

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tecentriq 840 mg концентрат за инфузионен разтвор
Tecentriq 1 200 mg концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Tecentriq 840 mg концентрат за инфузионен разтвор

Един флакон с 14 ml концентрат съдържа 840 mg атезолизумаб (atezolizumab)*

Tecentriq 1 200 mg концентрат за инфузионен разтвор

Един флакон с 20 ml концентрат съдържа 1 200 mg атезолизумаб (atezolizumab)*

След разреждане (вж. точка 6.6), крайната концентрация на разрежения разтвор трябва да бъде между 3,2 и 16,8 mg/ml.

*Атезолизумаб е Fc-модифицирано, хуманизирано IgG1 моноклонално антитяло насочено срещу лиганд 1 на рецептора на програмирана клетъчна смърт (PD-L1), получено чрез рекомбинантна ДНК технология в клетъчни линии от яйчник на китайски хамстер.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор

Бистра, безцветна до бледожълта течност. Разтворът има рН от 5,5 - 6,1 и осмолалитет от 129 - 229 mOsm/kg.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Уротелен карцином (УК)

Tecentriq като монотерапия е показан за лечение на възрастни пациенти с локално авансирал или метастазирал УК:

- след предшестваща, съдържаща платина, химиотерапия или
- които се считат неподходящи за лечение с цисплатин и чиито тумори имат PD-L1 експресия $\geq 5\%$ (вж. точка 5.1).

Недребноклетъчен рак на белия дроб (НДРБД) в ранен стадий

Tecentriq като монотерапия е показан за адювантно лечение след пълна резекция и химиотерапия на основата на платина при възрастни пациенти с НДРБД с висок риск от рецидив, с туморна експресия на PD-L1 $\geq 50\%$ туморни клетки (ТС), които нямат EGFR мутирал или ALK-позитивен НДРБД (вж. точка 5.1 за критерии за подбор).

Авансирал НДРБД

Tecentriq в комбинация с бевацизумаб, паклитаксел и карбоплатин е показан за първа линия на лечение на възрастни пациенти с метастазирал несквамозен НДРБД. При пациенти с EGFR

мутирал или ALK-позитивен НДРБД, Tecentriq в комбинация с бевацизумаб, паклитаксел и карбоплатин е показан само след неуспех на подходящи таргетни терапии (вж. точка 5.1).

Tecentriq в комбинация с *nab*-паклитаксел и карбоплатин е показан за първа линия на лечение на възрастни пациенти с метастазирал несквамозен НДРБД, които нямат EGFR мутирал или ALK-позитивен НДРБД (вж. точка 5.1).

Tecentriq като монотерапия е показан за първа линия на лечение на възрастни пациенти с метастазирал НДРБД с туморна експресия на PD-L1 $\geq 50\%$ ТС или $\geq 10\%$ тумор-инфилтриращи имунни клетки (IC), които нямат EGFR мутирал или ALK-позитивен НДРБД (вж. точка 5.1).

Tecentriq като монотерапия е показан за лечение от първа линия на възрастни пациенти с авансирал НДРБД, които не отговарят на условията за лечение на базата на платина (вж. точка 5.1 за критерии за подбор).

Tecentriq като монотерапия е показан за лечение на възрастни пациенти с локално авансирал или метастазирал НДРБД след предшестваща химиотерапия. Преди да получат Tecentriq, пациенти с EGFR мутирал или ALK-позитивен НДРБД трябва също да са получили таргетни терапии (вж. точка 5.1).

Дребноклетъчен рак на белия дроб (ДРБД)

Tecentriq в комбинация с карбоплатин и етопозид е показан за първа линия на лечение на възрастни пациенти с екстензивен стадий на дребноклетъчен рак на белия дроб (ЕС-ДРБД) (вж. точка 5.1).

Тройнонегативен рак на гърдата (ТНРГ)

Tecentriq в комбинация с *nab*-паклитаксел е показан за лечение на възрастни пациенти с нерезектабилен локално авансирал или метастазирал ТНРГ с туморна експресия на PD-L1 $\geq 1\%$, които не са получавали предшестваща химиотерапия за метастазирало заболяване.

Хепатоцелуларен карцином (ХЦК)

Tecentriq в комбинация с бевацизумаб е показан за лечение на възрастни пациенти с авансирал или нерезектабилен ХЦК, които не са получавали предшестваща системна терапия (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Tecentriq трябва да се започне и наблюдава от лекар с опит в лечението на рак.

Изследване за PD-L1 при пациенти с УК, ТНРГ или НДРБД

Монотерапия с Tecentriq

Ако е посочено в показанието, подборът на пациенти за лечение с Tecentriq въз основа на туморната експресия на PD-L1 трябва да бъде потвърден с валидиран тест (вж. точки 4.1 и 5.1).

Tecentriq в комбинирана терапия

Пациенти, които преди това не са лекувани за ТНРГ, трябва да бъдат избирани за лечение въз основа на туморната експресия на PD-L1, потвърдена чрез валидиран тест (вж. точка 5.1).

Дозировка

Препоръчителната доза Tecentriq е или 840 mg, приложен чрез интравенозна инфузия през две седмици, или 1 200 mg, приложен чрез интравенозна инфузия през три седмици, **или** 1 680 mg, приложен чрез интравенозна инфузия през четири седмици, както е описано в Таблица 1.

При прилагане на Tecentriq в комбинирана терапия, моля, вижте също и пълната кратка характеристика на продуктите, използвани в комбинацията (вж. също точка 5.1).

Таблица 1: Препоръчителна доза Tecentriq при интравенозно приложение

Терапевтично показание	Препоръчителна доза и схема	Продължителност на лечение
Tecentriq като монотерапия		
1L УК	840 mg през 2 седмици или 1 200 mg през 3 седмици, или 1 680 mg през 4 седмици	До прогресия на заболяването или неконтролируема токсичност.
1L метастазирал НДРБД		
1L неподходящ за лечение с платина НДРБД		
НДРБД в ранен стадий	840 mg през 2 седмици или 1 200 mg през 3 седмици, или 1 680 mg през 4 седмици	В продължение на 1 година освен при рецидив на заболяването или неприемлива токсичност. Лечение с продължителност по-голяма от 1 година не е проучвано.
2L УК	840 mg през 2 седмици или 1 200 mg през 3 седмици, или 1 680 mg през 4 седмици	До загуба на клинична полза или неконтролируема токсичност.
2L НДРБД		
Tecentriq в комбинирана терапия		
1L несквамозен НДРБД с бевацизумаб, паклитаксел и карбоплатин	Индукционна и поддържаща фаза: 840 mg през 2 седмици или 1 200 mg през 3 седмици, или 1 680 mg през 4 седмици Когато се прилагат в един и същи ден, Tecentriq трябва да се прилага пръв. Индукционна фаза за продукти в комбинация (четири или шест цикъла): Бевацизумаб, паклитаксел и след това карбоплатин се прилагат през три седмици. Поддържаща фаза (без химиотерапия): Бевацизумаб се прилага през три седмици.	До прогресия на заболяването или неконтролируема токсичност. Атипични отговори (напр. първоначална прогресия на заболяването, последвана от свиване на тумора) са наблюдавани при продължаване на лечението с Tecentriq след прогресия на заболяването. Лечение след прогресия на заболяването може да се обмисли по преценка на лекаря.

Терапевтично показание	Препоръчителна доза и схема	Продължителност на лечение
1L несквамозен НДРБД с <i>nab</i> -паклитаксел и карбоплатин	Индукционна и поддържаща фаза: • 840 mg през 2 седмици или • 1 200 mg през 3 седмици, или • 1 680 mg през 4 седмици Когато се прилагат в един и същи ден, Тесcentriq трябва да се прилага пръв. Индукционна фаза за продукти в комбинация (четири или шест цикъла): <i>Nab</i>-паклитаксел и карбоплатин се прилагат в ден 1; освен това <i>nab</i>-паклитаксел се прилага в дни 8 и 15 от всеки 3-седмичен цикъл.	До прогресия на заболяването или неконтролируема токсичност. Атипични отговори (напр. първоначална прогресия на заболяването, последвана от свиване на тумора) са наблюдавани при продължаване на лечението с Тесcentriq след прогресия на заболяването. Лечение след прогресия на заболяването може да се обмисли по преценка на лекаря.
1L ЕС-ДРБД с карбоплатин и етопозид	Индукционна и поддържаща фаза: • 840 mg през 2 седмици или • 1 200 mg през 3 седмици, или • 1 680 mg през 4 седмици Когато се прилагат в един и същи ден, Тесcentriq трябва да се прилага пръв. Индукционна фаза за продукти в комбинация (четири цикъла): Карбоплатин и след това етопозид се прилагат в ден 1; етопозид се прилага също и в дни 2 и 3 от всеки 3-седмичен цикъл.	До прогресия на заболяването или неконтролируема токсичност. Атипични отговори (напр. първоначална прогресия на заболяването, последвана от свиване на тумора) са наблюдавани при продължаване на лечението с Тесcentriq след прогресия на заболяването. Лечение след прогресия на заболяването може да се обмисли по преценка на лекаря.
1L нерезектабилен локално авансирал или метастазирал ТНРГ с <i>nab</i> -паклитаксел	• 840 mg през 2 седмици или • 1 200 mg през 3 седмици, или • 1 680 mg през 4 седмици Когато се прилагат в един и същи ден, Тесcentriq трябва да се прилага преди <i>nab</i>-паклитаксел. <i>Nab</i>-паклитаксел трябва да се прилага в доза 100 mg/m² в дни 1, 8 и 15 от всеки 28-дневен цикъл.	До прогресия на заболяването или неконтролируема токсичност.

Терапевтично показание	Препоръчителна доза и схема	Продължителност на лечение
Авансирал или нерезектабилен ХЦК с бевацизумаб	840 mg през 2 седмици или 1 200 mg през 3 седмици, или 1 680 mg през 4 седмици Когато се прилагат в един и същи ден, Tecentriq трябва да се прилага преди бевацизумаб. Бевацизумаб се прилага в доза 15 mg/kg телесно тегло (тт) през 3 седмици.	До загуба на клинична полза или неконтролируема токсичност.

Отложени или пропуснати дози

Ако планираната доза Tecentriq се пропусне, тя трябва да се приложи възможно най-скоро. Схемата на приложение трябва да се планира така, че да се поддържа подходящият интервал между дозите.

Изменение на дозата по време на лечение

Не се препоръчва намаляване на дозата Tecentriq.

Отлагане на дозата или преустановяване на лечението (вж. също точки 4.4 и 4.8)

Таблица 2: Препоръка за изменение на дозата при Tecentriq

Имуномедирирани нежелани реакции	Тежест	Изменение на лечението
Пневмонит	Степен 2	Временно преустановяване на Tecentriq Лечението може да се поднови, когато събитието се подобри до степен 0 или степен 1 в рамките на 12 седмици и кортикостероидите се намалят до ≤ 10 mg преднизон или негов еквивалент на ден
	Степен 3 или 4	Трайно преустановяване на Tecentriq

Имуномедирирани нежелани реакции	Тежест	Изменение на лечението
Хепатит при пациенти без ХЦК	Степен 2: (ALT или AST > 3 до 5 x горна граница на нормата [ГГН]) <i>или</i> билирубин в кръвта > 1,5 до 3 x ГГН)	Временно преустановяване на Tecentriq Лечението може да се поднови, когато събитието се подобри до степен 0 или степен 1 в рамките на 12 седмици и кортикостероидите се намалят до ≤ 10 mg преднизон или негов еквивалент на ден
	Степен 3 или 4: (ALT или AST > 5 x ГГН) <i>или</i> билирубин в кръвта > 3 x ГГН)	Трайно преустановяване на Tecentriq
Хепатит при пациенти с ХЦК	Ако AST/ALT е в нормални граници на изходно ниво и се повиши до > 3 x или ≤ 10 x ГГН <i>или</i> Ако AST/ALT е > 1 x до ≤ 3 x ГГН на изходно ниво и се повиши до > 5 x до ≤ 10 x ГГН <i>или</i> Ако AST/ALT е > 3 x до ≤ 5 x ГГН на изходно ниво и се повиши до > 8 x до ≤ 10 x ГГН	Временно преустановяване на Tecentriq Лечението може да се поднови, когато събитието се подобри до степен 0 или степен 1 в рамките на 12 седмици и кортикостероидите се намалят до ≤ 10 mg преднизон или негов еквивалент на ден
	Ако AST/ALT се повиши до > 10 x ГГН <i>или</i> Общият билирубин се повиши до > 3 x ГГН	Трайно преустановяване на Tecentriq

Имуномедирирани нежелани реакции	Тежест	Изменение на лечението
Колит	Диария степен 2 или 3 (нарастване на броя с ≥ 4 изхождания/ден спрямо изходното ниво) <i>или</i> Симптоматичен колит	Временно преустановяване на Tecentriq Лечението може да се поднови, когато събитието се подобри до степен 0 или степен 1 в рамките на 12 седмици и кортикостероидите се намалят до ≤ 10 mg преднизон или негов еквивалент на ден
	Диария или колит степен 4 (животозастрашаващи; показана е спешна намеса)	Трайно преустановяване на Tecentriq
Хипотиреоидизъм или хипертиреоидизъм	Симптоматичен	Временно преустановяване приложението на Tecentriq <u>Хипотиреоидизъм:</u> Лечението може да се поднови, когато симптомите се контролират чрез заместителна терапия с тироидни хормони и нивата на TSH се понижат <u>Хипертиреоидизъм:</u> Лечението може да се поднови, когато симптомите се контролират чрез анти tiroиден лекарствен продукт и тироидната функция се подобрява
Надбъбречна недостатъчност	Симптоматична	Временно преустановяване на Tecentriq Лечението може да се поднови, когато симптомите се подобрят до степен 0 или степен 1 в рамките на 12 седмици и кортикостероидите се намалят до ≤ 10 mg преднизон или негов еквивалент на ден и пациентът е стабилизирал със заместителна терапия

Имуномедирирани нежелани реакции	Тежест	Изменение на лечението
Хипофизит	Степен 2 или 3	Временно преустановяване на Tecentriq Лечението може да се поднови, когато симптомите се подобрят до степен 0 или степен 1 в рамките на 12 седмици и кортикостероидите се намалят до ≤ 10 mg преднизон или негов еквивалент на ден и пациентът е стабилизирал със заместителна терапия
	Степен 4	Трайно преустановяване на Tecentriq
Захарен диабет тип 1	Хипергликемия степен 3 или 4 (глюкоза на гладно > 250 mg/dl или 13,9 mmol/l)	Временно преустановяване на Tecentriq Лечението може да се поднови, когато се постигне метаболитен контрол със заместителна терапия с инсулин
Обрив/тежки кожни нежелани реакции	Степен 3 или подозиран синдром на Stevens-Johnson (SJS) или токсична епидермална некролиза (TEN) ¹	Временно преустановяване на Tecentriq Лечението може да се поднови, когато симптомите се подобрят до степен 0 или степен 1 в рамките на 12 седмици и кортикостероидите се намалят до ≤ 10 mg преднизон или негов еквивалент на ден
	Степен 4 или потвърден синдром на Stevens-Johnson (SJS) или токсична епидермална некролиза (TEN) ¹	Трайно преустановяване на Tecentriq

Имуномедирирани нежелани реакции	Тежест	Изменение на лечението
Миастеничен синдром/миастения гравис, синдром на Guillain-Barré, менингоенцефалит и лицева пареза	Лицева пареза Степен 1 или 2	Временно преустановяване на Tecentriq Лечението може да се поднови, когато събитието отзвучи напълно. Ако не отзвучи напълно, при спиране на Tecentriq, преустановете трайно Tecentriq
	Всички степени миастеничен синдром/миастения гравис, синдром на Guillain-Barré и менингоенцефалит или лицева пареза Степен 3 или 4	Трайно преустановяване на Tecentriq
Миелит	Степен 2, 3 или 4	Трайно преустановяване на Tecentriq
Панкреатит	Повишени нива на серумната амилаза или липаза степен 3 или 4 ($> 2 \times$ ГГН) или панкреатит степен 2 или 3	Временно преустановяване на Tecentriq Лечението може да се поднови, когато нивата на серумната амилаза и липаза се подобрят до степен 0 или степен 1 в рамките на 12 седмици или симптомите на панкреатит отзвучат и кортикостероидите се намалят до ≤ 10 mg преднизон или негов еквивалент на ден
	Степен 4 или всяка степен рецидивиращ панкреатит	Трайно преустановяване на Tecentriq
Миокардит	Степен 2 или по-висока	Трайно преустановяване на Tecentriq

Имуномедиирани нежелани реакции	Тежест	Изменение на лечението
Нефрит	Степен 2 (ниво на креатинин > 1,5 до 3,0 x изходното ниво или > 1,5 до 3,0 x ГГН)	Временно преустановяване на Tecentriq Лечението може да се поднови, когато събитието се подобри до степен 0 или степен 1 в рамките на 12 седмици и кортикостероидите се намалят до ≤ 10 mg преднизон или негов еквивалент на ден
	Степен 3 или 4 (ниво на креатинин > 3,0 x изходното ниво или > 3,0 x ГГН)	Трайно преустановяване на Tecentriq
Миозит	Степен 2 или 3	Временно преустановяване на Tecentriq
	Степен 4 или степен 3 рецидивиращ миозит	Трайно преустановяване на Tecentriq
Перикардни нарушения	Перикардит степен 1	Временно преустановяване на Tecentriq
	Степен 2 или по-висока	Трайно преустановяване на Tecentriq
Хемофагоцитна лимфохистиоцитоза	Съмнение за хемофагоцитна лимфохистиоцитоза ¹	Трайно преустановяване на Tecentriq
Други имуномедиирани нежелани реакции	Степен 2 или 3	Временно преустановяване докато нежеланите реакции достигнат до степен 0-1 в рамките на 12 седмици и кортикостероидите се намалят до ≤ 10 mg преднизон или негов еквивалент на ден
	Степен 4 или рецидивираща степен 3	Трайно преустановяване на Tecentriq (с изключение на ендокринопатии, които се контролират със хормонална заместителна терапия)
Други нежелани реакции	Тежест	Изменение на лечението
Реакции, свързани с инфузията	Степен 1 или 2	Намалете скоростта на инфузия или я прекъснете. Лечението може да се поднови, когато събитието отзвучи.

Имуномедирирани нежелани реакции	Тежест	Изменение на лечението
	Степен 3 или 4	Трайно преустановяване на Tecentriq

ALT = аланин аминотрансфераза; AST = аспартат аминотрансфераза; ULN = горна граница на нормата.

Забележка: Токсичността трябва да се класифицира спрямо текущата версия на Общите критерии за терминология за нежелани събития на Националния онкологичен институт NCI-CTCAE.

¹ Независимо от тежестта

² Проведете детайлна оценка на сърдечната функция, за да определите етиологията, и назначете подходящо лечение

Специални популации

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Tecentriq при деца и юноши под 18-годишна възраст не са установени. Наличните понастоящем данни са описани в точки 4.8, 5.1 и 5.2, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

Старческа възраст

Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ, не е необходима корекция на дозата Tecentriq при пациенти на възраст ≥ 65 години (вж. точки 4.8. и 5.1).

Пациенти от азиатски произход

Поради повишена хематологична токсичност, наблюдавана при пациенти от азиатски произход в IMpower150, се препоръчва началната доза паклитаксел да бъде 175 mg/m^2 през три седмици.

Бъбречно увреждане

Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ, не е необходима корекция на дозата при пациенти с леко или умерено бъбречно увреждане (вж. точка 5.2). Данните при пациенти с тежко бъбречно увреждане са твърде ограничени, за да се направят заключения относно тази популация.

Чернодробно увреждане

Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ, не е необходима корекция на дозата при пациенти с леко или умерено чернодробно увреждане. Tecentriq не е проучван при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

Функционален статус по Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≥ 2

Пациенти с функционален статус по ECOG ≥ 2 са изключени от клинични изпитвания при ТНРГ, ЕС-ДРБД, 2-ра линия на лечение на УК и ХЦК (вж. точки 4.4 и 5.1).

Начин на приложение

Важно е да се проверяват етикетите на продукта, за да се гарантира, че на пациента се прилага правилната лекарствена форма (за интравенозно или подкожно приложение) според предписанието.

Лекарствената форма на Tecentriq за интравенозно приложение не е предназначена за подкожно приложение и трябва да се прилага само чрез интравенозна инфузия. Инфузиите не трябва да се прилагат като интравенозна инжекция или болус.

Пациентите, които в момента получават Tecentriq за интравенозно приложение, могат да преминат към атезолизумаб инжекционен разтвор или обратно.

Началната доза Tecentriq за интравенозно приложение трябва да се прилага в продължение на 60 минути. Ако първата инфузия се понася добре, всички последващи инфузии може да се прилагат в продължение на 30 минути.

За указания относно разреждането и работата с лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към атезолизумаб или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Имуномедиирани нежелани реакции

Повечето имуномедиирани нежелани реакции, които възникват по време на лечението с атезолизумаб, са обратими при прекъсване на приложението на атезолизумаб и започване на кортикостероиди и/или поддържащи грижи. Наблюдавани са имуномедиирани нежелани реакции, засягащи повече от една система в организма. Имуномедиирани нежелани реакции с атезолизумаб могат да настъпят след последната доза атезолизумаб.

При съмнение за имуномедиирани нежелани реакции трябва да се извърши задълбочена оценка, за да се потвърди етиологията или да се изключат други причини. Според тежестта на нежеланата реакция приложението на атезолизумаб трябва временно да се преустанови и да се приложат кортикостероиди. При подобрение до степен ≤ 1 кортикостероидите трябва постепенно да се намалят в продължение на ≥ 1 месец. Въз основа на ограничени данни от клиничните изпитвания при пациенти, чиито имуномедиирани нежелани реакции не са могли да се контролират със системна употреба на кортикостероиди, може да се обмисли приложение на други системни имуносупресори.

Приложението на атезолизумаб трябва трайно да се преустанови при рецидив на всяка имуномедиирана нежелана реакция степен 3 и при всяка имуномедиирана нежелана реакция степен 4 с изключение на ендокринопатии, които се контролират с хормонална заместителна терапия (вж. точки 4.2 и 4.8).

При пациенти с предшестващо аутоимунно заболяване (AID) данните от наблюдателни проучвания показват, че рискът от имуномедиирани нежелани реакции след терапия с инхибитор на контролна точка може да бъде повишен в сравнение с риска при пациенти без предшестващо AID. Освен това, пристъпите на основното AID са чести, но повечето са леки и лечими.

Имуномедиран пневмонит

Случаи на пневмонит, включително летални случаи, са наблюдавани в клиничните изпитвания с атезолизумаб (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да се проследяват за признаци и симптоми на пневмонит и трябва да се изключат причини, различни от имуномедиран пневмонит.

Лечението с атезолизумаб трябва временно да се преустанови при пневмонит степен 2 и да се започне приложение на 1 до 2 mg/kg телесно тегло (тг)/ден преднизон или негов еквивалент. Ако симптомите се подобрят до $\leq$ степен 1, кортикостероидите трябва да се намалят постепенно в продължение на ≥ 1 месец. Лечението с атезолизумаб може да се поднови, ако събитието се подобри до $\leq$ степен 1 в рамките на 12 седмици, а кортикостероидите се намалят до ≤ 10 mg преднизон или негов еквивалент на ден. Лечението с атезолизумаб трябва трайно да се преустанови при пневмонит степен 3 или 4.

Имуномедиран хепатит

Случаи на хепатит, някои с летален изход, са наблюдавани в клиничните изпитвания с атезолизумаб (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да се проследяват за признаци и симптоми на хепатит.

Аспартат аминотрансфераза (AST), аланин аминотрансфераза (ALT) и билирубин трябва да се проследяват преди започване на лечението и периодично по време на лечение с атезолизумаб и както е показано въз основа на клинична оценка.

При пациенти без ХЦК, лечението с атезолизумаб трябва временно да се преустанови, ако събитие степен 2 (ALT или AST > 3 до $5 \times$ ГГН или билирубин в кръвта $> 1,5$ до $3 \times$ ГГН) персистира в продължение на повече от 5 до 7 дни, като трябва да се започне приложение на 1 до 2 mg/kg тг/ден преднизон или негов еквивалент. Ако събитието се подобри до $\leq$ степен 1, кортикостероидите трябва да се намалят постепенно в продължение на ≥ 1 месец.

Лечението с атезолизумаб може да се поднови, ако събитието се подобри до $\leq$ степен 1 в рамките на 12 седмици и кортикостероидите се намалят до ≤ 10 mg преднизон или негов еквивалент на ден. Лечението с атезолизумаб трябва трайно да се преустанови при събития степен 3 или степен 4 (ALT или AST $> 5,0 \times$ ГГН или билирубин в кръвта $> 3 \times$ ГГН).

При пациенти с ХЦК, лечението с атезолизумаб трябва временно да се преустанови, ако ALT или AST се увеличи до $> 3 \times$ до $\leq 10 \times$ ГГН от нормалните граници на изходно ниво или $> 5 \times$ до $\leq 10 \times$ ГГН от $> 1 \times$ до $\leq 3 \times$ ГГН на изходно ниво, или $> 8 \times$ до $\leq 10 \times$ ГГН от $> 3 \times$ до $\leq 5 \times$ ГГН на изходно ниво, и ако персистира за повече от 5 до 7 дни; трябва да се започне 1 до 2 mg/kg тг/ден преднизон или негов еквивалент. Ако събитието се подобри до $\leq$ степен 1, кортикостероидите трябва да се намалят постепенно в продължение на ≥ 1 месец.

Лечението с атезолизумаб може да се поднови, ако събитието се подобри до $\leq$ степен 1 в рамките на 12 седмици и кортикостероидите се намалят до ≤ 10 mg преднизон или негов еквивалент на ден. Лечението с атезолизумаб трябва трайно да се преустанови, ако ALT или AST се повиши до $> 10 \times$ ГГН или общият билирубин се повиши $> 3 \times$ ГГН.

Имуномедиран колит

Случаи на диария или колит са наблюдавани в клиничните изпитвания с атезолизумаб (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да се проследяват за признаци и симптоми на колит.

Лечението с атезолизумаб трябва временно да се преустанови при диария степен 2 или 3 (нарастване на броя ≥ 4 изхождания/ден спрямо изходното ниво) или колит (симптоматичен). При персистиране на симптомите на диария или колит степен 2 > 5 дни или при рецидив трябва да се започне лечение с 1 до 2 mg/kg тг/ден преднизон или негов еквивалент. При диария или колит степен 3 трябва да се започне лечение с интравенозни кортикостероиди (1 до 2 mg/kg

тг/ден метилпреднизолон или негов еквивалент). След като симптомите се подобрят, трябва да се започне лечение с 1 до 2 mg/kg тг/ден преднизон или негов еквивалент на ден. Ако симптомите се подобрят до $\leq$ степен 1, кортикостероидите трябва да се намалят постепенно в продължение на ≥ 1 месец. Лечението с атезолизумаб може да се поднови, ако събитието се подобри до $\leq$ степен 1 в рамките на 12 седмици и кортикостероидите се намалят до ≤ 10 mg преднизон или негов еквивалент на ден. Лечението с атезолизумаб трябва трайно да се преустанови при диария или колит степен 4 (животозастрашаващи; показана е спешна намеса). Трябва да се има предвид гастроинтестинална перфорация като потенциално усложнение, свързано с колита.

Имуномедиирани ендокринопатии

В клиничните изпитвания с атезолизумаб са наблюдавани хипотиреозидизъм, хипертиреозидизъм, надбъбречна недостатъчност, хипофизит и захарен диабет тип 1, включително диабетна кетоацидоза (вж. точка 4.8).

Пациентите трябва да се наблюдават за клинични признаци и симптоми на ендокринопатии. Тироидната функция трябва да се наблюдава преди и периодично по време на лечение с атезолизумаб. При пациенти с отклонения в изследванията на тироидната функция на изходното ниво, трябва да се помисли за подходящо лечение.

Безсимптомни пациенти с отклонения в изследванията на тироидната функция могат да получават атезолизумаб. При симптоматичен хипотиреозидизъм лечението с атезолизумаб трябва временно да се преустанови и да се започне заместителна терапия с тироидни хормони според нуждите. Изолиран хипотиреозидизъм може да се лекува със заместителна терапия и без кортикостероиди. При симптоматичен хипертиреозидизъм лечението с атезолизумаб трябва временно да се преустанови и да се започне прием на анти tiroиден лекарствен продукт според нуждите. Лечението с атезолизумаб може да се поднови, когато симптомите се контролират и тироидната функция се подобри.

При симптоматична надбъбречна недостатъчност лечението с атезолизумаб трябва временно да се преустанови и да се започне лечение с интравенозни кортикостероиди (1 до 2 mg/kg тг/ден метилпреднизолон или негов еквивалент). След като симптомите се подобрят, трябва да последва лечение с 1 до 2 mg/kg тг/ден преднизон или негов еквивалент. Ако симптомите се подобрят до $\leq$ степен 1, кортикостероидите трябва да се намалят постепенно в продължение на ≥ 1 месец. Лечението може да се поднови, ако събитието се подобри до $\leq$ степен 1 в рамките на 12 седмици и кортикостероидите се намалят до ≤ 10 mg преднизон или негов еквивалент на ден и пациентът е стабилизирал със заместителна терапия (ако е необходима).

При хипофизит степен 2 или степен 3 приложението на атезолизумаб трябва временно да се преустанови и да се започне лечение с интравенозни кортикостероиди (1 до 2 mg/kg тг/ден метилпреднизолон или негов еквивалент) и при нужда да се започне хормонална заместителна терапия. След подобрене на симптомите трябва да се започне лечение с 1 до 2 mg/kg тг/ден преднизон или негов еквивалент. Ако симптомите се подобрят до $\leq$ степен 1, кортикостероидите трябва постепенно да се намалят в продължение на ≥ 1 месец. Лечението може да се поднови, ако събитието се подобри до $\leq$ степен 1 в рамките на 12 седмици и кортикостероидите са намалени до ≤ 10 mg преднизон или негов еквивалент на ден и пациентът е стабилен на заместителна терапия (ако е необходима). Лечението с атезолизумаб трябва трайно да се преустанови при хипофизит степен 4.

Лечение с инсулин трябва да се започне при захарен диабет тип 1. При хипергликемия $\geq$ степен 3 (глюкоза на гладно > 250 mg/dl или 13,9 mmol/l) лечението с атезолизумаб трябва временно да се преустанови. Лечението с атезолизумаб може да се поднови, ако се постигне метаболитен контрол със заместителна терапия с инсулин.

Имуномедиран менингоенцефалит

Менингоенцефалит е наблюдаван в клиничните изпитвания с атезолизумаб (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да се наблюдават за клинични признаци и симптоми на менингит или енцефалит.

Лечението с атезолизумаб трябва трайно да се преустанови при всяка степен на менингит или енцефалит. Трябва да се започне лечение с интравенозни кортикостероиди (1 до 2 mg/kg тт/ден метилпреднизолон или негов еквивалент). След като симптомите се подобрят, трябва да последва лечение с 1 до 2 mg/kg тт/ден преднизон или негов еквивалент.

Имуномедиран невропатии

Миастеничен синдром/миастения гравис или синдром на Guillain-Barré, които могат да бъдат животозастрашаващи, и лицева пареза са наблюдавани при пациенти, получаващи атезолизумаб. Пациентите трябва да се наблюдават за симптоми на моторна и сензорна невропатия.

Миелит е наблюдаван в клинични проучвания с атезолизумаб (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани за признаци и симптоми, които предполагат миелит.

Лечението с атезолизумаб трябва трайно да се преустанови при всяка степен на миастеничен синдром / миастения гравис или синдром на Guillain-Barré. Трябва да се има предвид започване на системни кортикостероиди (с доза от 1 до 2 mg/kg тт/ден преднизон или негов еквивалент).

Лечението с атезолизумаб трябва временно да се преустанови при лицева пареза степен 1 или 2 и трябва да се обмисли лечение със системни кортикостероиди (преднизон от 1 до 2 mg/kg телесно тегло на ден или еквивалент). Лечението може да се възобнови само ако събитието отзвучи напълно. Лечението с атезолизумаб трябва да се преустанови трайно при лицева пареза степен 3 или 4 или при всяка друга невропатия, която не отзвучава напълно при временно преустановяване на лечението с атезолизумаб.

Лечението с атезолизумаб трябва да бъде трайно преустановено при миелит степен 2, 3 или 4.

Имуномедиран панкреатит

Панкреатит, включително повишение на нивата на серумната амилаза и липаза, е наблюдаван в клиничните изпитвания с атезолизумаб (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да се проследяват внимателно за признаци и симптоми, показателни за остър панкреатит.

Лечението с атезолизумаб трябва временно да се преустанови при повишение на нивата на серумната амилаза и липаза $\geq$ степен 3 ($> 2 \times$ ГГН) или при панкреатит степен 2 или 3 и трябва да се започне лечение с интравенозни кортикостероиди (1 до 2 mg/kg тт/ден метилпреднизолон или негов еквивалент). След като симптомите се подобрят, трябва да последва лечение с 1 до 2 mg/kg тт/ден преднизон или негов еквивалент на ден. Лечението с атезолизумаб може да се поднови, когато нивата на серумната амилаза и липаза се подобрят до $\leq$ степен 1 в рамките на 12 седмици или симптомите на панкреатит отзвучат, а кортикостероидите се намалят до ≤ 10 mg преднизон или негов еквивалент на ден. Лечението с атезолизумаб трябва трайно да се преустанови при степен 4 или при всяка степен рецидивиращ панкреатит.

Имуномедиран миокардит

Случаи на миокардит, включително с летален изход, са наблюдавани с атезолизумаб (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да се проследяват за признаци и симптоми, показателни за миокардит. Миокардитът може да е клинична проява на миозит и трябва да се овладее, както е показано.

Пациентите със сърдечни или кардиопулмонарни симптоми трябва да бъдат оценени за възможен миокардит, за да е сигурно, че подходящите мерки ще бъдат взети още в ранен стадий. Ако се подозира миокардит, лечението с атезолизумаб трябва временно да се преустанови, трябва своевременно да се започнат системни кортикостероиди в доза 1 до 2 mg/kg тт/ден преднизон или негов еквивалент, както и трябва да се осъществи своевременна консултация с кардиолог с диагностично обследване в съответствие с настоящите клинични стандарти. При потвърждаване на диагнозата миокардит, лечението с атезолизумаб трябва трайно да се преустанови при миокардит степен ≥ 2 (вж. точка 4.2).

Имуномедиран нефрит

Нефрит е наблюдаван в клинични изпитвания с атезолизумаб (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да се проследяват за промени на бъбречната функция.

Лечението с атезолизумаб трябва временно да се преустанови при нефрит степен 2 и трябва да се започне лечение със системни кортикостероиди при доза от 1 до 2 mg/kg тт/ден преднизон или негов еквивалент. Лечението с атезолизумаб може да се поднови, ако събитието се подобри до $\leq$ степен 1 в рамките на 12 седмици, а кортикостероидите се намалят до ≤ 10 mg преднизон или негов еквивалент на ден. Лечението с атезолизумаб трябва да се преустанови трайно при нефрит степен 3 или степен 4.

Имуномедиран миозит

Случаи на миозит, включително с летален изход, са наблюдавани с атезолизумаб (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на миозит. Пациенти с вероятен миозит трябва да се наблюдават за признаци на миокардит.

Ако пациентът развие признаци и симптоми на миозит, трябва да се започне внимателно наблюдение и пациентът да бъде насочен незабавно към специалист за оценка и лечение. Лечението с атезолизумаб трябва временно да се преустанови при миозит степен 2 или 3 и трябва да се започне лечение с кортикостероиди (1-2 mg/kg тт/ден преднизон или еквивалент). Ако симптомите се подобрят до степен ≤ 1 , дозата на кортикостероидите трябва да се намали постепенно според клиничните нужди. Лечението с атезолизумаб може да се поднови, ако събитието се подобри до степен ≤ 1 в рамките на 12 седмици и кортикостероидите са намалени до ≤ 10 mg перорален преднизон или еквивалент на ден. Лечението с атезолизумаб трябва трайно да се преустанови при степен 4 или при рецидивиращ миозит степен 3, или когато е невъзможно да се намали дозата на кортикостероида до еквивалентната на ≤ 10 mg преднизон на ден в рамките на 12 седмици след началото.

Имуномедиран тежки кожни нежелани реакции

Имуномедиран тежки кожни нежелани реакции (ТКНР), включително случаи на синдром на Stevens-Johnson (SJS) и токсична епидермална некролиза (TEN), се съобщават при пациенти, получавали атезолизумаб. Пациентите трябва да се проследяват за подозирани тежки кожни реакции и други причини трябва да бъдат изключвани. При подозирани ТКНР, пациентите трябва да бъдат насочвани към специалист за по-нататъшна диагностика и лечение.

Въз основа на тежестта на нежеланата реакция атезолизумаб трябва да бъде временно преустановен при кожни реакции степен 3 и да се започне лечение със системни кортикостероиди в доза 1-2 mg/kg тт/ден преднизон или еквивалент. Лечението с атезолизумаб може да се поднови, когато събитието се подобри до $<$ степен 1 в рамките на 12 седмици и кортикостероидите са намалени до ≤ 10 mg преднизон или еквивалент на ден. Лечението с атезолизумаб трябва трайно да се преустанови при кожни реакции степен 4 и трябва да се приложат кортикостероиди.

Атезолизумаб трябва да бъде временно преустановен при пациенти с подозиран SJS или TEN. При потвърден SJS или TEN, атезолизумаб трябва трайно да се преустанови.

Употребата на атезолизумаб при пациент, който е имал тежка или животозастрашаваща кожна нежелана реакция при предшестващо лечение с други имуностимулиращи противоракови средства трябва внимателно да се обмисли.

Имуномедиирани перикардни нарушения

Перикардни нарушения, включително перикардит, перикарден излив и сърдечна тампонада, някои водещи до летален изход, са наблюдавани при атезолизумаб (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да се наблюдават за клинични признаци и симптоми на перикардни нарушения.

При съмнение за перикардит степен 1 лечението с атезолизумаб трябва да се преустанови и трябва да се проведе незабавна консултация с кардиолог, с диагностична обработка в съответствие с настоящите клинични ръководства. При съмнение за перикардни нарушения степен ≥ 2 лечението с атезолизумаб трябва да се преустанови, трябва да се започне незабавно лечение със системни кортикостероиди при доза от 1 до 2 mg/kg телесно тегло/ден преднизон или еквивалент и да се проведе незабавна консултация с кардиолог, с диагностична обработка в съответствие с настоящите клинични ръководства. След установяване на диагноза перикардно нарушение, лечението с атезолизумаб трябва да бъде окончателно преустановено при перикардни нарушения степен ≥ 2 (вж. точка 4.2).

Хемофагоцитна лимфохистиоцитоза

Съобщава се за хемофагоцитна лимфохистиоцитоза (ХЛХ), включително летални случаи, при пациенти, получаващи атезолизумаб (вж. точка 4.8). ХЛХ трябва да се има предвид, когато клиничната картина на синдрома на освобождаване на цитокини е атипична или продължителна. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за клинични признаци и симптоми на ХЛХ. При съмнение за ХЛХ атезолизумаб трябва да се спре окончателно и пациентите да се насочат към специалист за по-нататъшна диагностика и лечение.

Други имуномедиирани нежелани реакции

Предвид механизма на действие на атезолизумаб, могат да настъпят други потенциални имуномедиирани нежелани реакции, включително неинфекциозен цистит.

Да се направи оценка на всички подозирани имуномедиирани нежелани реакции, за да се изключат други причини. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за признаци и симптоми на имуномедиирани нежелани реакции и въз основа на тежестта на реакцията да се лекуват чрез промени в лечението и кортикостероиди, както е клинично показано (вж. точка 4.2 и точка 4.8).

Реакции, свързани с инфузията

Реакции, свързани с инфузията, са наблюдавани при атезолизумаб (вж. точка 4.8).

Скоростта на инфузия трябва да се намали или лечението да се преустанови при пациенти с реакции, свързани с инфузията, степен 1 или 2. Атезолизумаб трябва трайно да се преустанови при пациенти с реакции, свързани с инфузията, степен 3 или 4. Пациентите с реакции, свързани с инфузията, степен 1 или 2 могат да продължат да получават атезолизумаб при внимателно наблюдение; може да се обмисли премедикация с антипиретик и антихистамини.

Специфични за заболяването предпазни мерки

Употреба на атезолизумаб в комбинация с бевацизумаб, паклитаксел и карбоплатин при метастазирал несквамозен НДРБД

Преди започване на лечението, лекарите трябва внимателно да преценят комбинираните рискове от схемата на лечение с четирите лекарства атезолизумаб, бевацизумаб, паклитаксел и карбоплатин (вж. точка 4.8).

Употреба на атезолизумаб в комбинация с *paб*-паклитаксел при метастазирал ТНРГ

Неутропенията и периферните невропатии, възникващи по време на лечението с атезолизумаб и *paб*-паклитаксел, могат да бъдат обратими при прекъсване на *paб*-паклитаксел. Лекарите трябва да направят справка с кратката характеристика на продукта (КХП) на *paб*-паклитаксел за специалните предпазни мерки и противопоказания на това лекарство.

Употреба на атезолизумаб при нелекувани преди това пациенти с УК, считани за неподходящи за лечение с цисплатин

Изходните и прогностичните характеристики на заболяването в Кохорта 1 популацията в проучване IMvigor210 като цяло са сравними с пациентите в клиниката, които биха били считани за неподходящи за лечение с цисплатин, но биха били подходящи за лечение с комбинирана химиотерапия на базата на карбоплатин. Няма достатъчно данни за подгрупата пациенти, които биха били неподходящи за каквато и да е химиотерапия. Поради това, атезолизумаб трябва да се използва предпазливо при тези пациенти, след внимателна оценка на евентуалното съотношение между ползите и рисковете във всеки отделен случай.

Употреба на атезолизумаб в комбинация с бевацизумаб, паклитаксел и карбоплатин

Пациенти с НДРБД, които имат ясна туморна инфилтрация на големите торакални кръвоносни съдове или ясна кавитация на пулмонални лезии, установени чрез образна диагностика, са изключени от основното клинично изпитване IMpower150 след наблюдаване на няколко случая на летален белодробен кръвоизлив, който е известен рисков фактор при лечение с бевацизумаб.

При липса на данни атезолизумаб трябва да се използва предпазливо при тези популации след внимателна оценка на съотношението между ползите и рисковете за пациента.

Употреба на атезолизумаб в комбинация с бевацизумаб, паклитаксел и карбоплатин при EGFR+ пациенти с НДРБД, които са прогресирали преди това при лечение с ерлотиниб + бевацизумаб.

В проучването IMpower150 липсват данни относно ефикасността на атезолизумаб в комбинация с бевацизумаб, паклитаксел и карбоплатин при EGFR+ пациенти, които са прогресирали преди това при лечение с ерлотиниб + бевацизумаб.

Употреба на атезолизумаб в комбинация с бевацизумаб при ХЦК

Данните за пациенти с ХЦК и Child-Pugh В чернодробно заболяване, лекувани с атезолизумаб в комбинация с бевацизумаб, са много ограничени и понастоящем няма налични данни за пациенти с ХЦК и Child-Pugh С чернодробно заболяване.

Пациентите, лекувани с бевацизумаб, са с повишен риск от кръвоизлив, а случаи на тежък стомашно-чревен кръвоизлив, включително летални случаи, са съобщени при пациенти с ХЦК, лекувани с атезолизумаб в комбинацията с бевацизумаб. При пациенти с ХЦК трябва да се осъществява скрининг и лечение на варици на хранопровода, според клиничната практика преди започване на лечение с комбинацията между атезолизумаб и бевацизумаб. Бевацизумаб трябва трайно да се преустанови при пациенти, които получат кръвене степен 3 или 4 при

комбинираното лечение. Моля, направете справка с кратката характеристика на продукта на бевацизумаб.

Захарен диабет може да възникне по време на лечение с атезолизумаб в комбинация с бевацизумаб. Лекарите трябва внимателно да проследяват нивата на глюкоза в кръвта преди започване и периодически по време на лечение с атезолизумаб в комбинацията с бевацизумаб, както е клинично показано.

Употреба на атезолизумаб като монотерапия като първа линия на лечение при метастазирал НДРБД

Лекарите трябва да имат предвид отложеното начало на ефекта на атезолизумаб преди да започнат първа линия на лечение като монотерапия при пациенти с НДРБД. Наблюдават се по-голям брой смъртни случаи в рамките на 2,5 месеца след рандомизирането, последвано от полза по отношение на дългосрочната преживяемост с атезолизумаб в сравнение с химиотерапия. Не са установени конкретни фактори, свързани с ранното настъпване на смърт (вж. точка 5.1).

Пациенти, изключени от клиничните изпитвания

Пациенти със следните заболявания са изключвани от клиничните изпитвания: анамнеза за автоимунно заболяване, анамнеза за пневмонит, активни мозъчни метастази, ECOG PS ≥ 2 (с изключение за пациенти с авансирал НДРБД, които не отговарят на условията за лечение на базата на платина), HIV, хепатит В или хепатит С инфекция (за пациенти без ХЦК), значимо сърдечносъдово заболяване и пациенти с недостатъчна хематологична функция и функция на крайните органи. Пациенти, на които е прилагана жива, атенюирана ваксина до 28 дни преди включването, системни имуностимулатори до 4 седмици или системни имunosупресивни лекарствени продукти до 2 седмици преди включването, терапевтични перорални или интравенозни антибиотици до 2 седмици преди започване на лечението в проучването, са изключени от клиничните изпитвания.

Карта на пациента

Предписващият лекар трябва да обсъди с пациента рисковете на терапията с Tecentriq. На пациента ще бъде дадена Карта на пациента и той ще бъде инструктиран да носи картата със себе си всеки път.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани официални фармакокинетични проучвания за взаимодействия с атезолизумаб. Тъй като атезолизумаб се елиминира от кръвообращението посредством катаболизъм, не се очакват метаболитни взаимодействия от типа „лекарство-лекарство“.

Преди започване на лечение с атезолизумаб трябва да се избягва употребата на системни кортикостероиди или имunosупресори поради техния потенциал за повлияване на фармакодинамичната активност и ефикасност на атезолизумаб. Системни кортикостероиди или други имunosупресори обаче може да се използват за лечение на имуномедиирани нежелани реакции след започнало лечение с атезолизумаб (вж. точка 4.4).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на и в продължение на 5 месеца след лечение с атезолизумаб.

Бременност

Липсват данни за употребата на атезолизумаб при бременни жени. С атезолизумаб не са провеждани проучвания по отношение на развитието и репродукцията. Проучвания при животни показват, че инхибирането на пътя PD-L1/PD-1 в модели на бременност при мишки може да доведе до имуномедирано отхвърляне на развиващия се плод, водещо до фетална смърт (вж. точка 5.3). Тези резултати показват потенциален риск, свързан с неговия механизъм на действие, като приложението на атезолизумаб по време на бременност би могло да увреди плода, включително да повиши честотата на аборт или мъртво раждане.

Известно е, че човешките имуноглобулини от клас G1 (IgG1) преминават плацентарната бариера, а атезолизумаб е IgG1. Поради това, атезолизумаб има потенциал да бъде предаден от майката на развиващия се плод.

Атезолизумаб не трябва да се използва по време на бременност, освен ако заболяването на жената не налага лечение с атезолизумаб.

Кърмене

Не е известно дали атезолизумаб се екскретира в кърмата при човека. Атезолизумаб е моноклонално антитяло и се очаква да се открие в коластрата и в ниски нива след това в кърмата. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови терапията с Tecentriq, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Липсват клинични данни за възможни ефекти на атезолизумаб върху фертилитета. С атезолизумаб не са провеждани токсикологични проучвания по отношение на развитието и репродукцията. При 26-седмичното проучване за токсичност при многократно прилагане обаче атезолизумаб има обратим ефект върху менструалните цикли при изчислена AUC, приблизително 6 пъти над AUC при пациенти, получаващи препоръчителната доза (вж. точка 5.3). Липсват ефекти върху мъжките репродуктивни органи.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Tecentriq повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Пациентите, изпитващи умора, трябва да бъдат посъветвани да не шофират и да не работят с машини до отзвучаване на симптомите (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Данните за безопасност на атезолизумаб като монотерапия се основават на сборни данни от 5 039 пациенти с множество видове тумори. Най-честите нежелани реакции (> 10%) са умора (29,3%), намален апетит (20,1%), обрив (19,7%), гадене (18,8%), кашлица (18,2%), диария (18,1%), пирексия (17,9%), диспнея (16,6%), артралгия (16,2%), сърбеж (13,3%), астения (13%), болка в гърба (12,2%), повръщане (11,7%), инфекция на пикочните пътища (11%) и главоболие (10,2%).

Безопасността на атезолизумаб, приложен в комбинация с други лекарствени продукти, е оценена при 4 535 пациенти с множество видове тумори. Най-честите нежелани реакции ($\geq 20\%$) са анемия (36,8%), неутропения (36,6%), гадене (35,5%), умора (33,1%), алоpecia (28,1%), обрив (27,8%), диария (27,6%), тромбоцитопения (27,1%), запек (25,8%), намален апетит (24,7%) и периферна невропатия (24,4%).

Употреба на атезолизумаб в неадювантни условия при НДРБД

Профилът на безопасност на атезолизумаб в неадювантни условия при популацията пациенти (IMpower010) с недребноклетъчен рак на белия дроб (НДРБД) като цяло съответства на цялостния сборен профил на безопасност на монотерапията в условията на авансирало заболяване. Въпреки това честотата на имуномедиирани нежелани реакции на атезолизумаб в IMpower010 е 51,7% в сравнение с 38,4% в сборната популация с авансирало заболяване на монотерапия. В адювантни условия не са установени нови имуномедиирани нежелани реакции.

Употреба на атезолизумаб в комбинация с бевацизумаб, паклитаксел и карбоплатин

В проучването за първа линия на лечение на НДРБД (IMpower150) е наблюдавана като цяло по-голяма честота на нежелани събития при схемата на лечение с четири лекарства, включваща атезолизумаб, бевацизумаб, паклитаксел и карбоплатин, в сравнение с атезолизумаб, паклитаксел и карбоплатин, включително събития Степен 3 и 4 (63,6% в сравнение с 57,5%), събития Степен 5 (6,1% в сравнение с 2,5%), нежелани събития от особен интерес за атезолизумаб (52,4% в сравнение с 48,0%) както и нежелани събития, водещи до преустановяване на някоя от проучваните терапевтични схеми (33,8% в сравнение с 13,3%). Гадене, диария, стоматит, умора, пирексия, възпаление на лигавиците, намален апетит, намалено тегло, хипертония и протеинурия се съобщават по-често ($\geq 5\%$ разлика) при пациенти, получаващи атезолизумаб в комбинация с бевацизумаб, паклитаксел и карбоплатин. Други клинично значими нежелани събития, наблюдавани по-често в рамото на атезолизумаб, бевацизумаб, паклитаксел и карбоплатин, са епистаксис, хемоптиза, мозъчно-съдов инцидент, включително събития с летален изход.

Повече подробности за сериозните нежелани реакции са дадени в точка 4.4.

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Нежеланите реакции (НР) са изброени по-долу по системо-органен клас (СОК) по MedDRA и категории по честота в Таблица 3 за атезолизумаб, прилаган като монотерапия или като комбинирана терапия. Нежелани реакции, за които е известно, че настъпват при самостоятелно приложението на атезолизумаб или химиотерапия, могат да възникнат по време на лечение с тези лекарствени продукти в комбинация, дори ако тези реакции не са съобщавани в клинични изпитвания с комбинирана терапия. Използвани са следните категории по честота: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (не може да бъде изчислена от наличните данни). Във всяка група по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 3: Обобщение на нежеланите реакции, възникващи при пациенти, лекувани с атезолизумаб

Монотерапия с атезолизумаб		Атезолизумаб в комбинирана терапия
Инфекции и инфестации		
Много чести	инфекция на пикочните пътища ^а	инфекция на белия дроб ^б
Чести		сепсис ^{а,ж}
Нарушения на кръвта и лимфната система		
Много чести		анемия, тромбоцитопения ^г , неутропения ^д , левкопения ^е
Чести	тромбоцитопения ^г	лимфопения ^ж
Редки	хемофагоцитна лимфохистиоцитоза	хемофагоцитна лимфохистиоцитоза
Нарушения на имунната система		
Чести	реакции, свързани с инфузията ^з	реакции, свързани с инфузията ^з
Нарушения на ендокринната система		
Много чести		хипотиреозидизъм ^и
Чести	хипотиреозидизъм ^и , хипертиреозидизъм ^и	хипертиреозидизъм ^и
Нечести	захарен диабет ^к , надбъбречна недостатъчност ^л , хипофизит ^м	хипофизит ^м
Нарушения на метаболизма и храненето		
Много чести	намален апетит	намален апетит
Чести	хипокалиемия ^{аб} , хипонатриемия ^{ав} , хипергликемия	хипокалиемия ^{аб} , хипонатриемия ^{ав} , хипомагниемия ^и
Нарушения на нервната система		
Много чести	главоболие	периферна невропатия ^о , главоболие
Чести		синкоп, замаяност
Нечести	синдром на Guillain-Barré ^п , менингоенцефалит ^р	
Редки	миастеничен синдром ^с , лицева пареза, миелит	лицева пареза
Нарушения на очите		
Редки	увейт	
Сърдечни нарушения		
Чести	Перикардни нарушения ^{ао}	
Нечести		Перикардни нарушения ^{ао}
Редки	миокардит ^т	

Монотерапия с атезолизумаб		Атезолизумаб в комбинирана терапия
Съдови нарушения		
Много чести		хипертония ^{ас}
Чести	хипотония	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		
Много чести	диспнея, кашлица	диспнея, кашлица, назофарингит ^{ай}
Чести	пневмонит ^у , хипоксия ^{аг} , назофарингит ^{ай}	дисфония
Стомашно-чревни нарушения		
Много чести	гадене, повръщане, диария ^ф	гадене, повръщане, диария ^ф , запек
Чести	колит ^х , коремна болка, дисфагия, орофарингеална болка ^ц , сухота в устата	стоматит, дисгеузия
Нечести	панкреатит ^ч	
Редки	Цьолиакия	Цьолиакия
Хепатобилиарни нарушения		
Чести	повишена AST, повишена ALT, хепатит ^ш	повишена AST, повишена ALT
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		
Много чести	обрив ^ш , сърбеж	обрив ^ш , сърбеж, алоpecia ^{ад}
Чести	суха кожа ^{ап}	
Нечести	тежки кожни нежелани реакции ^{аз} , псориазис ^{ак}	тежки кожни нежелани реакции ^{аз} , псориазис ^{ак}
Редки	пемфигоид	пемфигоид
Нарушения на мускуло-скелетната система и съединителната тъкан		
Много чести	артралгия, болка в гърба	артралгия, мускуло-скелетна болка ^б , болка в гърба
Чести	мускуло-скелетна болка ^б	
Нечести	миозит ^ю	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		
Чести	повишен креатинин в кръвта ^б	протеинурия ^а , повишен креатинин в кръвта ^б
Нечести	нефрит ^{аа}	
С неизвестна честота	неинфекциозен цистит ^{аи}	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		
Много чести	пирексия, умора, астения	пирексия, умора, астения, периферен оток
Чести	грипоподобно заболяване, студени тръпки	

Монотерапия с атезолизумаб		Атезолизумаб в комбинирана терапия
Изследвания		
Чести		повишена алкална фосфатаза в кръвта
Нечести	повишена креатин фосфокиназа в кръвта	

^a Включва съобщения за инфекция на пикочните пътища, цистит, пиелонефрит, инфекция на пикочните пътища, причинена от *Escherichia*, бактериална инфекция на пикочните пътища, инфекция на бъбреците, остър пиелонефрит, хроничен пиелонефрит, пиелит, абсцес на бъбрека, стрептококова инфекция на пикочните пътища, уретрит, микотична инфекция на пикочните пътища, инфекция на пикочните пътища, причинена от *Pseudomonas*.

^b Включва съобщения за пневмония, бронхит, инфекция на долните дихателни пътища, инфекциозен плеврален излив, трахеобронхит, атипична пневмония, белодробен абсцес, инфекциозна екзацербация на хронична обструктивна болест на дихателните пътища, параканцерозна пневмония, пиопневмоторакс, плеврална инфекция, постпроцедурна пневмония.

^b Включва съобщения за повишен креатинин в кръвта, хиперкреатининемия.

^г Включва съобщения за тромбоцитопения, намален брой тромбоцити.

^d Включва съобщения за неутропения, намален брой неутрофили, фебрилна неутропения, неутропеничен сепсис, гранулоцитопения.

^e Включва съобщения за намален брой бели кръвни клетки, левкопения.

^ж Включва съобщения за лимфопения, намален брой лимфоцити.

^з Включва съобщения за реакция, свързана с инфузията, синдром на освобождаване на цитокини, свръхчувствителност, анафилаксия.

^и Включва съобщения за наличие на анти tireoидни антитела, автоимунен хипотиреоидизъм, автоимунен тиреоидит, понижен тироид стимулиращ хормон в кръвта, повишен тироид стимулиращ хормон в кръвта, еутиреоиден болестен синдром, гуша, хипотиреоидизъм, имуномедиран хипотиреоидизъм, имуномедиран тиреоидит, микседем, първичен хипотиреоидизъм, нарушение на щитовидната жлеза, понижени тиреоидни хормони, отклонения във функционалните тиреоидни показатели, тиреоидит, остър тиреоидит, понижен тироксин, понижен свободен тироксин, повишен свободен тироксин, повишен тироксин, понижен трийодтиронин, повишен трийодтиронин, отклонения в нивата на свободния трийодтиронин, понижен свободен трийодтиронин, повишен свободен трийодтиронин, тих тиреоидит.

^и Включва съобщения за хипертиреоидизъм, Базедова болест, ендокринна офталмопатия, екзофталам.

^к Включва съобщения за захарен диабет, захарен диабет тип 1, диабетна кетоацидоза, кетоацидоза.

^л Включва съобщения за надбъбречна недостатъчност, намалено ниво кортикотропин в кръвта, глюкокортикоиден дефицит, първична надбъбречна недостатъчност, вторична адренална недостатъчност.

^м Включва съобщения за хипофизит, хипопитуитаризъм, вторична адренална недостатъчност, нарушение на терморегулацията.

^и Включва съобщения за хипомагниемия, понижен магнезий в кръвта.

^о Включва съобщения за периферна невропатия, автоимунна невропатия, периферна сензорна невропатия, полиневропатия, herpes zoster, периферна моторна невропатия, невралгична амиотрофия, периферна сензомоторна невропатия, токсична невропатия, аксонална невропатия, лумбосакрална плексопатия, невропатична артропатия, инфекция на периферните нерви, неврит, имуномедирана невропатия.

^п Включва съобщения за синдром на Guillain-Barré, възходяща вяла парализа, демиелинизираща полиневропатия.

^p Включва съобщения за енцефалит, автоимунен енцефалит, менингит, асептичен менингит, фотофобия.

^c Включва съобщения за миастения гравис.

^т Включва съобщения за миокардит, автоимунен миокардит, имуномедиран миокардит.

^y Включва съобщения за пневмонит, белодробна инфилтрация, бронхиолит, имуномедирана белодробна болест, имуномедиран пневмонит, интерстициална белодробна болест, алвеолит, намалена белодробна прозрачност, белодробна фиброза, белодробна токсичност, радиационен пневмонит.

^ф Включва съобщения за диария, спешни позиви за дефекация, чести изхождания, стомашно-чревен хипермотилитет.

^x Включва съобщения за колит, автоимунен колит, исхемичен колит, микроскопичен колит, улцерозен колит, диверсионен колит, еозинофилен колит, имуномедиран ентероколит.

^и Включва съобщения за орофарингеална болка, орофарингеален дискомфорт, дразнене в гърлото.

^ч Включва съобщения за автоимунен панкреатит, панкреатит, остър панкреатит, повишена липаза, повишена амилаза.

ⁱⁱⁱ Включва съобщения за асцит, автоимунен хепатит, чернодробна цитолiza, хепатит, остър хепатит, токсичен хепатит, хепатотоксичност, имуномедиран хепатит, нарушение на черния дроб, лекарство-индуцирано увреждане на черния дроб, чернодробна недостатъчност, чернодробна стеатоза, чернодробна лезия, чернодробно увреждане, кръвоизлив от варици на хранопровода, варици на хранопровода, спонтанен бактериален перитонит.

ⁱⁱⁱ Включва съобщения за акне, мехури, дерматит, акнеiformен дерматит, алергичен дерматит, медикаментозно-индуциран обрив, екзема, инфектирана екзема, еритем, еритем на клепача, обрив на клепача, фиксиран лекарствен обрив, фоликулит, фурункул, дерматит на ръката, имуномедиран дерматит, мехури по устната, мехури в устата, изпълнени с кръв, синдром на палмарно-плантарна еритродисестезия, пемфигоид, обрив, еритематозен обрив, макулозен обрив, макуло-папулозен обрив, морбилиформен обрив, папулозен обрив, папулосквамозен обрив, сърбящ обрив, пустулозен обрив, везикуларен обрив, скротален дерматит, себорейен дерматит, кожна ексфолиация, кожна токсичност, кожна язва, обрив на мястото на съдов достъп.

^b Включва съобщения за мускуло-скелетна болка, миалгия, болка в костите.

^{io} Включва съобщения за миозит, рабдомиолиза, ревматична полимиалгия, дерматомиозит, мускулен абсцес, наличие на миоглобин в урината, миопатия, полимиозит.

^a Включва съобщения за протеинурия, наличие на протеин в урината, хемоглобин в урината, отклонение в показателите при изследване на урината, нефротичен синдром, албуминурия.

^{aa} Включва съобщения за нефрит, автоимунен нефрит, нефрит при пурпура на Henoch-Schonlein, паранеопластичен гломерулонефрит, тубулоинтерстициален нефрит.

^{ab} Включва съобщения за хипокалиемия, намален калий в кръвта.

^{av} Включва съобщения за хипонатриемия, намален натрий в кръвта.

^{ag} Включва съобщения за хипоксия, намалена сатурация с кислород, намалено парциално налягане на кислород.

^{ad} Включва съобщения за алоpecia, мадароза, алоpecia ареата, алоpecia тоталис, хипотрихоза.

^{ae} Включва съобщения за хипертония, повишено кръвно налягане, хипертонична криза, повишено систолно кръвно налягане, диастолна хипертония, неадекватен контрол над кръвното налягане, хипертонична ретинопатия, хипертонична нефропатия, есенциална хипертония, ортостатична хипертония.

^{aj} Включва съобщения за сепсис, септичен шок, уросепсис, неутропеничен сепсис, пулмонален сепсис, бактериален сепсис, сепсис, причинен от *Klebsiella*, абдоминален сепсис, сепсис, причинен от *Candida*, сепсис, причинен от *Escherichia*, сепсис, причинен от *Pseudomonas*, сепсис, причинен от *Staphylococcus*.

^{az} Включва съобщения за булозен дерматит, ексфолиативен обрив, мултиформен еритем, ексфолиативен дерматит, генерализиран ексфолиативен дерматит, токсичен кожен обрив, синдром на Stevens-Johnson, лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми, токсична епидермална некролиза, кожен васкулит.

^{ai} Включва съобщения за неинфекциозен цистит и имуномедиран цистит.

^{aj} Включва съобщения за назофарингит, назална конгестия и ринорея.

^{ak} Включва съобщения за псориазис, псориазiformен дерматит.

^{ao} Включва съобщения за перикардит, перикарден излив, сърдечна тампонада и констриктивен перикардит.

^{ap} Включва съобщения за суха кожа, ксероза

Описание на избрани нежелани реакции

Данните по-долу отразяват информация за значими нежелани реакции при приложение на атезолизумаб като монотерапия в клинични изпитвания (вж. точка 5.1). Представени са подробности относно значими нежелани реакции при приложение на атезолизумаб в комбинация, ако са наблюдавани клинично значими разлики в сравнение с атезолизумаб като монотерапия. Указанията за овладяване на тези нежелани реакции са описани в точки 4.2 и 4.4.

Имуномедиран пневмонит

Пневмонит е възникнал при 3,0% (151/5 039) от пациентите, получавали монотерапия с атезолизумаб. Трима от тези пациенти са с летален изход. Медианата на времето до поява е 3,7 месеца (граница: 3 дни до 29,8 месеца). Медианата на продължителността е 1,7 месеца (граница: 0 дни до 27,8+ месеца; + посочена цензурирана стойност). Пневмонит е довел до преустановяване на приложението на атезолизумаб при 41 (0,8%) пациенти. Пневмонит, налагащ употребата на кортикостероиди, е възникнал при 1,8% (92/5 039) от пациентите, получаващи монотерапия с атезолизумаб.

Имуномедиран хепатит

Хепатит е възникнал при 1,7% (88/5 039) от пациентите, получавали монотерапия с атезолизумаб. Трима от 88 пациенти са с летален изход. Медианата на времето до поява е 1,4 месеца (граници: 0 дни до 26,3 месеца). Медианата на продължителността е 1 месец (граници: 0 дни до 52,1 + месеца; + посочена цензурирана стойност). Хепатит е довел до преустановяване на атезолизумаб при 46 (0,9%) пациенти. Хепатит, налагащ употребата на кортикостероиди, е възникнал при 2,6% (130/5 039) от пациентите, получаващи монотерапия с атезолизумаб.

Имуномедиран колит

Колит е възникнал при 1,2% (62/5039) от пациентите, получавали монотерапия с атезолизумаб. Медианата на времето до поява е 4,5 месеца (граници: 15 дни до 36,4 месеца). Медианата на продължителността е 1,4 месеца (граници: 3 дни до 50,2+ месеца; + посочена цензурирана стойност). Колит е довел до преустановяване на атезолизумаб при 24 (0,5%) пациенти. Колит, налагащ употребата на кортикостероиди, е възникнал при 0,6% (30/5 039) от пациентите, получаващи монотерапия с атезолизумаб.

Имуномедиран ендокринопатии

Тироидни нарушения

Хипотиреозидизъм е наблюдаван при 8,5% (427/5 039) от пациентите, получавали монотерапия с атезолизумаб. Медианата на времето до поява е 4,2 месеца (граници: 0 дни до 38,5 месеца). Хипотиреозидизъм е възникнал при 17,4% (86/495) от пациентите, получавали монотерапия за НДРБД с атезолизумаб в адювантни условия. Медианата на времето до поява е 4,0 месеца (граници: 22 дни до 11,8 месеца).

