

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tecentriq 840 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα φιαλίδιο 14 mL πυκνού διαλύματος περιέχει 840 mg ατεζολιζουμάμπης\*.

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

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

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

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Διαυγές, άχρωμο προς ελαφρά κίτρινο υγρό.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

#### Ουροθηλιακό καρκίνωμα

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

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

#### Μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα

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

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

## Τριπλά-αρνητικός καρκίνος του μαστού

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

### **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

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

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

##### Το Tecentriq ως μονοθεραπεία

Οι ασθενείς με 1<sup>ης</sup> γραμμής UC και 1<sup>ης</sup> γραμμής ΜΜΚΠ, θα πρέπει να επιλέγονται για θεραπεία με βάση την έκφραση του PD-L1 στον όγκο, που επιβεβαιώνεται με έναν επικυρωμένο έλεγχο (βλ. παράγραφο 5.1).

##### Το Tecentriq σε συνδυαστική θεραπεία

Οι ασθενείς με TNBC, που δεν έχουν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία, θα πρέπει να επιλέγονται για θεραπεία με βάση την έκφραση του PD-L1 στον όγκο, που επιβεβαιώνεται με έναν επικυρωμένο έλεγχο (βλ. παράγραφο 5.1).

#### Δοσολογία

##### Το Tecentriq ως μονοθεραπεία

Η συνιστώμενη δόση του Tecentriq είναι

- 840 mg χορηγούμενα ενδοφλεβίως κάθε δύο εβδομάδες ή
- 1.680 mg χορηγούμενα ενδοφλεβίως κάθε τέσσερις εβδομάδες.

##### Το Tecentriq σε συνδυαστική θεραπεία με nab-πακλιταξέλη σε πρώτης γραμμής μεταστατικό TNBC

Η συνιστώμενη δόση του Tecentriq είναι 840 mg χορηγούμενα με ενδοφλέβια έγχυση, ακολουθούμενα από 100 mg/m<sup>2</sup> nab-πακλιταξέλη. Για κάθε κύκλο 28 ημερών, το Tecentriq χορηγείται τις ημέρες 1 και 15 και η nab-πακλιταξέλη χορηγείται τις ημέρες 1, 8 και 15. Ανατρέξτε στις πλήρεις πληροφορίες συνταγογράφησης για το προϊόν συνδυασμού (βλ. επίσης παράγραφο 5.1).

##### Διάρκεια θεραπείας

##### Δεύτερης γραμμής (2<sup>ης</sup> γραμμής) ΜΜΚΠ και 2<sup>ης</sup> γραμμής UC

Συνιστάται οι ασθενείς να λαμβάνουν θεραπεία με Tecentriq μέχρι την απώλεια κλινικού οφέλους ή την εμφάνιση μη διαχειρίσιμης τοξικότητας.

##### 1<sup>ης</sup> γραμμής ΜΜΚΠ, 1<sup>ης</sup> γραμμής UC και TNBC

Συνιστάται οι ασθενείς να λαμβάνουν θεραπεία με Tecentriq μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή την εμφάνιση μη διαχειρίσιμης τοξικότητας.

### Καθυστέρηση ή παράλειψη δόσεων

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

### Τροποποίηση της δόσης κατά τη διάρκεια της θεραπείας

Δεν συνιστώνται μειώσεις της δόσης του Tecentriq.

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

### **Πίνακας 1: Συμβουλή για την τροποποίηση της δόσης για το Tecentriq**

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

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

<b>Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητη αντίδραση</b>	<b>Βαρύτητα</b>	<b>Τροποποίηση θεραπείας</b>
<b>Επινεφριδιακή ανεπάρκεια</b>	Συμπτωματική	<p>Διακόψτε προσωρινά το Tecentriq</p> <p>Η θεραπεία ενδέχεται να συνεχιστεί εάν τα συμπτώματα βελτιωθούν σε Βαθμό 0 ή Βαθμό 1 εντός 12 εβδομάδων, και τα κορτικοστεροειδή έχουν μειωθεί σε <math>\geq 10</math> mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ανά ημέρα και ο ασθενής είναι σταθερός με τη θεραπεία υποκατάστασης</p>
<b>Υποφυσίτιδα</b>	Βαθμού 2 ή 3	<p>Διακόψτε προσωρινά το Tecentriq</p> <p>Η θεραπεία ενδέχεται να συνεχιστεί εάν τα συμπτώματα βελτιωθούν σε Βαθμό 0 ή Βαθμό 1 εντός 12 εβδομάδων, και τα κορτικοστεροειδή έχουν μειωθεί σε <math>\geq 10</math> mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ανά ημέρα και ο ασθενής είναι σταθερός με τη θεραπεία υποκατάστασης</p>
	Βαθμού 4	Διακόψτε οριστικά το Tecentriq
<b>Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1</b>	Βαθμού 3 ή 4 υπεργλυκαιμία (γλυκόζη νηστείας $> 250$ mg/dL ή 13.9 mmol/L)	<p>Διακόψτε προσωρινά το Tecentriq</p> <p>Η θεραπεία μπορεί να συνεχίσει μόλις επιτευχθεί μεταβολικός έλεγχος με τη θεραπεία υποκατάστασης με ινσουλίνη</p>
<b>Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση</b>	Βαθμού 1 ή 2	Μειώστε τον ρυθμό έγχυσης ή διακόψτε την έγχυση. Η θεραπεία μπορεί να συνεχιστεί με την υποχώρηση του συμβάντος.
	Βαθμού 3 ή 4	Διακόψτε οριστικά το Tecentriq

<b>Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητη αντίδραση</b>	<b>Βαρύτητα</b>	<b>Τροποποίηση θεραπείας</b>
<b>Εξάνθημα/Σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες</b>	Βαθμού 3  ή πιθανολογούμενο σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS) ή τοξική επιδερμική νεκρόλυση (TEN) <sup>1</sup>	Διακόψτε προσωρινά το Tecentriq  Η θεραπεία ενδέχεται να συνεχιστεί μόλις τα συμπτώματα βελτιωθούν σε Βαθμού 0 ή Βαθμού 1 εντός 12 εβδομάδων και τα κορτικοστεροειδή έχουν μειωθεί σε $\geq 10$ mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ανά ημέρα
	Βαθμού 4  ή επιβεβαιωμένο σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS) ή τοξική επιδερμική νεκρόλυση (TEN) <sup>1</sup>	Διακόψτε οριστικά το Tecentriq
<b>Μυασθενικό σύνδρομο/μυασθένεια gravis, σύνδρομο Guillain-Barré και Μηνιγγοεγκεφαλίτιδα</b>	Όλοι οι Βαθμοί	Διακόψτε οριστικά το Tecentriq
<b>Παγκρεατίτιδα</b>	Αυξημένα επίπεδα αμυλάσης ή λιπάσης ορού Βαθμού 3 ή 4 ( $> 2 \times \text{ULN}$ ) ή παγκρεατίτιδα Βαθμού 2 ή 3	Διακόψτε προσωρινά το Tecentriq  Η θεραπεία ενδέχεται να συνεχιστεί εάν τα επίπεδα αμυλάσης και λιπάσης ορού βελτιωθούν σε Βαθμό 0 ή Βαθμό 1 εντός 12 εβδομάδων, ή τα συμπτώματα της παγκρεατίτιδας έχουν υποχωρήσει, και τα κορτικοστεροειδή έχουν μειωθεί σε $\geq 10$ mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ανά ημέρα
	Υποτροπιάζουσας παγκρεατίτιδας Βαθμού 4 ή οποιουδήποτε βαθμού	Διακόψτε οριστικά το Tecentriq
<b>Μυοκαρδίτιδα</b>	Βαθμού 2	Διακόψτε προσωρινά το Tecentriq  Η θεραπεία ενδέχεται να συνεχιστεί εάν τα συμπτώματα βελτιωθούν σε Βαθμού 0 ή Βαθμού 1 εντός 12 εβδομάδων και τα κορτικοστεροειδή έχουν μειωθεί σε $\leq 10$ mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ανά ημέρα
	Βαθμού 3 ή 4	Διακόψτε οριστικά το Tecentriq

<b>Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητη αντίδραση</b>	<b>Βαρύτητα</b>	<b>Τροποποίηση θεραπείας</b>
<b>Νεφρίτιδα</b>	Βαθμού 2: (επίπεδο κρεατινίνης > 1,5 έως 3,0 x αρχική εκτίμηση ή > 1,5 έως 3,0 x ULN)	Διακόψτε προσωρινά το Tecentriq  Η θεραπεία ενδέχεται να συνεχιστεί εάν το συμβάν βελτιωθεί σε Βαθμού 0 ή Βαθμού 1 εντός 12 εβδομάδων και τα κορτικοστεροειδή έχουν μειωθεί σε ≤ 10 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ανά ημέρα
	Βαθμού 3 ή 4: (επίπεδο κρεατινίνης > 3,0 x αρχική εκτίμηση ή > 3,0 x ULN)	Διακόψτε οριστικά το Tecentriq
<b>Μυοσίτιδα</b>	Βαθμού 2 ή 3	Διακόψτε προσωρινά το Tecentriq
	Βαθμού 4 ή βαθμού 3 υποτροπιάζουσα μυοσίτιδα	Διακόψτε οριστικά το Tecentriq
<b>Άλλες σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες αντιδράσεις</b>	Βαθμού 2 ή Βαθμού 3	Διακόψτε προσωρινά μέχρι οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις ανακάμψουν σε Βαθμού 0 ή 1 εντός 12 εβδομάδων και τα κορτικοστεροειδή έχουν μειωθεί σε ≤ 10 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ανά ημέρα
	Βαθμού 4 ή υποτροπιάζουσες Βαθμού 3	Διακόψτε οριστικά το Tecentriq (εκτός από ενδοκρινοπάθειες που ελέγχονται με ορμονική θεραπεία υποκατάστασης)

Σημείωση: Οι βαθμοί τοξικότητας ακολουθούν τα Συνήθη Κριτήρια Ορολογίας για τις Ανεπιθύμητες Ενέργειες του Εθνικού Ινστιτούτου για τον Καρκίνο Έκδοση 4.0 (NCI-CTCAE v.4).

<sup>1</sup> Ανεξαρτήτως σοβαρότητας

### Ειδικοί πληθυσμοί

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

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

#### Ηλικιωμένοι

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



### Νεφρική δυσλειτουργία

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

### Ηπατική δυσλειτουργία

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

### Κατάσταση λειτουργικότητας κατά τη Συνεργαζόμενη Ογκολογική Ομάδα της Ανατολικής Ακτής των ΗΠΑ (ECOG) $\geq 2$

Οι ασθενείς με κατάσταση λειτουργικότητας  $\geq 2$  κατά ECOG αποκλείστηκαν από τις κλινικές μελέτες στο NSCLC, το TNBC, το UC 2<sup>ης</sup> γραμμής και το ΗΚΚ (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1, για το ΗΚΚ βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1 της ΠΧΠ για το Tecentriq 1.200 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση).

### Τρόπος χορήγησης

Το Tecentriq είναι για ενδοφλέβια χρήση. Οι εγχύσεις δεν πρέπει να χορηγούνται ως ενδοφλέβια χορήγηση push ή bolus.

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

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

### **4.3 Αντενδείξεις**

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

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

#### Ιχνηλασιμότητα

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

#### Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό αντιδράσεις

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

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

Η ατεζολιζουμάμπη πρέπει να διακόπτεται οριστικά για οποιαδήποτε σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητη αντίδραση Βαθμού 3 που επανεμφανίζεται και για οποιεσδήποτε ανεπιθύμητες αντιδράσεις Βαθμού 4 εκτός από ενδοκρινολογικές που ελέγχονται με θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8).

#### Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό πνευμονίτιδα

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

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

#### Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό ηπατίτιδα

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

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

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

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

Για ασθενείς με ΗΚΚ, η θεραπεία με ατεζολιζουμάμπη θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά εάν η ALT ή η AST αυξηθεί σε  $> 3$  έως  $\leq 10 \times$  ULN από τα κανονικά όρια κατά την αρχική μέτρηση ή  $> 5$  έως  $\leq 10 \times$  ULN από  $> 1$  ULN έως  $\leq 3 \times$  ULN κατά την αρχική μέτρηση, ή  $> 8$  έως  $\leq 10 \times$  ULN από  $> 3$  ULN έως  $\leq 5 \times$  ULN κατά την αρχική μέτρηση και παραμένει για περισσότερο από 5 έως 7 ημέρες και θα πρέπει να ξεκινήσει 1 έως 2 mg/kg/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμο. Εάν το συμβάν βελτιωθεί σε Βαθμού  $\leq 1$ , τα κορτικοστεροειδή πρέπει να μειωθούν σταδιακά σε διάστημα  $\geq 1$  μήνα.

Η θεραπεία με ατεζολιζουμάμπη μπορεί να συνεχιστεί εάν το συμβάν βελτιωθεί σε Βαθμού  $\leq 1$  εντός 12 εβδομάδων και τα κορτικοστεροειδή έχουν μειωθεί σε  $\leq 10$  mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμο ανά ημέρα. Η θεραπεία με ατεζολιζουμάμπη πρέπει να διακοπεί οριστικά εάν η ALT ή η AST αυξηθεί σε  $> 10 \times \text{ULN}$  ή η ολική χολερυθρίνη αυξηθεί  $> 3 \times \text{ULN}$ ).

#### Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό κολίτιδα

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

Η θεραπεία με ατεζολιζουμάμπη θα πρέπει να διακοπεί προσωρινά για τη διάρροια Βαθμού 2 ή Βαθμού 3 (αύξηση  $\geq 4$  κενώσεων/ημέρα σε σχέση με την αρχική εκτίμηση) ή κολίτιδα (συμπτωματική). Για τη διάρροια Βαθμού 2 ή την κολίτιδα, εάν τα συμπτώματα επιμένουν  $> 5$  ημέρες ή επανεμφανιστούν, θα πρέπει να ξεκινήσει θεραπεία με 1 έως 2 mg/kg/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου. Για τη διάρροια Βαθμού 3 ή την κολίτιδα, θα πρέπει να ξεκινήσει θεραπεία με ενδοφλέβια κορτικοστεροειδή (1 έως 2 mg/kg/ημέρα μεθυλπρεδνιζολόνης ή ισοδύναμου). Μόλις τα συμπτώματα βελτιωθούν, θα πρέπει να ξεκινήσει θεραπεία με 1 έως 2 mg/kg/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου. Εάν τα συμπτώματα βελτιωθούν σε Βαθμό  $\geq 1$ , τα κορτικοστεροειδή θα πρέπει να μειωθούν σταδιακά σε διάστημα  $\geq 1$  μήνα. Η θεραπεία με ατεζολιζουμάμπη ενδέχεται να συνεχιστεί εάν το συμβάν βελτιωθεί σε Βαθμό  $\geq 1$  εντός 12 εβδομάδων, και τα κορτικοστεροειδή έχουν μειωθεί σε  $\leq 10$  mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμο ανά ημέρα. Η θεραπεία με ατεζολιζουμάμπη πρέπει να διακοπεί οριστικά για τη διάρροια ή την κολίτιδα Βαθμού 4 (απειλητική για τη ζωή, ενδείκνυται επείγουσα παρέμβαση).

#### Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ενδοκρινολογικές παθήσεις

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

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

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

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

Για υποφυσίτιδα Βαθμού 2 ή Βαθμού 3, η ατεζολιζουμάμπη θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά και να ξεκινήσει η χορήγηση θεραπείας με ενδοφλέβια κορτικοστεροειδή (1 έως 2 mg/kg/ημέρα μεθυλπρεδνιζολόνης ή ισοδύναμου), και θα πρέπει να ξεκινήσει η χορήγηση ορμονικής

υποκατάστασης όπως απαιτείται. Μόλις τα συμπτώματα βελτιωθούν, πρέπει να ακολουθήσει θεραπεία με 1 έως 2 mg/kg/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου. Εάν τα συμπτώματα βελτιωθούν σε Βαθμού  $\leq 1$ , τα κορτικοστεροειδή θα πρέπει να μειωθούν σταδιακά σε διάστημα  $\geq 1$  μήνα. Η θεραπεία ενδέχεται να συνεχιστεί εάν το συμβάν βελτιωθεί σε Βαθμού  $\leq 1$  εντός 12 εβδομάδων, τα κορτικοστεροειδή έχουν μειωθεί σε  $\leq 10$  mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ανά ημέρα και ο ασθενής είναι σταθερός με τη θεραπεία υποκατάστασης (εάν απαιτείται). Η θεραπεία με ατεζολιζουμάμπη θα πρέπει να διακοπεί οριστικά για την υποφυσίτιδα Βαθμού 4.

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

#### Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό μηνιγγοεγκεφαλίτιδα

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

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

#### Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό νευροπάθειες

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

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

#### Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό παγκρεατίτιδα

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

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

#### Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό μυοκαρδίτιδα

Σε κλινικές μελέτες με ατεζολιζουμάμπη έχει παρατηρηθεί μυοκαρδίτιδα (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα μυοκαρδίτιδας.

Η θεραπεία με ατεζολιζουμάμπη θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά για μυοκαρδίτιδα Βαθμού 2

και θα πρέπει να ξεκινά θεραπεία με συστηματικά κορτικοστεροειδή σε δόση 1 έως 2 mg / kg / ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου. Η θεραπεία με ατεζολιζουμάμπη μπορεί να συνεχιστεί εάν το συμβάν υποχωρήσει σε Βαθμού  $\leq 1$  εντός 12 εβδομάδων και τα κορτικοστεροειδή έχουν μειωθεί σε  $\leq 10$  mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ανά ημέρα. Η θεραπεία με ατεζολιζουμάμπη θα πρέπει να διακόπτεται μόνιμα για μυοκαρδίτιδα Βαθμού 3 ή 4.

#### Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό νεφρίτιδα

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

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

#### Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό μυοσίτιδα

Σε κλινικές δοκιμές με την ατεζολιζουμάμπη παρατηρήθηκαν περιπτώσεις μυοσίτιδας, συμπεριλαμβανομένων των θανατηφόρων περιπτώσεων (βλ. Παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα μυοσίτιδας.

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

#### Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις

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

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

#### Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες

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

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

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

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

#### Προφυλάξεις για συγκεκριμένες ασθένειες

##### Χρήση της ατεζολιζουμάμπης σε συνδυασμό με μπεβασιζουμάμπη, πακλιταξέλη και καρβοπλατίνη σε ασθενείς με μεταστατικό μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα από μη πλακώδες επιθήλιο

Οι ιατροί πρέπει να εξετάζουν με προσοχή τους κινδύνους που μπορεί να προκύψουν συνδυαστικά με το σχήμα τεσσάρων φαρμάκων, της ατεζολιζουμάμπης, μπεβασιζουμάμπης, πακλιταξέλης και καρβοπλατίνης πριν την έναρξη της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.8).

##### Χρήση της ατεζολιζουμάμπης σε συνδυασμό με nab-πακλιταξέλη σε μεταστατικό τριπλά αρνητικό καρκίνο του μαστού

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

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

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

##### Χρήση της ατεζολιζουμάμπης σε συνδυασμό με μπεβασιζουμάμπη, πακλιταξέλη και καρβοπλατίνη

Ασθενείς με ΜΜΚΠ οι οποίοι είχαν σαφή διήθηση από τον όγκο στα μεγάλα θωρακικά αγγεία ή εμφανή δημιουργία σπηλαίων στις πνευμονικές βλάβες, όπως αυτά φαίνονται στον απεικονιστικό έλεγχο, εξαιρέθηκαν από τη βασική κλινική μελέτη IMpower150 αφότου παρατηρήθηκαν μερικές περιπτώσεις θανατηφόρας πνευμονικής αιμορραγίας, η οποία και αποτελεί γνωστό παράγοντα κινδύνου στη θεραπεία με bevacizumab.

Απουσία δεδομένων, η ατεζολιζουμάμπη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτούς τους πληθυσμούς, μετά από προσεκτική αξιολόγηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου για τον ασθενή.

Χρήση της ατεζολιζουμάμπης σε συνδυασμό με μπεβασιζουμάμπη, πακλιταξέλη και καρβοπλατίνη σε EGFR + ασθενείς με ΜΜΚΠ που έχουν κάνει πρόοδο νόσου σε προηγούμενη θεραπεία με ερλοτινίμη + μπεβασιζουμάμπη

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

Χρήση της ατεζολιζουμάμπης σε συνδυασμό με μπεβασιζουμάμπη σε ηπατοκυτταρικό καρκίνο

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

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

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

Χρήση της ατεζολιζουμάμπης ως μονοθεραπεία για θεραπεία πρώτης γραμμής σε μεταστατικό μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα

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

Ασθενείς που αποκλείστηκαν από τις κλινικές δοκιμές

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

Κάρτα ασθενούς

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

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

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

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

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

##### Γυναίκες με αναπαραγωγική δυνατότητα

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

##### Κύηση

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

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

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

##### Θηλασμός

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

##### Γονιμότητα

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



#### 4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

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

#### 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

##### Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Η ασφάλεια της ατεζολιζουμάμπης ως μονοθεραπεία βασίζεται στα συγκεντρωτικά δεδομένα από 3.854 ασθενείς με διάφορους τύπους όγκων. Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες (> 10%) ήταν η κόπωση (33,1%), η μειωμένη όρεξη (23,5%), η ναυτία (21,8%), η πυρεξία (19,7%), το εξάνθημα (19,7%), ο βήχας (19,3%), η διάρροια (19,3%), η δύσπνοια (18,7%), ο μυοσκελετικός πόνος (14,3%), η οσφυαλγία (14,0%), η εξασθένιση (13,9%), ο έμετος (13,6%), ο κνησμός (13,5%), η αρθραλγία (13,1%), η λοίμωξη του ουροποιητικού (12,4%) και η κεφαλαλγία (10,9%).

Η ασφάλεια της ατεζολιζουμάμπης που χορηγήθηκε σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, έχει αξιολογηθεί σε 4.371 ασθενείς με πολλαπλούς τύπους καρκίνου. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (≥ 20%) ήταν η αναιμία (36,8%), η ουδετεροπενία (35,8%), η ναυτία (34,4%), η κόπωση (33,0%), η θρομβοπενία (27,7%), η διάρροια (27,1%), το εξάνθημα (27,0%), η αλωπεκία (26,4%), η δυσκοιλιότητα (25,7%), η μειωμένη όρεξη (25,0%) και η περιφερική νευροπάθεια (23,0%).

Για την περιγραφή των δοκιμών του Tecentriq, ανατρέξτε στην παράγραφο 5.1 της Περίληψης Χαρακτηριστικών Προϊόντος (ΠΧΠ) του Tecentriq 1.200 mg πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Περισσότερες πληροφορίες σχετικά με σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες παρέχονται στην Παράγραφο 4.4 Προειδοποιήσεις και Προφυλάξεις.

##### Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών υπό μορφή Πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες (ADRs) αναφέρονται ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα (SOC) του MedDRA και κατηγορίες συχνότητας στον Πίνακα 2 για την ατεζολιζουμάμπη που χορηγείται ως μονοθεραπεία ή ως συνδυασμένη θεραπεία. Ανεπιθύμητες ενέργειες που είναι γνωστές ότι συμβαίνουν με ατεζολιζουμάμπη ή χημειοθεραπείες χορηγούμενες μεμονωμένα, μπορεί να εμφανιστούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα σε συνδυασμό, ακόμη και αν αυτές οι αντιδράσεις δεν αναφέρθηκαν σε κλινικές δοκιμές με συνδυασμένη θεραπεία. Οι ακόλουθες κατηγορίες συχνότητας έχουν χρησιμοποιηθεί: (≤: πολύ συχνές (≥ 1/10), συχνές (≥ 1/100 έως < 1/10), όχι συχνές (≥ 1/1.000 έως < 1/100), σπάνιες (≥ 1/10.000 έως < 1/1.000), πολύ σπάνιες (< 1/10.000). Σε κάθε κατηγορία συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

#### **Πίνακας 2: Περίληψη ανεπιθύμητων ενεργειών σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ατεζολιζουμάμπη**

Ατεζολιζουμάμπη σε μονοθεραπεία		Ατεζολιζουμάμπη σε συνδυασμένη θεραπεία
<b>Λοιμώξεις και παρασιτώσεις</b>		
Πολύ συχνές	λοίμωξη του ουροποιητικού <sup>a</sup>	λοίμωξη του πνεύμονα <sup>b</sup>
Συχνές		σήψη <sup>aj</sup>
<b>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</b>		
Πολύ συχνές		αναιμία, θρομβοπενία <sup>d</sup> , ουδετεροπενία <sup>e</sup> , λευκοπενία <sup>f</sup>

<b>Ατεζολιζουμάμπη σε μονοθεραπεία</b>		<b>Ατεζολιζουμάμπη σε συνδυασμένη θεραπεία</b>
Συχνές	θρομβοπενία <sup>d</sup>	λεμφοπενία <sup>e</sup>
<b>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</b>		
Συχνές	σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση <sup>h</sup>	σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση <sup>h</sup>
<b>Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος</b>		
Πολύ συχνές		υποθυρεοειδισμός <sup>i</sup>
Συχνές	υποθυρεοειδισμός <sup>i</sup> , υπερθυρεοειδισμός <sup>j</sup>	υπερθυρεοειδισμός <sup>j</sup>
Όχι συχνές	σακχαρώδης διαβήτης <sup>k</sup> , επινεφριδιακή ανεπάρκεια <sup>l</sup>	
Σπάνιες	υποφυσίτιδα <sup>m</sup>	
<b>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</b>		
Πολύ συχνές	μειωμένη όρεξη	μειωμένη όρεξη
Συχνές	υποκαλιαιμία <sup>ac</sup> , υπονατριαιμία <sup>af</sup> , υπεργλυκαιμία	υποκαλιαιμία <sup>ac</sup> , υπονατριαιμία <sup>af</sup> , υπομαγνησιαιμία <sup>n</sup>
<b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>		
Πολύ συχνές	κεφαλαλγία	περιφερική νευροπάθεια <sup>o</sup> , κεφαλαλγία
Συχνές		συγκοπή, ζάλη
Όχι συχνές	Σύνδρομο Guillain-Barré <sup>p</sup> , μηνιγγοεγκεφαλίτιδα <sup>q</sup>	
Σπάνιες	μυασθενικό σύνδρομο <sup>r</sup>	
<b>Οφθαλμικές διαταραχές</b>		
Σπάνιες	ραγοειδίτιδα	
<b>Καρδιακές διαταραχές</b>		
Σπάνιες	μυοκαρδίτιδα <sup>s</sup>	
<b>Αγγειακές διαταραχές</b>		
Πολύ συχνές		υπέρταση <sup>ai</sup>
Συχνές	υπόταση	
<b>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου</b>		
Πολύ συχνές	βήχας, δύσπνοια	δύσπνοια, βήχας
Συχνές	πνευμονίτιδα <sup>t</sup> , υποξία <sup>ag</sup> , ρινική συμφόρηση, ρινοφαρυγγίτιδα	δυσφωνία
<b>Διαταραχές του γαστρεντερικού</b>		
Πολύ συχνές	ναυτία, έμετος, διάρροια <sup>u</sup>	ναυτία, διάρροια <sup>u</sup> , δυσκοιλιότητα, έμετος

<b>Ατεζολιζουμάμπη σε μονοθεραπεία</b>		<b>Ατεζολιζουμάμπη σε συνδυασμένη θεραπεία</b>
Συχνές	κοιλιακό άλγος, κολίτιδα <sup>v</sup> , δυσφαγία, στοματοφαρυγγικό άλγος <sup>w</sup>	στοματίτιδα, δυσγευσία
Όχι συχνές	παγκρεατίτιδα <sup>x</sup>	
<b>Διαταραχές ήπατος και χοληφόρων</b>		
Συχνές	αυξημένη AST, αυξημένη ALT, ηπατίτιδα <sup>y</sup>	αυξημένη AST, αυξημένη ALT
<b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>		
Πολύ συχνές	εξάνθημα <sup>z</sup> , κνησμός	εξάνθημα <sup>z</sup> , κνησμός, αλωπεκία <sup>ah</sup>
Συχνές	ξηροδερμία	
Όχι συχνές	ψωρίαση, σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες <sup>ak</sup>	ψωρίαση, σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες <sup>ak</sup>
Σπάνιες	πεμφιγοειδές	πεμφιγοειδές
<b>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</b>		
Πολύ συχνές	αρθραλγία, οσφυαλγία, μυοσκελετικός πόνος <sup>aa</sup>	αρθραλγία, μυοσκελετικός πόνος <sup>aa</sup> , οσφυαλγία
Όχι συχνές	μυοσίτιδα <sup>ab</sup>	
<b>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</b>		
Συχνές	αυξημένη κρεατινίνη αίματος <sup>c</sup>	πρωτεϊνουρία <sup>ac</sup> , αυξημένη κρεατινίνη αίματος <sup>c</sup>
Όχι συχνές	νεφρίτιδα <sup>ad</sup>	
<b>Γενικές διαταραχές και διαταραχές της οδού χορήγησης</b>		
Πολύ συχνές	πυρεξία, κόπωση, εξασθένιση	πυρεξία, κόπωση, εξασθένιση, περιφερικό οίδημα
Συχνές	γριπώδης συνδρομή, ρίγη	
<b>Παρακλινικές εξετάσεις</b>		
Συχνές		αυξημένη αλκαλική φωσφατάση αίματος

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

<sup>b</sup> Περιλαμβάνει αναφορές πνευμονίας, βρογχίτιδας, λοίμωξης του πνεύμονα, λοίμωξης κατώτερου αναπνευστικού συστήματος, λοιμώδους έξαρσης ΧΑΠ, λοιμώδους υπεζωκοτικής συλλογής, τραχειοβρογχίτιδας, άτυπης πνευμονίας, παρανεοπλασματικής πνευμονίας, πνευμονικού αποστήματος, πυσπνευμοθώρακα, υπεζωκοτικής λοίμωξης.

<sup>c</sup> Περιλαμβάνονται αναφορές αυξημένης κρεατινίνης αίματος, υπερκρεατιναιμία

<sup>d</sup> Περιλαμβάνονται αναφορές θρομβοπενίας, μειωμένου αριθμού αιμοπεταλίων.

<sup>e</sup> Περιλαμβάνει αναφορές ουδετεροπενίας, μειωμένο αριθμό ουδετερόφιλων, εμπύρετη ουδετεροπενία, ουδετεροπενική σήψη, κοκκιοκυτταροπενία.

<sup>f</sup> Περιλαμβάνει αναφορές για μειωμένο αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων, λευκοπενία

<sup>g</sup> Περιλαμβάνει αναφορές λεμφοπενίας, μειωμένου αριθμού λεμφοκυττάρων.

<sup>h</sup> Περιλαμβάνει αναφορές σχετιζόμενης με την έγχυση αντίδρασης, συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών, υπερευαισθησίας, αναφυλαξίας.

<sup>i</sup> Περιλαμβάνει αναφορές αυτοάνοσου υποθυρεοειδισμού, αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας, παθολογικής ορμόνης διέγερσης θυρεοειδούς αίματος, μειωμένης ορμόνης διέγερσης του θυρεοειδούς αίματος, αυξημένης ορμόνης διέγερσης του θυρεοειδούς αίματος, συνδρόμου ευθυρεοειδικού ασθενούς, βρογχοκήλης, υποθυρεοειδισμού, σχετιζόμενου με το ανοσοποιητικό υποθυρεοειδισμού, μυξοιδήματος, μυξοιδηματικού κόματος, διαταραχής θυρεοειδούς, μη φυσιολογικής δοκιμασίας λειτουργίας θυρεοειδούς, θυρεοειδίτιδας, οξείας θυρεοειδίτιδας, μειωμένης θυροξίνης, μειωμένης ελεύθερης θυροξίνης, αυξημένης ελεύθερης θυροξίνης, αυξημένης θυροξίνης, μειωμένης τρι-ιωδοθυρονίνης, μη φυσιολογικής ελεύθερης τρι-ιωδοθυρονίνης, μειωμένης ελεύθερης τρι-ιωδοθυρονίνης, αυξημένης ελεύθερης τρι-ιωδοθυρονίνης, σιωπηλής θυρεοειδίτιδας, χρόνιας θυρεοειδίτιδας.

<sup>j</sup> Περιλαμβάνει αναφορές υπερθυρεοειδισμού, νόσου Basedow's, ενδοκρινικής οφθαλμοπάθειας, εξόφθαλμου.

<sup>k</sup> Περιλαμβάνει αναφορές σακχαρώδους διαβήτη, σακχαρώδους διαβήτη τύπου 1, διαβητικής κετοξέωσης, κετοξέωσης.

<sup>l</sup> Περιλαμβάνει αναφορές επινεφριδιακής ανεπάρκειας, ανεπάρκειας γλυκοκορτικοειδών, πρωτοπαθούς επινεφριδιακής ανεπάρκειας.

<sup>m</sup> Περιλαμβάνει αναφορές υποφυσίτιδας και διαταραχής της ρύθμισης της θερμοκρασίας.

<sup>n</sup> Περιλαμβάνει αναφορές υπομαγνησιαιμίας, μειωμένου μαγνήσιο αίματος.

<sup>o</sup> Περιλαμβάνει αναφορές περιφερικής νευροπάθειας, αυτοάνοσης νευροπάθειας, περιφερικής αισθητικής νευροπάθειας, πολυνευροπάθειας, έρπητα ζωστήρα, περιφερικής κινητικής νευροπάθειας, νευραλγικής αμυοτροφίας, περιφερικής αισθητικοκινητικής νευροπάθειας, τοξικής νευροπάθειας, αξονική νευροπάθεια, κάκωση σφυοϊερού πλέγματος, νευροπαθητική αρθροπάθεια, λοίμωξης περιφερικών νεύρων

<sup>p</sup> Περιλαμβάνει αναφορές συνδρόμου Guillain-Barré και απομυελινωτικής πολυνευροπάθειας.

<sup>q</sup> Περιλαμβάνει αναφορές εγκεφαλίτιδας, μηνιγγίτιδας, φωτοφοβίας.

<sup>r</sup> Περιλαμβάνει αναφορές μυασθένειας gravis.

