Ovaj dokument sadrži odobrene informacije o lijeku za Tecentriq, s istaknutim izmjenama u odnosu na prethodni postupak koji je utjecao na informacije o lijeku (EMA/VR/0000272433).

Više informacija dostupno je na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tecentriq>

**PRILOG I.**

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

**1. NAZIV LIJEKA**

Tecentriq 840 mg koncentrat za otopinu za infuziju

Tecentriq 1200 mg koncentrat za otopinu za infuziju

**2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

Tecentriq 840 mg koncentrat za otopinu za infuziju

Jedna bočica s 14 ml koncentrata sadrži 840 mg atezolizumaba\*.

Tecentriq 1200 mg koncentrat za otopinu za infuziju

Jedna bočica s 20 ml koncentrata sadrži 1200 mg atezolizumaba\*.

Nakon razrjeđivanja (vidjeti dio 6.6) konačna koncentracija razrijeđene otopine treba biti između 3,2 i 16,8 mg/ml.

\*Atezolizumab je humanizirano IgG1 monoklonsko protutijelo na ligand receptora programirane stanične smrti 1 (engl. *programmed death ligand 1*, PD‑L1) proizvedeno Fc‑inženjeringom u stanicama jajnika kineskog hrčka (engl. *Chinese Hamster Ovary*, CHO) tehnologijom rekombinantne DNA.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna bočica lijeka Tecentriq od 840 mg sadrži 5,6 mg polisorbata 20.

Jedna bočica lijeka Tecentriq od 1200 mg sadrži 8 mg polisorbata 20.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

**3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Koncentrat za otopinu za infuziju.

Bistra, bezbojna do blago žućkasta tekućina. Otopina ima pH vrijednost 5,5 – 6,1 i osmolalnost 129 – 229 mOsm/kg.

**4. KLINIČKI PODACI**

**4.1 Terapijske indikacije**

Urotelni karcinom (UK)

Tecentriq je u monoterapiji indiciran za liječenje lokalno uznapredovalog ili metastatskog UK-a u odraslih bolesnika:

• koji su prethodno primali kemoterapiju koja je sadržavala platinu, ili

• koji se ne smatraju pogodnima za liječenje cisplatinom i čiji tumori pokazuju razinu ekspresije PD‑L1 ≥ 5% (vidjeti dio 5.1).

Rak pluća nemalih stanica (engl. *non‑small cell lung cancer*, NSCLC) u ranom stadiju

Tecentriq je u monoterapiji indiciran za adjuvantno liječenje NSCLC‑a nakon potpune resekcije i kemoterapije utemeljene na platini u odraslih bolesnika s visokim rizikom od recidiva čiji tumori pokazuju razinu ekspresije PD‑L1 ≥ 50% na tumorskim stanicama i koji nemaju EGFR mutacije ni ALK‑pozitivan NSCLC (vidjeti dio 5.1 za kriterije za odabir bolesnika).

Uznapredovali NSCLC

Tecentriq je u kombinaciji s bevacizumabom, paklitakselom i karboplatinom indiciran za prvu liniju liječenja odraslih bolesnika s metastatskim neplanocelularnim NSCLC-om. U bolesnika s EGFR mutiranim ili ALK‑pozitivnim NSCLC‑om Tecentriq je u kombinaciji s bevacizumabom, paklitakselom i karboplatinom indiciran samo nakon prethodnog neuspješnog liječenja odgovarajućim ciljanim terapijama (vidjeti dio 5.1).

Tecentriq je u kombinaciji s nab‑paklitakselom i karboplatinom indiciran za prvu liniju liječenja odraslih bolesnika s metastatskim neplanocelularnim NSCLC‑om koji nemaju EGFR mutacije ni ALK‑pozitivan NSCLC (vidjeti dio 5.1).

Tecentriq je u monoterapiji indiciran za prvu liniju liječenja metastatskog NSCLC‑a u odraslih bolesnika čiji tumori pokazuju razinu ekspresije PD‑L1 ≥ 50% na tumorskim stanicama ili ≥ 10% na imunosnim stanicama koje infiltriraju tumor te koji nemaju EGFR‑mutirani ni ALK-pozitivan NSCLC (vidjeti dio 5.1).

Tecentriq je u monoterapiji indiciran za prvu liniju liječenja uznapredovalog NSCLC‑a u odraslih bolesnika koji nisu pogodni za terapiju temeljenu na platini (vidjeti dio 5.1 za kriterije za odabir bolesnika).

