichen-betegség).

**Ritka** (1000‑ből legfeljebb 1 beteget érinthet):

• szívizomgyulladás;

• miaszténia grávisz, egy izomgyengeséget okozó betegség;

• szemgyulladás (uveitisz);

• hemofagocitás limfohisztiocitózis – egy olyan állapot, amelyben az immunrendszer túlságosan sokat termel a fertőzések leküzdésére szolgáló, hisztiocitáknak és limfocitáknak nevezett sejtekből, és ez különféle tüneteket okozhat;

• a gerincvelő gyulladása (mielitisz);

• az arc idegeinek és izmainak gyengesége (arcbénulás);

• cöliákia (amely a gluténtartalmú élelmiszerek fogyasztását követően kialakuló tünetekkel – például hasfájás, hasmenés és puffadás – jár).

**Egyéb mellékhatások, amelyeket nem ismert gyakorisággal jelentettek** (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

• húgyhólyaggyulladás. A jelek és tünetek közé tartozhat a gyakori és/vagy fájdalmas vizeletürítés, a sürgető vizelési inger, a véres vizelet, valamint alhasi fájdalom vagy nyomásérzés.

• a hasnyálmirigy által termelt emésztőenzimek hiánya vagy mennyiségének csökkenése (exokrin hasnyálmirigy¬elégtelenség).

**Daganatellenes gyógyszerekkel kombinációban alkalmazott Tecentriq**

A következő mellékhatásokat olyan klinikai vizsgálatokban jelentették, amikor a Tecentriq‑et daganatellenes gyógyszerekkel kombinációban együtt adják:

**Nagyon gyakori** (10‑ből több mint 1 beteget érinthet):

• alacsony vörösvértestszám, ez fáradtságot és légszomjat okozhat;

• alacsony fehérvérsejtszám lázzal vagy láz nélkül, ez fokozhatja a fertőzések kockázatát (neutropénia, leukopénia);

• alacsony vérlemezkeszám, melynek következtében gyakoribbak lehetnek Önnél a véraláfutások vagy vérzések (trombocitopénia);

• székrekedés;

• idegi károsodás, amely zsibbadást, fájdalmat és/vagy a mozgató funkció elvesztését eredményezheti (perifériás neuropátia);

• pajzsmirigy-alulműködés (hipotireózis);

• étvágytalanság;

• légszomj;

• hasmenés;

• hányinger;

• bőrviszketés;

• kiütés;

• ízületi fájdalom;

• erős fáradtságérzés (gyengeség);

• láz;

• fejfájás;

• köhögés;

• izom- és csontfájdalom;

• hányás;

• hátfájás;

• erőtlenség;

• a tüdő fertőzése;

• közönséges megfázás (az orr és a garat gyulladása);

• hajhullás;

• magas vérnyomás (hipertenzió);

• a karok vagy lábak duzzanata.

**Gyakori** (10‑ből legfeljebb 1 beteget érinthet):

• alacsony káliumszintet (hipokalémia) vagy alacsony nátriumszintet (hiponatrémia) mutató vérvételi eredmények;

• a száj vagy az ajkak gyulladása;

• rekedtség (diszfónia);

• alacsony magnéziumszint (hipomagnezémia), ez gyengeséget és izomgörcsöket okozhat,

zsibbadás és fájdalom a karokban és a lábakban;

• fehérje megjelenése a vizeletben (proteinúria);

• bélgyulladás;

• ájulás;

• emelkedett májenzimszintek (laboratóriumi vizsgálatokkal kimutatott), ami a májgyulladás jele lehet;

• az ízérzés megváltozása (diszgeuzia);

• csökkent limfocitaszám (a fehérvérsejtek egyik típusa), ez fokozza a fertőzések kockázatát;

• kóros vesefunkció-vizsgálati eredmények (vesekárosodásra is utalhat);

• pajzsmirigy-túlműködés (hipertireózis);

• szédülés;

• a gyógyszer infúziós beadásával összefüggő reakciók (infúziós reakció, túlérzékenység, citokin‑felszabadulási szindróma vagy anafilaxia);

• a vér súlyos fertőzése (szepszis).