<sup>s</sup> Περιλαμβάνει αναφορές αυτοάνοσης μυοκαρδίτιδας.

<sup>t</sup> Περιλαμβάνει αναφορές πνευμονίτιδας, πνευμονικής διήθησης, βρογχιολίτιδας, σχετιζόμενης με το ανοσοποιητικό πνευμονίτιδας, διάμεσης πνευμονοπάθειας, θολερότητας πνευμόνων, πνευμονικής τοξικότητας, πνευμονίτιδας από ακτινοβολία.

<sup>u</sup> Περιλαμβάνει αναφορές διάρροιας, επιτακτικής αφόδευσης, συχνών κενώσεων, αιμορραγικής διάρροιας, υπερκινητικότητας του γαστρεντερικού σωλήνα.

<sup>v</sup> Περιλαμβάνει αναφορές κολίτιδας, αυτοάνοσης κολίτιδας, ισχαιμικής κολίτιδας, μικροσκοπικής κολίτιδας, ελκώδους κολίτιδας, σχετιζόμενης με το ανοσοποιητικό εντεροκολίτιδας.

<sup>w</sup> Περιλαμβάνει αναφορές στοματοφαρυγγικού άλγους, στοματοφαρυγγικής δυσφορίας, ερεθισμού του λαιμού.

<sup>x</sup> Περιλαμβάνει αναφορές αυτοάνοσης παγκρεατίτιδας, παγκρεατίτιδας, οξείας παγκρεατίτιδας, αυξημένης λιπάσης, αυξημένης αμυλάσης.

<sup>y</sup> Περιλαμβάνει αναφορές ασκίτη, αυτοάνοσης ηπατίτιδας, ηπατοκυτταρικής βλάβης, ηπατίτιδας, οξείας ηπατίτιδας, ηπατοτοξικότητας, ηπατικής διαταραχής, ηπατικής βλάβης προκαλούμενης από το φάρμακο, ηπατικής ανεπάρκειας, ηπατικής στεάτωσης, ηπατικής αλλοίωσης, αιμορραγίας οισοφαγικών κιστών, οισοφαγικών κιστών.

<sup>z</sup> Περιλαμβάνει αναφορές ακμής, φλυκταινώδους ακμής, φλύκταινας, φλύκταινας με αιματηρό υγρό, δερματίτιδας, δερματίτιδας ομοιάζουσας με ακμή, αλλεργικής δερματίτιδας, αποφολιδωτικής δερματίτιδας, φαρμακευτικού εξανθήματος, εκζέματος, μολυσμένου εκζέματος, ερυθήματος, ερυθήματος βλεφάρου, εξανθήματος του βλεφάρου, τοπικού εξανθήματος υποτροπιάζοντος, θυλακίτιδας, δοθιήνα, δερματίτιδας χειρός, επιχειλίας φλύκταινας, στοματικής φλύκταινας με αιματηρό υγρό, σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας, εξανθήματος, ερυθματώδους εξανθήματος, θυλακιώδους εξανθήματος, γενικευμένου εξανθήματος, κηλιδώδους εξανθήματος, κηλιδοβλατιδώδους εξανθήματος, βλατιδώδους εξανθήματος, βλατιδολεπιδώδους εξανθήματος, κνησιώδους εξανθήματος, φλυκταινώδους εξανθήματος φυσαλιδώδους εξανθήματος, δερματίτιδας του οσχέου, σημηματορροϊκής δερματίτιδας, απολέπισης του δέρματος, δερματικής τοξικότητας, δερματικού έλκους.

<sup>aa</sup> Περιλαμβάνει αναφορές μυοσκελετικού πόνου, μυαλγίας, οστικού πόνου.

<sup>ab</sup> Περιλαμβάνει αναφορές μυοσίτιδας, ραβδομυόλυσης, ρευματικής πολυμυαλγίας, δερματομυοσίτιδας, μυϊκού αποστήματος, παρουσίας μυοσφαιρίνης στα ούρα.

<sup>ac</sup> Περιλαμβάνει αναφορές πρωτεϊνουρίας, παρουσίας πρωτεΐνης ούρων, αιμοσφαιρινουρίας, διαταραχής στα ούρα, νεφρωσικού συνδρόμου, αλβουμινουρίας.

<sup>ad</sup> Περιλαμβάνει αναφορές αυτοάνοσης νεφρίτιδας, νεφρίτιδας, νεφρίτιδας Henoch-Schonlein Purpura, παρανεοπλασματικής σπειραματονεφρίτιδας, διάμεσης νεφρίτιδας των ουροφόρων σωληναρίων.

<sup>ae</sup> Περιλαμβάνει αναφορές υποκαλιαιμίας, μειωμένου καλίου αίματος.

<sup>af</sup> Περιλαμβάνει αναφορές υπονατρίαμίας, μειωμένου νατρίου αίματος.

<sup>ag</sup> Περιλαμβάνει αναφορές υποξίας, μειωμένου κορεσμού οξυγόνου, μειωμένου pO<sub>2</sub>.

<sup>ah</sup> Περιλαμβάνει αναφορές αλωπεκίας, μαδάρωσης, γυροειδούς αλωπεκίας, ολικής αλωπεκίας, υποτρίχωσης.

<sup>ai</sup> Περιλαμβάνει αναφορές υπέρτασης, αυξημένης αρτηριακής πίεσης, υπερτασικής κρίσης, αυξημένης συστολικής αρτηριακής πίεσης, διαστολικής υπέρτασης, αρτηριακής πίεσης ανεπαρκώς ελεγχόμενης, υπερτασικής αμφιβληστροειδοπάθειας, υπερτασικής νεφροπάθειας, ιδιοπαθούς υπέρτασης.

<sup>aj</sup> Περιλαμβάνει αναφορές σήψης, σηπτικού σοκ, ουροσήψης, ουδετεροπενικής σήψης, πνευμονικής σήψης, βακτηριακής σήψης, σήψης από klebsiella, κοιλιακής σήψης, σήψης από candida, σήψης από escherichia, σήψης από ψευδομονάδα, σταφυλοκοκκικής σήψης.

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

### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

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

#### Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό πνευμονίτιδα

Πνευμονίτιδα σημειώθηκε στο 2,9% (111/3.854) των ασθενών που έλαβαν ατεζολιζουμάμπη ως μονοθεραπεία. Από τους 111 ασθενείς, ένας εμφάνισε θανατηφόρο συμβάν. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ήταν 4,0 μήνες (εύρος: 3 ημέρες έως 29,8 μήνες). Η διάμεση διάρκεια ήταν 1,6 μήνες (εύρος: 1 ημέρα έως 21,7+ μήνες· το + σημαίνει περικεκομμένη τιμή). Η πνευμονίτιδα οδήγησε σε διακοπή της ατεζολιζουμάμπης σε 18 (0,5%) ασθενείς. Πνευμονίτιδα για την αντιμετώπιση της οποίας απαιτούνταν η χρήση κορτικοστεροειδών σημειώθηκε στο 1,7% (64/3.854) των ασθενών που έλαβαν ατεζολιζουμάμπη ως μονοθεραπεία.

#### Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό ηπατίτιδα

Ηπατίτιδα σημειώθηκε στο 1,8% (68/3.854) των ασθενών που έλαβαν μονοθεραπεία με ατεζολιζουμάμπη. Από τους 68 ασθενείς, δύο εμφάνισαν θανατηφόρο συμβάν. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ήταν 1,5 μήνες (εύρος: 7 ημέρες έως 18,8 μήνες). Η διάμεση διάρκεια ήταν 2,1 μήνες (εύρος: 1 ημέρα έως 22,0+ μήνες· το + σημαίνει περικεκομμένη τιμή). Η ηπατίτιδα οδήγησε σε διακοπή της ατεζολιζουμάμπης σε 10 (0,3%) ασθενείς. Ηπατίτιδα για την αντιμετώπιση της οποίας απαιτούνταν η χρήση κορτικοστεροειδών σημειώθηκε στο 0,5% (19/3.854) των ασθενών που έλαβαν ατεζολιζουμάμπη ως μονοθεραπεία.

#### Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό κολίτιδα

Κολίτιδα σημειώθηκε στο 1,2% (46/3.854) των ασθενών που έλαβαν ατεζολιζουμάμπη ως μονοθεραπεία. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ήταν 4,8 μήνες (εύρος: 15 ημέρες έως 17,2 μήνες). Η διάμεση διάρκεια ήταν 1,2 μήνες (εύρος: 4 ημέρες έως 35,9+ μήνες· το + σημαίνει περικεκομμένη τιμή). Η κολίτιδα οδήγησε σε διακοπή της ατεζολιζουμάμπης σε 15 (0,4%) ασθενείς. Κολίτιδα για την αντιμετώπιση της οποίας απαιτούνταν η χρήση κορτικοστεροειδών σημειώθηκε στο 0,5% (21/3.854) των ασθενών που έλαβαν ατεζολιζουμάμπη ως μονοθεραπεία.

#### Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ενδοκρινολογικές

##### *Διαταραχές του θυρεοειδούς*

Υποθυρεοειδισμός σημειώθηκε στο 6,3% (244/3.854) των ασθενών που έλαβαν ατεζολιζουμάμπη ως μονοθεραπεία. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ήταν 4,6 μήνες (εύρος: 1 ημέρα έως 34,5 μήνες). Υπερθυρεοειδισμός σημειώθηκε στο 1,6% (61/3.854) των ασθενών που έλαβαν ατεζολιζουμάμπη ως μονοθεραπεία. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ήταν 2,4 μήνες (εύρος: 21 ημέρες έως 24,3 μήνες).

### *Επινεφριδιακή ανεπάρκεια*

Επινεφριδιακή ανεπάρκεια σημειώθηκε στο 0,4% (15/3.854) των ασθενών που έλαβαν ατεζολιζουμάμπη ως μονοθεραπεία. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ήταν 5,9 μήνες (εύρος: 1 ημέρα έως 21,4 μήνες). Η διάμεση διάρκεια ήταν 16,8 μήνες (εύρος: 2 ημέρες έως 35,4+ μήνες· το + σημαίνει περικεκομμένη τιμή). Επινεφριδιακή ανεπάρκεια που οδήγησε στη διακοπή του Tecentriq σε 2 (<0,1%) ασθενείς. Επινεφριδιακή ανεπάρκεια για την αντιμετώπιση της οποίας απαιτούνταν η χρήση κορτικοστεροειδών σημειώθηκε στο 0,3% (12/3.854) των ασθενών που έλαβαν ατεζολιζουμάμπη ως μονοθεραπεία.

### *Υποφυσίτιδα*

Υποφυσίτιδα σημειώθηκε σε <0,1% (3/3.854) των ασθενών που έλαβαν ατεζολιζουμάμπη ως μονοθεραπεία. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ήταν 5,3 μήνες (εύρος: 23 ημέρες έως 13,7 μήνες). Δύο (<0,1%) ασθενείς χρειάστηκαν τη χρήση κορτικοστεροειδών και η θεραπεία με ατεζολιζουμάμπη διακόπηκε σε 1 (<0,1%) ασθενή.

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

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

### *Σακχαρώδης διαβήτης*

Σακχαρώδης διαβήτης σημειώθηκε στο 0,4% (16/3.854) των ασθενών που έλαβαν ατεζολιζουμάμπη ως μονοθεραπεία. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ήταν 5,3 μήνες (εύρος: 4 ημέρες έως 29,0 μήνες). Ο σακχαρώδης διαβήτης οδήγησε σε διακοπή της ατεζολιζουμάμπης σε < 0,1% (3/3.854) των ασθενών.

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

### *Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό μνηνιγοεγκεφαλίτιδα*

Μνηνιγοεγκεφαλίτιδα σημειώθηκε στο 0,4% (14/3.854) των ασθενών που έλαβαν ατεζολιζουμάμπη ως μονοθεραπεία. Ο μέσος χρόνος έως την έναρξη ήταν 16 ημέρες (εύρος: 1 ημέρα έως 12,5 μήνες). Η μέση διάρκεια ήταν 22 ημέρες (εύρος: 6 μέρες έως 14,5 + μήνες· το + υποδηλώνει περικεκομμένη τιμή).

Η μνηνιγοεγκεφαλίτιδα για την αντιμετώπιση της οποίας απαιτούνταν η χρήση κορτικοστεροειδών σημειώθηκε σε 0,2% (6/3.854) των ασθενών που έλαβαν ατεζολιζουμάμπη και οι τέσσερις ασθενείς (0,1%) διέκοψαν την ατεζολιζουμάμπη.

### *Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό νευροπάθειες*

Σύνδρομο Guillain-Barré και απομυελινωτική πολυνευροπάθεια σημειώθηκε στο 0,1% (5/3.854) των ασθενών που έλαβαν ατεζολιζουμάμπη ως μονοθεραπεία. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ήταν 7,0 μήνες (εύρος: 17 ημέρες έως 8,1 μήνες). Η διάμεση διάρκεια ήταν 8,0 μήνες (εύρος: 19 ημέρες έως 8,3+ μήνες· το + σημαίνει περικεκομμένη τιμή). Το σύνδρομο Guillain-Barré οδήγησε σε διακοπή της ατεζολιζουμάμπης σε 1 (< 0,1%) ασθενή. Σύνδρομο Guillain-Barré για την αντιμετώπιση του οποίου απαιτούνταν η χρήση κορτικοστεροειδών σημειώθηκε στο <0,1% (2/3.854) των ασθενών που έλαβαν ατεζολιζουμάμπη ως μονοθεραπεία.

### Μυασθενικό σύνδρομο

Μυασθένεια gravis σημειώθηκε σε < 0,1% (1/3.854) των ασθενών που έλαβαν ατεζολιζουμάμπη ως μονοθεραπεία. Ο χρόνος έως την έναρξη ήταν 1,2 μήνες.

### Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό παγκρεατίτιδα

Παγκρεατίτιδα, συμπεριλαμβανομένης της αυξημένης αμυλάσης και της αυξημένης λιπάσης σημειώθηκε στο 0,8% (30/3.854) των ασθενών που έλαβαν ατεζολιζουμάμπη ως μονοθεραπεία. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ήταν 5,0 μήνες (εύρος: 1 ημέρα έως 24,8 μήνες). Η διάμεση διάρκεια ήταν 24 ημέρες (εύρος: 3 ημέρες έως 22,4+ μήνες· το + σημαίνει περικεκομμένη τιμή). Η παγκρεατίτιδα οδήγησε στη διακοπή της ατεζολιζουμάμπης σε 3 (<0,1%) ασθενείς. Παγκρεατίτιδα για την αντιμετώπιση της οποίας απαιτούνταν η χρήση κορτικοστεροειδών σημειώθηκε στο 0,1% (5/3.854) των ασθενών που έλαβαν ατεζολιζουμάμπη ως μονοθεραπεία.

### Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό μυοκαρδίτιδα

Η μυοκαρδίτιδα παρουσιάστηκε σε <0,1% (1/3.854) των ασθενών που έλαβαν ατεζολιζουμάμπη ως μονοθεραπεία. Ο χρόνος έως την έναρξη ήταν 4,9 μήνες. Η διάρκεια ήταν 14 ημέρες. Η μυοκαρδίτιδα οδήγησε σε διακοπή της ατεζολιζουμάμπης σε 1 (<0,1%) ασθενή.

### Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό νεφρίτιδα

Η νεφρίτιδα εμφανίστηκε σε 0,2% (9/3.854) των ασθενών που έλαβαν ατεζολιζουμάμπη. Ο διάμεσος χρόνος για την έναρξη ήταν 5,1 μήνες (εύρος: 2 ημέρες έως 17,5 μήνες). Η νεφρίτιδα οδήγησε σε διακοπή της ατεζολιζουμάμπης σε 4 (0,1%) ασθενείς. Τρεις (<0,1%) ασθενείς χρειάστηκαν τη χρήση κορτικοστεροειδών.

### Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό μυοσίτιδα

Η μυοσίτιδα εμφανίστηκε σε 0,4% (16/3.854) των ασθενών που έλαβαν ατεζολιζουμάμπη ως μονοθεραπεία. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ήταν 3,3 μήνες (εύρος: 12 ημέρες έως 11,0 μήνες). Η διάμεση διάρκεια ήταν 4,4 μήνες (εύρος: από 2 ημέρες έως 22,6+ μήνες· το + σημαίνει περικεκομμένη τιμή). Η μυοσίτιδα οδήγησε σε διακοπή της ατεζολιζουμάμπης σε 1 (<0,1%) ασθενή. Επτά (0,2%) ασθενείς χρειάστηκαν τη χρήση κορτικοστεροειδών.

### Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες

Σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες (SCARs) εμφανίστηκαν στο 0,7% (26/3.854) των ασθενών που έλαβαν ατεζολιζουμάμπη ως μονοθεραπεία. Από τους 26 ασθενείς, ένας εμφάνισε ένα θανατηφόρο συμβάν. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ήταν 5,9 μήνες (εύρος: 4 ημέρες έως 15,5 μήνες). Η διάμεση διάρκεια ήταν 2,3 μήνες (εύρος: 1 ημέρα έως 22,1+ μήνες· το + σημαίνει περικεκομμένη τιμή). Οι SCARs οδήγησαν σε διακοπή της ατεζολιζουμάμπης σε 3 ασθενείς (<0,1%). Οι SCARs που απαιτούσαν τη χρήση συστηματικών κορτικοστεροειδών εμφανίστηκαν στο 0,2% (8/3.854) των ασθενών που λάμβαναν ατεζολιζουμάμπη ως μονοθεραπεία.

### Χρήση της ατεζολιζουμάμπης σε συνδυασμό με μπεβασιζουμάμπη, πακλιταξέλη και καρβοπλατίνη

Στη μελέτη πρώτης γραμμής MMKP (IMpower150) παρατηρήθηκε μια συνολικά υψηλότερη συχνότητα ανεπιθύμητων συμβάντων στο σχήμα των τεσσάρων φαρμάκων, της ατεζολιζουμάμπης με μπεβασιζουμάμπη, πακλιταξέλη και της καρβοπλατίνης σε σύγκριση με την ατεζολιζουμάμπη, την πακλιταξέλη και την καρβοπλατίνη, συμπεριλαμβανομένων των συμβάντων Βαθμών 3 και 4 (63,6% σε σύγκριση με 57,5%), συμβάντων Βαθμού 5 (6,1% σε σύγκριση με 2,5%), ανεπιθύμητων ενεργειών ιδιαίτερου ενδιαφέροντος για την ατεζολιζουμάμπη (52,4% έναντι 48,0%), καθώς και ανεπιθύμητων ενεργειών που οδήγησαν στην απόσυρση οποιασδήποτε θεραπείας μελέτης (33,8% έναντι 13,3%). Σε ασθενείς που λάμβαναν ατεζολιζουμάμπη σε συνδυασμό με μπεβασιζουμάμπη, πακλιταξέλη και

καρβοπλατίνη, αναφέρθηκαν σε υψηλότερη συχνότητα (διαφορά  $\geq 5\%$ ) ναυτία, διάρροια, στοματίτιδα, κόπωση, πυρεξία, βλεννογονίτιδα, μειωμένη όρεξη, μείωση βάρους, υπέρταση και πρωτεϊνουρία. Άλλες κλινικά σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν συχνότερα στο σκέλος της ατεζολιζουμάμπης με μπεβασιζουμάμπη, πακλιταξέλη και καρβοπλατίνη ήταν η επίσταξη, η αιμόπτυση, το εγκεφαλικό επεισόδιο, συμπεριλαμβανομένων και θανατηφόρων συμβάντων.

### Ανοσογονικότητα

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

Σε συγκεντρωτικά σύνολα δεδομένων για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ατεζολιζουμάμπη ως μονοθεραπεία (N = 2.972) και σε θεραπείες συνδυασμού (N = 2.285), παρατηρήθηκαν τα ακόλουθα ποσοστά ανεπιθύμητων συμβάντων (ΑΣ) για τον θετικό σε ADA πληθυσμό σε σύγκριση με τον αρνητικό σε ADA πληθυσμό, αντίστοιχα: Βαθμού 3-4 ΑΣ 48,6% έναντι 42,6%, Σοβαρά Ανεπιθύμητα Συμβάντα (ΣΑΣ) 42,2% έναντι 36,0%, ΑΣ που οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας 6,2% έναντι 6,5% (για μονοθεραπεία)· Βαθμού 3-4 ΑΣ 63,9% έναντι 60,9%, ΣΑΣ 43,9% έναντι 35,6%, ΑΣ που οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας 22,8% έναντι 18,4% (για θεραπεία συνδυασμού). Ωστόσο, τα διαθέσιμα δεδομένα δεν επιτρέπουν την εξαγωγή οριστικών συμπερασμάτων σχετικά με πιθανά μοτίβα ανεπιθύμητων ενεργειών.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

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

### Ηλικιωμένοι ασθενείς

Καμία συνολική διαφορά στην ασφάλεια δεν παρατηρήθηκε μεταξύ ασθενών  $\geq 65$  ετών και νεότερων ασθενών που λαμβάνουν ατεζολιζουμάμπη ως μονοθεραπεία. Στη μελέτη IMpower150, η ηλικία  $\geq 65$  ετών συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης ανεπιθύμητων ενεργειών σε ασθενείς που λαμβάνουν ατεζολιζουμάμπη σε συνδυασμό με μπεβασιζουμάμπη, καρβοπλατίνη και πακλιταξέλη.

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

### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

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



## 4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με την υπερδοσολογία με την ατεζολιζουμάμπη.

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

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, μονοκλωνικά αντισώματα.  
Κωδικός ATC: L01XC32

#### Μηχανισμός δράσης

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

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

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Για την περιγραφή των μελετών με το Tecentriq χορηγούμενου κάθε 3 εβδομάδες στα 1.200 mg, ανατρέξτε στην ΠΧΠ του Tecentriq 1.200 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

## Ουροθηλιακό καρκίνωμα

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Πίνακας 3: Σύνοψη αποτελεσματικότητας σε ανεξαρτήτως έκφρασης (IMvigor211)**

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

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

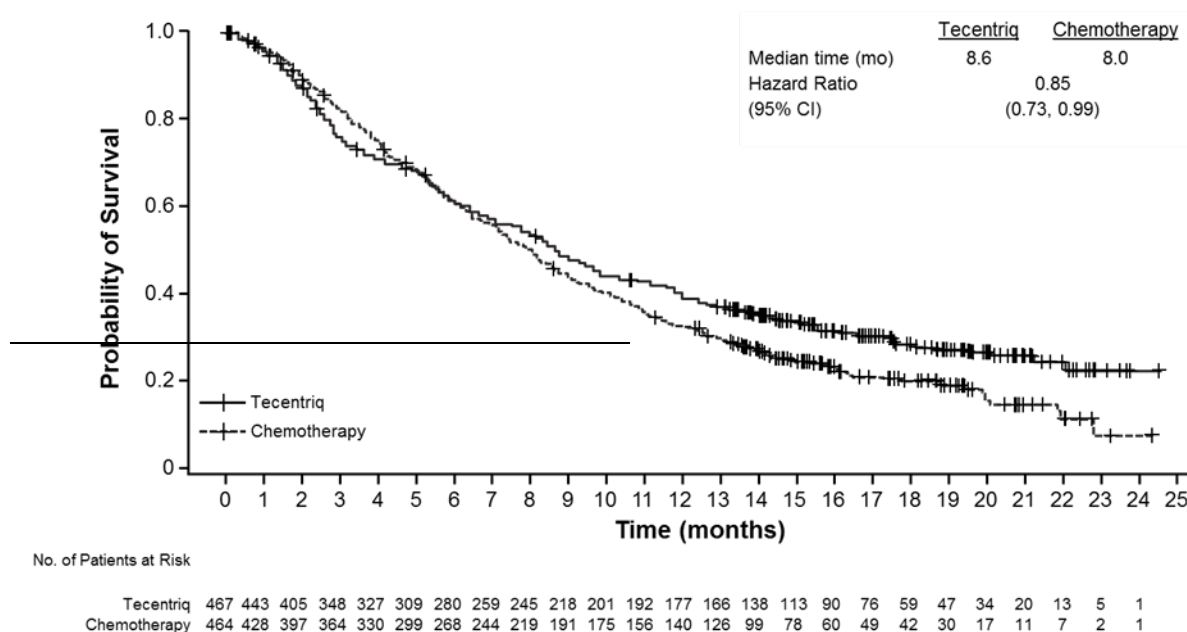
\*\* Μια ανάλυση OS στον πληθυσμό ανεξαρτήτως έκφρασης διενεργήθηκε με βάση τον διαστρωματωμένο έλεγχο log-rank και το αποτέλεσμα παρέχεται μόνο για περιγραφικούς σκοπούς (p=0.0378), σύμφωνα με την προκαθορισμένη ιεραρχία της ανάλυσης, η τιμή-p για την ανάλυση OS στον πληθυσμό ανεξαρτήτως έκφρασης δεν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

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

\*\* Με βάση την εκτίμηση Kaplan-Meier

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

**Πίνακας 4: Περίληψη επικαιροποιημένης αποτελεσματικότητας (Κοόρτη 1 της μελέτης IMvigor210)**

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

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

Στην Κοόρτη 2, τα συγκύρια καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας ήταν το επιβεβαιωμένο ORR σύμφωνα με την εκτίμηση της ανεξάρτητης αρχής αξιολόγησης (IRF) χρησιμοποιώντας τα κριτήρια RECIST έκδοση 1.1 και το εκτιμώμενο από τον ερευνητή ORR σύμφωνα με τα τροποποιημένα κριτήρια RECIST (mRECIST). 310 ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ατεζολιζουμάμπη 1.200

mg με ενδοφλέβια έγχυση κάθε 3 εβδομάδες μέχρι την απώλεια του κλινικού οφέλους. Η αρχική ανάλυση της κοόρτης 2 πραγματοποιήθηκε όταν όλοι οι ασθενείς είχαν υποβληθεί σε παρακολούθηση για τουλάχιστον 24 εβδομάδες. Η μελέτη πέτυχε τα συγκύρια καταληκτικά σημεία στην κοόρτη 2 επιδεικνύοντας στατιστικά σημαντικά ποσοστά ORR σύμφωνα με τα εκτιμώμενα από την IRF κριτήρια RECIST έκδοση 1.1 και τα εκτιμώμενα από τον ερευνητή κριτήρια mRECIST συγκριτικά με το προκαθορισμένο ποσοστό ανταπόκρισης ιστορικού ελέγχου της τάξης του 10%.

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

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

Βάσει της σύστασης της ανεξάρτητης επιτροπής παρακολούθησης δεδομένων (iDMC) μετά από πρώιμη ανασκόπηση των δεδομένων επιβίωσης, η ένταξη ασθενών στο σκέλος της μονοθεραπείας με ατεζολιζουμάμπη των οποίων οι όγκοι έχουν χαμηλή έκφραση PD-L1 (λιγότερο από το 5% των κυττάρων του ανοσοποιητικού θετικά για PD-L1 με ανοσοϊστοχημεία) διακόπηκε μετά από παρατήρηση μειωμένης συνολικής επιβίωσης σε αυτήν την υποομάδα. Η iDMC δεν σύστησε αλλαγή θεραπείας σε ασθενείς που είχαν ήδη τυχαιοποιηθεί και είχαν λάβει θεραπεία στο σκέλος της μονοθεραπείας. Δεν συστήθηκαν άλλες αλλαγές.

#### Μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα

*Θεραπεία πρώτης γραμμής του μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα*

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

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

Συνολικά 572 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 για να λάβουν ατεζολιζουμάμπη (Σκέλος Α) ή χημειοθεραπεία (Σκέλος Β). Η ατεζολιζουμάμπη χορηγήθηκε ως σταθερή δόση 1.200 mg με ενδοφλέβια έγχυση κάθε 3 εβδομάδες μέχρι να σημειωθεί απώλεια κλινικού οφέλους, σύμφωνα με την εκτίμηση του ερευνητή, ή μη αποδεκτή τοξικότητα. Τα σχήματα χημειοθεραπείας περιγράφονται στον Πίνακα 5. Η τυχαιοποίηση στρωματοποιήθηκε ανά φύλο, κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG, ιστολογικό τύπο και έκφραση όγκου PD-L1 στα TC και τα IC.

**Πίνακας 5: Ενδοφλέβια σχήματα χημειοθεραπείας (IMpower110)**

Θεραπευτικό σχήμα	Εισαγωγή (Τέσσερις έως Έξι κύκλοι 21-ημερών)	Συντήρηση (κύκλοι 21 ημερών)
B (Μη πλακώδες)	Σισπλατίνη <sup>a</sup> (75 mg/m <sup>2</sup> ) + πεμετρεξίδη <sup>a</sup> (500 mg/m <sup>2</sup> ) Ή καρβοπλατίνη <sup>a</sup> (AUC 6) + πεμετρεξίδη <sup>a</sup> (500 mg/m <sup>2</sup> )	Πεμετρεξίδη <sup>b,d</sup> (500 mg/m <sup>2</sup> )
B (Πλακώδες)	Σισπλατίνη <sup>a</sup> (75 mg/m <sup>2</sup> ) + γεμισταβίνη <sup>a,c</sup> (1.250 mg/m <sup>2</sup> ) Ή καρβοπλατίνη <sup>a</sup> (AUC 5) + γεμισταβίνη <sup>a,c</sup> (1.000 mg/m <sup>2</sup> )	Καλύτερη υποστηρικτική θεραπεία <sup>d</sup>

<sup>a</sup> Η σισπλατίνη, η καρβοπλατίνη, η πεμετρεξίδη και η γεμισταβίνη χορηγούνται μέχρι την ολοκλήρωση των 4 ή 6 κύκλων, ή την πρόοδο της νόσου, ή μη αποδεκτή τοξικότητα

<sup>b</sup> Η πεμετρεξίδη χορηγείται ως σχήμα συντήρησης κάθε 21 ημέρες μέχρι την πρόοδο της νόσου ή μη αποδεκτή τοξικότητα

<sup>c</sup> Η γεμισταβίνη χορηγείται τις ημέρες 1 και 8 κάθε κύκλου

<sup>d</sup> Δεν επετράπη διασταυρούμενη μετάβαση (crossover) από το σκέλος ελέγχου (χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνη) στο σκέλος της ατεζολιζουμάμπης (Σκέλος A)

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

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

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

Σε μια διερευνητική ανάλυση της OS με μεγαλύτερη παρακολούθηση (διάμεση: 31,3 μήνες) για αυτούς τους ασθενείς, η διάμεση OS για το σκέλος της ατεζολιζουμάμπης ήταν αμετάβλητη σε σχέση με την αρχική ενδιάμεση ανάλυση της OS (20,2 μήνες) και ήταν 14,7 μήνες για το σκέλος χημειοθεραπείας (HR 0,76, 95% ΔΕ: 0,54, 1,09). Τα βασικά αποτελέσματα της διερευνητικής ανάλυσης συνοψίζονται στον Πίνακα 6. Οι καμπύλες Kaplan-Meier για την OS και την PFS σε ασθενείς με υψηλή έκφραση PD-L1 παρουσιάζονται στις Εικόνες 2 και 3. Ένα υψηλότερο ποσοστό ασθενών απεβίωσε τους πρώτους 2,5 μήνες στο σκέλος της ατεζολιζουμάμπης (16/107, 15,0%) σε σύγκριση με το σκέλος χημειοθεραπείας (10/98, 10,2%). Κανένας συγκεκριμένος παράγοντας που σχετίζεται με πρόωρους θανάτους δεν μπόρεσε να εντοπιστεί.