Tecentriq je u monoterapiji indiciran za liječenje lokalno uznapredovalog ili metastatskog NSCLC‑a u odraslih bolesnika koji su prethodno primali kemoterapiju. Bolesnici s EGFR‑mutiranim ili ALK‑pozitivnim NSCLC-om trebali su također primati ciljane terapije prije nego što prime Tecentriq (vidjeti dio 5.1).

Rak pluća malih stanica (engl. *small cell lung cancer*, SCLC)

Tecentriq je u kombinaciji s karboplatinom i etopozidom indiciran za prvu liniju liječenja odraslih bolesnika s proširenim stadijem raka pluća malih stanica (engl. *extensive-stage small cell lung cancer*, ES-SCLC) (vidjeti dio 5.1).

Trostruko negativan rak dojke (engl. *triple-negative breast cancer*, TNBC)

Tecentriq je u kombinaciji s nab‑paklitakselom indiciran za liječenje neresektabilnog lokalno uznapredovalog ili metastatskog TNBC-a u odraslih bolesnika čiji tumori pokazuju razinu ekspresije PD‑L1 ≥ 1% i koji prethodno nisu primali kemoterapiju za metastatsku bolest.

Hepatocelularni karcinom (engl. *hepatocellular carcinoma*, HCC)

Tecentriq je u kombinaciji s bevacizumabom indiciran za liječenje odraslih bolesnika s uznapredovalim ili neresektabilnim HCC-om koji prethodno nisu primali sistemsku terapiju (vidjeti dio 5.1).

**4.2 Doziranje i način primjene**

Liječenje lijekom Tecentriq moraju započeti i nadzirati liječnici s iskustvom u liječenju raka.

PD-L1 testiranje u bolesnika s UK-om ili TNBC-om ili NSCLC‑om

*Monoterapija lijekom Tecentriq*

Ako je to navedeno u indikaciji, odabir bolesnika za liječenje lijekom Tecentriq na temelju tumorske ekspresije PD-L1 treba potvrditi validiranim testom (vidjeti dijelove 4.1 i 5.1).

*Tecentriq u kombiniranoj terapiji*

Bolesnike s prethodno neliječenim TNBC‑om potrebno je odabrati za liječenje na temelju tumorske ekspresije PD-L1 potvrđene validiranim testom (vidjeti dio 5.1).

Doziranje

Preporučena doza lijeka Tecentriq je ili 840 mg primijenjeno intravenski svaka dva tjedna ili 1200 mg primijenjeno intravenski svaka tri tjedna **ili** 1680 mg primijenjeno intravenski svaka četiri tjedna, kao što je prikazano u Tablici 1.

Kad se Tecentriq primjenjuje u kombiniranoj terapiji, pročitajte i cjelovite informacije o lijekovima primijenjenima u kombinaciji (vidjeti i dio 5.1).