**Nem gyakori** (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet):

• vörös, száraz, hámló, megvastagodott foltok a bőrön (pszoriázis);

• viszketés, a bőr felhólyagosodása, hámlása vagy kisebesedése, és/vagy fekélyek kialakulása a szájban vagy az orr nyálkahártyáján, a torokban vagy a nemi szervek környékén, amely akár súlyos is lehet (súlyos bőrreakciók);

• szívburokgyulladás, (egyes esetekben) folyadékgyülemmel a szívburokban (perikardiális rendellenességek);

• az agyalapi mirigy (hipofízis) gyulladása.

**Ritka** (1000‑ből legfeljebb 1 beteget érinthet):

• hemofagocitás limfohisztiocitózis – egy olyan állapot, amelyben az immunrendszer túlságosan sokat termel a fertőzések leküzdésére szolgáló, hisztiocitáknak és limfocitáknak nevezett sejtekből, és ez különféle tüneteket okozhat;

• az arc idegeinek és izmainak gyengesége (arcbénulás);

• cöliákia (amely a gluténtartalmú élelmiszerek fogyasztását követően kialakuló tünetekkel – például hasfájás, hasmenés és puffadás – jár);

• bármely bőrterületen és/vagy a nemi szervek területén megfigyelhető elváltozás, amely kiszáradással, elvékonyodással, viszketéssel és fájdalommal jár együtt (lichen-betegség).

**Egyéb mellékhatások, amelyeket nem ismert gyakorisággal jelentettek** (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

• a hasnyálmirigy által termelt emésztőenzimek hiánya vagy mennyiségének csökkenése (exokrin hasnyálmirigy¬elégtelenség).

Ha a fenti mellékhatások bármelyikét vagy azok súlyosbodását észleli, azonnal szóljon kezelőorvosának.

**Mellékhatások bejelentése**

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

**5. Hogyan kell a Tecentriq‑et tárolni?**

A Tecentriq‑et egészségügyi szakember fogja tárolni a kórházban vagy a klinikán. A tárolással kapcsolatos tudnivalók az alábbiak:

• A dobozon és az injekciós üveg címkéjén feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

• Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható!

• A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

• Ne alkalmazza ezt a gyógyszert ha opálos, elszíneződött vagy részecskéket tartalmaz.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. A fel nem használt gyógyszereket az egészségügyi szakember fogja megsemmisíteni. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

**6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

**Mit tartalmaz a Tecentriq?**

• A készítmény hatóanyaga az atezolizumab. Az oldat 125 mg atezolizumabot tartalmaz milliliterenként.

Injekciós üvegenként 15 ml oldat 1875 mg atezolizumabot tartalmaz.

• Egyéb összetevők: L-hisztidin, L-metionin, ecetsav, szacharóz, poliszorbát 20 (E432) (lásd 2. pont: „A Tecentriq poliszorbátot tartalmaz”), rekombináns humán hialuronidáz (rHuPH20) és injekcióhoz való víz.

**Milyen a Tecentriq külleme, és mit tartalmaz a csomagolás?**

A Tecentriq egy oldatos injekció. Tiszta, színtelen vagy enyhén sárgás folyadék.

A Tecentriq 1db injekciós üveget tartalmazó dobozban kerül forgalomba.