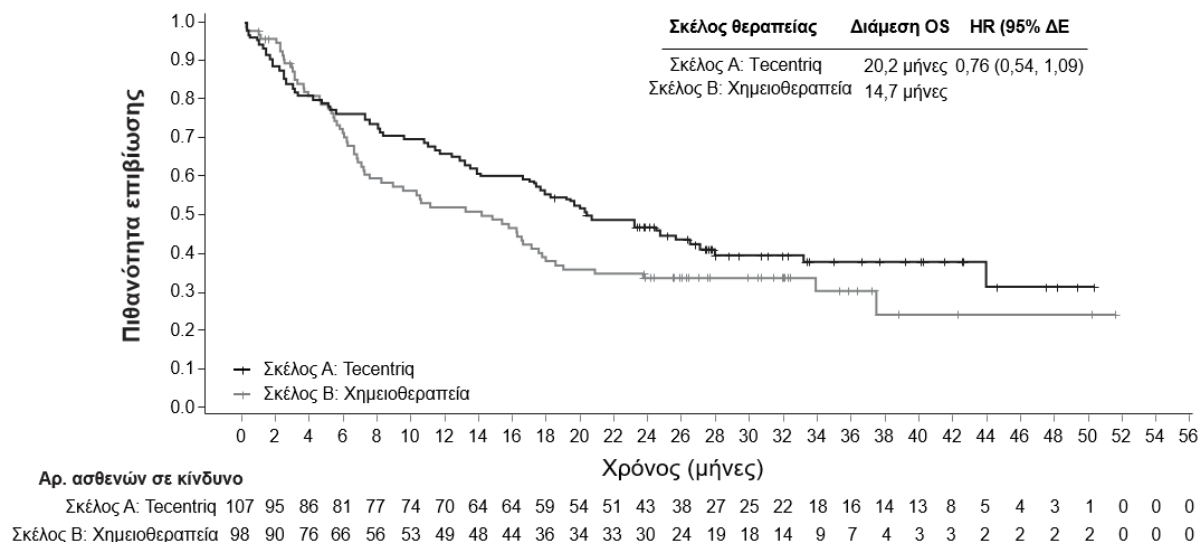
**Πίνακας 6: Περίληψη αποτελεσματικότητας σε ασθενείς με υψηλή έκφραση PD-L1  $\geq$  50% σε TC ή  $\geq$  10% σε IC (IMpower110)**

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

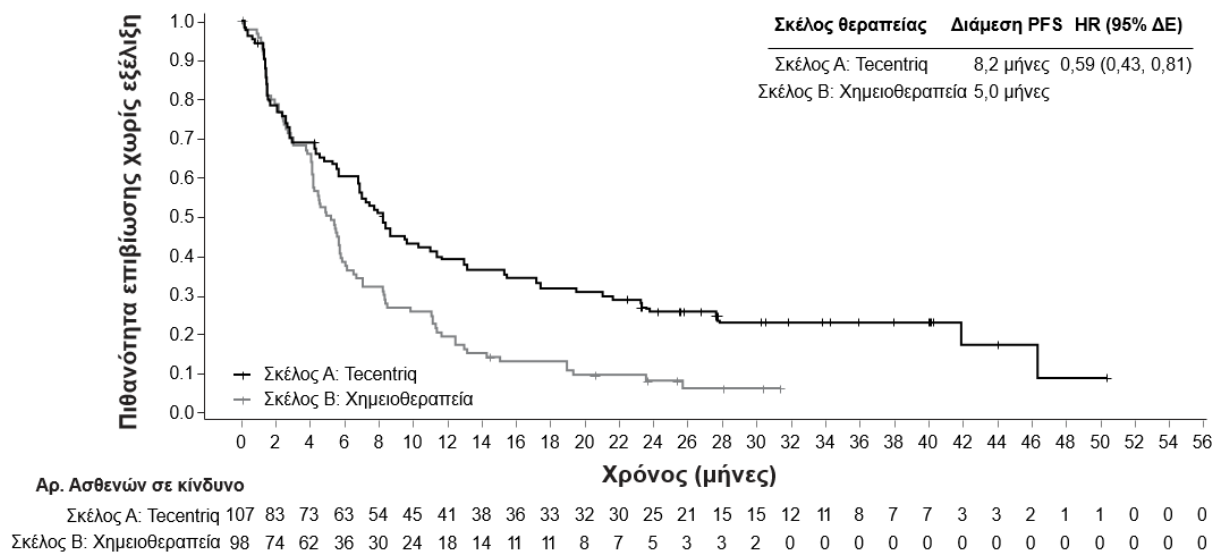
<sup>‡</sup> Διαστρωματώθηκαν ανά φύλο και κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG (0 έναντι 1)

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

**Εικόνα 2: Καμπύλη Kaplan-Meier για τη συνολική επιβίωση σε ασθενείς με υψηλή έκφραση του PD-L1  $\geq 50\%$  σε TC ή  $\geq 10\%$  σε IC (IMpower110)**



**Εικόνα 3: Καμπύλη Kaplan-Meier για την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου σε ασθενείς με υψηλή έκφραση του PD-L1  $\geq 50\%$  σε TC ή  $\geq 10\%$  σε IC (IMpower110)**



Η παρατηρούμενη βελτίωση στη συνολική επιβίωση (OS) στο σκέλος της ατεζολιζουμάμπης σε σύγκριση με το σκέλος χημειοθεραπείας παρουσιάστηκε σε όλες τις υποομάδες σε ασθενείς με υψηλή έκφραση PD-L1, συμπεριλαμβανομένων και των ασθενών με μη πλακώδη ΜΜΚΠ (λόγος κινδύνου [HR] 0,62, 95% ΔΕ: 0,40, 0,96· διάμεση OS 20,2 έναντι 10,5 μηνών) και των ασθενών με πλακώδη ΜΜΚΠ (HR 0,56, 95% ΔΕ: 0,23, 1,37· διάμεση OS δεν προσεγγίστηκε έναντι 15,3 μηνών). Τα

δεδομένα για ασθενείς ηλικίας  $\geq 75$  ετών και ασθενείς που δεν υπήρξαν ποτέ καπνιστές είναι πολύ περιορισμένα για να εξαχθούν συμπεράσματα σε αυτές τις υποομάδες.

*Θεραπεία δεύτερης γραμμής του μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα*

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

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

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

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

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

Το κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η συνολική επιβίωση (OS). Τα κύρια αποτελέσματα της μελέτης αυτής με διάμεση παρακολούθηση της επιβίωσης 21 μηνών συνοψίζονται στον Πίνακα 7. Οι καμπύλες Kaplan-Meier για την OS στον πληθυσμό ITT παρουσιάζονται στην Εικόνα 4. Στην Εικόνα 5 συνοψίζονται τα αποτελέσματα της OS στις υποομάδες ITT και PD-L1, καταδεικνύοντας όφελος στην OS με την ατεζολιζουμάμπη σε όλες τις υποομάδες, συμπεριλαμβανομένων εκείνων με έκφραση PD-L1 < 1% στα TC και IC.

**Πίνακας 7: Περίληψη αποτελεσματικότητας στον πληθυσμό αρχικής ανάλυσης (ανεξαρτήτως έκφρασης)\* (OAK)**

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

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

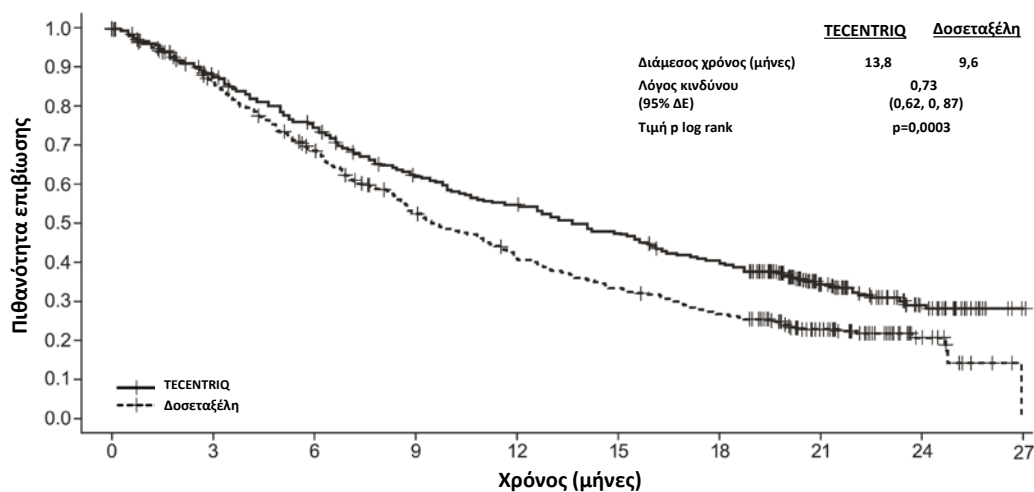
\* Ο πληθυσμός αρχικής ανάλυσης αποτελείται από τους πρώτους 850 τυχαιοποιημένους ασθενείς

<sup>‡</sup> Διαστρωματοώθηκαν ανά έκφραση του PD-L1 στα κύτταρα του ανοσοποιητικού που διηθούν τον όγκο, ανά αριθμό προηγούμενων χημειοθεραπευτικών σχημάτων και ανά ιστολογικό τύπο

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

\*\*\* Με βάση την εκτίμηση Kaplan-Meier

**Εικόνα 4: Καμπύλη Kaplan-Meier για τη συνολική επιβίωση στον πληθυσμό αρχικής ανάλυσης (ανεξαρτήτως έκφρασης) (OAK)**

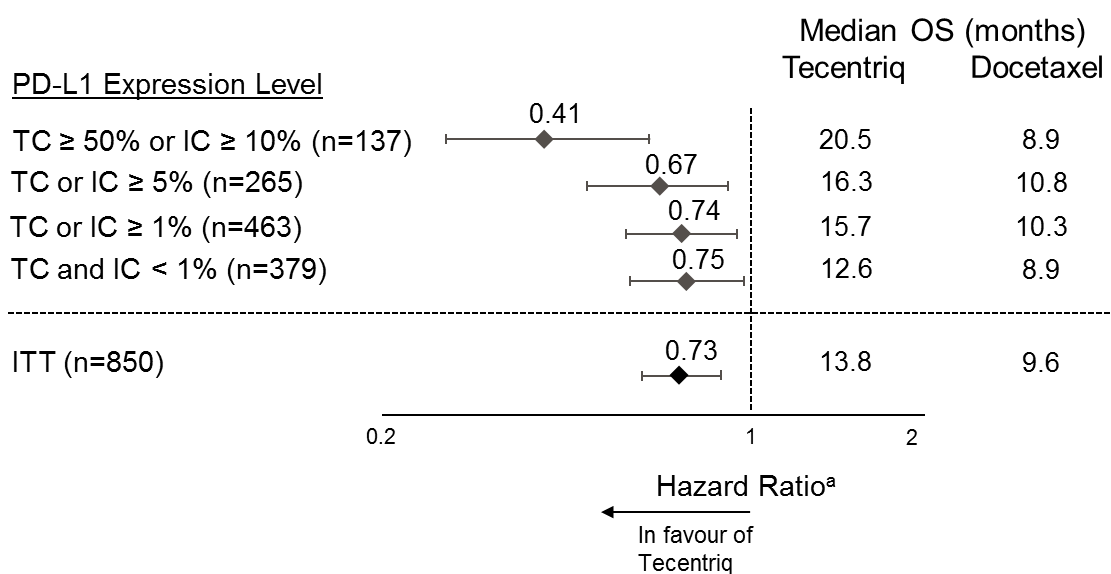


Αρ. ασθενών σε κίνδυνο

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

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

**Εικόνα 5: Διάγραμμα τύπου forest για τη συνολική επιβίωση ανά έκφραση PD-L1 στον πληθυσμό αρχικής ανάλυσης (OAK)<sup>a</sup>**



<sup>a</sup> Διαστρωματωμένο HR για ITT και TC ή IC ≥ 1%. Μη διαστρωματωμένο HR για άλλες διερευνητικές υποομάδες.

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

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

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

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

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

#### Τριπλά-αρνητικός καρκίνος του μαστού

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

Μια φάσης III, διπλά-τυφλή, δύο σκελών, πολυκεντρική, διεθνής, τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, η IMpassion130, διεξήχθη για να αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της ατεζολιζουμάμπης σε συνδυασμό με τη nab-πακλιταξέλη, σε ασθενείς με ανεγχείρητο τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό TNBC που δεν είχαν λάβει προηγούμενη χημειοθεραπεία για μεταστατική νόσο. Οι ασθενείς έπρεπε να είναι κατάλληλοι για μονοθεραπεία με ταξάνη (π.χ. απουσία ταχείας κλινικής εξέλιξης, σπλαχνικών μεταστάσεων απειλητικών για τη ζωή, ή ανάγκης για γρήγορο έλεγχο των συμπτωμάτων και/ή της νόσου) και εξαίρονταν αν είχαν λάβει προηγούμενη χημειοθεραπεία στο εισαγωγικό ή επικουρικό πλαίσιο τους τελευταίους 12 μήνες, αν είχαν ιστορικό αυτοάνοσης νόσου· αν τους είχε χορηγηθεί ένα ζωντανό, εξασθενημένο εμβόλιο σε διάστημα 4 εβδομάδων πριν την τυχαιοποίηση, αν τους είχαν χορηγηθεί συστηματικοί ανοσοδιεγερτικοί παράγοντες σε διάστημα 4 εβδομάδων πριν την τυχαιοποίηση ή συστηματικές ανοσοκατασταλτικές φαρμακευτικές αγωγές σε διάστημα 2 εβδομάδων πριν την τυχαιοποίηση· αν είχαν μεσταστάσεις στον εγκέφαλο για τις οποίες δεν έχουν λάβει θεραπεία, που είναι συμπτωματικές ή εξαρτώμενες από κορτικοστεροειδή. Οι αξιολογήσεις των όγκων πραγματοποιούνταν κάθε 8 εβδομάδες (± 1 εβδομάδα) για τους πρώτους 12 μήνες μετά τον Κύκλο 1, ημέρα 1 και κάθε 12 εβδομάδες (± 1 εβδομάδα) από εκεί και έπειτα.

Συνολικά 902 ασθενείς εγγράφηκαν και στρωματοποιήθηκαν βάσει παρουσίας μεταστάσεων στο ήπαρ, προηγούμενης θεραπείας με ταξάνη, και κατάστασης έκφρασης του PD-L1 σε ανοσοκύτταρα που διεισδύουν στον όγκο (IC) (ανοσοκύτταρα που διεισδύουν στον όγκο [IC] με χρώση PD-L1 <1% της

περιοχής του όγκου έναντι  $\geq 1\%$  της περιοχής του όγκου) που αξιολογείται με την VENTANA PD-L1 (SP142) τεχνική.

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

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

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

Τα αποτελέσματα της επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS), του ποσοστού αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR) και της διάρκειας της ανταπόκρισης (DOR) της IMpassion130 για ασθενείς με έκφραση του PD-L1  $\geq 1\%$  κατά το χρόνο της τελικής ανάλυσης για το PFS με παρακολούθηση διάμεσης επιβίωσης 13 μήνες συνοψίζονται στον Πίνακα 8 με καμπύλες Kaplan-Meier για την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) στην Εικόνα 6. Οι ασθενείς με έκφραση του PD-L1  $< 1\%$  δεν παρουσίασαν βελτιωμένη επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) όταν η ατεζολιζουμάμπη προστέθηκε στην nab-πακλιταξέλη (HR 0,94, 95% CI 0,78, 1,13).

Η τελική ανάλυση συνολικής επιβίωσης (OS) διεξήχθη σε ασθενείς με έκφραση του PD-L1  $\geq 1\%$  με μια διάμεση τιμή παρακολούθησης 19,12 μηνών. Τα αποτελέσματα της συνολικής επιβίωσης (OS) παρουσιάζονται στον Πίνακα 8 και οι καμπύλες Kaplan-Meier στην Εικόνα 7. Οι ασθενείς με έκφραση του PD-L1  $< 1\%$  δεν παρουσίασαν βελτιωμένη συνολική επιβίωση (OS) όταν η ατεζολιζουμάμπη προστέθηκε στην nab-πακλιταξέλη (HR 1,02, 95% CI 0,84, 1,24).

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

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

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

BRCA 1/2 δεν φαίνεται να επηρεάζει το κλινικό όφελος του PFS της ατεζολιζουμάμπης και της nab-paclitaxel.

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



**Πίνακας 8 – Περίληψη της αποτελεσματικότητας σε ασθενείς με έκφραση του PD-L1 ≥ 1% (IMpassion130)**

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

<sup>1</sup>. Βάσει του στρωματοποιημένου ελέγχου long -rank.

<sup>2</sup>. Συγκρίσεις της OS μεταξύ των σκελών θεραπείας σε ασθενείς με έκφραση του PD-L1 ≥ 1% δεν ελέγχθηκαν επισήμως, βάσει της προκαθορισμένης ιεραρχίας της ανάλυσης.

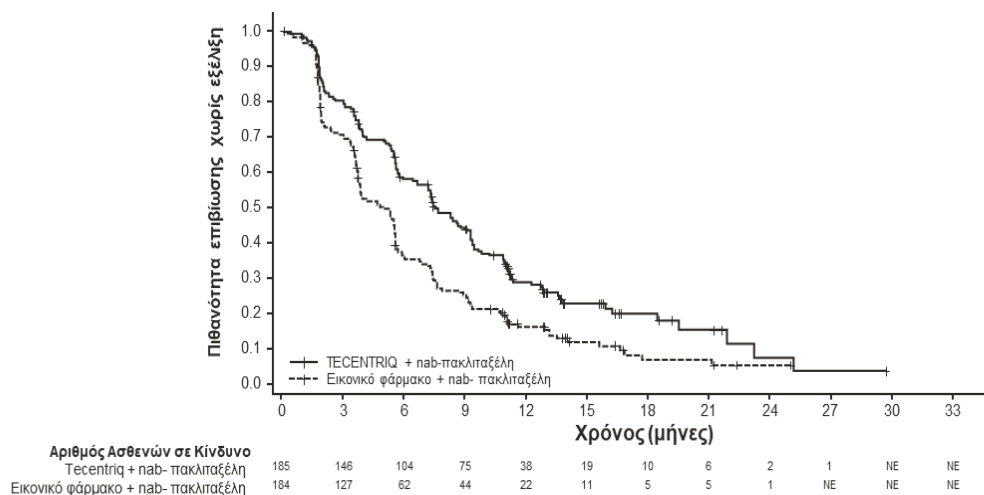
<sup>3</sup>. Ανά τελική ανάλυση για PFS, ORR, DOR και πρώτη ενδιάμεση ανάλυση για OS σε κλινική διακοπή στις 17 Απριλίου 2018

<sup>4</sup>. Ανά διερευνητική ανάλυση PFS σε κλινική διακοπή στις 2 Ιανουαρίου 2019

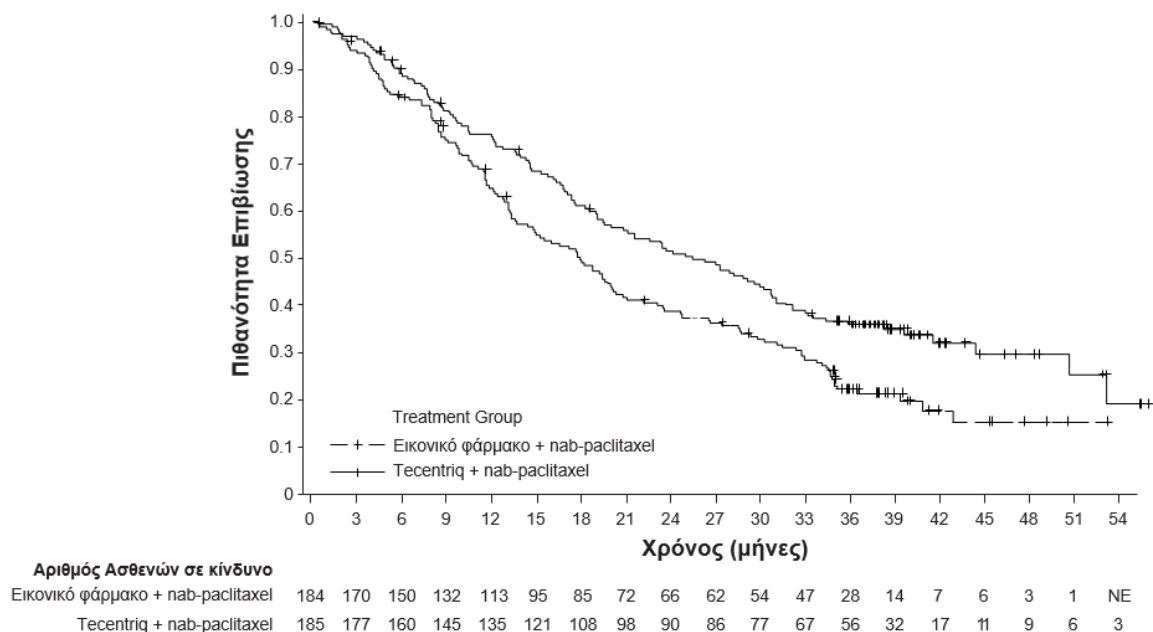
<sup>5</sup>. Ανά τελική ανάλυση για OS σε κλινική διακοπή στις 14 Απριλίου 2020

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

**Εικόνα 6: Καμπύλη Kaplan-Meier για την Επιβίωση Χωρίς Εξέλιξη της νόσου σε ασθενείς με έκφραση του PD-L1  $\geq$  1% (IMpassion130)**



**Εικόνα 7: Καμπύλη Kaplan-Meier για την Συνολική Επιβίωση σε ασθενείς με έκφραση του PD-L1  $\geq$  1% (IMpassion130)**



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

## Αποτελεσματικότητα σε ηλικιωμένους ασθενείς

Καμία συνολική διαφορά στην αποτελεσματικότητα δεν παρατηρήθηκε μεταξύ ασθενών  $\geq 65$  ετών και νεότερων ασθενών που λαμβάνουν ατεζολιζουμάμπη ως μονοθεραπεία. Στη μελέτη IMpower110, τα δεδομένα για ασθενείς  $\geq 75$  ετών είναι πολύ περιορισμένα και δεν μπορούν να συναχθούν συμπεράσματα για τον συγκεκριμένο πληθυσμό.

## Παιδιατρικός πληθυσμός

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

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Η έκθεση στην ατεζολιζουμάμπη αύξησε τη δόση αναλογικά σε δοσολογικό εύρος 1 mg/kg έως 20 mg/kg, συμπεριλαμβανομένης σταθερής δόσης 1.200 mg, η οποία χορηγείται κάθε 3 εβδομάδες. Η ανάλυση πληθυσμού που περιελάμβανε 472 ασθενείς περιέγραψε τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της ατεζολιζουμάμπης για το συγκεκριμένο δοσολογικό εύρος: 1 έως 20 mg/kg με γραμμικό μοντέλο κατανομής δύο διαμερισμάτων με πρωτοταξική αποβολή. Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της ατεζολιζουμάμπης χορηγούμενης σε 840 mg κάθε 2 εβδομάδες και 1200 mg κάθε 3 είναι συγκρίσιμες. Η ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού προτείνει ότι σταθερή κατάσταση επιτυγχάνεται μετά από 6 έως 9 εβδομάδες μετά από πολλαπλές δόσεις. Η μέγιστη συστηματική αναλογία συσσώρευσης για όλες τις δοσολογίες είναι 3,3.

## Απορρόφηση

Η ατεζολιζουμάμπη χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες με άλλες οδούς χορήγησης.

## Κατανομή

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

## Βιομετασχηματισμός

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

## Αποβολή

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

## Ειδικοί πληθυσμοί

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

### Ηλικιωμένοι

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

### Παιδιατρικός πληθυσμός

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

### Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί ειδικές μελέτες με την ατεζολιζουμάμπη σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Σε μια φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού, δεν εντοπίστηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στην κάθαρση της ατεζολιζουμάμπης σε ασθενείς με ήπιο (εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης [eGFR] ) 60 έως 89 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, n=208) ή, μέτρια (eGFR 30 έως 59 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, n=116) νεφρική δυσλειτουργία συγκριτικά με τους ασθενείς με φυσιολογική (eGFR πάνω από ή ίση με 90 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, n=140) νεφρική λειτουργία. Ορισμένοι μόνο ασθενείς είχαν σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (eGFR 15 έως 29 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, n=8) (βλ. παράγραφο 4.2). Η επίδραση της σοβαρής νεφρικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική της ατεζολιζουμάμπης είναι άγνωστη.

### Ηπατική δυσλειτουργία

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

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα ασφάλειας**

#### Καρκινογένεση

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

#### Μεταλλαξιογένεση

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

#### Γονιμότητα

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

#### Τερατογένεση

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

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

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

### **6.2 Ασυμβατότητες**

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

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

#### Κλειστό φιαλίδιο

3 χρόνια.

#### Αραιωμένο διάλυμα

Η χημική και η φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει καταδειχθεί για μέχρι 24 ώρες σε  $\leq 30\text{ }^{\circ}\text{C}$  και μέχρι 30 ημέρες σε θερμοκρασία  $2\text{ }^{\circ}\text{C}$  έως  $8\text{ }^{\circ}\text{C}$  από το χρονικό σημείο της προετοιμασίας.

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

#### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C – 8 °C).

Μην καταψύχετε.

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

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

#### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

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

Συσκευασία ενός φιαλιδίου.

#### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

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

##### Άσηπτη προετοιμασία, χειρισμός και αποθήκευση:

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

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

Μην ανακινείτε.

##### Οδηγίες για την αραίωση

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

Για τη συνιστώμενη δόση των 1680 mg: Θα πρέπει να αναρροφηθούν από δύο φιαλίδια Tecentriq 840 mg είκοσι οχτώ mL Tecentriq και να αραιωθούν σε σάκο έγχυσης από χλωριούχο πολυβινύλιο (PVC), πολυολεφίνη (PO), πολυαιθυλένιο (PE) ή πολυπροπυλένιο (PP) που περιέχει ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%).

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

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

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

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

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

#### Απόρριψη

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

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/17/1220/002

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 21 Σεπτεμβρίου 2017

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

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

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tecentriq 1.200 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα φιαλίδιο 20 mL πυκνού διαλύματος περιέχει 1.200 mg ατεζολιζουμάμπης\*.

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

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

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

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Διαυγές, άχρωμο προς ελαφρά κίτρινο υγρό.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

#### Ουροθηλιακό Καρκίνωμα

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

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

#### Μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα

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

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



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

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

#### Μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα

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

#### Ηπατοκυτταρικός καρκίνος

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

## **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

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

#### Έλεγχος του PD-L1 για ασθενείς με UC σε 1<sup>η</sup> γραμμή θεραπείας και με ΜΜΚΠ σε 1<sup>η</sup> γραμμή θεραπείας

##### Το Tecentriq ως μονοθεραπεία

Οι ασθενείς με 1<sup>ης</sup> γραμμής UC και 1<sup>ης</sup> γραμμής ΜΜΚΠ, θα πρέπει να επιλέγονται για την αγωγή με βάση την έκφραση του PD-L1 στον όγκο, που επιβεβαιώνεται με έναν επικυρωμένο έλεγχο (βλ. παράγραφο 5.1).

#### Δοσολογία

##### Το Tecentriq ως μονοθεραπεία

Η συνιστώμενη δόση του Tecentriq είναι 1.200 mg χορηγούμενα ενδοφλεβίως κάθε τρεις εβδομάδες.

##### Το Tecentriq σε συνδυαστική θεραπεία

Ανατρέξτε επίσης στις πλήρεις πληροφορίες συνταγογράφησης για το συνδυασμό φαρμάκων (βλέπε επίσης παράγραφο 5.1).

##### 1<sup>ης</sup> γραμμής ΜΜΚΠ από μη πλακώδες επιθήλιο

##### Το Tecentriq σε συνδυασμό με μπεβασιζουμάμπη, πακλιταξέλη και καρβοπλατίνη

Κατά τη διάρκεια της 5 φάσης επαγωγής της θεραπείας, η συνιστώμενη δόση του Tecentriq είναι 1.200 mg που χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση, ακολουθούμενη από μπεβασιζουμάμπη, πακλιταξέλη, και στη συνέχεια καρβοπλατίνη κάθε τρεις εβδομάδες για τέσσερις ή έξι κύκλους.

Η αρχική φάση της θεραπείας ακολουθείται από μια φάση συντήρησης χωρίς χημειοθεραπεία στην οποία χορηγούνται 1,200 mg Tecentriq ακολουθούμενα από μεβασιζουμάμπη, με ενδοφλέβια έγχυση, κάθε τρεις εβδομάδες.

*Το Tecentriq σε συνδυασμό με nab- πακλιταξέλη και καρβοπλατίνη.*

Κατά τη διάρκεια της φάσης επαγωγής της θεραπείας, η συνιστώμενη δόση του Tecentriq είναι 1.200 mg που χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση, ακολουθούμενη από nab- πακλιταξέλη και καρβοπλατίνη κάθε τρεις εβδομάδες για τέσσερις ή έξι κύκλους. Για κάθε κύκλο 21 ημερών το Tecentriq, η nab- πακλιταξέλη και η καρβοπλατίνη χορηγείται την ημέρα 1. Επιπροσθέτως η nab- πακλιταξέλη χορηγείται τις ημέρες 8 και 15.

Η φάση επαγωγής της θεραπείας ακολουθείται από τη φάση συντήρησης χωρίς χημειοθεραπεία στην οποία 1200 mg Tecentriq χορηγούνται με ενδοφλέβια έγχυση κάθε τρεις εβδομάδες.

#### 1<sup>ης</sup> γραμμής ΕΣ-ΜΚΠ

*Το Tecentriq σε συνδυασμό με καρβοπλατίνη και ετοποσίδη*

Κατά τη διάρκεια της φάσης επαγωγής της θεραπείας, η συνιστώμενη δόση του Tecentriq είναι 1.200 mg που χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση, ακολουθούμενη από καρβοπλατίνη και στη συνέχεια ετοποσίδη που χορηγούνται με ενδοφλέβια έγχυση την ημέρα 1. Η ετοποσίδη χορηγείται επίσης με ενδοφλέβια έγχυση τις ημέρες 2 και 3. Αυτή η θεραπευτική αγωγή χορηγείται κάθε τρεις εβδομάδες για τέσσερις κύκλους.

Η φάση επαγωγής της θεραπείας ακολουθείται από τη φάση συντήρησης χωρίς χημειοθεραπεία στην οποία 1.200mg Tecentriq χορηγούνται με ενδοφλέβια έγχυση κάθε τρεις εβδομάδες.

#### ΗΚΚ

*Το Tecentriq σε συνδυασμό με μεβασιζουμάμπη*

Η συνιστώμενη δόση του Tecentriq είναι 1.200 mg ακολουθούμενη από μεβασιζουμάμπη 15 mg/kg σωματικού βάρους, που χορηγούνται με ενδοφλέβια έγχυση κάθε τρεις εβδομάδες.

#### Διάρκεια θεραπείας

*2<sup>ης</sup> γραμμής ΜΜΚΠ, 2<sup>ης</sup> γραμμής UC και ΗΚΚ*

Συνιστάται οι ασθενείς να λαμβάνουν θεραπεία με Tecentriq μέχρι την απώλεια κλινικού οφέλους ή την εμφάνιση μη διαχειρίσιμης τοξικότητας.

*1<sup>ης</sup> γραμμής ΜΜΚΠ (το Tecentriq σε συνδυαστική θεραπεία) και 1<sup>ης</sup> γραμμής ΕΣ-ΜΚΠ*

Συνιστάται οι ασθενείς να λαμβάνουν Tecentriq έως την πρόοδο της νόσου ή τη μη διαχειρίσιμη τοξικότητα. Έχουν παρατηρηθεί άτυπες ανταποκρίσεις (δηλ. μια αρχική πρόοδος της νόσου ακολουθούμενη από συρρίκνωση του όγκου) με συνεχιζόμενη θεραπεία με Tecentriq μετά την πρόοδο της νόσου. Η θεραπεία πέραν της προόδου της νόσου μπορεί να εξεταστεί κατά την κρίση του γιατρού.

*1<sup>ης</sup> γραμμής ΜΜΚΠ (το Tecentriq ως μονοθεραπεία) και 1<sup>ης</sup> γραμμής UC*

Συνιστάται οι ασθενείς να λαμβάνουν θεραπεία με Tecentriq μέχρι την πρόοδο της νόσου ή τη μη διαχειρίσιμη τοξικότητα.

### Καθυστέρηση ή παράλειψη δόσεων

Εάν μια προγραμματισμένη δόση Tecentriq παραλειφθεί, πρέπει να χορηγηθεί όσο το δυνατόν συντομότερα. Το χρονοδιάγραμμα χορήγησης πρέπει να προσαρμόζεται ώστε να διατηρείται μεσοδιάστημα 3 εβδομάδων μεταξύ των δόσεων.

### Τροποποίηση της δόσης κατά τη διάρκεια της θεραπείας

Δεν συνιστώνται μειώσεις της δόσης του Tecentriq.

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

### **Πίνακας 1: Συμβουλή για την τροποποίηση της δόσης για το Tecentriq**

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

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

<b>Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητη αντίδραση</b>	<b>Βαρύτητα</b>	<b>Τροποποίηση θεραπείας</b>
<b>Επινεφριδιακή ανεπάρκεια</b>	Συμπτωματική	<p>Διακόψτε προσωρινά το Tecentriq</p> <p>Η θεραπεία ενδέχεται να συνεχιστεί εάν τα συμπτώματα βελτιωθούν σε Βαθμό 0 ή Βαθμό 1 εντός 12 εβδομάδων, και τα κορτικοστεροειδή έχουν μειωθεί σε <math>\geq 10</math> mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ανά ημέρα και ο ασθενής είναι σταθερός με τη θεραπεία υποκατάστασης</p>
<b>Υποφυσίτιδα</b>	Βαθμού 2 ή 3	<p>Διακόψτε προσωρινά το Tecentriq</p> <p>Η θεραπεία ενδέχεται να συνεχιστεί εάν τα συμπτώματα βελτιωθούν σε Βαθμό 0 ή Βαθμό 1 εντός 12 εβδομάδων, και τα κορτικοστεροειδή έχουν μειωθεί σε <math>\geq 10</math> mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ανά ημέρα και ο ασθενής είναι σταθερός με τη θεραπεία υποκατάστασης</p>
	Βαθμού 4	Διακόψτε οριστικά το Tecentriq
<b>Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1</b>	Βαθμού 3 ή 4 υπεργλυκαιμία (γλυκόζη νηστείας $> 250$ mg/dL ή 13.9 mmol/L)	<p>Διακόψτε προσωρινά το Tecentriq</p> <p>Η θεραπεία μπορεί να συνεχίσει μόλις επιτευχθεί μεταβολικός έλεγχος με τη θεραπεία υποκατάστασης με ινσουλίνη</p>
<b>Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση</b>	Βαθμού 1 ή 2	Μειώστε τον ρυθμό έγχυσης ή διακόψτε την έγχυση. Η θεραπεία μπορεί να συνεχιστεί με την υποχώρηση του συμβάντος.
	Βαθμού 3 ή 4	Διακόψτε οριστικά το Tecentriq

<b>Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητη αντίδραση</b>	<b>Βαρύτητα</b>	<b>Τροποποίηση θεραπείας</b>
<b>Εξάνθημα /Σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες</b>	Βαθμού 3  ή πιθανολογούμενο σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS) ή τοξική επιδερμική νεκρόλυση (TEN) <sup>1</sup>	Διακόψτε προσωρινά το Tecentriq  Η θεραπεία ενδέχεται να συνεχιστεί μόλις τα συμπτώματα βελτιωθούν σε Βαθμού 0 ή Βαθμού 1 εντός 12 εβδομάδων, και τα κορτικοστεροειδή έχουν μειωθεί σε $\geq 10$ mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ανά ημέρα
	Βαθμού 4  ή επιβεβαιωμένο σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS) ή τοξική επιδερμική νεκρόλυση (TEN) <sup>1</sup>	Διακόψτε οριστικά το Tecentriq
<b>Μυασθενικό σύνδρομο/μυασθένεια gravis, σύνδρομο Guillain-Barré και Μηνιγγοεγκεφαλίτιδα</b>	Όλοι οι Βαθμοί	Διακόψτε οριστικά το Tecentriq
<b>Παγκρεατίτιδα</b>	Αυξημένα επίπεδα αμυλάσης ή λιπάσης ορού Βαθμού 3 ή 4 ( $> 2 \times \text{ULN}$ ) ή παγκρεατίτιδα Βαθμού 2 ή 3	Διακόψτε προσωρινά το Tecentriq  Η θεραπεία ενδέχεται να συνεχιστεί εάν τα επίπεδα αμυλάσης και λιπάσης ορού βελτιωθούν σε Βαθμό 0 ή Βαθμό 1 εντός 12 εβδομάδων, ή τα συμπτώματα της παγκρεατίτιδας έχουν υποχωρήσει, και τα κορτικοστεροειδή έχουν μειωθεί σε $\geq 10$ mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ανά ημέρα
	Υποτροπιάζουσας παγκρεατίτιδας Βαθμού 4 ή οποιουδήποτε βαθμού	Διακόψτε οριστικά το Tecentriq
<b>Μυοκαρδίτιδα</b>	Βαθμού 2	Διακόψτε προσωρινά το Tecentriq  Η θεραπεία ενδέχεται να συνεχιστεί εάν τα συμπτώματα βελτιωθούν σε Βαθμού 0 ή Βαθμού 1 εντός 12 εβδομάδων και τα κορτικοστεροειδή έχουν μειωθεί σε $\leq 10$ mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ανά ημέρα
	Βαθμού 3 ή 4	Διακόψτε οριστικά το Tecentriq

<b>Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητη αντίδραση</b>	<b>Βαρύτητα</b>	<b>Τροποποίηση θεραπείας</b>
<b>Νεφρίτιδα</b>	Βαθμού 2: (επίπεδο κρεατινίνης > 1,5 έως 3,0 x αρχική εκτίμηση ή > 1,5 έως 3,0 x ULN)	Διακόψτε προσωρινά το Tecentriq  Η θεραπεία ενδέχεται να συνεχιστεί εάν το συμβάν βελτιωθεί σε Βαθμού 0 ή Βαθμού 1 εντός 12 εβδομάδων και τα κορτικοστεροειδή έχουν μειωθεί σε ≤ 10 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ανά ημέρα
	Βαθμού 3 ή 4: (επίπεδο κρεατινίνης > 3,0 x αρχική εκτίμηση ή > 3,0 x ULN)	Διακόψτε οριστικά το Tecentriq
<b>Μυοσίτιδα</b>	Βαθμού 2 ή 3	Διακόψτε προσωρινά το Tecentriq
	Βαθμού 4 ή βαθμού 3 υποτροπιάζουσα μυοσίτιδα	Διακόψτε οριστικά το Tecentriq
<b>Άλλες σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες αντιδράσεις</b>	Βαθμού 2 ή Βαθμού 3	Διακόψτε προσωρινά μέχρι οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις ανακάμψουν σε Βαθμού 0 ή 1 εντός 12 εβδομάδων και τα κορτικοστεροειδή έχουν μειωθεί σε ≤ 10 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ανά ημέρα
	Βαθμού 4 ή υποτροπιάζουσες Βαθμού 3	Διακόψτε οριστικά το Tecentriq (εκτός από ενδοκρινοπάθειες που ελέγχονται με ορμονική θεραπεία υποκατάστασης)

Σημείωση: Οι βαθμοί τοξικότητας ακολουθούν τα Συνήθη Κριτήρια Ορολογίας για τις Ανεπιθύμητες Ενέργειες του Εθνικού Ινστιτούτου για τον Καρκίνο Έκδοση 4.0 (NCI-CTCAE v.4).