**Tablica 1: Preporučena doza za Tecentriq primijenjen intravenski**

| **Indikacija** | **Preporučena doza i raspored doziranja** | **Trajanje liječenja** |
| --- | --- | --- |
| **Tecentriq u monoterapiji** | |  |
| Prva linija liječenja UK‑a | • 840 mg svaka 2 tjedna ili  • 1200 mg svaka 3 tjedna ili  • 1680 mg svaka 4 tjedna | Do progresije bolesti ili pojave toksičnosti koja se ne može zbrinuti. |
| Prva linija liječenja metastatskog NSCLC‑a |
| Prva linija liječenja NSCLC‑a u bolesnika nepogodnih za liječenje platinom |
| NSCLC u ranom stadiju | • 840 mg svaka 2 tjedna ili  • 1200 mg svaka 3 tjedna ili  • 1680 mg svaka 4 tjedna | Tijekom 1 godine, osim ako ne dođe do recidiva bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti. Liječenje dulje od 1 godine nije se ispitivalo. |
| Druga linija liječenja UK‑a | • 840 mg svaka 2 tjedna ili  • 1200 mg svaka 3 tjedna ili  • 1680 mg svaka 4 tjedna | Do gubitka kliničke koristi ili pojave toksičnosti koja se ne može zbrinuti. |
| Druga linija liječenja NSCLC‑a |
| **Tecentriq u kombiniranoj terapiji** | | |
| Prva linija liječenja neplanocelularnog NSCLC‑a  u kombinaciji s bevacizumabom, paklitakselom i karboplatinom | Faza uvodnog liječenja i faza održavanja:  • 840 mg svaka 2 tjedna ili  • 1200 mg svaka 3 tjedna ili  • 1680 mg svaka 4 tjedna  Tecentriq treba primijeniti prvi kad se daje istoga dana.  Faza uvodnog liječenja za lijekove koji se primjenjuju u kombinaciji (četiri ili šest ciklusa): bevacizumab, paklitaksel i zatim karboplatin primjenjuju se svaka tri tjedna.  Faza održavanja (bez kemoterapije): bevacizumab svaka 3 tjedna. | Do progresije bolesti ili pojave toksičnosti koja se ne može zbrinuti. Primijećeni su atipični odgovori (tj. inicijalna progresija bolesti koju slijedi smanjenje tumorske mase) tijekom nastavka liječenja lijekom Tecentriq nakon progresije bolesti. Nastavak liječenja nakon progresije bolesti može se razmotriti sukladno odluci liječnika. |
| Prva linija liječenja neplanocelularnog NSCLC‑a  u kombinaciji s nab‑paklitakselom i karboplatinom | Faza uvodnog liječenja i faza održavanja:  • 840 mg svaka 2 tjedna ili  • 1200 mg svaka 3 tjedna ili  • 1680 mg svaka 4 tjedna  Tecentriq treba primijeniti prvi kad se daje istoga dana.  Faza uvodnog liječenja za lijekove koji se primjenjuju u kombinaciji (četiri ili šest ciklusa): nab‑paklitaksel i karboplatin primjenjuju se 1. dana; dodatno, nab‑paklitaksel se primjenjuje 8. i 15. dana svakog 3‑tjednog ciklusa. | Do progresije bolesti ili pojave toksičnosti koja se ne može zbrinuti. Primijećeni su atipični odgovori (tj. inicijalna progresija bolesti koju slijedi smanjenje tumorske mase) tijekom nastavka liječenja lijekom Tecentriq nakon progresije bolesti. Nastavak liječenja nakon progresije bolesti može se razmotriti sukladno odluci liječnika. |
| Prva linija liječenja ES‑SCLC‑a  u kombinaciji s karboplatinom i etopozidom | Faza uvodnog liječenja i faza održavanja:  • 840 mg svaka 2 tjedna ili  • 1200 mg svaka 3 tjedna ili  • 1680 mg svaka 4 tjedna  Tecentriq treba primijeniti prvi kad se daje istoga dana.  Faza uvodnog liječenja za lijekove koji se primjenjuju u kombinaciji (četiri ciklusa): karboplatin i zatim etopozid primjenjuju se 1. dana; etopozid se također primjenjuje 2. i 3. dana svakog 3‑tjednog ciklusa. | Do progresije bolesti ili pojave toksičnosti koja se ne može zbrinuti. Primijećeni su atipični odgovori (tj. inicijalna progresija bolesti koju slijedi smanjenje tumorske mase) tijekom nastavka liječenja lijekom Tecentriq nakon progresije bolesti. Nastavak liječenja nakon progresije bolesti može se razmotriti sukladno odluci liječnika. |
| Prva linija liječenja neresektabilnog lokalno uznapredovalog ili metastatskog TNBC‑a u kombinaciji s nab‑paklitakselom | • 840 mg svaka 2 tjedna ili  • 1200 mg svaka 3 tjedna ili  • 1680 mg svaka 4 tjedna  Tecentriq treba primijeniti prije nab‑paklitaksela kad se daju istoga dana. Nab‑paklitaksel treba primijeniti u dozi od 100 mg/m2 1., 8. i 15. dana svakog 28-dnevnog ciklusa. | Do progresije bolesti ili pojave toksičnosti koja se ne može zbrinuti. |
| Uznapredovali ili neresektabilni HCC u kombinaciji s bevacizumabom | • 840 mg svaka 2 tjedna ili  • 1200 mg svaka 3 tjedna ili  • 1680 mg svaka 4 tjedna  Tecentriq treba primijeniti prije bevacizumaba kad se daju istoga dana. Bevacizumab se primjenjuje u dozi od 15 mg/kg tjelesne težine (TT) svaka 3 tjedna. | Do gubitka kliničke koristi ili pojave toksičnosti koja se ne može zbrinuti. |

*Odgođene ili propuštene doze*

Ako bolesnik propusti primiti planiranu dozu lijeka Tecentriq, treba je primijeniti što je prije moguće. Raspored primjene mora se prilagoditi tako da se održi odgovarajući interval između doza.