Хипертиреозидизъм е възникнал при 2,4% (121/5 039) от пациентите, получавали монотерапия с атезолизумаб. Медианата на времето до поява е 2,7 месеца (граници: 0 дни до 24,3 месеца). Хипертиреозидизъм е възникнал при 6,5% (32/495) от пациентите, получавали монотерапия за НДРБД с атезолизумаб в адювантни условия. Медианата на времето до поява е 2,8 месеца (граници: 1 ден до 9,9 месеца).

Надбъбречна недостатъчност

Надбъбречна недостатъчност е възникнала при 0,5% (25/5 039) от пациентите, получавали монотерапия с атезолизумаб. Медианата на времето до поява е 6,2 месеца (граници: 3 дни до 21,4 месеца). Надбъбречната недостатъчност е довела до преустановяване на атезолизумаб при 5 (0,1%) пациенти. Надбъбречна недостатъчност, налагаща употребата на кортикостероиди, е възникнала при 0,4% (20/5 039) от пациентите, получаващи монотерапия с атезолизумаб.

Хипофизит

Хипофизит е възникнал при 0,2% (9/5 039) от пациентите, получавали монотерапия с атезолизумаб. Медианата на времето до поява е 5,3 месеца (граници: 21 дни до 13,7 месеца). При шестима пациенти (0,1%) е било необходимо приложение на кортикостероиди и лечението с атезолизумаб е било преустановено при един пациент (< 0,1%).

Хипофизит се възникнал при 1,4% (15/1 093) от пациентите, получили атезолизумаб в комбинация с паклитаксел, последван от атезолизумаб, dose-dense доксорубицин или епирубицин (със „сгъстяване на дозите“), и циклофосфамид. Медианата на времето до поява е 3,8 месеца (граници: 2,4 до 10,7 месеца). Единадесет пациенти (1,0%) са имали нужда от приложение на кортикостероиди. Лечението с атезолизумаб е преустановено при 7 (0,6%) пациенти.

Хипофизит е възникнал при 0,8% (3/393) от пациентите, получили атезолизумаб с бевацизумаб, паклитаксел и карбоплатин. Медианата на времето до поява е 7,7 месеца (граница: 5,0 до 8,8 месеца). Двама пациенти са имали нужда от приложение на кортикостероиди.

Хипофизит е възникнал при 0,4% (2/473) от пациентите, получавали атезолизумаб в комбинация с *paб*-паклитаксел и карбоплатин. Медианата на времето до поява е 5,2 месеца (граница: 5,1 до 5,3 месеца). И при двамата пациенти се е наложила употреба на кортикостероиди.

Захарен диабет

Захарен диабет е възникнал при 0,6% (30/5 039) от пациентите, получавали монотерапия с атезолизумаб. Медианата на времето до поява е 5,5 месеца (граница: 3 дни до 29,0 месеца). Захарен диабет е довел до преустановяване на атезолизумаб при < 0,1% (3/5 039) от пациентите. Четирима (<0,1%) пациенти са имали нужда от приложение на кортикостероиди.

Захарен диабет е възникнал при 2,0% (10/493) от пациентите с ХЦК, получавали атезолизумаб в комбинация с бевацизумаб. Медианата на времето до поява е 4,4 месеца (граница: 1,2 месеца до 8,3 месеца). Нито едно събитие със захарен диабет не е довело до оттегляне от атезолизумаб.

Имуномедиран менингоенцефалит

Менингоенцефалит е възникнал при 0,4% (22/5 039) от пациентите, получавали монотерапия с атезолизумаб. Медианата на времето до поява е 15 дни (граница: 0 дни до 12,5 месеца). Медианата на продължителността е 24 дни (граница: 6 дни до 14,5+ месеца; + посочена цензурирана стойност).

Менингоенцефалит, налагащ употребата на кортикостероиди, е възникнал при 0,2% (12/5 039) от пациентите, получаващи атезолизумаб и осем пациенти (0,2%) са преустановили приложението на атезолизумаб.

Имуномедиран невродипсия

Синдром на Guillain-Barré и демиелинизираща полиневродипсия

Синдром на Guillain-Barré и демиелинизираща полиневродипсия са възникнали при 0,1% (6/5 039) от пациентите, получавали монотерапия с атезолизумаб. Медианата на времето до поява е 4,1 месеца (граница: 18 дни до 8,1 месеца). Медианата на продължителността е 8,0 месеца (граница: 18 дни до 24,5+ месеца; + посочена цензурирана стойност). Синдром на Guillain-Barré е довел до преустановяване на атезолизумаб при 1 пациент (< 0,1%). Синдром на Guillain-Barré, налагащ употребата на кортикостероиди, е възникнал при < 0,1% (3/5 039) от пациентите, получаващи монотерапия с атезолизумаб.

Имунномедирана лицева пареза

Лицева пареза е възникнала при < 0,1% (1/5 039) от пациентите, които получават монотерапия с атезолизумаб. Времето до появата е 29 дни. Продължителността е 1,1 месеца. Събитието не е наложило използването на кортикостероиди и не е довело до преустановяване на лечението с атезолизумаб.

Имунномедиран миелит

Миелит е възникнал при < 0,1% (1/5 039) от пациентите, които получават монотерапия с атезолизумаб. Времето до появата е 3 дни. Събитието е наложило използването на кортикостероиди, но не е довело до преустановяване на лечението с атезолизумаб.

Миастеничен синдром

Миастения гравис е възникнала при $< 0,1\%$ (2/5 039) от пациентите (включително 1 летален случай), получавали монотерапия с атезолизумаб. Медианата на времето до поява е 2,6 месеца (граници: 1,2 месеца до 4 месеца).

Имуномедициран панкреатит

Панкреатит, включително повишена амилаза и повишена липаза, е възникнал при $0,8\%$ (40/5 039) от пациентите, получавали монотерапия с атезолизумаб. Медианата на времето до поява е 5 месеца (граници: 0 дни до 24,8 месеца). Медианата на продължителността е 24 дни (граници: 3 дни до 40,4+ месеца; + посочена цензурирана стойност). Панкреатит е довел до преустановяване на атезолизумаб при 3 ($< 0,1\%$) пациенти. Панкреатит, налагащ употребата на кортикостероиди, е възникнал при $0,2\%$ (8/5 039) от пациентите, получаващи монотерапия с атезолизумаб.

Имуномедициран миокардит

Миокардит е възникнал при $< 0,1\%$ (5/5 039) от пациентите, получавали монотерапия с атезолизумаб. От петимата пациенти при един е настъпило летално събитие при НДРБД в адювантни условия. Медианата на времето до поява е 3,7 месеца (граници: 1,5 до 4,9 месеца). Медианата на продължителността е 14 дни (граници: 12 дни до 2,8 месеца). Миокардит е довел до преустановяване на атезолизумаб при 3 ($< 0,1\%$) пациенти. При трима пациенти ($< 0,1\%$) се е наложила употреба на кортикостероиди.

Имуномедициран нефрит

Нефрит е възникнал при $0,2\%$ (11/5 039) от пациентите, получаващи атезолизумаб. Медианата на времето до поява е 5,1 месеца (граници: 3 дни до 17,5 месеца). Нефрит е довел до преустановяване на атезолизумаб при 5 ($\leq 0,1\%$) пациенти. При петима пациенти ($0,1\%$) се е наложила употребата на кортикостероиди.

Имуномедициран миозит

Миозит е възникнал при $0,6\%$ (32/5 039) от пациентите, получавали монотерапия с атезолизумаб. Медианата на времето до поява е 3,5 месеца (граници: 12 дни до 11,5 месеца). Медианата на продължителността е 3,2 месеца (граници: 9 дни до 51,1+ месеца; + посочена цензурирана стойност). Миозит е довел до преустановяване на атезолизумаб при 6 ($0,1\%$) пациенти. При десет ($0,2\%$) пациенти се е наложила употребата на кортикостероиди.

Имуномедицирани тежки кожни нежелани реакции

Тежки кожни нежелани реакции (ТКНР) са възникнали при $0,6\%$ (30/5 039) от пациентите, получавали монотерапия с атезолизумаб. Един от 30 пациенти е получил събитие с летален изход. Медианата на времето до поява е 4,8 месеца (граници: 3 дни до 15,5 месеца). Медианата на продължителността е 2,4 месеца (граници: 1 ден до 37,5+ месеца; + посочена цензурирана стойност). ТКНР са довели до преустановяване на атезолизумаб при 3 ($< 0,1\%$) пациенти. ТКНР, налагащи употребата на системни кортикостероиди, са възникнали при $0,2\%$ (9/5 039) от пациентите, получавали монотерапия с атезолизумаб.

Имуномедицирани перикардни нарушения

Перикардни нарушения са възникнали при 1% (49/5 039) от пациентите, получавали монотерапия с атезолизумаб. Медианата на времето до поява е 1,4 месеца (граници: 6 дни до 17,5 месеца). Медианата на продължителността е 2,5 месеца (граници: 0 до 51,5+ месеца; + обозначава цензурирана стойност). Перикардни нарушения са довели до прекратяване на

лечението с Tecentriq при 3 (<0,1%) пациенти. Перикардни нарушения, изискващи употребата на кортикостероиди, са възникнали при 0,2% (7/5 039) от пациентите.

Ефекти на класа инхибитори на имунната контролна точка

По време на лечение с други инхибитори на имунната контролна точка са съобщени случаи на поява на следната/ите нежелана/и реакция/и, които могат да възникнат и по време на лечение с атезолизумаб: панкреасна екзокринна недостатъчност.

Имуногенност

В множество проучвания фаза II и III, 13,1% до 54,1% от пациентите са развили антилекарствени антитела (ADA), възникващи в хода на лечението. Пациентите, които са развили ADA, възникващи в хода на лечението, като цяло имат по-лош здравен статус и характеристики на заболяването на изходно ниво. Тези дисбаланси между здравния статус и характеристиките на заболяването на изходно ниво могат да смутят интерпретацията на фармакокинетичните (ФК) анализи и анализите за ефикасност и безопасност. За оценка на ефекта на ADA върху ефикасността са проведени експлораторни анализи, коригиращи дисбалансите между здравния статус и характеристиките на заболяването на изходно ниво. Тези анализи не изключват възможно намаляване на ефикасността при пациенти, които развиват ADA в сравнение с пациенти, които не развиват ADA. Медианата на времето до възникване на ADA варира от 3 седмици до 5 седмици.

В сборни набори от данни от пациенти, лекувани с атезолизумаб като монотерапия (N=3 460) и с комбинирани терапии (N=2 285), са наблюдавани следните честоти на нежелани събития (НС) в популацията, положителна за ADA, в сравнение с популацията, отрицателна за ADA, съответно: НС степен 3-4 46,2% спрямо 39,4%, сериозни нежелани събития (СНС) 39,6% спрямо 33,3%, НС, водещи до спиране на лечението 8,5% спрямо 7,8% (за монотерапията); НС степен 3-4 63,9% спрямо 60,9%, СНС 43,9% спрямо 35,6%, НС, водещи до спиране на лечението 22,8% спрямо 18,4% (за комбинираната терапия). Наличните данни обаче не позволяват да се направят категорични заключения относно евентуалните характеристики на нежеланите реакции.

Педиатрична популация

Безопасността на атезолизумаб при деца и юноши не е установена. В клинично изпитване с 69 педиатрични пациенти (< 18 години) не са наблюдавани нови сигнали, свързани с безопасността, и профилът на безопасност е сравним с този при възрастни.

Старческа възраст

Като цяло не са наблюдавани разлики по отношение на безопасността между пациенти на възраст < 65, 65-74, и 75-84 години, получаващи монотерапия с атезолизумаб. Данните за пациенти ≥ 85-годишна възраст са твърде ограничени, за да може да се направят заключения за тази популация.

В проучване IMpower150, възрастта ≥ 65 години е свързана с повишен риск от развитие на нежелани събития при пациентите, получаващи атезолизумаб в комбинация с бевацизумаб, карбоплатин и паклитаксел.

В проучванията IMpower 150, IMpower 133 и IMpower110 данните за пациенти ≥ 75-годишна възраст са много ограничени, за да може да се направят заключения. В проучването IPSOS при пациенти с НДРБД, неподходящи за 1L платина, като цяло няма разлика в профила на безопасност при монотерапия с 1L атезолизумаб между възрастовите подгрупи пациенти.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Липсва информация за предозиране с атезолизумаб.

В случай на предозиране, пациентите трябва внимателно да бъдат проследявани за признаци или симптоми на нежелани реакции и трябва да се започне подходящо симптоматично лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, моноклонални антитела и конюгати антитяло-лекарство, инхибитори на PD-1/PDL-1 (протеин на програмирана клетъчна смърт 1/лиганд на програмирана клетъчна смърт 1). АТС код: L01FF05.

Механизъм на действие

Лигандът на рецептора на програмирана клетъчна смърт-1 (PD-L1) може да се експресира върху туморни клетки и/или тумор-инфилтриращи имунни клетки и да допринесе за инхибиране на антитуморния имунен отговор в туморната микросреда. Свързването на PD-L1 с рецепторите PD-L1 и B7.1, намиращи се върху Т-клетки и антиген-представящи клетки, потиска цитотоксичната Т-клетъчна активност, Т-клетъчната пролиферация и продукцията на цитокини.

Атезолизумаб е Fc-модифицирано, хуманизирано имуноглобулин G1 (IgG1) моноклонално антитяло, което се свързва директно с PD-L1, който осигурява двойна блокада на рецепторите PD-1 и B7.1, като по този начин атезолизумаб неутрализира PD-L1/PD-1 медираното инхибиране на имунния отговор, включително се реактивира антитуморният имунен отговор без индуциране на антитяло-зависима клетъчна цитотоксичност. Атезолизумаб не повлиява взаимодействието PD-L2/PD-1, което позволява запазване на PD-L2/PD-1 медираните инхибиторни сигнали.

Клинична ефикасност и безопасност

Уротелен карцином

IMvigor211 (GO29294): Рандомизирано клинично изпитване при пациенти с локално авансирал или метастазирал УК, лекувани преди това с химиотерапия

Проведено е едно открито, многоцентрово, международно, рандомизирано проучване фаза III (IMvigor211) за оценка на ефикасността и безопасността на атезолизумаб в сравнение с химиотерапия (винфлунин, доцетаксел или паклитаксел по избор на изследователя) при пациенти с локално авансирал или метастазирал УК, които са прогресирали по време на или след схема на лечение, съдържаща платина. От това проучване са изключени пациенти с анамнеза за автоимунно заболяване, с активни или кортикостероид-зависими метастази в мозъка, приложение на жива, атенюирана ваксина в рамките на 28 дни преди включването и приложение на системни имуностимулиращи средства в рамките на 4 седмици или системни имуносупресивни средства в рамките на 2 седмици преди включването. Туморите са оценявани

през 9 седмици през първите 54 седмици и през 12 седмици след това. Туморните проби са оценявани проспективно за експресия на PD-L1 върху тумор-инфилтриращите имунни клетки (IC) и резултатите са използвани за определяне на подгрупите според експресията на PD-L1 за анализите, описани по-долу.

Включени са общо 931 пациенти. Пациентите са рандомизирани (1:1) да получават или атезолизумаб, или химиотерапия. Рандомизирането е стратифицирано според химиотерапията (винфлунин спрямо таксан), статуса на експресия на PD-L1 върху IC ($< 5\%$ спрямо $\geq 5\%$), броя прогностични рискови фактори (0 спрямо 1-3) и чернодробните метастази (наличие спрямо липса). Прогностичните рискови фактори включват време от предходна химиотерапия < 3 месеца, функционален статус по ECOG > 0 и хемоглобин < 10 g/dl.

Атезолизумаб е прилаган като фиксирана доза 1 200 mg чрез интравенозна инфузия през 3 седмици. Не е позволено намаляване на дозата атезолизумаб. Пациентите са лекувани до загуба на клинична полза, оценена от изследователя, или до неприемлива токсичност. Винфлунин е прилаган с доза 320 mg/m² чрез интравенозна инфузия на ден 1 от всеки 3-седмичен цикъл до прогресия на заболяването или до неприемлива токсичност. Паклитаксел е прилаган с доза 175 mg/m² чрез интравенозна инфузия в продължение на 3 часа на ден 1 от всеки 3-седмичен цикъл до прогресия на заболяването или до неприемлива токсичност. Доцетаксел е прилаган с доза 75 mg/m² чрез интравенозна инфузия в ден 1 от всеки 3-седмичен цикъл до прогресия на заболяването или до неприемлива токсичност. При всички лекувани пациенти медианата на продължителност на лечението е 2,8 месеца в рамото на атезолизумаб, 2,1 месеца в рамената с винфлунин и паклитаксел и 1,6 месеца в рамото на доцетаксел.

Демографските данни и характеристиките на заболяването на изходно ниво на популацията за първичен анализ са добре балансирани между двете рамене на лечение. Медианата на възрастта е 67 години (граница: 31 до 88) и 77,1% от пациентите са мъже. Повечето пациенти са от бялата раса (72,1%), 53,9% от пациентите в рамото на химиотерапия получават винфлунин, 71,4% от пациентите имат най-малко един лош прогностичен рисков фактор и 28,8% имат чернодробни метастази на изходно ниво. Функционалният статус по ECOG на изходно ниво е 0 (45,6%) или 1 (54,4%). Пикочният мехур е първичната локализация на тумора при 71,1% от пациентите, а 25,4% от пациентите имат УК на горните пикочни пътища. 24,2% от пациентите, получили само адювантна или неoadювантна терапия, съдържаща платина, са прогресирали в рамките на 12 месеца.

Първичната крайна точка за ефикасност в IMvigor211 е обща преживяемост (OS). Вторичните крайни точки за ефикасност, оценени от изследователя чрез използване на Критерии за оценка на отговора при солидни тумори (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST) версия 1.1, са честота на обективен отговор (ORR), преживяемост без прогресия (PFS) и продължителност на отговора (DOR). Сравненията по отношение на OS между рамото на лечение и контролното рамо при популациите IC2/3, IC1/2/3 и ITT (intention-to-treat, т.е. всички участници) са тествани с йерархическа процедура с фиксирана последователност, основаваща се на стратифициран log-rank тест на двустранно ниво от 5% както следва: стъпка 1) IC2/3 популация; стъпка 2) IC1/2/3 популация; стъпка 3) популация на всички участници. Резултатите по отношение на OS за всяка от стъпките 2 и 3 могат да се изследват официално за статистическа значимост само ако резултатът от предшестващата стъпка е статистически значим.

Медианата на проследяване на преживяемостта е 17 месеца. При първичния анализ на проучването IMvigor211 не се постига първичната крайна точка на OS. Атезолизумаб не показва статистически значима полза по отношение на преживяемостта в сравнение с химиотерапия при пациенти с лекуван преди това, локално авансирал или метастазирал УК. Съгласно предварително уточнения ред на йерархическо тестване първо е тествана популацията IC2/3, с HR за OS от 0,87 (95% CI: 0,63, 1,21; медиана на OS 11,1 спрямо 10,6 месеца съответно за атезолизумаб и химиотерапия). Р-стойността на стратифицирания log-rank е 0,41 и поради това резултатите не се считат за статистически значими при тази популация. Следователно, не могат да се проведат официални изследвания на статистическата значимост за

OS в популациите IC1/2/3 или при всички участници, а резултатите от тези анализи биха се считали за експлораторни. Основните резултати в популацията на всички участници са обобщени в Таблица 4. Кривата на Kaplan-Meier за OS в популацията на всички участници е представена на Фигура 1.

Проведен е експлораторен актуализиран анализ на преживяемостта с медиана на продължителност на проследяване на преживяемостта 34 месеца в ИТТ популацията. Медианата на OS е 8,6 месеца (95% CI: 7,8, 9,6) в рамото на атезолизумаб и 8,0 месеца (95% CI: 7,2, 8,6) в рамото на химиотерапия с коефициент на риск 0,82 (95% CI: 0,71, 0,94). В съответствие с тенденцията, наблюдавана при първичния анализ на 12-месечните стойности на OS, са наблюдавани числено по-високи стойности на 24-месечна и 30-месечна OS при пациентите в рамото на атезолизумаб, в сравнение с тези в рамото на химиотерапия в ИТТ популацията. Процентът на живи пациенти в месец 24 (изчисление по Kaplan-Meier) е 12,7% в рамото на химиотерапия и 22,5% в рамото на атезолизумаб; процентът в месец 30 (изчисление по Kaplan-Meier) е 9,8% в рамото на химиотерапия и 18,1% в рамото на атезолизумаб.

Таблица 4: Обобщение на данните за ефикасност при всички участници (IMvigor211)

Крайна точка за ефикасност	Атезолизумаб (n=467)	Химиотерапия (n=464)
Първична крайна точка за ефикасност		
OS*		
Брой смъртни случаи (%)	324 (69,4%)	350 (75,4%)
Медиана на времето до събития (месеци)	8,6	8,0
95% CI	7,8, 9,6	7,2, 8,6
Стратифициран [‡] коефициент на риск (95% CI)	0,85 (0,73, 0,99)	
12-месечна OS (%)**	39,2%	32,4%
Вторични и експлораторни крайни точки		
PFS, оценена от изследователя (RECIST версия 1.1)		
Брой събития (%)	407 (87,2%)	410 (88,4%)
Медиана на продължителността на PFS (месеци)	2,1	4,0
95% CI	2,1, 2,2	3,4, 4,2
Стратифициран коефициент на риск (95% CI)	1,10 (0,95, 1,26)	
ORR, оценена от изследователя (RECIST версия 1.1)	n=462	n=461
Брой потвърдени респондери (%)	62 (13,4%)	62 (13,4%)
95% CI	10,45, 16,87	10,47, 16,91
Брой пълни отговори (%)	16 (3,5%)	16 (3,5%)
Брой частични отговори (%)	46 (10,0%)	46 (10,0%)
Брой на стабилно заболяване (%)	92 (19,9%)	162 (35,1%)
DOR, оценена от изследователя (RECIST версия 1.1)	n=62	n=62
Медиана в месеци***	21,7	7,4
95% CI	13,0, 21,7	6,1, 10,3

CI = доверителен интервал; DOR = продължителност на отговор; ORR = честота на обективен отговор; OS = обща преживяемост; PFS = преживяемост без прогресия; RECIST = Критерии за оценка на отговора при солидни тумори (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) версия 1.1.

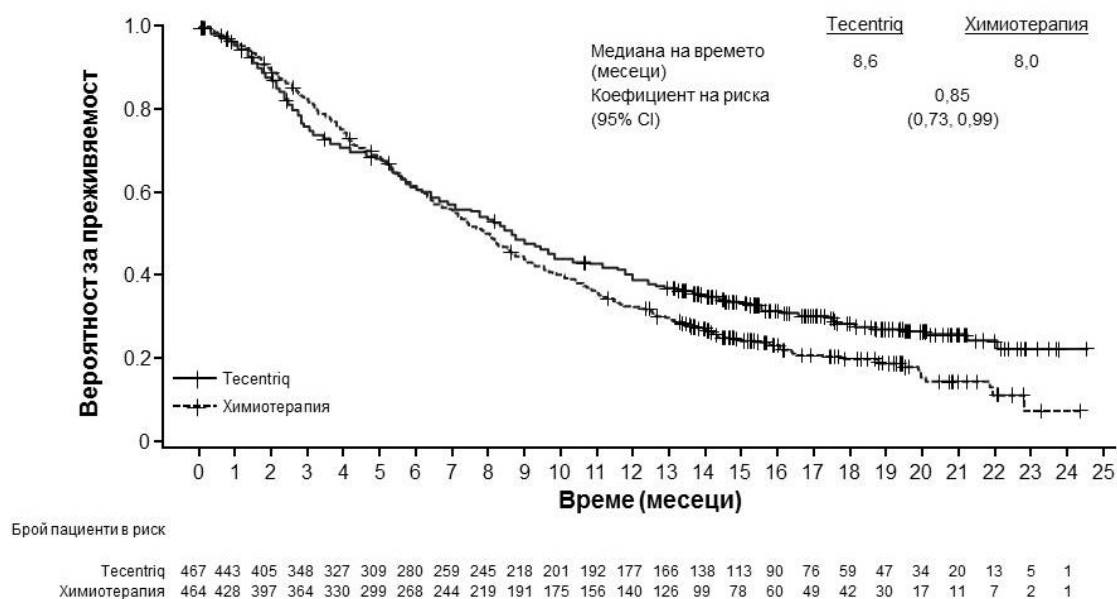
* Направен е анализ на OS в популацията на всички участници въз основа на стратифициран log-rank тест и резултатът е даден само с описателна цел ($p = 0,0378$); според предварително определена йерархия на анализа, р-стойността на анализа на OS в популацията на всички участници не може да се счита за статистически значима.

[‡] Стратифицирани по химиотерапия (винфлунин спрямо таксан), статус на IC ($<5\%$ спрямо $\geq 5\%$), брой прогностични рискови фактори (0 спрямо 1-3) и чернодробни метастази (да спрямо не).

** Въз основа на оценка по Kaplan Meier.

*** Отговорите продължават при 63% от респондерите в рамото на атезолизумаб и при 21% от респондерите в рамото на химиотерапия.

Фигура 1: Криви на Kaplan-Meier за обща преживяемост (IMvigor211)



IMvigor210 (GO29293): Клинично изпитване с едно рамо при нелекувани дотогава пациенти с уротелен карцином, които не са подходящи за терапия с цисплатин, и при пациенти с уротелен карцином, лекувани преди това с химиотерапия

Многоцентрово, международно клинично изпитване фаза II с две кохорти и едно рамо, IMvigor210, е проведено при пациенти с локално авансирал или метастазирал УК (известен също като уротелен рак на пикочния мехур).

В проучването са включени общо 438 пациенти в две кохорти пациенти. Кохорта 1 включва нелекувани преди това пациенти с локално авансирал или метастазирал УК, които не са подходящи или не могат да се лекуват с химиотерапия на базата на цисплатин или са имали прогресия на заболяването най-малко 12 месеца след лечение със схема на неoadювантна или адювантна химиотерапия, съдържаща платина. Кохорта 2 включва пациенти, които са получили най-малко една схема на химиотерапия на базата на платина за локално авансирал или метастазирал УК или са имали прогресия на заболяването в рамките на 12 месеца на лечение със схема на неoadювантна или адювантна химиотерапия, съдържаща платина.

В кохорта 1, 119 пациенти са лекувани с атезолизумаб 1 200 mg чрез интравенозна инфузия през 3 седмици до прогресия на заболяването. Медианата на възрастта е 73 години. Повечето пациенти са мъже (81%) и повечето от пациенти са от бялата раса (91%).

Кохорта 1 включва 45 пациенти (38%) с функционален статус по ECOG 0, 50 пациенти (42%) с функционален статус по ECOG 1 и 24 пациенти (20%) с функционален статус по ECOG 2, 35 пациенти (29%) без рискови фактори по Vajogin (функционален статус по ECOG ≥ 2 и висцерални метастази), 66 пациенти (56%) с един рисков фактор по Vajogin и 18 пациенти (15%) с два рискови фактора по Vajogin, 84 пациенти (71%) с увредена бъбречна функция (степен на гломерулна филтрация [GFR] < 60 ml/min) и 25 пациенти (21%) с чернодробни метастази.

Първичната крайна точка за ефикасност в Кохорта 1 е потвърдена честота на обективен отговор (ORR), оценена от независима институция за преглед на данните (IRF) по RECIST версия 1.1.

Първичният анализ е извършен, когато всички пациенти са имали най-малко 24 седмици на проследяване. Медианата на продължителността на лечение е 15,0 седмици, а медианата на продължителността на проследяване на преживяемостта е 8,5 месеца при всички участници. Установява се клинично значима ORR, оценена от IRF по RECIST версия 1.1. В сравнение с предварително определената историческа контролна честота на отговор от 10% обаче първичната крайна точка не достига статистическа значимост. Потвърдените ORR по IRF-RECIST версия 1.1 са 21,9% (95% CI: 9,3, 40,0) при пациентите с експресия на PD-L1 $\geq 5\%$, 18,8% (95% CI: 10,9, 29,0) при пациентите с експресия на PD-L1 $\geq 1\%$ и 19,3% (95% CI: 12,7, 27,6) при всички участници. Медианата на продължителността на отговор (DOR) не се достига в нито една подгрупа по експресия на PD-L1 или при всички участници. OS не е достигнала планираното време на проследяване, като съотношението събитие-пациент е приблизително 40%. Медианата на OS при всички подгрупи пациенти (експресия на PD-L1 $\geq 5\%$ и $\geq 1\%$) и при всички участници е 10,6 месеца.

Извършен е актуализиран анализ с медиана на продължителност на проследяване на преживяемостта 17,2 месеца за Кохорта 1, който е обобщен в Таблица 5. Медианата на DOR не е достигната в нито една подгрупа по експресия на PD-L1 или при всички участници.

Таблица 5: Обобщение на актуализирани данни за ефикасност (Кохорта 1 от IMvigor210)

Крайна точка за ефикасност	Експресия на PD-L1 $\geq 5\%$ в IC	Експресия на PD-L1 $\geq 1\%$ в IC	Всички участници
ORR (оценена от IRF; RECIST версия 1.1)	n = 32	n = 80	n = 119
Брой респондери (%)	9 (28,1%)	19 (23,8%)	27 (22,7%)
95% CI	13,8, 46,8	15,0, 34,6	15,5, 31,3
Брой пълни отговори (%)	4 (12,5%)	8 (10,0%)	11 (9,2%)
95% CI	(3,5, 29,0)	(4,4, 18,8)	(4,7, 15,9)
Брой частични отговори (%)	5 (15,6%)	11 (13,8%)	16 (13,4%)
95% CI	(5,3, 32,8)	(7,1, 23,3)	(7,9, 20,9)
DOR (оценена от IRF; RECIST версия 1.1)	n = 9	n = 19	n = 27
Пациенти със събитие (%)	3 (33,3%)	5 (26,3%)	8 (29,6%)
Медиана (месеци) (95% CI)	NE (11,1, NE)	NE (NE)	NE (14,1, NE)
PFS (оценена от IRF; RECIST версия 1.1)	n = 32	n = 80	n = 119
Пациенти със събитие (%)	24 (75,0%)	59 (73,8%)	88 (73,9%)
Медиана (месеци) (95% CI)	4,1 (2,3, 11,8)	2,9 (2,1, 5,4)	2,7 (2,1, 4,2)
OS	n = 32	n = 80	n = 119
Пациенти със събитие (%)	18 (56,3%)	42 (52,5%)	59 (49,6%)
Медиана (месеци) (95% CI)	12,3 (6,0, NE)	14,1 (9,2, NE)	15,9 (10,4, NE)
Степен на OS (%) за 1 година	52,4%	54,8%	57,2%

CI = доверителен интервал; DOR = продължителност на отговор; IC = тумор-инфилтриращи имунни клетки; IRF = независима институция за преглед на данните; NE = не може да се изчисли; ORR = честота на обективен отговор; OS = обща преживяемост; PFS = преживяемост без прогресия; RECIST = Критерии за оценка на отговора при солидни тумори (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) версия 1.1.

По време на окончателния анализ за Кохорта 1 пациентите са имали медиана на времето на проследяване на преживяемостта 96,4 месеца. Медианата на OS е 12,3 месеца (95% CI: 6,0, 49,8) при пациенти с експресия на PD L1 $\geq$ 5% (пациенти, които са включени в терапевтичното показание).

В Кохорта 2 съставните първични крайни точки за ефикасност са потвърдена ORR, оценена от IRF при използване на RECIST версия 1.1, и ORR, оценена от изследователя съгласно модифицирани критерии на RECIST (mRECIST). 310 пациенти са лекувани с атезолизумаб 1 200 mg чрез интравенозна инфузия през 3 седмици до загуба на клинична полза. Първичният анализ в Кохорта 2 е извършен, когато всички пациенти са имали най-малко 24 седмици на проследяване. Проучването постига своите съставни първични крайни точки в Кохорта 2, което показва статистически значими ORR, оценени от IRF по RECIST версия 1.1 и от изследователя по mRECIST, в сравнение с предварително определената историческа контролна степен на отговор 10%.

Извършен е също анализ с медиана на продължителност на проследяване на преживяемостта от 21,1 месеца за Кохорта 2. Потвърдените ORR според IRF-RECIST версия 1.1 са 28,0% (95% CI: 19,5, 37,9) при пациенти с експресия на PD-L1 $\geq$ 5%, 19,3% (95% CI: 14,2, 25,4) при пациенти с експресия на PD-L1 $\geq$ 1% и 15,8% (95% CI: 11,9, 20,4) при всички участници. Потвърдената ORR, оценена от изследователя според mRECIST, е 29,0% (95% CI: 20,4, 38,9) при пациенти с експресия на PD-L1 $\geq$ 5%, 23,7% (95% CI: 18,1, 30,1) при пациенти с експресия на PD-L1 $\geq$ 1% и 19,7% (95% CI: 15,4, 24,6) при всички участници. Степента на пълен отговор според IRF-RECIST версия 1.1 в популацията на всички участници е 6,1% (95% CI: 3,7, 9,4). В Кохорта 2, медианата на DOR не се достига в нито една подгрупа по експресия на PD-L1, нито при всички участници, но се достига при пациенти с експресия на PD-L1 < 1% (13,3 месеца; 95% CI 4,2, NE). Степента на OS след 12 месеца е 37% при всички участници.

По време на окончателния анализ за Кохорта 2 пациентите са имали медиана на времето на проследяване на преживяемостта 46,2 месеца. Медианата на OS е 11,9 месеца (95% CI: 9,0, 22,8) при пациенти с експресия на PD L1 $\geq$ 5%, 9,0 месеца (95% CI: 7,1, 11,1) при пациенти с експресия на PD L1 $\geq$ 1% и 7,9 месеца (95 % CI: 6,7, 9,3) при всички участници.

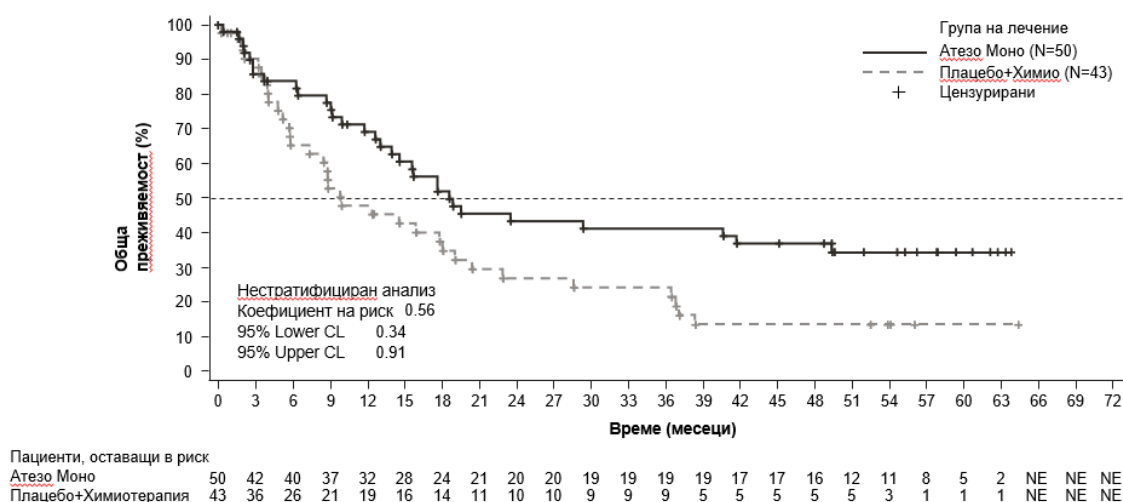
IMvigor130 (WO30070): Проучване фаза III на атезолизумаб монотерапия и в комбинация с химиотерапия на базата на платина при пациенти с нелекуван локално авансирал или метастазирал уротелен карцином

Проведено е многоцентрово, рандомизирано, плацебо-контролирано, частично заслепено (само за раменете А и С) проучване IMvigor130 фаза III за оценка на ефикасността и безопасността на атезолизумаб + комбинирана химиотерапия на базата на платина (т.е. цисплатин или карбоплатин с гемцитабин), рамо А, или монотерапия с атезолизумаб (рамо В, открито рамо) спрямо плацебо + комбинирана химиотерапия на базата на платина (рамо С) при пациенти с локално авансирал или метастатичен УК, които не са получавали предходна системна терапия в метастатични условия. Съпървичните резултати за ефикасност са оценената от изследователя преживяемост без прогресия (PFS) в рамо А спрямо рамо С и общата преживяемост (OS) в рамо А спрямо С и след това в рамо В спрямо С, анализирани по йерархичен начин. Общата преживяемост не е статистически значима за сравнението на рамо А спрямо рамо С и поради това не може да се проведе допълнително официално тестване по предварително определения йерархичен ред на тестване.

Въз основа на препоръка на независима комисия за наблюдение на данните (independent Data Monitoring Committee, iDMC) след ранен преглед на данните за преживяемост набирането на пациенти, чиито тумори са били със слаба PD-L1 експресия (под 5% от имунните клетки дават положително оцветяване за PD-L1 при имунохистохимия при използване на теста VENTANA PD-L1 [SP142]) в рамото на монотерапия с атезолизумаб е спряно поради наблюдаваното намаляване на общата преживяемост в тази подгрупа при непланиран ранен анализ, като това обаче е настъпило след като мнозинството от пациентите вече са били включени.

От 719 пациенти, включени в рамената с монотерапия с атезолизумаб (n=360) и само с химиотерапия (n=359), съответно 50 и 43 пациенти са неподходящи за лечение с цисплатин по критериите на Galsky и имат тумори с висока експресия на PD-L1 ($\geq 5\%$ от имунните клетки се оцветяват положително за PD-L1 чрез имунохистохимия с помощта на теста VENTANA PD-L1 [SP142]). При експлораторен анализ в тази подгрупа пациенти нестратифицираният HR за OS е 0,56 (95% CI: 0,34; 0,91). Медианата на OS е 18,6 месеца (95% CI: 14,0; 49,4) в рамото с монотерапия с атезолизумаб спрямо 10,0 месеца (95% CI: 7,4; 18,1) в рамото само с химиотерапия (вж. Фигура 2).

Фигура 2: Графика по Kaplan-Meier за общата преживяемост при пациенти, които не отговарят на критериите за лечение с цисплатин и чиито тумори са с високо ниво на PD-L1 (Рамо В спр. Рамо С)



Недребноклетъчен рак на белия дроб

Адювантно лечение на НДРБД в ранен стадий

IMpower010 (GO29527): Рандомизирано клинично изпитване фаза III при пациенти с НДРБД след резекция и химиотерапия на основата на цисплатин

IMpower010 (GO29527), открито, многоцентрово рандомизирано проучване фаза III, е проведено за оценка на ефикасността и безопасността на атезолизумаб като адювантно лечение на пациенти с НДРБД стадий IB (тумор ≥ 4 cm) – IIIA (според 7-мо издание на Съюз за международен контрол на рака/Обединен американски комитет по система за стадиране за рак (Union for International Cancer Control/ American Joint Committee on Cancer)).

Следните критерии за подбор определят пациентите с висок риск от рецидив, които отговарят на терапевтичното показание, и отразяват популацията пациенти със стадий II – IIIA, съгласно 7-мо издание на системата за стадиране:

Размер на тумора ≥ 5 cm или тумор с какъвто и да е размер, придружен от N1 или N2 статус; тумори, които са инвазивни към торакални структури (директна инвазия на париеталната плевра, гръдната стена, диафрагмата, френичния нерв, медиастиналната плевра, париеталния перикард, медиастинаума, сърцето, големите съдове, трахеята, рекурентния ларингеален нерв, хранопровода, вертебралното тяло, трахеалната карина); тумори, които засягат главен бронх < 2 cm дистално от трахеалната карина, но без засягане на карината; тумори, които са свързани с ателектаза или обструктивен пневмонит на целия бял дроб; тумори с отделни възли в един и същи дял или в ипсилатерален дял, различен от първичния.

Проучването не включва пациенти, които имат N2 статус и тумори, които засягат медиастинаума, сърцето, големите съдове, трахеята, рекурентния ларингеален нерв, хранопровода, вертебралното тяло, трахеалната карина, или имат отделни туморни възли в различни ипсилатерални дялове.

Общо са включени 1 280 пациенти, които имат пълна туморна резекция и са подходящи за получаване на до 4 цикъла химиотерапия на основата на цисплатин. Терапевтичните схеми на химиотерапията на основата на цисплатин, са описани в Таблица 6.

Таблица 6: Терапевтични схеми на адювантна химиотерапия (IMpower010)

Адювантна химиотерапия на основата на цисплатин: Цисплатин 75 mg/m ² интравенозно на Ден 1 от всеки 21-дневен цикъл с една от изброените терапевтични схеми	Винорелбин 30 mg/m ² интравенозно, Дни 1 и 8
	Доцетаксел 75 mg/m ² интравенозно, Ден 1
	Гемцитабин 1 250 mg/m ² интравенозно, Дни 1 и 8
	Пеметрексед 500 mg/m ² интравенозно, Ден 1 (несквामозен)

След приключване на химиотерапията на основата на цисплатин (до четири цикъла), общо 1 005 пациенти са рандомизирани в съотношение 1:1 за получаване на атезолизумаб (Рамо А) или най-добра поддържаща грижа (НПГ) (Рамо Б). Атезолизумаб се прилага като фиксирана доза 1 200 mg чрез i.v. инфузия на всеки 3 седмици за 16 цикъла, освен при рецидив на заболяването или неприемлива токсичност. Рандомизирането е стратифицирано по пол, стадий на заболяването, хистология и експресия на PD-L1.

Пациентите са изключени, ако имат анамнеза за автоимунно заболяване, приложение на жива, атенюирана ваксина в рамките на 28 дни преди рандомизирането, приложение на системни имуностимулиращи средства в рамките на 4 седмици или системни имуносупресивни лекарствени продукти в рамките на 2 седмици преди рандомизирането. Оценка на тумора е провеждана на изходно ниво по време на фазата на рандомизиране и на всеки 4 седмици по време на първата година след Цикъл 1, Ден 1, след това на всеки 6 месеца до петата година, а след това веднъж годишно.

Демографските характеристики и изходните характеристики на заболяването в ИТТ популацията са добре балансирани между рамената за лечение. Медианата на възрастта е 62 години (граница: 26 до 84), а 67% от пациентите са мъже. По-голямата част от пациентите са от бялата раса (73%) и 24% са от азиатски произход. Повечето пациентите са настоящи или бивши пушачи (78%) и изходният функционален статус по ECOG е 0 (55%) или 1 (44%). Като цяло 12% от пациентите имат заболяване стадий IB, 47% – стадий II, а 41% – стадий IIIA. Процентът пациенти с туморна експресия на PD-L1 $\geq 1\%$ и на TC $\geq 50\%$ според теста VENTANA PD-L1 (SP263) е съответно 55% и 26%.

Първичният измерител за ефикасност е преживяемост без заболяване (disease-free survival, DFS), оценена от изследователя. DFS е определена като времето от датата на рандомизиране до датата на рецидив или на което и да е от следните: първи документиран рецидив на заболяването, нов първичен НДРБД или смърт по каквато и да е причина, което настъпи първо. Първичната цел за ефикасност е оценка на DFS в популацията пациенти с PD-L1 $\geq$ 1% стадий II – IIIA. Ключови вторични цели за ефикасност са оценка на DFS в популацията пациенти с PD-L1 $\geq$ 50% TC стадий II – IIIA и обща преживяемост (OS) в ИТТ-популацията.

По време на междинния анализ на DFS проучването постига първичната си крайна точка. По време на анализа на пациенти с PD-L1 $\geq$ 50% TC стадий II – IIIA без EGFR мутации или ALK пренареждания (n=209) се наблюдава подобрене на DFS в рамото на атезолизумаб в сравнение с рамото на BSC. Резултатите са били съпоставими към момента на окончателния анализ на DFS, със средно време за проследяване 65 месеца.

Ключовите резултати за ефикасност за DFS и OS за популацията пациенти с PD-L1 $\geq$ 50% TC стадий II – IIIA без EGFR мутации и ALK пренареждания са обобщени в Таблица 7. Кривите на Kaplan-Meier за DFS са представени на Фигура 3.

Таблица 7: Обобщение на ефикасността при популацията пациенти с PD-L1 експресия $\geq$ 50% TC стадий II – IIIA без EGFR мутации или ALK пренареждания (IMpower010)

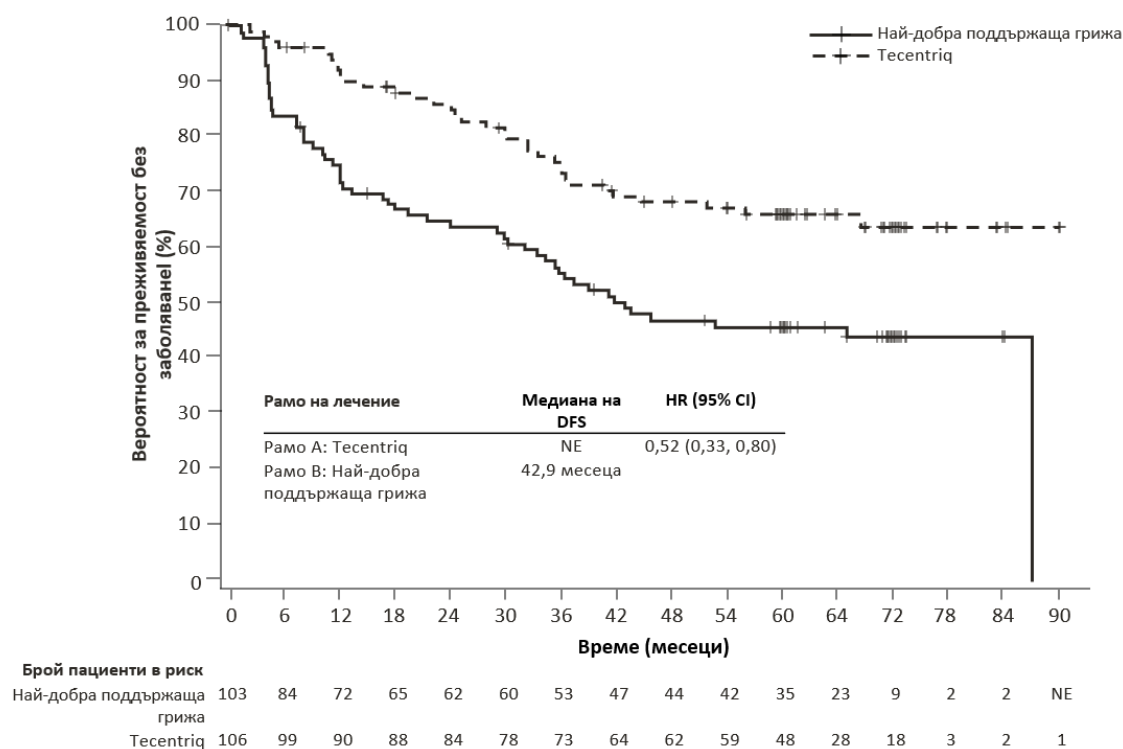
Крайна точка за ефикасност	Рамо А (Атезолизумаб)	Рамо Б (Най-добра поддържаща грижа)
DFS, оценена от изследователя	n = 106	n = 103
Брой събития (%)	34 (32,1%)	55 (53,4%)
Медиана на продължителност на DFS (месеци)	NE	42,9
95% CI	(NE)	(32,0, NE)
Стратифициран коефициент на риск (95% CI)	0,52 (0,33, 0,80)	
OS*	n=106	n=103
Брой събития (%)	22 (20,8%)	41 (39,8%)
Медиана на OS (месеци)	NE	87,1
95% CI	(NE)	(72,0, NE)
Стратифициран [‡] коефициент на риск (95% CI)	0,47 (0,28, 0,80)	

DFS = преживяемост без заболяване; CI = доверителен интервал; NE = не може да бъде оценено

* Актуализиран анализ на DFS и OS към дата на заключване на клиничните данни 26 януари 2024 г

‡ Стратифициран по стадий, пол и хистология.

Фигура 3: Криви на Kaplan-Meier за преживяемост без заболяване в популацията пациенти с PD-L1 експресия $\geq 50\%$ TC стадий II – IIIA без EGFR мутации или ALK пренареждания (IMpower010)



Наблюдаваното подобрение на DFS в рамото на атезолизумаб в сравнение с рамото на BSC е доказано консистентно при повечето предварително определени подгрупи в популацията пациенти с PD-L1 $\geq 50\%$ TC стадий II – IIIA без EGFR мутации или ALK пренареждания, включително пациентите с несквамозен НДРБД (нестратифициран HR 0,40, 95% CI: 0,23, 0,70; медиана на DFS NE спрямо 36,8 месеца) и сквамозен НДРБД (нестратифициран HR 0,67, 95% CI: 0,34, 1,32; медиана на DFS не може да се оцени).

Първа линия на лечение на авансирал НДРБД

IMpower150 (GO29436): Рандомизирано клинично изпитване фаза III при нелекувани досега с химиотерапия пациенти с метастазирал несквамозен НДРБД в комбинация с паклитаксел и карбоплатин със или без бевацизумаб

IMpower150, открито, многоцентрово, международно рандомизирано проучване фаза III, е проведено за оценка на ефикасността и безопасността на атезолизумаб в комбинация с паклитаксел и карбоплатин, със или без бевацизумаб, при нелекувани досега с химиотерапия пациенти с метастазирал несквамозен НДРБД.

Исключвани са пациенти с анамнеза за автоимунно заболяване, пациенти, на които е приложена жива, атенюирана ваксина в рамките на 28 дни преди рандомизиране, прилагани са им системни имуностимулиращи средства в рамките на 4 седмици или системни имуносупресивни лекарствени продукти в рамките на 2 седмици преди рандомизиране, такива които имат активни или нелекувани метастази в ЦНС, ясна туморна инфилтрация на големите торакални кръвоносни съдове или ясна кавитация на пулмонални лезии, установени чрез образна диагностика. Оценка на тумора е провеждана на всеки 6 седмици през първите 48 седмици след Цикъл 1, ден 1 и на всеки 9 седмици след това. Туморни проби са оценявани за експресия на PD-L1 върху туморните клетки (ТС) и тумор-инфилтриращите имунни клетки (IC), като резултатите са използвани за определяне на подгрупите според експресията на PD-L1 за описаните по-долу анализи.

Включени са общо 1 202 пациенти и са рандомизирани (1:1:1) за получаване на една от схемите на лечение, описани в Таблица 8. Рандомизирането е стратифицирано по пол, наличие на чернодробни метастази и туморна експресия на PD-L1 върху ТС и IC.

Таблица 8: Схеми на интравенозно лечение (IMpower150)

Схема на лечение	Индукция (Четири или шест 21-дневни цикъла)	Поддържаща терапия (21-дневни цикъла)
А	Атезолизумаб ^а (1 200 mg) + паклитаксел (200 mg/m ²) ^{б,в} + карбоплатин ^в (AUC 6)	Атезолизумаб ^а (1 200 mg)
Б	Атезолизумаб ^а (1 200 mg) + бевацизумаб ^г (15 mg/kg тт) + паклитаксел (200 mg/m ²) ^{б,в} + карбоплатин ^в (AUC 6)	Атезолизумаб ^а (1 200 mg) + бевацизумаб ^г (15 mg/kg тт)
В	Бевацизумаб ^г (15 mg/kg тт) + паклитаксел (200 mg/m ²) ^{б,в} + карбоплатин ^в (AUC 6)	Бевацизумаб ^г (15 mg/kg тт)

^а Атезолизумаб е прилаган до загуба на клинична полза според оценката на изследователя

^б Началната доза на паклитаксел при пациентите от азиатски произход/етническа принадлежност е 175 mg/m² поради по-високото общо ниво на хематологични токсичности при пациенти от азиатските държави в сравнение с пациентите от неазиатските държави

^в Паклитаксел и карбоплатин са прилагани до завършване на 4 или 6 цикъла или до прогресия на заболяването, или неприемлива токсичност, което настъпи първо

^г Бевацизумаб е прилаган до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност

Демографските данни и изходните характеристики на заболяването на популацията в проучването са добре балансирани в рамената на лечение. Медианата на възрастта е 63 години (диапазон: 31 до 90), а 60% от пациентите са мъже. Повечето от пациентите са от бялата раса (82%). Приблизително 10% от пациентите имат известна EGFR мутация, 4% имат известни ALK пренареждания, 14% имат чернодробни метастази на изходно ниво и повечето пациенти са настоящи или бивши пушачи (80%). Изходният функционален статус по ECOG е 0 (43%) или 1 (57%). 51% от туморите на пациентите имат PD-L1 експресия $\geq 1\%$ ТС или $\geq 1\%$ IC, а 49% от туморите на пациентите имат PD-L1 експресия $< 1\%$ ТС и $< 1\%$ IC.

По време на окончателния анализ на PFS пациентите са имали медиана на времето на проследяване 15,3 месеца. ИТТ популацията, включваща пациенти с EGFR мутации или ALK пренареждания, които преди това би трябвало да са лекувани с инхибитори на тирозин киназата, показва клинично значимо подобрение на PFS в Рамо Б в сравнение с Рамо В (HR 0,61; 95% CI: 0,52, 0,72; медиана на PFS 8,3 спрямо 6,8 месеца).

По време на междинния анализ на OS пациентите имат медиана на времето на проследяване 19,7 месеца. Основните резултати от този анализ, както и от актуализираният анализ на PFS в ИТТ популацията са обобщени в Таблицы 9 и 10. Кривата на Kaplan-Meier за OS в ИТТ популацията е представена на Фигура 4. Фигура 5 обобщава резултатите от OS в ИТТ и в подгрупите по PD-L1. Актуализирани резултати от PFS са представени също и на Фигури 6 и 7.

Таблица 9: Обобщение на актуализираните резултати за ефикасност в ИТТ популацията (IMpower150)

Крайна точка за ефикасност	Рамо А (Атезолизумаб + Паклитаксел + Карбоплатин)	Рамо Б (Атезолизумаб + Бевализумаб + Паклитаксел + Карбоплатин)	Рамо В (Бевализумаб + Паклитаксел + Карбоплатин)
Вторични крайни точки[#]			
PFS, оценена от изследователя (RECIST версия 1.1)*	n = 402	n = 400	n = 400
Бр. събития (%)	330 (82,1%)	291 (72,8%)	355 (88,8%)
Медиана на продължителността на PFS (месеци)	6,7	8,4	6,8
95% CI	(5,7; 6,9)	(8,0; 9,9)	(6,0; 7,0)
Стратифициран коефициент на риск ^{‡^} (95 % CI)	0,91 (0,78, 1,06)	0,59 (0,50, 0,69)	---
р-стойност ^{1,2}	0,2194	< 0,0001	
12-месечна PFS (%)	24	38	20
Междинен анализ на OS*	n = 402	n = 400	n = 400
Бр. смъртни случаи (%)	206 (51,2%)	192 (48,0%)	230 (57,5%)
Медиана на времето до събитията (месеци)	19,5	19,8	14,9
95% CI	(16,3; 21,3)	(17,4; 24,2)	(13,4; 17,1)
Стратифициран коефициент на риск ^{‡^} (95% CI)	0,85 (0,71; 1,03)	0,76 (0,63; 0,93)	---
р-стойност ^{1,2}	0,0983	0,006	
6-месечна OS (%)	84	85	81
12-месечна OS (%)	66	68	61
Общ най-добър отговор, оценен от изследователя^{3*} (RECIST версия 1.1)	n = 401	n = 397	n = 393
Бр. респондери (%)	163 (40,6%)	224 (56,4%)	158 (40,2%)
95% CI	(35,8; 45,6)	(51,4; 61,4)	(35,3; 45,2)
Бр. пълни отговори (%)	8 (2,0 %)	11 (2,8 %)	3 (0,8%)
Бр. частични отговори (%)	155 (38,7%)	213 (53,7%)	155 (39,4%)
DOR, оценена от изследователя* (RECIST версия 1.1)	n = 163	n = 224	n = 158
Медиана в месеци	8,3	11,5	6,0
95% CI	(7,1; 11,8)	(8,9; 15,7)	(5,5; 6,9)

[#] Първичните крайни точки за ефикасност са PFS и OS, и те са анализирани в ИТТ популация с див тип (WT), т.е. като са изключени пациенти с EGFR мутации или ALK пренареждания

¹ Въз основа на стратифицирания log-rank тест

² За информативни цели; в ИТТ популацията сравненията между Рамо Б и Рамо В, както и между рамо А и Рамо В не са официално тествани все още според предварително уточнената йерархия на анализите

³ Общ най-добър отговор за пълен отговор и частичен отговор

[‡] Стратифициран по пол, наличие на чернодробни метастази и туморна експресия на PD-L1 върху TC и IC

[^] Рамо В е групата за сравнение за всички коефициенти на риск

* Актуализиран анализ на PFS и междинен анализ на OS при дата на заключение на клиничните данни 22 януари 2018 г.

PFS = преживяемост без прогресия; RECIST = Критерии за оценка на отговора при солидни тумори (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) версия 1.1. CI = доверителен интервал;

DOR = продължителност на отговора; OS = обща преживяемост.

Таблица 10: Обобщение на актуализираните резултати за ефикасност за Рамо А спрямо Рамо Б в ИТТ популацията (IMpower150)

Крайна точка за ефикасност	Рамо А (Атезолизумаб+ Паклитаксел + Карбоплатин)	Рамо Б (Атезолизумаб+ Бевацизумаб + Паклитаксел +Карбоплатин)
PFS, оценена от изследвателя (RECIST версия 1.1)*	n = 402	n = 400
Бр. събития (%)	330 (82,1%)	291 (72,8%)
Медиана на продължителността на PFS (месеци)	6,7	8,4
95% CI	(5,7, 6,9)	(8,0, 9,9)
Стратифициран коефициент на риск ^{‡^} (95% CI)	0,67 (0,57, 0,79)	
p-стойност ^{1,2}	< 0,0001	
Междинен анализ на OS*	n = 402	n = 400
Бр. смъртни случаи (%)	206 (51,2%)	192 (48,0%)
Медиана на времето до събития (месеци)	19,5	19,8
95% CI	(16,3, 21,3)	(17,4, 24,2)
Стратифициран коефициент на риск ^{‡^} (95% CI)	0,90 (0,74, 1,10)	
p-стойност ^{1,2}	0.3000	

¹ Въз основа на стратифициран log-rank тест

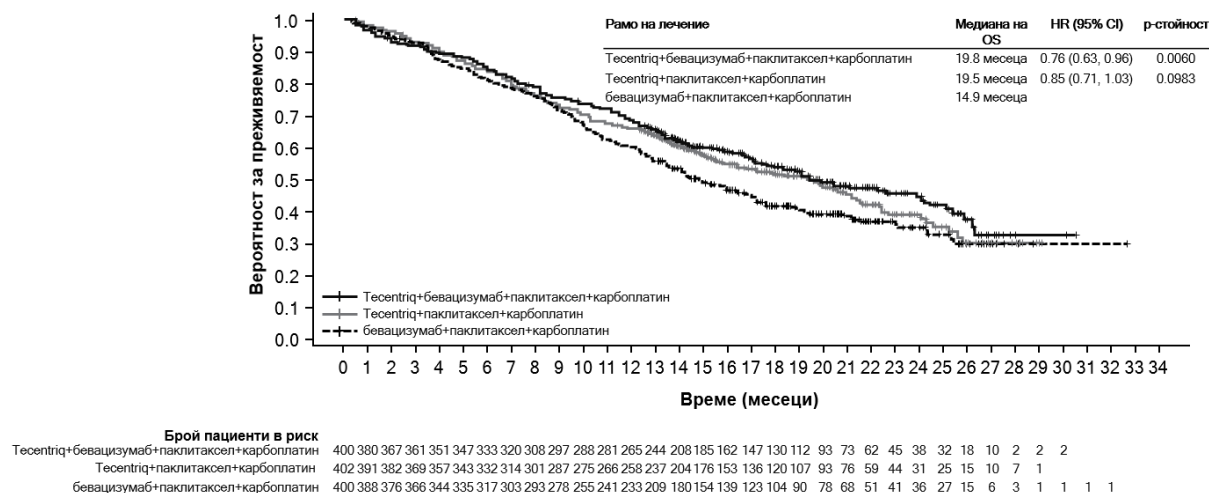
² За информативни цели; в ИТТ популацията, сравненията между Рамо А и Рамо Б не са включени в предварително определената йерархия на анализа

[‡] Стратифициран по пол, наличие на чернодробни метастази и експресия на PD-L1 върху ТС и IC

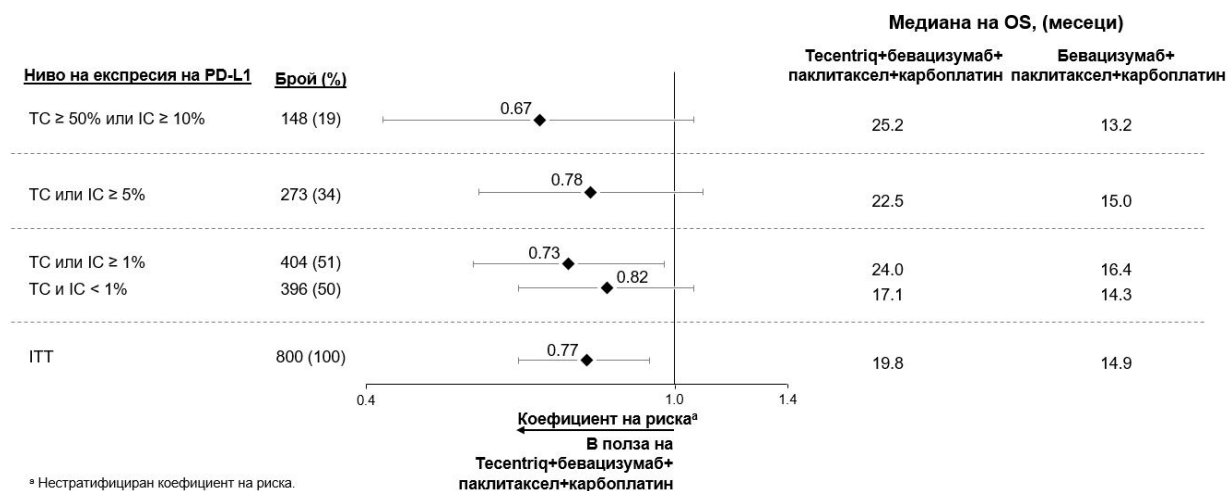
* Актуализиран анализ на PFS и междинен анализ на OS при дата на заключение на клиничните данни 22 януари 2018 г.

[^] Рамо А е групата за сравнение за всички коефициенти на риск

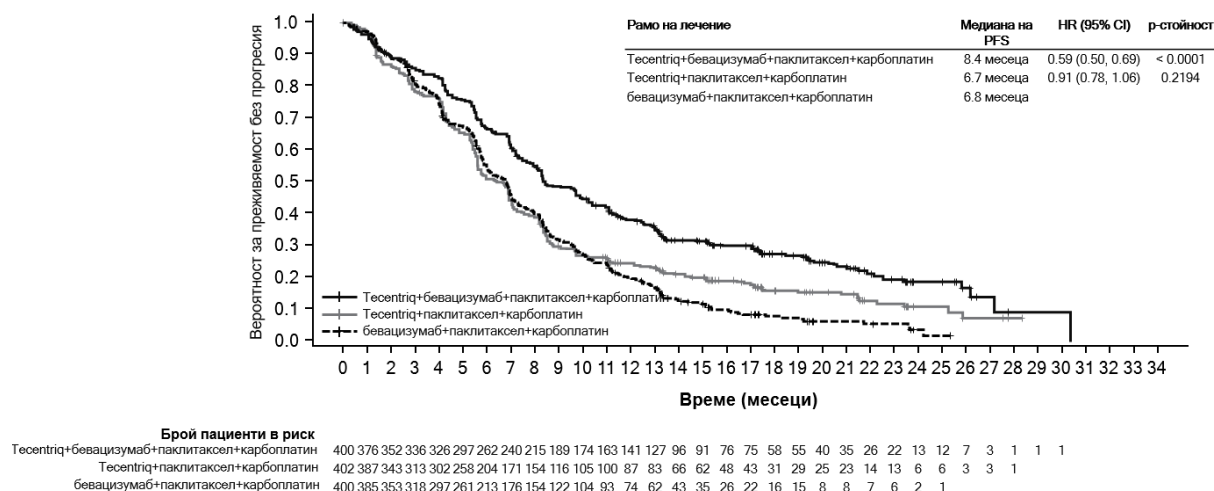
Фигура 4: Криви на Kaplan-Meier за обща преживяемост в ИТТ популацията (IMpower150)



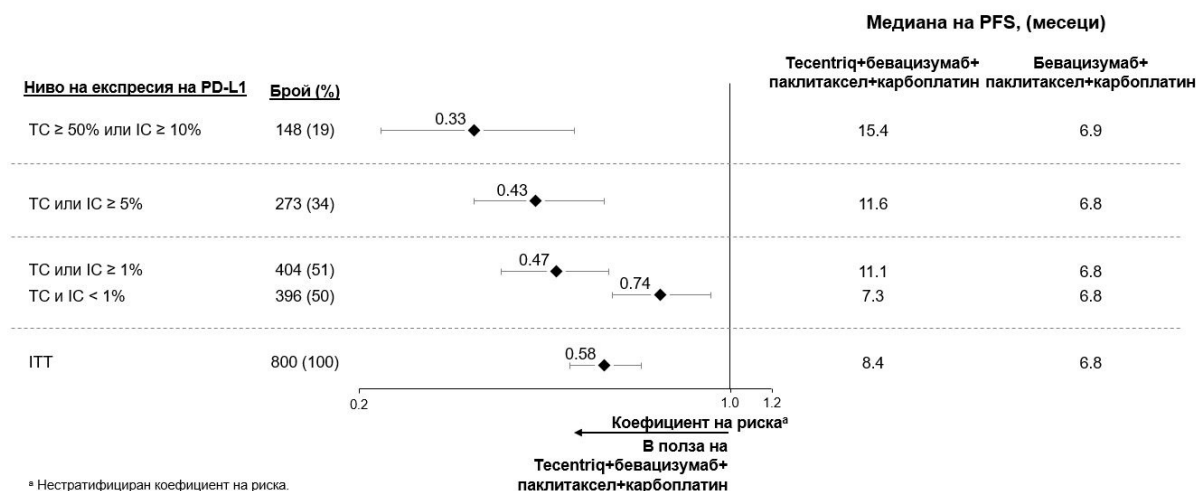
Фигура 5: Диаграма тип „forest plot” за общата преживяемост по експресия на PD-L1 в ИТТ популацията, рамо Б спрямо В (IMpower150)



Фигура 6: Криви на Kaplan-Meier за PFS в ИТТ популацията (IMpower150)



Фигура 7: Диаграма тип „forest plot” за преживяемостта без прогресия по експресия на PD-L1 в ИТТ популацията, рамо Б спрямо В (IMpower150)



В Рамо Б в сравнение с Рамо В, предварително уточнените анализи по подгрупи от междинния анализ на OS показват подобрене на OS при пациенти с EGFR мутации или ALK пренареждания (коефициент на риск [HR] от 0,54, 95% CI: 0,29, 1,03; медиана на OS недостигната спрямо 17,5 месеца) и чернодробни метастази (HR от 0,52, 95% CI: 0,33, 0,82; медиана на OS 13,3 спрямо 9,4 месеца). Подобрене на PFS се отчита и при пациенти с EGFR мутации или ALK пренареждания (HR от 0,55, 95% CI: 0,35, 0,87; медиана на PFS 10,0 спрямо 6,1 месеца) и чернодробни метастази (HR от 0,41, 95% CI: 0,26, 0,62; медиана на PFS 8,2 спрямо 5,4 месеца). Резултатите за OS са подобни при подгрупите пациенти съответно на възраст < 65 и ≥ 65 години. Данните за пациенти на възраст над ≥ 75 са много ограничени, за да се направят заключения за тази популация. По отношение на всички подгрупови анализи, официално статистическо тестване не е планирано.