<sup>1</sup> Ανεξαρτήτως σοβαρότητας

### Ειδικοί πληθυσμοί

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

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

### Ηλικιωμένοι

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

### Ασιάτες ασθενείς

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

### Νεφρική δυσλειτουργία

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

### Ηπατική δυσλειτουργία

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

### Κατάσταση λειτουργικότητας κατά τη Συνεργαζόμενη Ογκολογική Ομάδα της Ανατολικής Ακτής των ΗΠΑ (ECOG) $\geq 2$

Οι ασθενείς με κατάσταση λειτουργικότητας  $\geq 2$  κατά ECOG αποκλείστηκαν από τις κλινικές μελέτες στον ΜΜΚΠ, τον ΕΣ-ΜΚΠ το UC 2<sup>ης</sup> γραμμής και το ΗΚΚ (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

### Τρόπος χορήγησης

Το Tecentriq είναι για ενδοφλέβια χρήση. Οι εγχύσεις δεν πρέπει να χορηγούνται ως ενδοφλέβια χορήγηση push ή bolus.

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

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

## **4.3 Αντενδείξεις**

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

## **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

### Ιχνηλασιμότητα

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



### Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό αντιδράσεις

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

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

Η ατεζολιζουμάμπη πρέπει να διακόπτεται οριστικά για οποιαδήποτε σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητη αντίδραση Βαθμού 3 που επανεμφανίζεται και για οποιεσδήποτε ανεπιθύμητες αντιδράσεις Βαθμού 4 εκτός από ενδοκρινολογικές που ελέγχονται με θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8).

### Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό πνευμονίτιδα

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

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

### Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό ηπατίτιδα

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

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

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

Η θεραπεία με ατεζολιζουμάμπη ενδέχεται να συνεχιστεί εάν το συμβάν βελτιωθεί σε Βαθμό  $\geq 1$  εντός 12 εβδομάδων, και τα κορτικοστεροειδή έχουν μειωθεί σε  $\leq 10$  mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμο ανά

ημέρα. Η θεραπεία με ατεζολιζουμάμπη πρέπει να διακοπεί οριστικά για τα συμβάντα Βαθμού 3 ή Βαθμού 4 (ALT ή AST  $> 5,0 \times \text{ULN}$  ή χολερυθρίνη αίματος  $> 3 \times \text{ULN}$ ).

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

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

#### Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό κολίτιδα

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

Η θεραπεία με ατεζολιζουμάμπη θα πρέπει να διακοπεί προσωρινά για τη διάρροια Βαθμού 2 ή Βαθμού 3 (αύξηση  $\geq 4$  κενώσεων/ημέρα σε σχέση με την αρχική εκτίμηση) ή κολίτιδα (συμπτωματική). Για τη διάρροια Βαθμού 2 ή την κολίτιδα, εάν τα συμπτώματα επιμένουν  $> 5$  ημέρες ή επανεμφανιστούν, θα πρέπει να ξεκινήσει θεραπεία με 1 έως 2 mg/kg/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμο. Για τη διάρροια Βαθμού 3 ή την κολίτιδα, θα πρέπει να ξεκινήσει θεραπεία με ενδοφλέβια κορτικοστεροειδή (1 έως 2 mg/kg/ημέρα μεθυλπρεδνιζολόνης ή ισοδύναμο). Μόλις τα συμπτώματα βελτιωθούν, θα πρέπει να ξεκινήσει θεραπεία με 1 έως 2 mg/kg/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμο. Εάν τα συμπτώματα βελτιωθούν σε Βαθμό  $\geq 1$ , τα κορτικοστεροειδή θα πρέπει να μειωθούν σταδιακά σε διάστημα  $\geq 1$  μήνα. Η θεραπεία με ατεζολιζουμάμπη ενδέχεται να συνεχιστεί εάν το συμβάν βελτιωθεί σε Βαθμό  $\geq 1$  εντός 12 εβδομάδων, και τα κορτικοστεροειδή έχουν μειωθεί σε  $\leq 10 \text{ mg}$  πρεδνιζόνης ή ισοδύναμο ανά ημέρα. Η θεραπεία με ατεζολιζουμάμπη πρέπει να διακοπεί οριστικά για τη διάρροια ή την κολίτιδα Βαθμού 4 (απειλητική για τη ζωή, ενδείκνυται επείγουσα παρέμβαση).

#### Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ενδοκρिनοπάθειες

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

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

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

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

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

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

#### Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό μηνιγγοεγκεφαλίτιδα

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

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

#### Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό νευροπάθειες

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

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

#### Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό παγκρεατίτιδα

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

Η θεραπεία με ατεζολιζουμάμπη θα πρέπει να διακοπεί επί αυξημένων επιπέδων αμυλάσης ή λιπάσης ορού Βαθμού  $\leq 3$  ( $> 2 \times \text{ULN}$ ), ή παγκρεατίτιδα Βαθμού 2 ή 3, και θα πρέπει να ξεκινήσει θεραπεία με ενδοφλέβια κορτικοστεροειδή (1-2 mg/kg/ημέρα μεθυλπρεδνιζολόνης ή ισοδύναμο ανά ημέρα).

Μόλις τα συμπτώματα βελτιωθούν, θα πρέπει να ακολουθήσει θεραπεία με 1 έως 2 mg/kg/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου. Η θεραπεία με ατεζολιζουμάμπη ενδέχεται να συνεχιστεί εάν τα επίπεδα αμυλάσης και λιπάσης ορού βελτιωθούν σε Βαθμό  $\leq 1$  εντός 12 εβδομάδων ή τα συμπτώματα της παγκρεατίτιδας έχουν υποχωρήσει, και τα κορτικοστεροειδή έχουν μειωθεί σε  $\leq 10$  mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου. Η θεραπεία με ατεζολιζουμάμπη θα πρέπει να διακοπεί οριστικά για τον Βαθμό 4 ή για την υποτροπιάζουσα παγκρεατίτιδα οποιουδήποτε βαθμού.

#### Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό μυοκαρδίτιδα

Σε κλινικές μελέτες με ατεζολιζουμάμπη έχει παρατηρηθεί μυοκαρδίτιδα (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα μυοκαρδίτιδας.

Η θεραπεία με ατεζολιζουμάμπη θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά για μυοκαρδίτιδα Βαθμού 2

και θα πρέπει να ξεκινά θεραπεία με συστηματικά κορτικοστεροειδή σε δόση 1 έως 2 mg / kg / ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου. Η θεραπεία με ατεζολιζουμάμπη μπορεί να συνεχιστεί εάν το συμβάν υποχωρήσει σε Βαθμού  $\leq 1$  εντός 12 εβδομάδων και τα κορτικοστεροειδή έχουν μειωθεί σε  $\leq 10$  mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ανά ημέρα. Η θεραπεία με ατεζολιζουμάμπη θα πρέπει να διακόπτεται μόνιμα για μυοκαρδίτιδα Βαθμού 3 ή 4.

#### Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό νεφρίτιδα

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

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

#### Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό μυοσίτιδα

Σε κλινικές δοκιμές με την ατεζολιζουμάμπη παρατηρήθηκαν περιπτώσεις μυοσίτιδας, συμπεριλαμβανομένων των θανατηφόρων περιπτώσεων (βλ. Παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα μυοσίτιδας.

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

#### Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις

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

Ο ρυθμός έγχυσης θα πρέπει να μειωθεί ή η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί στους ασθενείς με Βαθμού 1 ή 2 σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις. Η ατεζολιζουμάμπη θα πρέπει να διακοπεί οριστικά στους ασθενείς με σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις Βαθμού 3 ή 4. Οι ασθενείς με Βαθμού 1 ή 2 σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις μπορούν να συνεχίσουν να λαμβάνουν

ατεζολιζουμάμπη με στενή παρακολούθηση. Μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο προφυλακτικής φαρμακευτικής αγωγής με αντιπυρετικά και αντιισταμινικά.

#### Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες

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

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

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

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

#### Προφυλάξεις για συγκεκριμένες ασθένειες

##### Χρήση της ατεζολιζουμάμπης σε συνδυασμό με μπεβασιζουμάμπη, πακλιταξέλη και καρβοπλατίνη σε ασθενείς με μεταστατικό μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα από μη πλακώδες επιθήλιο

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

##### Χρήση της ατεζολιζουμάμπης σε συνδυασμό με nab-paclitaxel σε μεταστατικό τριπλά αρνητικό καρκίνο του μαστού

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

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

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

### Χρήση της ατεζολιζουμάμπης σε συνδυασμό με μπεβασιζουμάμπη, πακλιταξέλη και καρβοπλατίνη

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

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

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

### Χρήση της ατεζολιζουμάμπης σε συνδυασμό με μπεβασιζουμάμπη σε ηπατοκυτταρικό καρκίνο

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

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

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

### Χρήση της ατεζολιζουμάμπης ως μονοθεραπεία για θεραπεία πρώτης γραμμής σε μεταστατικό μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα

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

### Ασθενείς που αποκλείστηκαν από τις κλινικές δοκιμές

Οι ασθενείς με τις παρακάτω παθήσεις αποκλείστηκαν από κλινικές δοκιμές: ιστορικό αυτοάνοσης νόσου, ιστορικό πνευμονίτιδας, ενεργή εγκεφαλική μετάσταση, HIV, λοίμωξη από ηπατίτιδα Β ή ηπατίτιδα C (για ασθενείς χωρίς ηπατοκυτταρικό καρκίνο), σημαντική καρδιαγγειακή νόσο και ασθενείς με ανεπαρκή αιματολογική λειτουργία και λειτουργία των τελικών οργάνων. Οι ασθενείς που έλαβαν εμβόλιο με ζώντες εξασθενημένους μικροοργανισμούς εντός 28 ημερών πριν από την ένταξη· συστηματικούς ανοσοδιεγερτικούς παράγοντες εντός 4 εβδομάδων ή συστηματικά ανοσοκατασταλτικά φαρμακευτικά προϊόντα εντός 2 εβδομάδων πριν από την ένταξη στη μελέτη·

θεραπευτικά από του στόματος ή IV αντιβιοτικά εντός 2 εβδομάδων πριν από την έναρξη της θεραπείας της μελέτης, αποκλείστηκαν από τις κλινικές δοκιμές.

### Κάρτα ασθενούς

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

### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

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

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

### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

#### Γυναίκες με αναπαραγωγική δυνατότητα

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

#### Κύηση

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

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

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

#### Θηλασμός

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

## Γονιμότητα

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

### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

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

### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

#### Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Η ασφάλεια της ατεζολιζουμάμπης ως μονοθεραπεία βασίζεται στα συγκεντρωτικά δεδομένα από 3.854 ασθενείς με διάφορους τύπους όγκων. Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες (> 10%) ήταν η κόπωση (33,1%), η μειωμένη όρεξη (23,5%), η ναυτία (21,8%), η πυρεξία (19,7%), το εξάνθημα (19,7%), ο βήχας (19,3%), η διάρροια (19,3%), η δύσπνοια (18,7%), ο μυοσκελετικός πόνος (14,3%), η οσφυαλγία (14,0%), η εξασθένιση (13,9%), ο έμετος (13,6%), ο κνησμός (13,5%), η αρθραλγία (13,1%), η λοίμωξη του ουροποιητικού (12,4%) και η κεφαλαλγία (10,9%).

Η ασφάλεια της ατεζολιζουμάμπης που χορηγήθηκε σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, έχει αξιολογηθεί σε 4.371 ασθενείς με πολλαπλούς τύπους καρκίνου. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ( $\geq 20\%$ ) ήταν η αναιμία (36,8%), η ουδετεροπενία (35,8%), η ναυτία (34,4%), η κόπωση (33,0%), η θρομβοπενία (27,7%), η διάρροια (27,1%), το εξάνθημα (27,0%), η αλωπεκία (26,4%), η δυσκοιλιότητα (25,7%), η μειωμένη όρεξη (25,0%) και η περιφερική νευροπάθεια (23,0%).

Περισσότερες πληροφορίες σχετικά με σοβαρές ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρέχονται στην Παράγραφο 4.4 Προειδοποιήσεις και Προφυλάξεις

#### Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών υπό μορφή Πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες (ADRs) αναφέρονται ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα (SOC) του MedDRA και κατηγορίες συχνότητας στον Πίνακα 2 για την ατεζολιζουμάμπη που χορηγείται ως μονοθεραπεία ή ως συνδυασμένη θεραπεία.. Ανεπιθύμητες ενέργειες που είναι γνωστές ότι συμβαίνουν με ατεζολιζουμάμπη ή χημειοθεραπείες χορηγούμενες μεμονωμένα, μπορεί να εμφανιστούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα σε συνδυασμό, ακόμη και αν αυτές οι αντιδράσεις δεν αναφέρθηκαν σε κλινικές δοκιμές με συνδυασμένη θεραπεία. Οι ακόλουθες κατηγορίες συχνότητας έχουν χρησιμοποιηθεί: ( $\leq$ : πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ). Σε κάθε κατηγορία συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.



**Πίνακας 2: Περίληψη ανεπιθύμητων ενεργειών σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ατεζολιζουμάμη**

Ατεζολιζουμάμη σε μονοθεραπεία		Ατεζολιζουμάμη σε συνδυασμένη θεραπεία
<b>Λοιμώξεις και παρασιτώσεις</b>		
Πολύ συχνές	λοίμωξη του ουροποιητικού <sup>a</sup>	λοίμωξη του πνεύμονα <sup>b</sup>
Συχνές		σήψη <sup>aj</sup>
<b>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</b>		
Πολύ συχνές		αναιμία, θρομβοπενία <sup>d</sup> , ουδετεροπενία <sup>e</sup> , λευκοπενία <sup>f</sup>
Συχνές	θρομβοπενία <sup>d</sup>	λεμφοπενία <sup>e</sup>
<b>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</b>		
Συχνές	σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση <sup>h</sup>	σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση <sup>h</sup>
<b>Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος</b>		
Πολύ συχνές		υποθυρεοειδισμός <sup>i</sup>
Συχνές	υποθυρεοειδισμός <sup>i</sup> , υπερθυρεοειδισμός <sup>j</sup>	υπερθυρεοειδισμός <sup>j</sup>
Όχι συχνές	σακχαρώδης διαβήτης <sup>k</sup> , επινεφριδιακή ανεπάρκεια <sup>l</sup>	
Σπάνιες	υποφυσίτιδα <sup>m</sup>	
<b>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</b>		
Πολύ συχνές	μειωμένη όρεξη	μειωμένη όρεξη
Συχνές	υποκαλιαιμία <sup>ae</sup> , υπονατριαιμία <sup>af</sup> , υπεργλυκαιμία	υποκαλιαιμία <sup>ae</sup> , υπονατριαιμία <sup>af</sup> , υπομαγνησιαιμία <sup>n</sup>
<b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>		
Πολύ συχνές	κεφαλαλγία	περιφερική νευροπάθεια <sup>o</sup> , κεφαλαλγία
Συχνές		συγκοπή, ζάλη,
Όχι συχνές	Σύνδρομο Guillain-Barré <sup>p</sup> , μηνιγγοεγκεφαλίτιδα <sup>q</sup>	
Σπάνιες	μυασθενικό σύνδρομο <sup>r</sup>	

Ατεζολιζουμάμνη σε μονοθεραπεία		Ατεζολιζουμάμνη σε συνδυασμένη θεραπεία
<b>Οφθαλμικές διαταραχές</b>		
Σπάνιες	ραγοειδίτιδα	
<b>Καρδιακές διαταραχές</b>		
Σπάνιες	μυοκαρδίτιδα <sup>δ</sup>	
<b>Αγγειακές διαταραχές</b>		
Πολύ συχνές		υπέρταση <sup>ai</sup>
Συχνές	υπόταση	
<b>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου</b>		
Πολύ συχνές	βήχας, δύσπνοια	δύσπνοια, βήχας
Συχνές	πνευμονίτιδα <sup>i</sup> , υποξία <sup>ag</sup> , ρινική συμφορηση, ρινοφαρυγγίτιδα	δυσφωνία
<b>Διαταραχές του γαστρεντερικού</b>		
Πολύ συχνές	ναυτία, έμετος, διάρροια <sup>ii</sup>	ναυτία, διάρροια <sup>ii</sup> , δυσκοιλιότητα, έμετος
Συχνές	κοιλιακό άλγος, κολίτιδα <sup>v</sup> , δυσφαγία, στοματοφαρυγγικό άλγος <sup>w</sup>	στοματίτιδα, δυσγευσία
Όχι συχνές	παγκρεατίτιδα <sup>x</sup>	
<b>Διαταραχές ήπατος και χοληφόρων</b>		
Συχνές	αυξημένη AST, αυξημένη ALT, ηπατίτιδα <sup>y</sup>	αυξημένη AST, αυξημένη ALT
<b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>		
Πολύ συχνές	εξάνθημα <sup>z</sup> , κνησμός	εξάνθημα <sup>z</sup> , κνησμός, αλωπεκία <sup>ah</sup>
Συχνές	ξηροδερμία	
Όχι συχνές	ψωρίαση, σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες <sup>ak</sup>	ψωρίαση, σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες <sup>ak</sup>
Σπάνιες	πεμφιγοειδές	πεμφιγοειδές
<b>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</b>		
Πολύ συχνές	αρθραλγία, οσφυαλγία, μυοσκελετικός πόνος <sup>aa</sup>	αρθραλγία, μυοσκελετικός πόνος <sup>aa</sup> , οσφυαλγία
Όχι συχνές	μυοσίτιδα <sup>ab</sup>	
<b>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</b>		
Συχνές	αυξημένη κρεατινίνη αίματος <sup>c</sup>	πρωτεϊνουρία <sup>ac</sup> , αυξημένη κρεατινίνη αίματος <sup>c</sup>
Όχι συχνές	νεφρίτιδα <sup>ad</sup>	

Ατεζολιζουμάμπη σε μονοθεραπεία		Ατεζολιζουμάμπη σε συνδυασμένη θεραπεία
<b>Γενικές διαταραχές και διαταραχές της οδού χορήγησης</b>		
Πολύ συχνές	πυρεξία, κόπωση, εξασθένιση	πυρεξία, κόπωση, εξασθένιση, περιφερικό οίδημα
Συχνές	γριπώδης συνδρομή, ρίγη	
<b>Παρακλινικές εξετάσεις</b>		
Συχνές		αυξημένη αλκαλική φωσφατάση αίματος

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

<sup>b</sup> Περιλαμβάνει αναφορές πνευμονίας, βρογχίτιδας, λοίμωξης του πνεύμονα, λοίμωξης κατώτερου αναπνευστικού συστήματος, λοιμώδους έξαρσης ΧΑΠ, λοιμώδους υπεζωκοτικής συλλογής, τραχειοβρογχίτιδας, άτυπης πνευμονίας, πνευμονικού αποστήματος, παρανεοπλασματικής πνευμονίας, πυοπνευμοθώρακα, υπεζωκοτικής λοίμωξης.

<sup>c</sup> Περιλαμβάνονται αναφορές αυξημένης κρεατινίνης αίματος, υπερκρεατιναιμία.

<sup>d</sup> Περιλαμβάνονται αναφορές θρομβοπενίας, μειωμένου αριθμού αιμοπεταλίων.

<sup>e</sup> Περιλαμβάνει αναφορές ουδετεροπενίας, μειωμένο αριθμό ουδετερόφιλων, εμπύρετη ουδετεροπενία, ουδετεροπενική σήψη, κοκκιοκυτταροπενία.

<sup>f</sup> Περιλαμβάνει αναφορές για μειωμένο αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων, λευκοπενία.

<sup>g</sup> Περιλαμβάνει αναφορές λεμφοπενίας, μειωμένου αριθμού λεμφοκυττάρων.

<sup>h</sup> Περιλαμβάνει αναφορές σχετιζόμενης με την έγχυση αντίδρασης, συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών, υπερευαισθησίας, αναφυλαξίας.

<sup>i</sup> Περιλαμβάνει αναφορές αυτοάνοσου υποθυρεοειδισμού, αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας, παθολογικής ορμόνης διέγερσης θυρεοειδούς αίματος, μειωμένη ορμόνη διέγερσης του θυρεοειδούς αίματος, αυξημένη ορμόνη διέγερσης του θυρεοειδούς αίματος, συνδρόμου ευθυρεοειδικού ασθενούς, βρογχοκήλης, υποθυρεοειδισμού, σχετιζόμενου με το ανοσοποιητικό υποθυρεοειδισμού, μυξοιδήματος, μυξοιδηματικού κώματος, διαταραχής θυρεοειδούς, μη φυσιολογικής δοκιμασίας λειτουργίας θυρεοειδούς, θυρεοειτίδας, οξείας θυρεοειδίτιδας, μειωμένης θυροξίνης, μειωμένης ελεύθερης θυροξίνης, αυξημένης ελεύθερης θυροξίνης, αυξημένης θυροξίνης, μειωμένης τρι-ιωδοθυρονίνης, μη φυσιολογικής ελεύθερης τρι-ιωδοθυρονίνης, μειωμένης ελεύθερης τρι-ιωδοθυρονίνης, αυξημένης ελεύθερης τρι-ιωδοθυρονίνης, σιωπηλής θυρεοειδίτιδας, χρόνιας θυρεοειδίτιδας.

<sup>j</sup> Περιλαμβάνει αναφορές υπερθυρεοειδισμού, νόσου Basedow's, ενδοκρινικής οφθαλμοπάθειας, εξόφθαλμου.

<sup>k</sup> Περιλαμβάνει αναφορές σακχαρώδους διαβήτη, σακχαρώδους διαβήτη τύπου 1, διαβητικής κετοξέωσης, κετοξέωσης.

<sup>l</sup> Περιλαμβάνει αναφορές επινεφριδιακής ανεπάρκειας, ανεπάρκειας γλυκοκορτικοειδών και πρωτοπαθούς επινεφριδιακής ανεπάρκειας.

<sup>m</sup> Περιλαμβάνει αναφορές υποφυσίτιδας και διαταραχής της ρύθμισης της θερμοκρασίας.

<sup>n</sup> Περιλαμβάνει αναφορές υπομαγνησιαιμίας, μειωμένο μαγνήσιο αίματος.

<sup>o</sup> Περιλαμβάνει αναφορές περιφερικής νευροπάθειας, αυτοάνοσης νευροπάθειας, περιφερικής αισθητικής νευροπάθειας, πολυνευροπάθειας, έρπητα ζωστήρα, περιφερικής κινητικής νευροπάθειας, νευραλγικής αμυοτροφίας, περιφερικής αισθητικοκινητικής νευροπάθειας, τοξικής νευροπάθειας, αξονική νευροπάθεια, κάκωση σφυοϊερού πλέγματος, νευροπαθητική αρθροπάθεια, λοίμωξης περιφερικού νεύρου.

<sup>p</sup> Περιλαμβάνει αναφορές συνδρόμου Guillain-Barré και απομυελινωτικής πολυνευροπάθειας.

<sup>q</sup> Περιλαμβάνει αναφορές εγκεφαλίτιδας, μηνιγγίτιδας, φωτοφοβίας

<sup>r</sup> Περιλαμβάνει αναφορές μυσθένειας gravis

<sup>s</sup> Περιλαμβάνει αναφορές αυτοάνοσης μυοκαρδίτιδας.

<sup>t</sup> Περιλαμβάνει αναφορές πνευμονίτιδας, πνευμονικής διήθησης, βρογχιολίτιδας, σχετιζόμενης με το ανοσοποιητικό πνευμονίτιδας, διάμεσης πνευμονοπάθειας, θολερότητας πνευμόνων, πνευμονικής τοξικότητας, πνευμονίτιδας από ακτινοβολία.

<sup>u</sup> Περιλαμβάνει αναφορές διάρροιας, επιτακτικής αφόδευσης, συχνές κενώσεις, αιμορραγικής διάρροιας, υπερκινητικότητας του γαστρεντερικού σωλήνα.

<sup>v</sup> Περιλαμβάνει αναφορές κολίτιδας, αυτοάνοσης κολίτιδας, ισχαμικής κολίτιδας, μικροσκοπικής κολίτιδας, ελκώδους κολίτιδας, σχετιζόμενης με το ανοσοποιητικό εντεροκολίτιδας.

<sup>w</sup> Περιλαμβάνει αναφορές στοματοφαρυγγικού άλγους, στοματοφαρυγγικής δυσφορίας, ερεθισμού του λαιμού.

<sup>x</sup> Περιλαμβάνει αναφορές αυτοάνοσης παγκρεατίτιδας, παγκρεατίτιδας, οξείας παγκρεατίτιδας, αυξημένης λιπάσης, αυξημένης αμυλάσης.

<sup>y</sup> Περιλαμβάνει αναφορές ασκίτη, αυτοάνοσης ηπατίτιδας, ηπατοκυτταρικής βλάβης, ηπατίτιδας, οξείας ηπατίτιδας, ηπατοτοξικότητας, ηπατικής διαταραχής, ηπατικής βλάβης προκαλούμενης από το φάρμακο, ηπατικής ανεπάρκειας, ηπατικής στεάτωσης, ηπατικής αλλοίωσης, αιμορραγίας οισοφαγικών κισσών, οισοφαγικών κισσών.

<sup>z</sup> Περιλαμβάνει αναφορές ακμής, φλυκταινώδους ακμής, φλύκταινας, φλύκταινας με αιματηρό υγρό, δερματίτιδας, δερματίτιδας ομοιάζουσας με ακμή, αλλεργικής δερματίτιδας, αποφολιδωτικής δερματίτιδας, φαρμακευτικού εξανθήματος, εκζέματος, μολυσμένου εκζέματος, ερυθήματος, ερυθήματος βλεφάρου, εξανθήματος του βλεφάρου, τοπικού εξανθήματος υποτροπιάζοντος, θυλακίτιδας, δοθιήνα, δερματίτιδας χειρός, επιχειλίας φλύκταινας, στοματικής φλύκταινας με αιματηρό υγρό, συνδρόμου παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαισησίας, εξανθήματος, ερυθηματώδους εξανθήματος, θυλακιδώδους εξανθήματος, γενικευμένου εξανθήματος, κηλιδώδους εξανθήματος, κηλιδοβλατιδώδους εξανθήματος, βλατιδώδους εξανθήματος, βλατιδολεπιδώδους εξανθήματος, κνησιώδους εξανθήματος, φλυκταινώδους εξανθήματος, φυσαλιδώδους εξανθήματος, δερματίτιδας του οσχέου, σμηγματορροϊκής δερματίτιδας, απολέπισης του δέρματος, δερματικής τοξικότητας, δερματικού έλκους.

<sup>aa</sup> Περιλαμβάνει αναφορές μυοσκελετικού πόνου, μυαλγίας, οστικού πόνου.

<sup>ab</sup> Περιλαμβάνει αναφορές μυοσίτιδας, ραβδομύολυσης, ρευματικής πολυμυαλγίας, δερματομυοσίτιδας, μυϊκού αποστήματος, παρουσίας μυοσφαιρίνης στα ούρα.

<sup>ac</sup> Περιλαμβάνει αναφορές πρωτεϊνουρίας, παρουσίας πρωτεΐνης ούρων, αιμοσφαινουρίας, διαταραχής στα ούρα, νεφρωσικού συνδρόμου, αλβουμινουρίας.

<sup>ad</sup> Περιλαμβάνει αναφορές αυτοάνοσης νεφρίτιδας, νεφρίτιδας, νεφρίτιδας Henoch-Schonlein Purpura, παρανεοπλασματικής σπειραματονεφρίτιδας, διάμεσης νεφρίτιδας των ουροφόρων σωληναρίων.

<sup>ae</sup> Περιλαμβάνει αναφορές υποκαλιαιμίας, μειωμένου καλίου αίματος.

<sup>af</sup> Περιλαμβάνει αναφορές υπονατριάμιας, μειωμένου νατρίου αίματος.

<sup>ag</sup> Περιλαμβάνει αναφορές υποξίας, μειωμένου κορεσμού οξυγόνου, μειωμένου pO<sub>2</sub>.

<sup>ah</sup> Περιλαμβάνει αναφορές αλωπεκίας, μαδάρωσης, γυροειδούς αλωπεκίας, ολικής αλωπεκίας, υποτρίχωσης.

<sup>ai</sup> Περιλαμβάνει αναφορές υπέρτασης, αυξημένης αρτηριακής πίεσης, υπερτασικής κρίσης, αυξημένης συστολικής αρτηριακής πίεσης, διαστολικής υπέρτασης, αρτηριακής πίεσης ανεπαρκώς ελεγχόμενης, υπερτασικής αμφιβληστροειδοπάθειας, υπερτασικής νεφροπάθειας, ιδιοπαθούς υπέρτασης.

<sup>aj</sup> Περιλαμβάνει αναφορές σήψης, σηπτικού σοκ, ουροσήψης, ουδετεροπενικής σήψης, πνευμονικής σήψης, βακτηριακής σήψης, σήψης από klebsiella, κοιλιακής σήψης, σήψης από candida, σήψης από escherichia, σήψης από ψευδομονάδα, σταφυλοκοκκικής σήψης.

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

### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

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

### Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό πνευμονίτιδα

Πνευμονίτιδα σημειώθηκε στο 2,9% (111/3.854) των ασθενών που έλαβαν ατεζολιζουμάμπη ως μονοθεραπεία. Από τους 111 ασθενείς, ένας εμφάνισε θανατηφόρο συμβάν. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ήταν 4,0 μήνες (εύρος: 3 ημέρες έως 29,8 μήνες). Η διάμεση διάρκεια ήταν 1,6 μήνες (εύρος: 1 ημέρα έως 21,7+ μήνες· το + σημαίνει περικεκομμένη τιμή). Η πνευμονίτιδα οδήγησε σε διακοπή της ατεζολιζουμάμπης σε 18 (0,5%) ασθενείς. Πνευμονίτιδα για την αντιμετώπιση της οποίας απαιτούνταν η χρήση κορτικοστεροειδών σημειώθηκε στο 1,7% (64/3.854) των ασθενών που έλαβαν ατεζολιζουμάμπη ως μονοθεραπεία.

### Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό ηπατίτιδα

Ηπατίτιδα σημειώθηκε στο 1,8% (68/3.854) των ασθενών που έλαβαν μονοθεραπεία με ατεζολιζουμάμπη. Από τους 68 ασθενείς, δύο εμφάνισαν θανατηφόρο συμβάν. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ήταν 1,5 μήνες (εύρος: 7 ημέρες έως 18,8 μήνες). Η διάμεση διάρκεια ήταν 2,1 μήνες

(εύρος: 1 ημέρα έως 22,0+ μήνες· το + σημαίνει περικεκομμένη τιμή). Η ηπατίτιδα οδήγησε σε διακοπή της ατεζολιζουμάμπης σε 10 (0,3%) ασθενείς. Ηπατίτιδα για την αντιμετώπιση της οποίας απαιτούνταν η χρήση κορτικοστεροειδών σημειώθηκε στο 0,5% (19/3.854) των ασθενών που έλαβαν ατεζολιζουμάμπη ως μονοθεραπεία.

#### Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό κολίτιδα

Κολίτιδα σημειώθηκε στο 1,2% (46/3.854) των ασθενών που έλαβαν ατεζολιζουμάμπη ως μονοθεραπεία. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ήταν 4,8 μήνες (εύρος: 15 ημέρες έως 17,2 μήνες). Η διάμεση διάρκεια ήταν 1,2 μήνες (εύρος: 4 ημέρες έως 35,9+ μήνες· το + σημαίνει περικεκομμένη τιμή). Η κολίτιδα οδήγησε σε διακοπή της ατεζολιζουμάμπης σε 15 (0,4%) ασθενείς. Κολίτιδα για την αντιμετώπιση της οποίας απαιτούνταν η χρήση κορτικοστεροειδών σημειώθηκε στο 0,5% (21/3.854) των ασθενών που έλαβαν ατεζολιζουμάμπη ως μονοθεραπεία.

#### Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ενδοκρινολογικές

##### *Διαταραχές του θυρεοειδούς*

Υποθυρεοειδισμός σημειώθηκε στο 6,3% (244/3.854) των ασθενών που έλαβαν ατεζολιζουμάμπη ως μονοθεραπεία. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ήταν 4,6 μήνες (εύρος: 1 ημέρα έως 34,5 μήνες). Υπερθυρεοειδισμός σημειώθηκε στο 1,6% (61/3.854) των ασθενών που έλαβαν ατεζολιζουμάμπη ως μονοθεραπεία. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ήταν 2,4 μήνες (εύρος: 21 ημέρες έως 24,3 μήνες).

##### *Επινεφριδιακή ανεπάρκεια*

Επινεφριδιακή ανεπάρκεια σημειώθηκε στο 0,4% (15/3.854) των ασθενών που έλαβαν ατεζολιζουμάμπη ως μονοθεραπεία. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ήταν 5,9 μήνες (εύρος: 1 ημέρα έως 21,4 μήνες). Η διάμεση διάρκεια ήταν 16,8 μήνες (εύρος: 2 ημέρες έως 35,4+ μήνες· το + σημαίνει περικεκομμένη τιμή). Επινεφριδιακή ανεπάρκεια που οδήγησε στη διακοπή του Tecentriq σε 2 (<0,1%) ασθενείς. Επινεφριδιακή ανεπάρκεια για την αντιμετώπιση της οποίας απαιτούνταν η χρήση κορτικοστεροειδών σημειώθηκε στο 0,3% (12/3.854) των ασθενών που έλαβαν ατεζολιζουμάμπη ως μονοθεραπεία.

##### *Υποφυσίτιδα*

Υποφυσίτιδα σημειώθηκε σε <0,1% (3/3.854) των ασθενών που έλαβαν ατεζολιζουμάμπη ως μονοθεραπεία. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ήταν 5,3 μήνες (εύρος: 23 ημέρες έως 13,7 μήνες). Δύο (<0,1%) ασθενείς χρειάστηκαν τη χρήση κορτικοστεροειδών και η θεραπεία με ατεζολιζουμάμπη διακόπηκε σε 1 (<0,1%) ασθενή.

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

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

##### *Σακχαρώδης διαβήτης*

Σακχαρώδης διαβήτης σημειώθηκε στο 0,4% (16/3.854) των ασθενών που έλαβαν ατεζολιζουμάμπη ως μονοθεραπεία. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ήταν 5,3 μήνες (εύρος: 4 ημέρες έως 29,0 μήνες). Ο σακχαρώδης διαβήτης οδήγησε σε διακοπή της ατεζολιζουμάμπης σε < 0,1% (3/3.854) των ασθενών.

Σακχαρώδης διαβήτης σημειώθηκε στο 2,0% (10/493) των ασθενών με ΗΚΚ που έλαβαν ατεζολιζουμάμπη σε συνδυασμό με μπεβασιζουμάμπη. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ήταν 4,4

μήνες (εύρος: 1,2 μήνες - 8,3 μήνες). Κανένα συμβάν σακχαρώδη διαβήτη δεν οδήγησε σε διακοπή της ατεζολιζουμάμπης.

#### Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό μηνιγγοεγκεφαλίτιδα

Μηνιγγοεγκεφαλίτιδα σημειώθηκε στο 0,4% (14/3.854) των ασθενών που έλαβαν ατεζολιζουμάμπη ως μονοθεραπεία. Ο μέσος χρόνος έως την έναρξη ήταν 16 ημέρες (εύρος: 1 ημέρα έως 12,5 μήνες). Η μέση διάρκεια ήταν 22 ημέρες (εύρος: 6 μέρες έως 14,5 + μήνες· το + υποδηλώνει περικεκομμένη τιμή).

Η μηνιγγοεγκεφαλίτιδα για την αντιμετώπιση της οποίας απαιτούνταν η χρήση κορτικοστεροειδών σημειώθηκε σε 0,2% (6/3.854) των ασθενών που έλαβαν ατεζολιζουμάμπη και οι τέσσερις ασθενείς (0,1%) διέκοψαν την ατεζολιζουμάμπη.

#### Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό νευροπάθειες

Σύνδρομο Guillain-Barré και απομυελινωτική πολυνευροπάθεια σημειώθηκε στο 0,1% (5/3.854) των ασθενών που έλαβαν ατεζολιζουμάμπη ως μονοθεραπεία. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ήταν 7,0 μήνες (εύρος: 17 ημέρες έως 8,1 μήνες). Η διάμεση διάρκεια ήταν 8,0 μήνες (εύρος: 19 ημέρες έως 8,3+ μήνες, το + σημαίνει περικεκομμένη τιμή). Το σύνδρομο Guillain-Barré οδήγησε σε διακοπή της ατεζολιζουμάμπης σε 1 (<0,1%) ασθενή. Σύνδρομο Guillain-Barré για την αντιμετώπιση του οποίου απαιτούνταν η χρήση κορτικοστεροειδών σημειώθηκε στο <0,1% (2/3.854) των ασθενών που έλαβαν ατεζολιζουμάμπη ως μονοθεραπεία.

#### Μυασθενικό σύνδρομο

Μυασθένεια gravis σημειώθηκε σε < 0,1% (1/3.854) των ασθενών που έλαβαν ατεζολιζουμάμπη ως μονοθεραπεία. Ο χρόνος έως την έναρξη ήταν 1,2 μήνες.

#### Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό παγκρεατίτιδα

Παγκρεατίτιδα, συμπεριλαμβανομένης της αυξημένης αμυλάσης και της αυξημένης λιπάσης σημειώθηκε στο 0,8% (30/3.854) των ασθενών που έλαβαν ατεζολιζουμάμπη ως μονοθεραπεία. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ήταν 5,0 μήνες (εύρος: 1 ημέρα έως 24,8 μήνες). Η διάμεση διάρκεια ήταν 24 ημέρες (εύρος: 3 ημέρες έως 22,4 μήνες· το + σημαίνει περικεκομμένη τιμή). Η παγκρεατίτιδα οδήγησε στη διακοπή της ατεζολιζουμάμπης σε 3 (<0,1%) ασθενείς. Παγκρεατίτιδα για την αντιμετώπιση της οποίας απαιτούνταν η χρήση κορτικοστεροειδών σημειώθηκε στο 0,1% (5/3.854) των ασθενών που έλαβαν ατεζολιζουμάμπη ως μονοθεραπεία.

#### Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό μυοκαρδίτιδα

Η μυοκαρδίτιδα παρουσιάστηκε σε <0,1% (1/3.854) των ασθενών που έλαβαν ατεζολιζουμάμπη ως μονοθεραπεία. Ο χρόνος έως την έναρξη ήταν 4,9 μήνες. Η διάρκεια ήταν 14 ημέρες. Η μυοκαρδίτιδα οδήγησε σε διακοπή της ατεζολιζουμάμπης σε 1 (<0,1%) ασθενή.

#### Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό νεφρίτιδα

Η νεφρίτιδα εμφανίστηκε σε 0,2% (9/3.854) των ασθενών που έλαβαν ατεζολιζουμάμπη. Ο διάμεσος χρόνος για την έναρξη ήταν 5,1 μήνες (εύρος: 2 ημέρες έως 17,5 μήνες). Η νεφρίτιδα οδήγησε σε διακοπή της ατεζολιζουμάμπης σε 4 (0,1%) ασθενείς. Τρεις (<0,1%) ασθενείς χρειάστηκαν τη χρήση κορτικοστεροειδών.

#### Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό μυοσίτιδα

Η μυοσίτιδα εμφανίστηκε σε 0,4% (16/3.854) των ασθενών που έλαβαν ατεζολιζουμάμπη ως μονοθεραπεία. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ήταν 3,3 μήνες (εύρος: 12 ημέρες έως 11,0 μήνες). Η διάμεση διάρκεια ήταν 4,4 μήνες (εύρος: 2 ημέρες έως 22,6+ μήνες· το + σημαίνει περικεκομμένη

τιμή). Η μυοσίτιδα οδήγησε σε διακοπή της ατεζολιζουμάμπης σε 1 (<0,1%) ασθενή. Επτά (0,2%) ασθενείς χρειάστηκαν τη χρήση κορτικοστεροειδών.

#### Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες

Σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες (SCARs) εμφανίστηκαν στο 0,7% (26/3.854) των ασθενών που έλαβαν ατεζολιζουμάμπη ως μονοθεραπεία. Από τους 26 ασθενείς, ένας εμφάνισε ένα θανατηφόρο συμβάν. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ήταν 5,9 μήνες (εύρος: 4 ημέρες έως 15,5 μήνες). Η διάμεση διάρκεια ήταν 2,3 μήνες (εύρος: 1 ημέρα έως 22,1+ μήνες· το + σημαίνει περικεκομμένη τιμή). Οι SCARs οδήγησαν σε διακοπή της ατεζολιζουμάμπης σε 3 ασθενείς (<0,1%). Οι SCARs που απαιτούσαν τη χρήση συστηματικών κορτικοστεροειδών εμφανίστηκαν στο 0,2% (8/3.854) των ασθενών που λάμβαναν ατεζολιζουμάμπη ως μονοθεραπεία.

#### Χρήση της ατεζολιζουμάμπης σε συνδυασμό με μπεβασιζουμάμπη, πακλιταξέλη και καρβοπλατίνη

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

#### Ανοσογονικότητα

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

Σε συγκεντρωτικά σύνολα δεδομένων για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ατεζολιζουμάμπη ως μονοθεραπεία (N = 2.972) και σε θεραπείες συνδυασμού (N = 2.285), παρατηρήθηκαν τα ακόλουθα ποσοστά ανεπιθύμητων συμβάντων (ΑΣ) για τον θετικό σε ADA πληθυσμό σε σύγκριση με τον αρνητικό σε ADA πληθυσμό, αντίστοιχα: Βαθμού 3-4 ΑΣ 48,6% έναντι 42,6%, Σοβαρά Ανεπιθύμητα Συμβάντα (ΣΑΣ) 42,2% έναντι 36,0%, ΑΣ που οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας 6,2% έναντι 6,5% (για μονοθεραπεία)· Βαθμού 3-4 ΑΣ 63,9% έναντι 60,9%, ΣΑΣ 43,9% έναντι 35,6%, ΑΣ που οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας 22,8% έναντι 18,4% (για θεραπεία συνδυασμού). Ωστόσο, τα διαθέσιμα δεδομένα δεν επιτρέπουν την εξαγωγή οριστικών συμπερασμάτων σχετικά με πιθανά μοτίβα ανεπιθύμητων ενεργειών.

## Παιδιατρικός πληθυσμός

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

## Ηλικιωμένοι ασθενείς

Καμία συνολική διαφορά στην ασφάλεια δεν παρατηρήθηκε μεταξύ ασθενών  $\geq 65$  ετών και νεότερων ασθενών που λαμβάνουν ατεζολιζουμάμπη ως μονοθεραπεία. Στη μελέτη IMpower150, η ηλικία  $\geq 65$  ετών συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης ανεπιθύμητων ενεργειών σε ασθενείς που λαμβάνουν ατεζολιζουμάμπη σε συνδυασμό με μετεβασίζουμάμπη, καρβοπλατίνη και πακλιταξέλη.

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

## Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

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

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με την υπερδοσολογία με την ατεζολιζουμάμπη.

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

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, μονοκλωνικά αντισώματα.  
Κωδικός ATC: L01XC32

### Μηχανισμός δράσης

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

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



## Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

### Ουροθηλιακό καρκίνωμα

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

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

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

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

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

Το κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας για την IMvigor211 είναι η συνολική επιβίωση (OS). Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας που αξιολογήθηκαν κατά τα εκτιμώμενα από τον ερευνητή Κριτήρια Αξιολόγησης της Ανταπόκρισης σε Συμπαγείς Όγκους

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

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

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

**Πίνακας 3: Σύνοψη αποτελεσματικότητας σε ανεξαρτήτως έκφρασης (IMvigor211)**

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

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

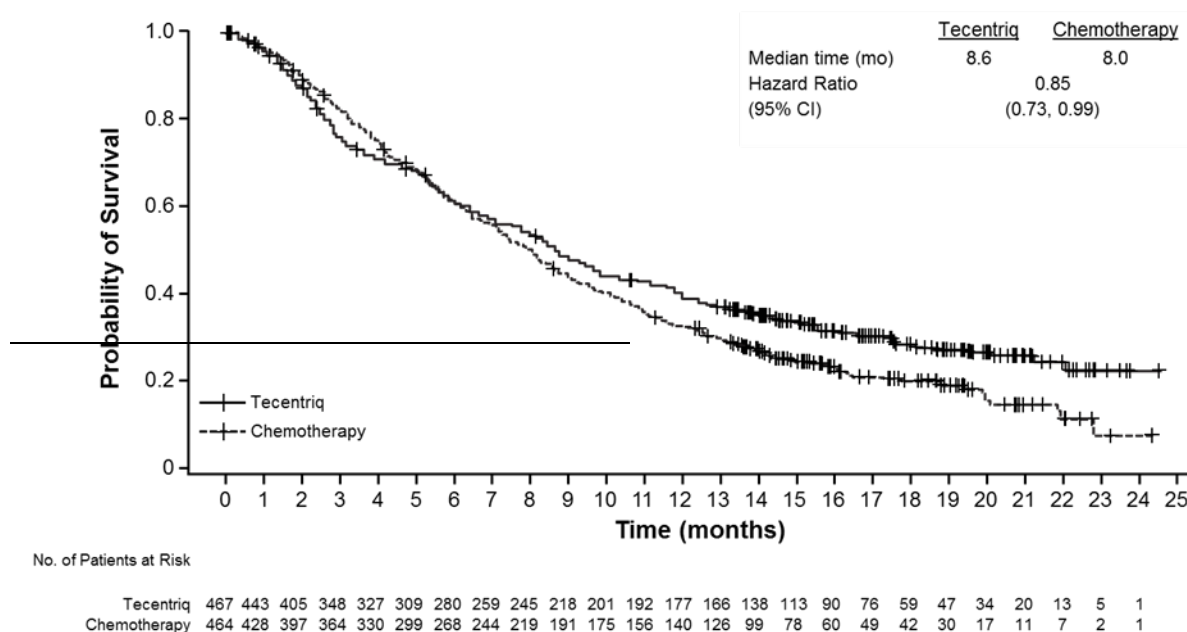
\*\* Μια ανάλυση OS στον πληθυσμό ανεξαρτήτως έκφρασης διενεργήθηκε με βάση τον διαστρωματωμένο έλεγχο log-rank και το αποτέλεσμα παρέχεται μόνο για περιγραφικούς σκοπούς (p=0.0378), σύμφωνα με την προκαθορισμένη ιεραρχία της ανάλυσης, η τιμή-p για την ανάλυση OS στον πληθυσμό ανεξαρτήτως έκφρασης δεν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

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

\*\* Με βάση την εκτίμηση Kaplan-Meier

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

**Πίνακας 4: Περίληψη επικαιροποιημένης αποτελεσματικότητας (Κοόρτη 1 της μελέτης IMvigor210)**

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

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

Στην Κοόρτη 2, τα συγκύρια καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας ήταν το επιβεβαιωμένο ORR σύμφωνα με την εκτίμηση της ανεξάρτητης αρχής αξιολόγησης (IRF) χρησιμοποιώντας τα κριτήρια RECIST έκδοση 1.1 και το εκτιμώμενο από τον ερευνητή ORR σύμφωνα με τα τροποποιημένα κριτήρια RECIST (mRECIST). 310 ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ατεζολιζουμάμπη 1.200

mg με ενδοφλέβια έγχυση κάθε 3 εβδομάδες μέχρι την απώλεια του κλινικού οφέλους. Η αρχική ανάλυση της κοόρτης 2 πραγματοποιήθηκε όταν όλοι οι ασθενείς είχαν υποβληθεί σε παρακολούθηση για τουλάχιστον 24 εβδομάδες. Η μελέτη πέτυχε τα συγκύρια καταληκτικά σημεία στην κοόρτη 2 επιδεικνύοντας στατιστικά σημαντικά ποσοστά ORR σύμφωνα με τα εκτιμώμενα από την IRF κριτήρια RECIST έκδοση 1.1 και τα εκτιμώμενα από τον ερευνητή κριτήρια mRECIST συγκριτικά με το προκαθορισμένο ποσοστό ανταπόκρισης ιστορικού ελέγχου της τάξης του 10%.

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

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

Βάσει της σύστασης της ανεξάρτητης επιτροπής παρακολούθησης δεδομένων (iDMC) μετά από πρώιμη ανασκόπηση των δεδομένων επιβίωσης, η ένταξη ασθενών στο σκέλος της μονοθεραπείας με ατεζολιζουμάμπη των οποίων οι όγκοι έχουν χαμηλή έκφραση PD-L1 (λιγότερο από το 5% των κυττάρων του ανοσοποιητικού θετικά για PD -L1 με ανοσοϊστοχημεία) διακόπηκε μετά από παρατήρηση μειωμένης συνολικής επιβίωσης σε αυτήν την υποομάδα. Η iDMC δεν σύστησε αλλαγή θεραπείας σε ασθενείς που είχαν ήδη τυχαιοποιηθεί και είχαν λάβει θεραπεία στο σκέλος της μονοθεραπείας. Δεν συστήθηκαν άλλες αλλαγές.

#### Μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα

*Θεραπεία πρώτης γραμμής μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα*

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

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

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

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

Συνολικά, εντάχθηκαν και τυχαιοποιήθηκαν 1.202 ασθενείς (1:1:1) για να λάβουν μία από τις θεραπείες που περιγράφονται στον Πίνακα 5. Η τυχαιοποίηση διαστρωματώθηκε ανά φύλο, παρουσία μεταστάσεων στο ήπαρ και ανά κατάσταση έκφρασης PD-L1 στα TC και IC,

### Πίνακας 5: Ενδοφλέβια θεραπευτικά σχήματα (IMpower150)

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

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

β Η δόση έναρξης πακλιταξέλης για ασθενείς ασιατικής φυλής / εθνικότητας ήταν 175 mg / m<sup>2</sup> λόγω του υψηλότερου συνολικού επιπέδου αιματολογικής τοξικότητας σε ασθενείς από ασιατικές χώρες σε σύγκριση με εκείνους από μη ασιατικές χώρες

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

δ Η μπεβασιζουμάμπη χορηγείται μέχρι προόδου νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας

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

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

Κατά τη στιγμή της ενδιάμεσης ανάλυσης συνολικής επιβίωσης, οι ασθενείς είχαν διάμεση παρακολούθηση 19,7 μήνες. Τα βασικά αποτελέσματα αυτής της ανάλυσης, καθώς και από την επικαιροποιημένη ανάλυση PFS στον πληθυσμό με πρόθεση για θεραπεία (ITT) συνοψίζονται στους Πίνακες 6 και 7. Η καμπύλη συνολικής επιβίωσης Kaplan-Meier στον πληθυσμό με πρόθεση για θεραπεία παρουσιάζεται στην Εικόνα 2. Η Εικόνα 3 συνοψίζει τα αποτελέσματα της συνολικής επιβίωσης του πληθυσμού με πρόθεση για θεραπεία στις υποομάδες PD-L1. Τα ενημερωμένα αποτελέσματα PFS παρουσιάζονται επίσης στις Εικόνες 4 και 5.

**Πίνακας 6: Περίληψη της επικαιροποιημένης αποτελεσματικότητας στον πληθυσμό με πρόθεση για θεραπεία (IMpower150)**

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

<sup>#</sup> Πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας ήταν τα PFS και OS και αναλύθηκαν στον ΙΤΤ πληθυσμό αγρίου τύπου (WT), δηλαδή εκτός των ασθενών με μεταλλάξεις EGFR ή αναδιατάξεις ALK.

<sup>1</sup> Βασισμένο στον διαστρωματοποιημένο έλεγχο log-rank

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

<sup>3</sup> Συνολική καλύτερη ανταπόκριση για πλήρη ανταπόκριση και μερική ανταπόκριση

<sup>‡</sup> Διαστρωματοποιημένο κατά φύλο, παρουσία μεταστάσεων ήπατος και έκφρασης PD-L1 στον όγκο, σε TC και IC

<sup>^</sup> Το σκέλος Γ είναι η ομάδα σύγκρισης για όλους τους λόγους κινδύνου

\* Επικαιροποιημένη ανάλυση PFS και ενδιάμεση ανάλυση OS στην κλινική διακοπή στις 22 Ιανουαρίου 2018  
PFS = επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου; RECIST = Κριτήρια Αξιολόγησης της Ανταπόκρισης επί Συμπαγών Όγκων v1.1. CI = διάστημα εμπιστοσύνης; DOR = διάρκεια ανταπόκρισης; OS = συνολική επιβίωση.



**Πίνακας 7: Περίληψη της επικαιροποιημένης αποτελεσματικότητας για το σκέλος Α έναντι του σκέλους Β στον πληθυσμό με πρόθεση για θεραπεία (IMpower150)**

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

<sup>1</sup> Βασισμένο στον διαστρωματοποιημένο έλεγχο log-rank

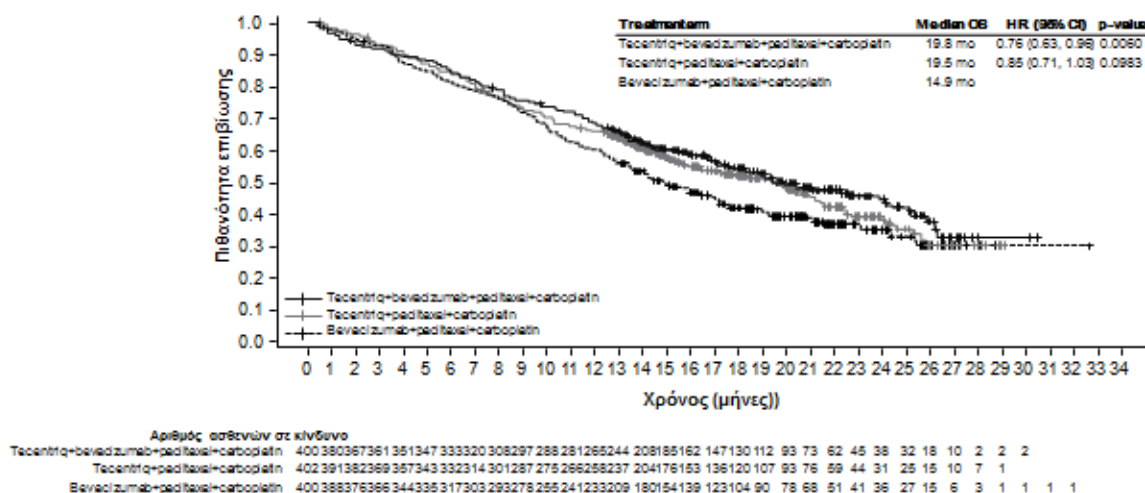
<sup>2</sup> Για ενημερωτικούς σκοπούς. Στον πληθυσμό με πρόθεση για θεραπεία, οι συγκρίσεις μεταξύ του σκέλους Α και του σκέλους Β δεν συμπεριλήφθηκαν στην προκαθορισμένη ιεραρχία ανάλυσης

<sup>‡</sup> Διαστρωματωμένο κατά φύλο, παρουσία μεταστάσεων ήπατος και έκφρασης PD-L1 σε TC και IC

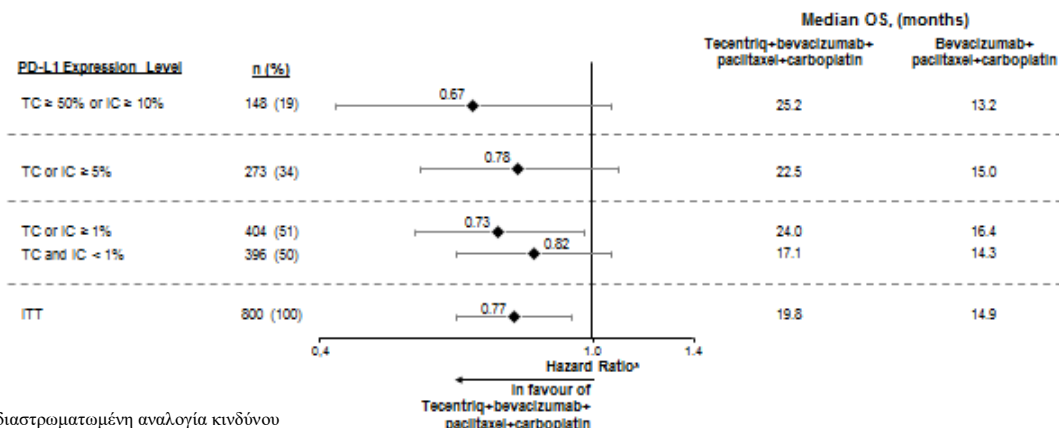
\* Επικαιροποιημένη ανάλυση PFS και ενδιάμεση ανάλυση OS στην κλινική διακοπή στις 22 Ιανουαρίου 2018

<sup>^</sup> Το σκέλος Α είναι η ομάδα σύγκρισης για όλους τους λόγους κινδύνου

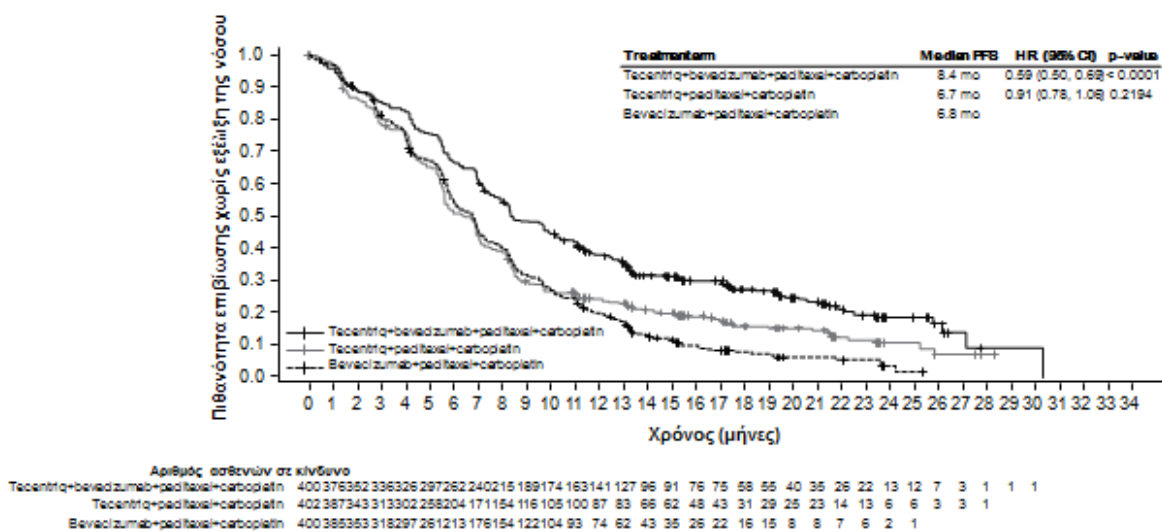
**Εικόνα 2: Καμπύλη Kaplan-Meier για συνολική επιβίωση στον πληθυσμό με πρόθεση για θεραπεία (IMpower150)**



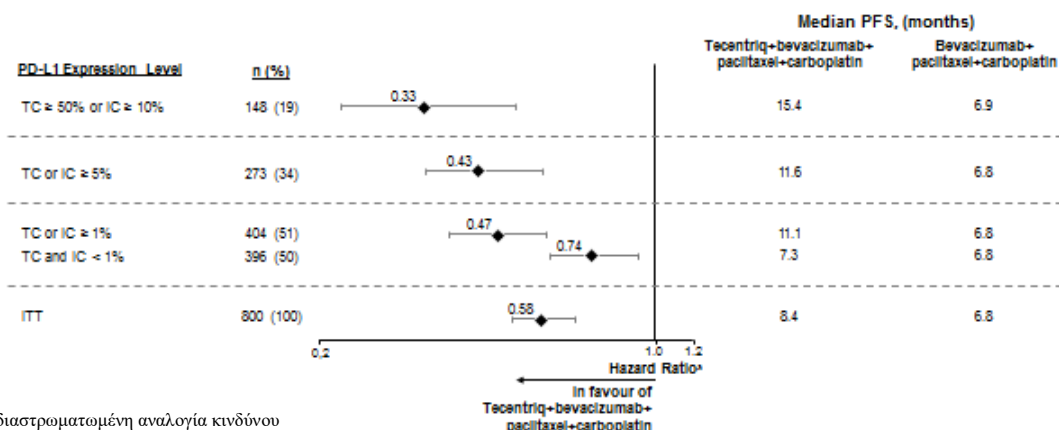
**Εικόνα 3: Διάγραμμα forest plot συνολικής επιβίωσης σύμφωνα με την έκφραση PD-L1 στον πληθυσμό με πρόθεση για θεραπεία, Σκέλος Β έναντι Γ (IMpower150)**



**Εικόνα 4: Καμπύλη Kaplan-Meier για επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου στον πληθυσμό με πρόθεση για θεραπεία (IMpower150)**



**Εικόνα 5: Διάγραμμα forest plot επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου σύμφωνα με την έκφραση PD-L1 στον πληθυσμό με πρόθεση για θεραπεία, σκέλος Β έναντι Γ (IMpower150)**



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

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

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

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

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

Οι ασθενείς, περιλαμβανομένων εκείνων με μεταλλάξεις EGFR ή αναδιατάξεις ALK, εντάχθηκαν και τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 2: 1 για να λάβουν ένα από τα θεραπευτικά σχήματα που περιγράφονται στον Πίνακα 8. Η τυχαιοποίηση στρωματοποιήθηκε με το φύλο, παρουσία μεταστάσεων ήπατος και έκφρασης PD L1 σε TC και IC. Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπευτικό σχήμα Β ήταν σε θέση να διασταυρώσουν (cross over) και να λάβουν μονοθεραπεία με atezolizumab μετά την πρόοδο της νόσου.

### Πίνακας 8: Ενδοφλέβια θεραπευτική αγωγή (IMpower130)

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

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

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

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

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά της νόσου κατά την αρχική εκτίμηση του πληθυσμού μελέτης (n=723) ήταν καλά ισορροπημένα ανάμεσα στα σκέλη θεραπείας. Η διάμεση ηλικία ήταν 64 έτη (εύρος: 18 έως 86). Η πλειονότητα των ασθενών ήταν άνδρες (57%), λευκοί (90%). Δεκατέσσερα κόμματα οκτώ τοις εκατό των ασθενών είχαν μεταστάσεις στο ήπαρ κατά την αρχική εκτίμηση και οι περισσότεροι ασθενείς ήταν νυν ή πρώην καπνιστές (88%). Η πλειονότητα των ασθενών είχαν κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG 1 (58,7%) κατά την αρχική εκτίμηση και PD-L1 έκφραση <1% (περίπου 53%). Μεταξύ 107 ασθενών του σκέλους Β που είχαν ανταπόκριση SD, PR ή CR μετά από τη θεραπεία επαγωγής, 40 έλαβαν θεραπεία συντήρησης με pemetrexed.