**A forgalombahozatali engedély jogosultja**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Németország

**Gyártó**

Roche Pharma AG

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Németország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalombahozatali engedély jogosultjának helyi képviseletéhez:

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg**  N.V. Roche S.A.  België/Belgique/Belgien  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 | **Magyarország**  Roche (Magyarország) Kft.  Tel: +36 ‑ 1 279 4500 |
| **Česká republika**  Roche s. r. O.  Tel: +420 ‑ 2 20382111 | **Nederland**  Roche Nederland B.V.  Tel: +31 (0) 348 438050 |
| **Danmark**  Roche Pharmaceuticals A/S  Tlf: +45 ‑ 36 39 99 99 | **Norge**  Roche Norge AS  Tlf: +47 ‑ 22 78 90 00 |
| **Deutschland**  Roche Pharma AG  Tel: +49 (0) 7624 140 | **Österreich**  Roche Austria GmbH  Tel: +43 (0) 1 27739 |
| **Eesti**  Roche Eesti OÜ  Tel: + 372 ‑ 6 177 380 | **Polska**  Roche Polska Sp.z o.o.  Tel: +48 ‑ 22 345 18 88 |
| **Ελλάδα, Κύπρος**  Roche (Hellas) A.E.  Ελλάδα  Τηλ: +30 210 61 66 100 | **Portugal**  Roche Farmacêutica Química, Lda  Tel: +351 ‑ 21 425 70 00 |
| **España**  Roche Farma S.A.  Tel: +34 ‑ 91 324 81 00 | **România**  Roche România S.R.L.  Tel: +40 21 206 47 01 |
| **France**  Roche  Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00 | **Slovenija**  Roche farmacevtska družba d.o.o.  Tel: +386 ‑ 1 360 26 00 |
| **Hrvatska**  Roche d.o.o.  Tel: +385 1 4722 333 | **Slovenská republika**  Roche Slovensko, s.r.o.  Tel: +421 ‑ 2 52638201 |
| **Ireland, Malta**  Roche Products (Ireland) Ltd.  Ireland/L-Irlanda  Tel: +353 (0) 1 469 0700 | **Suomi/Finland**  Roche Oy  Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500 |
| **Ísland**  Roche Pharmaceuticals A/S  c/o Icepharma hf  Sími: +354 540 8000 | **Sverige**  Roche AB  Tel: +46 (0) 8 726 1200 |
| **Italia**  Roche S.p.A.  Tel: +39 ‑ 039 2471 |  |
| **Latvija**  Roche Latvija SIA  Tel: +371 ‑ 6 7039831 |  |

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**

**Egyéb információforrások**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>/) található.

---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

**Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:**

A gyógyszerelési hibák megelőzése érdekében fontos ellenőrizni az injekciós üveg címkéjét, hogy biztosan a beteg számára felírt gyógyszerforma (intravénás vagy szubkután készítmény) kerüljön beadásra.

A Tecentriq oldatos injekció felhasználása előtt szemrevételezéssel kell meggyőződni arról, hogy az oldat nem tartalmaz-e lebegő részecskéket vagy nem színeződött-e el.

A Tecentriq oldatos injekció felhasználásra kész oldat, amelyet NEM szabad higítani vagy más gyógyszerekkel elegyíteni.

A Tecentriq oldatos injekció egyszeri alkalmazásra szolgál és egészségügyi szakembernek kell elkészítenie.

Nem figyeltek meg inkompatibilitást a Tecentriq oldatos injekció és a polipropilén (PP), a polikarbonát (PC), a rozsdamentes acél (SS), a polivinilklorid (PVC) és a poliuterán (PU) között.

A fecskendő előkészítése

Mikrobiológiai szempontból a Tecentriq oldatos injekciót az injekciós üvegből a fecskendőbe történő felszívás után azonnal fel kell használni, mivel a gyógyszer nem tartalmaz sem antimikróbás tartósítószert, sem bakteriosztatikus anyagot.

• Vegye ki az injekciós üveget a hűtött tárolóból, és hagyja az oldatot szobahőmérsékletűre melegedni.

• Steril transzfer tű (18G ajánlott) és fecskendő segítségével szívja fel a Tecentriq oldatos injekció teljes tartalmát az injekciós üvegből.