*IMpower130 (GO29537): Рандомизирано клинично изпитване фаза III при нелекувани досега с химиотерапия пациенти с метастазирал несквамозен НДРБД в комбинация с *pa*b-паклитаксел и карбоплатин*

Проведено е открито рандомизирано проучване фаза III, GO29537 (IMpower130), за оценка на ефикасността и безопасността на атезолизумаб в комбинация с *pa*b-паклитаксел и карбоплатин при нелекувани досега с химиотерапия пациенти с метастазирал несквамозен НДРБД. Пациентите с EGFR мутации или ALK пренареждания трябва да са лекувани предварително с инхибитори на тирозин киназата.

Стадият на заболяването е определен в съответствие със 7-мо издание на Американската съвместна комисия за рака (American Joint Committee on Cancer, AJCC). Изключени са пациенти с анамнеза за автоимунно заболяване, приложение на жива атенюирана ваксина до 28 дни преди рандомизиране, приложение на имуностимулиращи средства до 4 седмици или на системни имуносупресивни лекарствени продукти до 2 седмици преди рандомизирането и с активни или нелекувани метастази в ЦНС. Не са допускани пациенти, получили лечение с агонисти на CD137 или имунни терапии с инхибитори на контролните точки (анти-PD-1 и анти-PD-L1 терапевтични антитела). Пациенти с предходно анти-CTLA-4 лечение може да се включат, ако последната доза е получена най-малко 6 седмици преди рандомизиране и ако нямат анамнеза за тежки имуномедиирани нежелани събития към анти-CTLA-4 (NCI CTCAE Степени 3 и 4). Оценка на тумора е провеждана на всеки 6 седмици за първите 48 седмици след Цикъл 1 и на всеки 9 седмици след това. Туморни проби са оценявани за експресия на PD-L1 върху туморни клетки (TC) и инфилтриращи тумора имунни клетки (IC) и резултатите са използвани за определяне на подгрупите по експресия на PD-L1 за анализите, описани по-долу.

Пациентите, включително тези с EGFR мутации или ALK пренареждания, са включени и са рандомизирани в съотношение 2:1 за получаване на една от схемите на лечение, описани в Таблица 11. Рандомизирането е стратифицирано по пол, наличие на чернодробни метастази и експресия на PD-L1 върху ТС и IC. Пациентите, получаващи схема на лечение В, могат да преминат на алтернативното лечение и да получат монотерапия с атезолизумаб след прогресия на заболяването.

Таблица 11: Схеми с интравенозно лечение (IMpower130)

Схема на лечение	Индукция (четири или шест 21-дневни цикъла)	Поддръжка (21-дневни цикли)
А	Атезолизумаб (1 200 mg) ^a + <i>nab</i> -паклитаксел (100 mg/m ²) ^{b,v} + карбоплатин (AUC 6) ^b	Атезолизумаб (1 200 mg) ^a
В	<i>nab</i> -паклитаксел (100 mg/m ²) ^{b,v} + карбоплатин (AUC 6) ^b	Най-добри поддържащи грижи или пеметрексед

^a Атезолизумаб е прилаган до загуба на клиничната полза според оценката на изследователя

^b *nab*-паклитаксел е прилаган в дни 1, 8 и 15 от всеки цикъл

^v *nab*-паклитаксел и карбоплатин са прилагани до завършване на 4-6 цикъла, до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност, което настъпи първо

Демографските данни и изходните характеристики на заболяването в популацията от проучването, определена като ITT-WT (n=679) са добре балансирани между рамената на лечение. Медианата на възрастта е 64 години (граница: 18 до 86 години). Повечето от пациентите са мъже (59%) от бялата раса (90%). Четиринадесет и седем десети процента от пациентите имат метастази в черния дроб на изходно ниво и повечето пациенти са настоящи или бивши пушачи (90%). Повечето от пациентите имат изходен функционален статус по ECOG 1 (59%) и експресия на PD-L1 <1% (приблизително 52%). От 107 пациенти от Рамо Б, които отговарят със стабилно заболяване, частичен отговор или пълен отговор след индукционна терапия, 40 са преминали на поддържаща терапия с пеметрексед.

Първичният анализ е проведен при всички пациенти, с изключение на тези с EGFR мутации или ALK пренареждания, определени като ITT-WT популация (n=679). Пациентите имат медиана на времето на проследяване на преживяемостта 18,6 месеца и показват подобрени OS и PFS в групата с атезолизумаб, *nab*-паклитаксел и карбоплатин в сравнение с контролите. Основните резултати са обобщени в Таблица 12, а кривите на Kaplan-Meier за OS и PFS са представени съответно на Фигури 8 и 10. Експлораторните резултати за OS и PFS по експресия на PD-L1 са представени съответно на Фигури 9 и 11. Пациентите с метастази в черния дроб не показват подобрена PFS или OS с атезолизумаб, *nab*-паклитаксел и карбоплатин в сравнение с тези с *nab*-паклитаксел и карбоплатин (HR 0,93, 95% CI: 0,59, 1,47 за PFS и съответно HR 1,04, 95% CI: 0,63, 1,72 за OS).

Петдесет и девет процента от пациентите в рамото на *nab*-паклитаксел и карбоплатин получават някаква противоракова имунотерапия след прогресия на заболяването, която включва преминаване на лечение с атезолизумаб (41% от всички пациенти), в сравнение със 7,3% от пациентите в рамото на атезолизумаб, *nab*-паклитаксел и карбоплатин.

В един експлораторен анализ с по-дълго проследяване (медиана: 24,1 месеца), медианата на OS за двете рамена остава непроменена, в сравнение с първичния анализ, с HR = 0,82 (95% CI: 0,67, 1,01).

Таблица 12: Обобщение на данните за ефикасност в IMpower130 в популацията за първичен анализ (ITT-WT популация)

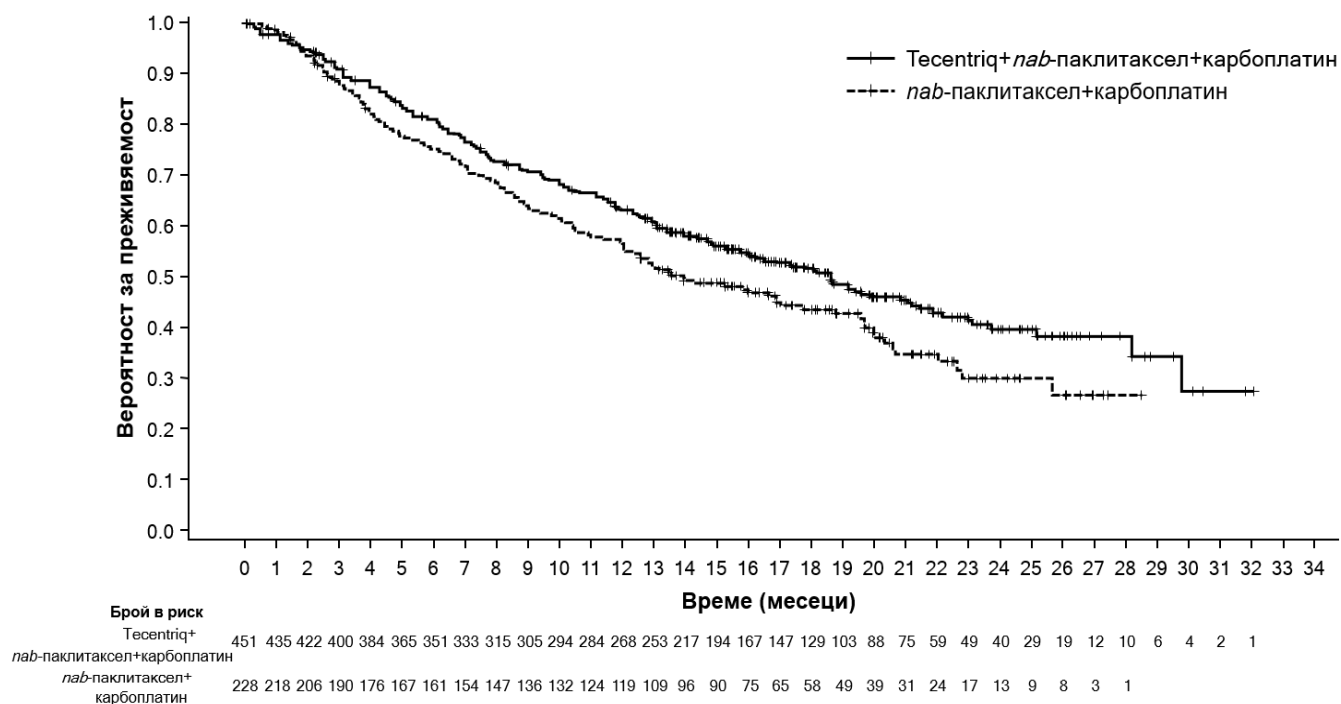
Крайни точки за ефикасност	Рамо А Атезолизумаб + <i>nab</i> -паклитаксел + карбоплатин	Рамо В <i>nab</i> -паклитаксел + карбоплатин
Съпървични крайни точки		
OS	n=451	n=228
Бр. смъртни случаи (%)	226 (50,1%)	131 (57,5%)
Медиана на времето до събитията (месеци)	18,6	13,9
95% CI	(16,0, 21,2)	(12,0, 18,7)
Стратифициран коефициент на риск [‡] (95% CI)	0,79 (0,64, 0,98)	
р-стойност	0,033	
12-месечна OS (%)	63	56
<i>PFS, оценена от изследователя (RECIST версия 1.1)</i>	n=451	n=228
Бр. събития (%)	347 (76,9%)	198 (86,8%)
Медиана на продължителността на PFS (месеци)	7,0	5,5
95% CI	(6,2, 7,3)	(4,4, 5,9)
Стратифициран коефициент на риск [‡] (95% CI)	0,64 (0,54, 0,77)	
р-стойност	< 0,0001	
12-месечна PFS (%)	29%	14%
Други крайни точки		
<i>ORR, оценена от изследователя (RECIST версия 1.1)</i>[^]	n=447	n=226
Бр. потвърдени респондери (%)	220 (49,2%)	72 (31,9%)
95% CI	(44,5, 54,0)	(25,8, 38,4)
Бр. пълен отговор (%)	11 (2,5%)	3 (1,3%)
Бр. частичен отговор (%)	209 (46,8%)	69 (30,5%)
<i>DOR, оценена от изследователя (RECIST версия 1.1)</i>[^]	n=220	n=72
Медиана в месеци	8,4	6,1
95% CI	(6,9, 11,8)	(5,5, 7,9)

[‡] Стратифициран по пол и експресия на PD-L1 върху туморни клетки и имунни клетки

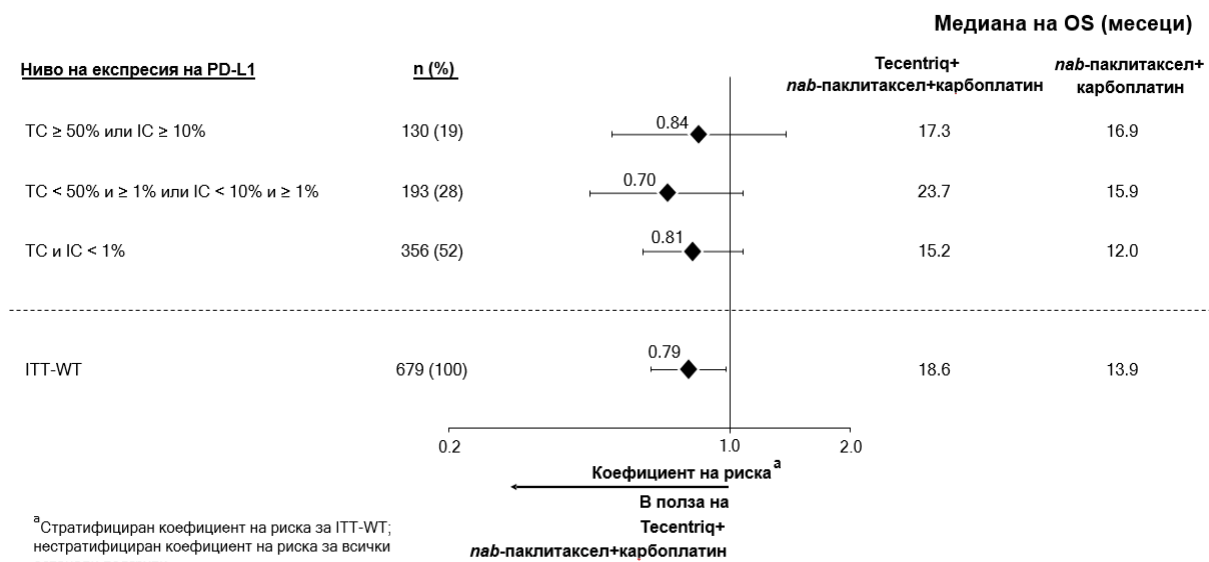
[^] Потвърдената ORR и DOR са експлораторни крайни точки

PFS = преживяемост без прогресия; RECIST = Критерии за оценка на отговора при солидни тумори (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) версия 1.1.; CI = доверителен интервал; ORR = честота на обективен отговор; DOR = продължителност на отговор; OS = обща преживяемост

Фигура 8: Криви на Kaplan-Meier за обща преживяемост (IMpower130)



Фигура 9: Диаграма тип „forest plot” за обща преживяемост по експресия на PD-L1 (IMpower130)



IMpower110 (GO29431): Рандомизирано клинично изпитване фаза III при пациенти с метастазирал НДРБД, нелекувани преди това с химиотерапия

Проведено е едно открито многоцентрово, рандомизирано проучване фаза III, IMpower110, за оценка на ефикасността и безопасността на атезолизумаб при пациенти с метастазирал НДРБД, нелекувани преди това с химиотерапия. Пациентите са с PD-L1 експресия $\geq 1\%$ TC (PD-L1 оцветяване на $\geq 1\%$ туморни клетки) или $\geq 1\%$ IC (PD-L1 оцветени тумор-инфилтриращи имунни клетки $\geq 1\%$ от площта на тумора), оценена с теста VENTANA PD-L1 (SP142).

Общо 572 пациенти са рандомизирани в съотношение 1:1 за получаване на атезолизумаб (Рамо А) или химиотерапия (Рамо Б). Атезолизумаб е прилаган във фиксирана доза 1 200 mg чрез интравенозна инфузия през 3 седмици до загуба на клинична полза по преценка на изследователя или до непоносима токсичност. Химиотерапевтичните режими са описани в Таблица 13. Рандомизирането е стратифицирано по пол, функционален статус по ECOG, хистология и PD-L1 експресия на TC и IC.

Таблица 13: Схеми на лечение с интравенозна химиотерапия (IMpower110)

Схема на лечение	Индукция (четири или шест 21-дневни цикъла)	Поддръжка (21-дневни цикли)
Б (несквамозен)	цисплатин ^a (75 mg/m ²) + пеметрексед ^a (500 mg/m ²) ИЛИ карбоплатин ^a (AUC 6) + пеметрексед ^a (500 mg/m ²)	пеметрексед ^{b,г} (500 mg/m ²)
Б (сквамозен)	цисплатин ^a (75 mg/m ²) + гемцитабин ^{a,в} (1 250 mg/m ²) ИЛИ карбоплатин ^a (AUC 5) + гемцитабин ^{a,в} (1 000 mg/m ²)	най-добри поддържащи грижи ^г

^a Цисплатин, карбоплатин, пеметрексед и гемцитабин са прилагани до завършване на 4 или 6 цикъла, или до прогресия на заболяването, или до неприемлива токсичност

^b Пеметрексед е прилаган като поддържаща схема през 21 дни до прогресия на заболяването или до неприемлива токсичност

^в Гемцитабин е прилаган в дни 1 и 8 от всеки цикъл

^г Не е позволено кръстосване между контролното рамо (химиотерапия на основата на платина) и рамото на атезолизумаб (рамо А)

Пациентите са изключени, ако имат анамнеза за автоимунно заболяване, приложение на жива атенюирана ваксина в рамките на 28 дни преди рандомизирането, приложение на системни имуностимулиращи средства в рамките на 4 седмици или системни имunosупресивни лекарствени продукти в рамките на 2 седмици преди рандомизирането, активни или нелекувани метастази в ЦНС. Оценка на тумора е правена на всеки 6 седмици през първите 48 седмици след Цикъл 1, ден 1 и на всеки 9 седмици след това.

Демографските характеристики и характеристиките на заболяването на изходно ниво при пациенти с PD-L1 експресия $\geq 1\%$ TC или $\geq 1\%$ IC, които нямат EGFR мутации или ALK пренареждания (n=554), са добре балансирани между рамената на лечение. Медианата на възрастта е 64,5 години (граници: 30 до 87 години) и 70% от пациентите са от мъжки пол. По-голямата част от пациентите са от европейската раса (84%) и азиатци (14%). По-голямата част от пациентите са настоящи или бивши пушачи (87%), а изходният функционален статус по ECOG е 0 (36%) или 1 (64%). Като цяло 69% от пациентите имат несквамозно заболяване и 31% имат сквамозно заболяване. Демографските характеристики и характеристиките на изходно ниво при пациенти с висока PD-L1 експресия ((PD-L1 $\geq 50\%$ TC или $\geq 10\%$ IC), които нямат EGFR мутации или ALK пренареждания (n=205), са като цяло представителни за по-широката популация в проучването и са добре балансирани между рамената на лечение.

Първичната крайна точка е обща преживяемост (OS). По времето на междинния OS анализ, пациентите с висока PD-L1 експресия, с изключение на тези с EGFR мутации или ALK пренареждания (n=205), показват статистически значимо подобрение в OS за пациентите, рандомизирани с атезолизумаб (рамо А) в сравнение с химиотерапия (рамо Б) (HR 0,59, 95% CI: 0,40, 0,89; медиана на OS 20,2 месеца спрямо 13,1 месеца), с двустранна р-стойност 0,0106. Медианата на проследяване на времето на преживяемост при пациенти с висока PD-L1 експресия е 15,7 месеца.

В експлораторен OS анализ с по-дълго проследяване (медиана: 31,3 месеца) за тези пациенти, медианата на OS за рамото на атезолизумаб е непроменена спрямо първичния междинен OS анализ (20,2 месеца) и е 14,7 месеца за рамото на химиотерапия (HR 0,76, 95% CI: 0,54, 1,09). Ключовите резултати в експлораторния анализ са обобщени в Таблица 14. Кривите на Kaplan-Meier за OS и PFS при пациенти с висока PD-L1 експресия са представени на Фигури 12 и 13. По-висок процент пациенти са починали през първите 2,5 месеца в рамото на атезолизумаб (16/107, 15,0%) в сравнение с рамото на химиотерапия (10/98, 10,2%). Не са установени конкретни фактори, свързани с ранното настъпване на смърт.

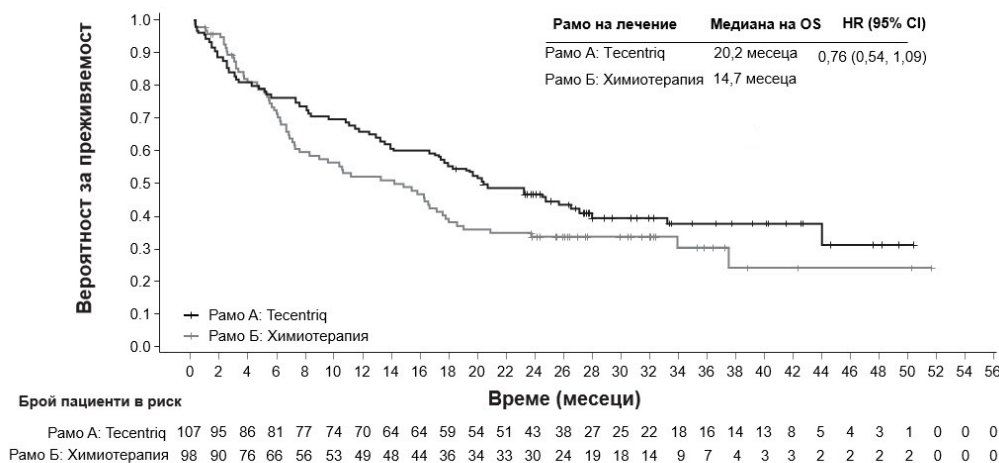
Таблица 14: Обобщение на данните за ефикасност при пациенти с висока PD-L1 експресия $\geq 50\%$ TC или $\geq 10\%$ IC (IMpower110)

Крайни точки за ефикасност	Рамо А (Атезолизумаб)	Рамо Б (Химиотерапия)
Първична крайна точка		
Обща преживяемост	n = 107	n = 98
Брой смъртни случаи (%)	64 (59,8%)	64 (65,3%)
Медиана на времето до събитие (месеци)	20,2	14,7
95% CI	(17,2, 27,9)	(7,4, 17,7)
Стратифициран коефициент на риск [‡] (95% CI)	0,76 (0,54, 1,09)	
12-месечна OS (%)	66,1	52,3
Вторични крайни точки		
PFS, оценена от изследователя (RECIST версия 1.1)	n = 107	n = 98
Брой събития (%)	82 (76,6%)	87 (88,8%)
Медиана на продължителността на PFS (месеци)	8,2	5,0
95% CI	(6,8, 11,4)	(4,2, 5,7)
Стратифициран коефициент на риск [‡] (95% CI)	0,59 (0,43, 0,81)	
12-месечна PFS (%)	39,2	19,2
ORR, оценена от изследователя (RECIST версия 1.1)	n = 107	n = 98
Брой респондери (%)	43 (40,2%)	28 (28,6%)
95% CI	(30,8, 50,1)	(19,9, 38,6)
Брой пълни отговори (%)	1 (0,9%)	2 (2,0%)
Брой частични отговори (%)	42 (39,3%)	26 (26,5%)
DOR, оценена от изследователя (RECIST версия 1.1)	n = 43	n = 28
Медиана в месеци	38,9	8,3
95% CI	(16,1, NE)	(5,6, 11,0)

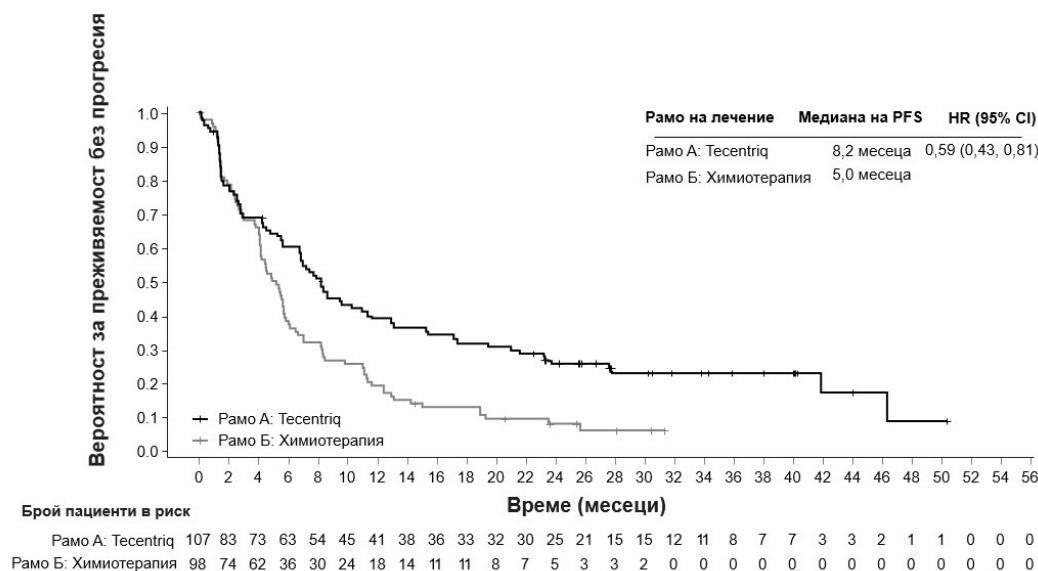
[‡] Стратифициран по пол и функционален статус по ECOG (0 спрямо 1)

PFS = преживяемост без прогресия; RECIST = Критерии за оценка на отговора при солидни тумори (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) версия 1.1; CI = доверителен интервал; ORR = честота на обективен отговор; DOR = продължителност на отговор; OS = обща преживяемост; NE = не може да се изчисли

Фигура 12: Криви на Kaplan-Meier за вероятност за обща преживяемост при пациенти с висока PD-L1 експресия $\geq 50\%$ TC или $\geq 10\%$ IC (IMpower110)



Фигура 13: Криви на Kaplan-Meier за вероятност за преживяемост без прогресия при пациенти с висока PD-L1 експресия $\geq 50\%$ TC или $\geq 10\%$ IC (IMpower110)



Наблюдаваното подобрение на OS в рамото на атезолизумаб в сравнение с рамото на химиотерапия е последователно демонстрирано между подгрупите при пациенти с висока PD-L1 експресия, включително при пациенти с несквамозен НДРБД (коефициент на риск [HR] 0,62, 95% CI: 0,40, 0,96; медиана на OS 20,2 месеца спрямо 10,5 месеца) и сквамозен НДРБД (HR 0,56, 95% CI: 0,23, 1,37; медиана на OS недостигната спрямо 15,3 месеца). Данните за пациенти ≥ 75 -годишна възраст и за пациенти, които никога не са пушили, са твърде ограничени, за да се направят заключения за тези подгрупи.

Проучване IPSOS (MO29872): Рандомизирано изпитване фаза III при пациенти с нелекуван преди това локално авансирал неоперабилен или метастатичен НДРБД, които не отговарят на условията за химиотерапия на основата на платина

Проведено е отворено, рандомизирано, контролирано проучване фаза III, MO29872 (IPSOS), за оценка на ефикасността и безопасността на атезолизумаб в сравнение с химиотерапевтичен режим с едно лекарство (винорелбин или гемцитабин по избор на изследователя) при нелекувани досега пациенти с напреднал или рецидивиращ (Стадий IIIВ [според AJCC 7^{мо} издание], който не подлежи на мултимодално лечение) или метастатичен (Стадий IV) НДРБД, които се считат за неподходящи за химиотерапия на основата на платина.

Следните критерии за подбор определят пациентите, неподходящи за базирана на платина химиотерапия, за които се отнася терапевтичното показание: Пациенти на възраст > 80 години или с функционален статус (PS) по ECOG 3, или пациенти с ECOG PS 2 в комбинация със съответни съпътстващи заболявания или по-напреднала възраст (≥ 70 години) в комбинация със съответни съпътстващи заболявания. Съответните съпътстващи заболявания са свързани със сърдечни заболявания, нарушения на нервната система, психични разстройства, съдови нарушения, бъбречни нарушения, нарушения на метаболизма и храненето или белодробни нарушения, които са противопоказания за терапия на базата на платина, според оценката на лекуващия лекар.

Проучването изключва пациенти на възраст под 70 години, които имат ECOG PS от 0 или 1; пациенти с активни или нелекувани метастази в ЦНС; прилагане на жива, атенюирана ваксина в рамките на 4 седмици преди рандомизирането; прилагане на системни имуностимулиращи или системни имunosупресивни лекарствени продукти в рамките на 4 седмици преди рандомизирането. Пациенти с EGFR мутации или пренареждания на ALK също са изключени от проучването. Пациентите отговарят на условията, независимо от техния туморен PD-L1 статус.

Пациентите са рандомизирани в съотношение 2:1 за получаване на атезолизумаб (Рамо А) или химиотерапия (Рамо Б). Атезолизумаб е прилаган като фиксирана доза от 1 200 mg чрез интравенозна инфузия на всеки 3 седмици. Схемите на химиотерапия са описани в Таблица 15. Лечението се прилага до прогресия на заболяването съгласно RECIST v1.1 или неприемлива токсичност. Рандомизацията е стратифицирана по хистология (сквамозна/несквамна), PD-L1 експресия (PD-L1 ИHC статус, определен чрез VENTANA PD-L1 (SP142) анализ: TC3 или IC3 спрямо TC0/1/2 и IC0/1/ 2, спрямо неизвестен) и мозъчни метастази (да/не).

Таблица 15: Схеми на лечение (IPSOS)

Схема на лечение	
А	атезолизумаб 1 200 mg чрез i.v. инфузия на ден 1 от всеки 21-дневен цикъл.
Б	винорелбин: i.v. инфузия при 25-30 mg/m ² или перорално приложение при 60-80 mg/m ² на Дни 1 и 8 от всеки 21-дневен цикъл или на Дни 1, 8 и 15 от всеки 28-дневен цикъл или седмично приложение или гемцитабин: i.v. инфузия при 1 000-1 250 mg/m ² на Дни 1 и 8 на всеки 21-дневен цикъл или на Дни 1, 8 и 15 на всеки 28-дневен цикъл.

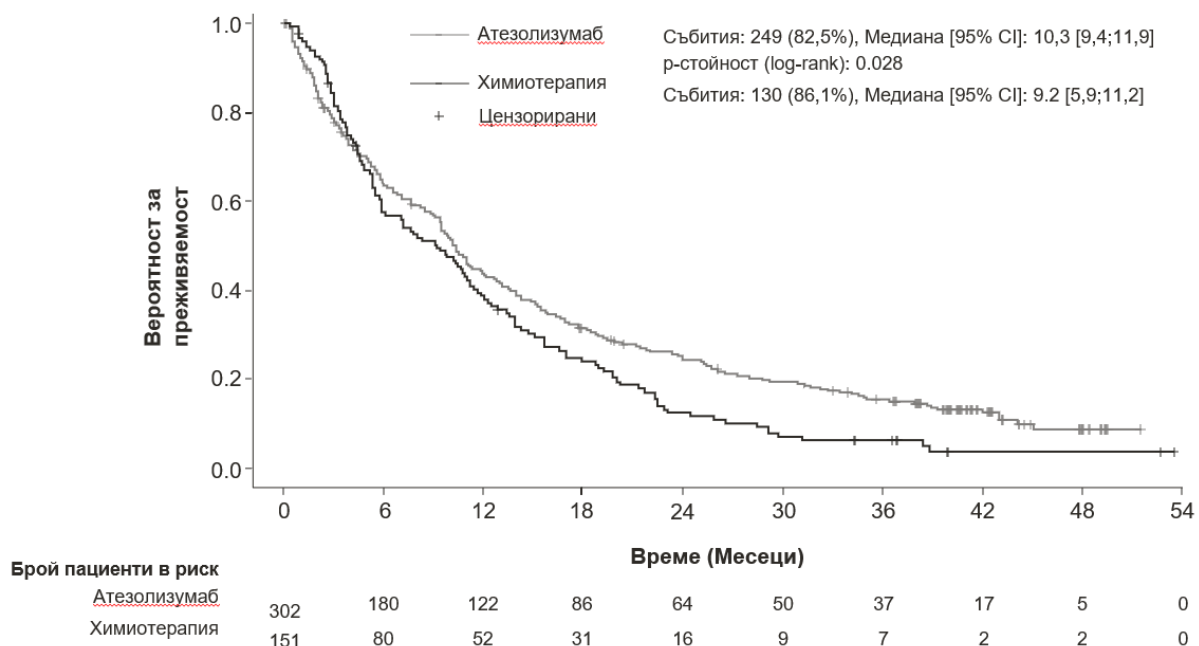
Общо 453 пациенти са включени в проучването (ITT популация). Популацията се състои предимно от пациенти от бялата раса (65,8%), мъже (72,4%). Средната възраст на пациентите е 75 години и 72,8% от пациентите са на възраст 70 или повече години. Делът на пациентите с ECOG PS 0, 1, 2 и 3 е съответно 1,5%, 15,0%, 75,9% и 7,5%. Като цяло 13,7% от пациентите са имали заболяване в Стадий IIIВ, което не се поддава на мултимодално лечение, а 86,3% са имали заболяване в Стадий IV. Процентът на пациентите, които са имали тумори с експресия на PD-L1 TC < 1%, 1-49% и $\geq 50\%$, определено с теста VENTANA PD-L1 (SP263), е съответно 46,8%, 28,7% и 16,6%, а 7,9% от пациентите са имали неизвестен статус на експресия на PD-L1.

Първичната крайна точка на проучването е общата преживяемост (OS). По време на окончателния анализ на OS средното проследяване е 41,0 месеца. Резултатите за ефикасност са представени в Таблица 16 и Фигура 14.

Таблица 16: Резюме на ефикасността при пациенти с НДРБД, които не отговарят на условията за химиотерапия на основата на платина (IPSOS)

Крайна точка за ефикасност	Атезолизумаб (n = 302)	Химиотерапия (n = 151)
Първична крайна точка		
Обща преживяемост		
Брой събития (%)	249 (82,5%)	130 (86,1%)
Медиана на времето до събитие (месеци) (95% CI)	10,3 (9,4, 11,9)	9,2 (5,9, 11,2)
Стратифициран коефициент на риск (95% CI) †	0,78 (0,63, 0,97)	
p-стойност (Стратифициран Log-rank)	p = 0.028	
Вторични крайни точки		
PFS, оценена от изследователя (RECIST версия 1.1)		
Брой събития (%)	276 (91,4%)	138 (91,4%)
Медиана на продължителността на PFS (месеци) (95% CI)	4,2 (3,7, 5,5)	4,0 (2,9, 5,4)
Стратифициран коефициент на риск (95% CI) †	0.87 (0.70, 1.07)	
ORR (RECIST 1.1)		
Брой респондери (%)	51 (16,9%)	12 (7,9%)
DOR (RECIST 1.1)		
Медиана в месеци (95% CI)	14.0 (8.1, 20.3)	7.8 (4.8, 9.7)
CI = доверителен интервал; DOR = продължителност на отговор; ORR = честота на обективен отговор; OS = обща преживяемост; PFS = преживяемост без прогресия; RECIST = Критерии за оценка на отговора при солидни тумори (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) версия 1.1 † Прогнозно съотношение на риск и 95% CI, получени от модела на Cox с група на лечение като ковариата. За стратифицирания анализ са добавени хистологичен подтип, PD-L1 ИHC статус и мозъчни метастази (да/не) като стратификационни фактори.		

Фигура 14: Криви на Каплан-Майер за обща преживяемост при пациенти с НДРБД, които не отговарят на условията за базирана на платина химиотерапия (IPSOS)



Втора линия на лечение на НДРБД

ОАК (GO28915): Рандомизирано клинично изпитване фаза III при пациенти с локално авансирал или метастазирал НДРБД, лекувани преди това с химиотерапия

Проведено е едно открито многоцентрово, международно, рандомизирано проучване фаза III, ОАК, за оценка на ефикасността и безопасността на атезолизумаб в сравнение с доцетаксел при пациенти с локално авансирал или метастазирал НДРБД, които прогресират по време на или след схема на лечение, съдържаща платина. В това проучване са изключвани пациенти с анамнеза за автоимунно заболяване, активни или зависими от кортикостероиди мозъчни метастази, приложение на жива, атенюирана ваксина в рамките на 28 дни преди включването, приложение на системни имуностимулатори в рамките на 4 седмици или системен имunosупресорен лекарствен продукт в рамките на 2 седмици преди включването. Оценка на тумора са извършвани на всеки 6 седмици през първите 36 седмици, и на всеки 9 седмици след това. Туморните проби са оценявани проспективно за експресия на PD-L1 върху туморни клетки (ТС) и тумор-инфилтриращи имунни клетки (IC).

Включени са общо 1 225 пациенти и по плана за анализ първите 850 рандомизирани пациенти са включени в първичния анализ за ефикасност. Рандомизирането е стратифицирано по статус на експресия на PD-L1 върху IC, по броя на предшестващите химиотерапевтични схеми на лечение и по хистология. Пациентите са рандомизирани (1:1) за получаване на атезолизумаб или доцетаксел.

Атезолизумаб е прилаган като фиксирана доза 1 200 mg чрез интравенозна инфузия през 3 седмици. Не е позволено намаляване на дозата. Пациентите са лекувани до загуба на клинична полза според оценката на изследователя. Доцетаксел е прилаган с доза 75 mg/m² чрез интравенозна инфузия на ден 1 от всеки 3-седмичен цикъл до прогресия на заболяването. За всички лекувани пациенти медианата на продължителността на лечение е 2,1 месеца за рамото на доцетаксел и 3,4 месеца за рамото на атезолизумаб.

Демографските характеристики и характеристиките на заболяването на изходно ниво на популацията за първичния анализ са добре балансирани между рамената на лечение. Медианата на възрастта е 64 години (граница: 33 до 85) и 61% от пациентите са мъже. Повечето от пациентите са от бялата раса (70%). Приблизително три четвърти от пациентите имат несквамозна хистология (74%), 10% имат известна EGFR мутация, 0,2% имат известни ALK пренареждания, 10% имат метастази в ЦНС на изходно ниво и повечето пациенти са настоящи или бивши пушачи (82%). Функционалният статус по ECOG на изходно ниво е 0 (37%) или 1 (63%). Седемдесет и пет процента от пациентите са получавали само една предшестваща терапевтична схема на лечение на базата на платина.

Първичната крайна точка за ефикасност е OS. Основните резултати от това проучване с медиана на проследяване на преживяемостта от 21 месеца, са обобщени в Таблица 17. Кривите на Kaplan-Meier за OS в ИТТ популацията са представени на Фигура 15. На Фигура 16 са обобщени резултатите по отношение на OS в ИТТ и подгрупите по PD-L1, които показват полза по отношение на OS с атезолизумаб във всички подгрупи, включително тези с експресия на PD-L1 < 1% в TC и IC.

Таблица 17: Обобщение на данните за ефикасност в популацията за първичен анализ (всички участници)* (ОАК)

Крайна точка за ефикасност	Атезолизумаб (n=425)	Доцетаксел (n=425)
Първична крайна точка за ефикасност		
OS		
Брой смъртни случаи (%)	271 (64%)	298 (70%)
Медиана на времето до събитията (месеци)	13,8	9,6
95% CI	(11,8, 15,7)	(8,6, 11,2)
Стратифициран [†] коефициент на риск (95% CI)	0,73 (0,62, 0,87)	
p-стойност**	0,0003	
OS за 12 месеца (%)***	218 (55%)	151 (41%)
OS за 18 месеца (%)***	157 (40%)	98 (27%)
Вторични крайни точки		
PFS, оценена от изследователя (RECIST версия 1.1)		
Брой събития (%)	380 (89%)	375 (88%)
Медиана на продължителността на PFS (месеца)	2,8	4,0
95% CI	(2,6, 3,0)	(3,3, 4,2)
Стратифициран коефициент на риск (95% CI)	0,95 (0,82, 1,10)	
ORR, оценена от изследователя (RECIST версия 1.1)		
Брой респондери (%)	58 (14%)	57 (13%)
95% CI	(10,5, 17,3)	(10,3, 17,0)
DOR, оценена от изследователя (RECIST версия 1.1)		
	n=58	n=57
Медиана в месеци	16,3	6,2
95% CI	(10,0, NE)	(4,9, 7,6)

CI = доверителен интервал; DOR = продължителност на отговор; NE = не може да се изчисли; ORR = честота на обективен отговор; OS = обща преживяемост; PFS = преживяемост без прогресия; RECIST = Критерии за оценка на отговора при солидни тумори (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) версия 1.1.

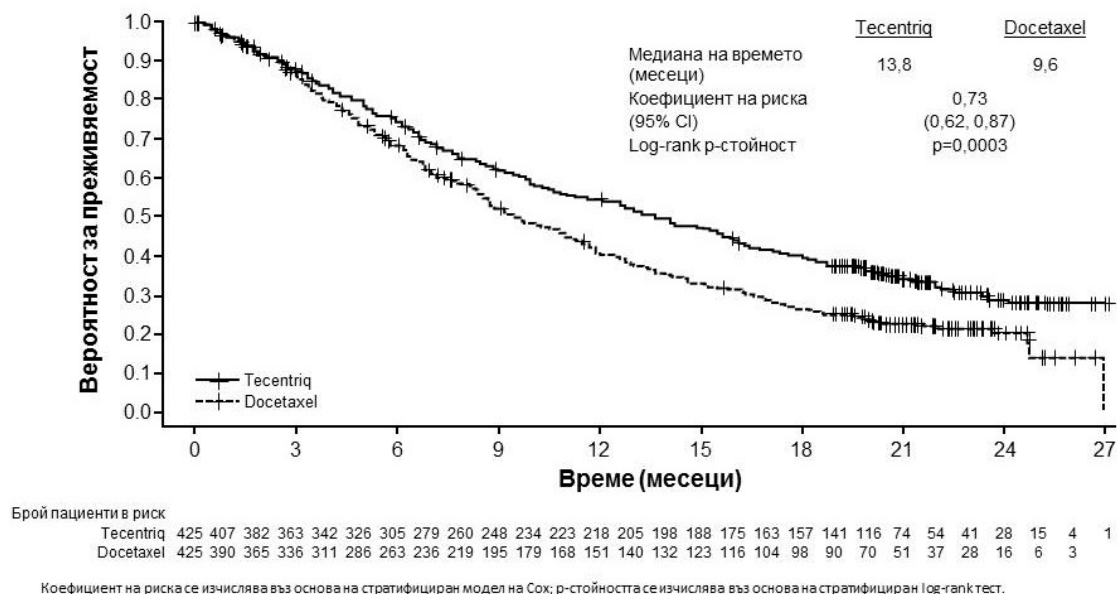
* Популацията за първичен анализ се състои от първите 850 рандомизирани пациенти

† Стратифициран по експресия на PD-L1 в тумор-инфилтриращи имунни клетки, брой на предшестващи химиотерапевтични схеми на лечение и по хистология

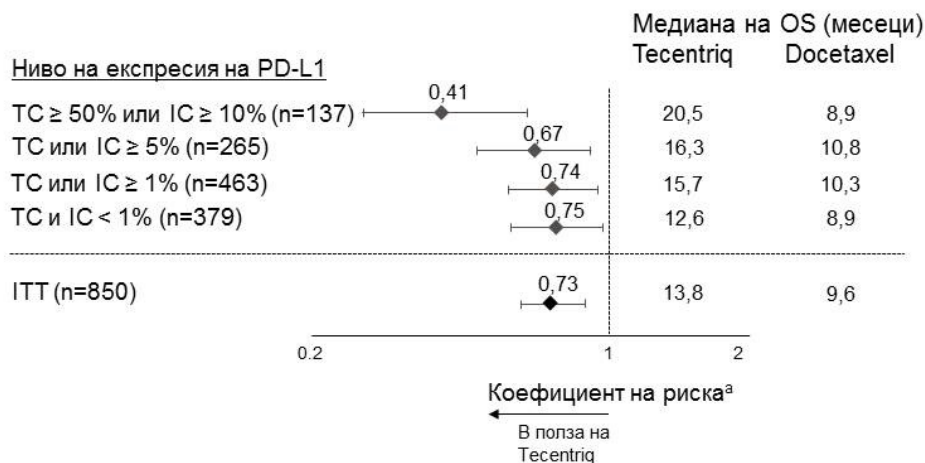
** Въз основа на стратифициран log-rank тест

*** Въз основа на оценка по Kaplan-Meier

Фигура 15: Криви на Kaplan-Meier за обща преживяемост в популацията за първичен анализ (всички участници) (ОАК)



Фигура 16: Графика тип „forest plot“ на общата преживяемост според експресията на PD-L1 в популацията за първичен анализ (ОАК)



^a Стратифициран HR за ИТТ и ТС или IC ≥ 1%. Нестратифициран HR за други експлораторни подгрупи.

Наблюдавано е подобрене на OS с атезолизумаб в сравнение с доцетаксел както при пациенти с несквамозен НДРБД (коефициент на риск [HR] 0,73, 95% CI: 0,60, 0,89; медиана на OS 15,6 спрямо 11,2 месеца съответно за атезолизумаб и доцетаксел), така и при пациенти със сквамозен НДРБД (HR 0,73, 95% CI: 0,54, 0,98; медиана на OS 8,9 спрямо 7,7 месеца съответно за атезолизумаб и доцетаксел). Наблюдаваното подобрене на OS се проявява стабилно във всички подгрупи пациенти, включително болните с мозъчни метастази на изходно ниво (HR 0,54, 95% CI: 0,31, 0,94; медиана на OS 20,1 спрямо 11,9 месеца съответно за атезолизумаб и доцетаксел) и пациентите, които никога не са пушили (HR 0,71, 95% CI: 0,47, 1,08; медиана на OS 16,3 спрямо 12,6 месеца съответно за атезолизумаб и доцетаксел). Пациентите с EGFR мутации обаче не показват подобрене на OS с атезолизумаб в сравнение с доцетаксел (HR 1,24, 95% CI: 0,71, 2,18; медиана на OS 10,5 спрямо 16,2 месеца съответно за атезолизумаб и доцетаксел).

Наблюдавано е удължено време до влошаване на съобщавана от пациента болка в гърдите, измерена чрез EORTC QLQ-LC13 с атезолизумаб в сравнение с доцетаксел (HR 0,71, 95% CI: 0,49, 1,05; медианата не е достигната и в двете рамена). Времето до влошаване на другите симптоми на белодробен рак (т.е. кашлица, диспнея и болка в ръката/рамото), измерени чрез EORTC QLQ-LC13, е подобно между атезолизумаб и доцетаксел. Тези резултати трябва да се интерпретират внимателно поради отворения дизайн на проучването.

POPLAR (GO28753): Рандомизирано клинично изпитване фаза II при пациенти с локално авансирал или метастазирал НДРБД, лекувани преди това с химиотерапия

Проведено е едно многоцентрово, международно, рандомизирано, открито контролирано проучване фаза II, POPLAR, при пациенти с локално авансирал или метастазирал НДРБД, които са прогресирали по време на или след схема на лечение, съдържаща платина, независимо от експресията на PD-L1. Първичният резултат за ефикасност е общата преживяемост. Общо 287 пациенти са рандомизирани 1:1 за получаване или на атезолизумаб (1 200 mg чрез интравенозна инфузия през 3 седмици до загуба на клинична полза), или на доцетаксел (75 mg/m² чрез интравенозна инфузия на ден 1 от всеки 3-седмичен цикъл до прогресия на заболяването). Рандомизирането е стратифицирано по статус на експресия на PD-L1 върху IC, по броя на предшестващи химиотерапевтични схеми на лечение и по хистология. Един актуализиран анализ с общо 200 наблюдавани смъртни случая и медиана на проследяване на преживяемостта от 22 месеца показва медиана на OS 12,6 месеца при пациентите, лекувани с атезолизумаб, спрямо 9,7 месеца при пациентите, лекувани с доцетаксел (HR 0,69, 95% CI: 0,52, 0,92). ORR е 15,3% спрямо 14,7% и медианата на DOR е 18,6 месеца спрямо 7,2 месеца съответно за атезолизумаб спрямо доцетаксел.

Дребноклетъчен рак на белия дроб

IMpower133 (GO30081): Рандомизирано клинично изпитване фаза I/III при пациенти с нелекуван с химиотерапия ДРБД в екстензивен стадий в комбинация с карбоплатин и етопозид

Проведено е едно рандомизирано, многоцентрово, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване фаза I/III, IMpower133, за оценка на ефикасността и безопасността на атезолизумаб в комбинация с карбоплатин и етопозид при пациенти с нелекуван с химиотерапия ЕС-ДРБД.

Пациентите са изключвани, ако имат активни или нелекувани метастази в ЦНС, анамнеза за автоимунно заболяване, приложение на жива атеноуирана ваксина в рамките на 4 седмици преди рандомизиране, приложение на системни имunosупресивни лекарствени продукти в рамките на 1 седмица преди рандомизиране. Оценки на тумора са провеждани на всеки 6 седмици през първите 48 седмици след Цикъл 1, ден 1 и на всеки 9 седмици след това. При пациенти, които отговарят на установените критерии и са съгласни да се лекуват след прогресия на заболяването, са провеждани оценки на тумора на всеки 6 седмици до преустановяване на лечението.

Общо 403 пациенти са включени и рандомизирани (1:1) за получаване на схемите на лечение, описани в Таблица 18. Рандомизирането е стратифицирано по пол, функционален статус по ECOG и наличие на метастази в мозъка.

Таблица 18: Интравенозна схема на лечение (IMpower133)

Схема на лечение	Индукция (четири 21-дневни цикъла)	Поддържане (21-дневни цикли)
A	атезолизумаб (1 200 mg) ^a + карбоплатин (AUC 5) ^b + етопозид (100 mg/m ²) ^{b,в}	атезолизумаб (1 200 mg) ^a
B	плацебо + карбоплатин (AUC 5) ^b + етопозид (100 mg/m ²) ^{b,в}	плацебо

^aАтезолизумаб е прилаган до загуба на клинична полза според оценката на изследователя

^b Карбоплатин и етопозид са прилагани до завършване на 4 цикъла, до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност, което настъпи първо

^cЕтопозид е прилаган в ден 1, 2 и 3 от всеки цикъл

Демографските данни и изходните характеристики на заболяването в проучваната популация са добре балансирани между рамената на лечение. Медианата на възрастта е 64 години (граница: 26 до 90 години), като 10% от пациентите са на ≥ 75 -годишна възраст. Повечето от пациентите са мъже (65%), от бялата раса (80%), 9% имат метастази в мозъка и повечето пациенти са настоящи или бивши пушачи (97%). Изходният функционален статус по ECOG е 0 (35%) или 1 (65%).

По времето на първичния анализ пациентите имат медиана на времето на проследяване на преживяемостта 13,9 месеца. Статистически значимо подобрене на OS е наблюдавано в групата с атезолизумаб в комбинация с карбоплатин и етопозид в сравнение с контролното рамо (HR=0,70, 95% CI: 0,54, 0,91; медиана на OS 12,3 месеца спрямо 10,3 месеца). В експлораторен анализ на OS с по-дълго проследяване (медиана: 22,9 месеца), медианата на OS за двете рамена е непроменена в сравнение с първичния междинен анализ на OS. Резултатите за PFS, ORR и DOR от първичния анализ, както и резултатите от окончателния експлораторен анализ на OS, са обобщени в Таблица 19. Кривите на Kaplan-Meier за OS и PFS са представени на Фигури 17 и 18. Данните за пациенти с мозъчни метастази са твърде ограничени, за да се направят заключения за тази популация.

Таблица 19: Обобщение на данните за ефикасност (IMpower133)

Основни крайни точки за ефикасност	Рамо А (Атезолизумаб + карбоплатин + етопозид)	Рамо В (Плацебо + карбоплатин + етопозид)
Съпървични крайни точки		
Анализ на OS*	n=201	n=202
Бр. смъртни случаи (%)	142 (70,6%)	160 (79,2%)
Медиана на времето до събитията (месеци)	12,3	10,3
95% CI	(10,8, 15,8)	(9,3, 11,3)
Стратифициран коефициент на риск [‡] (95% CI)	0,76 (0,60, 0,95)	
p-стойност	0,0154***	
12-месечна OS (%)	51,9	39,0
PFS, оценена от изследователя (RECIST версия 1.1)**	n=201	n=202
Бр. събития (%)	171 (85,1%)	189 (93,6%)
Медиана на продължителността на PFS (месеци)	5,2	4,3
95% CI	(4,4, 5,6)	(4,2, 4,5)
Стратифициран коефициент на риск [‡] (95% CI)	0,77 (0,62, 0,96)	
p-стойност	0,0170	
6-месечна PFS (%)	30,9	22,4
12-месечна PFS (%)	12,6	5,4
Други крайни точки		
ORR, оценена от изследователя (RECIST версия 1.1)**^	n=201	n=202
Бр. респондери (%)	121 (60,2%)	130 (64,4%)
95% CI	(53,1, 67,0)	(57,3, 71,0)
Бр. пълен отговор (%)	5 (2,5%)	2 (1,0%)
Бр. частичен отговор (%)	116 (57,7%)	128 (63,4%)
DOR, оценена от изследователя (RECIST версия 1.1)**^	n = 121	n = 130
Медиана в месеци	4,2	3,9
95% CI	(4,1, 4,5)	(3,1, 4,2)

PFS=преживяемост без прогресия; RECIST = Критерии за оценка на отговора при солидни тумори (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) версия 1.1.; CI=доверителен интервал; ORR=честота на обективен отговор; DOR=продължителност на отговора; OS=обща преживяемост

[‡] Стратифициран по пол и функционален статус по ECOG

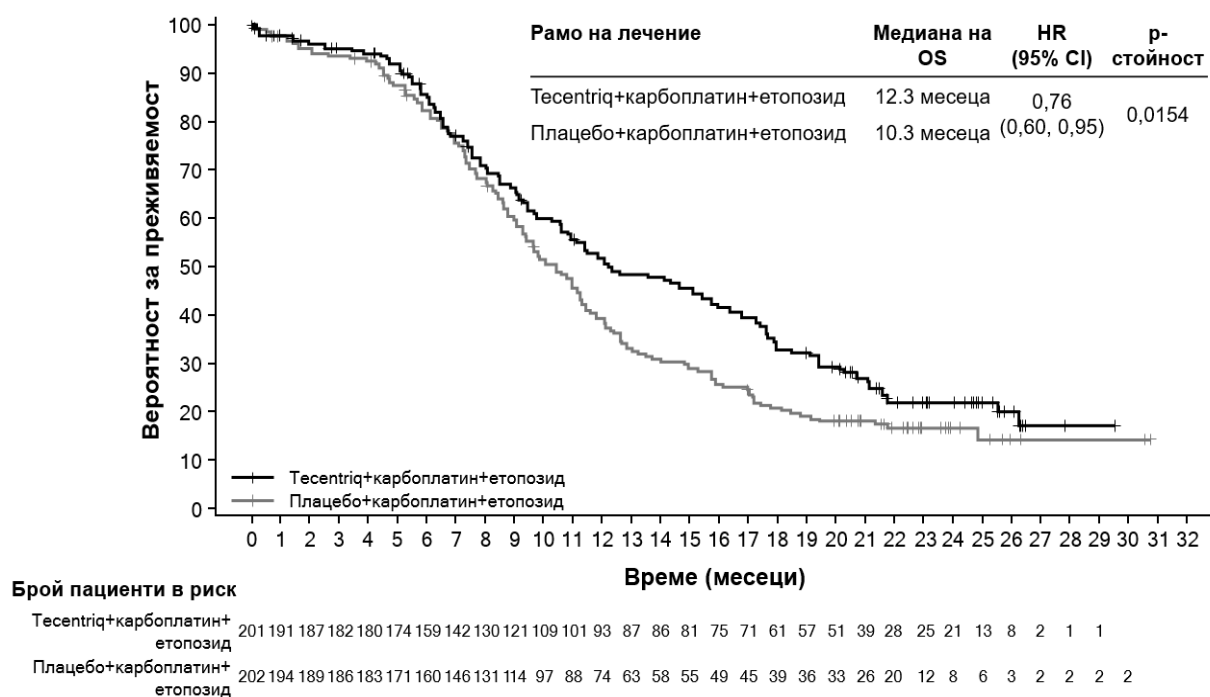
* Окончателен експлораторен анализ на OS към дата на заключване на клиничните данни 24 януари 2019 г.

** Анализи на PFS, ORR и DOR към дата на заключване на клиничните данни 24 април 2018 г.

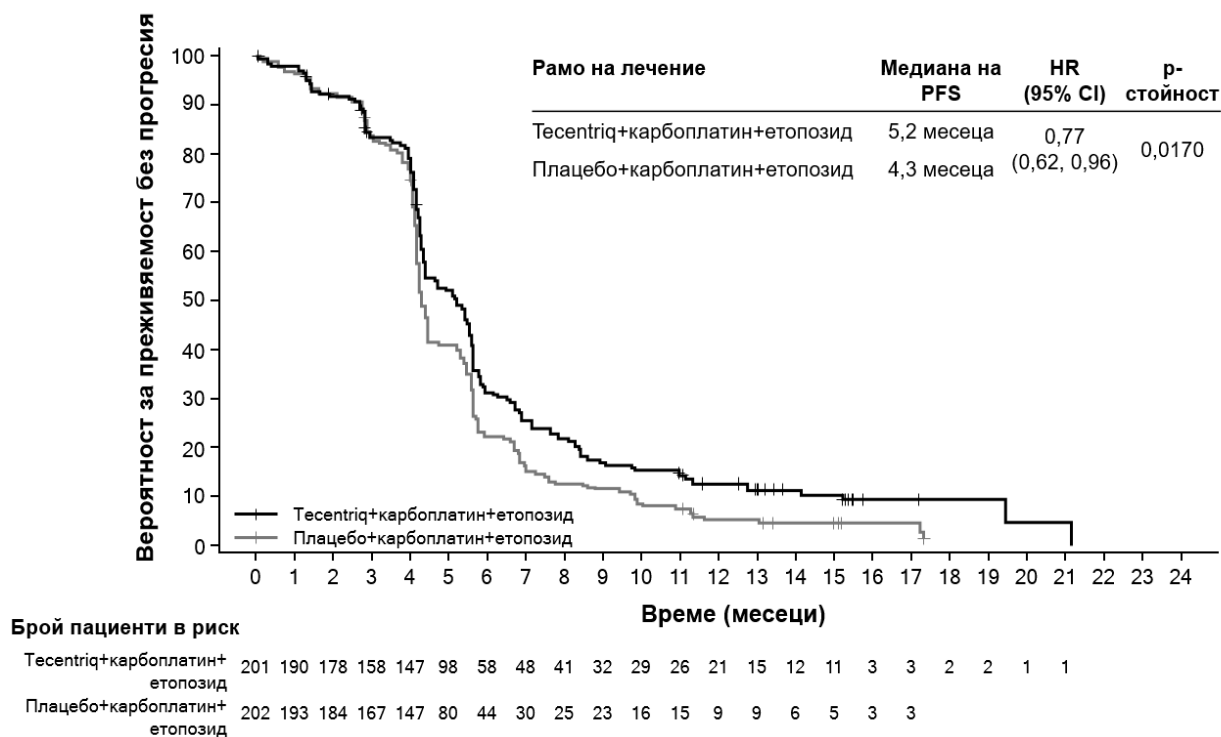
*** Само за описателни цели

^ Потвърдената ORR и DOR са експлораторни крайни точки

Фигура 17: Криви на Kaplan-Meier за обща преживяемост (IMpower133)



Фигура 18: Криви на Kaplan-Meier за преживяемост без прогресия (IMpower133)



Тройнонегативен рак на гърдата

IMpassion130 (WO29522): Рандомизирано клинично изпитване фаза III при пациенти с локално авансирал или метастазирал ТНРГ, нелекувани преди това за метастазирало заболяване

Проведено е двойносляпо, многоцентрово, международно, рандомизирано плацебо-контролирано проучване фаза III с две рамена (IMpassion130) за оценка на ефикасността и безопасността на атезолизумаб в комбинация с *nab*-паклитаксел при пациенти с нерезектабилен локално авансирал или метастазирал ТНРГ, които не са получавали предходна химиотерапия за метастазирало заболяване. Пациентите трябва да са подходящи за монотерапия с таксан (т.е. липса на бърза клинична прогресия, животозастрашаващи висцерални метастази или необходимост от бърз контрол на симптомите и/или заболяването) и са изключвани, ако са получавали предходна химиотерапия в неoadювантни или адювантни условия през последните 12 месеца; при анамнеза за автоимунно заболяване; приложение на жива атenuирана ваксина до 4 седмици преди рандомизирането, приложение на системни имуностимулиращи средства в рамките на 4 седмици или системни имуносупресивни лекарствени продукти в рамките на 2 седмици преди рандомизирането; нелекувани, симптоматични или зависими от кортикостероиди метастази в мозъка. Оценка на тумора е правена на всеки 8 седмици (± 1 седмица) през първите 12 месеца след Цикъл 1, ден 1 и на всеки 12 седмици (± 1 седмица) след това.

Общо 902 пациенти са включени и стратифицирани по наличие на чернодробни метастази, предходно лечение с таксани и по статус на експресия на PD-L1 в тумор-инфилтриращите имунни клетки (IC) (PD-L1 оцветени тумор-инфилтриращи имунни клетки [IC] $<1\%$ от площта на тумора срещу $\geq 1\%$ от площта на тумора), оценен с теста VENTANA PD-L1 (SP142).

Пациентите са рандомизирани за получаване на атезолизумаб 840 mg или плацебо чрез интравенозна инфузия в дни 1 и 15 от всеки 28-дневен цикъл, плюс *nab*-паклитаксел (100 mg/m^2), прилаган чрез интравенозна инфузия в дни 1, 8 и 15 от всеки 28-дневен цикъл. Пациентите получават лечение до рентгенографски данни за прогресия на заболяването в съответствие с RECIST версия 1.1 или неприемлива токсичност. Средният брой цикли на лечение е 7 за атезолизумаб и 6 за *nab*-паклитаксел във всяко рамо на лечение.

Демографските данни и изходните характеристики на заболяването в проучваната популация са добре балансирани между рамената на лечение. Повечето пациенти са жени (99,6%), 67,5% са от бялата раса, а 17,8% са азиатци. Медианата на възрастта е 55 години (граница: 20-86). Изходният функционален статус по ECOG е 0 (58,4%) или 1 (41,3%). Като цяло 41% от включените пациенти имат експресия на PD-L1 $\geq 1\%$, 27% имат чернодробни метастази и 7% имат безсимптомни метастази в мозъка на изходно ниво. Приблизително половината от пациентите са получавали таксан (51%) или антрациклин (54%) в (нео)адювантни условия. Демографските данни на пациентите и изходното туморно заболяване при пациентите с експресия на PD-L1 $\geq 1\%$ в общи линии са представителни за по-широката проучвана популация.

Съпървичните крайни точки за ефикасност включват оценена от изследователя преживяемост без прогресия (PFS) в ИТТ популацията и при пациентите с експресия на PD-L1 $\geq 1\%$ според RECIST версия 1.1, както и обща преживяемост (OS) в ИТТ популацията и при пациентите с експресия на PD-L1 $\geq 1\%$. Вторичните крайни точки за ефикасност включват честота на обективен отговор (ORR) и продължителност на отговора (DOR) според RECIST версия 1.1.

Резултатите за PFS, ORR и DOR в IMpassion130 при пациентите с експресия на PD-L1 $\geq 1\%$ по време на окончателния анализ на PFS с медиана на проследяване на преживяемостта 13 месеца са обобщени в Таблица 20, а кривите на Kaplan-Meier за PFS са показани на Фигура 20. Пациентите с експресия на PD-L1 $<1\%$ не показват подобрене на PFS, когато атезолизумаб е добавен към *nab*-паклитаксел (HR 0,94, 95% CI 0,78, 1,13).

Окончателният анализ на OS е проведен при пациенти с експресия на PD-L1 $\geq 1\%$ с медиана на проследяване 19,12 месеца. Резултатите за OS са представени в Таблица 18, а кривите на Kaplan-Meier на Фигура 19. Пациентите с експресия на PD-L1 $<1\%$ не показват подобрене на OS, когато атезолизумаб е добавен към *nab*-паклитаксел (HR 1,02, 95% CI 0,84, 1,24).

При пациенти с експресия на PD-L1 $\geq 1\%$ са проведени експлораторни анализи по подгрупи, проучващи предшестващо (нео)адювантно лечение, BRCA 1/2 мутации и асимптоматични мозъчни метастази на изходно ниво.

При пациенти, които са получавали предшестващо (нео)адювантно лечение (n=242), коефициентът на риск за първична (окончателна) PFS е 0,79 и 0,77 за окончателна OS, докато при пациенти, които не са получавали предшестващо (нео)адювантно лечение (n=127), коефициентът на риск за първична (окончателна) PFS е 0,44 и 0,54 за окончателна OS.

В проучването IMpassion130 от 614 изследвани пациенти, 89 (15%) са носители на патогенни BRCA 1/2 мутации. От подгрупата PD-L1+/BRCA 1/2 мутации, 19 пациенти са получили атезолизумаб плюс *nab*-паклитаксел, а 26 – плацебо плюс *nab*-паклитаксел. Въз основа на експлораторен анализ и като се има предвид малкият размер на извадката, наличието на BRCA 1/2 мутация изглежда не влияе върху клиничната полза от атезолизумаб и *nab*-паклитаксел по отношение на PFS.

Няма доказателства за ефикасност при пациенти с асимптоматични мозъчни метастази на изходно ниво, въпреки че броят на лекуваните е малък. Медианата на PFS е 2,2 месеца в рамото на атезолизумаб плюс *nab*-паклитаксел (n=15) в сравнение с 5,6 месеца в рамото на плацебо плюс *nab*-паклитаксел (n=11) (HR 1,40; 95% CI 0,57, 3,44).