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

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

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

**Πίνακας 9: Περίληψη της αποτελεσματικότητας από τη μελέτη IMpower130 στον πληθυσμό της αρχικής ανάλυσης (πληθυσμός ITT-WT)**

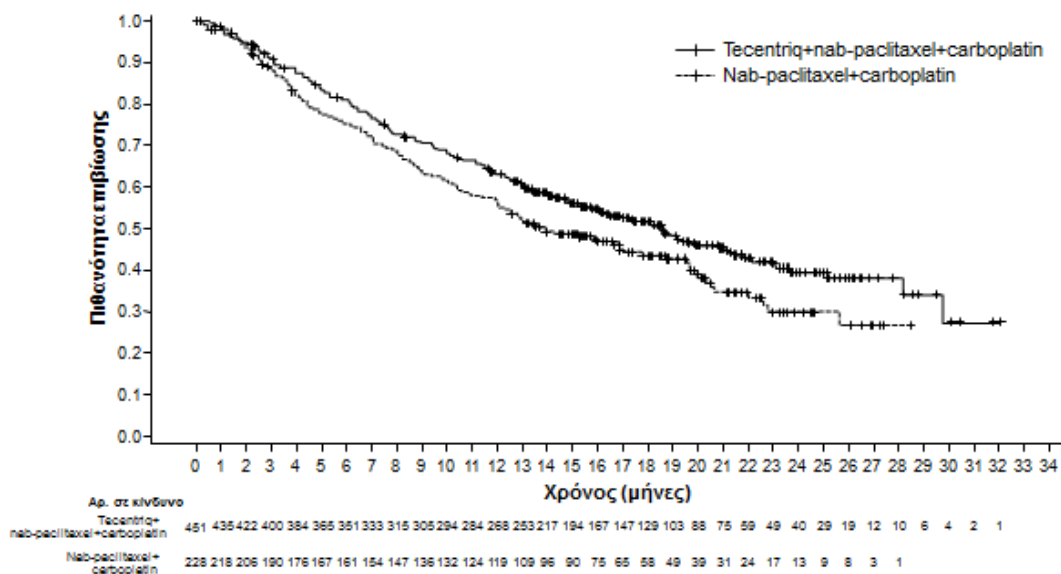
<b>Καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας</b>	<b>Σκέλος Α Ατεζολιζουμάμπη + nab-πακλιταξέλη + καρβοπλατίνη</b>	<b>Σκέλος Β Nab- πακλιταξέλη + καρβοπλατίνη</b>
<b>Συν- πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία</b>		
<b>OS ανάλυση</b>	n=451	n=228
Αρ. θανάτων (%)	226 (50.1%)	131 (57.5%)
Διάμεσος χρόνος έως τα συμβάντα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

<sup>‡</sup> Διαστρωματοποίηση βάσει φύλου και έκφρασης PD-L1 στα TC και στα IC

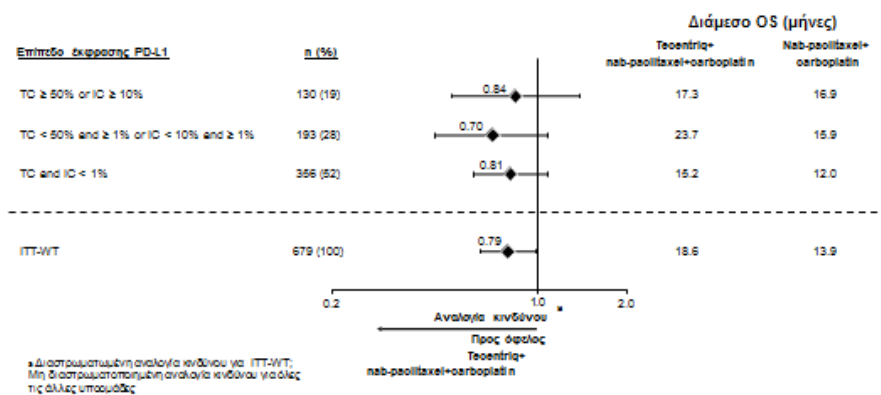
<sup>^</sup> Επιβεβαιωμένα ORR και DoR είναι διερευνητικά καταληκτικά σημεία

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

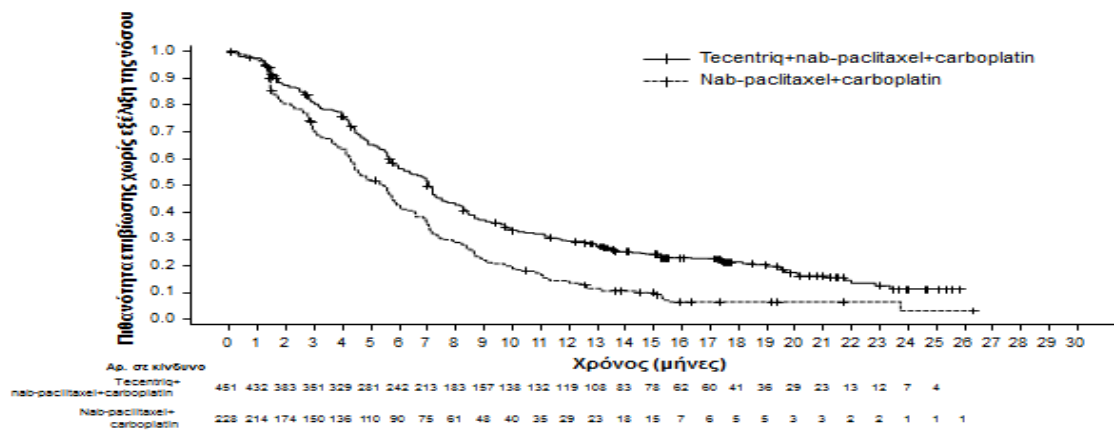
**Εικόνα 6: Καμπύλες Kaplan-Meier για την συνολική επιβίωση (IMpower130)**



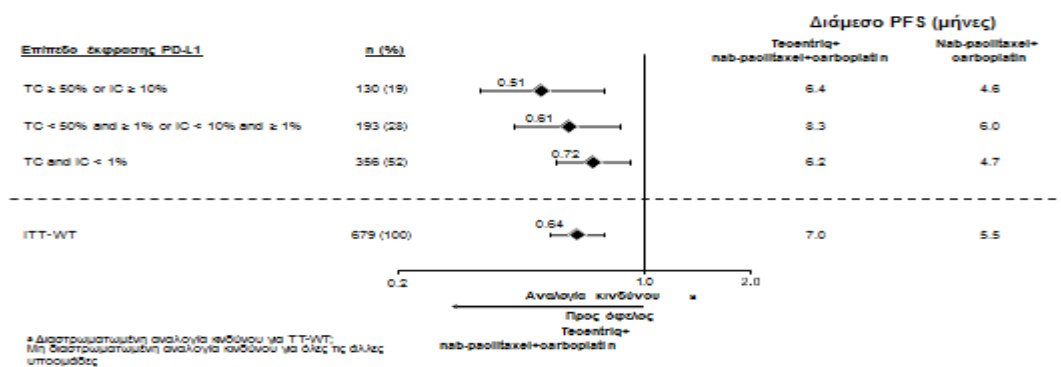
**Εικόνα 7: Διάγραμμα forest plot συνολικής επιβίωσης σύμφωνα με την έκφραση PD-L1 (IMpower130)**



**Εικόνα 8: Καμπύλες Kaplan-Meier επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου (IMpower130)**



**Εικόνα 9: Διάγραμμα forest plot επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου σύμφωνα με την έκφραση PD-L1 (IMpower130)**



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

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

Συνολικά 572 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 για να λάβουν ατεζολιζουμάμπη (Σκέλος Α) ή χημειοθεραπεία (Σκέλος Β). Η ατεζολιζουμάμπη χορηγήθηκε ως σταθερή δόση 1.200 mg με ενδοφλέβια έγχυση κάθε 3 εβδομάδες μέχρι να σημειωθεί απώλεια κλινικού οφέλους, σύμφωνα με την εκτίμηση του ερευνητή, ή μη αποδεκτή τοξικότητα. Τα σχήματα χημειοθεραπείας περιγράφονται στον Πίνακα 10. Η τυχαιοποίηση στρωματοποιήθηκε ανά φύλο, κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG, ιστολογικό τύπο και έκφραση όγκου PD-L1 στα TC και τα IC.

**Πίνακας 10: Ενδοφλέβια σχήματα χημειοθεραπείας (IMpower110)**

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

<sup>a</sup> Η σισπλατίνη, η καρβοπλατίνη, η πεμετρεξίδη και η γεμισταβίνη χορηγούνται μέχρι την ολοκλήρωση των 4 ή 6 κύκλων, ή την πρόοδο της νόσου, ή μη αποδεκτή τοξικότητα

<sup>b</sup> Η πεμετρεξίδη χορηγείται ως σχήμα συντήρησης κάθε 21 ημέρες μέχρι την πρόοδο της νόσου ή μη αποδεκτή τοξικότητα

<sup>c</sup> Η γεμισταβίνη χορηγείται τις ημέρες 1 και 8 κάθε κύκλου

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

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

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

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

Σε μια διερευνητική ανάλυση της OS με μεγαλύτερη παρακολούθηση (διάμεση: 31,3 μήνες) για αυτούς τους ασθενείς, η διάμεση OS για το σκέλος της ατεζολιζουμάμπης ήταν αμετάβλητη σε σχέση με την κύρια ενδιάμεση ανάλυση της OS (20,2 μήνες) και ήταν 14,7 μήνες για το σκέλος χημειοθεραπείας (HR 0,76, 95% ΔΕ: 0,54, 1,09). Τα βασικά αποτελέσματα της διερευνητικής ανάλυσης συνοψίζονται στον Πίνακα 11. Οι καμπύλες Kaplan-Meier για την OS και την PFS σε ασθενείς με υψηλή έκφραση PD-L1 παρουσιάζονται στις Εικόνες 10 και 11. Ένα υψηλότερο ποσοστό ασθενών απεβίωσε τους πρώτους 2,5 μήνες στο σκέλος της ατεζολιζουμάμπης (16/107, 15,0%) σε σύγκριση με το σκέλος χημειοθεραπείας (10/98, 10,2%). Κανένας συγκεκριμένος παράγοντας που σχετίζεται με πρόωρους θανάτους δεν μπόρεσε να εντοπιστεί.



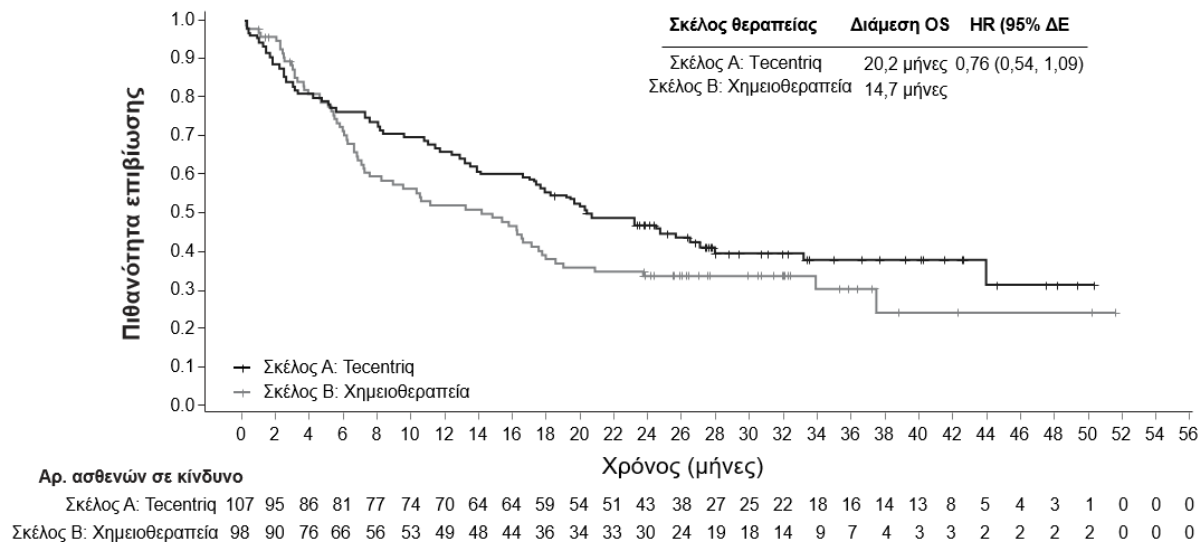
**Πίνακας 11: Περίληψη αποτελεσματικότητας σε ασθενείς με υψηλή έκφραση PD-L1  $\geq$  50% σε TC ή  $\geq$  10% σε IC (IMpower110)**

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

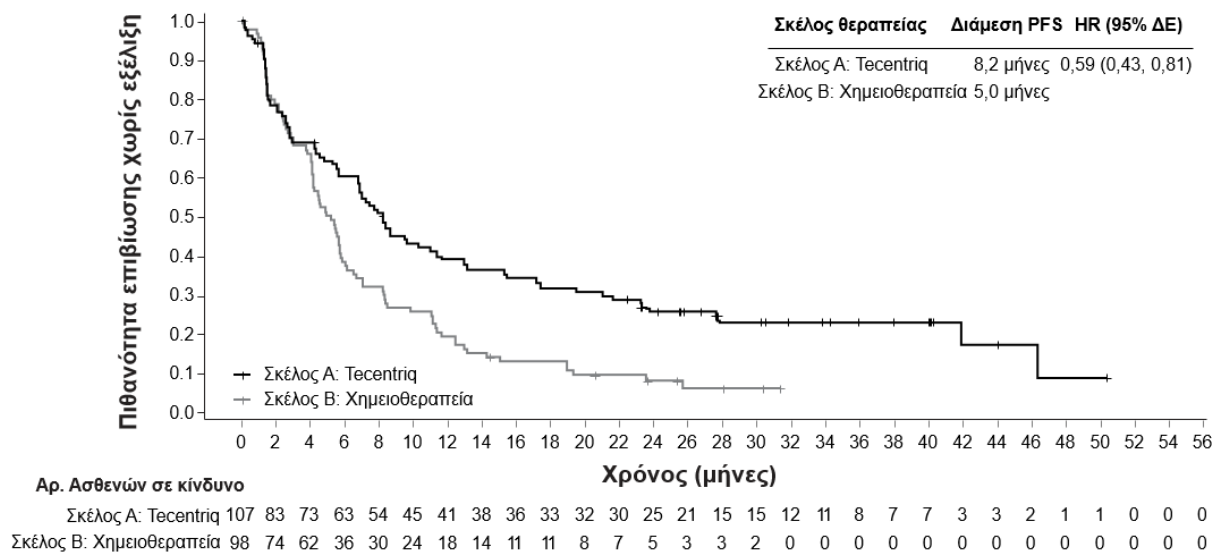
<sup>‡</sup> Διαστρωματώθηκαν ανά φύλο και κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG (0 έναντι 1)

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

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



**Εικόνα 11: Καμπύλη Kaplan-Meier για την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου σε ασθενείς με υψηλή έκφραση του PD-L1  $\geq 50\%$  σε TC ή  $\geq 10\%$  σε IC (IMpower110)**



Η παρατηρούμενη βελτίωση στη συνολική επιβίωση (OS) στο σκέλος της ατεζολιζουμάμπης σε σύγκριση με το σκέλος χημειοθεραπείας παρουσιάστηκε σε όλες τις υποομάδες σε ασθενείς με υψηλή έκφραση PD-L1, συμπεριλαμβανομένων και των ασθενών με μη πλακώδη ΜΜΚΠ (λόγος κινδύνου [HR] 0,62, 95% ΔΕ: 0,40, 0,96· διάμεση OS 20,2 έναντι 10,5 μηνών) και των ασθενών με πλακώδη ΜΜΚΠ (HR 0,56, 95% ΔΕ: 0,23, 1,37· διάμεση OS δεν προσεγγίστηκε έναντι 15,3 μηνών). Τα

δεδομένα για ασθενείς ηλικίας  $\geq 75$  ετών και ασθενείς που δεν υπήρξαν ποτέ καπνιστές είναι πολύ περιορισμένα για να εξαχθούν συμπεράσματα σε αυτές τις υποομάδες.

*Θεραπεία δεύτερης γραμμής του μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα*

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

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

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

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

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

Το κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η συνολική επιβίωση (OS). Τα κύρια αποτελέσματα της μελέτης αυτής με διάμεση παρακολούθηση της επιβίωσης 21 μηνών συνοψίζονται στον Πίνακα 12. Οι καμπύλες Kaplan-Meier για την OS στον πληθυσμό ITT παρουσιάζονται στην Εικόνα 12. Στην Εικόνα 13 συνοψίζονται τα αποτελέσματα της OS στις υποομάδες ITT και PD-L1, καταδεικνύοντας όφελος στην OS με την ατεζολιζουμάμπη σε όλες τις υποομάδες, συμπεριλαμβανομένων εκείνων με έκφραση PD-L1 < 1% στα TC και IC.

**Πίνακας 12: Περίληψη αποτελεσματικότητας στον πληθυσμό αρχικής ανάλυσης (ανεξαρτήτως έκφρασης)\* (OAK)**

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

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

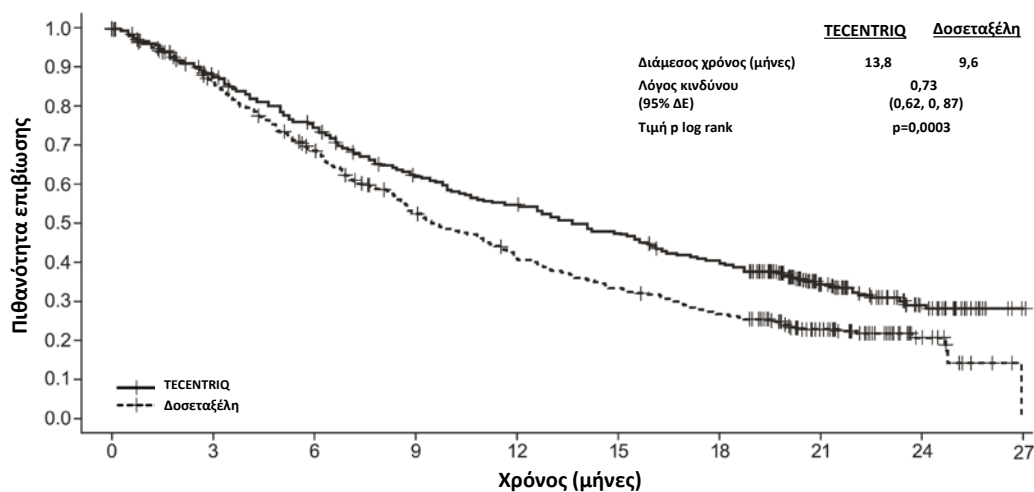
\* Ο πληθυσμός αρχικής ανάλυσης αποτελείται από τους πρώτους 850 τυχαιοποιημένους ασθενείς

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

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

\*\*\* Με βάση την εκτίμηση Kaplan-Meier

**Εικόνα 12: Καμπύλη Kaplan-Meier για τη συνολική επιβίωση στον πληθυσμό αρχικής ανάλυσης (ανεξαρτήτως έκφρασης) (OAK)**

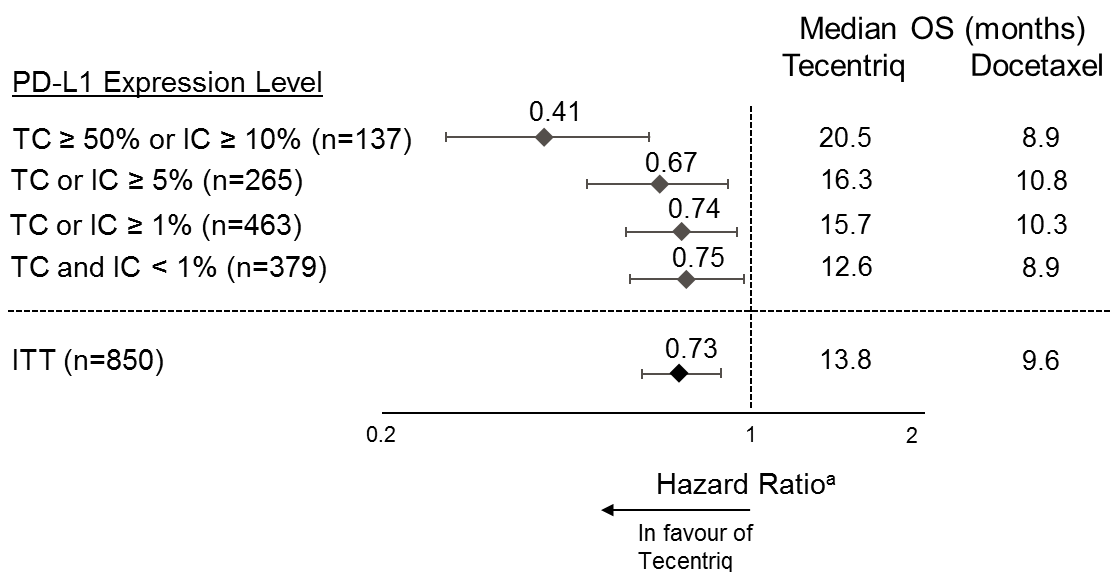


Αρ. ασθενών σε κίνδυνο

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

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

**Εικόνα 13: Διάγραμμα τύπου forest για τη συνολική επιβίωση ανά έκφραση PD-L1 στον πληθυσμό αρχικής ανάλυσης (OAK)<sup>a</sup>**



<sup>a</sup> Διαστρωματωμένο HR για ITT και TC ή IC ≥ 1%. Μη διαστρωματωμένο HR για άλλες διερευνητικές υποομάδες.

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

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

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

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

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

#### Μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα

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

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

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

Συνολικά εντάχθηκαν 403 ασθενείς και τυχαιοποιήθηκαν (1:1) για να λάβουν μια από τις θεραπευτικές αγωγές που περιγράφονται στο Πίνακα 13. Η τυχαιοποίηση διαστρωματώθηκε βάσει του φύλου, της κατάστασης λειτουργικότητας κατά ECOG και της παρουσίας μεταστάσεων στον εγκέφαλο.

**Πίνακας 13: Ενδοφλέβιες θεραπευτικές αγωγές (IMpower133)**

Θεραπευτική Αγωγή	Εισαγωγή (Τέσσερις Κύκλοι των 21-Ημερών)	Συντήρηση (Κύκλοι των 21-Ημερών)
A	ατεζολιζουμάμπη (1,200 mg) <sup>a</sup> + καρβοπλατίνη (AUC 5) <sup>b</sup> + ετοποσίδη (100 mg/m <sup>2</sup> ) <sup>b,c</sup>	ατεζολιζουμάμπη (1,200 mg) <sup>a</sup>
B	εικονικό φάρμακο + καρβοπλατίνη (AUC 5) <sup>b</sup> + ετοποσίδη (100 mg/m <sup>2</sup> ) <sup>b,c</sup>	εικονικό φάρμακο

<sup>a</sup> Η ατεζολιζουμάμπη χορηγήθηκε μέχρι την απώλεια κλινικού οφέλους όπως εκτιμήθηκε από τον ερευνητή.

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

<sup>c</sup> Η ετοποσίδη χορηγήθηκε τις ημέρες 1,2 και 3 κάθε κύκλου.

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

Την στιγμή της πρωτογενούς ανάλυσης, οι ασθενείς είχαν διάστημα παρακολούθησης της διάμεσης επιβίωσης 13,9 μηνών. Μια στατιστικά σημαντική βελτίωση στην ολική επιβίωση (OS) παρατηρήθηκε με την ατεζολιζουμάμπη σε συνδυασμό με καρβοπλατίνη και ετοποσίδη σε σύγκριση με το σκέλος ελέγχου (HR 0,70, 95% ΔΕ: 0,54, 0,91· διάμεση OS 12,3 μηνών έναντι 10,3 μηνών). Στην τελική διερευνητική ανάλυση της OS με μεγαλύτερη παρακολούθηση (διάμεση: 22,9 μήνες), η διάμεση OS και για τα δύο σκέλη ήταν αμετάβλητη σε σχέση με την πρωτογενή ενδιάμεση ανάλυση της OS. Τα αποτελέσματα της PFS, ORR και DOR από την πρωτογενή ανάλυση, καθώς και τα αποτελέσματα της διερευνητικής τελικής ανάλυσης της OS συνοψίζονται στον Πίνακα 14. Οι καμπύλες Kaplan-Meier για την OS και την PFS παρουσιάζονται στις Εικόνες 14 και 15. Τα δεδομένα για ασθενείς με μεταστάσεις στον εγκέφαλο είναι πολύ περιορισμένα, ώστε να εξαχθούν συμπεράσματα για αυτόν τον πληθυσμό.

**Πίνακας 14: Περίληψη της αποτελεσματικότητας (IMpower133)**

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

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

<sup>‡</sup> Διαστρωματοποίηση βάσει φύλου και κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG.

\* Τελική ανάλυση διερευνητικού OS σε κλινική διακοπή 24 Ιανουαρίου 2019

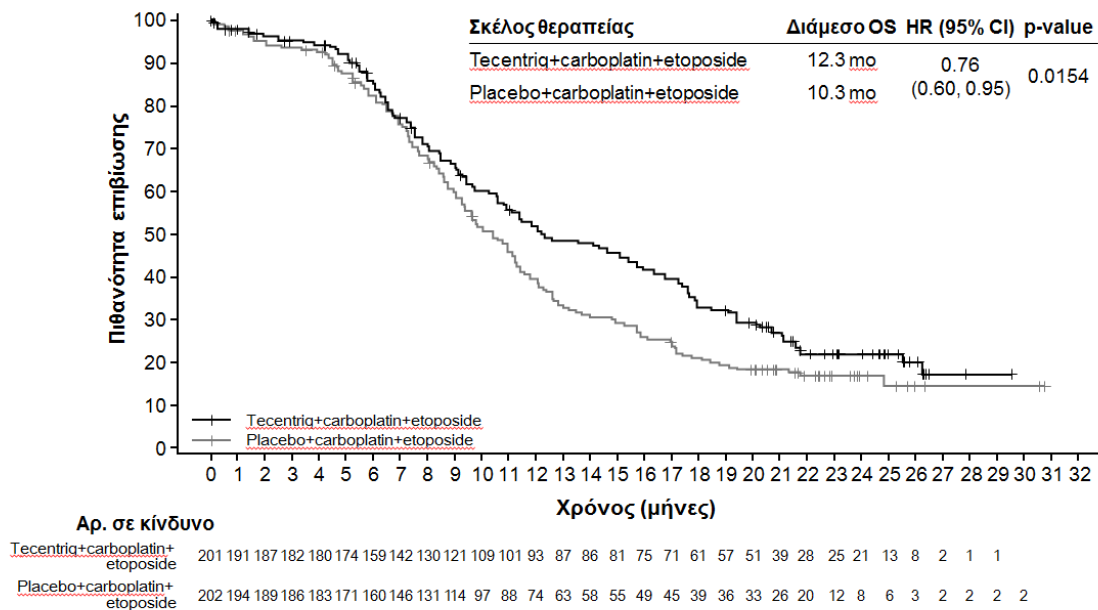
\*\* Ανάλυση PFS, ORR και DOR σε κλινική διακοπή 24 Απριλίου 2018

\*\*\* Μόνο για περιγραφικούς σκοπούς

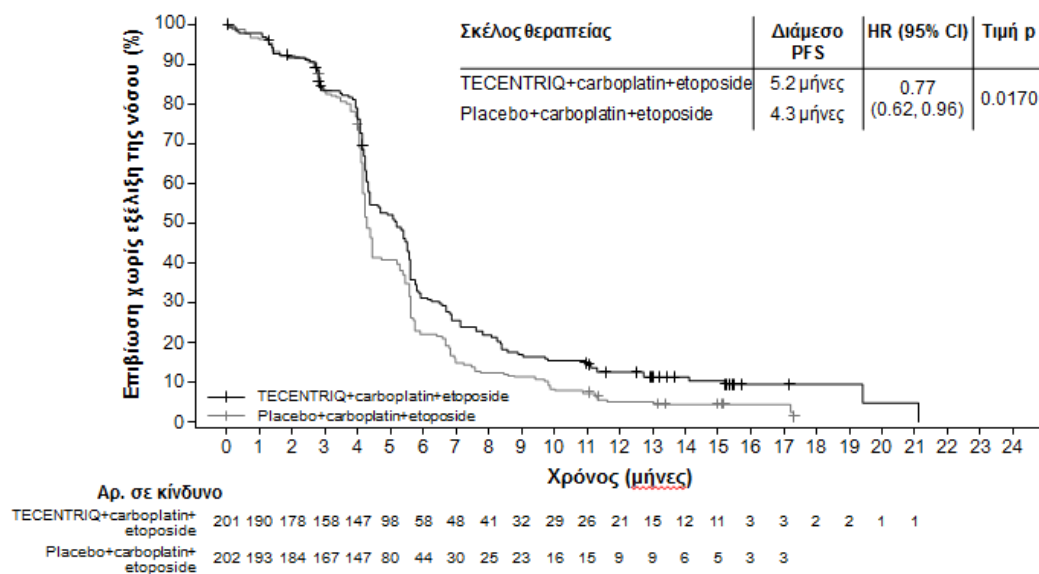
^Επιβεβαιωμένα ORR και DoR είναι διερευνητικά καταληκτικά σημεία



**Εικόνα 14: Καμπύλη Kaplan-Meier για την συνολική επιβίωση (IMpower133)**



**Εικόνα 15: Καμπύλη Kaplan-Meier για την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (IMpower133)**



## Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα

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

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

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

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

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

Τα συν-πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας ήταν η OS και το αξιολογημένο από την IRF PFS, σύμφωνα με τα RECIST v1.1. Τη στιγμή της πρωταρχικής ανάλυσης, οι ασθενείς είχαν διάστημα παρακολούθησης της διάμεσης επιβίωσης 8,6 μήνες. Τα δεδομένα κατέδειξαν μια στατιστικά σημαντική βελτίωση στην OS και το PFS, όπως αξιολογήθηκε από την IRF, σύμφωνα με

τα RECISTv1.1, με ατεζολιζουμάμπη + μπεβασιζουμάμπη σε σύγκριση με τη σοραφενίμπη. Μια στατιστικά σημαντική βελτίωση παρατηρήθηκε επίσης στο επιβεβαιωμένο ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR) από την IRF σύμφωνα με τα RECIST v1.1 και τα τροποποιημένα για ΗΚΚ RECIST (mRECIST). Τα κύρια αποτελέσματα σχετικά με την αποτελεσματικότητα από την πρωταρχική ανάλυση συνοψίζονται στον Πίνακα 15.

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

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

Οι καμπύλες Kaplan-Meier για την OS (επικαιροποιημένη ανάλυση) και το PFS (πρωταρχική ανάλυση) παρουσιάζονται στις Εικόνες 16 και 17, αντίστοιχα.

**Πίνακας 15: Περίληψη της αποτελεσματικότητας (IMbrave150 Πρωταρχική Ανάλυση)**

<b>Κύρια καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας</b>	<b>Ατεζολιζουμάμπη + Μπεβασιζουμάμπη</b>	<b>Σοραφενίμπη</b>
<b>OS</b>	n=336	n=165
Αρ. θανάτων (%)	96 (28.6%)	65 (39.4%)
Διάμεσος χρόνος έως το συμβάν (μήνες)	NE	13.2
95% ΔΕ	(NE, NE)	(10.4, NE)
Διαστρωματοποιημένη αναλογία κινδύνου <sup>‡</sup> (95% ΔΕ)		0.58 (0.42, 0.79)
Τιμή p <sup>1</sup>		0.0006
OS στους 6 μήνες (%)	84.8%	72.3%
<b>Αξιολογημένο από την IRF PFS, RECIST 1.1</b>	n=336	n=165
Αριθμός συμβάντων (%)	197 (58.6%)	109 (66.1%)
Διάμεση διάρκεια του PFS (μήνες)	6.8	4.3
95% ΔΕ	(5.8, 8.3)	(4.0, 5.6)
Διαστρωματοποιημένη αναλογία κινδύνου <sup>‡</sup> (95% ΔΕ)		0.59 (0.47, 0.76)
Τιμή p <sup>1</sup>		<0.0001
PFS στους 6 μήνες (%)	54.5%	37.2%
<b>Αξιολογημένη από την IRF ORR RECIST 1.1</b>	n=326	n=159
Αρ. ασθενών με επιβεβαιωμένη ανταπόκριση (%)	89 (27.3%)	19 (11.9%)
95% ΔΕ	(22.5, 32.5)	(7.4, 18.0)
Τιμή p <sup>2</sup>		<0.0001
Αρ. συνολικών ανταποκρίσεων (%)	18 (5.5%)	0
Αρ. μερικών ανταποκρίσεων (%)	71 (21.8%)	19 (11.9%)
Αρ. σταθερής νόσου (%)	151 (46.3%)	69 (43.4%)
<b>Αξιολογημένη από την IRF DOR, RECIST 1.1</b>	n=89	n=19
Διάμεση τιμή σε μήνες	NE	6.3
95% ΔΕ	(NE, NE)	(4.7, NE)
Εύρος (μήνες)	(1.3+, 13.4+)	(1.4+, 9.1+)
<b>Αξιολογημένη από την IRF ORR, HCC mRECIST</b>	n=325	n=158
Αρ. ασθενών με επιβεβαιωμένη ανταπόκριση (%)	108 (33.2%)	21 (13.3%)
95% ΔΕ	(28.1, 38.6)	(8.4, 19.6)
Τιμή p <sup>-2</sup>		<0.0001
Αρ. συνολικών ανταποκρίσεων (%)	33 (10.2%)	3 (1.9%)
Αρ. μερικών ανταποκρίσεων (%)	75 (23.1%)	18 (11.4%)
Αρ. σταθερής νόσου (%)	127 (39.1%)	66 (41.8%)
<b>Αξιολογημένη από την IRF DOR, HCC mRECIST</b>	n=108	n=21
Διάμεση τιμή σε μήνες	NE	6.3
95% ΔΕ	(NE, NE)	(4.9, NE)
Εύρος (μήνες)	(1.3+, 13.4+)	(1.4+, 9.1+)

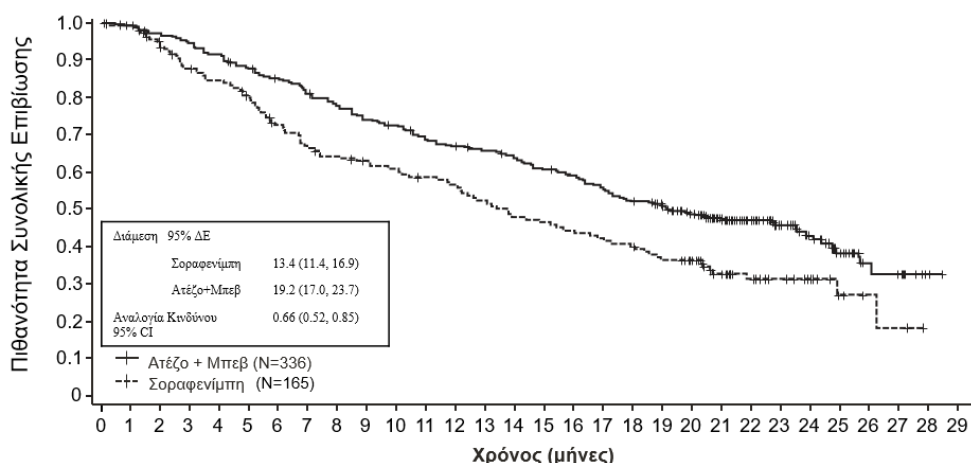
<sup>‡</sup> Διαστρωματοποίηση βάσει γεωγραφικής περιοχής (Ασία εκτός Ιαπωνίας έναντι υπόλοιπου κόσμου), μακροαγγειακής διήθησης και/ή εξωηπατικής διασποράς (παρουσία έναντι απουσίας) και AFP (<400 έναντι ≥400 ng / mL) κατά την αρχική μέτρηση

1. Βάσει αμφίπλευρου στρωματοποιημένου log-rank test

2. Ονομαστικές τιμές p βάσει αμφίπλευρου Cochran-Mantel-Haenszel test + Δηλώνει λογοκρίσιμη τιμή

PFS=Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου, RECIST= Κριτήρια Αξιολόγησης της Ανταπόκρισης για Συμπαγείς Όγκους v1.1., HCC mRECIST = Τροποποιημένη εκτίμηση της ανταπόκρισης του ηπατοκυτταρικού καρκίνου κατά RECIST, ΔΕ=διάστημα εμπιστοσύνης, ORR=ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης, DOR=διάρακεια της ανταπόκρισης, OS=Συνολική επιβίωση, NE= μη εκτιμήσιμο (not estimable)

**Εικόνα 16: Καμπύλη Kaplan-Meier για την OS στον ITT πληθυσμό (IMbrave150 Επικαιροποιημένη Ανάλυση)**

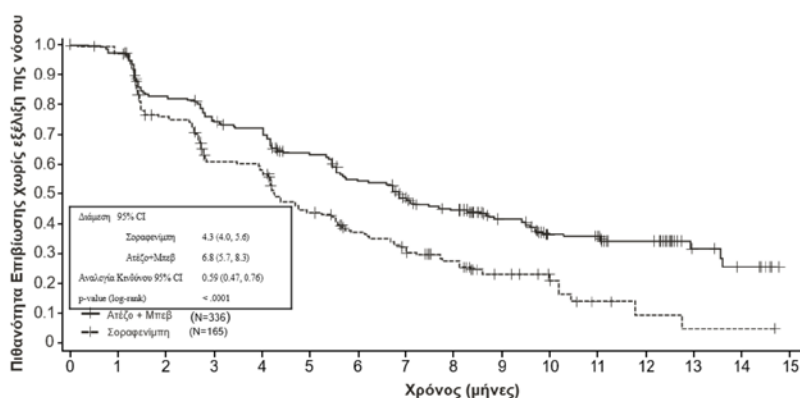


**Αριθμός Ασθενών σε Κίνδυνο**

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

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

**Εικόνα 17: Καμπύλη Kaplan-Meier για το αξιολογημένο από την IRF PFS, σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST έκδοση 1.1 στον ITT πληθυσμό (IMbrave150 Πρωταρχική Ανάλυση)**



**Αριθμός Ασθενών σε Κίνδυνο**

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

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

### Αποτελεσματικότητα σε ηλικιωμένους ασθενείς

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

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

## Παιδιατρικός πληθυσμός

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

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Η έκθεση στην ατεζολιζουμάμπη αύξησε τη δόση αναλογικά σε δοσολογικό εύρος 1 mg/kg έως 20 mg/kg, συμπεριλαμβανομένης σταθερής δόσης 1.200 mg, η οποία χορηγείται κάθε 3 εβδομάδες. Η ανάλυση πληθυσμού που περιελάμβανε 472 ασθενείς περιέγραψε τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της ατεζολιζουμάμπης για το συγκεκριμένο δοσολογικό εύρος: 1 έως 20 mg/kg με γραμμικό μοντέλο κατανομής δύο διαμερισμάτων με πρωτοταξική αποβολή. Η ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού προτείνει ότι σταθερή κατάσταση επιτυγχάνεται μετά από 6 έως 9 εβδομάδες (2 έως 3 κύκλους) επαναλαμβανόμενης δοσολόγησης. Η συστηματική συσσώρευση στην περιοχή κάτω από την καμπύλη, η μέγιστη συγκέντρωση και η κατώτατη συγκέντρωση ήταν 1,91, 1,46 και 2,75 φορές μεγαλύτερη, αντίστοιχα.