*Prilagodbe doze tijekom liječenja*

Ne preporučuje se smanjivati dozu lijeka Tecentriq.

*Odgoda primjene doze ili prekid liječenja (vidjeti i dijelove 4.4 i 4.8)*

**Tablica 2: Savjeti za prilagođavanje doze lijeka Tecentriq**

| **Imunološki uzrokovana nuspojava** | **Težina** | **Prilagodba liječenja** |
| --- | --- | --- |
| **Pneumonitis** | 2. stupnja | Odgoditi primjenu lijeka Tecentriq  Liječenje se može nastaviti kada se događaj poboljša do 0. ili 1. stupnja unutar 12 tjedana, a doza kortikosteroida smanji na ≤ 10 mg prednizona ili ekvivalenta na dan |
|  | 3. ili 4. stupnja | Trajno prekinuti liječenje lijekom Tecentriq |
| **Hepatitis u bolesnika bez HCC‑a** | 2. stupnja:  (ALT ili AST > 3 – 5 x iznad gornje granice normale [GGN]  *ili*  bilirubin u krvi > 1,5 – 3 x GGN) | Odgoditi primjenu lijeka Tecentriq  Liječenje se može nastaviti kada se događaj poboljša do 0. ili 1. stupnja unutar 12 tjedana, a doza kortikosteroida smanji na ≤ 10 mg prednizona ili ekvivalenta na dan |
|  | 3. ili 4. stupnja:  (ALT ili AST > 5 x GGN  *ili*  bilirubin u krvi > 3 x GGN) | Trajno prekinuti liječenje lijekom Tecentriq |
| **Hepatitis u bolesnika s HCC‑om** | Ako je početna vrijednost AST/ALT unutar granica normale i poraste na > 3 x i ≤ 10 x GGN  *ili*  Ako je početna vrijednost AST/ALT > 1 x i ≤ 3 x GGN i poraste na > 5 x i ≤ 10 x GGN  *ili*  Ako je početna vrijednost AST/ALT > 3 x i ≤ 5 x GGN i poraste na > 8 x i ≤ 10 x GGN | Odgoditi primjenu lijeka Tecentriq  Liječenje se može nastaviti kada se događaj poboljša do 0. ili 1. stupnja unutar 12 tjedana, a doza kortikosteroida smanji na ≤ 10 mg prednizona ili ekvivalenta na dan |
|  | Ako AST/ALT poraste na > 10 x GGN  *ili*  ukupni bilirubin poraste na > 3 x GGN | Trajno prekinuti liječenje lijekom Tecentriq |
| **Kolitis** | Proljev 2. ili 3. stupnja (povećanje za ≥ 4 stolice/dan u odnosu na početnu vrijednost)  *ili*  Simptomatski kolitis | Odgoditi primjenu lijeka Tecentriq  Liječenje se može nastaviti kada se događaj poboljša do 0. ili 1. stupnja unutar 12 tjedana, a doza kortikosteroida smanji na ≤ 10 mg prednizona ili ekvivalenta  na dan |
|  | Proljev ili kolitis 4. stupnja (opasan po život; indicirana je hitna intervencija) | Trajno prekinuti liječenje lijekom Tecentriq |
| **Hipotireoza ili hipertireoza** | Simptomatska | Odgoditi primjenu lijeka Tecentriq  *Hipotireoza:*  Liječenje se može nastaviti kada se simptomi stave pod kontrolu nadomjesnom terapijom hormonima štitnjače, a vrijednosti TSH‑a počnu padati  *Hipertireoza:*  Liječenje se može nastaviti kada se simptomi stave pod kontrolu antitireoidnim lijekom, a funkcija štitnjače se poboljša |
| **Insuficijencija nadbubrežne žlijezde** | Simptomatska | Odgoditi primjenu lijeka Tecentriq  Liječenje se može nastaviti kada se simptomi poboljšaju do 0. ili 1. stupnja unutar 12 tjedana, doza kortikosteroida smanji na ≤ 10 mg prednizona ili ekvivalenta na dan, a bolesnikovo stanje stabilizira nadomjesnom terapijom |
| **Hipofizitis** | 2. ili 3. stupnja | Odgoditi primjenu lijeka Tecentriq  Liječenje se može nastaviti kada se simptomi poboljšaju do 0. ili 1. stupnja unutar 12 tjedana, doza kortikosteroida smanji na ≤ 10 mg prednizona ili ekvivalenta na dan, a bolesnikovo stanje stabilizira nadomjesnom terapijom |
| 4. stupnja | Trajno prekinuti liječenje lijekom Tecentriq |
| **Šećerna bolest tipa 1** | Hiperglikemija 3. ili 4. stupnja (glukoza natašte > 250 mg/dl ili 13,9 mmol/l) | Odgoditi primjenu lijeka Tecentriq  Liječenje se može nastaviti kada se uspostavi metabolička kontrola inzulinskom nadomjesnom terapijom |