Таблица 20: Обобщение на данните за ефикасност при пациенти с експресия на PD-L1 $\geq 1\%$ (IMpassion130)

Основни крайни точки за ефикасност	Атезолизумаб + nab- паклитаксел	Плацебо + nab- паклитаксел
<i>Първични крайни точки за ефикасност</i>	n=185	n=184
PFS, оценена от изследователя (RECIST версия 1.1) – Първичен анализ³		
Бр. събития (%)	138 (74,6%)	157 (85,3%)
Медиана на продължителност на PFS (месеци)	7,5	5,0
95% CI	(6,7, 9,2)	(3,8, 5,6)
Стратифициран коефициент на риск‡ (95% CI)	0,62 (0,49, 0,78)	
p-стойност ¹	<0,0001	
12-месечна PFS (%)	29,1	16,4
PFS, оценена от изследователя (RECIST версия 1.1) – Актуализиран експлораторен анализ⁴		
Бр. събития (%)	149 (80,5%)	163 (88,6%)
Медиана на продължителност на PFS (месеци)	7,5	5,3
95% CI	(6,7, 9,2)	(3,8, 5,6)
Стратифициран коефициент на риск‡ (95% CI)	0,63 (0,50, 0,80)	
p-стойност ¹	<0,0001	
12-месечна PFS (%)	30,3	17,3
OS^{1,2,5}		
Бр. смъртни случаи (%)	120 (64,9%)	139 (75,5%)
Медиана на времето до събитията (месеци)	25,4	17,9
95% CI	(19,6, 30,7)	(13,6, 20,3)
Стратифициран коефициент на риск‡ (95% CI)	0,67 (0,53, 0,86)	
<i>Вторични и експлораторни крайни точки</i>		
ORR, оценена от изследователя (RECIST версия 1.1)	n=185	n=183
Бр. респондери (%)	109 (58,9%)	78 (42,6%)
95% CI	(51,5, 66,1)	(35,4, 50,1)
Бр. пълни отговори (%)	19 (10,3%)	2 (1,1%)
Бр. частични отговори (%)	90 (48,6%)	76 (41,5%)
Бр. случаи със стабилно заболяване	38 (20,5%)	49 (26,8%)
DOR, оценена от изследователя		
Медиана в месеци	n=109 8,5	n=78 5,5
95% CI	(7,3, 9,7)	(3,7, 7,1)

¹. На базата на стратифициран log-rank тест.

². Сравненията на OS между рамената на лечение при пациенти с експресия на PD-L1 $\geq 1\%$ не са формално изследвани според предварително определената йерархия на анализите.

³. Въз основа на окончателния анализ за PFS, ORR, DOR и първия междинен анализ за OS към дата на заключване на данните 17 април 2018 г.

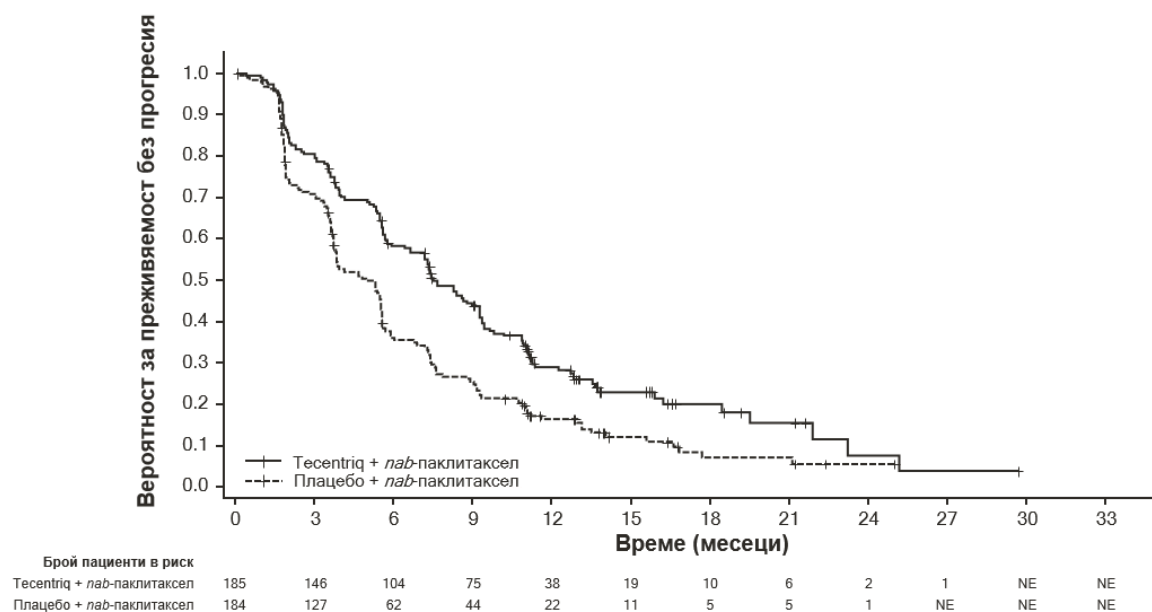
⁴. Въз основа на експлораторния анализ за PFS към дата на заключване на данните 2 януари 2019 г.

⁵. Въз основа на окончателния анализ за OS към дата на заключване на данните 14 април 2020 г.

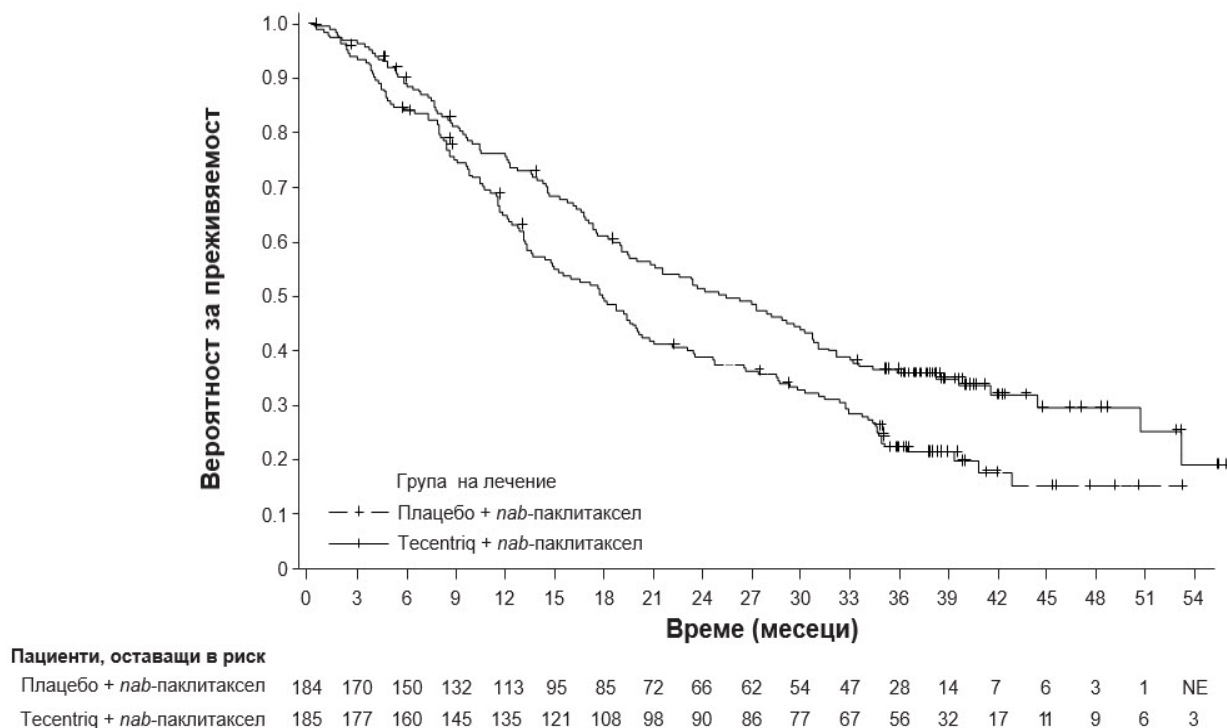
‡ Стратифицирани по наличие на чернодробни метастази и предшестващо лечение с таксани.

PFS = преживяемост без прогресия; RECIST = Критерии за оценка на отговора при солидни тумори (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) версия 1.1.; CI = доверителен интервал; ORR = честота на обективен отговор; DOR = продължителност на отговора; OS = обща преживяемост, NE = не може да се оцени

Фигура 19: Криви на Kaplan-Meier за преживяемост без прогресия при пациенти с експресия на PD-L1 $\geq 1\%$ (IMpassion130)



Фигура 20: Криви на Kaplan-Meier за обща преживяемост при пациенти с експресия на PD-L1 $\geq 1\%$ (IMpassion130)



Времето до влошаване (устойчив спад от ≥ 10 пункта от изходния скор) на съобщения от пациентите глобален здравен статус/ качество на живот, свързано със здравето (HRQoL), измерени чрез EORTC QLQ-C30, са сходни във всички групи на лечение. Това показва, че всички пациенти поддържат изходния си HRQoL за сравним период от време.

Хепатоцелуларен карцином

IMbrave150 (YO40245): Рандомизирано изпитване фаза III при пациенти с нерезектабилен ХЦК, които не са получавали предшестваща системна терапия, в комбинация с бевацизумаб

Проведено е едно открито многоцентрово, международно, рандомизирано проучване фаза III, IMbrave150, за оценка на ефикасността и безопасността на атезолизумаб в комбинация с бевацизумаб, при пациенти с локално авансирал или метастазирал и/или нерезектабилен ХЦК, които не са получавали предшестващо системно лечение. Общо 501 пациенти са рандомизирани (2:1) за получаване или на атезолизумаб (1 200 mg) и 15 mg/kg тт бевацизумаб през 3 седмици, приложени чрез интравенозна инфузия, или на сорафениб 400 mg перорално два пъти дневно. Рандомизирането е стратифицирано по географски регион, макроваскуларна инвазия и/или екстрахепатално разпространение, α -фетопротеин (AFP) на изходно ниво и функционален статус по ECOG. Пациентите и в двете рамена получават лечение до загуба на клинична полза или неприемлива токсичност. Пациентите могат да преустановят или атезолизумаб, или бевацизумаб (напр. поради нежелани събития), и да продължат лечението с едно средство до загуба на клинична полза или неприемлива токсичност, свързана с това средство.

В проучването са включени възрастни, чието заболяване не се е поддало или е прогресирало след оперативни и/или локорегионални терапии, които са Клас А по Child-Pugh и 0/1 по ECOG, и които не са получавали предшестващо системно лечение. Кървенето (включително летални събития) е известна нежелана реакция на бевацизумаб, а кървенето в горния стомашно-чревен тракт е често и животозастрашаващо усложнение при пациенти с ХЦК. Поради това, пациентите задължително са оценени за наличие на варици в рамките на 6 месеца преди лечение и са изключвани, ако имат кървене от варици в рамките на 6 месеца преди лечение, нелекувани или непълно лекувани варици с кървене, или висок риск от кървене. При пациенти с активен хепатит В се изисква HBV ДНК < 500 IU/ml в рамките на 28 дни преди започване на лечението в проучването, както и стандартно анти-HBV лечение за минимум 14 дни преди включване в проучването и за продължителността на проучването.

Пациентите са изключвани също, ако имат умерен или тежък асцит, анамнеза за чернодробна енцефалопатия, известен фиброламеларен ХЦК, саркоматоиден ХЦК, смесен холангиокарцином и ХЦК, активна ко-инфекция с HBV и HCV, анамнеза за автоимунно заболяване, приложение на жива атenuирана ваксина в рамките на 4 седмици преди рандомизирането, приложение на системни имуностимулиращи средства в рамките на 4 седмици или приложение на системни имunosупресивни лекарствени продукти в рамките на 2 седмици преди рандомизирането, нелекувани или кортикостероид-зависими мозъчни метастази. Оценки на тумора са извършвани на всеки 6 седмици през първите 54 седмици след Цикъл 1, ден 1, и на всеки 9 седмици след това.

Демографските и изходните характеристики на заболяването в проучваната популация са добре балансирани между рамената на лечение. Медианата на възрастта е 65 години (границы: 26 до 88 години) и 83% са мъже. Мнозинството пациенти са азиатци (57%) и от бялата раса (35%). 40% са от Азия (без Япония), а 60% са от останалата част на света. Приблизително 75% от пациентите постъпват с макроваскуларна инвазия и/или екстрахепатално разпространение и 37% имат AFP $\geq$ 400 ng/ml на изходно ниво. Функционалният статус по ECOG на изходно ниво е 0 (62%) или 1 (38%). Първичните рискови фактори за развитие на ХЦК са вирусна инфекция с Хепатит В при 48% от пациентите, вирусна инфекция с Хепатит С при 22% от пациентите и невирусно заболяване при 31% от пациентите. ХЦК е категоризиран според Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) като стадий С при 82% от пациентите, стадий В при 16% от пациентите и стадий А при 3% от пациентите.

Съпървичните крайни точки за ефикасност са OS и PFS, оценена от IRF по RECIST версия 1.1. По времето на първичния анализ пациентите имат медиана на времето на проследяване 8,6 месеца. Данните демонстрират статистически значимо подобрение на OS и PFS, оценена от IRF по RECIST версия 1.1, с атезолизумаб+бевацизумаб в сравнение със сорафениб. Статистически значимо подобрение е наблюдавано също в потвърдената честота на обективен отговор (ORR), оценена от IRF по RECIST версия 1.1 и RECIST, модифицирани за ХЦК (mRECIST). Ключовите резултати за ефикасност от първичния анализ са обобщени в Таблица 21.

Проведен е актуализиран описателен анализ на ефикасността с медиана на времето на проследяване 15,6 месеца. Медианата на OS е 19,2 месеца (95% CI: 17,0, 23,7) в рамото на атезолизумаб+бевацизумаб спрямо 13,4 месеца (95% CI: 11,4, 16,9) в рамото на сорафениб с HR 0,66 (95% CI: 0,52, 0,85). Медианата на PFS, оценена от IRF по RECIST версия 1.1, е 6,9 месеца (95% CI: 5,8, 8,6) в рамото на атезолизумаб+бевацизумаб спрямо 4,3 месеца (95% CI: 4,0, 5,6) в рамото на сорафениб с HR 0,65 (95% CI: 0,53, 0,81).

ORR, оценена от IRF по RECIST версия 1.1, е 29,8% (95% CI: 24,8, 35,0) в рамото на атезолизумаб+бевацизумаб и 11,3% (95% CI: 6,9, 17,3) в рамото на сорафениб. Медианата на продължителността на отговор (DOR), оценена от IRF по RECIST версия 1.1 при потвърдени респондери, е 18,1 месеца (95% CI: 14,6, NE) в рамото на атезолизумаб+бевацизумаб в сравнение с 14,9 месеца (95% CI: 4,9, 17,0) в рамото на сорафениб.

Кривите на Kaplan-Meier за OS (актуализиран анализ) и PFS (първичен анализ) са представени съответно на Фигури 21 и 22.

Таблица 21: Обобщение на ефикасността (IMbrave150 първичен анализ)

Ключови крайни точки за ефикасност	Атезолизумаб+бевацизумаб	Сорафениб
OS	n=336	n=165
Брой смъртни случаи (%)	96 (28,6%)	65 (39,4%)
Медиана на времето до събитие (месеци)	NE	13,2
95% CI	(NE, NE)	(10,4, NE)
Стратифициран коефициент на риск [‡] (95% CI)	0,58 (0,42, 0,79)	
р-стойност ¹	0,0006	
6-месечна OS (%)	84,8%	72,3%
PFS, оценена от IRF, RECIST версия 1.1	n=336	n=165
Брой събития (%)	197 (58,6%)	109 (66,1%)
Медиана на продължителност на PFS (месеци)	6,8	4,3
95% CI	(5,8, 8,3)	(4,0, 5,6)
Стратифициран коефициент на риск [‡] (95% CI)	0,59 (0,47, 0,76)	
р-стойност ¹	<0,0001	
6-месечна PFS (%)	54,5%	37,2%
ORR, оценена от IRF, RECIST версия 1.1	n=326	n=159
Брой потвърдени респондери (%)	89 (27,3%)	19 (11,9%)
95% CI	(22,5, 32,5)	(7,4, 18,0)
р-стойност ²	<0,0001	
Брой пълни отговори (%)	18 (5,5%)	0
Брой частични отговори (%)	71 (21,8%)	19 (11,9%)
Брой стабилни заболявания (%)	151 (46,3%)	69 (43,4%)
DOR, оценена от IRF, RECIST версия 1.1	n=89	n=19
Медиана в месеци	NE	6,3
95% CI	(NE, NE)	(4,7, NE)
Граници (месеци)	(1,3+, 13,4+)	(1,4+, 9,1+)
ORR, оценена от IRF, ХЦК mRECIST	n=325	n=158
Брой потвърдени респондери (%)	108 (33,2%)	21 (13,3%)
95% CI	(28,1, 38,6)	(8,4, 19,6)
р-стойност ²	<0,0001	
Брой пълни отговори (%)	33 (10,2%)	3 (1,9%)
Брой частични отговори (%)	75 (23,1%)	18 (11,4%)
Брой стабилни заболявания (%)	127 (39,1%)	66 (41,8%)

Ключови крайни точки за ефикасност	Атезолизумаб+бевацизумаб	Сорафениб
DOR, оценена от IRF, ХЦК mRECIST	n=108	n=21
Медиана в месеци	NE	6,3
95% CI	(NE, NE)	(4,9, NE)
Граници (месеци)	(1,3+, 13,4+)	(1,4+, 9,1+)

‡ Стратифициран по географски регион (Азия без Япония спрямо останалата част от света), макроваскуларна инвазия и/или екстрахепатално разпространение (наличие спрямо отсъствие) и AFP на изходно ниво (< 400 спрямо ≥ 400 ng/ml)

1. Основана на двустранен стратифициран log-rank тест

2. Номинални p-стойности, основани на двустранен тест на Cochran-Mantel-Haenszel

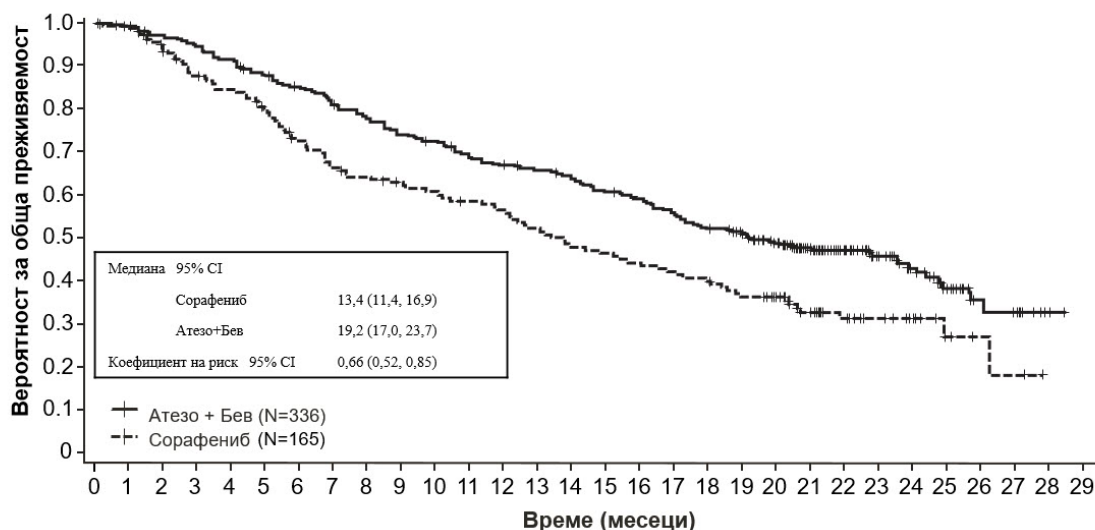
+ Посочена цензурирана стойност

PFS=преживяемост без прогресия; RECIST = Критерии за оценка на отговора при солидни тумори (Response

Evaluation Criteria in Solid Tumours) версия 1.1.; ХЦК mRECIST = Модифицирана оценка по RECIST за

хепатоцелуларен карцином; CI=доверителен интервал; ORR=честота на обективен отговор; DOR=продължителност на отговор; OS=обща преживяемост; NE=не може да бъде изчислено

Фигура 21: Криви на Kaplan-Meier за OS в ITT популацията (IMbrave150 актуализиран анализ)

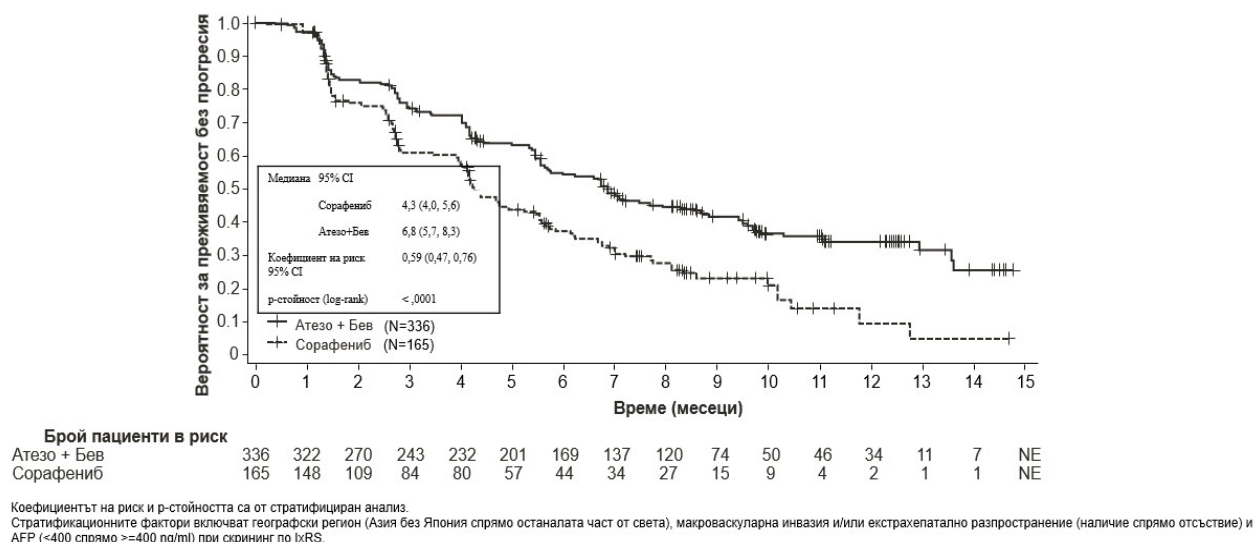


Брой пациенти в риск

Атезо + Бев	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
Сорафениб	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

Коефициентът на риск е от стратифициран анализ. Стратификационните фактори включват географски регион (Азия без Япония спрямо останалата част от света), макроваскуларна инвазия и/или екстрахепатално разпространение (наличие спрямо отсъствие) и AFP (<400 спрямо ≥400 ng/ml) при скрининг по IxRS.

Фигура 22: Криви на Kaplan-Meier за PFS, оценена от IRF по RECIST версия 1.1 в ITT популацията (IMbrave150 първичен анализ)



Ефикасност в старческа възраст

Като цяло не са наблюдавани разлики в ефикасността между пациенти ≥ 65 -годишна възраст и по-млади пациенти, получаващи монотерапия с атезолизумаб. В проучването IMpower150 възрастта ≥ 65 години е свързана с намален ефект на атезолизумаб при пациенти, получаващи атезолизумаб в комбинация с карбоплатин и паклитаксел.

В проучванията IMpower150, IMpower133 и IMpower110 данните за пациенти на възраст над ≥ 75 години са много ограничени, за да се направят заключения за тази популация.

Педиатрична популация

Проведено е многоцентрово, открито проучване в ранна фаза при педиатрични пациенти (< 18 години, $n=69$) и млади възрастни (18-30 години, $n=18$) с рецидивирали или прогресирали солидни тумори, както и Ходжкинов и Неходжкинов лимфом, за оценка на безопасността и фармакокинетиката на атезолизумаб. Пациентите са лекувани с 15 mg/kg тт атезолизумаб интравенозно през 3 седмици (вж. точка 5.2).

5.2 Фармакокинетични свойства

Експозицията на атезолизумаб се повишава пропорционално на дозата в дозовия диапазон от 1 mg/kg тт до 20 mg/kg тт, включително фиксираната доза 1 200 mg, прилагана през 3 седмици. Един популационен анализ, който включва 472 пациенти, описва фармакокинетиката на атезолизумаб за дозовия диапазон от 1 до 20 mg/kg тт с линеен двукомпартиментен модел на разпределение с елиминиране от първи порядък. Фармакокинетичните свойства на атезолизумаб 840 mg, приложен интравенозно през 2 седмици, на 1 200 mg, приложен интравенозно през 3 седмици, и на 1 680 mg, приложен интравенозно през 4 седмици, са еднакви; очаква се да бъдат постигнати сходни общи експозиции при тези три дозови схеми. Един популационен фармакокинетичен анализ показва, че стационарно състояние се постига след 6 до 9 седмици на многократно прилагане. Системното кумулиране в площта под кривата концентрация/време, максималната концентрация и най-ниската концентрация са съответно 1,91, 1,46 и 2,75 пъти.

Абсорбция

Атезолизумаб се прилага чрез интравенозна инфузия.

Разпределение

Един популационен фармакокинетичен анализ показва, че обемът на разпределение в централния компартимент е 3,28 l, а обемът в стационарно състояние е 6,91 l при типичния пациент.

Биотрансформация

Метаболизмът на атезолизумаб не е проучван директно. Антителата се елиминират главно чрез катаболизъм.

Елиминиране

Един популационен фармакокинетичен анализ показва, че клирънсът на атезолизумаб е 0,200 l/ден и типичният терминален елиминационен полуживот е 27 дни.

Специални популации

Въз основа на популационен ФК анализ и анализ на експозиция-отговор, възраст (21-89 години), географски регион, етническа принадлежност, бъбречно увреждане, леко чернодробно увреждане, ниво на експресия на PD-L1 или функционален статус по ECOG нямат ефект върху фармакокинетиката на атезолизумаб. Телесно тегло, пол, положителен ADA статус, нива на албумин и туморно натоварване имат статистически значим ефект, но без клинично значение върху фармакокинетиката на атезолизумаб. Не се препоръчва коригиране на дозата.

Старческа възраст

Не са провеждани специални проучвания на атезолизумаб при пациенти в старческа възраст. Ефектът на възрастта върху фармакокинетиката на атезолизумаб е оценяван в един популационен фармакокинетичен анализ. Възрастта не е установена като значима ковариата, повлияваща фармакокинетиката на атезолизумаб, въз основа на пациенти с възрастови граници от 21-89 години (n=472) и медиана на възрастта 62 години. Не е наблюдавана клинично значима разлика във фармакокинетиката на атезолизумаб при пациенти < 65 години (n=274), пациенти между 65–75 години (n=152) и пациенти >75 години (n=46) (вж. точка 4.2).

Педиатрична популация

Фармакокинетичните резултати от едно многоцентрово, открито проучване в ранна фаза, проведено при педиатрични пациенти (< 18 години, n=69) и млади възрастни (18-30 години, n=18), показват, че клирънсът и обемът на разпределение на атезолизумаб са сравними между педиатрични пациенти, получаващи 15 mg/kg тт и млади възрастни, получаващи 1 200 mg атезолизумаб през 3 седмици, когато са нормализирани спрямо телесно тегло, с понижаване на експозицията при намаляване на телесното тегло при педиатрични пациенти. Тези разлики не са свързани с намаляване на концентрациите на атезолизумаб под терапевтичната таргетна експозиция. Данните при деца < 2 години са ограничени и не могат да се направят точни заключения.

Бъбречно увреждане

Не са провеждани специални проучвания на атезолизумаб при пациенти с бъбречно увреждане. В популационния фармакокинетичен анализ не се откриват клинично значими разлики в клирънса на атезолизумаб при пациенти с леко (изчислена скорост на гломерулна филтрация [eGFR] 60 до 89 ml/min/1,73 m²; n=208) или умерено (eGFR 30 до 59 ml/min/1,73 m²; n=116) бъбречно увреждане в сравнение с пациенти с нормална (eGFR по-голяма или равна на 90 ml/min/1,73 m²; n=140) бъбречна функция. Само няколко пациенти са имали тежко бъбречно увреждане (eGFR 15 до 29 ml/min/1,73 m²; n=8) (вж. точка 4.2). Ефектът на тежко бъбречно увреждане върху фармакокинетиката на атезолизумаб е неизвестен.

Чернодробно увреждане

Не са провеждани специални проучвания на атезолизумаб при пациенти с чернодробно увреждане. В популационния фармакокинетичен анализ не се откриват клинично значими разлики в клирънса на атезолизумаб, наблюдаван при пациентите с леко чернодробно увреждане (билирубин ≤ ГГН и AST > ГГН или билирубин > 1,0 × до 1,5 × ГГН и всяка стойност на AST) или с умерено чернодробно увреждане (билирубин > 1,5 до 3 × ГГН и всяка стойност на AST), в сравнение с пациентите с нормална чернодробна функция (билирубин ≤ ГГН и AST ≤ ГГН). Липсват данни при пациенти с тежко чернодробно увреждане (билирубин > 3 × ГГН и всяка стойност на AST). Чернодробното увреждане е определено по критериите за чернодробна дисфункция на Работната група по органна дисфункция на Националния онкологичен институт (National Cancer Institute-Organ Dysfunction Working Group, NCI-ODWG) (вж. точка 4.2). Ефектът на тежко чернодробно увреждане (билирубин > 3 × ГГН и всяка стойност на AST) върху фармакокинетиката на атезолизумаб е неизвестен.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Канцерогенност

Не са провеждани проучвания за канцерогенност за установяване на канцерогенния потенциал на атезолизумаб.

Мутагенност

Не са провеждани проучвания за мутагенност за установяване на мутагенния потенциал на атезолизумаб. Не се очаква обаче моноклоналните антитела да променят ДНК или хромозомите.

Фертилитет

Не са провеждани проучвания по отношение на фертилитета с атезолизумаб. Оценката на репродуктивните органи на мъжки и женски дългопашати макаци обаче е включена в проучването за хронична токсичност. Приложение на атезолизумаб веднъж седмично на женски маймуни с изчислена AUC приблизително 6 пъти по-висока от AUC, при пациенти получаващи препоръчителната доза, предизвиква нередовен менструален цикъл и липса на новообразувани жълти тела в яйчниците, които са обратими. Липсва ефект върху мъжките репродуктивни органи.

Тератогенност

Не са провеждани репродуктивни проучвания или проучвания за тератогенност с атезолизумаб при животни. Проучванията при животни показват, че инхибирането на пътя PD-L1/PD-1 може да доведе до риск от имуномедирано отхвърляне на развиващия се плод, водещо до смърт на фетуса. Приложението на атезолизумаб може да причини увреждане на фетуса, включително ембриофетална смърт.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

L-хистидин
Ледена оцетна киселина
Захароза
Полисорбат 20
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимост този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон

3 години.

Разреден разтвор

Доказана е химична и физична стабилност при употреба до 24 часа при $\leq 30^{\circ}\text{C}$ и до 30 дни при 2°C до 8°C от момента на приготвяне.

От микробиологична гледна точка приготвеният инфузионен разтвор трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, периодът на използване и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и по правило не трябва да надхвърлят 24 часа при 2°C до 8°C или 8 часа при стайна температура ($\leq 25^{\circ}\text{C}$), освен ако разреждането е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$).

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона във външната опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Флакон от стъкло тип I със запушалка от бутилова гума и алуминиева обкатка с пластмасово отчупващо се капаче в сив или синьо-зелен цвят, съдържащ 14 ml или 20 ml концентрат за инфузионен разтвор.

Опаковка от един флакон.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Tecentriq не съдържа антимикробни консерванти или бактериостатични средства и трябва да се приготвя от медицински специалист при използване на асептична техника, за да се осигури стерилността на приготвените разтвори. Използвайте стерилна игла и спринцовка, за да пригответе Tecentriq.

Асептично приготвяне, работа и съхранение:

При приготвяне на инфузията трябва да се осигури асептична работа. Приготвянето трябва:

- да се извършва при асептични условия от обучен персонал в съответствие с правилата за добрата практика, особено по отношение на асептичното приготвяне на парентерални продукти.
- да се извършва в камина с ламинарен поток или в бокс за биологична безопасност при използване на стандартните предпазни мерки за безопасна работа със средства за интравенозно приложение.
- да се последва от адекватно съхранение на приготвения инфузионен разтвор, за да се осигури поддържане на асептичните условия.

Да не се разклаща.

Указания за разреждане

За препоръчителната доза от 840 mg: четиринадесет ml Tecentriq концентрат трябва да се изтеглят от флакона и да се разредят в инфузионен сак от поливинилхлорид (PVC), полиолефин (PO), полиетилен (PE) или полипропилен (PP), съдържащ натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор.

За препоръчителната доза от 1 200 mg: двадесет ml Tecentriq концентрат трябва да се изтеглят от флакона и да се разредят в инфузионен сак от поливинилхлорид (PVC), полиолефин (PO), полиетилен (PE) или полипропилен (PP), съдържащ натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор.

За препоръчителната доза от 1 680 mg: двадесет и осем ml Tecentriq концентрат трябва да се изтеглят от два флакона Tecentriq 840 mg и да се разредят в инфузионен сак от поливинилхлорид (PVC), полиолефин (PO), полиетилен (PE) или полипропилен (PP), съдържащ натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор.

След разреждане, крайната концентрация на разредения разтвор трябва да бъде между 3,2 и 16,8 mg/ml.

Сакът трябва внимателно да се обърне, за да се смеси разтворът, така че да се избегне образуване на пяна. След като инфузията е приготвена, тя трябва да се приложи незабавно (вж. точка 6.3).

Преди приложение парентералните лекарствени продукти трябва да се проверят визуално за твърди частици и промяна на цвета. Ако се наблюдават твърди частици или промяна на цвета, разтворът не трябва да се използва.

Не са наблюдавани несъвместимости между Tecentriq и инфузионни сакове, влизащи в контакт с продукта, с повърхности от PVC, PO, PE или PP. Освен това не са наблюдавани несъвместимости с мембраните на вградени филтри от полиетерсулфон или полисулфон, и системи за инфузия и други помощни материали за инфузия от PVC, PE, полибутадиен или полиетеруретан. Употребата на вградени филтри не е задължителна.

Да не се прилага едновременно с други лекарствени продукти през една и съща инфузионна система.

Изхвърляне

Изхвърлянето на Tecentriq в околната среда трябва да се сведе до минимум. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 21 септември 2017 г.
Дата на последно подновяване: 25 април 2022 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tecentriq 1 875 mg инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един флакон с 15 ml разтвор съдържа 1 875 mg атезолизумаб.
Всеки ml от разтвора съдържа 125 mg атезолизумаб .

Атезолизумаб е Fc-модифицирано, хуманизирано IgG1 моноклонално антитяло насочено срещу лиганд 1 на рецептора на програмирана клетъчна смърт (PD-L1), получено чрез рекомбинантна ДНК технология в клетъчни линии от яйчник на китайски хамстер.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор.

Бистра, безцветна до бледожълта течност. Разтворът има pH от 5,5 – 6,1 и осмолалитет от 359 - 459 mOsm/kg.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Уротелен карцином (УК)

Tecentriq като монотерапия е показан за лечение на възрастни пациенти с локално авансирал или метастазирал УК:

- след предшестваща, съдържаща платина, химиотерапия или
- които се считат неподходящи за лечение с цисплатин и чиито тумори имат PD-L1 експресия $\geq 5\%$ (вж. точка 5.1).

Недребноклетъчен рак на белия дроб (НДРБД) в ранен стадий

Tecentriq като монотерапия е показан за адювантно лечение след пълна резекция и химиотерапия на основата на платина при възрастни пациенти с НДРБД с висок риск от рецидив, с туморна експресия на PD-L1 $\geq 50\%$ туморни клетки (ТС), които нямат EGFR мутирал или ALK-позитивен НДРБД (вж. точка 5.1 за критерии за подбор).

Авансирал НДРБД

Tecentriq в комбинация с бевацизумаб, паклитаксел и карбоплатин е показан за първа линия на лечение на възрастни пациенти с метастазирал несквамозен НДРБД. При пациенти с EGFR мутирал или ALK-позитивен НДРБД, Tecentriq в комбинация с бевацизумаб, паклитаксел и карбоплатин е показан само след неуспех на подходящи таргетни терапии (вж. точка 5.1).

Tecentriq в комбинация с *nab*-паклитаксел и карбоплатин е показан за първа линия на лечение на възрастни пациенти с метастазирал несквамозен НДРБД, които нямат EGFR мутирал или ALK-позитивен НДРБД (вж. точка 5.1).

Tescentriq като монотерапия е показан за първа линия на лечение на възрастни пациенти с метастазирал НДРБД с туморна експресия на PD-L1 $\geq 50\%$ ТС или $\geq 10\%$ тумор-инфилтриращи имунни клетки (IC), които нямат EGFR мутирал или ALK-позитивен НДРБД (вж. точка 5.1).

Tescentriq като монотерапия е показан за лечение от първа линия на възрастни пациенти с авансирал НДРБД, които не отговарят на условията за лечение на базата на платина (вж. точка 5.1 за критерии за подбор).

Tescentriq като монотерапия е показан за лечение на възрастни пациенти с локално авансирал или метастазирал НДРБД след предшестваща химиотерапия. Преди да получат Tescentriq, пациенти с EGFR мутирал или ALK-позитивен НДРБД трябва също да са получили таргетни терапии (вж. точка 5.1).

Дребноклетъчен рак на белия дроб (ДРБД)

Tescentriq в комбинация с карбоплатин и етопозид е показан за първа линия на лечение на възрастни пациенти с екстензивен стадий на дребноклетъчен рак на белия дроб (ЕС-ДРБД) (вж. точка 5.1).

Тройнонегативен рак на гърдата (ТНРГ)

Tescentriq в комбинация с *paab*-паклитаксел е показан за лечение на възрастни пациенти с нерезектабилен локално авансирал или метастазирал ТНРГ с туморна експресия на PD-L1 $\geq 1\%$, които не са получавали предшестваща химиотерапия за метастазирало заболяване.

Хепатоцелуларен карцином (ХЦК)

Tescentriq в комбинация с бевацизумаб е показан за лечение на възрастни пациенти с авансирал или нерезектабилен ХЦК, които не са получавали предшестваща системна терапия (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Tescentriq трябва да се започне и наблюдава от лекар с опит в лечението на рак.

Пациентите, които понастоящем получават атезолизумаб за интравенозно приложение, може да преминат към лечение с Tescentriq инжекционен разтвор и обратно.

Изследване за PD-L1 при пациенти с УК, ТНРГ или НДРБД

Монотерапия с Tescentriq

Ако е посочено в показанието, подборът на пациенти за лечение с Tescentriq въз основа на туморната експресия на PD-L1 трябва да бъде потвърден с валидиран тест (вж. точки 4.1 и 5.1).

Tescentriq в комбинирана терапия

Пациенти, които преди това не са лекувани за ТНРГ, трябва да бъдат избирани за лечение въз основа на туморната експресия на PD-L1, потвърдена чрез валидиран тест (вж. точка 5.1).

Дозировка

Препоръчителната доза Tescentriq инжекционен разтвор е 1 875 mg, прилагана на всеки три седмици, както е описано в Таблица 1.

При прилагане на Tecentriq в комбинирана терапия, моля, вижте също и пълната кратка характеристика на продуктите, използвани в комбинацията (вж. също точка 5.1).

Таблица 1: Препоръчителна доза Tecentriq при подкожно приложение

Терапевтично показание	Препоръчителна доза и схема	Продължителност на лечение
Tecentriq като монотерапия		
1L УК	1 875 mg през 3 седмици	До прогресия на заболяването или неконтролируема токсичност.
1L метастазирал НДРБД		
1L неподходящ за лечение с платина НДРБД		
НДРБД в ранен стадий	1 875 mg през 3 седмици	В продължение на 1 година освен при рецидив на заболяването или неприемлива токсичност. Лечение с продължителност по-голяма от 1 година не е проучвано.
2L УК	1 875 mg през 3 седмици	До загуба на клинична полза или неконтролируема токсичност.
2L НДРБД		
Tecentriq в комбинирана терапия		
1L несквамозен НДРБД с бевацизумаб, паклитаксел и карбоплатин	Индукционна и поддържаща фаза: 1 875 mg през 3 седмици Когато се прилагат в един и същи ден, Tecentriq трябва да се прилага пръв. Индукционна фаза за продукти в комбинация (четири или шест цикъла): Бевацизумаб, паклитаксел и след това карбоплатин се прилагат през три седмици. Поддържаща фаза (без химиотерапия): Бевацизумаб се прилага през три седмици.	До прогресия на заболяването или неконтролируема токсичност. Атипични отговори (напр. първоначална прогресия на заболяването, последвана от свиване на тумора) са наблюдавани при продължаване на лечението с Tecentriq след прогресия на заболяването. Лечение след прогресия на заболяването може да се обмисли по преценка на лекаря.

Терапевтично показание	Препоръчителна доза и схема	Продължителност на лечение
1L несквамозен НДРБД с <i>nab</i> -паклитаксел и карбоплатин	Индукционна и поддържаща фаза: 1 875 mg през 3 седмици Когато се прилагат в един и същи ден, Тесcentriq трябва да се прилага пръв. Индукционна фаза за продукти в комбинация (четири или шест цикъла): <i>Nab</i>-паклитаксел и карбоплатин се прилагат в ден 1; освен това <i>nab</i>-паклитаксел се прилага в дни 8 и 15 от всеки 3-седмичен цикъл.	До прогресия на заболяването или неконтролируема токсичност. Атипични отговори (напр. първоначална прогресия на заболяването, последвана от свиване на тумора) са наблюдавани при продължаване на лечението с Тесcentriq след прогресия на заболяването. Лечение след прогресия на заболяването може да се обмисли по преценка на лекаря.
1L ЕС-ДРБД с карбоплатин и етопозид	Индукционна и поддържаща фаза: 1 875 mg през 3 седмици Когато се прилагат в един и същи ден, Тесcentriq трябва да се прилага пръв. Индукционна фаза за продукти в комбинация (четири цикъла): Карбоплатин и след това етопозид се прилагат в ден 1; етопозид се прилага също и в дни 2 и 3 от всеки 3-седмичен цикъл.	До прогресия на заболяването или неконтролируема токсичност. Атипични отговори (напр. първоначална прогресия на заболяването, последвана от свиване на тумора) са наблюдавани при продължаване на лечението с Тесcentriq след прогресия на заболяването. Лечение след прогресия на заболяването може да се обмисли по преценка на лекаря.
1L нерезектабилен локално авансирал или метастазирал ТНРГ с <i>nab</i> -паклитаксел	1 875 mg през 3 седмици Когато се прилагат в един и същи ден, Тесcentriq трябва да се прилага преди <i>nab</i>-паклитаксел. <i>Nab</i>-паклитаксел трябва да се прилага в доза 100 mg/m² в дни 1, 8 и 15 от всеки 28-дневен цикъл.	До прогресия на заболяването или неконтролируема токсичност.

Терапевтично показание	Препоръчителна доза и схема	Продължителност на лечение
Авансирал или нерезектабилен ХЦК с бевацизумаб	1 875 mg през 3 седмици Когато се прилагат в един и същи ден, Tecentriq трябва да се прилага преди бевацизумаб. Бевацизумаб се прилага в доза 15 mg/kg телесно тегло (тг) през 3 седмици.	До загуба на клинична полза или неконтролируема токсичност.

Отложени или пропуснати дози

Ако планираната доза Tecentriq се пропусне, тя трябва да се приложи възможно най-скоро. Схемата на приложение трябва да се планира така, че да се поддържа подходящият интервал между дозите.

Изменение на дозата по време на лечение

Не се препоръчва намаляване на дозата Tecentriq.

Отлагане на дозата или преустановяване на лечението (вж. също точки 4.4 и 4.8)

Таблица 2: Препоръка за изменение на дозата при Tecentriq

Имуномедирирани нежелани реакции	Тежест	Изменение на лечението
Пневмонит	Степен 2	Временно преустановяване на Tecentriq Лечението може да се поднови, когато събитието се подобри до степен 0 или степен 1 в рамките на 12 седмици и кортикостероидите се намалят до ≤ 10 mg преднизон или негов еквивалент на ден
	Степен 3 или 4	Трайно преустановяване на Tecentriq
Хепатит при пациенти без ХЦК	Степен 2: (ALT или AST > 3 до $5 \times$ горна граница на нормата [ГГН]) или билирубин в кръвта $> 1,5$ до $3 \times$ ГГН)	Временно преустановяване на Tecentriq Лечението може да се поднови, когато събитието се подобри до степен 0 или степен 1 в рамките на 12 седмици и кортикостероидите се намалят до ≤ 10 mg преднизон или негов еквивалент на ден

Имуномедирирани нежелани реакции	Тежест	Изменение на лечението
	Степен 3 или 4: (ALT или AST > 5 x ГГН <i>или</i> билирубин в кръвта > 3 x ГГН)	Трайно преустановяване на Tecentriq
Хепатит при пациенти с ХЦК	Ако AST/ALT е в нормални граници на изходно ниво и се повиши до > 3 x или ≤ 10 x ГГН <i>или</i> Ако AST/ALT е > 1 x до ≤ 3 x ГГН на изходно ниво и се повиши до > 5 x до ≤ 10 x ГГН <i>или</i> Ако AST/ALT е > 3 x до ≤ 5 x ГГН на изходно ниво и се повиши до > 8 x до ≤ 10 x ГГН	Временно преустановяване на Tecentriq Лечението може да се поднови, когато събитието се подобри до степен 0 или степен 1 в рамките на 12 седмици и кортикостероидите се намалят до ≤ 10 mg преднизон или негов еквивалент на ден
	Ако AST/ALT се повиши до > 10 x ГГН <i>или</i> Общият билирубин се повиши до > 3 x ГГН	Трайно преустановяване на Tecentriq
Колит	Диария степен 2 или 3 (нарастване на броя с ≥ 4 изхождания/ден спрямо изходното ниво) <i>или</i> Симптоматичен колит	Временно преустановяване на Tecentriq Лечението може да се поднови, когато събитието се подобри до степен 0 или степен 1 в рамките на 12 седмици и кортикостероидите се намалят до ≤ 10 mg преднизон или негов еквивалент на ден
	Диария или колит степен 4 (животозастрашаващи; показана е спешна намеса)	Трайно преустановяване на Tecentriq

Имуномедирирани нежелани реакции	Тежест	Изменение на лечението
Хипотиреоидизъм или хипертиреоидизъм	Симптоматичен	Временно преустановяване приложението на Tecentriq <u>Хипотиреоидизъм:</u> Лечението може да се поднови, когато симптомите се контролират чрез заместителна терапия с тироидни хормони и нивата на TSH се понижат <u>Хипертиреоидизъм:</u> Лечението може да се поднови, когато симптомите се контролират чрез анти tiroиден лекарствен продукт и тироидната функция се подобрява
Надбъбречна недостатъчност	Симптоматична	Временно преустановяване на Tecentriq Лечението може да се поднови, когато симптомите се подобрят до степен 0 или степен 1 в рамките на 12 седмици и кортикостероидите се намалят до ≤ 10 mg преднизон или негов еквивалент на ден и пациентът е стабилизирал със заместителна терапия
Хипофизит	Степен 2 или 3	Временно преустановяване на Tecentriq Лечението може да се поднови, когато симптомите се подобрят до степен 0 или степен 1 в рамките на 12 седмици и кортикостероидите се намалят до ≤ 10 mg преднизон или негов еквивалент на ден и пациентът е стабилизирал със заместителна терапия
	Степен 4	Трайно преустановяване на Tecentriq
Захарен диабет тип 1	Хипергликемия степен 3 или 4 (глюкоза на гладно > 250 mg/dl или 13,9 mmol/l)	Временно преустановяване на Tecentriq

Имуномедирирани нежелани реакции	Тежест	Изменение на лечението
		Лечението може да се поднови, когато се постигне метаболитен контрол със заместителна терапия с инсулин
Обрив/тежки кожни нежелани реакции	Степен 3 или подозиран синдром на Stevens-Johnson (SJS) или токсична епидермална некролиза (TEN) ¹	Временно преустановяване на Tecentriq Лечението може да се поднови, когато симптомите се подобрят до степен 0 или степен 1 в рамките на 12 седмици и кортикостероидите се намалят до ≤ 10 mg преднизон или негов еквивалент на ден
	Степен 4 или потвърден синдром на Stevens-Johnson (SJS) или токсична епидермална некролиза (TEN) ¹	Трайно преустановяване на Tecentriq
Миастеничен синдром/миастения гравис, синдром на Guillain-Barré, менингоенцефалит и лицева пареза	Лицева пареза Степен 1 или 2	Временно преустановяване на Tecentriq Лечението може да се поднови, когато събитието отзвучи напълно. Ако не отзвучо напълно, при спиране на Tecentriq, преустановете трайно Tecentriq
	Всички степени миастеничен синдром/миастения гравис, синдром на Guillain-Barré и менингоенцефалит или лицева пареза Степен 3 или 4	Трайно преустановяване на Tecentriq
Миелит	Степен 2, 3 или 4	Трайно преустановяване на Tecentriq

Имуномедирирани нежелани реакции	Тежест	Изменение на лечението
Панкреатит	Повишени нива на серумната амилаза или липаза степен 3 или 4 (> 2 x ГГН) или панкреатит степен 2 или 3	Временно преустановяване на Tecentriq Лечението може да се поднови, когато нивата на серумната амилаза и липаза се подобрят до степен 0 или степен 1 в рамките на 12 седмици или симптомите на панкреатит отзвучат и кортикостероидите се намалят до ≤ 10 mg преднизон или негов еквивалент на ден
	Степен 4 или всяка степен рецидивиращ панкреатит	Трайно преустановяване на Tecentriq
Миокардит	Степен 2 или по-висока	Трайно преустановяване на Tecentriq
Нефрит	Степен 2 (ниво на креатинин > 1,5 до 3,0 x изходното ниво или > 1,5 до 3,0 x ГГН)	Временно преустановяване на Tecentriq Лечението може да се поднови, когато събитието се подобри до степен 0 или степен 1 в рамките на 12 седмици и кортикостероидите се намалят до ≤ 10 mg преднизон или негов еквивалент на ден
	Степен 3 или 4 (ниво на креатинин > 3,0 x изходното ниво или > 3,0 x ГГН)	Трайно преустановяване на Tecentriq
Миозит	Степен 2 или 3	Временно преустановяване на Tecentriq
	Степен 4 или степен 3 рецидивиращ миозит	Трайно преустановяване на Tecentriq
Перикардни нарушения	Перикардит степен 1	Временно преустановяване на Tecentriq
	Степен 2 или по-висока	Трайно преустановяване на Tecentriq
Хемофагоцитна лимфохистиоцитоза	Съмнение за хемофагоцитна лимфохистиоцитоза ¹	Трайно преустановяване на Tecentriq

Имуномедирирани нежелани реакции	Тежест	Изменение на лечението
Други имуномедирирани нежелани реакции	Степен 2 или 3	Временно преустановяване докато нежеланите реакции достигнат до степен 0-1 в рамките на 12 седмици и кортикостероидите се намалят до ≤ 10 mg преднизон или негов еквивалент на ден
	Степен 4 или рецидивираща степен 3	Трайно преустановяване на Tecentriq (с изключение на ендокринопатии, които се контролират със хормонална заместителна терапия)
Реакции, свързани с инфузията	Степен 1 или 2	Намалете скоростта на инжектиране или направете пауза. Лечението може да се поднови, когато събитието отзвучи.
	Степен 3 или 4	Трайно преустановяване на Tecentriq

ALT = аланин аминотрансфераза; AST = аспартат аминотрансфераза; ULN = горна граница на нормата.

Забележка: Токсичността трябва да се класифицира спрямо текущата версия на Общите критерии за терминология за нежелани събития на Националния онкологичен институт NCI-CTCAE.

¹ Независимо от тежестта

² Проведете детайлна оценка на сърдечната функция, за да определите етиологията, и назначете подходящо лечение

Специални популации

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Tecentriq при деца и юноши под 18-годишна възраст не са установени. Наличните понастоящем данни за атезолизумаб, приложен интравенозно, са описани в точки 4.8, 5.1 и 5.2, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

Старческа възраст

Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ, не е необходима корекция на дозата Tecentriq при пациенти на възраст ≥ 65 години (вж. точки 4.8. и 5.1).

Пациенти от азиатски произход

Поради повишена хематологична токсичност, наблюдавана при пациенти от азиатски произход в IMpower150, се препоръчва началната доза паклитаксел да бъде 175 mg/m^2 през три седмици.

Бъбречно увреждане

Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ, не е необходима корекция на дозата при пациенти с леко или умерено бъбречно увреждане (вж. точка 5.2). Данните при пациенти с

тежко бъбречно увреждане са твърде ограничени, за да се направят заключения относно тази популация.

Чернодробно увреждане

Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ, не е необходима корекция на дозата при пациенти с леко или умерено чернодробно увреждане. Tecentriq не е проучван при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

Функционален статус по Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≥ 2

Пациенти с функционален статус по ECOG ≥ 2 са изключени от клинични изпитвания при ТНРГ, ЕС-ДРБД, 2-ра линия на лечение на УК и ХЦК (вж. точки 4.4 и 5.1).

Начин на приложение

Важно е да се проверяват етикетите на продукта, за да се гарантира, че на пациента се прилага правилната лекарствена форма (за интравенозно или подкожно приложение) според предписанието.

Tecentriq инжекционен разтвор не е предназначен за интравенозно приложение и трябва да се прилага само чрез подкожна инжекция.

Преди приложение извадете Tecentriq инжекционен разтвор от хладилника и оставете разтвора да достигне стайна температура. За указания относно употребата и боравенето с Tecentriq инжекционен разтвор преди приложение вижте точка 6.6.

Приложете 15 ml Tecentriq инжекционен разтвор подкожно в бедрото за около 7 минути. Препоръчва се използването на набор за подкожна инфузия (напр. игла с крила/тип “бътерфлай“). НЕ прилагайте на пациента остатъчния обем, който се намира в системата.

Мястото на инжектиране трябва да се редува само между лявото и дясното бедро. Новите инжекции трябва да се поставят на разстояние най-малко 2,5 cm от старото място и никога в участъци, където кожата е зачервена, насинена, чувствителна или втвърдена. По време на курса на лечение с Tecentriq инжекционен разтвор е препоръчително други лекарствени продукти за подкожно приложение да се инжектират на различни от неговите места.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към атезолизумаб или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Имуномедиирани нежелани реакции

Повечето имуномедиирани нежелани реакции, които възникват по време на лечението с атезолизумаб, са обратими при прекъсване на приложението на атезолизумаб и започване на кортикостероиди и/или поддържащи грижи. Наблюдавани са имуномедиирани нежелани реакции, засягащи повече от една система в организма. Имуномедиирани нежелани реакции с атезолизумаб могат да настъпят след последната доза атезолизумаб.

При съмнение за имуномедиирани нежелани реакции трябва да се извърши задълбочена оценка, за да се потвърди етиологията или да се изключат други причини. Според тежестта на нежеланата реакция приложението на атезолизумаб трябва временно да се преустанови и да се приложат кортикостероиди. При подобрение до степен ≤ 1 кортикостероидите трябва постепенно да се намалят в продължение на ≥ 1 месец. Въз основа на ограничени данни от клиничните изпитвания при пациенти, чиито имуномедиирани нежелани реакции не са могли да се контролират със системна употреба на кортикостероиди, може да се обмисли приложение на други системни имunosупресори.

Приложението на атезолизумаб трябва трайно да се преустанови при рецидив на всяка имуномедиирана нежелана реакция степен 3 и при всяка имуномедиирана нежелана реакция степен 4 с изключение на ендокринопатии, които се контролират с хормонална заместителна терапия (вж. точки 4.2 и 4.8).

При пациенти с предшестващо автоимунно заболяване (AID) данните от обсервационни проучвания показват, че рискът от имуномедиирани нежелани реакции след терапия с инхибитор на контролна точка може да бъде повишен в сравнение с риска при пациенти без предшестващо AID. Освен това, пристъпите на основното AID са чести, но повечето са леки и лечими.

Имуномедиран пневмонит

Случаи на пневмонит, включително летални случаи, са наблюдавани в клиничните изпитвания с атезолизумаб (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да се проследяват за признаци и симптоми на пневмонит и трябва да се изключат причини, различни от имуномедиран пневмонит.

Лечението с атезолизумаб трябва временно да се преустанови при пневмонит степен 2 и да се започне приложение на 1 до 2 mg/kg телесно тегло (тг)/ден преднизон или негов еквивалент. Ако симптомите се подобрят до $\leq$ степен 1, кортикостероидите трябва да се намалят постепенно в продължение на ≥ 1 месец. Лечението с атезолизумаб може да се поднови, ако събитието се подобри до $\leq$ степен 1 в рамките на 12 седмици, а кортикостероидите се намалят до ≤ 10 mg преднизон или негов еквивалент на ден. Лечението с атезолизумаб трябва трайно да се преустанови при пневмонит степен 3 или 4.

Имуномедиран хепатит

Случаи на хепатит, някои с летален изход, са наблюдавани в клиничните изпитвания с атезолизумаб (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да се проследяват за признаци и симптоми на хепатит.

Аспартат аминотрансфераза (AST), аланин аминотрансфераза (ALT) и билирубин трябва да се проследяват преди започване на лечението и периодично по време на лечение с атезолизумаб и както е показано въз основа на клинична оценка.

При пациенти без ХЦК, лечението с атезолизумаб трябва временно да се преустанови, ако събитие степен 2 (ALT или AST > 3 до $5 \times$ ГГН или билирубин в кръвта $> 1,5$ до $3 \times$ ГГН) персистира в продължение на повече от 5 до 7 дни, като трябва да се започне приложение на 1 до 2 mg/kg тг/ден преднизон или негов еквивалент. Ако събитието се подобри до $\leq$ степен 1, кортикостероидите трябва да се намалят постепенно в продължение на ≥ 1 месец.

Лечението с атезолизумаб може да се поднови, ако събитието се подобри до $\leq$ степен 1 в рамките на 12 седмици и кортикостероидите се намалят до ≤ 10 mg преднизон или негов еквивалент на ден. Лечението с атезолизумаб трябва трайно да се преустанови при събития степен 3 или степен 4 (ALT или AST $> 5,0 \times$ ГГН или билирубин в кръвта $> 3 \times$ ГГН).

При пациенти с ХЦК, лечението с атезолизумаб трябва временно да се преустанови, ако ALT или AST се увеличи до $> 3 \times$ до $\leq 10 \times$ ГГН от нормалните граници на изходно ниво или

$> 5 \times$ до $\leq 10 \times$ ГГН от $> 1 \times$ до $\leq 3 \times$ ГГН на изходно ниво, или $> 8 \times$ до $\leq 10 \times$ ГГН от $> 3 \times$ до $\leq 5 \times$ ГГН на изходно ниво, и ако персистира за повече от 5 до 7 дни; трябва да се започне 1 до 2 mg/kg тт/ден преднизон или негов еквивалент. Ако събитието се подобри до $\leq$ степен 1, кортикостероидите трябва да се намалят постепенно в продължение на ≥ 1 месец.

Лечението с атезолизумаб може да се поднови, ако събитието се подобри до $\leq$ степен 1 в рамките на 12 седмици и кортикостероидите се намалят до ≤ 10 mg преднизон или негов еквивалент на ден. Лечението с атезолизумаб трябва трайно да се преустанови, ако ALT или AST се повиши до $> 10 \times$ ГГН или общият билирубин се повиши $> 3 \times$ ГГН.

Имуномедиран колит

Случаи на диария или колит са наблюдавани в клиничните изпитвания с атезолизумаб (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да се проследяват за признаци и симптоми на колит.

Лечението с атезолизумаб трябва временно да се преустанови при диария степен 2 или 3 (нарастване на броя с ≥ 4 изхождания/ден спрямо изходното ниво) или колит (симптоматичен). При персистиране на симптомите на диария или колит степен 2 > 5 дни или при рецидив трябва да се започне лечение с 1 до 2 mg/kg тт/ден преднизон или негов еквивалент. При диария или колит степен 3 трябва да се започне лечение с интравенозни кортикостероиди (1 до 2 mg/kg тт/ден метилпреднизолон или негов еквивалент). След като симптомите се подобрят, трябва да се започне лечение с 1 до 2 mg/kg тт/ден преднизон или негов еквивалент на ден. Ако симптомите се подобрят до $\leq$ степен 1, кортикостероидите трябва да се намалят постепенно в продължение на ≥ 1 месец. Лечението с атезолизумаб може да се поднови, ако събитието се подобри до $\leq$ степен 1 в рамките на 12 седмици и кортикостероидите се намалят до ≤ 10 mg преднизон или негов еквивалент на ден. Лечението с атезолизумаб трябва трайно да се преустанови при диария или колит степен 4 (животозастрашаващи; показана е спешна намеса). Трябва да се има предвид гастроинтестинална перфорация като потенциално усложнение, свързано с колита.

Имуномедиран ендокринопатии

В клиничните изпитвания с атезолизумаб са наблюдавани хипотиреозизъм, хипертиреозизъм, надбъбречна недостатъчност, хипофизит и захарен диабет тип 1, включително диабетна кетоацидоза (вж. точка 4.8).

Пациентите трябва да се наблюдават за клинични признаци и симптоми на ендокринопатии. Тироидната функция трябва да се наблюдава преди и периодично по време на лечение с атезолизумаб. При пациенти с отклонения в изследванията на тироидната функция на изходното ниво, трябва да се помисли за подходящо лечение.

Безсимптомни пациенти с отклонения в изследванията на тироидната функция могат да получават атезолизумаб. При симптоматичен хипотиреозизъм лечението с атезолизумаб трябва временно да се преустанови и да се започне заместителна терапия с тироидни хормони според нуждите. Изолиран хипотиреозизъм може да се лекува със заместителна терапия и без кортикостероиди. При симптоматичен хипертиреозизъм лечението с атезолизумаб трябва временно да се преустанови и да се започне прием на анти tiroиден лекарствен продукт според нуждите. Лечението с атезолизумаб може да се поднови, когато симптомите се контролират и тироидната функция се подобри.

При симптоматична надбъбречна недостатъчност лечението с атезолизумаб трябва временно да се преустанови и да се започне лечение с интравенозни кортикостероиди (1 до 2 mg/kg тт/ден метилпреднизолон или негов еквивалент). След като симптомите се подобрят, трябва да последва лечение с 1 до 2 mg/kg тт/ден преднизон или негов еквивалент. Ако симптомите се подобрят до $\leq$ степен 1, кортикостероидите трябва да се намалят постепенно в продължение на ≥ 1 месец. Лечението може да се поднови, ако събитието се подобри до $\leq$ степен 1 в рамките на

12 седмици и кортикостероидите се намалят до ≤ 10 mg преднизон или негов еквивалент на ден и пациентът е стабилизиран със заместителна терапия (ако е необходима).

При хипофизит степен 2 или степен 3 приложението на атезолизумаб трябва временно да се преустанови и да се започне лечение с интравенозни кортикостероиди (1 до 2 mg/kg тт/ден метилпреднизолон или негов еквивалент) и при нужда да се започне хормонална заместителна терапия. След подобрене на симптомите трябва да се започне лечение с 1 до 2 mg/kg тт/ден преднизон или негов еквивалент. Ако симптомите се подобрят до $\leq$ степен 1, кортикостероидите трябва постепенно да се намалят в продължение на ≥ 1 месец. Лечението може да се поднови, ако събитието се подобри до $\leq$ степен 1 в рамките на 12 седмици и кортикостероидите са намалени до ≤ 10 mg преднизон или негов еквивалент на ден и пациентът е стабилен на заместителна терапия (ако е необходима). Лечението с атезолизумаб трябва трайно да се преустанови при хипофизит степен 4.

Лечение с инсулин трябва да се започне при захарен диабет тип 1. При хипергликемия $\geq$ степен 3 (глюкоза на гладно > 250 mg/dl или 13,9 mmol/l) лечението с атезолизумаб трябва временно да се преустанови. Лечението с атезолизумаб може да се поднови, ако се постигне метаболитен контрол със заместителна терапия с инсулин.

Имуномедиран менингоенцефалит

Менингоенцефалит е наблюдаван в клиничните изпитвания с атезолизумаб (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да се наблюдават за клинични признаци и симптоми на менингит или енцефалит.

Лечението с атезолизумаб трябва трайно да се преустанови при всяка степен на менингит или енцефалит. Трябва да се започне лечение с интравенозни кортикостероиди (1 до 2 mg/kg тт/ден метилпреднизолон или негов еквивалент). След като симптомите се подобрят, трябва да последва лечение с 1 до 2 mg/kg тт/ден преднизон или негов еквивалент.

Имуномедиран невропатии

Миастеничен синдром/миастения гравис или синдром на Guillain-Barré, които могат да бъдат животозастрашаващи, и лицева пареза са наблюдавани при пациенти, получаващи атезолизумаб. Пациентите трябва да се наблюдават за симптоми на моторна и сензорна невропатия.

Миелит е наблюдаван в клинични проучвания с атезолизумаб (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани за признаци и симптоми, които предполагат миелит.

Лечението с атезолизумаб трябва трайно да се преустанови при всяка степен на миастеничен синдром / миастения гравис или синдром на Guillain-Barré. Трябва да се има предвид започване на системни кортикостероиди (с доза от 1 до 2 mg/kg тт/ден преднизон или негов еквивалент).

Лечението с атезолизумаб трябва временно да се преустанови при лицева пареза степен 1 или 2 и трябва да се обмисли лечение със системни кортикостероиди (преднизон от 1 до 2 mg/kg телесно тегло на ден или еквивалент). Лечението може да се възобнови само ако събитието отзвучи напълно. Лечението с атезолизумаб трябва да се преустанови трайно при лицева пареза степен 3 или 4 или при всяка друга невропатия, която не отзвучава напълно при временно преустановяване на лечението с атезолизумаб.

Лечението с атезолизумаб трябва да бъде трайно преустановено при миелит степен 2, 3 или 4.

Имуномедиран панкреатит

Панкреатит, включително повишение на нивата на серумната амилаза и липаза, е наблюдаван в клиничните изпитвания с атезолизумаб (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да се проследяват внимателно за признаци и симптоми, показателни за остър панкреатит.

Лечението с атезолизумаб трябва временно да се преустанови при повишение на нивата на серумната амилаза и липаза $\geq$ степен 3 ($> 2 \times$ ГГН) или при панкреатит степен 2 или 3 и трябва да се започне лечение с интравенозни кортикостероиди (1 до 2 mg/kg тт/ден метилпреднизолон или негов еквивалент). След като симптомите се подобрят, трябва да последва лечение с 1 до 2 mg/kg тт/ден преднизон или негов еквивалент на ден. Лечението с атезолизумаб може да се поднови, когато нивата на серумната амилаза и липаза се подобрят до $\leq$ степен 1 в рамките на 12 седмици или симптомите на панкреатит отзвучат, а кортикостероидите се намалят до ≤ 10 mg преднизон или негов еквивалент на ден. Лечението с атезолизумаб трябва трайно да се преустанови при степен 4 или при всяка степен рецидивиращ панкреатит.

Имуномедиран миокардит

Случаи на миокардит, включително с летален изход, са наблюдавани с атезолизумаб (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да се проследяват за признаци и симптоми, показателни за миокардит. Миокардитът може да е клинична проява на миозит и трябва да се овладее, както е показано.