### Απορρόφηση

Η ατεζολιζουμάμπη χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες με άλλες οδούς χορήγησης.

### Κατανομή

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

### Βιομετασχηματισμός

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

### Αποβολή

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

### Ειδικοί πληθυσμοί

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

### Ηλικιωμένοι

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

### Παιδιατρικός πληθυσμός

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

### Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί ειδικές μελέτες με την ατεζολιζουμάμπη σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Σε μια φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού, δεν εντοπίστηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στην κάθαρση της ατεζολιζουμάμπης σε ασθενείς με ήπιο (εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης [eGFR] ) 60 έως 89 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, n=208) ή, μέτρια (eGFR 30 έως 59 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, n=116) νεφρική δυσλειτουργία συγκριτικά με τους ασθενείς με φυσιολογική (eGFR πάνω από ή ίση με 90 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, n=140) νεφρική λειτουργία. Ορισμένοι μόνο ασθενείς είχαν σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (eGFR 15 έως 29 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, n=8) (βλ. παράγραφο 4.2). Η επίδραση της σοβαρής νεφρικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική της ατεζολιζουμάμπης είναι άγνωστη.

### Ηπατική δυσλειτουργία

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

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα ασφάλειας**

#### Καρκινογένεση

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

#### Μεταλλαξιογένεση

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

#### Γονιμότητα

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

#### Τερατογένεση

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

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

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

### **6.2 Ασυμβατότητες**

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

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

#### Κλειστό φιαλίδιο

3 χρόνια.

#### Αραιωμένο διάλυμα

Η χημική και η φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει καταδειχθεί για μέχρι 24 ώρες σε  $\leq 30\text{ }^{\circ}\text{C}$  και μέχρι 30 ημέρες σε θερμοκρασία  $2\text{ }^{\circ}\text{C}$  έως  $8\text{ }^{\circ}\text{C}$  από το χρονικό σημείο της προετοιμασίας.



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

#### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C – 8 °C).

Μην καταψύχετε.

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

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

#### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

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

Συσκευασία ενός φιαλιδίου.

#### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

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

##### Άσηπτη προετοιμασία, χειρισμός και αποθήκευση:

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

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

Μην ανακινείτε.

##### Οδηγίες για την αραίωση

Θα πρέπει να αναρροφηθούν από το φιαλίδιο είκοσι mL Tecentriq και να αραιωθούν σε σάκο έγχυσης από χλωριούχο πολυβινύλιο (PVC), πολυολεφίνη (PO), πολυαιθυλένιο (PE) ή πολυπροπυλένιο (PP), που περιέχει ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%). Μετά από την αραίωση, η τελική συγκέντρωση του αραιωμένου διαλύματος θα πρέπει να είναι μεταξύ 3,2 και 16,8 mg/mL.

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

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

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

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

#### Απόρριψη

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

### **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

### **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/17/1220/001

### **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 21 Σεπτεμβρίου 2017

### **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

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

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΆΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## **A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση των παρασκευαστών της βιολογικής δραστικής ουσίας:

F. Hoffmann-La Roche AG  
Grenzacherstrasse 124  
4070 Basel  
ΕΛΒΕΤΙΑ

και

Roche Diagnostics GmbH  
Nonnenwald 2  
82377 Penzberg  
ΓΕΡΜΑΝΙΑ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

Roche Pharma AG  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Whylen  
ΓΕΡΜΑΝΙΑ

## **B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

### **• Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των (PSURs) για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

## **Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

### **• Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).
- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Πριν από την κυκλοφορία του Tecentriq σε κάθε Κράτος Μέλος, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) πρέπει να συμφωνήσει με την Αρμόδια Εθνική Αρχή για το περιεχόμενο και τη μορφή του εκπαιδευτικού προγράμματος, συμπεριλαμβανομένων των μέσων επικοινωνίας, των τρόπων διανομής και οποιωνδήποτε άλλων πτυχών του προγράμματος.

Το εκπαιδευτικό πρόγραμμα έχει στόχο την ευαισθητοποίηση και την παροχή πληροφοριών σχετικά με τα σημεία και τα συμπτώματα ορισμένων σημαντικών κινδύνων που εντοπίστηκαν στην ατεζολιζουμάμπη, συμπεριλαμβανομένων: σχετιζόμενων με το ανοσοποιητικό πνευμονίτιδας, ηπατίτιδας, κολίτιδας, υποθυρεοειδισμού, υπερθυρεοειδισμού, επινεφριδιακής ανεπάρκειας, υποφυσίτιδας, σακχαρώδους διαβήτη τύπου 1, νευροπάθειες, μηνιγγοεγκεφαλίτιδας, παγκρεατίτιδας, και τις αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση, και πώς να τα διαχειριστούν.

Ο Κάτοχος Αδείας Κυκλοφορίας θα διασφαλίσει ότι σε κάθε κράτος μέλος όπου κυκλοφορεί το Tecentriq, όλοι οι επαγγελματίες υγείας και οι ασθενείς / φροντιστές που αναμένεται να συνταγογραφήσουν και να χρησιμοποιήσουν το Tecentriq έχουν πρόσβαση σε /τους παρέχεται το ακόλουθο εκπαιδευτικό πακέτο:

- Κάρτα Ασθενούς

**Η κάρτα ασθενούς θα πρέπει να περιέχει τα ακόλουθα βασικά μηνύματα:**

- Σύνομη εισαγωγή στην ατεζολιζουμάμπη (ένδειξη και σκοπό αυτού του εργαλείου)
- Πληροφορίες ότι η ατεζολιζουμάμπη μπορεί να προκαλέσει σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία, οι οποίες πρέπει να αντιμετωπιστούν αμέσως
- Περιγραφή των κυριότερων σημείων και συμπτωμάτων των ακόλουθων των θεμάτων ασφάλειας και υπενθύμιση της σημασίας της άμεσης ενημέρωσης του θεράποντος ιατρού τους αμέσως, εάν εμφανιστούν, επιμείνουν ή επιδεινωθούν τα συμπτώματα:
  - Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό Ηπατίτιδα
  - Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό Πνευμονίτιδα
  - Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό Κολίτιδα
  - Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό Παγκρεατίτιδα
  - Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό Ενδοκρινολογικές (Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 1, Υποθυρεοειδισμός, Υπερθυρεοειδισμός, Ανεπάρκεια Επινεφριδίων και Υποφυσίτιδα)
  - Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό Νευροπάθειες (Σύνδρομο Guillain-Barre, Μυασθενικό Σύνδρομο / Myasthenia gravis)
  - Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό Μηνιγγοεγκεφαλίτιδα
  - Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό Μυοκαρδίτιδα
  - Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό Νεφρίτιδα
  - Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό Μυοσίτιδα
  - Αντιδράσεις που σχετίζονται με την Έγχυση
- Προειδοποιητικό μήνυμα για τους ασθενείς σχετικά με τη σημασία της άμεσης ενημέρωσης του γιατρού τους σε περίπτωση εμφάνισης οποιουδήποτε από τα αναφερόμενα σημεία και συμπτώματα και της σημασίας να μην προσπαθήσουν να το αντιμετωπίσουν οι ίδιοι μόνοι τους.

- Υπενθύμιση να έχουν πάντα την Κάρτα Ασθενούς μαζί τους και να την δίδουν σε όλους τους θεράποντες επαγγελματίες υγείας που τους παρακολουθούν.
- Η κάρτα θα πρέπει επίσης να παραπέμπει ώστε να εισάγονται τα στοιχεία επικοινωνίας του γιατρού και να περιλαμβάνει ένα προειδοποιητικό μήνυμα για τους θεράποντες επαγγελματίες υγείας ανά πάσα στιγμή, συμπεριλαμβανομένων των περιπτώσεων έκτακτης ανάγκης, ότι ο ασθενής χρησιμοποιεί το Tecentriq.
- **Υποχρέωση λήψης μετεγκριτικών μέτρων**

Ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου, τα παρακάτω μέτρα:

<b>Περιγραφή</b>	<b>Αναμενόμενη ημερομηνία</b>
Μετεγκριτική μελέτη αποτελεσματικότητας (PAES): Προκειμένου να αξιολογηθεί περαιτέρω η αποτελεσματικότητα της ατεζολιζουμάμπης για τη θεραπεία ασθενών με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ουροθηλιακό καρκίνο, ο Κάτοχος Αδείας Κυκλοφορίας θα πρέπει να υποβάλει τα τελικά αποτελέσματα Συνολικής Επιβίωσης (OS) της μελέτης IMvigor210	Κατάθεση αποτελεσμάτων της μελέτης: 31 Αυγούστου 2021
Μετεγκριτική μελέτη αποτελεσματικότητας (PAES): Προκειμένου να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα της μονοθεραπείας με ατεζολιζουμάμπη έναντι της ατεζολιζουμάμπης και της καρβοπλατίνης / γεμισιταβίνης έναντι του εικονικού φαρμάκου και της σισπλατίνης / γεμισιταβίνης σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ουροθηλιακό καρκίνο ή ασθενών που θεωρούνται –ακατάλληλοι- και –κατάλληλοι- για πλατίνη, ο Κάτοχος Αδείας Κυκλοφορίας θα πρέπει να υποβάλει την τελική αναφορά (CSR) της μελέτης IMvigor130	Κατάθεση αποτελεσμάτων της μελέτης: 31 Ιουλίου 2021

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**



**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Tecentrig 840 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση ατεζολιζουμάμπη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε φιαλίδιο 14 mL πυκνού διαλύματος περιέχει 840 mg ατεζολιζουμάμπης  
Μετά από την αραιώση, η τελική συγκέντρωση του αραιωμένου διαλύματος θα πρέπει να είναι μεταξύ 3,2 και 16,8 mg/mL.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Έκδοχα: L-ιστιδίνη, κρυσταλλικό οξικό οξύ, σακχαρόζη, πολυσορβικό 20, ύδωρ για ενέσιμα

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση  
840 mg/14 mL  
1 φιαλίδιο

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση  
Για ενδοφλέβια χρήση μετά από αραιώση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

Μην ανακινείτε το φιαλίδιο

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε σε ψυγείο  
Μην καταψύχετε  
Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/17/1220/002

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ  
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**ΦΙΑΛΙΔΙΟ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Tecentrig 840 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση  
ατεζολιζουμάμπη  
Ενδοφλέβια χρήση

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Για ενδοφλέβια χρήση μετά από αραίωση

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

840 mg/14 mL

**6. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Tecentrig 1.200 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση ατεζολιζουμάμπη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε φιαλίδιο 20 mL πυκνού διαλύματος περιέχει 1.200 mg ατεζολιζουμάμπης  
Μετά από την αραιώση, η τελική συγκέντρωση του αραιωμένου διαλύματος θα πρέπει να είναι μεταξύ 3,2 και 16,8 mg/mL.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Έκδοχα: L-ιστιδίνη, κρυσταλλικό οξικό οξύ, σακχαρόζη, πολυσορβικό 20, ύδωρ για ενέσιμα

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση  
1.200 mg/20 mL  
1 φιαλίδιο

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση  
Για ενδοφλέβια χρήση μετά από αραιώση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

Μην ανακινείτε το φιαλίδιο

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε σε ψυγείο  
Μην καταψύχετε  
Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/17/1220/001

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**ΦΙΑΛΙΔΙΟ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Tecentrig 1.200 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση  
ατεζολιζουμάμπη  
Ενδοφλέβια χρήση

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Για ενδοφλέβια χρήση μετά από αραίωση

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

1.200 mg/20 mL

**6. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

### Tecentriq 840 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση ατεζολιζουμάμπη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλ. παράγραφο 4.

#### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Tecentriq και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Tecentriq
3. Πώς να πάρετε το Tecentriq
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Tecentriq
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### 1. Τι είναι το Tecentriq και ποια είναι η χρήση του

##### Τι είναι το Tecentriq

Το Tecentriq είναι ένα αντικαρκινικό φάρμακο, το οποίο περιέχει τη δραστική ουσία «ατεζολιζουμάμπη».

- Ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων, τα οποία ονομάζονται «μονοκλωνικά αντισώματα».
- Το μονοκλωνικό αντίσωμα είναι ένας τύπος πρωτεΐνης που έχει σχεδιαστεί για να αναγνωρίζει και να συνδέεται σε ειδικές ουσίες-στόχους στο σώμα.
- Το αντίσωμα αυτό μπορεί να βοηθήσει το ανοσοποιητικό σας σύστημα να καταπολεμήσει τον καρκίνο σας.

##### Πώς χρησιμοποιείται το Tecentriq

Το Tecentriq χρησιμοποιείται σε ενήλικες για τη θεραπεία:

- Ενός είδους καρκίνου της κύστης, το οποίο ονομάζεται ουροθηλιακό καρκίνωμα
- Ενός είδους καρκίνου του πνεύμονα, το οποίο ονομάζεται μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα
- Ενός είδους καρκίνου του μαστού, το οποίο ονομάζεται τριπλά αρνητικός καρκίνος του μαστού.

Οι ασθενείς λαμβάνουν το Tecentriq όταν ο καρκίνος τους έχει εξαπλωθεί σε άλλα σημεία του σώματος ή όταν εμφανίζεται ξανά μετά από προηγούμενη θεραπεία.

Το Tecentriq μπορεί να χορηγείται σε συνδυασμό με άλλα αντικαρκινικά φάρμακα. Είναι σημαντικό να διαβάσετε επίσης τα φύλλα οδηγιών για τα άλλα αντικαρκινικά φάρμακα που ενδεχομένως λαμβάνετε. Εάν έχετε οποιεσδήποτε ερωτήσεις σχετικά με αυτά τα φάρμακα, ρωτήστε το γιατρό σας.



## Πώς δρα το Tecentriq

Το Tecentriq δρα μέσω της πρόσδεσης σε μια συγκεκριμένη πρωτεΐνη στο σώμα σας, η οποία ονομάζεται συνδέτης του υποδοχέα προγραμματισμένου θανάτου 1 (PD-L1). Η πρωτεΐνη αυτή καταστέλλει το ανοσοποιητικό (αμυντικό) σύστημα του οργανισμού, προστατεύοντας κατ' αυτόν τον τρόπο τα καρκινικά κύτταρα από την προσβολή από ανοσοκύτταρα. Με την πρόσδεση στην πρωτεΐνη, το Tecentriq βοηθά το ανοσοποιητικό σας σύστημα να καταπολεμήσει τον καρκίνο.

## 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Tecentriq

### Δεν πρέπει να πάρετε το Tecentriq:

- είστε αλλεργικός στην ατεζολιζουμάμπη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Εάν δεν είστε σίγουρος(-η), μιλήστε με τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το Tecentriq.

### Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας προτού πάρετε το Tecentriq εάν:

- έχετε αυτοάνοση νόσο (κατάσταση όπου το σώμα επιτίθεται στα κύτταρά του)
- έχετε ενημερωθεί ότι ο καρκίνος σας έχει κάνει μετάσταση στον εγκέφαλό σας
- έχετε ιστορικό φλεγμονής των πνευμόνων (ονομάζεται πνευμονίτιδα)
- έχετε ή είχατε χρόνια ιική λοίμωξη του ήπατος, συμπεριλαμβανομένης της ηπατίτιδας Β (HBV) ή ηπατίτιδας C (HCV)
- έχετε λοίμωξη από το ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV) ή σύνδρομο επίκτητης ανοσοανεπάρκειας (AIDS)
- είχατε σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες λόγω άλλων θεραπειών με αντισώματα που βοηθούν το ανοσοποιητικό σας σύστημα να πολεμήσει τον καρκίνο
- σας έχουν χορηγηθεί φάρμακα για τη διέγερση του ανοσοποιητικού σας συστήματος
- σας έχουν χορηγηθεί φάρμακα για την καταστολή του ανοσοποιητικού σας συστήματος
- σας έχει χορηγηθεί εμβόλιο με ζώντες, εξασθενημένους μικροοργανισμούς
- σας έχουν χορηγηθεί φάρμακα για τη θεραπεία λοιμώξεων (αντιβιοτικά) τις τελευταίες δύο εβδομάδες

Εάν οποιοδήποτε από τα παραπάνω ισχύει στην περίπτωσή σας (ή εάν δεν είστε βέβαιος(-η)), ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το Tecentriq.

Το Tecentriq μπορεί να προκαλέσει ορισμένες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, για τις οποίες πρέπει να ενημερώσετε αμέσως τον γιατρό σας. Αυτό μπορεί να συμβεί εβδομάδες ή μήνες μετά από την τελευταία σας δόση. Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω συμπτώματα:

- φλεγμονή των πνευμόνων (πνευμονίτιδα). Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν νέο ή επιδεινούμενο βήχα, δύσπνοια και θωρακικό πόνο
- φλεγμονή του ήπατος (ηπατίτιδα): τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν κίτρινη χροιά του δέρματος ή των οφθαλμών, ναυτία, έμετο, αιμορραγία ή εκχύμωση, σκουρόχρωμα ούρα και πόνο στο στομάχι
- φλεγμονή των εντέρων (κολίτιδα): τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν διάρροια (υδαρή, χαλαρά ή μαλακά κόπρανα), αίμα στα κόπρανα και πόνο στο στομάχι
- φλεγμονή του θυρεοειδούς, των επινεφριδίων και της υπόφυσης (υποθυρεοειδισμός, υπερθυρεοειδισμός, επινεφριδιακή ανεπάρκεια ή υποφυσίτιδα): τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν: κόπωση, απώλεια βάρους, αύξηση βάρους, μεταβολές στη διάθεση, απώλεια μαλλιών, δυσκοιλιότητα, ζάλη, κεφαλαλγίες, αυξημένη δίψα, αυξημένη ούρηση και μεταβολές στην όραση.

- διαβήτη τύπου 1, συμπεριλαμβανομένης της παρουσίας οξέος στο αίμα που προκαλείται από διαβήτη (διαβητική κετοξέωση): τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν αύξηση της όρεξης ή της δίψας περισσότερο από το σύνηθες, ανάγκη για πιο συχνή ούρηση, απώλεια βάρους και αίσθημα κόπωσης
- φλεγμονή του εγκεφάλου (εγκεφαλίτιδα) ή φλεγμονή της μεμβράνης γύρω από τον νωτιαίο μυελό και τον εγκέφαλο (μηνιγγίτιδα): τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν αυχενική δυσκαμψία, πονοκέφαλο, πυρετό, ρίγη, εμετό, ευαισθησία των ματιών στο φως, σύγχυση και υπνηλία
- φλεγμονή ή προβλήματα στα νεύρα (νευροπάθεια): τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν μυϊκή αδυναμία και μούδιασμα, αιμαδιές στα χέρια και τα πόδια
- φλεγμονή του παγκρέατος (παγκρεατίτιδα): τα συμπτώματα ενδέχεται να περιλαμβάνουν πόνο στην περιοχή της κοιλιάς, ναυτία και έμετο
- φλεγμονή του καρδιακού μυός (μυοκαρδίτιδα): τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν δύσπνοια, μειωμένη ανοχή στην άσκηση, αίσθημα κόπωσης, πόνο στο στήθος, πρήξιμο των αστραγάλων ή των ποδιών, μη κανονικό καρδιακό ρυθμό και λιποθυμία
- φλεγμονή των νεφρών (νεφρίτιδα): τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν αλλαγές στην παραγωγή και το χρώμα των ούρων, πόνο στη λεκάνη και οίδημα του σώματος και μπορεί να οδηγήσουν σε ανεπάρκεια των νεφρών
- φλεγμονή των μυών (μυοσίτιδα) τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν μυϊκή αδυναμία, κόπωση μετά το περπάτημα ή την όρθια στάση, γλίστρημα ή πτώση και προβλήματα κατάποσης ή αναπνοής
- σοβαρές αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση (συμβάντα που σημειώνονται κατά τη διάρκεια της έγχυσης ή εντός μίας ημέρας από την πραγματοποίηση της έγχυσης) μπορεί να περιλαμβάνουν πυρετό, ρίγη, δύσπνοια και έξαψη.
- σοβαρές δερματικές αντιδράσεις (SCARs) που μπορεί να περιλαμβάνουν εξάνθημα, κνησμό, φουσκάλες στο δέρμα, ξεφλούδισμα ή πληγές και/ή έλκη στο στόμα ή στο βλεννογόνο της μύτης, του λαιμού ή της περιοχής των γεννητικών οργάνων

Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από τα παραπάνω συμπτώματα, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.

Μην προσπαθήσετε να το αντιμετωπίσετε μόνοι σας με άλλα φάρμακα. Ο γιατρός σας μπορεί:

- Να σας δώσει άλλα φάρμακα για να αποτρέψει τις επιπλοκές και να μειώσει τα συμπτώματα.
- Να καθυστερήσει να σας δώσει την επόμενη δόση του Tecentriq.
- Να διακόψει τη θεραπεία σας με το Tecentriq.

## Εξετάσεις και έλεγχοι

Πριν από τη θεραπεία σας, ο γιατρός σας θα ελέγξει τη γενική κατάσταση της υγείας σας. Θα υποβληθείτε, επίσης, σε αιματολογικές εξετάσεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας.

## Παιδιά και έφηβοι

Το συγκεκριμένο φάρμακο δεν θα πρέπει να χορηγείται σε παιδιά ή εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών. Αυτό συμβαίνει γιατί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Tecentriq στη συγκεκριμένη ηλικιακή ομάδα δεν έχουν τεκμηριωθεί.

## Άλλα φάρμακα και Tecentriq

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Σε αυτά περιλαμβάνονται και τα φάρμακα που λαμβάνονται χωρίς ιατρική συνταγή, συμπεριλαμβανομένων των φυτικών φαρμάκων.

## Κύηση και αντισύλληψη

- Ενημερώστε τον γιατρό σας αν είστε έγκυος, αν νομίζετε ότι είστε έγκυος ή αν σκοπεύετε να μείνετε έγκυος.

- Δεν θα σας δοθεί Tecentriq εάν είστε έγκυος, εκτός εάν ο γιατρός σας το θεωρήσει απαραίτητο. Αυτό συμβαίνει γιατί η επίδραση του Tecentriq στις εγκύους γυναίκες δεν είναι γνωστή - είναι πιθανό να προκαλέσει βλάβη στο αγέννητο βρέφος σας.
- Εάν μπορείτε να μείνετε έγκυος, πρέπει να χρησιμοποιείτε αποτελεσματική αντισύλληψη,
  - ενώ παίρνετε θεραπεία με Tecentriq και
  - για 5 μήνες μετά από την τελευταία δόση.
- Εάν μείνετε έγκυος ενώ παίρνετε θεραπεία με Tecentriq, ενημερώστε τον γιατρό σας.

### **Θηλασμός**

Δεν είναι γνωστό εάν το Tecentriq περνά στο μητρικό γάλα. Ρωτήστε τον γιατρό σας εάν πρέπει να σταματήσετε να θηλάζετε ή εάν πρέπει να σταματήσετε τη θεραπεία με το Tecentriq.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Το Tecentriq έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Εάν νιώθετε κόπωση, μην οδηγείτε ή χρησιμοποιείτε μηχανήματα μέχρι να νιώσετε καλύτερα.

## **3. Πώς να πάρετε το Tecentriq**

Το Tecentriq θα σας χορηγηθεί από γιατρό έμπειρο στη θεραπεία του καρκίνου, στο νοσοκομείο ή την κλινική.

### **Πόσο Tecentriq να πάρετε**

Η συνιστώμενη δόση είναι είτε:

- 840 χιλιοστογραμμάρια (mg) κάθε δύο εβδομάδες ή
- 1.680 mg χιλιοστογραμμάρια (mg) κάθε τέσσερις εβδομάδες.

### **Πώς να πάρετε το Tecentriq**

Το Tecentriq χορηγείται στάγδην στη φλέβα (ενδοφλέβια έγχυση).

Η πρώτη σας έγχυση θα σας χορηγηθεί σε διάστημα 60 λεπτών.

- Ο γιατρός σας θα σας παρακολουθεί προσεκτικά κατά τη διάρκεια της πρώτης έγχυσης.
- Εάν δεν παρουσιάσετε αντίδραση στην έγχυση κατά τη διάρκεια της πρώτης έγχυσης, οι επόμενες εγχύσεις θα σας χορηγηθούν σε διάστημα 30 λεπτών.

### **Πόσο διαρκεί η θεραπεία**

Ο γιατρός σας θα συνεχίσει να σας δίνει Tecentriq μέχρι να μην ωφελείστε άλλο από αυτό. Ωστόσο, μπορεί να διακοπεί εάν οι ανεπιθύμητες ενέργειες αποτελέσουν υπερβολικό πρόβλημα.

### **Εάν παραλείψετε δόση Tecentriq**

Εάν παραλείψετε ένα ραντεβού, προγραμματίστε αμέσως άλλο ραντεβού. Για να είναι απολύτως αποτελεσματική η θεραπεία, είναι σημαντικό να συνεχίσετε τις εγχύσεις.

### **Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Tecentriq**

Μην σταματήσετε τη θεραπεία με το Tecentriq εκτός εάν το έχετε συζητήσει με τον γιατρό σας. Αυτό έχει σημασία γιατί η διακοπή της θεραπείας μπορεί να σταματήσει την επίδραση του φαρμάκου. Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.

#### 4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

**Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας** εάν εμφανίσετε οποιαδήποτε από τις παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες ή εάν επιδεινωθούν. Αυτό μπορεί να συμβεί εβδομάδες ή μήνες μετά από την τελευταία σας δόση. Μην προσπαθήσετε να το αντιμετωπίσετε μόνοι σας με άλλα φάρμακα.

#### Το Tecentriq όταν χρησιμοποιείται μόνο του

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί σε κλινικές μελέτες με το Tecentriq όταν χρησιμοποιείται μόνο του:

**Πολύ συχνές:** μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα

- πυρετός
- ναυτία
- έμετος
- αίσθημα κόπωσης χωρίς ενέργεια (κόπωση)
- έλλειψη ενέργειας
- κνησμός του δέρματος
- διάρροια
- πόνος στις αρθρώσεις
- εξάνθημα
- απώλεια όρεξης
- δύσπνοια
- ουρολοίμωξη
- πόνος στην πλάτη
- βήχας
- πόνος στους μύς και στα οστά
- πονοκέφαλος

**Συχνές:** μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα

- φλεγμονή των πνευμόνων (πνευμονίτιδα)
- χαμηλά επίπεδα οξυγόνου, που μπορεί να προκαλέσουν δύσπνοια ως συνέπεια της φλεγμονής των πνευμόνων (υποξία)
- πόνος στο στομάχι
- φλεγμονή του ήπατος
- αυξημένα ηπατικά ένζυμα (εμφανίζονται στις εξετάσεις) – τα οποία μπορεί να αποτελούν σημείο φλεγμονής του ήπατος
- δυσκολία στην κατάποση
- αιματολογικές εξετάσεις που εμφανίζουν χαμηλά επίπεδα καλίου (υποκαλιαιμία) ή νατρίου (υπονατρίαση)
- χαμηλή αρτηριακή πίεση (υπόταση)
- υποδραστήριοι θυρεοειδείς αδένες (υποθυρεοειδισμός)
- αλλεργική αντίδραση (σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση, υπερευαισθησία ή αναφυλαξία)
- γριπώδης συνδρομή
- ρίγη
- φλεγμονή των εντέρων
- χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων, που μπορεί να προκαλέσει την ευκολότερη εμφάνιση εκχυμώσεων ή αιμορραγίας
- βουλωμένη μύτη (ρινική συμφόρηση)
- υψηλή συγκέντρωση σακχάρου στο αίμα
- κοινό κρυολόγημα
- πόνος στο στόμα και το φάρυγγα

- ξηροδερμία
- μη φυσιολογική εξέταση νεφρού (πιθανή βλάβη στα νεφρά)
- υπερδραστικός θυρεοειδής αδένας (υπερθυρεοειδισμός)

**Όχι συχνές:** μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 100 άτομα

- φλεγμονή του παγκρέατος
- αιμωδία ή παράλυση – τα οποία μπορεί να είναι εκδηλώσεις του συνδρόμου «Guillain Barré»
- φλεγμονή της μεμβράνης που περιβάλλει τη σπονδυλική στήλη και τον εγκέφαλο
- χαμηλά επίπεδα επινεφριδιακών ορμονών
- διαβήτη τύπου 1
- φλεγμονή των μυών (μυοσίτιδα)
- κόκκινες, ξηρές, φολιδωτές κηλίδες από παχύ δέρμα (ψωρίαση)
- φλεγμονή των νεφρών
- κνησμός, φουσκάλες στο δέρμα, ξεφλούδισμα ή πληγές και/ή έλκη στο στόμα ή στο βλεννογόνο της μύτης, του λαιμού ή της περιοχής των γεννητικών οργάνων τα οποία μπορεί να είναι σοβαρά (σοβαρές δερματικές αντιδράσεις)

**Σπάνιες:** μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 1.000 άτομα

- φλεγμονή του καρδιακού μυός
- μυασθένεια gravis - ασθένεια που μπορεί να προκαλέσει μυϊκή αδυναμία
- φλεγμονή της υπόφυσης που βρίσκεται στη βάση του εγκεφάλου
- φλεγμονή του ματιού (ραγοειδίτιδα)

**Το Tecentriq όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλα αντικαρκινικά φάρμακα**

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί σε κλινικές δοκιμές όταν το Tecentriq χορηγείται σε συνδυασμό με αντικαρκινικά φάρμακα:

**Πολύ συχνές:** μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους

- χαμηλός αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων, - που μπορεί να προκαλέσουν κόπωση και δύσπνοια
- χαμηλός αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων με ή χωρίς πυρετό, - που μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο λοίμωξης (ουδετεροπενία, λευκοπενία)
- χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων, τα οποία έχουν περισσότερες πιθανότητες να προκαλέσουν μώλωπες ή αιμορραγία (θρομβοπενία)
- δυσκοιλιότητα
- νευρική βλάβη που μπορεί να προκαλέσει μούδιασμα, πόνο και / ή απώλεια κινητικής λειτουργίας (περιφερική νευροπάθεια)
- υποδραστικός θυρεοειδής αδένας (υποθυρεοειδισμός)
- απώλεια όρεξης
- δυσκολία στην αναπνοή
- διάρροια
- ναυτία
- φαγούρα του δέρματος
- εξάνθημα
- πόνος στις αρθρώσεις
- αίσθηση μεγάλης κόπωσης (κόπωση)
- πυρετός
- πονοκέφαλος
- βήχας
- πόνος στους μύες και στα οστά
- έμετος
- πόνος στην πλάτη
- έλλειψη ενέργειας
- λοίμωξη του πνεύμονα
- απώλεια μαλλιών

- υψηλή αρτηριακή πίεση (υπέρταση)
- πρήξιμο στα χέρια ή τα πόδια

**Συχνές:** μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα

- εξετάσεις αίματος που δείχνουν χαμηλά επίπεδα καλίου (υποκαλιαιμία) ή νατρίου (υπονατριαιμία)
- φλεγμονή του στόματος ή των χειλιών
- βραχνή φωνή (δυσφωνία)
- χαμηλά επίπεδα μαγνησίου (υπομαγνησιαιμία), τα οποία μπορεί να προκαλέσουν αδυναμία και μυϊκές κράμπες,
- μούδιασμα και πόνο στα χέρια και τα πόδια
- πρωτεΐνη στα ούρα (πρωτεϊνουρία)
- λιποθυμία
- αυξημένα ηπατικά ένζυμα (εμφανίζονται στις εξετάσεις), τα οποία μπορεί να είναι ένδειξη ήπατος που φλεγμαίνει
- αλλαγές στην αίσθηση της γεύσης (δυσγευσία)
- μειωμένος αριθμός λεμφοκυττάρων (ένας τύπος λευκών αιμοσφαιρίων), ο οποίος σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο λοίμωξης
- μη φυσιολογική εξέταση νεφρών (πιθανή βλάβη στα νεφρά)
- υπερδραστικός θυρεοειδής αδένας (υπερθυρεοειδισμός)
- ζάλη
- σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις
- σοβαρή λοίμωξη στο αίμα (σήψη)

**Όχι συχνές:** μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 100 άτομα

- κόκκινες, ξηρές, φολιδωτές κηλίδες από παχύ δέρμα (ψωρίαση)
- κνησμός, φουσκάλες στο δέρμα, ξεφλούδισμα ή πληγές και/ή έλκη στο στόμα ή στο βλεννογόνο της μύτης, του λαιμού ή της περιοχής των γεννητικών οργάνων τα οποία μπορεί να είναι σοβαρά (σοβαρές δερματικές αντιδράσεις)

Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από τις ανεπιθύμητες ενέργειες ή εάν επιδεινωθούν, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.

### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## **5. Πώς να φυλάσσετε το Tecentriq**

Το Tecentriq θα φυλάσσεται από επαγγελματίες υγείας στο νοσοκομείο ή την κλινική. Οι λεπτομέρειες φύλαξης έχουν ως εξής:

- Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην ετικέτα του φιαλιδίου με τη συντομογραφία ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.
- Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C - 8 °C). Μην καταψύχετε.
- Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να το προστατεύσετε από το φως.
- Το αραιωμένο διάλυμα δεν πρέπει να διατηρείται για περισσότερες από 24 ώρες σε θερμοκρασία 2 °C έως 8°C ή για 8 ώρες σε θερμοκρασία περιβάλλοντος ( $\leq 25$  °C), εκτός και εάν η διάλυση έχει λάβει χώρα σε ελεγχόμενες και επιβεβαιωμένες άσηπτες συνθήκες.

- Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε ότι είναι θολό, αποχρωματισμένο ή περιέχει σωματίδια.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ο επαγγελματίας υγείας θα απορρίψει τυχόν φάρμακα που δεν χρησιμοποιούνται πλέον. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## 6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### Τι περιέχει το Tecentriq

- Η δραστική ουσία είναι η ατεζολιζουμάμπη. Κάθε mL περιέχει 60 mg ατεζολιζουμάμπης. Κάθε φιαλίδιο 14 mL περιέχει 840 mg ατεζολιζουμάμπης.
- Μετά την αραίωση, η τελική συγκέντρωση του αραιωμένου διαλύματος θα πρέπει να είναι μεταξύ 3,2 και 16,8 mg/mL.
- Τα άλλα συστατικά είναι L-ιστιδίνη, κρυσταλλικό οξικό οξύ, σακχαρόζη, πολυσορβικό 20 και ύδωρ για ενέσιμα.

### Εμφάνιση του Tecentriq και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Tecentriq είναι ένα πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. Είναι ένα διαυγές, άχρωμο προς ελαφρά κίτρινο υγρό.

Το Tecentriq διατίθεται σε συσκευασία που περιέχει 1 γυάλινο φιαλίδιο.

### Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

### Παρασκευαστής

Roche Pharma AG  
Emil-Barell-Strasse 1  
D-79639  
Grenzach-Wyhlen  
Γερμανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φάρμακο, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

#### **België/Belgique/Belgien**

N.V. Roche S.A.  
Τέλ/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

#### **Lietuva**

UAB "Roche Lietuva"  
Tel: +370 5 2546799

#### **България**

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

#### **Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

#### **Česká republika**

Roche s. r. o.  
Tel: +420 - 2 20382111

#### **Magyarország**

Roche (Magyarország) Kft.  
Tel: +36 - 23 446 800

**Danmark**

Roche a/s  
Tlf: +45 - 36 39 99 99

**Deutschland**

Roche Pharma AG  
Tel: +49 (0) 7624 140

**Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

**Ελλάδα**

Roche (Hellas) A.E.  
Τηλ: +30 210 61 66 100

**España**

Roche Farma S.A.  
Tel: +34 - 91 324 81 00

**France**

Roche  
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

**Hrvatska**

Roche d.o.o.  
Tel: +385 1 4722 333

**Ireland**

Roche Products (Ireland) Ltd.  
Tel: +353 (0) 1 469 0700

**Ísland**

Roche a/s  
c/o Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

Roche S.p.A.  
Tel: +39 - 039 2471

**Κύπρος**

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.  
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 6 7039831

**Malta**

(See Ireland)

**Nederland**

Roche Nederland B.V.  
Tel: +31 (0) 348 438050

**Norge**

Roche Norge AS  
Tlf: +47 - 22 78 90 00

**Österreich**

Roche Austria GmbH  
Tel: +43 (0) 1 27739

**Polska**

Roche Polska Sp.z o.o.  
Tel: +48 - 22 345 18 88

**Portugal**

Roche Farmacêutica Química, Lda  
Tel: +351 - 21 425 70 00

**România**

Roche România S.R.L.  
Tel: +40 21 206 47 01

**Slovenija**

Roche farmacevtska družba d.o.o.  
Tel: +386 - 1 360 26 00

**Slovenská republika**

Roche Slovensko, s.r.o.  
Tel: +421 - 2 52638201

**Suomi/Finland**

Roche Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

**Sverige**

Roche AB  
Tel: +46 (0) 8 726 1200

**Ηνωμένο Βασίλειο**

Roche Products Ltd.  
Tel: +44 (0) 1707 366000



**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}.**

**Άλλες πηγές πληροφοριών**

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

## Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

### Οδηγίες για την αραιώση

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

Για τη συνιστώμενη δόση των 1680 mg: Θα πρέπει να αναρροφηθούν από δύο φιαλίδια Tecentriq 840 mg είκοσι οχτώ mL Tecentriq και να αραιωθούν σε σάκο έγχυσης από χλωριούχο πολυβινύλιο (PVC), πολυολεφίνη (PO), πολυαιθυλένιο (PE) ή πολυπροπυλένιο (PP) που περιέχει ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%).

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

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

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

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

### Αραιωμένο διάλυμα

Η χημική και η φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει καταδειχθεί για μέχρι 24 ώρες σε  $\leq 30\text{ }^{\circ}\text{C}$  και μέχρι 30 ημέρες σε θερμοκρασία  $2\text{ }^{\circ}\text{C}$  έως  $8\text{ }^{\circ}\text{C}$  από το χρονικό σημείο της προετοιμασίας.

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

### Τρόπος χορήγησης

Το Tecentriq είναι για ενδοφλέβια χρήση. Οι εγχύσεις δεν πρέπει να χορηγούνται ως ενδοφλέβια χορήγηση push ή bolus.

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

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

### Απόρριψη

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

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

### Tecentriq 1.200 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση ατεζολιζουμάμπη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλ. παράγραφο 4.

#### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Tecentriq και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Tecentriq
3. Πώς να πάρετε το Tecentriq
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Tecentriq
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### 1. Τι είναι το Tecentriq και ποια είναι η χρήση του

##### Τι είναι το Tecentriq

Το Tecentriq είναι ένα αντικαρκινικό φάρμακο, το οποίο περιέχει τη δραστική ουσία «ατεζολιζουμάμπη».

- Ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων, τα οποία ονομάζονται «μονοκλωνικά αντισώματα».
- Το μονοκλωνικό αντίσωμα είναι ένας τύπος πρωτεΐνης που έχει σχεδιαστεί για να αναγνωρίζει και να συνδέεται σε ειδικές ουσίες-στόχους στο σώμα.
- Το αντίσωμα αυτό μπορεί να βοηθήσει το ανοσοποιητικό σας σύστημα να καταπολεμήσει τον καρκίνο σας.

##### Πώς χρησιμοποιείται το Tecentriq

Το Tecentriq χρησιμοποιείται σε ενήλικες για τη θεραπεία:

- Ενός είδους καρκίνου της κύστης, το οποίο ονομάζεται ουροθηλιακό καρκίνωμα
- Ενός είδους καρκίνου του πνεύμονα, το οποίο ονομάζεται μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα
- Ενός είδους καρκίνου του πνεύμονα, το οποίο ονομάζεται μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα
- Ενός είδους καρκίνου του ήπατος, το οποίο ονομάζεται ηπατοκυτταρικός καρκίνος

Οι ασθενείς λαμβάνουν το Tecentriq όταν ο καρκίνος τους εξαπλωθεί σε άλλα μέρη του σώματος ή όταν εμφανίζεται ξανά μετά από προηγούμενη θεραπεία.

Το Tecentriq μπορεί να χορηγείται σε συνδυασμό με άλλα αντικαρκινικά φάρμακα. Είναι σημαντικό να διαβάζετε επίσης τα φύλλα οδηγιών για τα άλλα αντικαρκινικά φάρμακα που ενδεχομένως λαμβάνετε. Εάν έχετε οποιεσδήποτε ερωτήσεις σχετικά με αυτά τα φάρμακα, ρωτήστε το γιατρό σας.

## **Πώς δρα το Tecentriq**

Το Tecentriq δρα μέσω της πρόσδεσης σε μια συγκεκριμένη πρωτεΐνη στο σώμα σας, η οποία ονομάζεται συνδέτης του υποδοχέα προγραμματισμένου θανάτου 1 (PD-L1). Η πρωτεΐνη αυτή καταστέλλει το ανοσοποιητικό (αμυντικό) σύστημα του οργανισμού, προστατεύοντας κατ' αυτόν τον τρόπο τα καρκινικά κύτταρα από την προσβολή από ανοσοκύτταρα. Με την πρόσδεση στην πρωτεΐνη, το Tecentriq βοηθά το ανοσοποιητικό σας σύστημα να καταπολεμήσει τον καρκίνο.

## **2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Tecentriq**

### **Δεν πρέπει να πάρετε το Tecentriq:**

- είστε αλλεργικός στην ατεζολιζουμάμπη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Εάν δεν είστε σίγουρος(-η), μιλήστε με τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το Tecentriq.

### **Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας προτού πάρετε το Tecentriq εάν:

- έχετε αυτοάνοση νόσο (κατάσταση όπου το σώμα επιτίθεται στα κύτταρά του)
- έχετε ενημερωθεί ότι ο καρκίνος σας έχει κάνει μετάσταση στον εγκέφαλό σας
- έχετε ιστορικό φλεγμονής των πνευμόνων (ονομάζεται πνευμονίτιδα)
- έχετε ή είχατε χρόνια ιική λοίμωξη του ήπατος, συμπεριλαμβανομένης της ηπατίτιδας Β (HBV) ή ηπατίτιδας C (HCV)
- έχετε λοίμωξη από το ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV) ή σύνδρομο επίκτητης ανοσοανεπάρκειας (AIDS)
- είχατε σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες λόγω άλλων θεραπειών με αντισώματα που βοηθούν το ανοσοποιητικό σας σύστημα να πολεμήσει τον καρκίνο
- σας έχουν χορηγηθεί φάρμακα για τη διέγερση του ανοσοποιητικού σας συστήματος
- σας έχουν χορηγηθεί φάρμακα για την καταστολή του ανοσοποιητικού σας συστήματος
- σας έχει χορηγηθεί εμβόλιο με ζώντες, εξασθενημένους μικροοργανισμούς
- σας έχουν χορηγηθεί φάρμακα για τη θεραπεία λοιμώξεων (αντιβιοτικά) τις τελευταίες δύο εβδομάδες

Εάν οποιοδήποτε από τα παραπάνω ισχύει στην περίπτωση σας (ή εάν δεν είστε βέβαιος(-η)), ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το Tecentriq.

Το Tecentriq μπορεί να προκαλέσει ορισμένες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, για τις οποίες πρέπει να ενημερώσετε αμέσως τον γιατρό σας. Αυτό μπορεί να συμβεί εβδομάδες ή μήνες μετά από την τελευταία σας δόση. Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω συμπτώματα:

- φλεγμονή των πνευμόνων (πνευμονίτιδα). Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν νέο ή επιδεινούμενο βήχα, δύσπνοια και θωρακικό πόνο
- φλεγμονή του ήπατος (ηπατίτιδα): τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν κίτρινη χροιά του δέρματος ή των οφθαλμών, ναυτία, έμετο, αιμορραγία ή εκχύμωση, σκουρόχρωμα ούρα και πόνο στο στομάχι
- φλεγμονή των εντέρων (κολίτιδα): τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν διάρροια (υδαρή, χαλαρά ή μαλακά κόπρανα), αίμα στα κόπρανα και πόνο στο στομάχι

- φλεγμονή του θυρεοειδούς, των επινεφριδίων και της υπόφυσης (υποθυρεοειδισμός, υπερθυρεοειδισμός, επινεφριδιακή ανεπάρκεια ή υποφυστίτιδα): τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν: κόπωση, απώλεια βάρους, αύξηση βάρους, μεταβολές στη διάθεση, απώλεια μαλλιών, δυσκοιλιότητα, ζάλη, κεφαλαλγίες, αυξημένη δίψα, αυξημένη ούρηση και μεταβολές στην όραση.
- διαβήτη τύπου 1, συμπεριλαμβανομένης της παρουσίας οξέος στο αίμα που προκαλείται από διαβήτη (διαβητική κετοξέωση): τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν αύξηση της όρεξης ή της δίψας περισσότερο από το σύνηθες, ανάγκη για πιο συχνή ούρηση, απώλεια βάρους και αίσθημα κόπωσης
- φλεγμονή του εγκεφάλου (εγκεφαλίτιδα) ή φλεγμονή της μεμβράνης γύρω από τον νωτιαίο μυελό και τον εγκέφαλο (μηνιγγίτιδα): τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν αυχενική δυσκαμψία, πονοκέφαλο, πυρετό, ρίγη, εμετό, ευαισθησία των ματιών στο φως, σύγχυση και υπνηλία
- φλεγμονή ή προβλήματα στα νεύρα (νευροπάθεια): τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν μυϊκή αδυναμία και μούδιασμα, αιμοδιές στα χέρια και τα πόδια
- φλεγμονή του παγκρέατος (παγκρεατίτιδα): τα συμπτώματα ενδέχεται να περιλαμβάνουν πόνο στην περιοχή της κοιλιάς, ναυτία και έμετο
- φλεγμονή του καρδιακού μυός (μυοκαρδίτιδα): τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν δύσπνοια, μειωμένη ανοχή στην άσκηση, αίσθημα κόπωσης, πόνο στο στήθος, πρήξιμο των αστραγάλων ή των ποδιών, μη κανονικό καρδιακό ρυθμό και λιποθυμία
- φλεγμονή των νεφρών (νεφρίτιδα): τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν αλλαγές στην παραγωγή και το χρώμα των ούρων, πόνο στη λεκάνη και οίδημα του σώματος και μπορεί να οδηγήσουν σε ανεπάρκεια των νεφρών
- φλεγμονή των μυών (μυοσίτιδα): τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν μυϊκή αδυναμία, κόπωση μετά το περπάτημα ή την όρθια στάση, γλίστρημα ή πτώση και προβλήματα κατάποσης ή αναπνοής
- σοβαρές αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση (συμβάντα που σημειώνονται κατά τη διάρκεια της έγχυσης ή εντός μίας ημέρας από την πραγματοποίηση της έγχυσης) μπορεί να περιλαμβάνουν πυρετό, ρίγη, δύσπνοια και έξαψη.
- σοβαρές δερματικές αντιδράσεις (SCARs) που μπορεί να περιλαμβάνουν εξάνθημα, κνησμό, φουσκάλες στο δέρμα, ξεφλούδισμα ή πληγές και/ή έλκη στο στόμα ή στο βλεννογόνο της μύτης, του λαιμού ή της περιοχής των γεννητικών οργάνων.

Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από τα παραπάνω συμπτώματα, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.

Μην προσπαθήσετε να το αντιμετωπίσετε μόνοι σας με άλλα φάρμακα. Ο γιατρός σας μπορεί:

- Να σας δώσει άλλα φάρμακα για να αποτρέψει τις επιπλοκές και να μειώσει τα συμπτώματα.
- Να καθυστερήσει να σας δώσει την επόμενη δόση του Tecentriq.
- Να διακόψει τη θεραπεία σας με το Tecentriq.

### **Εξετάσεις και έλεγχοι**

Πριν από τη θεραπεία σας, ο γιατρός σας θα ελέγξει τη γενική κατάσταση της υγείας σας. Θα υποβληθείτε, επίσης, σε αιματολογικές εξετάσεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας.

### **Παιδιά και έφηβοι**

Το συγκεκριμένο φάρμακο δεν θα πρέπει να χορηγείται σε παιδιά ή εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών. Αυτό συμβαίνει γιατί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Tecentriq στη συγκεκριμένη ηλικιακή ομάδα δεν έχουν τεκμηριωθεί.

## **Άλλα φάρμακα και Tecentriq**

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Σε αυτά περιλαμβάνονται και τα φάρμακα που λαμβάνονται χωρίς ιατρική συνταγή, συμπεριλαμβανομένων των φυτικών φαρμάκων.

## **Κύηση και αντισύλληψη**

- Ενημερώστε τον γιατρό σας αν είστε έγκυος, αν νομίζετε ότι είστε έγκυος ή αν σκοπεύετε να μείνετε έγκυος.
- Δεν θα σας δοθεί Tecentriq εάν είστε έγκυος, εκτός εάν ο γιατρός σας το θεωρήσει απαραίτητο. Αυτό συμβαίνει γιατί η επίδραση του Tecentriq στις εγκύους γυναίκες δεν είναι γνωστή - είναι πιθανό να προκαλέσει βλάβη στο αγέννητο βρέφος σας.
- Εάν μπορείτε να μείνετε έγκυος, πρέπει να χρησιμοποιείτε αποτελεσματική αντισύλληψη,
  - ενώ παίρνετε θεραπεία με Tecentriq και
  - για 5 μήνες μετά από την τελευταία δόση.
- Εάν μείνετε έγκυος ενώ παίρνετε θεραπεία με Tecentriq, ενημερώστε τον γιατρό σας.

## **Θηλασμός**

Δεν είναι γνωστό εάν το Tecentriq περνά στο μητρικό γάλα. Ρωτήστε τον γιατρό σας εάν πρέπει να σταματήσετε να θηλάζετε ή εάν πρέπει να σταματήσετε τη θεραπεία με το Tecentriq.

## **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Το Tecentriq έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Εάν νιώθετε κόπωση, μην οδηγείτε ή χρησιμοποιείτε μηχανήματα μέχρι να νιώσετε καλύτερα.

## **3. Πώς να πάρετε το Tecentriq**

Το Tecentriq θα σας χορηγηθεί από γιατρό έμπειρο στη θεραπεία του καρκίνου, στο νοσοκομείο ή την κλινική.

### **Πόσο Tecentriq να πάρετε**

Η συνιστώμενη δόση είναι 1.200 χιλιοστόγραμμα (mg) κάθε τρεις εβδομάδες.

### **Πώς να πάρετε το Tecentriq**

Το Tecentriq χορηγείται στάγδην στη φλέβα (ενδοφλέβια έγχυση).

Η πρώτη σας έγχυση θα σας χορηγηθεί σε διάστημα 60 λεπτών.

- Ο γιατρός σας θα σας παρακολουθεί προσεκτικά κατά τη διάρκεια της πρώτης έγχυσης.
- Εάν δεν παρουσιάσετε αντίδραση στην έγχυση κατά τη διάρκεια της πρώτης έγχυσης, οι επόμενες εγχύσεις θα σας χορηγηθούν σε διάστημα 30 λεπτών.

### **Πόσο διαρκεί η θεραπεία**

Ο γιατρός σας θα συνεχίσει να σας δίνει Tecentriq μέχρι να μην ωφελείστε άλλο από αυτό. Ωστόσο, μπορεί να διακοπεί εάν οι ανεπιθύμητες ενέργειες αποτελέσουν υπερβολικό πρόβλημα.

### **Εάν παραλείψετε δόση Tecentriq**

Εάν παραλείψετε ένα ραντεβού, προγραμματίστε αμέσως άλλο ραντεβού. Για να είναι απολύτως αποτελεσματική η θεραπεία, είναι σημαντικό να συνεχίσετε τις εγχύσεις.

## **Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Tecentriq**

Μην σταματήσετε τη θεραπεία με το Tecentriq εκτός εάν το έχετε συζητήσει με τον γιατρό σας. Αυτό έχει σημασία γιατί η διακοπή της θεραπείας μπορεί να σταματήσει την επίδραση του φαρμάκου. Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.

### **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

**Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας** εάν εμφανίσετε οποιαδήποτε από τις παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες ή εάν επιδεινωθούν. Αυτό μπορεί να συμβεί εβδομάδες ή μήνες μετά από την τελευταία σας δόση. Μην προσπαθήσετε να το αντιμετωπίσετε μόνοι σας με άλλα φάρμακα.

### **Το Tecentriq όταν χρησιμοποιείται μόνο του**

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί σε κλινικές μελέτες με το Tecentriq όταν χρησιμοποιείται μόνο του:

**Πολύ συχνές:** μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα

- πυρετός
- ναυτία
- έμετος
- αίσθημα κόπωσης χωρίς ενέργεια (κόπωση)
- έλλειψη ενέργειας
- κνησμός του δέρματος
- διάρροια
- πόνος στις αρθρώσεις
- εξάνθημα
- απώλεια όρεξης
- δύσπνοια
- ουρολοίμωξη
- πόνος στην πλάτη
- βήχας
- πόνος στους μύς και στα οστά
- πονοκέφαλος

**Συχνές:** μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα

- φλεγμονή των πνευμόνων (πνευμονίτιδα)
- χαμηλά επίπεδα οξυγόνου, που μπορεί να προκαλέσουν δύσπνοια ως συνέπεια της φλεγμονής των πνευμόνων (υποξία)
- πόνος στο στομάχι
- φλεγμονή του ήπατος
- αυξημένα ηπατικά ένζυμα (εμφανίζονται στις εξετάσεις) – τα οποία μπορεί να αποτελούν σημείο φλεγμονής του ήπατος
- δυσκολία στην κατάποση
- αιματολογικές εξετάσεις που εμφανίζουν χαμηλά επίπεδα καλίου (υποκαλιαιμία) ή νατρίου (υπονατρίαση)
- χαμηλή αρτηριακή πίεση (υπόταση)
- υποδραστήριος θυρεοειδής αδένας (υποθυρεοειδισμός)
- αλλεργική αντίδραση (σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση, υπερευαισθησία ή αναφυλαξία)
- γριπώδης συνδρομή

- ρίγη
- φλεγμονή των εντέρων
- χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων, που μπορεί να προκαλέσει την ευκολότερη εμφάνιση εκχυμώσεων ή αιμορραγίας
- βουλωμένη μύτη (ρινική συμφόρηση)
- Υψηλή συγκέντρωση σακχάρου στο αίμα
- Κοινό κρυολόγημα
- Πόνος στο στόμα και στο φάρυγγα
- Ξηροδερμία
- μη φυσιολογική εξέταση νεφρού (πιθανή βλάβη στα νεφρά)
- υπερδραστήριοι θυρεοειδής αδένες (υπερθυρεοειδισμός)

**Όχι συχνές:** μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 100 άτομα

- φλεγμονή του παγκρέατος
- αιμωδία ή παράλυση – τα οποία μπορεί να είναι εκδηλώσεις του συνδρόμου «Guillain Barré»
- φλεγμονή της μεμβράνης που περιβάλλει τη σπονδυλική στήλη και τον εγκέφαλο
- χαμηλά επίπεδα επινεφριδιακών ορμονών
- διαβήτη τύπου 1
- φλεγμονή των μυών (μυοσίτιδα)
- κόκκινες, ξηρές, φολιδωτές κηλίδες από παχύ δέρμα (ψωρίαση)
- φλεγμονή των νεφρών
- κνησμός, φουσκάλες στο δέρμα, ξεφλούδισμα ή πληγές και/ή έλκη στο στόμα ή στο βλεννογόνο της μύτης, του λαιμού ή της περιοχής των γεννητικών οργάνων τα οποία μπορεί να είναι σοβαρά (σοβαρές δερματικές αντιδράσεις)

**Σπάνιες:** μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 1.000 άτομα

- φλεγμονή του καρδιακού μυός
- μυασθένεια gravis - ασθένεια που μπορεί να προκαλέσει μυϊκή αδυναμία
- φλεγμονή της υπόφυσης που βρίσκεται στη βάση του εγκεφάλου
- φλεγμονή του ματιού (ραγοειδίτιδα)

**Το Tecentriq όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλα αντικαρκινικά φάρμακα**

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί σε κλινικές δοκιμές όταν το Tecentriq χορηγείται σε συνδυασμό με αντικαρκινικά φάρμακα:

**Πολύ συχνές:** μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους

- χαμηλός αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων, - που μπορεί να προκαλέσουν κόπωση και δύσπνοια
- χαμηλός αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων με ή χωρίς πυρετό, - που μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο λοίμωξης (ουδετεροπενία, λευκοπενία)
- χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων, τα οποία έχουν περισσότερες πιθανότητες να προκαλέσουν μώλωπες ή αιμορραγία (θρομβοπενία)
- δυσκοιλιότητα
- νευρική βλάβη που μπορεί να προκαλέσει μούδιασμα, πόνο και / ή απώλεια κινητικής λειτουργίας (περιφερική νευροπάθεια)
- υποδραστήριοι θυρεοειδής αδένες (υποθυρεοειδισμός)
- απώλεια όρεξης
- δυσκολία στην αναπνοή
- διάρροια
- ναυτία
- φαγούρα του δέρματος
- εξάνθημα
- πόνος στις αρθρώσεις
- αίσθηση μεγάλης κόπωσης (κόπωση)
- πυρετός



- πονοκέφαλος
- βήχας
- πόνος στους μύες και στα οστά
- έμετος
- πόνος στην πλάτη
- έλλειψη ενέργειας
- λοίμωξη του πνεύμονα
- απώλεια μαλλιών
- υψηλή αρτηριακή πίεση (υπέρταση)
- πρήξιμο στα χέρια ή τα πόδια

**Συχνές:** μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα

- εξετάσεις αίματος που δείχνουν χαμηλά επίπεδα καλίου (υποκαλιαιμία) ή νατρίου (υπονατριαιμία)
- φλεγμονή του στόματος ή των χειλιών
- βραχνή φωνή (δυσφωνία)
- χαμηλά επίπεδα μαγνησίου (υπομαγνησιαιμία), - τα οποία μπορεί να προκαλέσουν αδυναμία και μυϊκές κράμπες, μούδιασμα και πόνο στα χέρια και τα πόδια
- πρωτεΐνη στα ούρα (πρωτεϊνουρία)
- λιποθυμία
- αυξημένα ηπατικά ένζυμα (εμφανίζονται στις εξετάσεις), τα οποία μπορεί να είναι ένδειξη ήπατος που φλεγμαίνει
- αλλαγές στην αίσθηση της γεύσης (δυσγευσία)
- μειωμένος αριθμός λεμφοκυττάρων (ένας τύπος λευκών αιμοσφαιρίων), ο οποίος σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο λοίμωξης
- μη φυσιολογική εξέταση νεφρού (πιθανή βλάβη στα νεφρά)
- υπερδραστικός θυρεοειδής αδένας (υπερθυρεοειδισμός)
- ζάλη
- σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις
- σοβαρή λοίμωξη στο αίμα (σήψη)

**Όχι συχνές:** μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 100 άτομα

- κόκκινες, ξηρές, φολιδωτές κηλίδες από παχύ δέρμα (ψωρίαση)
- κνησμός, φουσκάλες στο δέρμα, ξεφλούδισμα ή πληγές και/ή έλκη στο στόμα ή στο βλεννογόνο της μύτης, του λαιμού ή της περιοχής των γεννητικών οργάνων τα οποία μπορεί να είναι σοβαρά (σοβαρές δερματικές αντιδράσεις)

Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από τις ανεπιθύμητες ενέργειες ή εάν επιδεινωθούν, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.

### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## 5. Πώς να φυλάσσετε το Tecentriq

Το Tecentriq θα φυλάσσεται από επαγγελματίες υγείας στο νοσοκομείο ή την κλινική. Οι λεπτομέρειες φύλαξης έχουν ως εξής:

- Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην ετικέτα του φιαλιδίου με τη συντομογραφία ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.
- Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C - 8 °C). Μην καταψύχετε.
- Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να το προστατεύσετε από το φως.
- Το αραιωμένο διάλυμα δεν πρέπει να διατηρείται για περισσότερες από 24 ώρες σε θερμοκρασία 2 °C έως 8°C ή για 8 ώρες σε θερμοκρασία περιβάλλοντος ( $\leq 25$  °C), εκτός και εάν η διάλυση έχει λάβει χώρα σε ελεγχόμενες και επιβεβαιωμένες άσηπτες συνθήκες.
- Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε ότι είναι θολό, αποχρωματισμένο ή περιέχει σωματίδια

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ο επαγγελματίας υγείας θα απορρίψει τυχόν φάρμακα που δεν χρησιμοποιούνται πλέον. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## 6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### Τι περιέχει το Tecentriq

- Η δραστική ουσία είναι η ατεζολιζουμάμπη. Κάθε mL περιέχει 60 mg ατεζολιζουμάμπης. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 1.200 mg ατεζολιζουμάμπης (σε 20 mL).
- Μετά την αραιώση, η τελική συγκέντρωση του αραιωμένου διαλύματος θα πρέπει να είναι μεταξύ 3,2 και 16,8 mg/mL.
- Τα άλλα συστατικά είναι L-ιστιδίνη, κρυσταλλικό οξικό οξύ, σακχαρόζη, πολυσορβικό 20 και ύδωρ για ενέσιμα.

### Εμφάνιση του Tecentriq και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Tecentriq είναι ένα πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. Είναι ένα διαυγές, άχρωμο προς ελαφρά κίτρινο υγρό.

Το Tecentriq διατίθεται σε συσκευασία που περιέχει 1 γυάλινο φιαλίδιο.

### Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

### Παρασκευαστής

Roche Pharma AG  
Emil-Barell-Strasse 1  
D-79639  
Grenzach-Wyhlen  
Γερμανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φάρμακο, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

**België/Belgique/Belgien**

N.V. Roche S.A.  
Τέλ/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

**България**

Рош България ЕООД  
Τел: +359 2 818 44 44

**Česká republika**

Roche s. r. O.  
Τel: +420 - 2 20382111

**Danmark**

Roche a/s  
Τlf: +45 - 36 39 99 99

**Deutschland**

Roche Pharma AG  
Τel: +49 (0) 7624 140

**Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Τel: + 372 - 6 177 380

**Ελλάδα**

Roche (Hellas) A.E.  
Τηλ: +30 210 61 66 100

**España**

Roche Farma S.A.  
Τel: +34 - 91 324 81 00

**France**

Roche  
Τέλ: +33 (0) 1 47 61 40 00

**Hrvatska**

Roche d.o.o.  
Τel: +385 1 4722 333

**Ireland**

Roche Products (Ireland) Ltd.  
Τel: +353 (0) 1 469 0700

**Ísland**

Roche a/s  
c/o Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

Roche S.p.A.  
Τel: +39 - 039 2471

**Lietuva**

UAB "Roche Lietuva"  
Τel: +370 5 2546799

**Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

**Magyarország**

Roche (Magyarország) Kft.  
Τel: +36 - 23 446 800

**Malta**

(See Ireland)

**Nederland**

Roche Nederland B.V.  
Τel: +31 (0) 348 438050

**Norge**

Roche Norge AS  
Τlf: +47 - 22 78 90 00

**Österreich**

Roche Austria GmbH  
Τel: +43 (0) 1 27739

**Polska**

Roche Polska Sp.z o.o.  
Τel: +48 - 22 345 18 88

**Portugal**

Roche Farmacêutica Química, Lda  
Τel: +351 - 21 425 70 00

**România**

Roche România S.R.L.  
Τel: +40 21 206 47 01

**Slovenija**

Roche farmacevtska družba d.o.o.  
Τel: +386 - 1 360 26 00

**Slovenská republika**

Roche Slovensko, s.r.o.  
Τel: +421 - 2 52638201

**Suomi/Finland**

Roche Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

**Κύπρος**

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.  
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

**Sverige**

Roche AB  
Tel: +46 (0) 8 726 1200

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 6 7039831

**Ηνωμένο Βασίλειο**

Roche Products Ltd.  
Tel: +44 (0) 1707 366000

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}.**

**Άλλες πηγές πληροφοριών**

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

## **Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:**

### Οδηγίες για την αραίωση

Θα πρέπει να αναρροφηθούν από το φιαλίδιο είκοσι mL Tecentriq και να αραιωθούν σε σάκο έγχυσης από χλωριούχο πολυβινύλιο (PVC), πολυολεφίνη (PO), πολυαιθυλένιο (PE) ή πολυπροπυλένιο (PP), που περιέχει ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%). Μετά από την αραίωση, η τελική συγκέντρωση του αραιωμένου διαλύματος θα πρέπει να είναι μεταξύ 3,2 και 16,8 mg/mL. Ο σάκος θα πρέπει να αναστραφεί απαλά για να αναμειχθεί το διάλυμα προκειμένου να αποφευχθεί ο αφρισμός. Μόλις παρασκευαστεί το διάλυμα έγχυσης θα πρέπει να χορηγηθεί αμέσως.

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

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

### Αραιωμένο διάλυμα

Η χημική και η φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει καταδειχθεί για μέχρι 24 ώρες σε  $\leq 30\text{ }^{\circ}\text{C}$  και μέχρι 30 ημέρες σε θερμοκρασία  $2\text{ }^{\circ}\text{C}$  έως  $8\text{ }^{\circ}\text{C}$  από το χρονικό σημείο της προετοιμασίας.

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

### Τρόπος χορήγησης

Το Tecentriq είναι για ενδοφλέβια χρήση. Οι εγχύσεις δεν πρέπει να χορηγούνται ως ενδοφλέβια χορήγηση push ή bolus.

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

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

### Απόρριψη

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