| **Osip/teške kožne nuspojave** | 3. stupnja  ili sumnja na Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) ili toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN)1 | Odgoditi primjenu lijeka Tecentriq  Liječenje se može nastaviti kada se simptomi poboljšaju do 0. ili 1. stupnja unutar 12 tjedana, a doza kortikosteroida smanji na ≤ 10 mg prednizona ili ekvivalenta na dan |
|  | 4. stupnja  ili potvrđen Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) ili toksična epidermalna nekroliza (TEN)1 | Trajno prekinuti liječenje lijekom Tecentriq |
| **Miastenični sindrom / miastenija gravis, Guillain‑Barréov sindrom, meningoencefalitis i pareza lica** | Pareza lica 1. ili 2. stupnja | Odgoditi primjenu lijeka Tecentriq  Liječenje se može nastaviti ako se događaj u potpunosti povuče. Ako se događaj ne povuče u potpunosti uz odgodu primjene lijeka Tecentriq, potrebno je trajno prekinuti liječenje lijekom Tecentriq |
| Svi stupnjevi miasteničnog sindroma / miastenije gravis, Guillain‑Barréovog sindroma i meningoencefalitisa  ili pareza lica 3. ili 4. stupnja | Trajno prekinuti liječenje lijekom Tecentriq |
| **Mijelitis** | 2., 3. ili 4. stupnja | Trajno prekinuti liječenje lijekom Tecentriq |
| **Pankreatitis** | Povišenje serumskih vrijednosti amilaze ili lipaze (> 2 x GGN) 3. ili 4. stupnja  ili pankreatitis 2. ili 3. stupnja | Odgoditi primjenu lijeka Tecentriq  Liječenje se može nastaviti kada se serumske vrijednosti amilaze i lipaze poboljšaju do 0. ili 1. stupnja unutar 12 tjedana, ili kada se povuku simptomi pankreatitisa, a doza kortikosteroida smanji na ≤ 10 mg prednizona ili ekvivalenta na dan |
| 4. stupnja ili rekurentni pankreatitis bilo kojeg stupnja | Trajno prekinuti liječenje lijekom Tecentriq |
| **Miokarditis** | 2. ili višeg stupnja | Trajno prekinuti liječenje lijekom Tecentriq |
| **Nefritis** | 2. stupnja:  (razina kreatinina > 1,5 – 3 x početne vrijednosti ili > 1,5 – 3,0 x GGN) | Odgoditi primjenu lijeka Tecentriq  Liječenje se može nastaviti kada se događaj poboljša do 0. ili 1. stupnja unutar 12 tjedana, a doza kortikosteroida smanji na ≤ 10 mg prednizona ili ekvivalenta na dan |
| 3. ili 4. stupnja:  (razina kreatinina > 3,0 x početne vrijednosti ili > 3,0 x GGN) | Trajno prekinuti liječenje lijekom Tecentriq |
| **Miozitis** | 2. ili 3. stupnja | Odgoditi primjenu lijeka Tecentriq |
| 4. stupnja ili rekurentni miozitis 3. stupnja | Trajno prekinuti liječenje lijekom Tecentriq |
| **Poremećaji perikarda** | Perikarditis 1. stupnja | Odgoditi primjenu lijeka Tecentriq2 |
| 2. ili višeg stupnja | Trajno prekinuti liječenje lijekom Tecentriq |
| **Hemofagocitna limfohistiocitoza** | Sumnja na hemofagocitnu limfohistiocitozu1 | Trajno prekinuti liječenje lijekom Tecentriq |
| **Druge imunološki uzrokovane nuspojave** | 2. ili 3. stupnja | Odgoditi primjenu dok se nuspojave ne poboljšaju do 0. ili 1. stupnja unutar 12 tjedana, a doza kortikosteroida smanji na ≤ 10 mg prednizona ili ekvivalenta na dan |
| 4. stupnja ili rekurentni događaj 3. stupnja | Trajno prekinuti liječenje lijekom Tecentriq (osim u slučaju endokrinopatija kontroliranih hormonskom nadomjesnom terapijom) |
| **Druge nuspojave** | **Težina** | **Prilagodba** **liječenja** |
| **Reakcije na infuziju** | 1. ili 2. stupnja | Smanjiti brzinu infuzije ili privremeno prekinuti njezinu primjenu. Liječenje se može nastaviti nakon što se reakcija povuče |
| 3. ili 4. stupnja | Trajno prekinuti liječenje lijekom Tecentriq |