Пациентите със сърдечни или кардиопулмонарни симптоми трябва да бъдат оценени за възможен миокардит, за да е сигурно, че подходящите мерки ще бъдат взети още в ранен стадий. Ако се подозира миокардит, лечението с атезолизумаб трябва временно да се преустанови, трябва своевременно да се започнат системни кортикостероиди в доза 1 до 2 mg/kg тт/ден преднизон или негов еквивалент, както и трябва да се осъществи своевременна консултация с кардиолог с диагностично обследване в съответствие с настоящите клинични стандарти. При потвърждаване на диагнозата миокардит, лечението с атезолизумаб трябва трайно да се преустанови при миокардит степен ≥ 2 (вж. точка 4.2).

Имуномедиран нефрит

Нефрит е наблюдаван в клинични изпитвания с атезолизумаб (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да се проследяват за промени на бъбречната функция.

Лечението с атезолизумаб трябва временно да се преустанови при нефрит степен 2 и трябва да се започне лечение със системни кортикостероиди при доза от 1 до 2 mg/kg тт/ден преднизон или негов еквивалент. Лечението с атезолизумаб може да се поднови, ако събитието се подобри до $\leq$ степен 1 в рамките на 12 седмици, а кортикостероидите се намалят до ≤ 10 mg преднизон или негов еквивалент на ден. Лечението с атезолизумаб трябва да се преустанови трайно при нефрит степен 3 или степен 4.

Имуномедиран миозит

Случаи на миозит, включително с летален изход, са наблюдавани с атезолизумаб (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на миозит. Пациенти с вероятен миозит трябва да се наблюдават за признаци на миокардит.

Ако пациентът развие признаци и симптоми на миозит, трябва да се започне внимателно наблюдение и пациентът да бъде насочен незабавно към специалист за оценка и лечение. Лечението с атезолизумаб трябва временно да се преустанови при миозит степен 2 или 3 и трябва да се започне лечение с кортикостероиди (1 до 2 mg/kg тт/ден преднизон или еквивалент). Ако симптомите се подобрят до степен ≤ 1 , дозата на кортикостероидите трябва да се намали постепенно според клиничните нужди. Лечението с атезолизумаб може да се поднови, ако събитието се подобри до степен ≤ 1 в рамките на 12 седмици и кортикостероидите са намалени до ≤ 10 mg перорален преднизон или еквивалент на ден. Лечението с атезолизумаб трябва трайно да се преустанови при степен 4 или при рецидивиращ миозит степен 3, или когато е невъзможно да се намали дозата на кортикостероида до еквивалентната на ≤ 10 mg преднизон на ден в рамките на 12 седмици след началото.

Имуномедиирани тежки кожни нежелани реакции

Имуномедиирани тежки кожни нежелани реакции (ТКНР), включително случаи на синдром на Stevens-Johnson (SJS) и токсична епидермална некролиза (TEN), се съобщават при пациенти, получаващи атезолизумаб. Пациентите трябва да се проследяват за подозирани тежки кожни реакции и други причини трябва да бъдат изключвани. При подозирани ТКНР, пациентите трябва да бъдат насочвани към специалист за по-нататъшна диагностика и лечение.

Въз основа на тежестта на нежеланата реакция атезолизумаб трябва да бъде временно преустановен при кожни реакции степен 3 и да се започне лечение със системни кортикостероиди в доза 1 до 2 mg/kg тт/ден преднизон или еквивалент. Лечението с атезолизумаб може да се поднови, когато събитието се подобри до $<$ степен 1 в рамките на 12 седмици и кортикостероидите са намалени до ≤ 10 mg преднизон или еквивалент на ден. Лечението с атезолизумаб трябва трайно да се преустанови при кожни реакции степен 4 и трябва да се приложат кортикостероиди.

Атезолизумаб трябва да бъде временно преустановен при пациенти с подозиран SJS или TEN. При потвърден SJS или TEN, атезолизумаб трябва трайно да се преустанови.

Употребата на атезолизумаб при пациент, който е имал тежка или животозастрашаваща кожна нежелана реакция при предшестващо лечение с други имуностимулиращи противоракови средства трябва внимателно да се обмисли.

Имуномедиирани перикардни нарушения

Перикардни нарушения, включително перикардит, перикарден излив и сърдечна тампонада, някои водещи до летален изход, са наблюдавани при атезолизумаб (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да се наблюдават за клинични признаци и симптоми на перикардни нарушения.

При съмнение за перикардит степен 1 лечението с атезолизумаб трябва да се преустанови и трябва да се проведе незабавна консултация с кардиолог, с диагностична обработка в съответствие с настоящите клинични ръководства. При съмнение за перикардни нарушения степен ≥ 2 лечението с атезолизумаб трябва да се преустанови, трябва да се започне незабавно лечение със системни кортикостероиди при доза от 1 до 2 mg/kg телесно тегло/ден преднизон или еквивалент и да се проведе незабавна консултация с кардиолог, с диагностична обработка в съответствие с настоящите клинични ръководства. След установяване на диагноза перикардно нарушение, лечението с атезолизумаб трябва да бъде окончателно преустановено при перикардни нарушения степен ≥ 2 (вж. точка 4.2).

Хемофагоцитна лимфохистиоцитоза

Съобщава се за хемофагоцитна лимфохистиоцитоза (ХЛХ), включително летални случаи, при пациенти, получаващи атезолизумаб (вж. точка 4.8). ХЛХ трябва да се има предвид, когато клиничната картина на синдрома на освобождаване на цитокини е атипична или продължителна. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за клинични признаци и симптоми

на ХЛХ. При съмнение за ХЛХ атезолизумаб трябва да се спре окончателно и пациентите да се насочат към специалист за по-нататъшна диагностика и лечение.

Други имуномедиирани нежелани реакции

Предвид механизма на действие на атезолизумаб, могат да настъпят други потенциални имуномедиирани нежелани реакции, включително неинфекциозен цистит.

Да се направи оценка на всички подозирани имуномедиирани нежелани реакции, за да се изключат други причини. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за признаци и симптоми на имуномедиирани нежелани реакции и въз основа на тежестта на реакцията да се лекуват чрез промени в лечението и кортикостероиди, както е клинично показано (вж. точка 4.2 и точка 4.8).

Реакции, свързани с инфузията

Реакции, свързани с инфузията, са наблюдавани при атезолизумаб (вж. точка 4.8).

Скоростта на инжектиране трябва да се намали или да се направи пауза при пациенти с реакции, свързани с инфузията, степен 1 или 2. Атезолизумаб трябва трайно да се преустанови при пациенти с реакции, свързани с инфузията, степен 3 или 4. Пациентите с реакции, свързани с инфузията, степен 1 или 2 могат да продължат да получават атезолизумаб при внимателно наблюдение; може да се обмисли премедикация с антипиретик и антихистамини.

Специфични за заболяването предпазни мерки

Употреба на атезолизумаб в комбинация с бевацизумаб, паклитаксел и карбоплатин при метастазирал несквамозен НДРБД

Преди започване на лечението, лекарите трябва внимателно да преценят комбинираният риск от схемата на лечение с четирите лекарства атезолизумаб, бевацизумаб, паклитаксел и карбоплатин (вж. точка 4.8).

Употреба на атезолизумаб в комбинация с *paб*-паклитаксел при метастазирал ТНРГ

Неутропенията и периферните невропатии, възникващи по време на лечението с атезолизумаб и *paб*-паклитаксел, могат да бъдат обратими при прекъсване на *paб*-паклитаксел. Лекарите трябва да направят справка с кратката характеристика на продукта (КХП) на *paб*-паклитаксел за специалните предпазни мерки и противопоказания на това лекарство.

Употреба на атезолизумаб при нелекувани преди това пациенти с УК, считани за неподходящи за лечение с цисплатин

Исходните и прогностичните характеристики на заболяването в Кохорта 1 популацията в проучване IMvigor210 като цяло са сравними с пациентите в клиниката, които биха били считани за неподходящи за лечение с цисплатин, но биха били подходящи за лечение с комбинирана химиотерапия на базата на карбоплатин. Няма достатъчно данни за подгрупата пациенти, които биха били неподходящи за каквато и да е химиотерапия. Поради това, атезолизумаб трябва да се използва предпазливо при тези пациенти, след внимателна оценка на евентуалното съотношение между ползите и рисковете във всеки отделен случай.

Употреба на атезолизумаб в комбинация с бевацизумаб, паклитаксел и карбоплатин

Пациенти с НДРБД, които имат ясна туморна инфилтрация на големите торакални кръвоносни съдове или ясна кавитация на пулмонални лезии, установени чрез образна диагностика, са изключени от основното клинично изпитване IMpower150 след наблюдаване на няколко случая на летален белодробен кръвоизлив, който е известен рисков фактор при лечение с бевацизумаб.

При липса на данни атезолизумаб трябва да се използва предпазливо при тези популации след внимателна оценка на съотношението между ползите и рисковете за пациента.

Употреба на атезолизумаб в комбинация с бевацизумаб, паклитаксел и карбоплатин при EGFR+ пациенти с НДРБД, които са прогресирали преди това при лечение с ерлотиниб + бевацизумаб.

В проучването IMpower150 липсват данни относно ефикасността на атезолизумаб в комбинация с бевацизумаб, паклитаксел и карбоплатин при EGFR+ пациенти, които са прогресирали преди това при лечение с ерлотиниб + бевацизумаб.

Употреба на атезолизумаб в комбинация с бевацизумаб при ХЦК

Данните за пациенти с ХЦК и Child-Pugh B чернодробно заболяване, лекувани с атезолизумаб в комбинация с бевацизумаб, са много ограничени и понастоящем няма налични данни за пациенти с ХЦК и Child-Pugh C чернодробно заболяване.

Пациентите, лекувани с бевацизумаб, са с повишен риск от кръвоизлив, а случаи на тежък стомашно-чревен кръвоизлив, включително летални случаи, са съобщени при пациенти с ХЦК, лекувани с атезолизумаб в комбинацията с бевацизумаб. При пациенти с ХЦК трябва да се осъществява скрининг и лечение на варици на хранопровода, според клиничната практика преди започване на лечение с комбинацията между атезолизумаб и бевацизумаб. Бевацизумаб трябва трайно да се преустанови при пациенти, които получат кървене степен 3 или 4 при комбинираното лечение. Моля, направете справка с кратката характеристика на продукта на бевацизумаб.

Захарен диабет може да възникне по време на лечение с атезолизумаб в комбинация с бевацизумаб. Лекарите трябва внимателно да проследяват нивата на глюкоза в кръвта преди започване и периодично по време на лечение с атезолизумаб в комбинацията с бевацизумаб, както е клинично показано.

Употреба на атезолизумаб като монотерапия като първа линия на лечение при метастазирал НДРБД

Лекарите трябва да имат предвид отложеното начало на ефекта на атезолизумаб преди да започнат първа линия на лечение като монотерапия при пациенти с НДРБД. Наблюдават се по-голям брой смъртни случаи в рамките на 2,5 месеца след рандомизирането, последвано от полза по отношение на дългосрочната преживяемост с атезолизумаб в сравнение с химиотерапия. Не са установени конкретни фактори, свързани с ранното настъпване на смърт (вж. точка 5.1).

Пациенти, изключени от клиничните изпитвания

Пациенти със следните заболявания са изключвани от клиничните изпитвания: анамнеза за автоимунно заболяване, анамнеза за пневмонит, активни мозъчни метастази, ECOG PS ≥ 2 (с изключение за пациенти с авансирал НДРБД, които не отговарят на условията за лечение на базата на платина), HIV, хепатит В или хепатит С инфекция (за пациенти без ХЦК), значимо сърдечносъдово заболяване и пациенти с недостатъчна хематологична функция и функция на крайните органи. Пациенти, на които е прилагана жива, атенюирана ваксина до 28 дни преди включването, системни имуностимулатори до 4 седмици или системни имуносупресивни лекарствени продукти до 2 седмици преди включването, терапевтични перорални или интравенозни антибиотици до 2 седмици преди започване на лечението в проучването, са изключени от клиничните изпитвания.

Карта на пациента

Предписващият лекар трябва да обсъди с пациента рисковете на терапията с Tecentriq. На пациента ще бъде дадена Карта на пациента и той ще бъде инструктиран да носи картата със себе си всеки път.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани официални фармакокинетични проучвания за взаимодействия с атезолизумаб. Тъй като атезолизумаб се елиминира от кръвообращението посредством катаболизъм, не се очакват метаболитни взаимодействия от типа „лекарство-лекарство“.

Преди започване на лечение с атезолизумаб трябва да се избягва употребата на системни кортикостероиди или имunosупресори поради техния потенциал за повлияване на фармакодинамичната активност и ефикасност на атезолизумаб. Системни кортикостероиди или други имunosупресори обаче може да се използват за лечение на имуномедирирани нежелани реакции след започнало лечение с атезолизумаб (вж. точка 4.4).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на и в продължение на 5 месеца след лечение с атезолизумаб.

Бременност

Липсват данни за употребата на атезолизумаб при бременни жени. С атезолизумаб не са провеждани проучвания по отношение на развитието и репродукцията. Проучвания при животни показват, че инхибирането на пътя PD-L1/PD-1 в модели на бременност при мишки може да доведе до имуномедирирано отхвърляне на развиващия се плод, водещо до фетална смърт (вж. точка 5.3). Тези резултати показват потенциален риск, свързан с неговия механизъм на действие, като приложението на атезолизумаб по време на бременност би могло да увреди плода, включително да повиши честотата на аборт или мъртво раждане.

Известно е, че човешките имуноглобулини от клас G1 (IgG1) преминават плацентарната бариера, а атезолизумаб е IgG1. Поради това, атезолизумаб има потенциал да бъде предаден от майката на развиващия се плод.

Атезолизумаб не трябва да се използва по време на бременност, освен ако заболяването на жената не налага лечение с атезолизумаб.

Кърмене

Не е известно дали атезолизумаб се екскретира в кърмата при човека. Атезолизумаб е моноклонално антитяло и се очаква да се открие в коластрата и в ниски нива след това в кърмата. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови терапията с Tecentriq, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Липсват клинични данни за възможни ефекти на атезолизумаб върху фертилитета. С атезолизумаб не са провеждани токсикологични проучвания по отношение на развитието и репродукцията. При 26-седмичното проучване за токсичност при многократно прилагане обаче атезолизумаб има обратим ефект върху менструалните цикли при изчислена AUC,

приблизително 6 пъти над AUC при пациенти, получаващи препоръчителната доза (вж. точка 5.3). Липсват ефекти върху мъжките репродуктивни органи.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Tescentriq повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Пациентите, изпитващи умора, трябва да бъдат посъветвани да не шофират и да не работят с машини до отзвучаване на симптомите (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Данните за безопасност на атезолизумаб като монотерапия се основават на сборни данни от 5 039 пациенти с множество видове тумори, на които е приложен атезолизумаб интравенозно, и 247 пациенти с НДРБД, на които е приложен атезолизумаб подкожно. Най-честите нежелани реакции (> 10%) са умора (29,3%), намален апетит (20,1%), обрив (19,7%), гадене (18,8%), кашлица (18,2%), диария (18,1%), пирексия (17,9%), диспнея (16,6%), артралгия (16,2%), сърбеж (13,3%), астения (13%), болка в гърба (12,2%), повръщане (11,7%), инфекция на пикочните пътища (11%) и главоболие (10,2%).

Безопасността на атезолизумаб за интравенозно приложение, приложен в комбинация с други лекарствени продукти, е оценена при 4 535 пациенти с множество видове тумори. Най-честите нежелани реакции ($\geq 20\%$) са анемия (36,8%), неутропения (36,6%), гадене (35,5%), умора (33,1%), алоpecia (28,1%), обрив (27,8%), диария (27,6%), тромбоцитопения (27,1%), запек (25,8%), намален апетит (24,7%) и периферна невропатия (24,4%).

Профилът на безопасност на Tescentriq инжекционен разтвор като цяло е подобен на известния профил на безопасност на интравенозната лекарствена форма, с допълнителна нежелана реакция на мястото на инжектиране (4,5% в рамото с Tescentriq за подкожно приложение срещу 0% в рамото с атезолизумаб за интравенозно приложение).

Употреба на атезолизумаб в неадювантни условия при НДРБД

Профилът на безопасност на атезолизумаб в неадювантни условия при популацията пациенти (IMpower010) с недребноклетъчен рак на белия дроб (НДРБД) като цяло съответства на цялостния сборен профил на безопасност на монотерапията в условията на авансирало заболяване. Въпреки това честотата на имуномедиирани нежелани реакции на атезолизумаб в IMpower010 е 51,7% в сравнение с 38,4% в сборната популация с авансирало заболяване на монотерапия. В адювантни условия не са установени нови имуномедиирани нежелани реакции.

Употреба на атезолизумаб в комбинация с бевацизумаб, паклитаксел и карбоплатин

В проучването за първа линия на лечение на НДРБД (IMpower150) е наблюдавана като цяло по-голяма честота на нежелани събития при схемата на лечение с четири лекарства, включваща атезолизумаб, бевацизумаб, паклитаксел и карбоплатин, в сравнение с атезолизумаб, паклитаксел и карбоплатин, включително събития Степен 3 и 4 (63,6% в сравнение с 57,5%), събития Степен 5 (6,1% в сравнение с 2,5%), нежелани събития от особен интерес за атезолизумаб (52,4% в сравнение с 48,0%) както и нежелани събития, водещи до преустановяване на някоя от проучваните терапевтични схеми (33,8% в сравнение с 13,3%). Гадене, диария, стоматит, умора, пирексия, възпаление на лигавиците, намален апетит, намалено телло, хипертония и протеинурия се съобщават по-често ($\geq 5\%$ разлика) при пациенти, получаващи атезолизумаб в комбинация с бевацизумаб, паклитаксел и карбоплатин. Други клинично значими нежелани събития, наблюдавани по-често в рамото на атезолизумаб, бевацизумаб, паклитаксел и карбоплатин, са епистаксис, хемоптиза, мозъчно-съдов инцидент, включително събития с летален изход.

Повече подробности за сериозните нежелани реакции са дадени в точка 4.4.

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Нежеланите реакции (НР) са изброени по-долу по системо-органен клас (СОК) по MedDRA и категории по честота в Таблица 3 за атезолизумаб (за интравенозно и подкожно приложение), прилаган като монотерапия или като комбинирана терапия. Нежелани реакции, за които е известно, че настъпват при самостоятелно приложението на атезолизумаб или химиотерапия, могат да възникнат по време на лечение с тези лекарствени продукти в комбинация, дори ако тези реакции не са съобщавани в клинични изпитвания с комбинирана терапия. Използвани са следните категории по честота: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (не може да бъде изчислена от наличните данни). Във всяка група по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 3: Обобщение на нежеланите реакции, възникващи при пациенти, лекувани с атезолизумаб

Монотерапия с атезолизумаб		Атезолизумаб в комбинирана терапия
Инфекции и инфестации		
Много чести	инфекция на пикочните пътища ^а	инфекция на белия дроб ^б
Чести		сепсис ^{а,ж}
Нарушения на кръвта и лимфната система		
Много чести		анемия, тромбоцитопения ^г , неутропения ^л , левкопения ^е
Чести	тромбоцитопения ^г	лимфопения ^ж
Редки	хемофагоцитна лимфохистиоцитоза	хемофагоцитна лимфохистиоцитоза
Нарушения на имунната система		
Чести	реакции, свързани с инфузията ^з	реакции, свързани с инфузията ^з
Нарушения на ендокринната система		
Много чести		хипотиреоидизъм ^и
Чести	хипотиреоидизъм ^и , хипертиреоидизъм ^и	хипертиреоидизъм ^и
Нечести	захарен диабет ^к , надбъбречна недостатъчност ^л , хипофизит ^м	хипофизит ^м
Нарушения на метаболизма и храненето		
Много чести	намален апетит	намален апетит
Чести	хипокалиемия ^{а,б} , хипонатриемия ^{а,б} , хипергликемия	хипокалиемия ^{а,б} , хипонатриемия ^{а,б} , хипомагнезиемия ^и

Монотерапия с атезолизумаб		Атезолизумаб в комбинирана терапия
Нарушения на нервната система		
Много чести	главоболие	периферна невропатия ^о , главоболие
Чести		синкоп, замаяност
Нечести	синдром на Guillain-Barré ^п , менингоенцефалит ^р	
Редки	миастеничен синдром ^с , лицева пареза, миелит	лицева пареза
Нарушения на очите		
Редки	увеит	
Сърдечни нарушения		
Чести	Перикардни нарушения ^{ао}	
Нечести		Перикардни нарушения ^{ао}
Редки	миокардит ^т	
Съдови нарушения		
Много чести		хипертония ^{ас}
Чести	хипотония	
Респираторни, гърдни и медиастинални нарушения		
Много чести	диспнея, кашлица	диспнея, кашлица, назофарингит ^{ай}
Чести	пневмонит ^у , хипоксия ^{аг} , назофарингит ^{ай}	дисфония
Стомашно-чревни нарушения		
Много чести	гадене, повръщане, диария ^ф	гадене, повръщане, диария ^ф , запек
Чести	колит ^х , коремна болка, дисфагия, орофарингеална болка ^ц , сухота в устата	стоматит, дисгеузия
Нечести	панкреатит ^ч	
Редки	Цьолиакия	Цьолиакия
Хепатобилиарни нарушения		
Чести	повишена AST, повишена ALT, хепатит ^ш	повишена AST, повишена ALT
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		
Много чести	обрив ^ш , сърбеж	обрив ^ш , сърбеж, алоpecia ^{ад}
Чести	суха кожа ^{ақ}	
Нечести	тежки кожни нежелани реакции ^{аз} , псориазис ^{ак}	тежки кожни нежелани реакции ^{аз} , псориазис ^{ак}
Редки	пемфигид	пемфигид

Монотерапия с атезолизумаб		Атезолизумаб в комбинирана терапия
Нарушения на мускуло-скелетната система и съединителната тъкан		
Много чести	артралгия, болка в гърба	артралгия, мускуло-скелетна болка ^б , болка в гърба
Чести	мускуло-скелетна болка ^б	
Нечести	миозит ^ю	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		
Чести	повишен креатинин в кръвта ^в	протеинурия ^г , повишен креатинин в кръвта ^в
Нечести	нефрит ^{аа}	
С неизвестна честота	неинфекциозен цистит ^{аи}	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		
Много чести	пирексия, умора, астения	пирексия, умора, астения, периферен оток
Чести	грипоподобно заболяване, студени тръпки, реакция на мястото на инжектиране ^{ао}	
Изследвания		
Чести		повишена алкална фосфатаза в кръвта
Нечести	повишена креатин фосфокиназа в кръвта	

^а Включва съобщения за инфекция на пикочните пътища, цистит, пиелонефрит, инфекция на пикочните пътища, причинена от *Escherichia*, бактериална инфекция на пикочните пътища, инфекция на бъбреците, остър пиелонефрит, хроничен пиелонефрит, пиелит, абсцес на бъбрека, стрептококова инфекция на пикочните пътища, уретрит, микотична инфекция на пикочните пътища, инфекция на пикочните пътища, причинена от *Pseudomonas*.

^б Включва съобщения за пневмония, бронхит, инфекция на долните дихателни пътища, инфекциозен плеврален излив, трахеобронхит, атипична пневмония, белодробен абсцес, инфекциозна екзацербация на хронична обструктивна болест на дихателните пътища, параканцерозна пневмония, пиопневмоторакс, плеврална инфекция, постпроцедурна пневмония.

^в Включва съобщения за повишен креатинин в кръвта, хиперкреатининемия.

^г Включва съобщения за тромбоцитопения, намален брой тромбоцити.

^д Включва съобщения за неутропения, намален брой неутрофили, фебрилна неутропения, неутропеничен сепсис, гранулоцитопения.

^е Включва съобщения за намален брой бели кръвни клетки, левкопения.

^ж Включва съобщения за лимфопения, намален брой лимфоцити.

^з Включва съобщения за реакция, свързана с инфузията, синдром на освобождаване на цитокини, свръхчувствителност, анафилаксия.

^и Включва съобщения за наличие на антитиреоидни антитела, автоимунен хипотиреоидизъм, автоимунен тиреоидит, понижен тироид стимулиращ хормон в кръвта, повишен тироид стимулиращ хормон в кръвта, еутиреоиден болестен синдром, гуша, хипотиреоидизъм, имуномедиран хипотиреоидизъм, имуномедиран тиреоидит, микседем, първичен хипотиреоидизъм, нарушение на щитовидната жлеза, понижени тиреоидни хормони, отклонения във функционалните тиреоидни показатели, тиреоидит, остър тиреоидит, понижен тироксин, понижен свободен тироксин, повишен свободен тироксин, повишен тироксин, понижен трийодтиронин, повишен трийодтиронин, отклонения в нивата на свободния трийодтиронин, понижен свободен трийодтиронин, повишен свободен трийодтиронин, тих тиреоидит.

ⁱⁱ Включва съобщения за хипертиреоидизъм, Базедова болест, ендокринна офталмопатия, екзофталам.

^к Включва съобщения за захарен диабет, захарен диабет тип 1, диабетна кетоацидоза, кетоацидоза.

^л Включва съобщения за надбъбречна недостатъчност, намалено ниво кортикотропин в кръвта,

глюкокортикоиден дефицит, първична надбъбречна недостатъчност, вторична адренкортикална недостатъчност.

^m Включва съобщения за хипофизит, хипопитуитаризъм, вторична адренкортикална недостатъчност, нарушение на терморегулацията.

ⁿ Включва съобщения за хипомагнезиемия, понижен магнезий в кръвта.

^o Включва съобщения за периферна невропатия, автоимунна невропатия, периферна сензорна невропатия, полиневропатия, herpes zoster, периферна моторна невропатия, невралгична амиотрофия, периферна сензомоторна невропатия, токсична невропатия, аксонална невропатия, лумбосакрална плексопатия, невропатична артропатия, инфекция на периферните нерви, неврит, имуномедирана невропатия.

^p Включва съобщения за синдром на Guillain-Barré, демиелинизираща полиневропатия, възходяща вяла парализа.

^r Включва съобщения за енцефалит, автоимунен енцефалит, менингит, асептичен менингит, фотофобия.

^c Включва съобщения за миастения гравис.

^t Включва съобщения за миокардит, автоимунен миокардит, имуномедиран миокардит.

^y Включва съобщения за пневмонит, белодробна инфилтрация, бронхиолит, имуномедирана белодробна болест, имуномедиран пневмонит, интерстициална белодробна болест, алвеолит, намалена белодробна прозрачност, белодробна фиброза, белодробна токсичност, радиационен пневмонит.

^ф Включва съобщения за диария, спешни позиви за дефекация, чести изхождания, стомашно-чревен хипермотилитет.

^x Включва съобщения за колит, автоимунен колит, исхемичен колит, микроскопичен колит, улцерозен колит, диверсионен колит, еозинофилен колит, имуномедиран ентероколит.

¹¹ Включва съобщения за орофарингеална болка, орофарингеален дискомфорт, дразнене в гърлото.

^ч Включва съобщения за автоимунен панкреатит, панкреатит, остър панкреатит, повишена липаза, повишена амилаза.

^ш Включва съобщения за асцит, автоимунен хепатит, чернодробна цитолiza, хепатит, остър хепатит, токсичен хепатит, хепатотоксичност, имуномедиран хепатит, нарушение на черния дроб, лекарство-индуцирано увреждане на черния дроб, чернодробна недостатъчност, чернодробна стеатоза, чернодробна лезия, чернодробно увреждане, кръвоизлив от варици на хранопровода, варици на хранопровода, спонтанен бактериален перитонит.

^ш Включва съобщения за акне, мехури, дерматит, акнеиформен дерматит, алергичен дерматит, медикаментозно-индуциран обрив, екзема, инфектирана екзема, еритем, еритем на клепача, обрив на клепача, фиксиран лекарствен обрив, фоликулит, фурункул, дерматит на ръката, имуномедиран дерматит, мехури по устната, мехури в устата, изпълнени с кръв, синдром на палмарно-плантарна еритродизестезия, пемфигид, обрив, еритематозен обрив, макулозен обрив, макуло-папулозен обрив, морбилиформен обрив, папулозен обрив, папулосквамозен обрив, сърбящ обрив, пустулозен обрив, везикуларен обрив, скротален дерматит, себореен дерматит, кожна ексфолиация, кожна токсичност, кожна язва, обрив на мястото на съдов достъп.

^б Включва съобщения за мускуло-скелетна болка, миалгия, болка в костите.

^ю Включва съобщения за миозит, рабдомиолиза, ревматична полимиалгия, дерматомиозит, мускулен абсцес, наличие на миоглобин в урината, миопатия, полимиозит.

^я Включва съобщения за протеинурия, наличие на протеин в урината, хемоглобин в урината, отклонение в показателите при изследване на урината, нефротичен синдром, албуминурия.

^{aa} Включва съобщения за нефрит, автоимунен нефрит, нефрит при пурпура на Henoch-Schonlein, паранеопластичен гломерулонефрит, тубулоинтерстициален нефрит.

^{ab} Включва съобщения за хипокалиемия, намален калий в кръвта.

^{ав} Включва съобщения за хипонатриемия, намален натрий в кръвта.

^{ag} Включва съобщения за хипоксия, намалена сатурация с кислород, намалено парциално налягане на кислород.

^{ад} Включва съобщения за алоpecia, мадароза, алоpecia ареата, алоpecia тоталис, хипотрихоза.

^{ae} Включва съобщения за хипертония, повишено кръвно налягане, хипертонична криза, повишено систолно кръвно налягане, диастолна хипертония, неадекватен контрол над кръвното налягане, хипертонична ретинопатия, хипертонична нефропатия, есенциална хипертония, ортостатична хипертония.

^{аж} Включва съобщения за сепсис, септичен шок, уросепсис, неутропеничен сепсис, пулмонален сепсис, бактериален сепсис, сепсис, причинен от *Klebsiella*, абдоминален сепсис, сепсис, причинен от *Candida*, сепсис, причинен от *Escherichia*, сепсис, причинен от *Pseudomonas*, сепсис, причинен от *Staphylococcus*.

^{аз} Включва съобщения за булозен дерматит, ексфолиативен обрив, мултиформен еритем, ексфолиативен дерматит, генерализиран ексфолиативен дерматит, токсичен кожен обрив, синдром на Stevens-Johnson, лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми, токсична епидермална некролиза, кожен васкулит.

^{ai} Включва съобщения за неинфекциозен цистит и имуномедиран цистит.

^{ай} Включва съобщения за назофарингит, назална конгестия и ринорея.

^{ак} Включва съобщения за псориазис, псориазиформен дерматит.

^{ан} Включва съобщения за перикардит, перикарден излив, сърдечна тампонада и констриктивен перикардит.

^{ао} Съобщено в проучване извън обобщения набор от данни (свързано с подкожно приложение). Честотата се основава на експозицията на Tecentriq инжекционен разтвор в IMscin001 и IMscin002 и включва съобщения за реакция на мястото на инжектиране, болка на мястото на инжектиране, еритем на мястото на инжектиране и обрив на мястото на инжектиране.

^{аq} Включва съобщения за суха кожа, ксероза.

Описание на избрани нежелани реакции

Данните по-долу отразяват информация за значими нежелани реакции при приложение на атезолизумаб като монотерапия в клинични изпитвания (вж. точка 5.1). Представени са подробности относно значими нежелани реакции при приложение на атезолизумаб в комбинация, ако са наблюдавани клинично значими разлики в сравнение с атезолизумаб като монотерапия. Указанията за овладяване на тези нежелани реакции са описани в точки 4.2 и 4.4.

Имуномедиран пневмонит

Пневмонит е възникнал при 3,0% (151/5 039) от пациентите, получавали монотерапия с атезолизумаб. Трима от тези пациенти са с летален изход. Медианата на времето до поява е 3,7 месеца (граници: 3 дни до 29,8 месеца). Медианата на продължителността е 1,7 месеца (граници: 0 дни до 27,8+ месеца; + посочена цензурирана стойност). Пневмонит е довел до преустановяване на приложението на атезолизумаб при 41 (0,8%) пациенти. Пневмонит, налагащ употребата на кортикостероиди, е възникнал при 1,8% (92/5 039) от пациентите, получаващи монотерапия с атезолизумаб.

Имуномедиран хепатит

Хепатит е възникнал при 1,7% (88/5 039) от пациентите, получавали монотерапия с атезолизумаб. Трима от 88 пациенти са с летален изход. Медианата на времето до поява е 1,4 месеца (граници: 0 дни до 26,3 месеца). Медианата на продължителността е 1 месец (граници: 0 ден до 52,1 + месеца; + посочена цензурирана стойност). Хепатит е довел до преустановяване на атезолизумаб при 46 (0,9%) пациенти. Хепатит, налагащ употребата на кортикостероиди, е възникнал при 2,6% (130/5 039) от пациентите, получаващи монотерапия с атезолизумаб.

Имуномедиран колит

Колит е възникнал при 1,2% (62/5 039) от пациентите, получавали монотерапия с атезолизумаб. Медианата на времето до поява е 4,5 месеца (граници: 15 дни до 36,4 месеца). Медианата на продължителността е 1,4 месеца (граници: 3 дни до 50,2+ месеца; + посочена цензурирана стойност). Колит е довел до преустановяване на атезолизумаб при 24 (0,5%) пациенти. Колит, налагащ употребата на кортикостероиди, е възникнал при 0,6% (30/5 039) от пациентите, получаващи монотерапия с атезолизумаб.

Имуномедиран ендокринопатии

Тироидни нарушения

Хипотиреоидизъм е наблюдаван при 8,5% (427/5 039) от пациентите, получавали монотерапия с атезолизумаб. Медианата на времето до поява е 4,2 месеца (граници: 0 дни до 38,5 месеца). Хипотиреоидизъм е възникнал при 17,4% (86/495) от пациентите, получавали монотерапия за НДРБД с атезолизумаб в адювантни условия. Медианата на времето до поява е 4,0 месеца (граници: 22 дни до 11,8 месеца).

Хипертиреоидизъм е възникнал при 2,4% (121/5 039) от пациентите, получавали монотерапия с атезолизумаб. Медианата на времето до поява е 2,7 месеца (граници: 0 дни до 24,3 месеца).

Хипертиреоидизъм е възникнал при 6,5% (32/495) от пациентите, получавали монотерапия за НДРБД с атезолизумаб в адювантни условия. Медианата на времето до поява е 2,8 месеца (граница: 1 ден до 9,9 месеца).

Надбъбречна недостатъчност

Надбъбречна недостатъчност е възникнала при 0,5% (25/5 039) от пациентите, получавали монотерапия с атезолизумаб. Медианата на времето до поява е 6,2 месеца (граница: 3 дни до 21,4 месеца). Надбъбречната недостатъчност е довела до преустановяване на атезолизумаб при 5 (0,1%) пациенти. Надбъбречна недостатъчност, налагаща употребата на кортикостероиди, е възникнала при 0,4% (20/5 039) от пациентите, получаващи монотерапия с атезолизумаб.

Хипофизит

Хипофизит е възникнал при 0,2% (9/5 039) от пациентите, получавали монотерапия с атезолизумаб. Медианата на времето до поява е 5,3 месеца (граница: 21 дни до 13,7 месеца). При шестима пациенти (0,1%) е било необходимо приложение на кортикостероиди и лечението с атезолизумаб е било преустановено при един пациент (< 0,1%).

Хипофизит се възникнал при 1,4% (15/1 093) от пациентите, получили атезолизумаб в комбинация с паклитаксел, последван от атезолизумаб, dose-dense доксорубицин или епирубицин (със „сгъстяване на дозите“), и циклофосфамид. Медианата на времето до поява е 3,8 месеца (граница: 2,4 до 10,7 месеца). Единадесет пациенти (1,0%) са имали нужда от приложение на кортикостероиди. Лечението с атезолизумаб е преустановено при 7 (0,6%) пациенти.

Хипофизит е възникнал при 0,8% (3/393) от пациентите, получили атезолизумаб с бевацизумаб, паклитаксел и карбоплатин. Медианата на времето до поява е 7,7 месеца (граница: 5,0 до 8,8 месеца). Двама пациенти са имали нужда от приложение на кортикостероиди.

Хипофизит е възникнал при 0,4% (2/473) от пациентите, получавали атезолизумаб в комбинация с *paб*-паклитаксел и карбоплатин. Медианата на времето до поява е 5,2 месеца (граница: 5,1 до 5,3 месеца). И при двамата пациенти се е наложила употреба на кортикостероиди.

Захарен диабет

Захарен диабет е възникнал при 0,6% (30/5 039) от пациентите, получавали монотерапия с атезолизумаб. Медианата на времето до поява е 5,5 месеца (граница: 3 дни до 29,0 месеца). Захарен диабет е довел до преустановяване на атезолизумаб при < 0,1% (3/5 039) от пациентите. При четирима (<0,1%) пациенти се е наложило прилагане на кортикостероиди.

Захарен диабет е възникнал при 2,0% (10/493) от пациентите с ХЦК, получавали атезолизумаб в комбинация с бевацизумаб. Медианата на времето до поява е 4,4 месеца (граница: 1,2 месеца до 8,3 месеца). Нито едно събитие със захарен диабет не е довело до оттегляне от атезолизумаб.

Имуномедиран менингоенцефалит

Менингоенцефалит е възникнал при 0,4% (22/5 039) от пациентите, получавали монотерапия с атезолизумаб. Медианата на времето до поява е 15 дни (граница: 0 дни до 12,5 месеца). Медианата на продължителността е 24 дни (граница: 6 дни до 14,5+ месеца; + посочена цензурирана стойност).

Менингоенцефалит, налагащ употребата на кортикостероиди, е възникнал при 0,2% (12/5 039) от пациентите, получаващи атезолизумаб и осем пациенти (0,2%) са преустановили приложението на атезолизумаб.

Имуномедиирани невропатии

Синдром на Guillain-Barré и демиелинизираща полиневропатия

Синдром на Guillain-Barré и демиелинизираща полиневропатия са възникнали при 0,1% (6/5 039) от пациентите, получавали монотерапия с атезолизумаб. Медианата на времето до поява е 4,1 месеца (граници: 18 дни до 8,1 месеца). Медианата на продължителността е 8,0 месеца (граници: 18 дни до 24,5+ месеца; + посочена цензурирана стойност). Синдром на Guillain-Barré е довел до преустановяване на атезолизумаб при 1 пациент (< 0,1%). Синдром на Guillain-Barré, налагащ употребата на кортикостероиди, е възникнал при < 0,1% (3/5 039) от пациентите, получаващи монотерапия с атезолизумаб.

Имунномедиирана лицева пареза

Лицева пареза е възникнала при < 0,1% (1/5 039) от пациентите, които получават монотерапия с атезолизумаб. Времето до появата е 29 дни. Продължителността е 1,1 месеца. Събитието не е наложило използването на кортикостероиди и не е довело до преустановяване на лечението с атезолизумаб.

Имунномедииран миелит

Миелит е възникнал при < 0,1% (1/5 039) от пациентите, които получават монотерапия с атезолизумаб. Времето до появата е 3 дни. Събитието е наложило използването на кортикостероиди, но не е довело до преустановяване на лечението с атезолизумаб.

Миастеничен синдром

Миастения гравис е възникнала при < 0,1% (2/4 739) от пациентите (включително 1 летален случай), получавали монотерапия с атезолизумаб. Медианата на времето до поява е 2,6 месеца (граници: 1,2 месеца до 4 месеца).

Имуномедииран панкреатит

Панкреатит, включително повишена амилаза и повишена липаза, е възникнал при 0,8% (40/5 039) от пациентите, получавали монотерапия с атезолизумаб. Медианата на времето до поява е 5 месеца (граници: 0 дни до 24,8 месеца). Медианата на продължителността е 24 дни (граници: 3 дни до 40,4+ месеца; + посочена цензурирана стойност). Панкреатит е довел до преустановяване на атезолизумаб при 3 (< 0,1%) пациенти. Панкреатит, налагащ употребата на кортикостероиди, е възникнал при 0,2% (8/5 039) от пациентите, получаващи монотерапия с атезолизумаб.

Имуномедииран миокардит

Миокардит е възникнал при < 0,1% (5/5 039) от пациентите, получавали монотерапия с атезолизумаб. От петимата пациенти при един е настъпило летално събитие при НДРБД в адювантни условия. Медианата на времето до поява е 3,7 месеца (граници: 1,5 до 4,9 месеца). Медианата на продължителността е 14 дни (граници: 12 дни до 2,8 месеца). Миокардит е довел до преустановяване на атезолизумаб при 3 (< 0,1%) пациенти. При трима пациенти (< 0,1%) се е наложила употреба на кортикостероиди.

Имуномедииран нефрит

Нефрит е възникнал при 0,2% (11/5 039) от пациентите, получаващи атезолизумаб. Медианата на времето до поява е 5,1 месеца (граници: 3 дни до 17,5 месеца). Нефрит е довел до преустановяване на атезолизумаб при 5 ($\leq$ 0,1%) пациенти. При петима пациенти (0,1%) се е наложила употребата на кортикостероиди.

Имуномедиран миозит

Миозит е възникнал при 0,6% (32/5 039) от пациентите, получавали монотерапия с атезолизумаб. Медианата на времето до поява е 3,5 месеца (граница: 12 дни до 11,5 месеца). Медианата на продължителността е 3,2 месеца (граница: 9 дни до 51,1+ месеца; + посочена цензурирана стойност). Миозит е довел до преустановяване на атезолизумаб при 6 (0,1%) пациенти. При десет (0,2%) пациенти се е наложила употребата на кортикостероиди.

Имуномедираните тежки кожни нежелани реакции

Тежки кожни нежелани реакции (ТКНР) са възникнали при 0,6% (30/5 039) от пациентите, получавали монотерапия с атезолизумаб. Един от 30 пациенти е получил събитие с летален изход. Медианата на времето до поява е 4,8 месеца (граница: 3 дни до 15,5 месеца). Медианата на продължителността е 2,4 месеца (граница: 1 ден до 37,5+ месеца; + посочена цензурирана стойност). ТКНР са довели до преустановяване на атезолизумаб при 3 (< 0,1%) пациенти. ТКНР, налагащи употребата на системни кортикостероиди, са възникнали при 0,2% (9/5 039) от пациентите, получавали монотерапия с атезолизумаб.

Имуномедираните перикардни нарушения

Перикардни нарушения са възникнали при 1% (49/5 039) от пациентите, получавали монотерапия с атезолизумаб. Медианата на времето до поява е 1,4 месеца (граница: 6 дни до 17,5 месеца). Медианата на продължителността е 2,5 месеца (граница: от 0 до 51,5+ месеца; + обозначава цензурирана стойност). Перикардни нарушения са довели до прекратяване на лечението с Tecentriq при 3 (< 0,1%) пациенти. Перикардни нарушения, изискващи употребата на кортикостероиди, са възникнали при 0,2% (7/5 039) от пациентите.

Ефекти на класа инхибитори на имунната контролна точка

По време на лечение с други инхибитори на имунната контролна точка са съобщени случаи на поява на следната/ите нежелана/и реакция/и, които могат да възникнат и по време на лечение с атезолизумаб: панкреасна екзокринна недостатъчност.

Имуногенност

Лекарствена форма за подкожно приложение

В IMscin001 честотата на възникване на антитела срещу атезолизумаб в хода на лечението при пациенти, лекувани с Tecentriq за подкожно и интравенозно приложение, е сравнима (съответно 19,5% [43/221] и 13,9% [15/108]), след лечение с медиана 2,8 месеца. Честотата на възникване на антитела срещу rHuPH20 в хода на лечението при пациенти, лекувани с Tecentriq за подкожно приложение, е 5,4% (12/224). Клиничното значение на развитието на анти-rHuPH20 антитела след лечение с Tecentriq инжекционен разтвор не е известно.

Лекарствена форма за интравенозно приложение

В множество проучвания фаза II и III, 13,1% до 54,1% от пациентите са развили антилекарствени антитела (ADA), възникващи в хода на лечението. Пациентите, които са развили ADA, възникващи в хода на лечението, като цяло имат по-лош здравен статус и характеристики на заболяването на изходно ниво. Тези дисбаланси между здравния статус и характеристиките на заболяването на изходно ниво могат да смутят интерпретацията на ФК анализи и анализите за ефикасност и безопасност. За оценка на ефекта на ADA върху ефикасността са проведени експлаторни анализи, коригиращи дисбалансите между здравния статус и характеристиките на заболяването на изходно ниво. Тези анализи не изключват възможно намаляване на ефикасността при пациенти, които развиват ADA в сравнение с пациенти, които не развиват ADA. Медианата на времето до възникване на ADA варира от 3 седмици до 5 седмици.

В сборни набори от данни от пациенти, лекувани с атезолизумаб като монотерапия (N=3 460) и с комбинирани терапии (N=2 285), са наблюдавани следните честоти на нежелани събития (НС) в популацията, положителна за ADA, в сравнение с популацията, отрицателна за ADA, съответно: НС степен 3-4 46,2% спрямо 39,4%, сериозни нежелани събития (СНС) 39,6% спрямо 33,3%, НС, водещи до спиране на лечението 8,5% спрямо 7,8% (за монотерапията); НС степен 3-4 63,9% спрямо 60,9%, СНС 43,9% спрямо 35,6%, НС, водещи до спиране на лечението 22,8% спрямо 18,4% (за комбинираната терапия). Наличните данни обаче не позволяват да се направят категорични заключения относно евентуалните характеристики на нежеланите реакции.

Педиатрична популация

Безопасността на атезолизумаб при деца и юноши не е установена. В клинично изпитване с 69 педиатрични пациенти (< 18 години) не са наблюдавани нови сигнали, свързани с безопасността, и профилът на безопасност е сравним с този при възрастни.

Старческа възраст

Като цяло не са наблюдавани разлики по отношение на безопасността между пациенти на възраст < 65, 65-74, и 75-84 години, получаващи монотерапия с атезолизумаб. Наличните данни за пациенти ≥ 85-годишна възраст са много ограничени, за да може да се направят заключения за тази популация.

В проучване IMpower150, възрастта ≥ 65 години е свързана с повишен риск от развитие на нежелани събития при пациентите, получаващи атезолизумаб в комбинация с бевацизумаб, карбоплатин и паклитаксел.

В проучванията IMpower 150, IMpower 133, IMpower110 и IMscin001 данните за пациенти ≥ 75-годишна възраст са много ограничени, за да може да се направят заключения. В проучването IPSOS при пациенти с НДРБД, неподходящи за 1L платина, като цяло няма разлика в профила на безопасност при монотерапия с 1L атезолизумаб между възрастовите подгрупи пациенти.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Липсва информация за предозиране с атезолизумаб.

В случай на предозиране, пациентите трябва внимателно да бъдат проследявани за признаци или симптоми на нежелани реакции и трябва да се започне подходящо симптоматично лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, моноклонални антитела и конюгати антитяло-лекарство, инхибитори на PD-1/PDL-1 (протеин на програмирана клетъчна смърт 1/лиганд на програмирана клетъчна смърт 1. АТС код: L01FF05.

Tecentriq инжекционен разтвор съдържа активното вещество атезолизумаб, което осигурява терапевтичния ефект на този лекарствен продукт, и рекомбинантна човешка хиалуронидаза (гHuPH20) - ензим, използван за подобряване на диспергирането и абсорбцията на другите, влизащи в състава вещества, при подкожно приложение.

Механизъм на действие

Лигандът на рецептора на програмирана клетъчна смърт-1 (PD-L1) може да се експресира върху туморни клетки и/или тумор-инфилтриращи имунни клетки и да допринесе за инхибиране на антитуморния имунен отговор в туморната микросреда. Свързването на PD-L1 с рецепторите PD-L1 и B7.1, намиращи се върху Т-клетки и антиген-представящи клетки, потиска цитотоксичната Т-клетъчна активност, Т-клетъчната пролиферация и продукцията на цитокини.

Атезолизумаб е Fc-модифицирано, хуманизирано имуноглобулин G1 (IgG1) моноклонално антитяло, което се свързва директно с PD-L1, който осигурява двойна блокада на рецепторите PD-1 и B7.1, като по този начин атезолизумаб неутрализира PD-L1/PD-1 медираното инхибиране на имунния отговор, включително се реактивира антитуморният имунен отговор без индуциране на антитяло-зависима клетъчна цитотоксичност. Атезолизумаб не повлиява взаимодействието PD-L2/PD-1, което позволява запазване на PD-L2/PD-1 медираните инхибиторни сигнали.

Клинична ефикасност и безопасност

Уротелен карцином

Лекарствена форма за интравенозно приложение

IMvigor211 (GO29294): Рандомизирано клинично изпитване при пациенти с локално авансирал или метастазирал УК, лекувани преди това с химиотерапия

Проведено е едно открито, многоцентрово, международно, рандомизирано проучване фаза III (IMvigor211) за оценка на ефикасността и безопасността на атезолизумаб в сравнение с химиотерапия (винфлунин, доцетаксел или паклитаксел по избор на изследователя) при пациенти с локално авансирал или метастазирал УК, които са прогресирали по време на или след схема на лечение, съдържаща платина. От това проучване са изключени пациенти с анамнеза за автоимунно заболяване, с активни или кортикостероид-зависими метастази в мозъка, приложение на жива, атенюирана ваксина в рамките на 28 дни преди включването и приложение на системни имуностимулиращи средства в рамките на 4 седмици или системни имunosупресивни средства в рамките на 2 седмици преди включването. Туморите са оценявани през 9 седмици през първите 54 седмици и през 12 седмици след това. Туморните проби са оценявани проспективно за експресия на PD-L1 върху тумор-инфилтриращите имунни клетки (IC) и резултатите са използвани за определяне на подгрупите според експресията на PD-L1 за анализите, описани по-долу.

Включени са общо 931 пациенти. Пациентите са рандомизирани (1:1) да получават или атезолизумаб, или химиотерапия. Рандомизирането е стратифицирано според химиотерапията (винфлунин спрямо таксан), статуса на експресия на PD-L1 върху IC (< 5% спрямо ≥ 5%), броя прогностични рискови фактори (0 спрямо 1-3) и чернодробните метастази (наличие спрямо

липса). Прогностичните рискови фактори включват време от предходна химиотерапия < 3 месеца, функционален статус по ECOG > 0 и хемоглобин < 10 g/dl.

Атезолизумаб е прилаган като фиксирана доза 1 200 mg чрез интравенозна инфузия през 3 седмици. Не е позволено намаляване на дозата атезолизумаб. Пациентите са лекувани до загуба на клинична полза, оценена от изследователя, или до неприемлива токсичност. Винфлунин е прилаган с доза 320 mg/m² чрез интравенозна инфузия на ден 1 от всеки 3-седмичен цикъл до прогресия на заболяването или до неприемлива токсичност. Паклитаксел е прилаган с доза 175 mg/m² чрез интравенозна инфузия в продължение на 3 часа на ден 1 от всеки 3-седмичен цикъл до прогресия на заболяването или до неприемлива токсичност. Доцетаксел е прилаган с доза 75 mg/m² чрез интравенозна инфузия в ден 1 от всеки 3-седмичен цикъл до прогресия на заболяването или до неприемлива токсичност. При всички лекувани пациенти медианата на продължителност на лечението е 2,8 месеца в рамото на атезолизумаб, 2,1 месеца в рамената с винфлунин и паклитаксел и 1,6 месеца в рамото на доцетаксел.

Демографските данни и характеристиките на заболяването на изходно ниво на популацията за първичен анализ са добре балансирани между двете рамене на лечение. Медианата на възрастта е 67 години (граница: 31 до 88) и 77,1% от пациентите са мъже. Повечето пациенти са от бялата раса (72,1%), 53,9% от пациентите в рамото на химиотерапия получават винфлунин, 71,4% от пациентите имат най-малко един лош прогностичен рисков фактор и 28,8% имат чернодробни метастази на изходно ниво. Функционалният статус по ECOG на изходно ниво е 0 (45,6%) или 1 (54,4%). Пикочният мехур е първичната локализация на тумора при 71,1% от пациентите, а 25,4% от пациентите имат УК на горните пикочни пътища. 24,2% от пациентите, получили само адювантна или неoadювантна терапия, съдържаща платина, са прогресирали в рамките на 12 месеца.

Първичната крайна точка за ефикасност в IMvigor211 е обща преживяемост (OS). Вторичните крайни точки за ефикасност, оценени от изследователя чрез използване на Критерии за оценка на отговора при солидни тумори (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST) версия 1.1, са честота на обективен отговор (ORR), преживяемост без прогресия (PFS) и продължителност на отговора (DOR). Сравненията по отношение на OS между рамото на лечение и контролното рамо при популациите IC2/3, IC1/2/3 и ITT (intention-to-treat, т.е. всички участници) са тествани с йерархическа процедура с фиксирана последователност, основаваща се на стратифициран log-rank тест на двустранно ниво от 5% както следва: стъпка 1) IC2/3 популация; стъпка 2) IC1/2/3 популация; стъпка 3) популация на всички участници. Резултатите по отношение на OS за всяка от стъпките 2 и 3 могат да се изследват официално за статистическа значимост само ако резултатът от предшестващата стъпка е статистически значим.

Медианата на проследяване на преживяемостта е 17 месеца. При първичния анализ на проучването IMvigor211 не се постига първичната крайна точка на OS. Атезолизумаб не показва статистически значима полза по отношение на преживяемостта в сравнение с химиотерапия при пациенти с лекуван преди това, локално авансирал или метастазирал УК. Съгласно предварително уточнения ред на йерархическо тестване първо е тествана популацията IC2/3, с коефициент на риск (HR) за OS от 0,87 (95% CI: 0,63, 1,21; медиана на OS 11,1 спрямо 10,6 месеца съответно за атезолизумаб и химиотерапия). Р-стойността на стратифицирания log-rank е 0,41 и поради това резултатите не се считат за статистически значими при тази популация. Следователно, не могат да се проведат официални изследвания на статистическата значимост за OS в популациите IC1/2/3 или при всички участници, а резултатите от тези анализи биха се считали за експлораторни. Основните резултати в популацията на всички участници са обобщени в Таблица 4. Кривата на Kaplan-Meier за OS в популацията на всички участници е представена на Фигура 1.

Проведен е експлораторен актуализиран анализ на преживяемостта с медиана на продължителност на проследяване на преживяемостта 34 месеца в ИТТ популацията. Медианата на OS е 8,6 месеца (95% CI: 7,8, 9,6) в рамото на атезолизумаб и 8,0 месеца (95% CI: 7,2, 8,6) в рамото на химиотерапия с коефициент на риск 0,82 (95% CI: 0,71, 0,94). В съответствие с тенденцията, наблюдавана при първичния анализ на 12-месечните стойности на OS, са наблюдавани числено по-високи стойности на 24-месечна и 30-месечна OS при пациентите в рамото на атезолизумаб, в сравнение с тези в рамото на химиотерапия в ИТТ популацията. Процентът на живи пациенти в месец 24 (изчисление по Kaplan-Meier) е 12,7% в рамото на химиотерапия и 22,5% в рамото на атезолизумаб; процентът в месец 30 (изчисление по Kaplan-Meier) е 9,8% в рамото на химиотерапия и 18,1% в рамото на атезолизумаб.

Таблица 4: Обобщение на данните за ефикасност при всички участници (IMvigor211)

Крайна точка за ефикасност	Атезолизумаб (n=467)	Химиотерапия (n=464)
Първична крайна точка за ефикасност		
OS*		
Брой смъртни случаи (%)	324 (69,4%)	350 (75,4%)
Медиана на времето до събития (месеци)	8,6	8,0
95% CI	7,8, 9,6	7,2, 8,6
Стратифициран [‡] коефициент на риск (95% CI)	0,85 (0,73, 0,99)	
12-месечна OS (%)**	39,2%	32,4%
Вторични и експлораторни крайни точки		
PFS, оценена от изследователя (RECIST версия 1.1)		
Брой събития (%)	407 (87,2%)	410 (88,4%)
Медиана на продължителността на PFS (месеци)	2,1	4,0
95% CI	2,1, 2,2	3,4, 4,2
Стратифициран коефициент на риск (95% CI)	1,10 (0,95, 1,26)	
ORR, оценена от изследователя (RECIST версия 1.1)	n=462	n=461
Брой потвърдени респондери (%)	62 (13,4%)	62 (13,4%)
95% CI	10,45, 16,87	10,47, 16,91
Брой пълни отговори (%)	16 (3,5%)	16 (3,5%)
Брой частични отговори (%)	46 (10,0%)	46 (10,0%)
Брой на стабилно заболяване (%)	92 (19,9%)	162 (35,1%)
DOR, оценена от изследователя (RECIST версия 1.1)	n=62	n=62
Медиана в месеци***	21,7	7,4
95% CI	13,0, 21,7	6,1, 10,3

CI = доверителен интервал; DOR = продължителност на отговор; ORR = честота на обективен отговор; OS = обща преживяемост; PFS = преживяемост без прогресия; RECIST = Критерии за оценка на отговора при солидни тумори (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) версия 1.1.

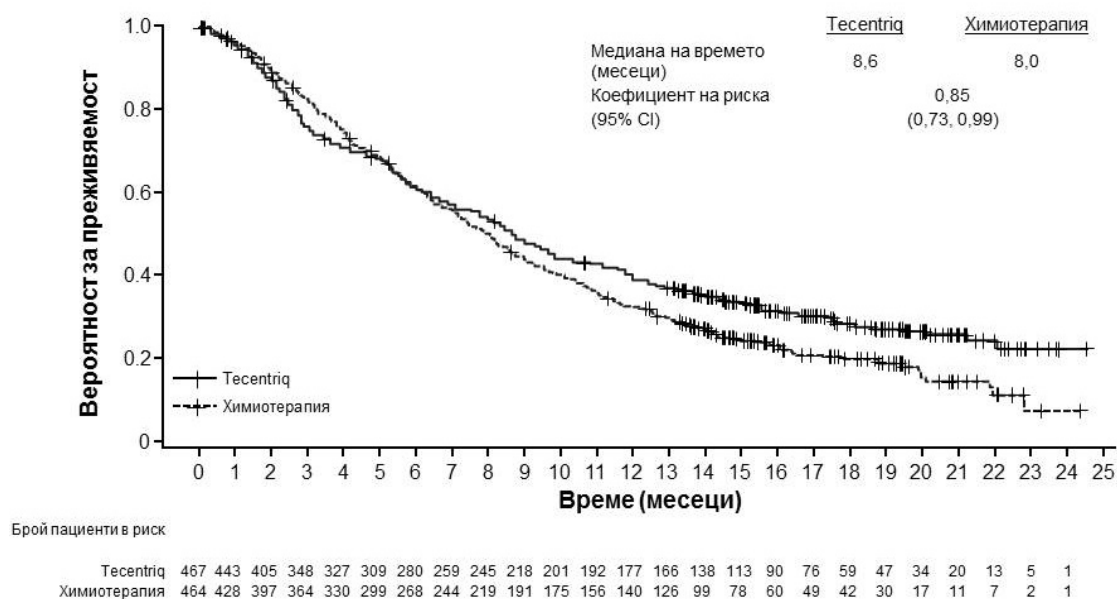
* Направен е анализ на OS в популацията на всички участници въз основа на стратифициран log-rank тест и резултатът е даден само с описателна цел ($p = 0,0378$); според предварително определена йерархия на анализа, r-стойността на анализа на OS в популацията на всички участници не може да се счита за статистически значима.

[‡] Стратифицирани по химиотерапия (винфлунин спрямо таксан), статус на IC (<5% спрямо ≥ 5%), брой прогностични рискови фактори (0 спрямо 1-3) и чернодробни метастази (да спрямо не).

** Въз основа на оценка по Kaplan Meier.

*** Отговорите продължават при 63% от респондерите в рамото на атезолизумаб и при 21% от респондерите в рамото на химиотерапия.

Фигура 1: Криви на Kaplan-Meier за обща преживяемост (IMvigor211)



IMvigor210 (GO29293): Клинично изпитване с едно рамо при нелекувани дотогава пациенти с уротелен карцином, които не са подходящи за терапия с цисплатин, и при пациенти с уротелен карцином, лекувани преди това с химиотерапия

Многоцентрово, международно клинично изпитване фаза II с две кохорти и едно рамо, IMvigor210, е проведено при пациенти с локално авансирал или метастазирал УК (известен също като уротелен рак на пикочния мехур).

В проучването са включени общо 438 пациенти в две кохорти пациенти. Кохорта 1 включва нелекувани преди това пациенти с локално авансирал или метастазирал УК, които не са подходящи или не могат да се лекуват с химиотерапия на базата на цисплатин или са имали прогресия на заболяването най-малко 12 месеца след лечение със схема на неoadювантна или адювантна химиотерапия, съдържаща платина. Кохорта 2 включва пациенти, които са получили най-малко една схема на химиотерапия на базата на платина за локално авансирал или метастазирал УК или са имали прогресия на заболяването в рамките на 12 месеца на лечение със схема на неoadювантна или адювантна химиотерапия, съдържаща платина.

В кохорта 1, 119 пациенти са лекувани с атезолизумаб 1 200 mg чрез интравенозна инфузия през 3 седмици до прогресия на заболяването. Медианата на възрастта е 73 години. Повечето пациенти са мъже (81%) и повечето от пациенти са от бялата раса (91%).

Кохорта 1 включва 45 пациенти (38%) с функционален статус по ECOG 0, 50 пациенти (42%) с функционален статус по ECOG 1 и 24 пациенти (20%) с функционален статус по ECOG 2, 35 пациенти (29%) без рискови фактори по Vajogin (функционален статус по ECOG ≥ 2 и висцерални метастази), 66 пациенти (56%) с един рисков фактор по Vajogin и 18 пациенти (15%) с два рискови фактора по Vajogin, 84 пациенти (71%) с увредена бъбречна функция (степен на гломерулна филтрация [GFR] < 60 ml/min) и 25 пациенти (21%) с чернодробни метастази.

Първичната крайна точка за ефикасност в Кохорта 1 е потвърдена честота на обективен отговор (ORR), оценена от независима институция за преглед на данните (IRF) по RECIST версия 1.1.

Първичният анализ е извършен, когато всички пациенти са имали най-малко 24 седмици на проследяване. Медианата на продължителността на лечение е 15,0 седмици, а медианата на продължителността на проследяване на преживяемостта е 8,5 месеца при всички участници. Установява се клинично значима ORR, оценена от IRF по RECIST версия 1.1. В сравнение с предварително определената историческа контролна честота на отговор от 10% обаче първичната крайна точка не достига статистическа значимост. Потвърдените ORR по IRF-RECIST версия 1.1 са 21,9% (95% CI: 9,3, 40,0) при пациентите с експресия на PD-L1 $\geq 5\%$, 18,8% (95% CI: 10,9, 29,0) при пациентите с експресия на PD-L1 $\geq 1\%$ и 19,3% (95% CI: 12,7, 27,6) при всички участници. Медианата на продължителността на отговор (DOR) не се достига в нито една подгрупа по експресия на PD-L1 или при всички участници. OS не е достигнала планираното време на проследяване, като съотношението събитие-пациент е приблизително 40%. Медианата на OS при всички подгрупи пациенти (експресия на PD-L1 $\geq 5\%$ и $\geq 1\%$) и при всички участници е 10,6 месеца.

Извършен е актуализиран анализ с медиана на продължителност на проследяване на преживяемостта 17,2 месеца за Кохорта 1, който е обобщен в Таблица 5. Медианата на DOR не е достигната в нито една подгрупа по експресия на PD-L1 или при всички участници.

Таблица 5: Обобщение на актуализирани данни за ефикасност (Кохорта 1 от IMvigor210)

Крайна точка за ефикасност	Експресия на PD-L1 $\geq 5\%$ в IC	Експресия на PD-L1 $\geq 1\%$ в IC	Всички участници
ORR (оценена от IRF; RECIST версия 1.1)	n = 32	n = 80	n = 119
Брой респондери (%)	9 (28,1%)	19 (23,8%)	27 (22,7%)
95% CI	13,8, 46,8	15,0, 34,6	15,5, 31,3
Брой пълни отговори (%)	4 (12,5%)	8 (10,0%)	11 (9,2%)
95% CI	(3,5, 29,0)	(4,4, 18,8)	(4,7, 15,9)
Брой частични отговори (%)	5 (15,6%)	11 (13,8%)	16 (13,4%)
95% CI	(5,3, 32,8)	(7,1, 23,3)	(7,9, 20,9)
DOR (оценена от IRF; RECIST версия 1.1)	n = 9	n = 19	n = 27
Пациенти със събитие (%)	3 (33,3%)	5 (26,3%)	8 (29,6%)
Медиана (месеци) (95% CI)	NE (11,1, NE)	NE (NE)	NE (14,1, NE)
PFS (оценена от IRF; RECIST версия 1.1)	n = 32	n = 80	n = 119
Пациенти със събитие (%)	24 (75,0%)	59 (73,8%)	88 (73,9%)
Медиана (месеци) (95% CI)	4,1 (2,3, 11,8)	2,9 (2,1, 5,4)	2,7 (2,1, 4,2)
OS	n = 32	n = 80	n = 119
Пациенти със събитие (%)	18 (56,3%)	42 (52,5%)	59 (49,6%)
Медиана (месеци) (95% CI)	12,3 (6,0, NE)	14,1 (9,2, NE)	15,9 (10,4, NE)
Степен на OS (%) за 1 година	52,4%	54,8%	57,2%

CI = доверителен интервал; DOR = продължителност на отговор; IC = тумор-инфилтриращи имунни клетки; IRF = независима институция за преглед на данните; NE = не може да се изчисли; ORR = честота на обективен отговор; OS = обща преживяемост; PFS = преживяемост без прогресия; RECIST = Критерии за оценка на отговора при солидни тумори (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) версия 1.1.

По време на окончателния анализ за Кохорта 1 пациентите са имали медиана на времето на проследяване на преживяемостта 96,4 месеца. Медианата на OS е 12,3 месеца (95% CI: 6,0, 49,8) при пациенти с експресия на PD-L1 $\geq 5\%$ (пациенти, които са включени в терапевтичното показание).

В Кохорта 2 съставните първични крайни точки за ефикасност са потвърдена ORR, оценена от IRF при използване на RECIST версия 1.1, и ORR, оценена от изследователя съгласно модифицирани критерии на RECIST (mRECIST). 310 пациенти са лекувани с атезолизумаб 1 200 mg чрез интравенозна инфузия през 3 седмици до загуба на клинична полза. Първичният анализ в Кохорта 2 е извършен, когато всички пациенти са имали най-малко 24 седмици на проследяване. Проучването постига своите съставни първични крайни точки в Кохорта 2, което показва статистически значими ORR, оценени от IRF по RECIST версия 1.1 и от изследователя по mRECIST, в сравнение с предварително определената историческа контролна степен на отговор 10%.