• Távolítsa el a transzfer tűt, majd csatlakoztassa a fecskendőt egy 23–25G méretű rozsdamentes injekciós tűt tartalmazó szubkután infúziós szerelékhez (pl. szárnyas/pillangó tűs). A gyógyszerbeadáshoz olyan szubkután infúziós szereléket használjon, amelynél a szerelékben maradó reziduális gyógyszermennyiség NEM haladja meg a 0,5 ml-t.

• Töltse fel a szubkután infúziós szereléket a gyógyszeroldattal, amíg az összes levegő el nem távozik belőle, majd állítsa le a feltöltést, mielőtt a folyadék eléri a tűt.

• Ügyeljen arra, hogy az infúziós szerelék feltöltése után a fecskendőben pontosan 15 ml oldat legyen – ehhez ürítse ki a tűben levő felesleges folyadékot, ha szükséges.

• Azonnal kezdje el a gyógyszer alkalmazását, hogy megakadályozza a tű eltömődését. NE tárolja későbbi felhasználás céljából az előkészített fecskendőt, ha már csatlakoztatta a feltöltött szubkután infúziós szerelékhez.

Ha a dózist nem adják be azonnal, kövesse az „A fecskedő tárolása” című lenti részben foglaltakat.

A fecskendő tárolása

• Ha nem kerül azonnal felhasználásra, akkor a felhasználásra kész állapotban történő tárolás idejéért és annak körülményeiért a felhasználó a felelős, ami általában nem lehet hosszabb, mint 24 óra, 2 °C–8 °C hőmérsékelten tárolva, kivéve, ha az előkészítést ellenőrzött és validált aszeptikus körülmények között végezték.

• Ha a dózis nem kerül azonnal beadásra, aszeptikus technikával szívja fel a Tecentriq oldatos injekciós üveg teljes tartalmát a fecsekendőbe, úgy, hogy az tartalmazza a dózismennyiséget (15 ml) és a szubkután infúziós szerelék feltöltéséhez szükséges mennyiséget is. A transzfer tűt cserélje le fecskendőzáró kupakkal. Tároláshoz NE csatlakoztassa szubkután infúziós szerelékhez.

• Az előkészített fecskendő az elkészítés után 2 °C–8 °C-on tárolva legfeljebb 30 napon át, szórt nappali fényben, legfeljebb 30 °C-on tárolva pedig legfeljebb 8 órán tartható el.

• Ha a fecskendőt hűtőszekrényben tárolják, a beadás előtt hagyja a fecskendőt szobahőmérsékletűre melegedni.

Az alkalmazás módja

A Tecentriq oldatos injekciót szubkután (bőr alá adott) injekció formájában kell beadni és nem szabad intravénásan alkalmazni.

Alkalmazás előtt a Tecentriq oldatos injekciót ki kell venni a hűtőből, és meg kell várni, míg az oldat szobahőmérsékletűre melegszik. A Tecentriq oldatos injekció alkalmazás előtti kezelésére vonatkozó utasításokat lásd az alkalmazási előírás 6.6 pontjában.

A 15 ml-es Tecentriq oldatos injekciót körülbelül 7 perc alatt kell beadni a comb bőre alá (szubkután). Javasolt szubkután infúziós szerelék (például szárnyas/pillangó tűs) használata. NE adja be a szerelékben maradt reziduális mennyiséget a betegnek.

Az injekció beadási helyét csak a bal és jobb comb között váltogassa. Az új injekciót a korábbi injekció beadási helyétől legalább 2,5 cm-re adja be, és soha ne adja be piros, véraláfutásos, érzékeny vagy kemény bőrfelületen. A szubkután Tecentriq készítménnyel folytatott kezelés során más, bőr alá beadandó gyógyszereket lehetőleg különböző helyekre kell beadni.

Megsemmisítés

A Tecentriq környezetbe való kijutását a minimálisra kell csökkenteni. Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.