ALT = alanin aminotransferaza; AST = aspartat aminotransferaza; GGN = gornja granica normale.

Napomena: Stupanj toksičnosti treba odrediti na temelju važeće verzije Zajedničkih terminoloških kriterija za nuspojave Nacionalnog instituta za rak (engl. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI‑CTCAE).

1 Neovisno o težini

2 Provesti detaljnu ocjenu srčane funkcije radi utvrđivanja etiologije i odgovarajućeg liječenja

Posebne populacije

*Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost lijeka Tecentriq u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu još ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8, 5.1 i 5.2, međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

*Starije osobe*

Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, nije potrebno prilagođavati dozu lijeka Tecentriq u bolesnika u dobi od ≥ 65 godina (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1).

*Bolesnici azijskog podrijetla*

S obzirom na povećanu hematološku toksičnost opaženu u bolesnika azijskog podrijetla u ispitivanju IMpower150, preporučuje se početna doza paklitaksela od 175 mg/m2 svaka tri tjedna.

*Oštećenje funkcije bubrega*

Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije (vidjeti dio 5.2). Podaci o primjeni u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije previše su ograničeni da bi se na temelju njih donijeli zaključci za tu populaciju.

*Oštećenje funkcije jetre*

Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetrene funkcije. Tecentriq se nije ispitivao u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dio 5.2).

*Funkcionalni ECOG status ≥ 2*

Bolesnici s funkcionalnim ECOG (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*) statusom ≥ 2 nisu bili uključeni u klinička ispitivanja liječenja TNBC‑a, ES-SCLC‑a, druge linije liječenja UK‑a te liječenja HCC‑a (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Način primjene

Važno je provjeriti navode na pakiranju lijeka kako bi se osiguralo da bolesnik primi odgovarajuću formulaciju lijeka (intravensku ili supkutanu) koja mu je propisana.

Intravenska formulacija lijeka Tecentriq nije namijenjena za supkutanu primjenu i smije se primijeniti isključivo intravenskom infuzijom. Infuzije se ne smiju primijeniti kao brza ili bolusna intravenska injekcija.

Bolesnici koji trenutno primaju intravensku formulaciju lijeka Tecentriq mogu prijeći na liječenje atezolizumabom u obliku otopine za injekciju i obratno.

Početna doza intravenske formulacije lijeka Tecentriq mora se primijeniti tijekom razdoblja od 60 minuta. Ako bolesnik dobro podnese prvu infuziju, sve sljedeće infuzije mogu se primijeniti tijekom razdoblja od 30 minuta.

Za upute o razrjeđivanju i rukovanju lijekom prije primjene vidjeti dio 6.6.

**4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na atezolizumab ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

**4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Imunološki uzrokovane nuspojave

Većina imunološki uzrokovanih nuspojava koje su se javile tijekom liječenja atezolizumabom povukla se uz privremeni prekid primjene atezolizumaba i uvođenje kortikosteroida i/ili potporne skrbi. Primijećene su imunološki uzrokovane nuspojave koje su zahvatile više od jednog tjelesnog sustava. Imunološki uzrokovane nuspojave povezane s primjenom atezolizumaba mogu se javiti i nakon primjene posljednje doze ovog lijeka.