Извършен е също анализ с медиана на продължителност на проследяване на преживяемостта от 21,1 месеца за Кохорта 2. Потвърдените ORR според IRF-RECIST версия 1.1 са 28,0% (95% CI: 19,5, 37,9) при пациенти с експресия на PD-L1 $\geq 5\%$, 19,3% (95% CI: 14,2, 25,4) при пациенти с експресия на PD-L1 $\geq 1\%$ и 15,8% (95% CI: 11,9, 20,4) при всички участници. Потвърдената ORR, оценена от изследователя според mRECIST, е 29,0% (95% CI: 20,4, 38,9) при пациенти с експресия на PD-L1 $\geq 5\%$, 23,7% (95% CI: 18,1, 30,1) при пациенти с експресия на PD-L1 $\geq 1\%$ и 19,7% (95% CI: 15,4, 24,6) при всички участници. Степента на пълен отговор според IRF-RECIST версия 1.1 в популацията на всички участници е 6,1% (95% CI: 3,7, 9,4). В Кохорта 2, медианата на DOR не се достига в нито една подгрупа по експресия на PD-L1, нито при всички участници, но се достига при пациенти с експресия на PD-L1 $< 1\%$ (13,3 месеца; 95% CI 4,2, NE). Степента на OS след 12 месеца е 37% при всички участници.

По време на окончателния анализ за Кохорта 2 пациентите са имали медиана на времето на проследяване на преживяемостта 46,2 месеца. Медианата на OS е 11,9 месеца (95% CI: 9,0, 22,8) при пациенти с експресия на PD-L1 $\geq 5\%$, 9,0 месеца (95% CI: 7,1, 11,1) при пациенти с експресия на PD-L1 $\geq 1\%$ и 7,9 месеца (95% CI: 6,7, 9,3) при всички участници.

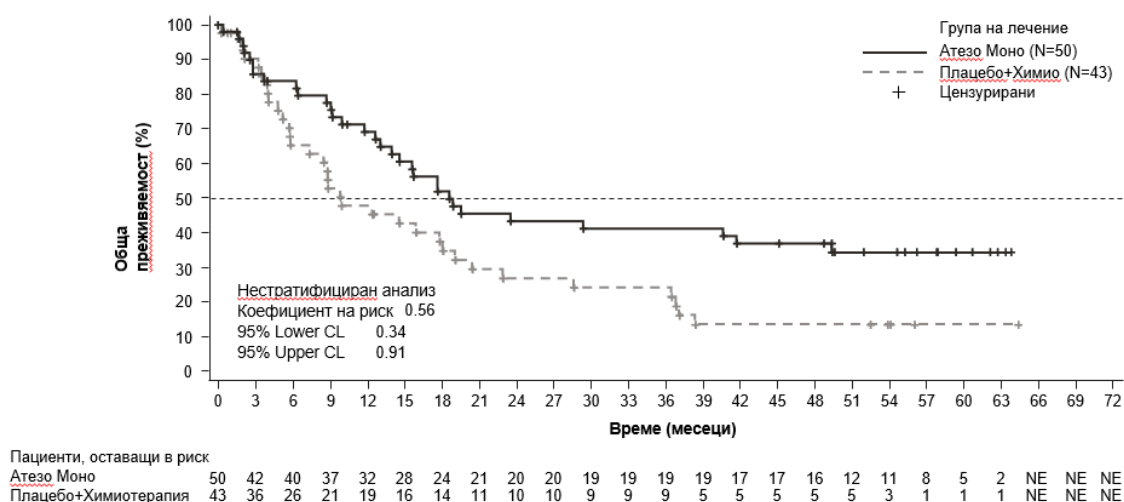
IMvigor130 (WO30070): Проучване фаза III на атезолизумаб монотерапия и в комбинация с химиотерапия на базата на платина при пациенти с нелекуван локално авансирал или метастазирал уротелен карцином

Проведено е многоцентрово, рандомизирано, плацебо-контролирано, частично заслепено (само за раменете А и С) проучване IMvigor130 фаза III за оценка на ефикасността и безопасността на атезолизумаб + комбинирана химиотерапия на базата на платина (т.е. цисплатин или карбоплатин с гемцитабин), рамо А, или монотерапия с атезолизумаб (рамо В, открито рамо) спрямо плацебо + комбинирана химиотерапия на базата на платина (рамо С) при пациенти с локално авансирал или метастатичен УК, които не са получавали предходна системна терапия в метастатични условия. Съпървичните резултати за ефикасност са оценената от изследователя преживяемост без прогресия (PFS) в рамо А спрямо рамо С и общата преживяемост (OS) в рамо А спрямо С и след това в рамо В спрямо С, анализирани по йерархичен начин. Общата преживяемост не е статистически значима за сравнението на рамо А спрямо рамо С и поради това не може да се проведе допълнително официално тестване по предварително определения йерархичен ред на тестване.

Въз основа на препоръка на независима комисия за наблюдение на данните (independent Data Monitoring Committee, iDMC) след ранен преглед на данните за преживяемост набирането на пациенти, чиито тумори са били със слаба PD-L1 експресия (под 5% от имунните клетки дават положително оцветяване за PD-L1 при имунохистохимия при използване на теста VENTANA PD-L1 [SP142]) в рамото на монотерапия с атезолизумаб е спряно поради наблюдаваното намаляване на общата преживяемост в тази подгрупа при непланиран ранен анализ, като това обаче е настъпило след като мнозинството от пациентите вече са били включени.

От 719 пациенти, включени в рамената с монотерапия с атезолизумаб (n=360) и само с химиотерапия (n=359), съответно 50 и 43 пациенти са неподходящи за лечение с цисплатин по критериите на Galsky и имат тумори с висока експресия на PD-L1 ($\geq 5\%$ от имунните клетки се оцветяват положително за PD-L1 чрез имунохистохимия с помощта на теста VENTANA PD-L1 [SP142]). При експлораторен анализ в тази подгрупа пациенти нестратифицираният HR за OS е 0,56 (95% CI: 0,34; 0,91). Медианата на OS е 18,6 месеца (95% CI: 14,0; 49,4) в рамото с монотерапия с атезолизумаб спрямо 10,0 месеца (95% CI: 7,4; 18,1) в рамото само с химиотерапия (вж. Фигура 2).

Фигура 2: Графика по Kaplan-Meier за общата преживяемост при пациенти, които не отговарят на критериите за лечение с цисплатин и чиито тумори са с високо ниво на PD-L1 (Рамо В спр. Рамо С)



Недребноклетъчен рак на белия дроб

Адювантно лечение на НДРБД в ранен стадий

Лекарствена форма за интравенозно приложение

IMpower010 (GO29527): Рандомизирано клинично изпитване фаза III при пациенти с НДРБД след резекция и химиотерапия на основата на цисплатин

IMpower010 (GO29527), открито, многоцентрово рандомизирано проучване фаза III, е проведено за оценка на ефикасността и безопасността на атезолизумаб като адювантно лечение на пациенти с НДРБД стадий IB (тумор ≥ 4 cm) – IIIA (според 7-мо издание на Съюз за международен контрол на рака/Обединен американски комитет по система за стадиране за рак (Union for International Cancer Control/ American Joint Committee on Cancer)).

Следните критерии за подбор определят пациентите с висок риск от рецидив, които отговарят на терапевтичното показание, и отразяват популацията пациенти със стадий II – IIIA, съгласно 7-мо издание на системата за стадиране:

Размер на тумора ≥ 5 cm или тумор с какъвто и да е размер, придружен от N1 или N2 статус; тумори, които са инвазивни към торакални структури (директна инвазия на париеталната плевра, гръдната стена, диафрагмата, френичния нерв, медиастиналната плевра, париеталния перикард, медиастинаума, сърцето, големите съдове, трахеята, рекурентния ларингеален нерв, хранопровода, вертебралното тяло, трахеалната карина); тумори, които засягат главен бронх < 2 cm дистално от трахеалната карина, но без засягане на карината; тумори, които са свързани с ателектаза или обструктивен пневмонит на целия бял дроб; тумори с отделни възли в един и същи дял или в ипсилатерален дял, различен от първичния.

Проучването не включва пациенти, които имат N2 статус и тумори, които засягат медиастинаума, сърцето, големите съдове, трахеята, рекурентния ларингеален нерв, хранопровода, вертебралното тяло, трахеалната карина, или имат отделни туморни възли в различни ипсилатерални дялове.

Общо са включени 1 280 пациенти, които имат пълна туморна резекция и са подходящи за получаване на до 4 цикъла химиотерапия на основата на цисплатин. Терапевтичните схеми на химиотерапията на основата на цисплатин, са описани в Таблица 6.

Таблица 6: Терапевтични схеми на адювантна химиотерапия (IMpower010)

Адювантна химиотерапия на основата на цисплатин: Цисплатин 75 mg/m ² интравенозно на Ден 1 от всеки 21-дневен цикъл с една от изброените терапевтични схеми	Винорелбин 30 mg/m ² интравенозно, Дни 1 и 8
	Доцетаксел 75 mg/m ² интравенозно, Ден 1
	Гемцитабин 1 250 mg/m ² интравенозно, Дни 1 и 8
	Пеметрексед 500 mg/m ² интравенозно, Ден 1 (несквамозен)

След приключване на химиотерапията на основата на цисплатин (до четири цикъла), общо 1 005 пациенти са рандомизирани в съотношение 1:1 за получаване на атезолизумаб (Рамо А) или най-добра поддържаща грижа (НПГ) (Рамо Б). Атезолизумаб се прилага като фиксирана доза 1 200 mg чрез i.v. инфузия на всеки 3 седмици за 16 цикъла, освен при рецидив на заболяването или неприемлива токсичност. Рандомизирането е стратифицирано по пол, стадий на заболяването, хистология и експресия на PD-L1.

Пациентите са изключени, ако имат анамнеза за автоимунно заболяване, приложение на жива, атенюирана ваксина в рамките на 28 дни преди рандомизирането, приложение на системни имуностимулиращи средства в рамките на 4 седмици или системни имуносупресивни лекарствени продукти в рамките на 2 седмици преди рандомизирането. Оценка на тумора е провеждана на изходно ниво по време на фазата на рандомизиране и на всеки 4 седмици по време на първата година след Цикъл 1, Ден 1, след това на всеки 6 месеца до петата година, а след това веднъж годишно.

Демографските характеристики и изходните характеристики на заболяването в ИТТ популацията са добре балансирани между рамената за лечение. Медианата на възрастта е 62 години (граница: 26 до 84), а 67% от пациентите са мъже. По-голямата част от пациентите са от бялата раса (73%) и 24% са от азиатски произход. Повечето пациентите са настоящи или бивши пушачи (78%) и изходният функционален статус по ECOG е 0 (55%) или 1 (44%). Като цяло 12% от пациентите имат заболяване стадий IB, 47% – стадий II, а 41% – стадий IIIA. Процентът пациенти с туморна експресия на PD-L1 $\geq 1\%$ и на TC $\geq 50\%$ според теста VENTANA PD-L1 (SP263) е съответно 55% и 26%.

Първичният измерител за ефикасност е преживяемост без заболяване (disease-free survival, DFS), оценена от изследователя. DFS е определена като времето от датата на рандомизиране до датата на рецидив или на което и да е от следните: първи документиран рецидив на заболяването, нов първичен НДРБД или смърт по каквато и да е причина, което настъпи първо. Първичната цел за ефикасност е оценка на DFS в популацията пациенти с PD-L1 $\geq 1\%$ стадий II – IIIA. Ключови вторични цели за ефикасност са оценка на DFS в популацията пациенти с PD-L1 $\geq 50\%$ TC стадий II – IIIA и обща преживяемост (OS) в ИТТ-популацията.

По време на междинния анализ на DFS проучването постига първичната си крайна точка. По време на анализа на пациенти с PD-L1 $\geq 50\%$ TC стадий II – IIIA без EGFR мутации или ALK пренареждания (n=209) се наблюдава подобрене на DFS в рамото на атезолизумаб в сравнение с рамото на BSC. Резултатите са били съпоставими към момента на окончателния анализ на DFS, със средно време за проследяване 65 месеца.

Ключовите резултати за ефикасност за DFS и OS за популацията пациенти с PD-L1 $\geq 50\%$ TC стадий II – IIIA без EGFR мутации и ALK пренареждания са обобщени в Таблица 7. Кривите на Kaplan-Meier за DFS са представени на Фигура 3.

Таблица 7: Обобщение на ефикасността при популацията пациенти с PD-L1 експресия $\geq 50\%$ TC стадий II – IIIA без EGFR мутации или ALK пренареждания (IMpower010)

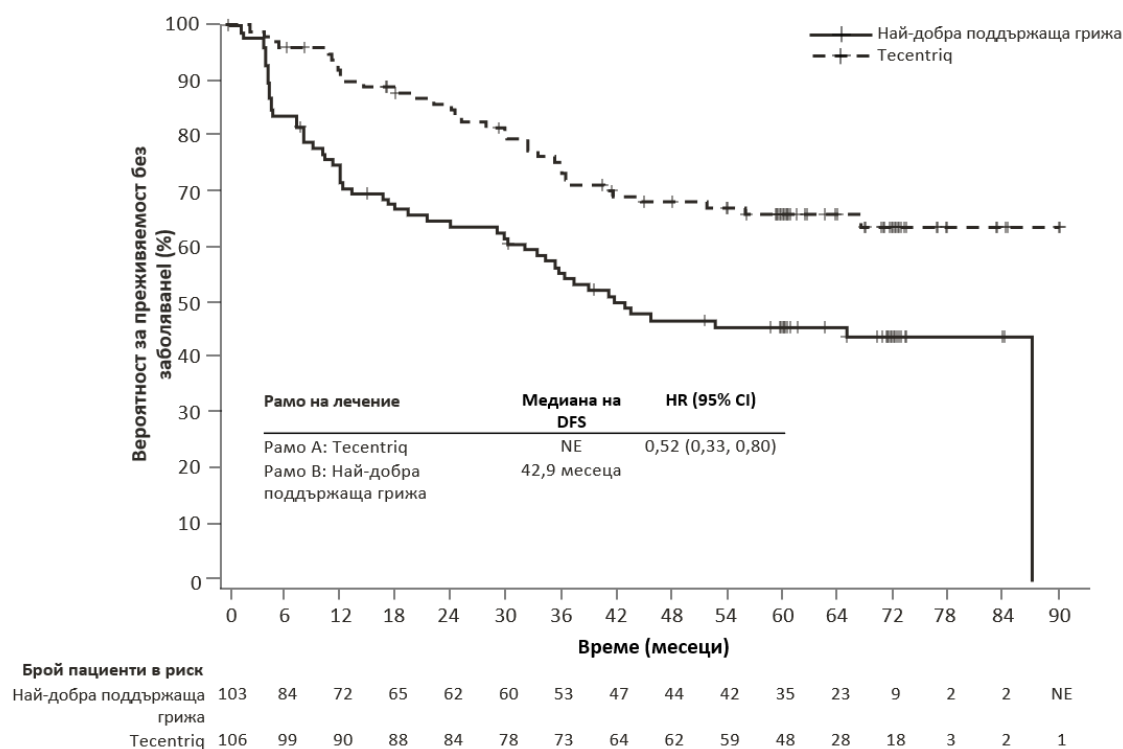
Крайна точка за ефикасност	Рамо А (Атезолизумаб)	Рамо Б (Най-добра поддържаща грижа)
DFS, оценена от изследователя*	n = 106	n = 103
Брой събития (%)	34 (32,1%)	55 (53,4%)
Медиана на продължителност на DFS (месеци)	NE	42,9
95% CI	(NE)	(32,0, NE)
Стратифициран коефициент на риск (95% CI)	0,52 (0,33, 0,80)	
OS*	n=106	n=103
Брой събития (%)	22 (20,8%)	41 (39,8%)
Медиана OS (месеци)	NE	87,1
95% CI	(NE)	(72,0, NE)
Стратифициран [‡] коефициент на риск (95% CI)	0.47 (0,28, 0,80)	

DFS = преживяемост без заболяване; CI = доверителен интервал; NE = не може да бъде оценено

* Актуализиран анализ на DFS и OS към дата на заключване на клинични данни 26 януари 2024 г

‡ Стратифициран по стадий, пол и хистология.

Фигура 3: Криви на Kaplan-Meier за преживяемост без заболяване в популацията пациенти с PD-L1 експресия $\geq 50\%$ TC стадий II – IIIA без EGFR мутации или ALK пренареждания (IMpower010)



Наблюдаваното подобрение на DFS в рамото на атезолизумаб в сравнение с рамото на BSC е доказано консистентно при повечето предварително определени подгрупи в популацията пациенти с PD-L1 $\geq 50\%$ TC стадий II – IIIA без EGFR мутации или ALK пренареждания, включително пациентите с несквамозен НДРБД (нестратифициран HR 0,40, 95% CI: 0,23, 0,70; медиана на DFS NE спрямо 36,8 месеца) и сквамозен НДРБД (нестратифициран HR 0,67, 95% CI: 0,34, 1,32; медиана на DFS не може да се оцени).

Първа линия на лечение на авансирал НДРБД

Лекарствена форма за интравенозно приложение

IMpower150 (GO29436): Рандомизирано клинично изпитване фаза III при нелекувани досега с химиотерапия пациенти с метастазирал несквамозен НДРБД в комбинация с паклитаксел и карбоплатин със или без бевацизумаб

IMpower150, открито, многоцентрово, международно рандомизирано проучване фаза III, е проведено за оценка на ефикасността и безопасността на атезолизумаб в комбинация с паклитаксел и карбоплатин, със или без бевацизумаб, при нелекувани досега с химиотерапия пациенти с метастазирал несквамозен НДРБД.

Исключвани са пациенти с анамнеза за автоимунно заболяване, пациенти, на които е приложена жива, атенюирана ваксина в рамките на 28 дни преди рандомизиране, прилагани са им системни имуностимулиращи средства в рамките на 4 седмици или системни имуносупресивни лекарствени продукти в рамките на 2 седмици преди рандомизиране, такива които имат активни или нелекувани метастази в ЦНС, ясна туморна инфилтрация на големите торакални кръвоносни съдове или ясна кавитация на пулмонални лезии, установени чрез образна диагностика. Оценка на тумора е провеждана на всеки 6 седмици през първите 48 седмици след Цикъл 1, ден 1 и на всеки 9 седмици след това. Туморни проби са оценявани за експресия на PD-L1 върху туморните клетки (ТС) и тумор-инфилтриращите имунни клетки (IC), като резултатите са използвани за определяне на подгрупите според експресията на PD-L1 за описаните по-долу анализи.

Включени са общо 1 202 пациенти и са рандомизирани (1:1:1) за получаване на една от схемите на лечение, описани в Таблица 8. Рандомизирането е стратифицирано по пол, наличие на чернодробни метастази и туморна експресия на PD-L1 върху ТС и IC.

Таблица 8: Схеми на интравенозно лечение (IMpower150)

Схема на лечение	Индукция (Четири или шест 21-дневни цикъла)	Поддържаща терапия (21-дневни цикъла)
А	Атезолизумаб ^а (1 200 mg) + паклитаксел (200 mg/m ²) ^{б,в} + карбоплатин ^в (AUC 6)	Атезолизумаб ^а (1 200 mg)
Б	Атезолизумаб ^а (1 200 mg) + бевацизумаб ^г (15 mg/kg тт) + паклитаксел (200 mg/m ²) ^{б,в} + карбоплатин ^в (AUC 6)	Атезолизумаб ^а (1 200 mg) + бевацизумаб ^г (15 mg/kg тт)
В	Бевацизумаб ^г (15 mg/kg тт) + паклитаксел (200 mg/m ²) ^{б,в} + карбоплатин ^в (AUC 6)	Бевацизумаб ^г (15 mg/kg тт)

^а Атезолизумаб е прилаган до загуба на клинична полза според оценката на изследователя

^б Началната доза на паклитаксел при пациентите от азиатски произход/етническа принадлежност е 175 mg/m² поради по-високото общо ниво на хематологични токсичности при пациенти от азиатските държави в сравнение с пациентите от неазиатските държави

^в Паклитаксел и карбоплатин са прилагани до завършване на 4 или 6 цикъла или до прогресия на заболяването, или неприемлива токсичност, което настъпи първо

^г Бевацизумаб е прилаган до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност

Демографските данни и изходните характеристики на заболяването на популацията в проучването са добре балансирани в рамената на лечение. Медианата на възрастта е 63 години (диапазон: 31 до 90), а 60% от пациентите са мъже. Повечето от пациентите са от бялата раса (82%). Приблизително 10% от пациентите имат известна EGFR мутация, 4% имат известни ALK пренареждания, 14% имат чернодробни метастази на изходно ниво и повечето пациенти са настоящи или бивши пушачи (80%). Изходният функционален статус по ECOG е 0 (43%) или 1 (57%). 51% от туморите на пациентите имат PD-L1 експресия $\geq 1\%$ ТС или $\geq 1\%$ IC, а 49% от туморите на пациентите имат PD-L1 експресия $< 1\%$ ТС и $< 1\%$ IC.

По време на окончателния анализ на PFS пациентите са имали медиана на времето на проследяване 15,3 месеца. ИТТ популацията, включваща пациенти с EGFR мутации или ALK пренареждания, които преди това би трябвало да са лекувани с инхибитори на тирозин киназата, показва клинично значимо подобрение на PFS в Рамо Б в сравнение с Рамо В (HR 0,61; 95% CI: 0,52, 0,72; медиана на PFS 8,3 спрямо 6,8 месеца).

По време на междинния анализ на OS пациентите имат медиана на времето на проследяване 19,7 месеца. Основните резултати от този анализ, както и от актуализираният анализ на PFS в ИТТ популацията са обобщени в Таблицы 9 и 10. Кривата на Kaplan-Meier за OS в ИТТ популацията е представена на Фигура 4. Фигура 5 обобщава резултатите от OS в ИТТ и в подгрупите по PD-L1. Актуализирани резултати от PFS са представени също и на Фигури 6 и 7.

Таблица 9: Обобщение на актуализираните резултати за ефикасност в ИТТ популацията (IMpower150)

Крайна точка за ефикасност	Рамо А (Атезолизумаб + Паклитаксел + Карбоплатин)	Рамо Б (Атезолизумаб + Бевализумаб + Паклитаксел + Карбоплатин)	Рамо В (Бевализумаб + Паклитаксел + Карбоплатин)
Вторични крайни точки[#]			
PFS, оценена от изследователя (RECIST версия 1.1)*	n = 402	n = 400	n = 400
Бр. събития (%)	330 (82,1%)	291 (72,8%)	355 (88,8%)
Медиана на продължителността на PFS (месеци)	6,7	8,4	6,8
95% CI	(5,7; 6,9)	(8,0; 9,9)	(6,0; 7,0)
Стратифициран коефициент на риск ^{‡^} (95 % CI)	0,91 (0,78, 1,06)	0,59 (0,50, 0,69)	---
р-стойност ^{1,2}	0,2194	< 0,0001	
12-месечна PFS (%)	24	38	20
Междинен анализ на OS*	n = 402	n = 400	n = 400
Бр. смъртни случаи (%)	206 (51,2%)	192 (48,0%)	230 (57,5%)
Медиана на времето до събитията (месеци)	19,5	19,8	14,9
95% CI	(16,3; 21,3)	(17,4; 24,2)	(13,4; 17,1)
Стратифициран коефициент на риск ^{‡^} (95% CI)	0,85 (0,71; 1,03)	0,76 (0,63; 0,93)	---
р-стойност ^{1,2}	0,0983	0,006	
6-месечна OS (%)	84	85	81
12-месечна OS (%)	66	68	61
Общ най-добър отговор, оценен от изследователя³* (RECIST версия 1.1)	n = 401	n = 397	n = 393
Бр. респондери (%)	163 (40,6%)	224 (56,4%)	158 (40,2%)
95% CI	(35,8; 45,6)	(51,4; 61,4)	(35,3; 45,2)
Бр. пълни отговори (%)	8 (2,0 %)	11 (2,8 %)	3 (0,8%)
Бр. частични отговори (%)	155 (38,7%)	213 (53,7%)	155 (39,4%)
DOR, оценена от изследователя* (RECIST версия 1.1)	n = 163	n = 224	n = 158
Медиана в месеци	8,3	11,5	6,0
95% CI	(7,1; 11,8)	(8,9; 15,7)	(5,5; 6,9)

[#] Първичните крайни точки за ефикасност са PFS и OS, и те са анализирани в ИТТ популация с див тип (WT), т.е. като са изключени пациенти с EGFR мутации или ALK пренареждания

¹ Въз основа на стратифицирания log-rank тест

² За информативни цели; в ИТТ популацията сравненията между Рамо Б и Рамо В, както и между Рамо А и Рамо В не са официално тествани все още според предварително уточнената йерархия на анализите

³ Общ най-добър отговор за пълен отговор и частичен отговор

[‡] Стратифициран по пол, наличие на чернодробни метастази и туморна експресия на PD-L1 върху TC и IC

[^] Рамо В е групата за сравнение за всички коефициенти на риск

* Актуализиран анализ на PFS и междинен анализ на OS при дата на заключение на клиничните данни 22 януари 2018 г.

PFS = преживяемост без прогресия; RECIST = Критерии за оценка на отговора при солидни тумори (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) версия 1.1. CI = доверителен интервал;

DOR = продължителност на отговора; OS = обща преживяемост.

Таблица 10: Обобщение на актуализираните резултати за ефикасност за Рамо А спрямо Рамо Б в ИТТ популацията (IMpower150)

Крайна точка за ефикасност	Рамо А (Атезолизумаб+ Паклитаксел + Карбоплатин)	Рамо Б (Атезолизумаб+ Бевацизумаб + Паклитаксел +Карбоплатин)
PFS, оценена от изследвателя (RECIST версия 1.1)*	n = 402	n = 400
Бр. събития (%)	330 (82,1%)	291 (72,8%)
Медиана на продължителността на PFS (месеци)	6,7	8,4
95% CI	(5,7, 6,9)	(8,0, 9,9)
Стратифициран коефициент на риск ^{‡^} (95% CI)	0,67 (0,57, 0,79)	
p-стойност ^{1,2}	< 0,0001	
Междинен анализ на OS*	n = 402	n = 400
Бр. смъртни случаи (%)	206 (51,2%)	192 (48,0%)
Медиана на времето до събития (месеци)	19,5	19,8
95% CI	(16,3, 21,3)	(17,4, 24,2)
Стратифициран коефициент на риск ^{‡^} (95% CI)	0,90 (0,74, 1,10)	
p-стойност ^{1,2}	0.3000	

¹ Въз основа на стратифициран log-rank тест

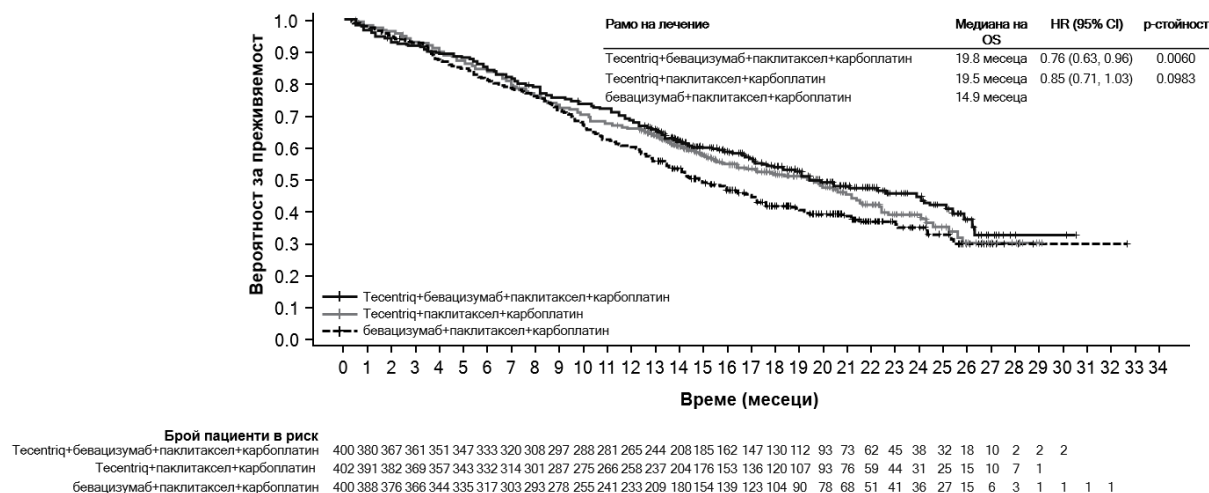
² За информативни цели; в ИТТ популацията, сравненията между Рамо А и Рамо Б не са включени в предварително определената йерархия на анализа

[‡] Стратифициран по пол, наличие на чернодробни метастази и експресия на PD-L1 върху ТС и IC

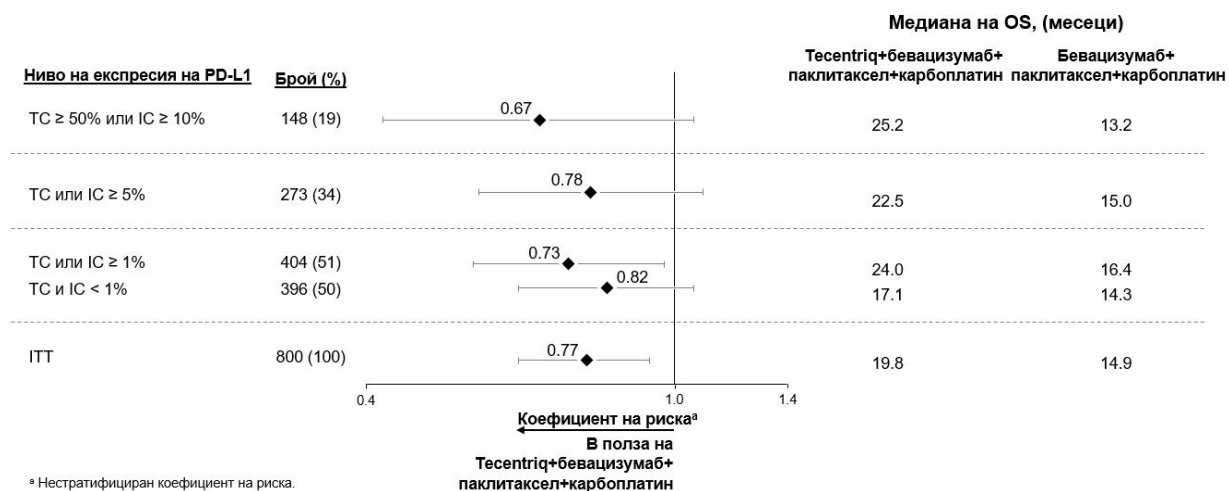
* Актуализиран анализ на PFS и междинен анализ на OS при дата на заключение на клиничните данни 22 януари 2018 г.

[^] Рамо А е групата за сравнение за всички коефициенти на риск

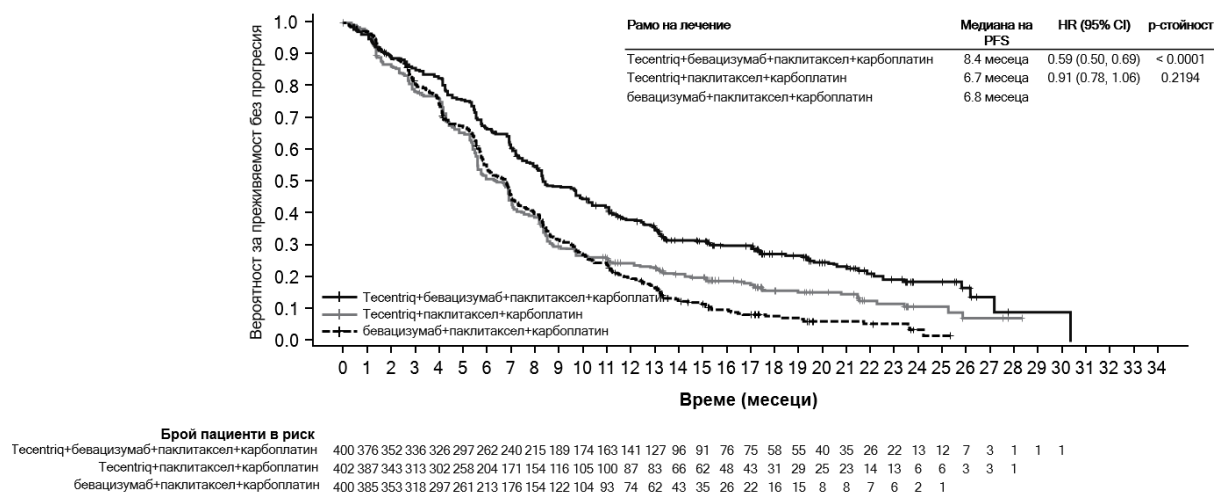
Фигура 4: Криви на Kaplan-Meier за обща преживяемост в ИТТ популацията (IMpower150)



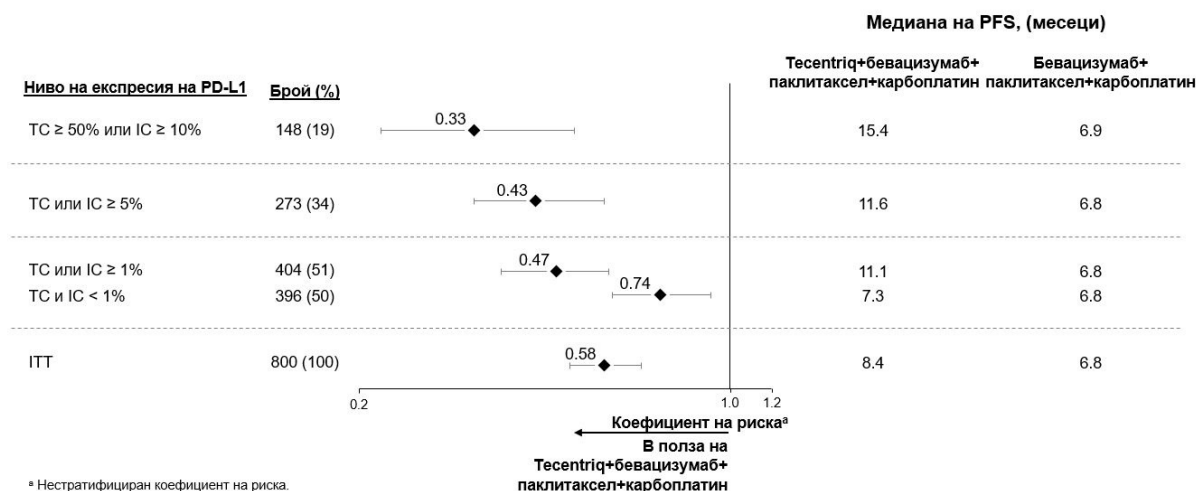
Фигура 5: Диаграма тип „forest plot” за общата преживяемост по експресия на PD-L1 в ИТТ популацията, рамо Б спрямо В (IMpower150)



Фигура 6: Криви на Kaplan-Meier за PFS в ИТТ популацията (IMpower150)



Фигура 7: Диаграма тип „forest plot” за преживяемостта без прогресия по експресия на PD-L1 в ИТТ популацията, рамо Б спрямо В (IMpower150)



В Рамо Б в сравнение с Рамо В, предварително уточнените анализи по подгрупи от междинния анализ на OS показват подобрене на OS при пациенти с EGFR мутации или ALK пренареждания (коефициент на риск [HR] от 0,54, 95% CI: 0,29, 1,03; медиана на OS недостигната спрямо 17,5 месеца) и чернодробни метастази (HR от 0,52, 95% CI: 0,33, 0,82; медиана на OS 13,3 спрямо 9,4 месеца). Подобрене на PFS се отчита и при пациенти с EGFR мутации или ALK пренареждания (HR от 0,55, 95% CI: 0,35, 0,87; медиана на PFS 10,0 спрямо 6,1 месеца) и чернодробни метастази (HR от 0,41, 95% CI: 0,26, 0,62; медиана на PFS 8,2 спрямо 5,4 месеца). Резултатите за OS са подобни при подгрупите пациенти съответно на възраст < 65 и ≥ 65 години. Данните за пациенти на възраст над ≥ 75 са много ограничени, за да се направят заключения за тази популация. По отношение на всички подгрупови анализи, официално статистическо тестване не е планирано.

*IMpower130 (GO29537): Рандомизирано клинично изпитване фаза III при нелекувани досега с химиотерапия пациенти с метастазирал несквамозен НДРБД в комбинация с *pan*-паклитаксел и карбоплатин*

Проведено е открито рандомизирано проучване фаза III, GO29537 (IMpower130), за оценка на ефикасността и безопасността на атезолизумаб в комбинация с *pan*-паклитаксел и карбоплатин при нелекувани досега с химиотерапия пациенти с метастазирал несквамозен НДРБД. Пациентите с EGFR мутации или ALK пренареждания трябва да са лекувани предварително с инхибитори на тирозин киназата.

Стадият на заболяването е определен в съответствие със 7-мо издание на Американската съвместна комисия за рака (American Joint Committee on Cancer, AJCC). Изключени са пациенти с анамнеза за автоимунно заболяване, приложение на жива атенюирана ваксина до 28 дни преди рандомизиране, приложение на имуностимулиращи средства до 4 седмици или на системни имуносупресивни лекарствени продукти до 2 седмици преди рандомизирането и с активни или нелекувани метастази в ЦНС. Не са допускани пациенти, получили лечение с агонисти на CD137 или имунни терапии с инхибитори на контролните точки (анти-PD-1 и анти-PD-L1 терапевтични антитела). Пациенти с предходно анти-CTLA-4 лечение може да се включат, ако последната доза е получена най-малко 6 седмици преди рандомизиране и ако нямат анамнеза за тежки имуномедиирани нежелани събития към анти-CTLA-4 (NCI CTCAE Степени 3 и 4). Оценка на тумора е провеждана на всеки 6 седмици за първите 48 седмици след Цикъл 1 и на всеки 9 седмици след това. Туморни проби са оценявани за експресия на PD-L1 върху туморни клетки (TC) и инфилтриращи тумора имунни клетки (IC) и резултатите са използвани за определяне на подгрупите по експресия на PD-L1 за анализите, описани по-долу.

Пациентите, включително тези с EGFR мутации или ALK пренареждания, са включени и са рандомизирани в съотношение 2:1 за получаване на една от схемите на лечение, описани в Таблица 11. Рандомизирането е стратифицирано по пол, наличие на чернодробни метастази и експресия на PD-L1 върху ТС и IC. Пациентите, получаващи схема на лечение В, могат да преминат на алтернативното лечение и да получат монотерапия с атезолизумаб след прогресия на заболяването.

Таблица 11: Схеми с интравенозно лечение (IMpower130)

Схема на лечение	Индукция (четири или шест 21-дневни цикъла)	Поддръжка (21-дневни цикли)
А	Атезолизумаб (1 200 mg) ^a + <i>nab</i> -паклитаксел (100 mg/m ²) ^{b,v} + карбоплатин (AUC 6) ^b	Атезолизумаб (1 200 mg) ^a
В	<i>nab</i> -паклитаксел (100 mg/m ²) ^{b,v} + карбоплатин (AUC 6) ^b	Най-добри поддържащи грижи или пеметрексед

^a Атезолизумаб е прилаган до загуба на клиничната полза според оценката на изследователя

^b *nab*-паклитаксел е прилаган в дни 1, 8 и 15 от всеки цикъл

^v *nab*-паклитаксел и карбоплатин са прилагани до завършване на 4-6 цикъла, до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност, което настъпи първо

Демографските данни и изходните характеристики на заболяването в популацията от проучването, определена като ITT-WT (n=679) са добре балансирани между рамената на лечение. Медианата на възрастта е 64 години (границы: 18 до 86 години). Повечето от пациентите са мъже (59%) от бялата раса (90%). Четиринадесет и седем десети процента от пациентите имат метастази в черния дроб на изходно ниво и повечето пациенти са настоящи или бивши пушачи (90%). Повечето от пациентите имат изходен функционален статус по ECOG 1 (59%) и експресия на PD-L1 <1% (приблизително 52%). От 107 пациенти от Рамо Б, които отговарят със стабилно заболяване, частичен отговор или пълен отговор след индукционна терапия, 40 са преминали на поддържаща терапия с пеметрексед.

Първичният анализ е проведен при всички пациенти, с изключение на тези с EGFR мутации или ALK пренареждания, определени като ITT-WT популация (n=679). Пациентите имат медиана на времето на проследяване на преживяемостта 18,6 месеца и показват подобрени OS и PFS в групата с атезолизумаб, *nab*-паклитаксел и карбоплатин в сравнение с контролите. Основните резултати са обобщени в Таблица 12, а кривите на Kaplan-Meier за OS и PFS са представени съответно на Фигури 8 и 10. Експлораторните резултати за OS и PFS по експресия на PD-L1 са представени съответно на Фигури 9 и 11. Пациентите с метастази в черния дроб не показват подобрена PFS или OS с атезолизумаб, *nab*-паклитаксел и карбоплатин в сравнение с тези с *nab*-паклитаксел и карбоплатин (HR 0,93, 95% CI: 0,59, 1,47 за PFS и съответно HR 1,04, 95% CI: 0,63, 1,72 за OS).

Петдесет и девет процента от пациентите в рамото на *nab*-паклитаксел и карбоплатин получават някаква противоракова имунотерапия след прогресия на заболяването, която включва преминаване на лечение с атезолизумаб (41% от всички пациенти), в сравнение със 7,3% от пациентите в рамото на атезолизумаб, *nab*-паклитаксел и карбоплатин.

В един експлораторен анализ с по-дълго проследяване (медиана: 24,1 месеца), медианата на OS за двете рамена остава непроменена, в сравнение с първичния анализ, с HR = 0,82 (95% CI: 0,67, 1,01).

Таблица 12: Обобщение на данните за ефикасност в IMpower130 в популацията за първичен анализ (ITT-WT популация)

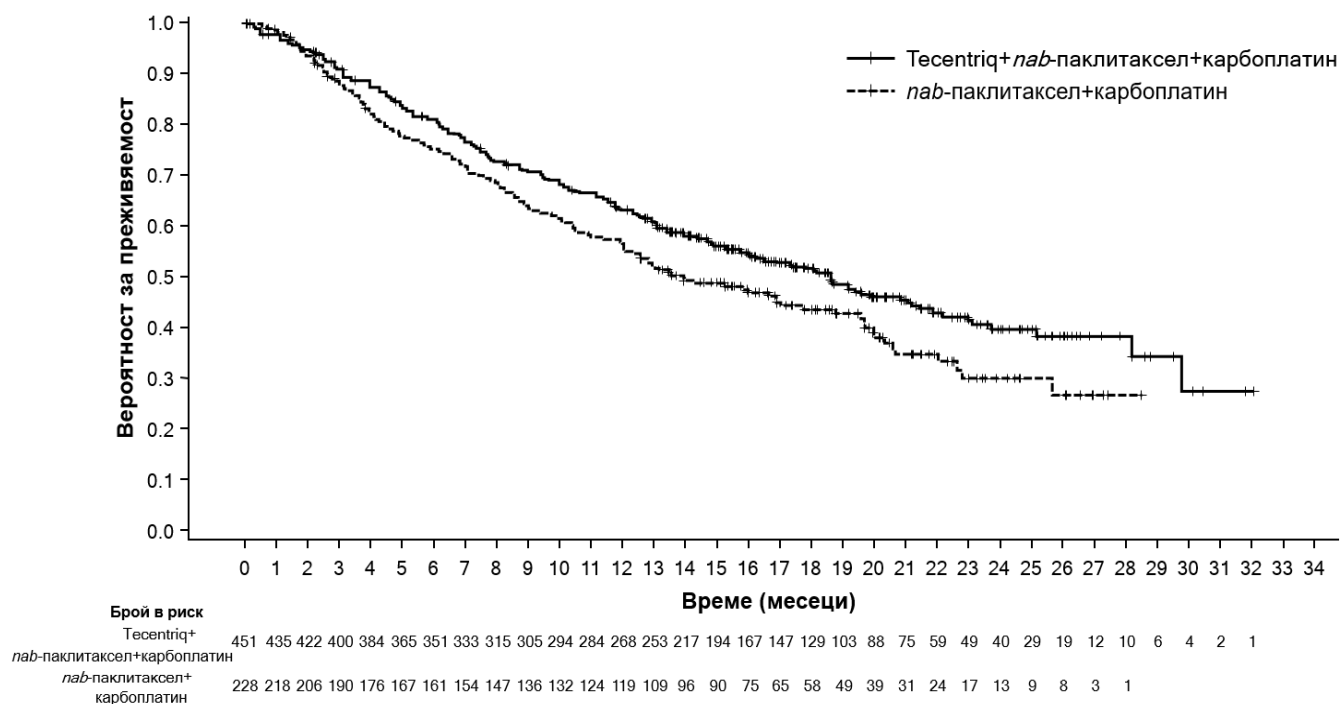
Крайни точки за ефикасност	Рамо А Атезолизумаб + <i>nab</i>-паклитаксел + карбоплатин	Рамо В <i>nab</i>-паклитаксел + карбоплатин
Съпървични крайни точки		
OS	n=451	n=228
Бр. смъртни случаи (%)	226 (50,1%)	131 (57,5%)
Медиана на времето до събитията (месеци)	18,6	13,9
95% CI	(16,0, 21,2)	(12,0, 18,7)
Стратифициран коефициент на риск [‡] (95% CI)	0,79 (0,64, 0,98)	
р-стойност	0,033	
12-месечна OS (%)	63	56
<i>PFS, оценена от изследователя (RECIST версия 1.1)</i>	n=451	n=228
Бр. събития (%)	347 (76,9%)	198 (86,8%)
Медиана на продължителността на PFS (месеци)	7,0	5,5
95% CI	(6,2, 7,3)	(4,4, 5,9)
Стратифициран коефициент на риск [‡] (95% CI)	0,64 (0,54, 0,77)	
р-стойност	< 0,0001	
12-месечна PFS (%)	29%	14%
Други крайни точки		
<i>ORR, оценена от изследователя (RECIST версия 1.1)</i>[^]	n=447	n=226
Бр. потвърдени респондери (%)	220 (49,2%)	72 (31,9%)
95% CI	(44,5, 54,0)	(25,8, 38,4)
Бр. пълен отговор (%)	11 (2,5%)	3 (1,3%)
Бр. частичен отговор (%)	209 (46,8%)	69 (30,5%)
<i>DOR, оценена от изследователя (RECIST версия 1.1)</i>[^]	n=220	n=72
Медиана в месеци	8,4	6,1
95% CI	(6,9, 11,8)	(5,5, 7,9)

[‡] Стратифициран по пол и експресия на PD-L1 върху туморни клетки и имунни клетки

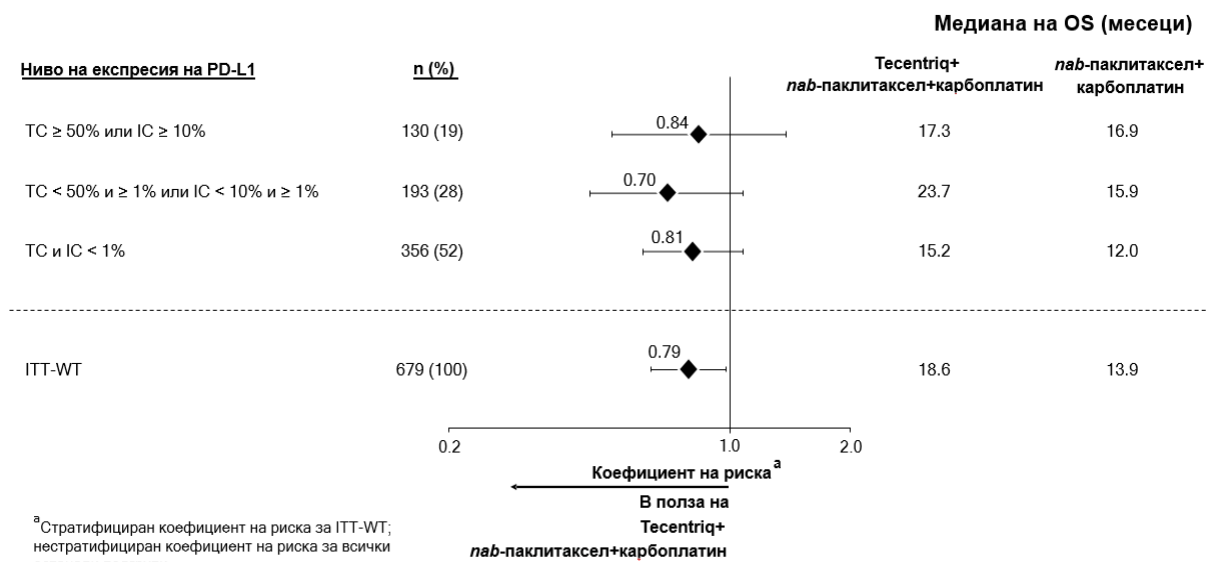
[^] Потвърдената ORR и DOR са експлораторни крайни точки

PFS = преживяемост без прогресия; RECIST = Критерии за оценка на отговора при солидни тумори (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) версия 1.1.; CI = доверителен интервал; ORR = честота на обективен отговор; DOR = продължителност на отговор; OS = обща преживяемост

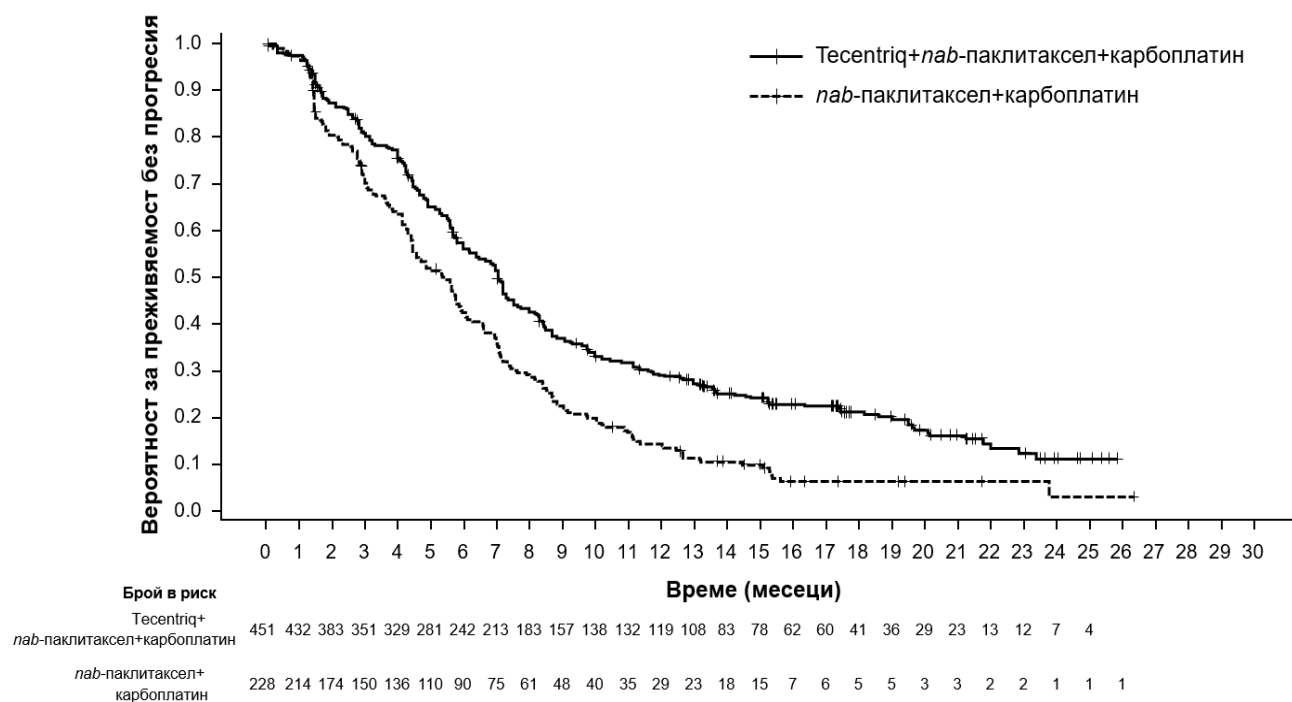
Фигура 8: Криви на Kaplan-Meier за обща преживяемост (IMpower130)



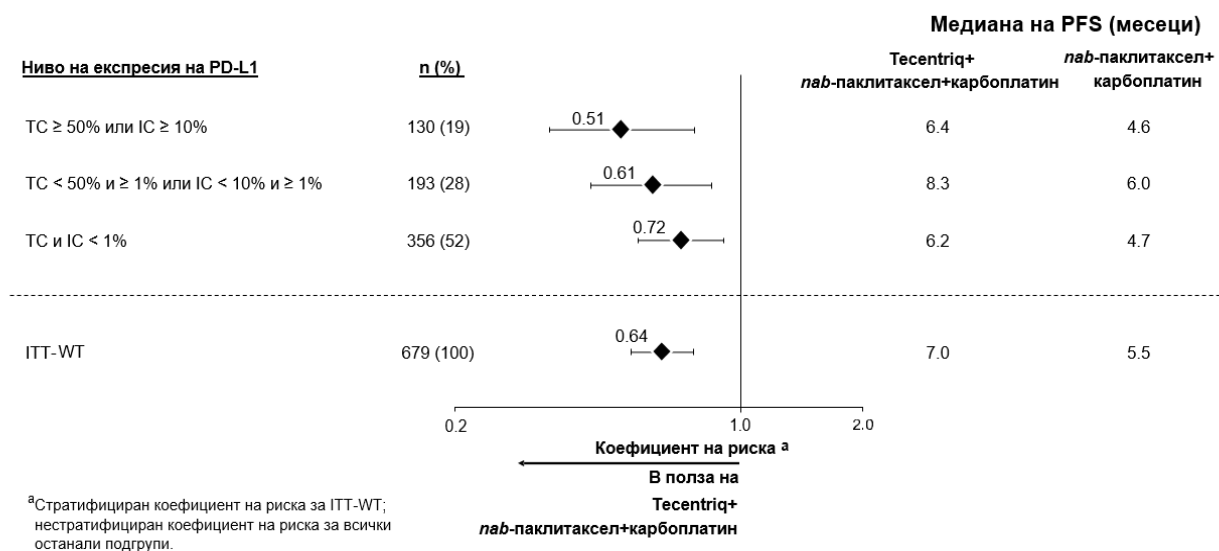
Фигура 9: Диаграма тип „forest plot” за обща преживяемост по експресия на PD-L1 (IMpower130)



Фигура 10: Криви на Kaplan-Meier за преживяемост без прогресия (IMpower130)



Фигура 11: Диаграма тип „forest plot” за преживяемост без прогресия по експресия на PD-L1 (IMpower130)



IMpower110 (GO29431): Рандомизирано клинично изпитване фаза III при пациенти с метастазирал НДРБД, нелекувани преди това с химиотерапия

Проведено е едно открито многоцентрово, рандомизирано проучване фаза III, IMpower110, за оценка на ефикасността и безопасността на атезолизумаб при пациенти с метастазирал НДРБД, нелекувани преди това с химиотерапия. Пациентите са с PD-L1 експресия $\geq 1\%$ TC (PD-L1 оцветяване на $\geq 1\%$ туморни клетки) или $\geq 1\%$ IC (PD-L1 оцветени тумор-инфилтриращи имунни клетки $\geq 1\%$ от площта на тумора), оценена с теста VENTANA PD-L1 (SP142).

Общо 572 пациенти са рандомизирани в съотношение 1:1 за получаване на атезолизумаб (Рамо А) или химиотерапия (Рамо Б). Атезолизумаб е прилаган във фиксирана доза 1 200 mg чрез интравенозна инфузия през 3 седмици до загуба на клинична полза по преценка на изследователя или до непоносима токсичност. Химиотерапевтичните режими са описани в Таблица 13. Рандомизирането е стратифицирано по пол, функционален статус по ECOG, хистология и PD-L1 експресия на TC и IC.

Таблица 13: Схеми на лечение с интравенозна химиотерапия (IMpower110)

Схема на лечение	Индукция (четири или шест 21-дневни цикъла)	Поддръжка (21-дневни цикли)
Б (несквамозен)	цисплатин ^a (75 mg/m ²) + пеметрексед ^a (500 mg/m ²) ИЛИ карбоплатин ^a (AUC 6) + пеметрексед ^a (500 mg/m ²)	пеметрексед ^{b,г} (500 mg/m ²)
Б (сквамозен)	цисплатин ^a (75 mg/m ²) + гемцитабин ^{a,в} (1 250 mg/m ²) ИЛИ карбоплатин ^a (AUC 5) + гемцитабин ^{a,в} (1 000 mg/m ²)	най-добри поддържащи грижи ^г

^a Цисплатин, карбоплатин, пеметрексед и гемцитабин са прилагани до завършване на 4 или 6 цикъла, или до прогресия на заболяването, или до неприемлива токсичност

^b Пеметрексед е прилаган като поддържаща схема през 21 дни до прогресия на заболяването или до неприемлива токсичност

^в Гемцитабин е прилаган в дни 1 и 8 от всеки цикъл

^г Не е позволено кръстосване между контролното рамо (химиотерапия на основата на платина) и рамото на атезолизумаб (рамо А)

Пациентите са изключени, ако имат анамнеза за автоимунно заболяване, приложение на жива атенюирана ваксина в рамките на 28 дни преди рандомизирането, приложение на системни имуностимулиращи средства в рамките на 4 седмици или системни имunosупресивни лекарствени продукти в рамките на 2 седмици преди рандомизирането, активни или нелекувани метастази в ЦНС. Оценка на тумора е правена на всеки 6 седмици през първите 48 седмици след Цикъл 1, ден 1 и на всеки 9 седмици след това.

Демографските характеристики и характеристиките на заболяването на изходно ниво при пациенти с PD-L1 експресия $\geq 1\%$ TC или $\geq 1\%$ IC, които нямат EGFR мутации или ALK пренареждания (n=554), са добре балансирани между рамената на лечение. Медианата на възрастта е 64,5 години (граници: 30 до 87 години) и 70% от пациентите са от мъжки пол. По-голямата част от пациентите са от европейската раса (84%) и азиатци (14%). По-голямата част от пациентите са настоящи или бивши пушачи (87%), а изходният функционален статус по ECOG е 0 (36%) или 1 (64%). Като цяло 69% от пациентите имат несквамозно заболяване и 31% имат сквамозно заболяване. Демографските характеристики и характеристиките на изходно ниво при пациенти с висока PD-L1 експресия ((PD-L1 $\geq 50\%$ TC или $\geq 10\%$ IC), които нямат EGFR мутации или ALK пренареждания (n=205), са като цяло представителни за по-широката популация в проучването и са добре балансирани между рамената на лечение.

Първичната крайна точка е обща преживяемост (OS). По времето на междинния OS анализ, пациентите с висока PD-L1 експресия, с изключение на тези с EGFR мутации или ALK пренареждания (n=205), показват статистически значимо подобрене в OS за пациентите, рандомизирани с атезолизумаб (рамо А) в сравнение с химиотерапия (рамо Б) (HR 0,59, 95% CI: 0,40, 0,89; медиана на OS 20,2 месеца спрямо 13,1 месеца), с двустранна р-стойност 0,0106. Медианата на проследяване на времето на преживяемост при пациенти с висока PD-L1 експресия е 15,7 месеца.

В експлораторен OS анализ с по-дълго проследяване (медиана: 31,3 месеца) за тези пациенти, медианата на OS за рамото на атезолизумаб е непроменена спрямо първичния междинен OS анализ (20,2 месеца) и е 14,7 месеца за рамото на химиотерапия (HR 0,76, 95% CI: 0,54, 1,09). Ключовите резултати в експлораторния анализ са обобщени в Таблица 14. Кривите на Kaplan-Meier за OS и PFS при пациенти с висока PD-L1 експресия са представени на Фигури 12 и 13. По-висок процент пациенти са починали през първите 2,5 месеца в рамото на атезолизумаб (16/107, 15,0%) в сравнение с рамото на химиотерапия (10/98, 10,2%). Не са установени конкретни фактори, свързани с ранното настъпване на смърт.

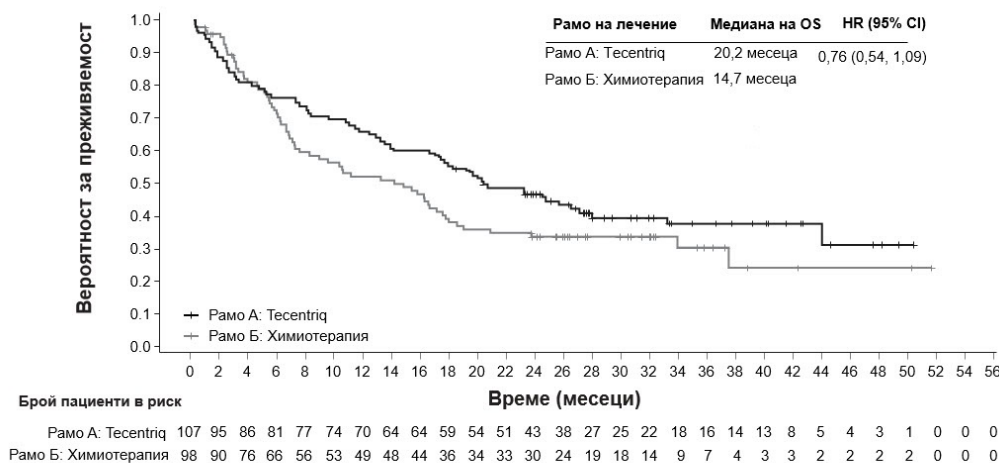
Таблица 14: Обобщение на данните за ефикасност при пациенти с висока PD-L1 експресия $\geq 50\%$ TC или $\geq 10\%$ IC (IMpower110)

Крайни точки за ефикасност	Рамо А (Атезолизумаб)	Рамо Б (Химиотерапия)
<i>Първична крайна точка</i>		
<i>Обща преживяемост</i>	n = 107	n = 98
Брой смъртни случаи (%)	64 (59,8%)	64 (65,3%)
Медиана на времето до събитие (месеци)	20,2	14,7
95% CI	(17,2, 27,9)	(7,4, 17,7)
Стратифициран коефициент на риск [‡] (95% CI)	0,76 (0,54, 1,09)	
12-месечна OS (%)	66,1	52,3
<i>Вторични крайни точки</i>		
<i>PFS, оценена от изследователя (RECIST версия 1.1)</i>	n = 107	n = 98
Брой събития (%)	82 (76,6%)	87 (88,8%)
Медиана на продължителността на PFS (месеци)	8,2	5,0
95% CI	(6,8, 11,4)	(4,2, 5,7)
Стратифициран коефициент на риск [‡] (95% CI)	0,59 (0,43, 0,81)	
12-месечна PFS (%)	39,2	19,2
<i>ORR, оценена от изследователя (RECIST версия 1.1)</i>	n = 107	n = 98
Брой респондери (%)	43 (40,2%)	28 (28,6%)
95% CI	(30,8, 50,1)	(19,9, 38,6)
Брой пълни отговори (%)	1 (0,9%)	2 (2,0%)
Брой частични отговори (%)	42 (39,3%)	26 (26,5%)
<i>DOR, оценена от изследователя (RECIST версия 1.1)</i>	n = 43	n = 28
Медиана в месеци	38,9	8,3
95% CI	(16,1, NE)	(5,6, 11,0)

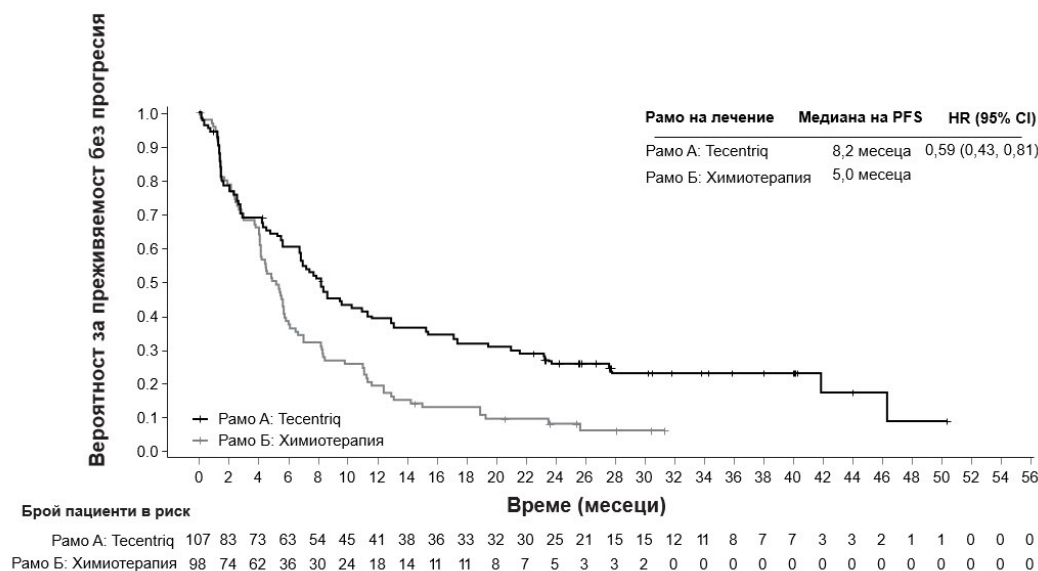
[‡] Стратифициран по пол и функционален статус по ECOG (0 спрямо 1)

PFS = преживяемост без прогресия; RECIST = Критерии за оценка на отговора при солидни тумори (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) версия 1.1; CI = доверителен интервал; ORR = честота на обективен отговор; DOR = продължителност на отговор; OS = обща преживяемост; NE = не може да се изчисли

Фигура 12: Криви на Kaplan-Meier за вероятност за обща преживяемост при пациенти с висока PD-L1 експресия $\geq 50\%$ TC или $\geq 10\%$ IC (IMpower110)



Фигура 13: Криви на Kaplan-Meier за вероятност за преживяемост без прогресия при пациенти с висока PD-L1 експресия $\geq 50\%$ TC или $\geq 10\%$ IC (IMpower110)



Наблюдаваното подобрение на OS в рамото на атезолизумаб в сравнение с рамото на химиотерапия е последователно демонстрирано между подгрупите при пациенти с висока PD-L1 експресия, включително при пациенти с несквамозен НДРБД (коефициент на риск [HR] 0,62, 95% CI: 0,40, 0,96; медиана на OS 20,2 месеца спрямо 10,5 месеца) и сквамозен НДРБД (HR 0,56, 95% CI: 0,23, 1,37; медиана на OS недостигната спрямо 15,3 месеца). Данните

за пациенти ≥ 75 -годишна възраст и за пациенти, които никога не са пушили, са твърде ограничени, за да се направят заключения за тези подгрупи.