Ako se sumnja na imunološki uzrokovane nuspojave, potrebno je provesti detaljnu procjenu kako bi se potvrdila etiologija ili isključili drugi uzroci. Ovisno o težini nuspojave, treba odgoditi primjenu atezolizumaba i primijeniti kortikosteroide. Nakon poboljšanja do ≤ 1. stupnja, primjenu kortikosteroida treba prekinuti postupnim smanjivanjem doze tijekom razdoblja od ≥ 1 mjeseca. Temeljem ograničenih podataka iz kliničkih ispitivanja u bolesnika u kojih se imunološki uzrokovane nuspojave nisu mogle kontrolirati sistemskim kortikosteroidima, može se razmotriti i primjena drugih sistemskih imunosupresiva.

Liječenje atezolizumabom mora se trajno prekinuti u slučaju bilo koje imunološki uzrokovane nuspojave 3. stupnja koja se ponovno javi ili u slučaju bilo koje imunološki uzrokovane nuspojave 4. stupnja, izuzev endokrinopatija kontroliranih hormonskom nadomjesnom terapijom (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

Podaci iz opservacijskih ispitivanja ukazuju na to da bi u bolesnika s otprije postojećom autoimunom bolešću rizik od imunološki uzrokovanih nuspojava nakon terapije inhibitorom kontrolnih točaka imunosnog sustava mogao biti povećan u odnosu na rizik u bolesnika bez otprije postojeće autoimune bolesti. Osim toga, razbuktavanja podležeće autoimune bolesti bila su česta, ali većinom blaga i mogla su se kontrolirati.

*Imunološki uzrokovan pneumonitis*

U kliničkim ispitivanjima atezolizumaba primijećeni su slučajevi pneumonitisa, uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba nadzirati zbog moguće pojave znakova i simptoma pneumonitisa te je potrebno isključiti druge uzroke osim imunološki uzrokovanog pneumonitisa.

U slučaju pneumonitisa 2. stupnja treba odgoditi primjenu atezolizumaba i uvesti 1 – 2 mg/kg tjelesne težine (TT)/dan prednizona ili ekvivalenta. Ako se simptomi poboljšaju do ≤ 1. stupnja, primjenu kortikosteroida treba prekinuti postupnim smanjivanjem doze tijekom razdoblja od ≥ 1 mjeseca. Liječenje atezolizumabom može se nastaviti ako se događaj poboljša do ≤ 1. stupnja unutar 12 tjedana, a doza kortikosteroida smanji na ≤ 10 mg prednizona ili ekvivalenta na dan. Liječenje atezolizumabom mora se trajno prekinuti u slučaju pneumonitisa 3. ili 4. stupnja.

*Imunološki uzrokovan hepatitis*

U kliničkim ispitivanjima atezolizumaba primijećeni su slučajevi hepatitisa, od kojih su neki imali smrtni ishod (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba nadzirati zbog moguće pojave znakova i simptoma hepatitisa.

Vrijednosti aspartat aminotransferaze (AST), alanin aminotransferaze (ALT) i bilirubina treba kontrolirati prije početka liječenja atezolizumabom, periodički tijekom liječenja i kada je indicirano na temelju kliničke procjene.

Ako u bolesnika bez HCC‑a događaj 2. stupnja (ALT ili AST > 3 – 5 x GGN ili bilirubin u krvi > 1,5 – 3 x GGN) potraje dulje od 5 – 7 dana, treba odgoditi primjenu atezolizumaba i uvesti 1 – 2 mg/kg TT/dan prednizona ili ekvivalenta. Ako se događaj poboljša do ≤ 1. stupnja, primjenu kortikosteroida treba prekinuti postupnim smanjivanjem doze tijekom razdoblja od ≥ 1 mjeseca.

Liječenje atezolizumabom može se nastaviti ako se događaj poboljša do ≤ 1. stupnja unutar 12 tjedana a doza kortikosteroida smanji na ≤ 10 mg prednizona ili ekvivalenta na dan. Liječenje atezolizumabom mora se trajno prekinuti u slučaju događaja 3. ili 4. stupnja (ALT ili AST > 5,0 x GGN ili bilirubin u krvi > 3 x GGN).

Ako u bolesnika s HCC‑om vrijednosti ALT‑a ili AST‑a porastu od početnih normalnih vrijednosti na > 3 x i ≤ 10 x GGN, ili od početnih vrijednosti > 1 x i ≤ 3 x GGN do > 5 x i ≤ 10 x GGN ili od početnih vrijednosti > 3 x i ≤ 5 x GGN do > 8 x i ≤ 10 x GGN i to povišenje potraje dulje od 5 – 7 dana, treba odgoditi primjenu atezolizumaba i uvesti 1 – 2 mg/kg TT/dan prednizona ili ekvivalenta. Ako se događaj poboljša do ≤ 1. stupnja, primjenu kortikosteroida treba prekinuti postupnim smanjivanjem doze tijekom razdoblja od ≥ 1 mjeseca.