Проучване IPSOS (MO29872): Рандомизирано изпитване фаза III при пациенти с нелекуван преди това локално авансирал неоперабилен или метастатичен НДРБД, които не отговарят на условията за химиотерапия на основата на платина

Проведено е отворено, рандомизирано, контролирано проучване фаза III, MO29872 (IPSOS), за оценка на ефикасността и безопасността на атезолизумаб в сравнение с химиотерапевтичен режим с едно лекарство (винорелбин или гемцитабин по избор на изследователя) при нелекувани досега пациенти с напреднал или рецидивиращ (Стадий IIIB [според AJCC 7^{мо} издание], който не подлежи на мултимодално лечение) или метастатичен (Стадий IV) НДРБД, които се считат за неподходящи за химиотерапия на основата на платина.

Следните критерии за подбор определят пациентите, неподходящи за базирана на платина химиотерапия, за които се отнася терапевтичното показание: Пациенти на възраст > 80 години или с функционален статус (PS) по ECOG 3, или пациенти с ECOG PS 2 в комбинация със съответни съпътстващи заболявания или по-напреднала възраст (≥ 70 години) в комбинация със съответни съпътстващи заболявания. Съответните съпътстващи заболявания са свързани със сърдечни заболявания, нарушения на нервната система, психични разстройства, съдови нарушения, бъбречни нарушения, нарушения на метаболизма и храненето или белодробни нарушения, които са противопоказания за терапия на базата на платина, според оценката на лекуващия лекар.

Проучването изключва пациенти на възраст под 70 години, които имат ECOG PS от 0 или 1; пациенти с активни или нелекувани метастази в ЦНС; прилагане на жива, атеноирана ваксина в рамките на 4 седмици преди рандомизирането; прилагане на системни имуностимулиращи или системни имunosупресивни лекарствени продукти в рамките на 4 седмици преди рандомизирането. Пациенти с EGFR мутации или пренареждания на ALK също са изключени от проучването. Пациентите отговарят на условията, независимо от техния туморен PD-L1 статус.

Пациентите са рандомизирани в съотношение 2:1 за получаване на атезолизумаб (Рамо А) или химиотерапия (Рамо Б). Атезолизумаб е прилаган като фиксирана доза от 1 200 mg чрез интравенозна инфузия на всеки 3 седмици. Схемите на химиотерапия са описани в Таблица 15. Лечението се прилага до прогресия на заболяването съгласно RECIST v1.1 или неприемлива токсичност. Рандомизацията е стратифицирана по хистология (сквамозна/несквамозна), PD-L1 експресия (PD-L1 ИHC статус, определен чрез VENTANA PD-L1 (SP142) анализ: TC3 или IC3 спрямо TC0/1/2 и IC0/1/ 2, спрямо неизвестен) и мозъчни метастази (да/не).

Таблица 15: Схеми на лечение (IPSOS)

Схема на лечение	
А	атезолизумаб 1 200 mg чрез i.v. инфузия на ден 1 от всеки 21-дневен цикъл.
Б	винорелбин: i.v. инфузия при 25-30 mg/m ² или перорално приложение при 60-80 mg/m ² на Дни 1 и 8 от всеки 21-дневен цикъл или на Дни 1, 8 и 15 от всеки 28-дневен цикъл, или седмично приложение или гемцитабин: i.v. инфузия при 1 000-1 250 mg/m ² на Дни 1 и 8 на всеки 21-дневен цикъл или на Дни 1, 8 и 15 на всеки 28-дневен цикъл.

Общо 453 пациенти са включени в проучването (ITT популация). Популацията се състои предимно от пациенти от бялата раса (65,8%), мъже (72,4%). Средната възраст на пациентите е 75 години и 72,8% от пациентите са на възраст 70 или повече години. Делът на пациентите с ECOG PS 0, 1, 2 и 3 е съответно 1,5%, 15,0%, 75,9% и 7,5%. Като цяло 13,7% от пациентите са имали заболяване в Стадий IIIB, което не се поддава на мултимодално лечение, а 86,3% са

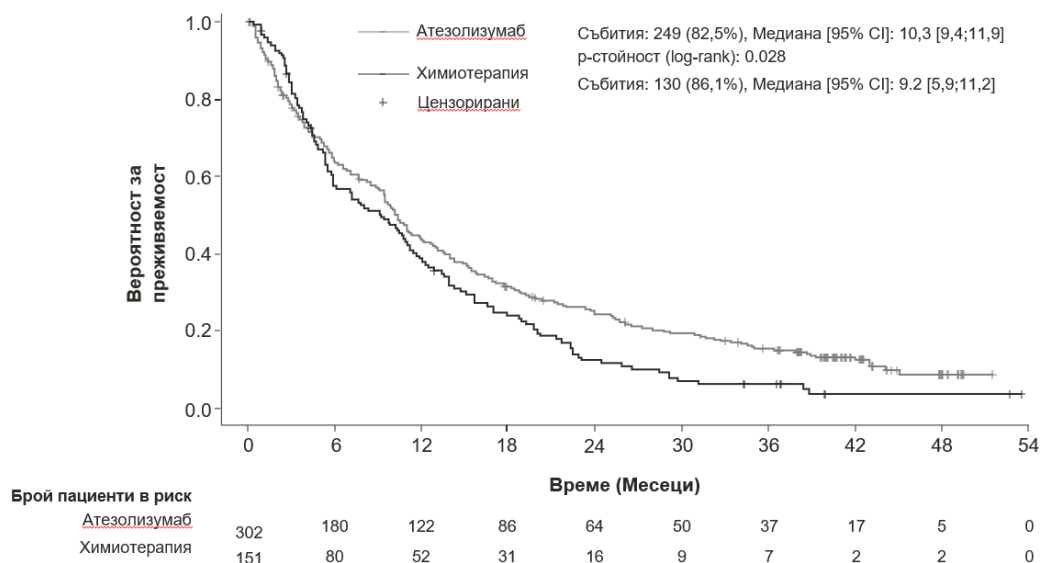
имали заболяване в Стадий IV. Процентът на пациентите, които са имали тумори с експресия на PD-L1 TC < 1%, 1-49% и ≥ 50%, определено с теста VENTANA PD-L1 (SP263), е съответно 46,8%, 28,7% и 16,6%, а 7,9% от пациентите са имали неизвестен статус на експресия на PD-L1.

Първичната крайна точка на проучването е общата преживяемост (OS). По време на окончателния анализ на OS средното проследяване е 41,0 месеца. Резултатите за ефикасност са представени в Таблица 16 и Фигура 14.

Таблица 16: Резюме на ефикасността при пациенти с НДРБД, които не отговарят на условията за химиотерапия на основата на платина (IPSOS)

Крайна точка за ефикасност	Атезолизумаб (n = 302)	Химиотерапия (n = 151)
Първична крайна точка		
Обща преживяемост		
Брой събития (%)	249 (82,5%)	130 (86,1%)
Медиана на времето до събитие (месеци) (95% CI)	10,3 (9,4, 11,9)	9,2 (5,9, 11,2)
Стратифициран коефициент на риск (95% CI) †	0,78 (0,63, 0,97)	
p-стойност (Стратифициран Log-rank)	p = 0,028	
Вторични крайни точки		
PFS, оценена от изследователя (RECIST версия 1.1)		
Брой събития (%)	276 (91,4%)	138 (91,4%)
Медиана на продължителността на PFS (месеци) (95% CI)	4,2 (3,7, 5,5)	4,0 (2,9, 5,4)
Стратифициран коефициент на риск (95% CI) †	0.87 (0.70, 1.07)	
ORR (RECIST 1.1)		
Брой респондери (%)	51 (16,9%)	12 (7,9%)
DOR (RECIST 1.1)		
Медиана в месеци (95% CI)	14,0 (8.1, 20.3)	7,8 (4,8, 9,7)
CI = доверителен интервал; DOR = продължителност на отговор; ORR = честота на обективен отговор; OS = обща преживяемост; PFS = преживяемост без прогресия; RECIST = Критерии за оценка на отговора при солидни тумори (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) версия 1.1 † Прогнозно съотношение на риск и 95% CI, получени от модела на Cox с група на лечение като ковариата. За стратифицирания анализ са добавени хистологичен подтип, PD-L1 ИHC статус и мозъчни метастази (да/не) като стратификационни фактори.		

Фигура 14: Криви на Каплан-Майер за обща преживяемост при пациенти с НДРБД, които не отговарят на условията за базирана на платина химиотерапия (IPSOS)



Втора линия на лечение на НДРБД

Лекарствена форма за подкожно приложение

IMscin001 (BP40657): Рандомизирано проучване фаза Ib/III при пациенти с локално авансирал или метастатичен НДРБД, лекувани преди това с химиотерапия, съдържаща платина

Проведено е открито, многоцентрово, международно, рандомизирано проучване фаза Ib/III, BP40657 (IMscin001), за оценка на фармакокинетиката, ефикасността и безопасността на Tecentriq за подкожно приложение, в сравнение с атезолизумаб за интравенозно приложение при пациенти с локално авансирал или метастатичен НДРБД, които не са подлагани на противоракова имунотерапия (ПИТ) и при които предходната терапия на основата на платина е неуспешна. IMscin001 е планирано така, че да докаже неинфериорност на серумната C_{trough} на атезолизумаб от цикъл 1 (преди приложението в Цикъл 2) и на прогнозираната чрез моделиране AUC от 0 до 21 дни в Цикъл 1 на атезолизумаб за подкожно приложение, в сравнение с атезолизумаб за интравенозно приложение (съставна-първична крайна точка). Вторичните крайни точки включват ефикасност [преживяемост без прогресия (PFS), честота на обективен отговор (ORR), обща преживяемост (OS), продължителност на отговора (DOR)], резултати, съобщени от пациента, и данните за безопасност.

В Част 2 (Фаза III) са включени общо 371 пациенти, рандомизирани 2:1 да получават 1875 mg Tecentriq лекарствена форма за подкожно приложение Q3W или 1 200 mg атезолизумаб за интравенозно приложение Q3W. Не е разрешено намаляване на дозата.

От проучването са изключени пациентите с анамнеза за автоимунно заболяване, с активни или кортикостероид-зависими мозъчни метастази, такива на които е приложена жива, атенюирана ваксина в рамките на 4 седмици преди рандомизирането, или системни имуностимулиращи средства в рамките на 4 седмици или системни имуносупресивни лекарства в рамките на 2 седмици преди рандомизирането.

Медианата на възрастта е 64 години (диапазон: 27 до 85 години), и 69% от пациентите са мъже. По-голямата част от пациентите са от бялата раса (67%). Приблизително две трети от пациентите (65%) имат несквамозно заболяване, 5% са с известна мутация на EGFR, 2% са с

известни ALK пренареждания, 40% са PD-L1 положителни ($TC \geq 1\%$ и/или $IC \geq 1\%$), 16% имат неактивни метастази в ЦНС на изходното ниво, 26% са с ФС по ECOG 0, 74% са с ФС по ECOG 1, а повечето пациенти са настоящи или бивши пушачи (70%). 80% са получили една предходна схема на лечение.

Към момента на първичния анализ медианата на проследяване на преживяемостта е 4,7 месеца, а резултатите за OS са непълни. Има 86 (35%) смъртни случая в рамото с Tecentriq за подкожно приложение и 37 (30%) смъртни случая в рамото с атезолизумаб за интравенозно приложение. Post hoc актуализиран анализ е извършен 9 месеца след първичния анализ с медиана на продължителността на проследяване на преживяемостта 9,5 месеца. Резултатите за ефикасност от актуализираните анализи са обобщени в Таблица 17 по-долу.

Таблица 17: Обобщение на актуализираните анализи за ефикасност (IMscin001)

<u>Крайна точка за ефикасност</u>	<u>Tecentriq за подкожно приложение</u>	<u>Tecentriq за интравенозно приложение</u>
<u>ORR, оценена от изследователя (RECIST v1.1)*</u>	n = 245	n = 124
Бр. потвърдени респондери (%)	27 (11,0%)	13 (10,5%)
95% CI	(7,39; 15,63)	(5,70; 17,26)
<u>PFS, оценена от изследователя (RECIST v1.1)*</u>	n = 247	n = 124
Бр. събития (%)	219 (88,7%)	107 (86,3%)
Медиана (месеци) (95% CI)	2,8 (2,7; 4,1)	2,9 (1,8; 4,2)
<u>OS*</u>	n = 247	n = 124
Бр. събития (%)	144 (58,3%)	79 (63,7%)
Медиана (месеци) (95% CI)	10,7 (8,5; 13,8)	10,1 (7,5; 12,1)

CI = доверителен интервал; ORR = честота на обективен отговор; OS = обща преживяемост; PFS = преживяемост без прогресия; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (Критерии за оценяване на отговора при солидни тумори) версия 1.1

* описателни анализи

Лекарствена форма за интравенозно приложение

ОАК (GO28915): Рандомизирано клинично изпитване фаза III при пациенти с локално авансирал или метастазирал НДРБД, лекувани преди това с химиотерапия

Проведено е едно открито многоцентрово, международно, рандомизирано проучване фаза III, ОАК, за оценка на ефикасността и безопасността на атезолизумаб в сравнение с доцетаксел при пациенти с локално авансирал или метастазирал НДРБД, които прогресират по време на или след схема на лечение, съдържаща платина. В това проучване са изключвани пациенти с анамнеза за автоимунно заболяване, активни или зависими от кортикостероиди мозъчни метастази, приложение на жива, атенюирана ваксина в рамките на 28 дни преди включването, приложение на системни имуностимулатори в рамките на 4 седмици или системен имunosупресорен лекарствен продукт в рамките на 2 седмици преди включването. Оценките на тумора са извършвани на всеки 6 седмици през първите 36 седмици, и на всеки 9 седмици след това. Туморните проби са оценявани проспективно за експресия на PD-L1 върху туморни клетки (TC) и тумор-инфилтриращи имунни клетки (IC).

Включени са общо 1 225 пациенти и по плана за анализ първите 850 рандомизирани пациенти са включени в първичния анализ за ефикасност. Рандомизирането е стратифицирано по статус на експресия на PD-L1 върху IC, по броя на предшестващите химиотерапевтични схеми на лечение и по хистология. Пациентите са рандомизирани (1:1) за получаване на атезолизумаб или доцетаксел.

Атезолизумаб е прилаган като фиксирана доза 1 200 mg чрез интравенозна инфузия през 3 седмици. Не е позволено намаляване на дозата. Пациентите са лекувани до загуба на клинична

полза според оценката на изследователя. Доцетаксел е прилаган с доза 75 mg/m² чрез интравенозна инфузия на ден 1 от всеки 3-седмичен цикъл до прогресия на заболяването. За всички лекувани пациенти медианата на продължителността на лечение е 2,1 месеца за рамото на доцетаксел и 3,4 месеца за рамото на атезолизумаб.

Демографските характеристики и характеристиките на заболяването на изходно ниво на популацията за първичния анализ са добре балансирани между рамената на лечение. Медианата на възрастта е 64 години (граница: 33 до 85) и 61% от пациентите са мъже. Повечето от пациентите са от бялата раса (70%). Приблизително три четвърти от пациентите имат несквамозна хистология (74%), 10% имат известна EGFR мутация, 0,2% имат известни ALK пренареждания, 10% имат метастази в ЦНС на изходно ниво и повечето пациенти са настоящи или бивши пушачи (82%). Функционалният статус по ECOG на изходно ниво е 0 (37%) или 1 (63%). Седемдесет и пет процента от пациентите са получавали само една предшестваща терапевтична схема на лечение на базата на платина.

Първичната крайна точка за ефикасност е OS. Основните резултати от това проучване с медиана на проследяване на преживяемостта от 21 месеца, са обобщени в Таблица 18. Кривите на Kaplan-Meier за OS в ИТТ популацията са представени на Фигура 15. На Фигура 16 са обобщени резултатите по отношение на OS в ИТТ и подгрупите по PD-L1, които показват полза по отношение на OS с атезолизумаб във всички подгрупи, включително тези с експресия на PD-L1 < 1% в TC и IC.

Таблица 18: Обобщение на данните за ефикасност в популацията за първичен анализ (всички участници)* (ОАК)

Крайна точка за ефикасност	Атезолизумаб (n=425)	Доцетаксел (n=425)
Първична крайна точка за ефикасност		
OS		
Брой смъртни случаи (%)	271 (64%)	298 (70%)
Медиана на времето до събитията (месеци)	13,8	9,6
95% CI	(11,8, 15,7)	(8,6, 11,2)
Стратифициран [†] коефициент на риск (95% CI)	0,73 (0,62, 0,87)	
p-стойност**	0,0003	
OS за 12 месеца (%)***	218 (55%)	151 (41%)
OS за 18 месеца (%)***	157 (40%)	98 (27%)
Вторични крайни точки		
PFS, оценена от изследователя (RECIST версия 1.1)		
Брой събития (%)	380 (89%)	375 (88%)
Медиана на продължителността на PFS (месеца)	2,8	4,0
95% CI	(2,6, 3,0)	(3,3, 4,2)
Стратифициран коефициент на риск (95% CI)	0,95 (0,82, 1,10)	
ORR, оценена от изследователя (RECIST версия 1.1)		
Брой респондери (%)	58 (14%)	57 (13%)
95% CI	(10,5, 17,3)	(10,3, 17,0)
DOR, оценена от изследователя (RECIST версия 1.1)		
	n=58	n=57
Медиана в месеци	16,3	6,2
95% CI	(10,0, NE)	(4,9, 7,6)

CI = доверителен интервал; DOR = продължителност на отговор; NE = не може да се изчисли; ORR = честота на обективен отговор; OS = обща преживяемост; PFS = преживяемост без прогресия; RECIST = Критерии за оценка на отговора при солидни тумори (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) версия 1.1.

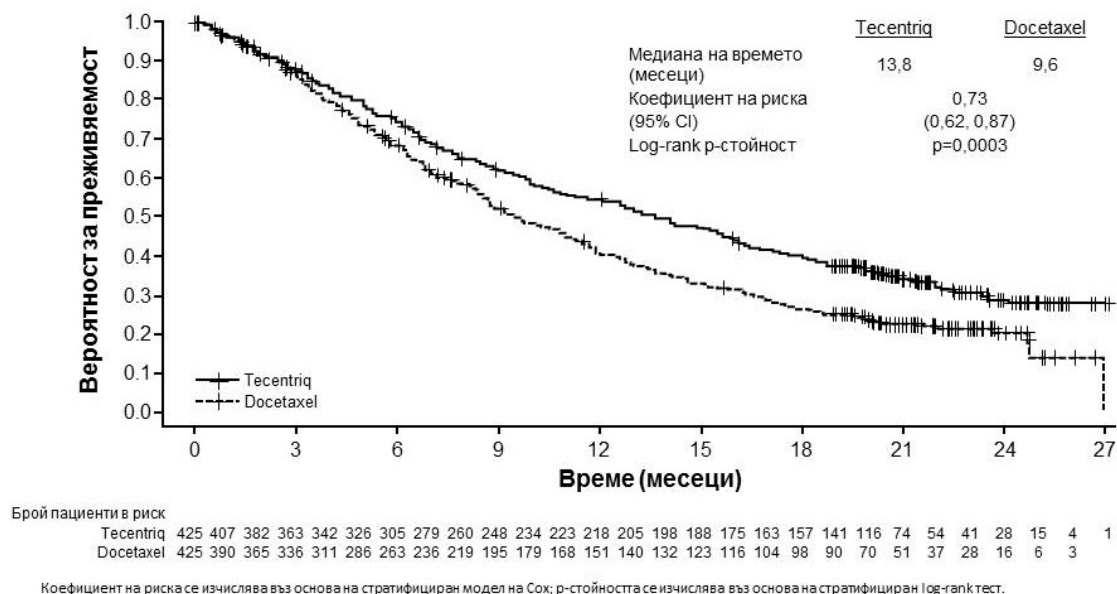
* Популацията за първичен анализ се състои от първите 850 рандомизирани пациенти

† Стратифициран по експресия на PD-L1 в тумор-инфилтриращи имунни клетки, брой на предшестващи химиотерапевтични схеми на лечение и по хистология

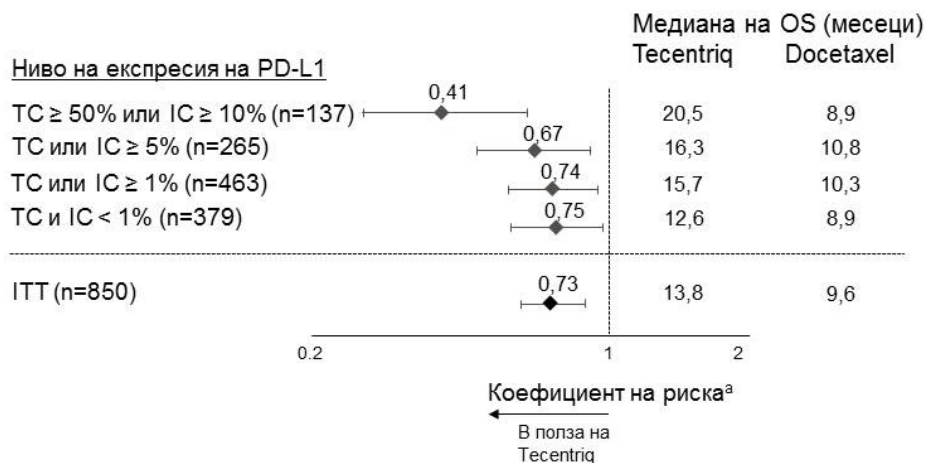
** Въз основа на стратифициран log-rank тест

*** Въз основа на оценка по Kaplan-Meier

Фигура 15: Криви на Kaplan-Meier за обща преживяемост в популацията за първичен анализ (всички участници) (ОАК)



Фигура 16: Графика тип „forest plot“ на общата преживяемост според експресията на PD-L1 в популацията за първичен анализ (ОАК)



^a Стратифициран HR за ИТТ и ТС или IC ≥ 1%. Нестратифициран HR за други експлораторни подгрупи.

Наблюдавано е подобрене на OS с атезолизумаб в сравнение с доцетаксел както при пациенти с несквамозен НДРБД (коефициент на риск [HR] 0,73, 95% CI: 0,60, 0,89; медиана на OS 15,6 спрямо 11,2 месеца съответно за атезолизумаб и доцетаксел), така и при пациенти със сквамозен НДРБД (HR 0,73, 95% CI: 0,54, 0,98; медиана на OS 8,9 спрямо 7,7 месеца съответно за атезолизумаб и доцетаксел). Наблюдаваното подобрене на OS се проявява стабилно във всички подгрупи пациенти, включително болните с мозъчни метастази на изходно ниво (HR 0,54, 95% CI: 0,31, 0,94; медиана на OS 20,1 спрямо 11,9 месеца съответно за атезолизумаб и доцетаксел) и пациентите, които никога не са пушили (HR 0,71, 95% CI: 0,47, 1,08; медиана на OS 16,3 спрямо 12,6 месеца съответно за атезолизумаб и доцетаксел). Пациентите с EGFR мутации обаче не показват подобрене на OS с атезолизумаб в сравнение с доцетаксел (HR 1,24, 95% CI: 0,71, 2,18; медиана на OS 10,5 спрямо 16,2 месеца съответно за атезолизумаб и доцетаксел).

Наблюдавано е удължено време до влошаване на съобщавана от пациента болка в гърдите, измерена чрез EORTC QLQ-LC13 с атезолизумаб в сравнение с доцетаксел (HR 0,71, 95% CI: 0,49, 1,05; медианата не е достигната и в двете рамена). Времето до влошаване на другите симптоми на белодробен рак (т.е. кашлица, диспнея и болка в ръката/рамото), измерени чрез EORTC QLQ-LC13, е подобно между атезолизумаб и доцетаксел. Тези резултати трябва да се интерпретират внимателно поради отворения дизайн на проучването.

POPLAR (GO28753): Рандомизирано клинично изпитване фаза II при пациенти с локално авансирал или метастазирал НДРБД, лекувани преди това с химиотерапия

Проведено е едно многоцентрово, международно, рандомизирано, открито контролирано проучване фаза II, POPLAR, при пациенти с локално авансирал или метастазирал НДРБД, които са прогресирали по време на или след схема на лечение, съдържаща платина, независимо от експресията на PD-L1. Първичният резултат за ефикасност е общата преживяемост. Общо 287 пациенти са рандомизирани 1:1 за получаване или на атезолизумаб (1 200 mg чрез интравенозна инфузия през 3 седмици до загуба на клинична полза), или на доцетаксел (75 mg/m² чрез интравенозна инфузия на ден 1 от всеки 3-седмичен цикъл до прогресия на заболяването). Рандомизирането е стратифицирано по статус на експресия на PD-L1 върху IC, по броя на предшестващи химиотерапевтични схеми на лечение и по хистология. Един актуализиран анализ с общо 200 наблюдавани смъртни случая и медиана на проследяване на преживяемостта от 22 месеца показва медиана на OS 12,6 месеца при пациентите, лекувани с атезолизумаб, спрямо 9,7 месеца при пациентите, лекувани с доцетаксел (HR 0,69, 95% CI: 0,52, 0,92). ORR е 15,3% спрямо 14,7% и медианата на DOR е 18,6 месеца спрямо 7,2 месеца съответно за атезолизумаб спрямо доцетаксел.

Дребноклетъчен рак на белия дроб

Лекарствена форма за интравенозно приложение

IMpower133 (GO30081): Рандомизирано клинично изпитване фаза I/III при пациенти с нелекуван с химиотерапия ДРБД в екстензивен стадий в комбинация с карбоплатин и етопозид

Проведено е едно рандомизирано, многоцентрово, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване фаза I/III, IMpower133, за оценка на ефикасността и безопасността на атезолизумаб в комбинация с карбоплатин и етопозид при пациенти с нелекуван с химиотерапия ЕС-ДРБД.

Пациентите са изключвани, ако имат активни или нелекувани метастази в ЦНС, анамнеза за автоимунно заболяване, приложение на жива атенюирана ваксина в рамките на 4 седмици преди рандомизиране, приложение на системни имunosупресивни лекарствени продукти в рамките на 1 седмица преди рандомизиране. Оценки на тумора са провеждани на всеки 6 седмици през първите 48 седмици след Цикъл 1, ден 1 и на всеки 9 седмици след това. При пациенти, които отговарят на установените критерии и са съгласни да се лекуват след

прогресия на заболяването, са провеждани оценки на тумора на всеки 6 седмици до преустановяване на лечението.

Общо 403 пациенти са включени и рандомизирани (1:1) за получаване на схемите на лечение, описани в Таблица 19. Рандомизирането е стратифицирано по пол, функционален статус по ECOG и наличие на метастази в мозъка.

Таблица 19: Интравенозна схема на лечение (IMpower133)

Схема на лечение	Индукция (четири 21-дневни цикъла)	Поддържане (21-дневни цикли)
A	атезолизумаб (1 200 mg) ^a + карбоплатин (AUC 5) ^б + етопозид (100 mg/m ²) ^{б,в}	атезолизумаб (1 200 mg) ^a
B	плацебо + карбоплатин (AUC 5) ^б + етопозид (100 mg/m ²) ^{б,в}	Плацебо

^aАтезолизумаб е прилаган до загуба на клинична полза според оценката на изследователя

^б Карбоплатин и етопозид са прилагани до завършване на 4 цикъла, до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност, което настъпи първо

^вЕтопозид е прилаган в ден 1, 2 и 3 от всеки цикъл

Демографските данни и изходните характеристики на заболяването в проучваната популация са добре балансирани между рамената на лечение. Медианата на възрастта е 64 години (граница: 26 до 90 години), като 10% от пациентите са на ≥ 75 -годишна възраст. Повечето от пациентите са мъже (65%), от бялата раса (80%), 9% имат метастази в мозъка и повечето пациенти са настоящи или бивши пушачи (97%). Изходният функционален статус по ECOG е 0 (35%) или 1 (65%).

По времето на първичния анализ пациентите имат медиана на времето на проследяване на преживяемостта 13,9 месеца. Статистически значимо подобрене на OS е наблюдавано в групата с атезолизумаб в комбинация с карбоплатин и етопозид в сравнение с контролното рамо (HR=0,70, 95% CI: 0,54, 0,91; медиана на OS 12,3 месеца спрямо 10,3 месеца). В експлораторен анализ на OS с по-дълго проследяване (медиана: 22,9 месеца), медианата на OS за двете рамена е непроменена в сравнение с първичния междинен анализ на OS. Резултатите за PFS, ORR и DOR от първичния анализ, както и резултатите от окончателния експлораторен анализ на OS, са обобщени в Таблица 20. Кривите на Kaplan-Meier за OS и PFS са представени на Фигури 17 и 18. Данните за пациенти с мозъчни метастази са твърде ограничени, за да се направят заключения за тази популация.

Таблица 20: Обобщение на данните за ефикасност (IMpower133)

Основни крайни точки за ефикасност	Рамо А (Атезолизумаб + карбоплатин + етопозид)	Рамо В (Плацебо + карбоплатин + етопозид)
Съпървични крайни точки		
Анализ на OS*	n=201	n=202
Бр. смъртни случаи (%)	142 (70,6%)	160 (79,2%)
Медиана на времето до събитията (месеци)	12,3	10,3
95% CI	(10,8, 15,8)	(9,3, 11,3)
Стратифициран коефициент на риск [‡] (95% CI)	0,76 (0,60, 0,95)	
p-стойност	0,0154***	
12-месечна OS (%)	51,9	39,0
PFS, оценена от изследователя (RECIST версия 1.1)**	n=201	n=202
Бр. събития (%)	171 (85,1%)	189 (93,6%)
Медиана на продължителността на PFS (месеци)	5,2	4,3
95% CI	(4,4, 5,6)	(4,2, 4,5)
Стратифициран коефициент на риск [‡] (95% CI)	0,77 (0,62, 0,96)	
p-стойност	0,0170	
6-месечна PFS (%)	30,9	22,4
12-месечна PFS (%)	12,6	5,4
Други крайни точки		
ORR, оценена от изследователя (RECIST версия 1.1)**^	n=201	n=202
Бр. респондери (%)	121 (60,2%)	130 (64,4%)
95% CI	(53,1, 67,0)	(57,3, 71,0)
Бр. пълен отговор (%)	5 (2,5%)	2 (1,0%)
Бр. частичен отговор (%)	116 (57,7%)	128 (63,4%)
DOR, оценена от изследователя (RECIST версия 1.1)**^	n = 121	n = 130
Медиана в месеци	4,2	3,9
95% CI	(4,1, 4,5)	(3,1, 4,2)

PFS=преживяемост без прогресия; RECIST = Критерии за оценка на отговора при солидни тумори (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) версия 1.1.; CI=доверителен интервал; ORR=честота на обективен отговор; DOR=продължителност на отговора; OS=обща преживяемост

[‡] Стратифициран по пол и функционален статус по ECOG

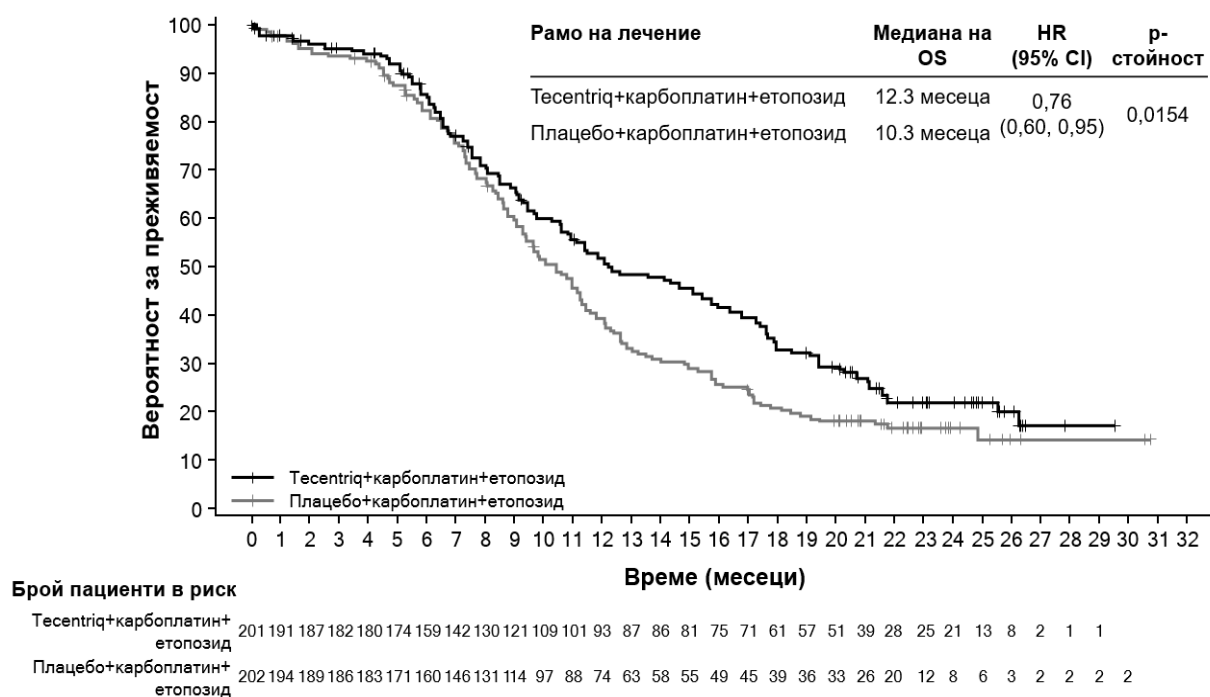
* Окончателен експлораторен анализ на OS към дата на заключване на клиничните данни 24 януари 2019 г.

** Анализи на PFS, ORR и DOR към дата на заключване на клиничните данни 24 април 2018 г.

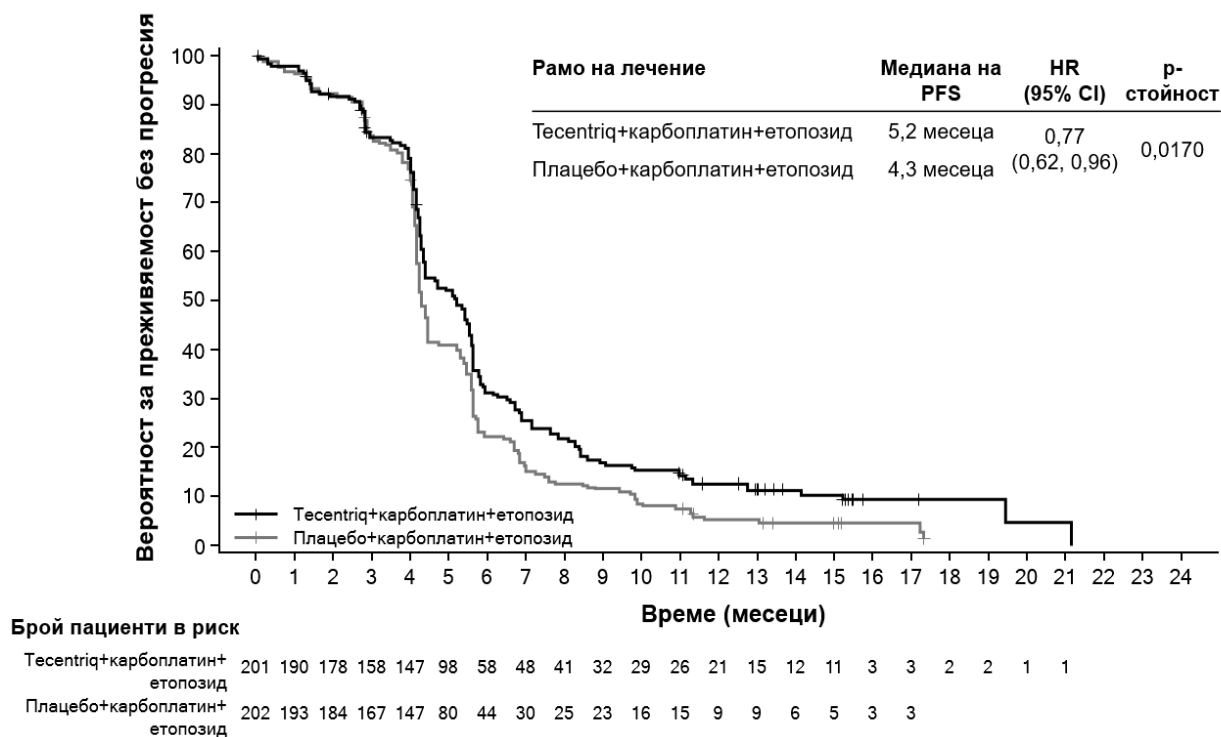
*** Само за описателни цели

^ Потвърдената ORR и DOR са експлораторни крайни точки

Фигура 17: Криви на Kaplan-Meier за обща преживяемост (IMpower133)



Фигура 18: Криви на Kaplan-Meier за преживяемост без прогресия (IMpower133)



Тройнонегативен рак на гърдата

Лекарствена форма за интравенозно приложение

IMpassion130 (WO29522): Рандомизирано клинично изпитване фаза III при пациенти с локално авансирал или метастазирал ТНРГ, нелекувани преди това за метастазирало заболяване

Проведено е двойносляпо, многоцентрово, международно, рандомизирано плацебо-контролирано проучване фаза III с две рамена (IMpassion130) за оценка на ефикасността и безопасността на атезолизумаб в комбинация с *pab*-паклитаксел при пациенти с нерезектабилен локално авансирал или метастазирал ТНРГ, които не са получавали предходна химиотерапия за метастазирало заболяване. Пациентите трябва да са подходящи за монотерапия с таксан (т.е. липса на бърза клинична прогресия, животозастрашаващи висцерални метастази или необходимост от бърз контрол на симптомите и/или заболяването) и са изключвани, ако са получавали предходна химиотерапия в неoadювантни или адювантни условия през последните 12 месеца; при анамнеза за автоимунно заболяване; приложение на жива атенюирана ваксина до 4 седмици преди рандомизирането, приложение на системни имуностимулиращи средства в рамките на 4 седмици или системни имуносупресивни лекарствени продукти в рамките на 2 седмици преди рандомизирането; нелекувани, симптоматични или зависими от кортикостероиди метастази в мозъка. Оценка на тумора е правена на всеки 8 седмици (± 1 седмица) през първите 12 месеца след Цикъл 1, ден 1 и на всеки 12 седмици (± 1 седмица) след това.

Общо 902 пациенти са включени и стратифицирани по наличие на чернодробни метастази, предходно лечение с таксани и по статус на експресия на PD-L1 в тумор-инфилтриращите имунни клетки (IC) (PD-L1 оцветени тумор-инфилтриращи имунни клетки [IC] $<1\%$ от площта на тумора срещу $\geq 1\%$ от площта на тумора), оценен с теста VENTANA PD-L1 (SP142).

Пациентите са рандомизирани за получаване на атезолизумаб 840 mg или плацебо чрез интравенозна инфузия в дни 1 и 15 от всеки 28-дневен цикъл, плюс *pab*-паклитаксел (100 mg/m^2), прилаган чрез интравенозна инфузия в дни 1, 8 и 15 от всеки 28-дневен цикъл. Пациентите получават лечение до рентгенографски данни за прогресия на заболяването в съответствие с RECIST версия 1.1 или неприемлива токсичност. Средният брой цикли на лечение е 7 за атезолизумаб и 6 за *pab*-паклитаксел във всяко рамо на лечение.

Демографските данни и изходните характеристики на заболяването в проучваната популация са добре балансирани между рамената на лечение. Повечето пациенти са жени (99,6%), 67,5% са от бялата раса, а 17,8% са азиатци. Медианата на възрастта е 55 години (граница: 20-86). Изходният функционален статус по ECOG е 0 (58,4%) или 1 (41,3%). Като цяло 41% от включените пациенти имат експресия на PD-L1 $\geq 1\%$, 27% имат чернодробни метастази и 7% имат безсимптомни метастази в мозъка на изходно ниво. Приблизително половината от пациентите са получавали таксан (51%) или антрациклин (54%) в (нео)адювантни условия. Демографските данни на пациентите и изходното туморно заболяване при пациентите с експресия на PD-L1 $\geq 1\%$ в общи линии са представителни за по-широката проучвана популация.

Съпървичните крайни точки за ефикасност включват оценена от изследователя преживяемост без прогресия (PFS) в ИТТ популацията и при пациентите с експресия на PD-L1 $\geq 1\%$ според RECIST версия 1.1, както и обща преживяемост (OS) в ИТТ популацията и при пациентите с експресия на PD-L1 $\geq 1\%$. Вторичните крайни точки за ефикасност включват честота на обективен отговор (ORR) и продължителност на отговора (DOR) според RECIST версия 1.1.

Резултатите за PFS, ORR и DOR в IMpassion130 при пациентите с експресия на PD-L1 $\geq 1\%$ по време на окончателния анализ на PFS с медиана на проследяване на преживяемостта 13 месеца са обобщени в Таблица 21, а кривите на Kaplan-Meier за PFS са показани на Фигура 19. Пациентите с експресия на PD-L1 $<1\%$ не показват подобрение на PFS, когато атезолизумаб е добавен към *pab*-паклитаксел (HR 0,94, 95% CI 0,78, 1,13).

Окончателният анализ на OS е проведен при пациенти с експресия на PD-L1 $\geq 1\%$ с медиана на проследяване 19,12 месеца. Резултатите за OS са представени в Таблица 21, а кривите на Kaplan-Meier на Фигура 20. Пациентите с експресия на PD-L1 $<1\%$ не показват подобрение на OS, когато атезолизумаб е добавен към *nab*-паклитаксел (HR 1,02, 95% CI 0,84, 1,24).

При пациенти с експресия на PD-L1 $\geq 1\%$ са проведени експлораторни анализи по подгрупи, проучващи предшестващо (нео)адювантно лечение, BRCA 1/2 мутации и асимптоматични мозъчни метастази на изходно ниво.

При пациенти, които са получавали предшестващо (нео)адювантно лечение (n=242), коефициентът на риск за първична (окончателна) PFS е 0,79 и 0,77 за окончателна OS, докато при пациенти, които не са получавали предшестващо (нео)адювантно лечение (n=127), коефициентът на риск за първична (окончателна) PFS е 0,44 и 0,54 за окончателна OS.

В проучването IMpassion130 от 614 изследвани пациенти, 89 (15%) са носители на патогенни BRCA 1/2 мутации. От подгрупата PD-L1+/BRCA 1/2 мутации, 19 пациенти са получили атезолизумаб плюс *nab*-паклитаксел, а 26 – плацебо плюс *nab*-паклитаксел. Въз основа на експлораторен анализ и като се има предвид малкият размер на извадката, наличието на BRCA 1/2 мутация изглежда не влияе върху клиничната полза от атезолизумаб и *nab*-паклитаксел по отношение на PFS.

Няма доказателства за ефикасност при пациенти с асимптоматични мозъчни метастази на изходно ниво, въпреки че броят на лекуваните е малък. Медианата на PFS е 2,2 месеца в рамото на атезолизумаб плюс *nab*-паклитаксел (n=15) в сравнение с 5,6 месеца в рамото на плацебо плюс *nab*-паклитаксел (n=11) (HR 1,40; 95% CI 0,57, 3,44).

Таблица 21: Обобщение на данните за ефикасност при пациенти с експресия на PD-L1 $\geq 1\%$ (IMpassion130)

Основни крайни точки за ефикасност	Атезолизумаб + nab- паклитаксел	Плацебо + nab- паклитаксел
<i>Първични крайни точки за ефикасност</i>	n=185	n=184
<i>PFS, оценена от изследователя (RECIST версия 1.1) – Първичен анализ³</i>		
Бр. събития (%)	138 (74,6%)	157 (85,3%)
Медиана на продължителност на PFS (месеци)	7,5	5,0
95% CI	(6,7, 9,2)	(3,8, 5,6)
Стратифициран коефициент на риск‡ (95% CI)	0,62 (0,49, 0,78)	
p-стойност ¹	<0,0001	
12-месечна PFS (%)	29,1	16,4
<i>PFS, оценена от изследователя (RECIST версия 1.1) – Актуализиран експлораторен анализ⁴</i>		
Бр. събития (%)	149 (80,5%)	163 (88,6%)
Медиана на продължителност на PFS (месеци)	7,5	5,3
95% CI	(6,7, 9,2)	(3,8, 5,6)
Стратифициран коефициент на риск‡ (95% CI)	0,63 (0,50, 0,80)	
p-стойност ¹	<0,0001	
12-месечна PFS (%)	30,3	17,3
<i>OS^{1,2,5}</i>		
Бр. смъртни случаи (%)	120 (64,9%)	139 (75,5%)
Медиана на времето до събитията (месеци)	25,4	17,9
95% CI	(19,6, 30,7)	(13,6, 20,3)
Стратифициран коефициент на риск‡ (95% CI)	0,67 (0,53, 0,86)	
<i>Вторични и експлораторни крайни точки</i>		
<i>ORR, оценена от изследователя (RECIST версия 1.1)</i>	n=185	n=183
Бр. респондери (%)	109 (58,9%)	78 (42,6%)
95% CI	(51,5, 66,1)	(35,4, 50,1)
Бр. пълни отговори (%)	19 (10,3%)	2 (1,1%)
Бр. частични отговори (%)	90 (48,6%)	76 (41,5%)
Бр. случаи със стабилно заболяване	38 (20,5%)	49 (26,8%)
<i>DOR, оценена от изследователя</i>		
	n=109	n=78
Медиана в месеци	8,5	5,5
95% CI	(7,3, 9,7)	(3,7, 7,1)

1. На базата на стратифициран log-rank тест.

2. Сравненията на OS между рамената на лечение при пациенти с експресия на PD-L1 $\geq 1\%$ не са формално изследвани според предварително определената йерархия на анализит.

3. Въз основа на окончателния анализ за PFS, ORR, DOR и първия междинен анализ за OS към дата на заключване на данните 17 април 2018 г.

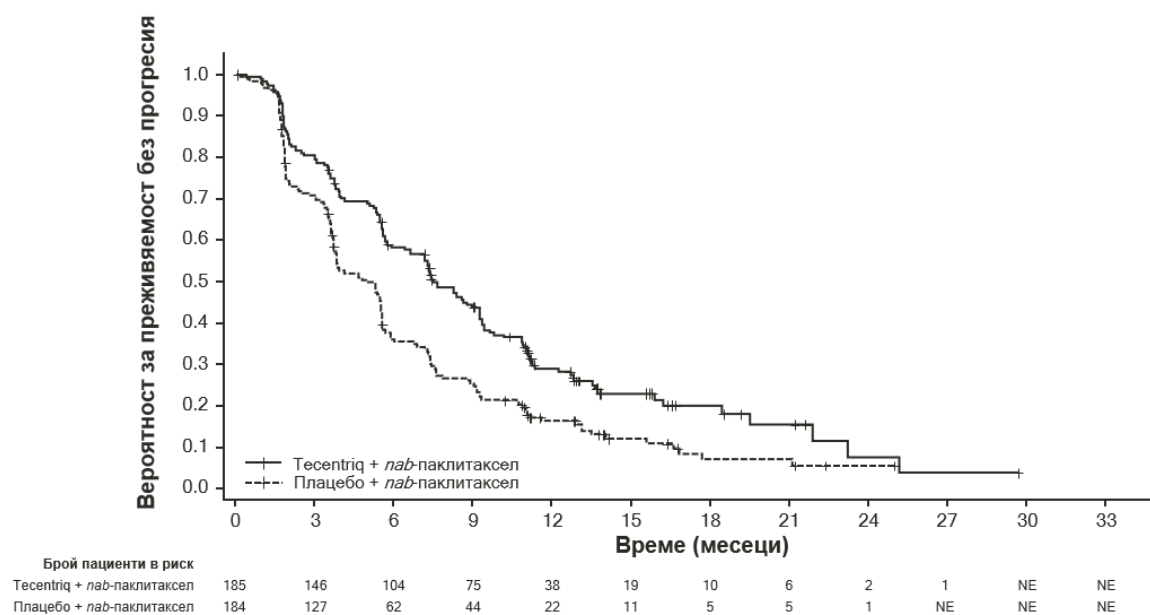
4. Въз основа на експлораторния анализ за PFS към дата на заключване на данните 2 януари 2019 г.

5. Въз основа на окончателния анализ за OS към дата на заключване на данните 14 април 2020 г.

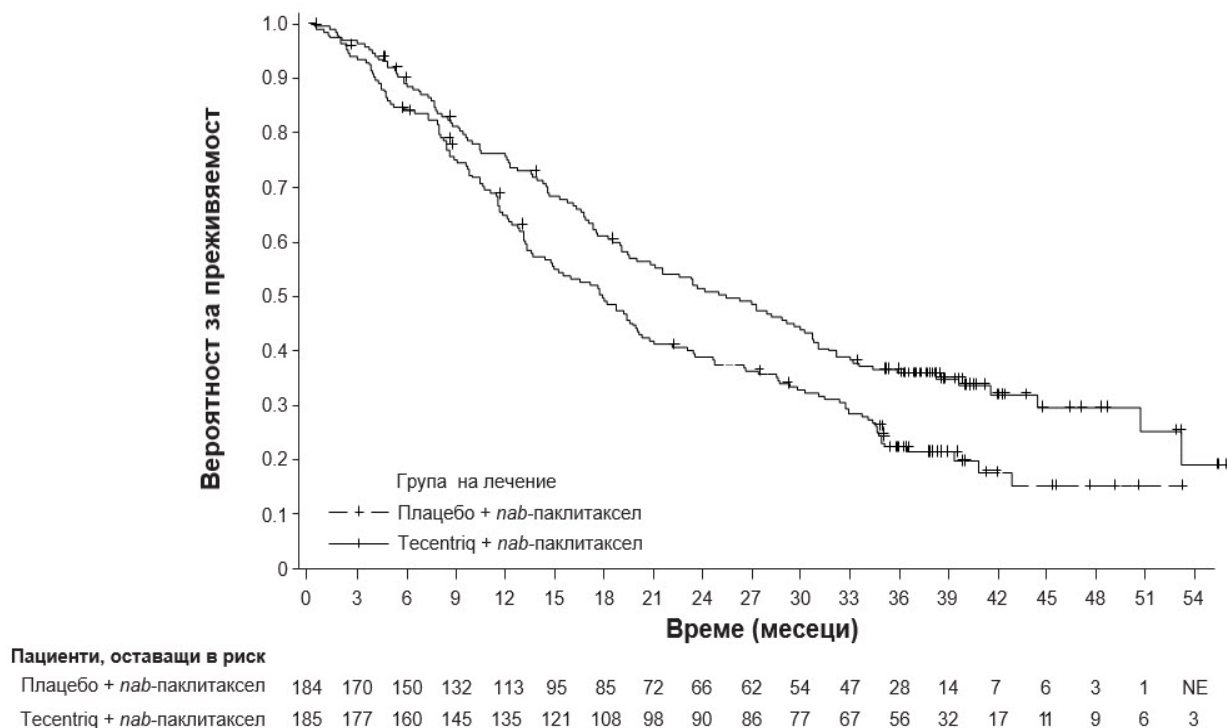
‡ Стратифицирани по наличие на чернодробни метастази и предшестващо лечение с таксани.

PFS = преживяемост без прогресия; RECIST = Критерии за оценка на отговора при солидни тумори (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) версия 1.1.; CI = доверителен интервал; ORR = честота на обективен отговор; DOR = продължителност на отговора; OS = обща преживяемост, NE = не може да се оцени

Фигура 19: Криви на Kaplan-Meier за преживяемост без прогресия при пациенти с експресия на PD-L1 $\geq 1\%$ (IMpassion130)



Фигура 20: Криви на Kaplan-Meier за обща преживяемост при пациенти с експресия на PD-L1 $\geq 1\%$ (IMpassion130)



Времето до влошаване (устойчив спад от ≥ 10 пункта от изходния скор) на съобщения от пациентите глобален здравен статус/ качество на живот, свързано със здравето (HRQoL), измерени чрез EORTC QLQ-C30, са сходни във всички групи на лечение. Това показва, че всички пациенти поддържат изходния си HRQoL за сравним период от време.

Хепатоцелуларен карцином

Лекарствена форма за интравенозно приложение

IMbrave150 (YO40245): Рандомизирано изпитване фаза III при пациенти с нерезектабилен ХЦК, които не са получавали предшестваща системна терапия, в комбинация с бевацизумаб

Проведено е едно открито многоцентрово, международно, рандомизирано проучване фаза III, IMbrave150, за оценка на ефикасността и безопасността на атезолизумаб в комбинация с бевацизумаб, при пациенти с локално авансирал или метастазирал и/или нерезектабилен ХЦК, които не са получавали предшестващо системно лечение. Общо 501 пациенти са рандомизирани (2:1) за получаване или на атезолизумаб (1 200 mg) и 15 mg/kg тт бевацизумаб през 3 седмици, приложени чрез интравенозна инфузия, или на сорафениб 400 mg перорално два пъти дневно. Рандомизирането е стратифицирано по географски регион, макроваскуларна инвазия и/или екстрахепатално разпространение, α -фетопротеин (AFP) на изходно ниво и функционален статус по ECOG. Пациентите и в двете рамена получават лечение до загуба на клинична полза или неприемлива токсичност. Пациентите могат да преустановят или атезолизумаб, или бевацизумаб (напр. поради нежелани събития), и да продължат лечението с едно средство до загуба на клинична полза или неприемлива токсичност, свързана с това средство.

В проучването са включени възрастни, чието заболяване не се е поддало или е прогресирало след оперативни и/или локорегионални терапии, които са Клас А по Child-Pugh и 0/1 по ECOG, и които не са получавали предшестващо системно лечение. Кървенето (включително летални събития) е известна нежелана реакция на бевацизумаб, а кървенето в горния стомашно-чревен тракт е често и животозастрашаващо усложнение при пациенти с ХЦК. Поради това, пациентите задължително са оценени за наличие на варици в рамките на 6 месеца преди лечение и са изключвани, ако имат кървене от варици в рамките на 6 месеца преди лечение, нелекувани или непълно лекувани варици с кървене, или висок риск от кървене. При пациенти с активен хепатит В се изисква HBV ДНК < 500 IU/ml в рамките на 28 дни преди започване на лечението в проучването, както и стандартно анти-HBV лечение за минимум 14 дни преди включване в проучването и за продължителността на проучването.

Пациентите са изключвани също, ако имат умерен или тежък асцит, анамнеза за чернодробна енцефалопатия, известен фиброламеларен ХЦК, саркоматоиден ХЦК, смесен холангиокарцином и ХЦК, активна ко-инфекция с HBV и HCV, анамнеза за автоимунно заболяване, приложение на жива атенюирана ваксина в рамките на 4 седмици преди рандомизирането, приложение на системни имуностимулиращи средства в рамките на 4 седмици или приложение на системни имуносупресивни лекарствени продукти в рамките на 2 седмици преди рандомизирането, нелекувани или кортикостероид-зависими мозъчни метастази. Оценки на тумора са извършвани на всеки 6 седмици през първите 54 седмици след Цикъл 1, ден 1, и на всеки 9 седмици след това.

Демографските и изходните характеристики на заболяването в проучваната популация са добре балансирани между рамената на лечение. Медианата на възрастта е 65 години (граница: 26 до 88 години) и 83% са мъже. Мнозинството пациенти са азиатци (57%) и от бялата раса (35%). 40% са от Азия (без Япония), а 60% са от останалата част на света. Приблизително 75% от пациентите постъпват с макроваскуларна инвазия и/или екстрахепатално разпространение и 37% имат AFP $\geq$ 400 ng/ml на изходно ниво. Функционалният статус по ECOG на изходно ниво е 0 (62%) или 1 (38%). Първичните рискови фактори за развитие на ХЦК са вирусна инфекция с Хепатит В при 48% от пациентите, вирусна инфекция с Хепатит С при 22% от пациентите и невирусно заболяване при 31% от пациентите. ХЦК е категоризиран според Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) като стадий С при 82% от пациентите, стадий В при 16% от пациентите и стадий А при 3% от пациентите.

Съпървичните крайни точки за ефикасност са OS и PFS, оценена от IRF по RECIST версия 1.1. По времето на първичния анализ пациентите имат медиана на времето на проследяване 8,6 месеца. Данните демонстрират статистически значимо подобрение на OS и PFS, оценена от IRF по RECIST версия 1.1, с атезолизумаб+бевацизумаб в сравнение със сорафениб. Статистически значимо подобрение е наблюдавано също в потвърдената честота на обективен отговор (ORR), оценена от IRF по RECIST версия 1.1 и RECIST, модифицирани за ХЦК (mRECIST). Ключовите резултати за ефикасност от първичния анализ са обобщени в Таблица 22.

Проведен е актуализиран описателен анализ на ефикасността с медиана на времето на проследяване 15,6 месеца. Медианата на OS е 19,2 месеца (95% CI: 17,0, 23,7) в рамото на атезолизумаб+бевацизумаб спрямо 13,4 месеца (95% CI: 11,4, 16,9) в рамото на сорафениб с HR 0,66 (95% CI: 0,52, 0,85). Медианата на PFS, оценена от IRF по RECIST версия 1.1, е 6,9 месеца (95% CI: 5,8, 8,6) в рамото на атезолизумаб+бевацизумаб спрямо 4,3 месеца (95% CI: 4,0, 5,6) в рамото на сорафениб с HR 0,65 (95% CI: 0,53, 0,81).

ORR, оценена от IRF по RECIST версия 1.1, е 29,8% (95% CI: 24,8, 35,0) в рамото на атезолизумаб+бевацизумаб и 11,3% (95% CI: 6,9, 17,3) в рамото на сорафениб. Медианата на продължителността на отговор (DOR), оценена от IRF по RECIST версия 1.1 при потвърдени респондери, е 18,1 месеца (95% CI: 14,6, NE) в рамото на атезолизумаб+бевацизумаб в сравнение с 14,9 месеца (95% CI: 4,9, 17,0) в рамото на сорафениб.

Кривите на Kaplan-Meier за OS (актуализиран анализ) и PFS (първичен анализ) са представени съответно на Фигури 21 и 22.

Таблица 22: Обобщение на ефикасността (IMbrave150 първичен анализ)

Ключови крайни точки за ефикасност	Атезолизумаб+бевацизумаб	Сорафениб
OS	n=336	n=165
Брой смъртни случаи (%)	96 (28,6%)	65 (39,4%)
Медиана на времето до събитие (месеци)	NE	13,2
95% CI	(NE, NE)	(10,4, NE)
Стратифициран коефициент на риск [‡] (95% CI)	0,58 (0,42, 0,79)	
р-стойност ¹	0,0006	
6-месечна OS (%)	84,8%	72,3%
PFS, оценена от IRF, RECIST версия 1.1	n=336	n=165
Брой събития (%)	197 (58,6%)	109 (66,1%)
Медиана на продължителност на PFS (месеци)	6,8	4,3
95% CI	(5,8, 8,3)	(4,0, 5,6)
Стратифициран коефициент на риск [‡] (95% CI)	0,59 (0,47, 0,76)	
р-стойност ¹	<0,0001	
6-месечна PFS (%)	54,5%	37,2%
ORR, оценена от IRF, RECIST версия 1.1	n=326	n=159
Брой потвърдени респондери (%)	89 (27,3%)	19 (11,9%)
95% CI	(22,5, 32,5)	(7,4, 18,0)
р-стойност ²	<0,0001	
Брой пълни отговори (%)	18 (5,5%)	0
Брой частични отговори (%)	71 (21,8%)	19 (11,9%)
Брой стабилни заболявания (%)	151 (46,3%)	69 (43,4%)
DOR, оценена от IRF, RECIST версия 1.1	n=89	n=19
Медиана в месеци	NE	6,3
95% CI	(NE, NE)	(4,7, NE)
Граници (месеци)	(1,3+, 13,4+)	(1,4+, 9,1+)
ORR, оценена от IRF, ХЦК mRECIST	n=325	n=158
Брой потвърдени респондери (%)	108 (33,2%)	21 (13,3%)
95% CI	(28,1, 38,6)	(8,4, 19,6)
р-стойност ²	<0,0001	
Брой пълни отговори (%)	33 (10,2%)	3 (1,9%)
Брой частични отговори (%)	75 (23,1%)	18 (11,4%)
Брой стабилни заболявания (%)	127 (39,1%)	66 (41,8%)

Ключови крайни точки за ефикасност	Атезолизумаб+бевацизумаб	Сорафениб
<i>DOR, оценена от IRF, ХЦК mRECIST</i>	n=108	n=21
Медиана в месеци	NE	6,3
95% CI	(NE, NE)	(4,9, NE)
Граници (месеци)	(1,3+, 13,4+)	(1,4+, 9,1+)

‡ Стратифициран по географски регион (Азия без Япония спрямо останалата част от света), макроваскуларна инвазия и/или екстрахепатално разпространение (наличие спрямо отсъствие) и AFP на изходно ниво (< 400 спрямо ≥ 400 ng/ml)

1. Основана на двустранен стратифициран log-rank тест

2. Номинални p-стойности, основани на двустранен тест на Cochran-Mantel-Haenszel

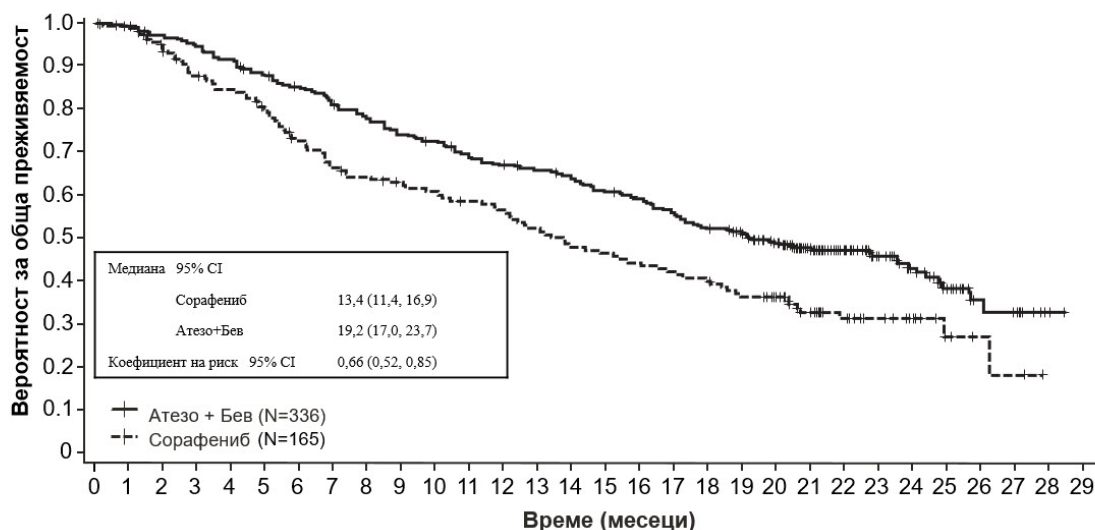
+ Посочена цензурирана стойност

PFS=преживяемост без прогресия; RECIST = Критерии за оценка на отговора при солидни тумори (Response

Evaluation Criteria in Solid Tumours) версия 1.1.; ХЦК mRECIST = Модифицирана оценка по RECIST за

хепатоцелуларен карцином; CI=доверителен интервал; ORR=честота на обективен отговор; DOR=продължителност на отговор; OS=обща преживяемост; NE=не може да бъде изчислено

Фигура 21: Криви на Kaplan-Meier за OS в ИТТ популацията (IMbrave150 актуализиран анализ)

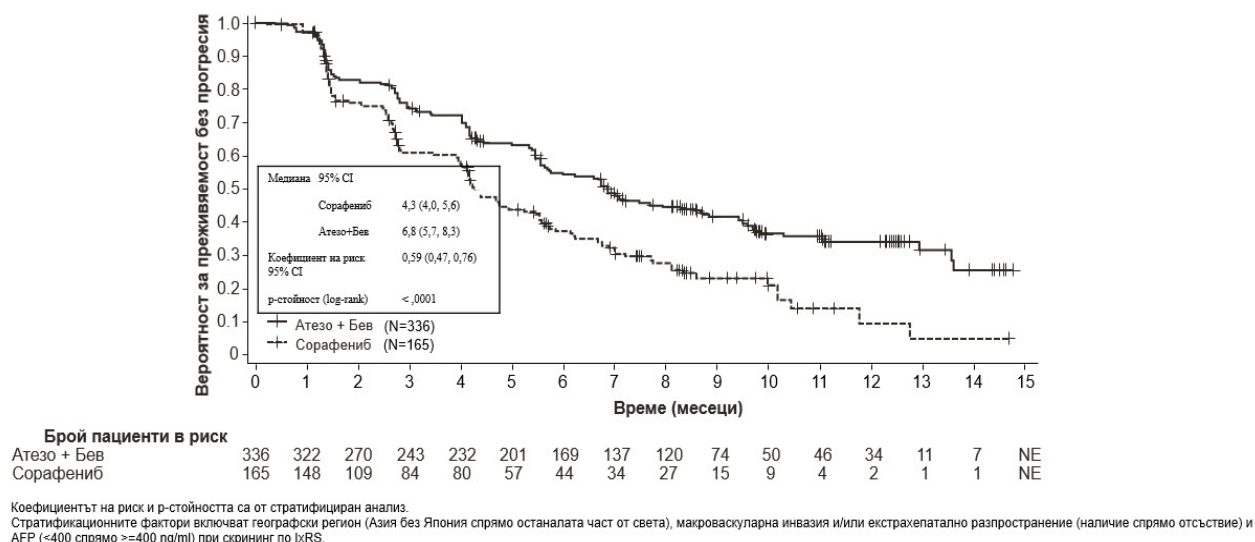


Брой пациенти в риск

Атезо + Бев	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
Сорафениб	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

Коефициентът на риск е от стратифициран анализ. Стратификационните фактори включват географски регион (Азия без Япония спрямо останалата част от света), макроваскуларна инвазия и/или екстрахепатално разпространение (наличие спрямо отсъствие) и AFP (<400 спрямо ≥400 ng/ml) при скрининг по IxRS.

Фигура 22: Криви на Kaplan-Meier за PFS, оценена от IRF по RECIST версия 1.1 в ITT популацията (IMbrave150 първичен анализ)



Ефикасност в старческа възраст

Като цяло не са наблюдавани разлики в ефикасността между пациенти ≥ 65 -годишна възраст и по-млади пациенти, получаващи монотерапия с атезолизумаб. В проучването IMpower150 възрастта ≥ 65 години е свързана с намален ефект на атезолизумаб при пациенти, получаващи атезолизумаб в комбинация с карбоплатин и паклитаксел.

В проучванията IMpower150, IMpower133, IMpower110 и IMscin001 данните за пациенти на възраст над ≥ 75 години са много ограничени, за да се направят заключения за тази популация.

Педиатрична популация

Лекарствена форма за интравенозно приложение

Проведено е многоцентрово, открито проучване в ранна фаза при педиатрични пациенти (< 18 години, n=69) и млади възрастни (18-30 години, n=18) с рецидивирали или прогресирали солидни тумори, както и Ходжкинов и Неходжкинов лимфом, за оценка на безопасността и фармакокинетиката на атезолизумаб. Пациентите са лекувани с 15 mg/kg тт атезолизумаб интравенозно през 3 седмици (вж. точка 5.2).

Лекарствена форма за подкожно приложение

Не са провеждани специални проучвания на Tecentriq инжекционен разтвор при педиатрични пациенти.

5.2 Фармакокинетични свойства

Показателите на прогнозираната чрез моделиране експозиция на атезолизумаб след приложение на 1 875 mg Q3W Tecentriq подкожно и след интравенозно приложение на атезолизумаб (1 200 mg Q3W i.v.) в проучването IMscin001 са показани в таблица 23.

C_{trough} на атезолизумаб в цикъл 1 (т.е. преди приложението в цикъл 2) показва неинфериорност на атезолизумаб в Tecentriq инжекционен разтвор в сравнение с интравенозния атезолизумаб, като средното геометрично съотношение (geometric mean ration, GMR) е 1,05 (90% CI: 0,88-1,24).

GMR за прогнозирана чрез моделиране AUC за цикъл 1 от 0 до 21 дни (AUC_{0-21d}) е 0,87 (90% CI: 0,83-0,92).

Максималният индекс на системно кумулиране след приложение на 1 875 mg Q3W Tecentriq инжекционен разтвор е 2,2.

Прогнозираните чрез моделиране C_{trough} и AUC в стационарно състояние са сравними за Tecentriq за подкожно приложение и атезолизумаб за интравенозно приложение (вж. Таблица 23). Фармакокинетичният анализ показва, че стационарно състояние се постига след многократно прилагане за 6 до 9 седмици.

Таблица 23: Прогнозирана чрез моделиране експозиция на атезолизумаб (средна геометрична стойност с 5^{-ти}-95^{-ти} персентил) след подкожно или интравенозно приложение на атезолизумаб

Показател	Tecentriq s.c.	Atezolizumab i.v.
C_{trough} в стационарно състояние ^a (mcg/ml)	205 (70,3 – 427)	179 (98,4 – 313)
AUC в стационарно състояние ^a (mcg/ml•ден)	6163 (2561 – 11340)	6107 (3890 – 9334)

^a Прогнозирана чрез моделиране експозиция въз основа на популационен фармакокинетичен анализ

Абсорбция

Tecentriq инжекционен разтвор се прилага като подкожна инжекция.

Въз основа на популационен ФК анализ на данни от цикъл 1 от рандомизираната част от проучването Imscin001, абсолютната бионаличност е 61%, а скоростната константа на абсорбцията от първи порядък (K_a) е 0,37 (1/ден).

Средногеометричната максимална серумна концентрация на атезолизумаб (C_{max}) е 189 mcg/ml, а медианата на времето до достигане на максимална серумна концентрация (T_{max}) е 4,5 дни.

Разпределение

Един популационен фармакокинетичен анализ показва, че обемът на разпределение в централния компартимент е 3,28 l, а обемът в стационарно състояние е 6,91 l при типичния пациент.

Биотрансформация

Метаболизмът на атезолизумаб не е проучван директно. Антителата се елиминират главно чрез катаболизъм.

Елиминиране

Един популационен фармакокинетичен анализ показва, че клирънсът на атезолизумаб е 0,200 l/ден и типичният терминален елиминационен полуживот е 27 дни.

Специални популации

Въз основа на популационен ФК анализ и анализ на експозиция-отговор, възраст (21-89 години), географски регион, етническа принадлежност, бъбречно увреждане, леко чернодробно увреждане, ниво на експресия на PD-L1 или функционален статус по ECOG нямат ефект върху фармакокинетиката на атезолизумаб. Телесно тегло, пол, положителен ADA статус, нива на албумин и туморно натоварване имат статистически значим ефект, но без клинично значение върху фармакокинетиката на атезолизумаб. Не се препоръчва коригиране на дозата.

Старческа възраст

Не са провеждани специални проучвания на атезолизумаб при пациенти в старческа възраст. Ефектът на възрастта върху фармакокинетиката на атезолизумаб е оценяван в един популационен ФК анализ. Възрастта не е установена като значима ковариата, повлияваща ФК на атезолизумаб за интравенозно приложение, въз основа на пациенти с възрастови граници от 21-89 години (n = 472) и медиана на възрастта 62 години. Не е наблюдавана клинично значима разлика във фармакокинетиката на атезолизумаб при пациенти < 65 години (n = 274), пациенти между 65–75 години (n = 152) и пациенти >75 години (n = 46) (вж. точка 4.2).

Не е наблюдавана клинично значима разлика във ФК на подкожния атезолизумаб при пациенти на възраст < 65 години (n = 138), пациенти на възраст между 65 и 75 години (n = 89) и пациенти на възраст > 75 години (n = 19).

Педиатрична популация

Фармакокинетичните резултати от едно многоцентрово, открито проучване в ранна фаза, проведено при педиатрични пациенти (< 18 години, n = 69) и млади възрастни (18-30 години, n=18), показват, че клирънсът и обемът на разпределение на атезолизумаб за интравенозно приложение са сравними между педиатрични пациенти, получаващи 15 mg/kg тт и млади възрастни, получаващи 1 200 mg атезолизумаб за интравенозно приложение през 3 седмици, когато са нормализирани спрямо телесно тегло, с понижаване на експозицията при намаляване на телесното тегло при педиатрични пациенти. Тези разлики не са свързани с намаляване на концентрациите на атезолизумаб под терапевтичната таргетна експозиция. Данните при деца < 2 години са ограничени и не могат да се направят точни заключения.

Не са провеждани специални проучвания на Tecentriq инжекционен разтвор при педиатрични пациенти.

Бъбречно увреждане

Не са провеждани специални проучвания на атезолизумаб при пациенти с бъбречно увреждане. В популационния фармакокинетичен анализ не се откриват клинично значими разлики в клирънса на атезолизумаб за интравенозно приложение при пациенти с леко (изчислена скорост на гломерулна филтрация [eGFR] 60 до 89 ml/min/1,73 m²; n = 208) или умерено (eGFR 30 до 59 ml/min/1,73 m²; n = 116) бъбречно увреждане в сравнение с пациенти с нормална (eGFR по-голяма или равна на 90 ml/min/1,73 m²; n = 140) бъбречна функция. Само няколко пациенти са имали тежко бъбречно увреждане (eGFR 15 до 29 ml/min/1,73 m²; n = 8) (вж. точка 4.2). Ефектът на тежко бъбречно увреждане върху фармакокинетиката на атезолизумаб е неизвестен.

Не са установени клинично значими разлики в клирънса на атезолизумаб за подкожно приложение при пациенти с лека (eGFR от 60 до 89 ml/min/1,73 m²; n = 111) или умерена (eGFR

от 30 до 59 ml/min/1,73 m²; n = 32) степен на бъбречно увреждане в сравнение с пациенти с нормална (eGFR по-голяма или равна на 90 ml/min/1,73 m²; n = 103) бъбречна функция.

Чернодробно увреждане

Не са провеждани специални проучвания на атезолизумаб при пациенти с чернодробно увреждане. В популационния фармакокинетичен анализ не се откриват клинично значими разлики в клирънса на интравенозно или подкожно приложен атезолизумаб, наблюдаван при пациентите с леко чернодробно увреждане (билирубин $\leq$ ГГН и AST $>$ ГГН или билирубин $> 1,0 \times$ до $1,5 \times$ ГГН и всяка стойност на AST) или с умерено чернодробно увреждане (билирубин $> 1,5$ до $3 \times$ ГГН и всяка стойност на AST), в сравнение с пациентите с нормална чернодробна функция (билирубин $\leq$ ГГН и AST $\leq$ ГГН). Липсват данни при пациенти с тежко чернодробно увреждане (билирубин $> 3 \times$ ГГН и всяка стойност на AST). Чернодробното увреждане е определено по критериите за чернодробна дисфункция на Работната група по органна дисфункция на Националния онкологичен институт (National Cancer Institute-Organ Dysfunction Working Group, NCI-ODWG) (вж. точка 4.2). Ефектът на тежко чернодробно увреждане (билирубин $> 3 \times$ ГГН и всяка стойност на AST) върху фармакокинетиката на атезолизумаб е неизвестен.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Канцерогенност

Не са провеждани проучвания за канцерогенност за установяване на канцерогенния потенциал на атезолизумаб.

Мутагенност

Не са провеждани проучвания за мутагенност за установяване на мутагенния потенциал на атезолизумаб. Не се очаква обаче моноклоналните антитела да променят ДНК или хромозомите.

Фертилитет

Не са провеждани проучвания по отношение на фертилитета с атезолизумаб. Оценката на репродуктивните органи на мъжки и женски дългоопашати макаци обаче е включена в проучването за хронична токсичност. Приложение на атезолизумаб за интравенозно приложение веднъж седмично на женски маймуни с изчислена AUC приблизително 6 пъти по-висока от AUC, при пациенти получаващи препоръчителната доза, предизвиква нередовен менструален цикъл и липса на новообразувани жълти тела в яйчниците, които са обратими. Липсва ефект върху мъжките репродуктивни органи.

Тератогенност

Не са провеждани репродуктивни проучвания или проучвания за тератогенност с атезолизумаб при животни. Проучванията при животни показват, че инхибирането на пътя PD-L1/PD-1 може да доведе до риск от имуномедирано отхвърляне на развиващия се плод, водещо до смърт на фетуса. Приложението на атезолизумаб може да причини увреждане на фетуса, включително ембриофетална смърт.

Лекарствена форма за подкожно приложение

Хиалуронидазата се намира в повечето тъкани на човешкото тяло. Неклиничните данни за рекомбинантната човешка хиалуронидаза не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните проучвания за токсичност при многократно прилагане, включително крайните точки за фармакологична безопасност. Проучванията за репродуктивна токсичност с

гHuPH20 показват ембриофетална токсичност при мишки при висока системна експозиция, но не показват тератогенен потенциал.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Рекомбинантна човешка хиалуронидаза (гHuPH20)

L-хистидин

Оцетна киселина

L-метионин

Полисорбат 20

Захароза

Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимост този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон

2 години.

Подготвена спринцовка

След като се прехвърли от флакона в спринцовката, Tecentriq инжекционен разтвор е физически и химически стабилен до 30 дни на температура от 2°C до 8°C и до 8 часа при температура $\leq 30^\circ\text{C}$ при дифузна дневна светлина и от момента на приготвяне.

От микробиологична гледна точка разтворът трябва да се използва незабавно след прехвърлянето му от флакона в спринцовката, тъй като лекарството не съдържа антимикробни консерванти или бактериостатични средства. Ако не се използва незабавно, времето и условията на съхранение в периода преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да надхвърлят 24 часа при температура от 2°C до 8°C, освен ако приготвянето не е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона във външната опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след приготвяне на спринцовката, вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Флакон от стъкло тип I със запушалка от бутилова гума и алуминиева обкатка с виолетово пластмасово отчупващо се капаче, съдържащ 15 ml инжекционен разтвор.

Опаковка от един флакон.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Подготовка на спринцовката

Tecentriq инжекционен разтвор трябва да се провери визуално преди приложение, за да се уверите, че няма частици или промяна на цвета.

Tecentriq инжекционен разтвор е готов за употреба разтвор, който НЕ трябва да се разрежда или смесва с други лекарствени продукти. Не разклащайте.

Tecentriq инжекционен разтвор е предназначен само за еднократна употреба и трябва да се приготвя от медицински специалист.

Не са наблюдавани несъвместимости между Tecentriq инжекционен разтвор и полипропилен (PP), поликарбонат (PC), неръждаема стомана (SS), поливинилхлорид (PVC) и полиуретани (PU).

Tecentriq инжекционен разтвор не съдържа антимикуробен консервант или бактериостатични средства.

- Извадете флакона, съхраняван в хладилник, и оставете разтвора да достигне стайна температура.
- Изтеглете цялото съдържание на Tecentriq инжекционен разтвор от флакона със стерилна спринцовка и трансферна игла (препоръчва се 18G).
- Отстранете трансферната игла и прикрепете комплект за подкожна инфузия (напр. игла с крила/тип „бътерфлай“), снабден с 23-25G инжекционна игла от неръждаема стомана. Използвайте комплект за s.c. инфузия с остатъчен обем, който НЕ надвишава 0,5 ml за приложение.
- Предварително напълнете системата за подкожна инфузия с разтвора на лекарствения продукт, за да премахнете въздуха в инфузионната система и спрете преди течността да достигне до иглата.
- Уверете се, че спринцовката съдържа точно 15 ml от разтвора на лекарствения продукт след напълване и изхвърляне на излишния обем от спринцовката.
- Приложете незабавно, за да избегнете запушване на иглата. НЕ съхранявайте подготвената спринцовка, която е прикрепена към вече заредения комплект за s.c. инфузия.

Ако дозата няма да се прилага незабавно, вижте „Съхранение на спринцовката“, по-долу.

Съхранение на спринцовката

- Ако дозата не трябва да се приложи незабавно, използвайте асептична техника, за да изтеглите цялото съдържание на Tecentriq инжекционен разтвор от флакона в спринцовката, така че да отмерите обема на дозата (15 ml) и началния обем за комплекта за подкожна инфузия. Заменете трансферната игла с капачка за затваряне на спринцовката. НЕ прикрепяйте комплект за подкожна инфузия за периода на съхранение.
- Ако спринцовката се съхранява в хладилник, оставете спринцовката да достигне стайна температура преди приложение.

Изхвърляне

Изхвърлянето на Tecentriq в околната среда трябва да се сведе до минимум. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/17/1220/003

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 21 септември 2017 г.
Дата на последно подновяване: 25 април 2022 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛИ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителите на биологично активното вещество

F. Hoffmann-La Roche AG
Grenzacherstrasse 124
4058 Basel
Швейцария

и

Roche Diagnostics GmbH
Nonnenwald 2
82377 Penzberg
Германия

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Германия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).
- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Преди Tecentriq да бъде пуснат на пазара във всяка държава-членка, Притежателят на Разрешението за употреба (ПРУ) трябва да съгласува с Националния компетентен орган съдържанието и формата на програмата за обучение, включително средствата за комуникация, начините за разпространение и всички други аспекти на програмата.

Обучителната програма има за цел да повиши осведомеността и да предостави информация относно признаците и симптомите на важни установени рискове на атезолизумаб, включително определени имуномедиирани нежелани реакции и реакции, свързани с инфузията, както и начина за тяхното лечение.

Във всяка държава-членка, в която Tecentriq е пуснат на пазара, ПРУ трябва да осигури всички медицински специалисти и пациенти/хора, полагащи грижи за тях, от които се очаква да предписват и употребяват Tecentriq, да имат достъп до/да им се предостави следния пакет с обучителни материали:

- Карта на пациента

Картата на пациента трябва да съдържа следните основни послания:

- Кратка въвеждаща информация за атезолизумаб (показание и предназначение на това средство)
- Информация, че атезолизумаб може да предизвика сериозни нежелани реакции по време на и след лечението, които трябва да се лекуват незабавно
- Описание на основните признаци и симптоми на следните съображения, свързани с безопасността и напомняне за значението да се уведомява незабавно лекуващия лекар, ако симптомите възникнат, продължават или се влошават:
 - Имуномедиран хепатит
 - Имуномедиран пневмонит
 - Имуномедиран колит
 - Имуномедиран панкреатит
 - Имуномедиран ендокринопатии (захарен диабет тип 1, хипотиреоидизъм, хипертиреоидизъм, надбъбречна недостатъчност и хипофизит)
 - Имуномедиран невропатии (синдром на Guillain-Barre, миастеничен синдром/миастения гравис, лицева пареза)
 - Имуномедиран миелит
 - Имуномедиран менингоенцефалит
 - Имуномедиран миокардит
 - Имуномедиран нефрит
 - Имуномедиран миозит
 - Имуномедиран перикардни нарушения
 - Хемофагоцитна лимфохистиоцитоза
 - Реакции, свързани с инфузията
- Предупреждение за пациентите относно значението да се консултират със своя лекар незабавно, ако получат някои от изброените признаци и симптоми и колко е важно да не се опитват да се лекуват сами.
- Напомняне да носят Картата на пациента винаги и да я показват на всички медицински специалисти, които може да ги лекуват.

- Картата трябва също да напомня да впишат информация за контакт с лекаря и да включва предупреждение за медицинските специалисти, лекуващи по всяко време пациента, включително и при спешни случаи, че пациентът използва Tecentriq.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Тесcentriq 840 mg концентрат за инфузионен разтвор
атезолизумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон с 14 ml концентрат съдържа 840 mg атезолизумаб.
След разреждане, крайната концентрация на разрежения разтвор трябва да бъде между 3,2 и 16,8 mg/ml.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: L-хистидин, ледена оцетна киселина, захароза, полисорбат 20, вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Концентрат за инфузионен разтвор
840 mg/14 ml
1 флакон

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката
За интравенозно приложение след разреждане

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Да не се разклаща флаконът

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник

Да не се замразява

Съхранявайте флакона във външната картонена кутия, за да се предпази от светлина

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/17/1220/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC

SN

NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ФЛАКОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Tecentriq 840 mg концентрат за инфузионен разтвор
атезолизумаб
Интравенозно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

За интравенозно приложение след разреждане

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

840 mg/14 ml

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Тесcentriq 1200 mg концентрат за инфузионен разтвор
атезолизумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон с 20 ml концентрат съдържа 1200 mg атезолизумаб.
След разреждане, крайната концентрация на разрежения разтвор трябва да бъде между 3,2 и 16,8 mg/ml.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: L-хистидин, ледена оцетна киселина, захароза, полисорбат 20, вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Концентрат за инфузионен разтвор
1200 mg/20 ml
1 флакон

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката
За интравенозно приложение след разреждане

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Да не се разклаща флаконът

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник

Да не се замразява

Съхранявайте флакона във външната картонена кутия, за да се предпази от светлина

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/17/1220/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC

SN

NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ФЛАКОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Tecentriq 1200 mg концентрат за инфузионен разтвор
атезолизумаб
Интравенозно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

За интравенозно приложение след разреждане

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

1200 mg/20 ml

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Тесcentriq 1 875 mg инжекционен разтвор
атезолизумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Един флакон с 15 ml разтвор съдържа 1 875 mg атезолизумаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: рекомбинантна човешка хиалуронидаза (rHuPH20), L-хистидин, оцетна киселина, L-метионин, полисорбат 20, захароза, вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор
1 875 mg/15 ml
1 флакон

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката
Само за подкожно приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Не разклащайте флакона

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона във външната картонена кутия, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/17/1220/003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ФЛАКОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Tecentriq 1 875 mg инжекционен разтвор
атезолизумаб
Само за подкожно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Само за подкожно приложение

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

1 875 mg/15 ml

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Tecentriq 840 mg концентрат за инфузионен разтвор

Tecentriq 1 200 mg концентрат за инфузионен разтвор

атезолизумаб (atezolizumab)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Важно е да държите Картата на пациента със себе си по време на лечението.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Tecentriq и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви се приложи Tecentriq
3. Как се прилага Tecentriq
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Tecentriq
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Tecentriq и за какво се използва

Какво представлява Tecentriq

Tecentriq е противораково лекарство, което съдържа активното вещество атезолизумаб.

- Той принадлежи към групата лекарства, наречени моноклонални антитела.
- Моноклоналното антитяло представлява вид белтък, предназначен да разпознае и да се прикрепя към специфична „мишена“ в организма.
- Това моноклонално антитяло може да помогне на имунната Ви система да се бори с рака.

За какво се използва Tecentriq

Tecentriq се използва за лечение на възрастни с:

- Вид рак на пикочния мехур, наречен уротелен карцином
- Вид рак на белия дроб, наречен недребноклетъчен рак на белия дроб
- Вид рак на белия дроб, наречен дребноклетъчен рак на белия дроб
- Вид рак на гърдата, наречен тройнонегативен рак на гърдата
- Вид рак на черния дроб, наречен хепатоцелуларен карцином

Пациентите може да получават Tecentriq, когато техният рак се е разпространил до други части на тялото или се е появил отново след предшестващо лечение.

Пациентите може да получават Tecentriq, когато техният рак на белия дроб не се е разпространил до други части на тялото и когато лечението ще се приложи след операция и химиотерапия. Лечението след операция се нарича адювантно лечение.

Tecentriq може да се дава в комбинация с други противоракови лекарства. Важно е да прочетете листовката на останалите противоракови лекарства, които може да получавате. Ако имате някакви въпроси за тези лекарства, попитайте Вашия лекар.

Как действа Tecentriq

Tecentriq действа като се свързва към специфичен белтък в организма, наречен лиганд 1 на рецептора на програмирана клетъчна смърт (PD-L1). Този белтък потиска действието на имунната (защитна) система на организма, като по този начин предпазва раковите клетки от атаката на имунните клетки. Като се прикрепя към белтъка, Tecentriq помага на имунната система да се бори с рака.

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви се приложи Tecentriq

Не трябва да Ви се прилага Tecentriq:

- ако сте алергични към атезолизумаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да Ви се приложи Tecentriq.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да Ви се приложи Tecentriq, ако Вие:

- имате автоимунно заболяване (заболяване, при което организмът атакува собствените си клетки)
- Ви е казано, че ракът се е разпространил в мозъка
- в миналото сте имали възпаление на белия дроб (наречено пневмонит)
- имате или сте имали хронична вирусна инфекция на черния дроб, включително хепатит В или хепатит С
- имате инфекция с човешки имунодефицитен вирус (ХИВ) или синдром на придобита имунна недостатъчност (СПИН)
- имате значимо сърдечносъдово (сърдечно) заболяване или нарушения на кръвта, или увреждане на органите поради проблеми с кръвообращението
- имали сте сериозни нежелани реакции поради други терапии с антитела, които помагат на имунната система да се бори с рака
- са Ви дадени лекарства за стимулиране на имунната система
- са Ви дадени лекарства за потискане на имунната система
- Ви е приложена жива, атенюирана ваксина
- са Ви прилагани лекарства, използвани за лечение на инфекции (антибиотици) в изминалите две седмици

Tecentriq действа върху имунната Ви система. Може да причини възпаление в части от тялото Ви. Рискът за Вас от тези нежелани реакции може да е по-висок, ако вече имате автоимунно заболяване (състояние, при което тялото атакува собствените си клетки). Може също така да получавате чести пристъпи на Вашето автоимунно заболяване, които в повечето случаи са леки.

Ако нещо от горните се отнася до Вас (или не сте сигурни), говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да Ви се приложи Tecentriq.

Tecentriq може да причини някои нежелани реакции, за които трябва да кажете веднага на Вашия лекар. Те може да настъпят седмици или месеци след последната Ви доза. Кажете веднага на Вашия лекар, ако забележите някои от симптомите по-долу:

- възпаление на белия дроб (пневмонит): симптомите може да включват нова поява или влошаване на кашлица, недостиг на въздух и болка в гърдите
- възпаление на черния дроб (хепатит): симптомите може да включват пожълтяване на кожата или очите, гадене, повръщане, кървене или насиняване, тъмна урина и стомашна болка
- възпаление на червата (колит): симптомите може да включват диария (воднисти, редки или кашави изпражнения), кръв в изпражненията и стомашна болка
- възпаление на щитовидната жлеза, надбъбречните жлези и хипофизната жлеза (хипотиреоидизъм, хипертиреоидизъм, надбъбречна недостатъчност или хипофизит): симптомите може да включват умора, загуба на тегло, наддаване на тегло, промяна в настроението, косопад, запек, замайване, главоболие, засилена жажда, повишено отделяне на урина и промени в зрението
- диабет тип 1, включително сериозен, понякога животозастрашаващ проблем, поради повишена киселинност на кръвта поради диабета (диабетна кетоацидоза): симптомите може да включват по-силно от обичайното усещане за глад или жажда, необходимост от по-често уриниране, загуба на тегло, усещане за умора или затруднения при мислене, плодова или сладникава миризма на дъха, сладък или метален вкус в устата, както и различна миризма на урината или потта Ви, гадене или повръщане, болка в стомаха и дълбоко или бързо дишане
- възпаление на мозъка (енцефалит) или възпаление на обвивките на гръбначния и главния мозък (менингит): симптомите може да включват скованост на врата, главоболие, повишена температура, студени тръпки, повръщане, чувствителност на очите към светлина, обърканост и безсъние
- възпаление или проблеми с нервите (невропатия): симптомите може да включват слабост на мускулите на ръцете и краката или на мускулите на лицето, двойно виждане, затруднения в говора и при дъвчене, изтръпване и мравучкане на дланите и стъпалата
- възпаление на гръбначния мозък (миелит): симптомите може да включват болка, необичайни усещания като изтръпване, мравучкане, студ или парене, слабост в ръцете или краката и проблеми с пикочния мехур и червата
- възпаление на панкреаса (панкреатит): симптомите може да включват коремна болка, гадене и повръщане
- възпаление на сърдечния мускул (миокардит): симптомите може да включват недостиг на въздух, намалена издръжливост при физически упражнения, усещане за умора, болка в гърдите, оток на глезените или краката, неравномерен сърдечен ритъм и припадъци
- възпаление на бъбреците (нефрит): симптомите може да включват промени в количеството и цвета на урината, болка в таза и отичане на тялото и може да доведат до бъбречна недостатъчност
- възпаление на мускулите (миозит): симптомите може да включват мускулна слабост, умора след ходене или стоене прав, спъване или падане, и затруднения в преглъщането или дишането
- тежки реакции, свързани с инфузията (събития, възникващи по време на инфузията или в рамките на един ден от инфузията): може да включват повишена температура, студени тръпки, недостиг на въздух и зачервяване
- тежки кожни реакции (ТКР): които могат да включват обрив, сърбеж, поява на мехури, белене на кожата или разязвявания, и/или язви в устата или по лигавицата на носа, гърлото или гениталната област
- възпаление на обвивката на сърцето с натрупване на течност в нея (в някои случаи) (перикардни нарушения): симптомите са подобни на тези при миокардит и могат да включват гръдна болка (обикновено в предната част на гръдния кош, която е остра и се засилва при дълбоко дишане, и отслабва, когато седнете и се наведете напред, в случай на възпаление на обвивката на сърцето), кашлица, неправилен сърдечен ритъм, подуване на глезените, краката или корема, задух, умора и припадък

- състояние, при което имунната система произвежда твърде много клетки за борба с инфекциите, наречени хистиоцити и лимфоцити, които могат да причинят различни симптоми (хемофагоцитна лимфохистиоцитоза). Симптомите може да включват: уголемен черен дроб и/или далак, кожен обрив, уголемяване на лимфните възли, проблеми с дишането, лесно образуване на синини, бъбречни нарушения и проблеми със сърцето

Ако забележите някои от горните симптоми, кажете веднага на Вашия лекар.

Не се опитвайте да се лекувате сами с други лекарства. Вашият лекар може:

- да Ви даде други лекарства за предотвратяване на усложненията и намаляване на симптомите.
- да отложи приложението на следващата Ви доза Tecentriq.
- да спре лечението Ви с Tecentriq.

Изследвания и прегледи

Преди лечението Вашият лекар ще провери общото Ви здравословно състояние. Освен това ще правите кръвни изследвания по време на лечението си.

Деца и юноши

Това лекарство не трябва да се прилага при деца или юноши под 18-годишна възраст. Това е така, защото безопасността и ефикасността на Tecentriq не са установени при тази възрастова група.

Други лекарства и Tecentriq

Кажете на Вашия лекар или медицинска сестра, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Това включва лекарства, получени без рецепта, включително билкови лекарства.

Бременност и контрацепция

- Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, попитайте Вашия лекар за съвет, преди да приемете това лекарство.
- Няма да Ви се даде Tecentriq ако сте бременна, освен ако Вашият лекар не смята, че това е необходимо. Това е така, защото ефектът на Tecentriq при бременни жени не е известен- възможно е той да увреди плода.
- Ако има възможност да забременеете, трябва да използвате ефективна контрацепция:
 - докато се лекувате с Tecentriq и
 - в продължение на 5 месеца след последната доза.
- Ако забременеете, докато се лекувате с Tecentriq, кажете на Вашия лекар.

Кърмене

Не е известно дали Tecentriq преминава в кърмата. Попитайте Вашия лекар дали трябва да спрете кърменето или да спрете лечението с Tecentriq.

Шофиране и работа с машини

Tecentriq повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Ако се чувствате уморени, не шофирайте и не работете с машини, докато не се почувствате по-добре.

Tecentriq съдържа полисорбат

Tecentriq 840 mg съдържа 5,6 mg полисорбат 20 във всяка доза от 14 ml, което е еквивалентно на 0,4 mg/ml. Tecentriq 1 200 mg съдържа 8,0 mg полисорбат 20 във всяка доза от 20 ml, което е еквивалентно на 0,4 mg/ml. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции. Уведомете Вашия лекар, ако имате известни алергии.

Карта на пациента

Важна информация от тази листовка може да бъде намерена в Картата на пациента, която сте получили от Вашия лекар. Важно е да пазите тази карта на пациента и да я показвате на вашия партньор или лица, които се грижат за вас.

3. Как се прилага Tecentriq

Tecentriq ще Ви бъде приложен от лекар с опит в лечението на рак в болница или клиника.

Съществуват два различни вида (лекарствена форма) Tecentriq:

- едната се прилага като инфузия във вена (интравенозна инфузия)
- другата се прилага като подкожна инжекция (подкожна инжекция).

Вашият лекар може да прецени, че е добре да преминете от интравенозно лечение с Tecentriq към подкожно лечение с Tecentriq (или обратно), ако е подходящо за Вас.

Колко Tecentriq за интравенозно приложение се прилага

Препоръчителната доза е или:

- 840 милиграма (mg) през две седмици, или
- 1 200 милиграма (mg) през три седмици, или
- 1 680 милиграма (mg) през четири седмици.

Как се прилага Tecentriq за интравенозно приложение

Tecentriq се прилага капково във вена (интравенозна инфузия).

Първата инфузия ще Ви бъде приложена за 60 минути.

- Вашият лекар ще Ви наблюдава внимателно по време на първата инфузия.
- Ако нямате реакция към инфузията по време на първата инфузия, следващите инфузии ще Ви бъдат приложени за период от 30 минути.

Колко продължава лечението

Вашият лекар ще продължи да Ви прилага Tecentriq до изчерпване на ползата от него. Приложението може обаче да бъде спряно, ако нежеланите ефекти станат силно проблемни.

Ако сте пропуснали доза Tecentriq

Ако пропуснете часа си, определете си веднага друг час. За да бъде лечението напълно ефективно, много е важно да продължавате да получавате инфузиите.

Ако сте спрели приема на Tecentriq

Не спирайте лечението с Tecentriq, освен ако не сте обсъдили това с Вашия лекар. Това е така, защото спирането на лечението може да прекрати ефекта на лекарството.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Кажете веднага на Вашия лекар, ако забележите някои от нежеланите реакции по-долу или ако те се влошат. Те може да възникнат седмици или месеци след последната Ви доза. Не се опитвайте да се лекувате сами с други лекарства.

Tecentriq, използван самостоятелно

Следните нежелани реакции се съобщават в клиничните изпитвания с Tecentriq, използван самостоятелно:

Много чести: може да засегнат над 1 на 10 души

- повишена температура
- гадене
- повръщане
- умора за силна умора и липса на енергия
- липса на енергия
- сърбеж по кожата
- диария
- болка в ставите
- обрив
- загуба на апетит
- недостиг на въздух
- инфекция на пикочните пътища
- болка в гърба
- кашлица
- главоболие

Чести: може да засегнат до 1 на 10 души

- възпаление на белия дроб (пневмонит)
- ниски нива на кислород, което може да причини недостиг на въздух, вследствие на възпалени бели дробове (хипоксия)
- стомашна болка
- болка в мускулите и костите
- възпаление на черния дроб
- повишени чернодробни ензими (доказват се с изследвания), които могат да бъдат признак на възпаление на черния дроб
- затруднено преглъщане
- изследвания на кръвта, показващи ниски нива на калий (хипокалиемия) или натрий (хипонатриемия)
- ниско кръвно налягане (хипотония)
- понижена функция на щитовидната жлеза (хипотиреоидизъм)

- алергична реакция (реакция, свързана с инфузията, свръхчувствителност или анафилаксия)
- грипоподобно заболяване
- студени тръпки
- възпаление на червата
- нисък брой тромбоцити, което може да предизвика по-лесно насиняване или кървене
- висока кръвна захар
- простуда (назофарингит)
- болка в устата и гърлото или сухота в устата
- суха кожа
- отклонения в бъбречните изследвания (възможно бъбречно увреждане)
- повишена функция на щитовидната жлеза (хипертиреоидизъм)
- възпаление на обвивката на сърцето с натрупване на течност в нея (в някои случаи) (перикардни нарушения)

Нечести: може да засегнат до 1 на 100 души

- възпаление на панкреаса
- изтръпване или парализа, които могат да бъдат признаци на синдром на Гилеи-Баре
- възпаление на обвивките на гръбначния и главния мозък
- ниски нива на надбъбречни хормони
- диабет тип 1 (включително диабетна кетоацидоза)
- възпаление на мускулите (миозит)
- зачервени, сухи, лющещи се плаки от удебелена кожа (псориазис)
- възпаление на бъбреците
- сърбеж, поява на мехури, белене на кожата или разязвявания, и/или язви в устата или по лигавицата на носа, гърлото или гениталната област, които могат да бъдат тежки (тежки кожни реакции)
- възпаление на хипофизната жлеза, разположена в основата на мозъка
- повишена креатин фосфокиназа в кръвта (показана в теста), което може да е признак на мускулно или сърдечно възпаление

Редки: може да засегнат до 1 на 1 000 души

- възпаление на сърдечния мускул
- миастения гравис, болест, която може да предизвика мускулна слабост
- възпаление на окото (увейт)
- хемофагоцитна лимфохистиоцитоза, състояние, при което имунната система произвежда твърде много клетки за борба с инфекциите, наречени хистиоцити и лимфоцити, които могат да причинят различни симптоми
- възпаление на гръбначния мозък (миелит)
- слабост на лицевите нерви и мускули (лицева пареза)
- Цьолиаксия (характеризираща се със симптоми като стомашна болка, диария и подуване след употреба на храни, съдържащи глутен)

Други съобщавани нежелани реакции с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка):

- възпаление на пикочния мехур; признаците и симптомите могат да включват често и/или болезнено уриниране, позиви за уриниране, кръв в урината, болка или напрежение в долната част на корема
- липса или намаляване на храносмилателните ензими, произвеждани от панкреаса (панкреасна екзокринна недостатъчност)

Tecentriq, използван в комбинация с противоракови лекарства

Следните нежелани реакции се съобщават в клинични изпитвания, когато Tecentriq се прилага в комбинация с противоракови лекарства:

Много чести: може да засегнат повече от 1 на 10 души

- нисък брой червени кръвни клетки, това може да предизвика умора и недостиг на въздух
- нисък брой бели кръвни клетки със и без повишена температура, това може да повиши риска от инфекция (неутропения, левкопения)
- нисък брой тромбоцити, което може да е причина за по-лесна поява на синини или кръвене (тромбоцитопения)
- запек
- увреждане на нервите, водещо до евентуално изтръпване, болка и/или загуба на двигателна функция (периферна невропатия)
- понижена функция на щитовидната жлеза (хипотиреоидизъм)
- загуба на апетит
- недостиг на въздух
- диария
- гадене
- сърбеж по кожата
- обрив
- ставна болка
- усещане за силна умора
- повишена температура
- главоболие
- кашлица
- болка в мускулите и костите
- повръщане
- болка в гърба
- липса на енергия
- инфекция на белия дроб
- простуда (назофарингит)
- косопад
- високо кръвно налягане (хипертония)
- подуване на ръцете или краката

Чести: може да засегнат до 1 на 10 души

- кръвни изследвания, показващи ниски нива на калий (хипокалиемия) или на натрий (хипонатриемия)
- възпаление на устата или устните
- прегракнал глас (дисфония)
- ниски нива на магнезий (хипомагнезиемия), това може да предизвика слабост и мускулни спазми, изтръпване и болка в ръцете и краката
- белтък в урината (протеинурия)
- припадъци
- повишени чернодробни ензими (доказват се с изследвания), което може да е признак за възпален черен дроб
- промяна във вкусовите възприятия (дисгеузия)
- намален брой лимфоцити (вид бели кръвни клетки), което е свързано с повишен риск от инфекция
- отклонения в бъбречните изследвания (възможно бъбречно увреждане)
- свръхактивна щитовидна жлеза (хипертиреозидизъм)
- замаяност
- реакции, свързани с инфузията
- тежка инфекция на кръвта (сепсис)

Нечести: може да засегнат до 1 на 100 души

- зачервени, сухи, лющещи се плаки от удебелена кожа (псориазис)

- сърбеж, поява на мехури, белене на кожата или разязвявания, и/или язви в устата или по лигавицата на носа, гърлото или гениталната област, които могат да бъдат тежки (тежки кожни реакции)
- възпаление на обвивката на сърцето с натрупване на течност в нея (в някои случаи) (перикардни нарушения)
- възпаление на хипофизната жлеза, разположена в основата на мозъка

Редки: може да засегнат до 1 на 1 000 души

- хемофагоцитна лимфохистиоцитоза, състояние, при което имунната система произвежда твърде много клетки за борба с инфекциите, наречени хистиоцити и лимфоцити, които могат да причинят различни симптоми
- слабост на лицевите нерви и мускули (лицева пареза)
- Цьолиакия (характеризираща се със симптоми като стомашна болка, диария и подуване след употреба на храни, съдържащи глутен)

Други съобщавани нежелани реакции с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка):

- липса или намаляване на храносмилателните ензими, произвеждани от панкреаса (панкреасна екзокринна недостатъчност)

Ако забележите някои от горните нежелани ефекти или ако те се влошат, кажете веднага на Вашия лекар.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Tecentriq

Tecentriq ще се съхранява от медицинските специалисти в болницата или клиниката. Условието за съхранение са както следва:

- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета на флакона след „Годен до:“ и/или „EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.
- Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C). Да не се замразява.
- Съхранявайте флакона във външната картонена кутия, за да се предпази от светлина.
- Разределеният разтвор не трябва да се съхранява повече от 24 часа на 2°C до 8°C или 8 часа на стайна температура ($\leq 25^{\circ}\text{C}$), освен ако разреждането е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.
- Не използвайте това лекарство, ако то е мътно, с променен цвят или съдържа частици.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Вашият медицински специалист ще изхвърли всички лекарства, които вече не се използват. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Tecentriq

- Активното вещество е атезолизумаб. Всеки ml съдържа 60 mg атезолизумаб. Всеки флакон от 14 ml съдържа 840 mg атезолизумаб. Всеки флакон от 20 ml съдържа 1 200 mg атезолизумаб.
- След разреждане, крайната концентрация на разределения разтвор трябва да бъде между 3,2 и 16,8 mg/ml.
- Другите съставки са L-хистидин, ледена оцетна киселина, захароза, полисорбат 20 (вж. точка 2 „Tecentriq съдържа полисорбат“) и вода за инжекции.

Как изглежда Tecentriq и какво съдържа опаковката

Tecentriq е концентрат за инфузионен разтвор. Той е бистра, безцветна до бледожълта течност.

Tecentriq се предлага в опаковка, съдържаща 1 стъклен флакон.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639
Grenzach-Wyhlen
Германия

За информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 1 279 4500

Danmark

Roche Pharmaceuticals A/S
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Malta

(See Ireland)

Deutschland

Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.
Tel: +385 1 4722 333

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος

Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Norge

Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich

Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom (Northern Ireland)

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Указания за разреждане

За препоръчителната доза от 840 mg: четиринадесет ml Tecentriq концентрат трябва да се изтеглят от флакона и да се разреждат в инфузионен сак от поливинилхлорид (PVC), полиолефин (PO), полиетилен (PE) или полипропилен (PP), съдържащ натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор.

За препоръчителната доза от 1 200 mg: двадесет ml Tecentriq концентрат трябва да се изтеглят от флакона и да се разреждат в инфузионен сак от поливинилхлорид (PVC), полиолефин (PO), полиетилен (PE) или полипропилен (PP), съдържащ натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор.

За препоръчителната доза от 1 680 mg: двадесет и осем ml Tecentriq концентрат трябва да се изтеглят от два флакона Tecentriq 840 mg и да се разреждат в инфузионен сак от поливинилхлорид (PVC), полиолефин (PO), полиетилен (PE) или полипропилен (PP), съдържащ натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор.

След разреждане, крайната концентрация на разреждения разтвор трябва да бъде между 3,2 и 16,8 mg/ml.

Сакът трябва внимателно да се обърне, за да се смеси разтворът, така че да се избегне образуване на пяна. След като инфузията е приготвена, тя трябва да се приложи незабавно.

Преди приложение, парентералните лекарствени продукти трябва да се проверят визуално за твърди частици и промяна на цвета. Ако се наблюдават твърди частици или промяна на цвета, разтворът не трябва да се използва.

Не са наблюдавани несъвместимости между Tecentriq и инфузионни сакове, влизащи в контакт с продукта, с повърхности от PVC, PO, PE или PP. Освен това не са наблюдавани несъвместимости с мембраните на вградени филтри от полиетерсулфон или полисулфон, и системи за инфузия и други помощни материали за инфузия от PVC, PE, полибутадиен или полиетеруретан. Употребата на вградени филтри не е задължителна.

Разреден разтвор

Доказана е химична и физична стабилност при употреба до 24 часа при $\leq 30^{\circ}\text{C}$ и до 30 дни при 2°C до 8°C от момента на приготвяне.

От микробиологична гледна точка приготвеният инфузионен разтвор трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, периодът на използване и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и по правило не трябва да надхвърлят 24 часа при 2°C до 8°C или 8 часа при стайна температура ($\leq 25^{\circ}\text{C}$), освен ако разреждането е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

Начин на приложение

Tecentriq е за интравенозно приложение. Инфузиите не трябва да се прилагат като интравенозна инжекция или болус.

Началната доза Tecentriq трябва да се прилага в продължение на 60 минути. Ако първата инфузия се понася добре, всички последващи инфузии може да се прилагат в продължение на 30 минути.

Да не се прилага едновременно с други лекарствени продукти през една и съща инфузионна система.

Изхвърляне

Изхвърлянето на Tecentriq в околната среда трябва да се сведе до минимум. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Листовка: информация за пациента

Tecentriq 1 875 mg инжекционен разтвор атезолизумаб (atezolizumab)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Важно е да държите картата на пациента със себе си по време на лечението.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Tecentriq и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви се приложи Tecentriq
3. Как се прилага Tecentriq
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Tecentriq
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Tecentriq и за какво се използва

Какво представлява Tecentriq

Tecentriq е противораково лекарство, което съдържа активното вещество атезолизумаб.

- Той принадлежи към групата лекарства, наречени моноклонални антитела.
- Моноклоналното антитяло представлява вид белтък, предназначен да разпознае и да се прикрепя към специфична „мишена“ в организма.
- Това моноклонално антитяло може да помогне на имунната Ви система да се бори с рака.

За какво се използва Tecentriq

Tecentriq се използва за лечение на възрастни с:

- Вид рак на пикочния мехур, наречен уротелен карцином
- Вид рак на белия дроб, наречен недребноклътъчен рак на белия дроб
- Вид рак на белия дроб, наречен дребноклътъчен рак на белия дроб
- Вид рак на гърдата, наречен тройнонегативен рак на гърдата
- Вид рак на черния дроб, наречен хепатоцелуларен карцином

Пациентите може да получават Tecentriq, когато техният рак се е разпространил до други части на тялото или се е появил отново след предшестващо лечение.

Пациентите може да получават Tecentriq, когато техният рак на белия дроб не се е разпространил до други части на тялото и когато лечението ще се приложи след операция и химиотерапия. Лечението след операция се нарича адювантно лечение.

Tecentriq може да се дава в комбинация с други противоракови лекарства. Важно е да прочетете листовката на останалите противоракови лекарства, които може да получавате. Ако имате някакви въпроси за тези лекарства, попитайте Вашия лекар.

Как действа Tecentriq

Tecentriq действа като се свързва към специфичен белтък в организма, наречен лиганд 1 на рецептора на програмирана клетъчна смърт (PD-L1). Този белтък потиска действието на имунната (защитна) система на организма, като по този начин предпазва раковите клетки от атаката на имунните клетки. Като се прикрепя към белтъка, Tecentriq помага на имунната система да се бори с рака.

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви се приложи Tecentriq

Не трябва да Ви се прилага Tecentriq:

- ако сте алергични към атезолизумаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да Ви се приложи Tecentriq.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да Ви се приложи Tecentriq, ако Вие:

- имате автоимунно заболяване (заболяване, при което организмът атакува собствените си клетки)
- Ви е казано, че ракът се е разпространил в мозъка
- в миналото сте имали възпаление на белия дроб (наречено пневмонит)
- имате или сте имали хронична вирусна инфекция на черния дроб, включително хепатит В или хепатит С
- имате инфекция с човешки имунодефицитен вирус (ХИВ) или синдром на придобита имунна недостатъчност (СПИН)
- имате значимо сърдечносъдово (сърдечно) заболяване или нарушения на кръвта, или увреждане на органите поради проблеми с кръвообращението
- имали сте сериозни нежелани реакции поради други терапии с антитела, които помагат на имунната система да се бори с рака
- са Ви дадени лекарства за стимулиране на имунната система
- са Ви дадени лекарства за потискане на имунната система
- Ви е приложена жива, атенюирана ваксина
- са Ви прилагани лекарства, използвани за лечение на инфекции (антибиотици) в изминалите две седмици

Tecentriq действа върху имунната Ви система. Може да причини възпаление в части от тялото Ви. Рискът за Вас от тези нежелани реакции може да е по-висок, ако вече имате автоимунно заболяване (състояние, при което тялото атакува собствените си клетки). Може също така да получавате чести пристъпи на Вашето автоимунно заболяване, които в повечето случаи са леки.

Ако нещо от горните се отнася до Вас (или не сте сигурни), говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да Ви се приложи Tecentriq.

Tecentriq може да причини някои нежелани реакции, за които трябва да кажете веднага на Вашия лекар. Те може да настъпят седмици или месеци след последната Ви доза. Кажете веднага на Вашия лекар, ако забележите някои от симптомите по-долу:

- възпаление на белия дроб (пневмонит): симптомите може да включват нова поява или влошаване на кашлица, недостиг на въздух и болка в гърдите

- възпаление на черния дроб (хепатит): симптомите може да включват пожълтяване на кожата или очите, гадене, повръщане, кървене или насиняване, тъмна урина и стомашна болка
- възпаление на червата (колит): симптомите може да включват диария (воднисти, редки или кашави изпражнения), кръв в изпражненията и стомашна болка
- възпаление на щитовидната жлеза, надбъбречните жлези и хипофизната жлеза (хипотиреоидизъм, хипертиреоидизъм, надбъбречна недостатъчност или хипофизит): симптомите може да включват умора, загуба на тегло, наддаване на тегло, промяна в настроението, косопад, запек, замайване, главоболие, засилена жажда, повишено отделяне на урина и промени в зрението
- диабет тип 1, включително сериозен, понякога животозастрашаващ проблем, поради повишена киселинност на кръвта поради диабета (диабетна кетоацидоза): симптомите може да включват по-силно от обичайното усещане за глад или жажда, необходимост от по-често уриниране, загуба на тегло, усещане за умора или затруднения при мислене, плодова или сладникава миризма на дъха, сладък или метален вкус в устата, както и различна миризма на урината или потта Ви, гадене или повръщане, болка в стомаха и дълбоко или бързо дишане
- възпаление на мозъка (енцефалит) или възпаление на обвивките на гръбначния и главния мозък (менингит): симптомите може да включват скованост на врата, главоболие, повишена температура, студени тръпки, повръщане, чувствителност на очите към светлина, обърканост и безсъние
- възпаление или проблеми с нервите (невропатия): симптомите може да включват слабост на мускулите на ръцете и краката или на мускулите на лицето, двойно виждане, затруднения в говора и при дъвчене, изтръпване и мравучкане на дланите и стъпалата
- възпаление на гръбначния мозък (миелит): симптомите може да включват болка, необичайни усещания като изтръпване, мравучкане, студ или парене, слабост в ръцете или краката и проблеми с пикочния мехур и червата
- възпаление на панкреаса (панкреатит): симптомите може да включват коремна болка, гадене и повръщане
- възпаление на сърдечния мускул (миокардит): симптомите може да включват недостиг на въздух, намалена издръжливост при физически упражнения, усещане за умора, болка в гърдите, оток на глезените или краката, неравномерен сърдечен ритъм и припадъци
- възпаление на бъбреците (нефрит): симптомите може да включват промени в количеството и цвета на урината, болка в таза и отичане на тялото и може да доведат до бъбречна недостатъчност
- възпаление на мускулите (миозит): симптомите може да включват мускулна слабост, умора след ходене или стоене прав, спъване или падане, и затруднения в преглъщането или дишането
- тежки реакции, свързани с инжекцията (събития, възникващи по време на инжектирането или в рамките на един ден от инжектирането): може да включват повишена температура, студени тръпки, недостиг на въздух и зачервяване
- тежки кожни реакции (ТКР): които могат да включват обрив, сърбеж, поява на мехури, белене на кожата или разязвявания, и/или язви в устата или по лигавицата на носа, гърлото или гениталната област
- възпаление на обвивката на сърцето с натрупване на течност в нея (в някои случаи) (перикардни нарушения): симптомите са подобни на тези при миокардит и могат да включват гръдна болка (обикновено в предната част на гръдния кош, която е остра и се засилва при дълбоко дишане, и отслабва, когато седнете и се наведете напред, в случай на възпаление на обвивката на сърцето), кашлица, неправилен сърдечен ритъм, подуване на глезените, краката или корема, задух, умора и припадък
- състояние, при което имунната система произвежда твърде много клетки за борба с инфекциите, наречени хистиоцити и лимфоцити, които могат да причинят различни симптоми (хемофагоцитна лимфохистиоцитоза). Симптомите може да включват: уголемен черен дроб и/или далак, кожен обрив, уголемяване на лимфните възли, проблеми с дишането, лесно образуване на синини, бъбречни нарушения и проблеми със сърцето

Ако забележите някои от горните симптоми, кажете веднага на Вашия лекар.

Не се опитвайте да се лекувате сами с други лекарства. Вашият лекар може:

- да Ви даде други лекарства за предотвратяване на усложненията и намаляване на симптомите.
- да отложи приложението на следващата Ви доза Tecentriq.
- да спре лечението Ви с Tecentriq.

Изследвания и прегледи

Преди лечението Вашият лекар ще провери общото Ви здравословно състояние. Освен това ще правите кръвни изследвания по време на лечението си.

Деца и юноши

Това лекарство не трябва да се прилага при деца или юноши под 18-годишна възраст. Това е така, защото безопасността и ефикасността на Tecentriq не са установени при тази възрастова група.

Други лекарства и Tecentriq

Кажете на Вашия лекар или медицинска сестра, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Това включва лекарства, получени без рецепта, включително билкови лекарства.

Бременност и контрацепция

- Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, попитайте Вашия лекар за съвет, преди да приемете това лекарство.
- Няма да Ви се даде Tecentriq ако сте бременна, освен ако Вашият лекар не смята, че това е необходимо. Това е така, защото ефектът на Tecentriq при бременни жени не е известен - възможно е той да увреди плода.
- Ако има възможност да забременеете, трябва да използвате ефективна контрацепция:
 - докато се лекувате с Tecentriq и
 - в продължение на 5 месеца след последната доза.
- Ако забременеете, докато се лекувате с Tecentriq, кажете на Вашия лекар.

Кърмене

Не е известно дали Tecentriq преминава в кърмата. Попитайте Вашия лекар дали трябва да спрете кърменето или да спрете лечението с Tecentriq.

Шофиране и работа с машини

Tecentriq повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Ако се чувствате уморени, не шофирайте и не работете с машини, докато не се почувствате по-добре.

Tecentriq съдържа полисорбат

Това лекарство съдържа 9 mg полисорбат 20 във всяка доза от 15 ml, което е еквивалентно на 0,6 mg/ml. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции. Уведомете Вашия лекар, ако имате известни алергии.

Карта на пациента

Важна информация от тази листовка може да бъде намерена в Картата на пациента, която сте получили от Вашия лекар. Важно е да пазите тази карта на пациента и да я показвате на вашия партньор или лица, които се грижат за вас.

3. Как се прилага Tecentriq

Tecentriq ще Ви бъде приложен от лекар с опит в лечението на рак.

Съществуват два различни вида (лекарствена форма) Tecentriq:

- едната се прилага като инфузия във вена (интравенозна инфузия)
- другата се прилага като подкожна инжекция (подкожна инжекция).

Вашият лекар може да прецени, че е добре да преминете от интравенозно лечение с Tecentriq към подкожно лечение с Tecentriq (или обратно), ако е подходящо за Вас.

Колко Tecentriq за подкожно приложение се прилага

Препоръчителната доза Tecentriq инжекционен разтвор е 1 875 mg на всеки три седмици.

Как се прилага Tecentriq за подкожно приложение

Tecentriq се прилага като инжекция под кожата (подкожна инжекция) от лекар или медицинска сестра.

- Инжекциите ще се поставят в бедрото в продължение на приблизително 7 минути
- Мястото на инжектиране ще се редува между лявото и дясното бедро
- Вашият лекар или медицинска сестра ще се погрижат всяка инжекция да се поставя на ново място (на разстояние най-малко 2,5 cm от всяко предишно място на инжектиране) и там, където кожата не е зачервена, насинена, чувствителна или втвърдена
- За други лекарства трябва да се използват различни от тези места за инжектиране

Колко продължава лечението

Вашият лекар ще продължи да Ви прилага Tecentriq до изчерпване на ползата от него. Приложението може обаче да бъде спряно, ако нежеланите ефекти станат силно проблемни.

Ако сте пропуснали доза Tecentriq

Ако пропуснете часа си, определете си веднага друг час. За да бъде лечението напълно ефективно, много е важно да продължавате да получавате инжекциите.

Ако сте спрели приема на Tecentriq

Не спирайте лечението с Tecentriq, освен ако не сте обсъдили това с Вашия лекар. Това е така, защото спирането на лечението може да прекрати ефекта на лекарството.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Кажете веднага на Вашия лекар, ако забележите някои от нежеланите реакции по-долу или ако те се влошат. Те може да възникнат седмици или месеци след последната Ви доза. Не се опитвайте да се лекувате сами с други лекарства.

Tecentriq, използван самостоятелно

Следните нежелани реакции се съобщават в клиничните изпитвания с Tecentriq, използван самостоятелно:

Много чести (може да засегнат над 1 на 10 души):

- повишена температура
- гадене
- повръщане
- умора за силна умора и липса на енергия
- липса на енергия
- сърбеж по кожата
- диария
- болка в ставите
- обрив
- загуба на апетит
- недостиг на въздух
- инфекция на пикочните пътища
- болка в гърба
- кашлица
- главоболие

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):

- възпаление на белия дроб (пневмонит)
- ниски нива на кислород, което може да причини недостиг на въздух, вследствие на възпалени бели дробове (хипоксия)
- стомашна болка
- болка в мускулите и костите
- възпаление на черния дроб
- повишени чернодробни ензими (доказват се с изследвания), които могат да бъдат признак на възпаление на черния дроб
- затруднено преглъщане
- изследвания на кръвта, показващи ниски нива на калий (хипокалиемия) или натрий (хипонатриемия)
- ниско кръвно налягане (хипотония)
- понижена функция на щитовидната жлеза (хипотиреоидизъм)
- алергична реакция (реакция, свързана с инфузията, свръхчувствителност или анафилаксия)
- грипоподобно заболяване
- студени тръпки
- възпаление на червата
- нисък брой тромбоцити, което може да предизвика по-лесно насиняване или кръвене
- висока кръвна захар
- простуда (назофарингит)
- болка в устата и гърлото или сухота в устата
- суха кожа
- отклонения в бъбречните изследвания (възможно бъбречно увреждане)
- повишена функция на щитовидната жлеза (хипертиреоидизъм)
- възпаление на обвивката на сърцето с натрупване на течност в нея (в някои случаи) (перикардни нарушения)
- локална реакция на мястото на инжектиране

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души):

- възпаление на панкреаса
- изтръпване или парализа, които могат да бъдат признаци на синдром на Гилен-Баре
- възпаление на обвивките на гръбначния и главния мозък
- ниски нива на надбъбречни хормони
- диабет тип 1 (включително диабетна кетоацидоза)
- възпаление на мускулите (миозит)
- зачервени, сухи, лющещи се плаки от удебелена кожа (псориазис)
- възпаление на бъбреците
- сърбеж, поява на мехури, белене на кожата или разязвявания, и/или язви в устата или по лигавицата на носа, гърлото или гениталната област, които могат да бъдат тежки (тежки кожни реакции)
- възпаление на хипофизната жлеза, разположена в основата на мозъка
- повишена креатинфосфокиназа в кръвта (показана в теста), което може да е признак на мускулно или сърдечно възпаление

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 души):

- възпаление на сърдечния мускул
- миастения гравис, болест, която може да предизвика мускулна слабост
- възпаление на окото (увеит)
- хемофагоцитна лимфохистиоцитоза, състояние, при което имунната система произвежда твърде много клетки за борба с инфекциите, наречени хистиоцити и лимфоцити, които могат да причинят различни симптоми
- възпаление на гръбначния мозък (миелит)
- слабост на лицевите нерви и мускули (лицева пареза)
- Цьолиакия (характеризираща се със симптоми като стомашна болка, диария и подуване след употреба на храни, съдържащи глютен)

Други съобщавани нежелани реакции с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка):

- възпаление на пикочния мехур; признаците и симптомите могат да включват често и/или болезнено уриниране, позиви за уриниране, кръв в урината, болка или напрежение в долната част на корема
- липса или намаляване на храносмилателните ензими, произвеждани от панкреаса (панкреасна екзокринна недостатъчност)

Tecentriq, използван в комбинация с противоракови лекарства

Следните нежелани реакции се съобщават в клинични изпитвания, когато Tecentriq се прилага в комбинация с противоракови лекарства:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- нисък брой червени кръвни клетки, това може да предизвика умора и недостиг на въздух
- нисък брой бели кръвни клетки със и без повишена температура, това може да повиши риска от инфекция (неутропения, левкопения)
- нисък брой тромбоцити, което може да е причина за по-лесна поява на синини или кръвене (тромбоцитопения)
- запек
- увреждане на нервите, водещо до евентуално изтръпване, болка и/или загуба на двигателна функция (периферна невропатия)
- понижена функция на щитовидната жлеза (хипотиреоидизъм)
- загуба на апетит
- недостиг на въздух
- диария

- гадене
- сърбеж по кожата
- обрив
- ставна болка
- усещане за силна умора
- повишена температура
- главоболие
- кашлица
- болка в мускулите и костите
- повръщане
- болка в гърба
- липса на енергия
- инфекция на белия дроб
- простуда (назофарингит)
- косопад
- високо кръвно налягане (хипертония)
- подуване на ръцете или краката

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):

- кръвни изследвания, показващи ниски нива на калий (хипокалиемия) или на натрий (хипонатриемия)
- възпаление на устата или устните
- прегракнал глас (дисфония)
- ниски нива на магнезий (хипомагнезиемия), това може да предизвика слабост и мускулни спазми, изтръпване и болка в ръцете и краката
- белтък в урината (протеинурия)
- припадъци
- повишени чернодробни ензими (доказват се с изследвания), което може да е признак за възпален черен дроб
- промяна във вкусовите възприятия (дисгеузия)
- намален брой лимфоцити (вид бели кръвни клетки), което е свързано с повишен риск от инфекция
- отклонения в бъбречните изследвания (възможно бъбречно увреждане)
- свръхактивна щитовидна жлеза (хипертиреозидизъм)
- замаяност
- реакции, свързани с инфузията
- тежка инфекция на кръвта (сепсис)

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души):

- зачервени, сухи, лющещи се плаки от удебелена кожа (псориазис)
- сърбеж, поява на мехури, белене на кожата или разязвявания, и/или язви в устата или по лигавицата на носа, гърлото или гениталната област, които могат да бъдат тежки (тежки кожни реакции)
- възпаление на обвивката на сърцето с натрупване на течност в нея (в някои случаи) (перикардни нарушения)
- възпаление на хипофизната жлеза, разположена в основата на мозъка

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 души):

- хемофагоцитна лимфохистиоцитоза, състояние, при което имунната система произвежда твърде много клетки за борба с инфекциите, наречени хистиоцити и лимфоцити, които могат да причинят различни симптоми

- слабост на лицевите нерви и мускули (лицева пареза)
- Цьолиакия (характеризираща се със симптоми като стомашна болка, диария и подуване след употреба на храни, съдържащи глютен)

Други съобщавани нежелани реакции с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка):

- липса или намаляване на храносмилателните ензими, произвеждани от панкреаса (панкреасна екзокринна недостатъчност)

Ако забележите някои от горните нежелани ефекти или ако те се влошат, кажете веднага на Вашия лекар.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Tecentriq

Tecentriq ще се съхранява от медицинските специалисти в болницата или клиниката. Условието за съхранение са както следва:

- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета на флакона след „Годен до:“ и/или „EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.
- Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C). Да не се замразява.
- Съхранявайте флакона във външната картонена кутия, за да се предпази от светлина.
- Не използвайте това лекарство, ако то е мътно, с променен цвят или съдържа частици.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Вашият медицински специалист ще изхвърли всички лекарства, които вече не се използват. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Tecentriq

- Активното вещество е атезолизумаб. Всеки ml съдържа 125 mg атезолизумаб. Всеки флакон с 15 ml съдържа 1 875 mg атезолизумаб.
- Другите съставки са L-хистидин, L-метионин, оцетна киселина, захароза, полисорбат 20 (вж. точка 2 „Tecentriq съдържа полисорбат“), rHuPH20 и вода за инжекции

Как изглежда Tecentriq и какво съдържа опаковката

Tecentriq е инжекционен разтвор. Той е бистра, безцветна до бледожълта течност.

Tecentriq се предлага в опаковка, съдържаща 1 стъклен флакон.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639
Grenzach-Wyhlen
Германия

За информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 1 279 4500

Danmark

Roche Pharmaceuticals A/S
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Malta

(See Ireland)

Deutschland

Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Norge

Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

Österreich

Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

Hrvatska

Roche d.o.o.
Tel: +385 1 4722 333

România

Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος

Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom (Northern Ireland)

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

За да се предотвратят лекарствени грешки, е важно да се проверяват етикетите на флаконите, за да е сигурно, че на пациента се дава подходящата лекарствена форма (за интравенозно или подкожно приложение) според предписанието.

Tecentriq инжекционен разтвор трябва да се провери визуално преди приложение, за да се уверите, че няма частици или промяна на цвета.

Tecentriq инжекционен разтвор е готов за употреба разтвор, който НЕ трябва да се разрежда или смесва с други лекарствени продукти.

Tecentriq инжекционен разтвор е предназначен само за еднократна употреба и трябва да се приготвя от медицински специалист.

Не са наблюдавани несъвместимости между Tecentriq инжекционен разтвор и полипропилен (PP), поликарбонат (PC), неръждаема стомана (SS), поливинилхлорид (PVC) и полиуретани (PU).

Подготовка на спринцовката

От микробиологична гледна точка Tecentriq инжекционен разтвор трябва да се използва незабавно след прехвърлянето му от флакона в спринцовката, тъй като лекарството не съдържа антимикробни консерванти или бактериостатични средства.

- Извадете флакона, съхраняван в хладилник, и оставете разтвора да достигне стайна температура.
- Изтеглете цялото съдържание на Tecentriq инжекционен разтвор от флакона със стерилна спринцовка и трансферна игла (препоръчва се 18G).
- Отстранете трансферната игла и прикрепете комплект за подкожна инфузия (напр. игла с крила/тип „бътерфлай“), снабден с 23-25G инжекционна игла от неръждаема стомана. Използвайте комплект за подкожна инфузия с остатъчен обем, който НЕ надвишава 0,5 ml за приложение.
- Предварително напълнете системата за подкожна инфузия с разтвора на лекарствения продукт, за да премахнете въздуха в инфузионната система и спрете преди течността да достигне до иглата.
- Уверете се, че спринцовката съдържа точно 15 ml от разтвора на лекарствения продукт след напълване и изхвърляне на излишния обем от спринцовката.
- Приложете незабавно, за да избегнете запушване на иглата. НЕ съхранявайте подготвената спринцовка, която е прикрепена към вече заредения комплект за подкожна инфузия.

Ако дозата няма да се прилага незабавно, вижте „Съхранение на спринцовката“, по-долу.

Съхранение на спринцовката

- Ако не се използва незабавно, времето и условията на съхранение в периода преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да надхвърлят 24 часа при температура от 2°C до 8°C, освен ако приготвянето не е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

- Ако дозата не трябва да се приложи веднага, използвайте асептична техника, за да изтеглите цялото съдържание на Tecentriq инжекционен разтвор от флакона в спринцовката, така че да отмерите обема на дозата (15 ml) и обема за зареждане на комплекта за подкожна инфузия. Заменете трансферната игла със затваряща капачка на спринцовката. НЕ прикрепвайте комплект за подкожна инфузия за периода на съхранение.
- Приготвената спринцовка може да се съхранява до 30 дни на температура от 2°C до 8°C и до 8 часа на $\leq 30^{\circ}\text{C}$ при разсеяна дневна светлина от момента на приготвяне.
- Ако спринцовката се съхранява в хладилник, оставете спринцовката да достигне стайна температура преди приложение.

Начин на приложение

Tecentriq инжекционен разтвор не е предназначен за интравенозно приложение и трябва да се прилага само чрез подкожна инжекция.

Преди приложение извадете Tecentriq инжекционен разтвор от хладилника и оставете разтвора да достигне стайна температура. За указания относно употребата и боравенето с Tecentriq инжекционен разтвор преди приложение вижте точка 6.6 от КХП.

Приложете 15 ml Tecentriq инжекционен разтвор подкожно в бедрото за около 7 минути. Препоръчва се използването на набор за подкожна инфузия (напр. игла с крила/тип „бътерфлай“). НЕ прилагайте на пациента остатъчния обем, който се намира в системата.

Мястото на инжектиране трябва да се редува само между лявото и дясното бедро. Новите инжекции трябва да се поставят на разстояние най-малко 2,5 cm от старото място и никога в участъци, където кожата е зачервена, насинена, чувствителна или втвърдена. По време на курса на лечение с Tecentriq за подкожно приложение е препоръчително други лекарствени продукти за подкожно приложение да се инжектират на различни от неговите места.

Изхвърляне

Изхвърлянето на Tecentriq в околната среда трябва да се сведе до минимум. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.