Liječenje atezolizumabom može se nastaviti ako se događaj poboljša do ≤ 1. stupnja unutar 12 tjedana, a doza kortikosteroida smanji na ≤ 10 mg prednizona ili ekvivalenta na dan. Liječenje atezolizumabom mora se trajno prekinuti u slučaju porasta vrijednosti ALT‑a ili AST‑a na > 10 x GGN ili porasta vrijednosti ukupnog bilirubina na > 3 x GGN.

*Imunološki uzrokovan kolitis*

U kliničkim ispitivanjima atezolizumaba primijećeni su slučajevi proljeva ili kolitisa (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba nadzirati zbog moguće pojave znakova i simptoma kolitisa.

Primjenu atezolizumaba treba odgoditi u slučaju proljeva 2. ili 3. stupnja (povećanje za ≥ 4 stolice/dan u odnosu na početnu vrijednost) ili kolitisa 2. ili 3. stupnja (simptomatskog). U slučaju proljeva ili kolitisa 2. stupnja, ako simptomi potraju > 5 dana ili se ponovno pojave, treba uvesti 1 – 2 mg/kg TT/dan prednizona ili ekvivalenta. U slučaju proljeva ili kolitisa 3. stupnja treba započeti liječenje intravenskim kortikosteroidima (1 – 2 mg/kg TT/dan metilprednizolona ili ekvivalenta). Nakon što se simptomi poboljšaju, treba uvesti liječenje prednizonom ili ekvivalentom u dozi od 1 – 2 mg/kg TT/dan. Ako se simptomi poboljšaju do ≤ 1. stupnja, primjenu kortikosteroida treba prekinuti postupnim smanjivanjem doze tijekom razdoblja od ≥ 1 mjeseca. Liječenje atezolizumabom može se nastaviti ako se događaj poboljša do ≤ 1. stupnja unutar 12 tjedana, a doza kortikosteroida smanji na ≤ 10 mg prednizona ili ekvivalenta na dan. Liječenje atezolizumabom mora se trajno prekinuti u slučaju proljeva ili kolitisa 4. stupnja (opasnog po život, za koji je indicirana hitna intervencija). Potrebno je razmotriti perforaciju u probavnom sustavu kao moguću komplikaciju povezanu s kolitisom.

*Imunološki uzrokovane endokrinopatije*

U kliničkim ispitivanjima atezolizumaba primijećeni su hipotireoza, hipertireoza, insuficijencija nadbubrežne žlijezde, hipofizitis i šećerna bolest tipa 1, uključujući dijabetičku ketoacidozu (vidjeti dio 4.8).

Bolesnike treba nadzirati zbog moguće pojave kliničkih znakova i simptoma endokrinopatija. Funkciju štitnjače treba provjeriti prije početka liječenja atezolizumabom i kontrolirati periodički tijekom liječenja. Treba razmotriti odgovarajuće liječenje bolesnika koji na početku liječenja imaju odstupanja u nalazima testova funkcije štitnjače.

Asimptomatski bolesnici s odstupanjima u nalazima testova funkcije štitnjače mogu primati atezolizumab. U slučaju simptomatske hipotireoze treba odgoditi primjenu atezolizumaba i po potrebi uvesti hormonsku nadomjesnu terapiju. Izolirana hipotireoza može se liječiti nadomjesnom terapijom i bez kortikosteroida. U slučaju simptomatske hipertireoze treba odgoditi primjenu atezolizumaba i po potrebi uvesti lijek koji potiskuje funkciju štitnjače. Liječenje atezolizumabom može se nastaviti kada se simptomi stave pod kontrolu, a funkcija štitnjače počne poboljšavati.

U slučaju simptomatske insuficijencije nadbubrežne žlijezde treba odgoditi primjenu atezolizumaba i uvesti liječenje intravenskim kortikosteroidima (1 – 2 mg/kg TT/dan metilprednizolona ili ekvivalenta). Nakon što se simptomi poboljšaju, treba uvesti liječenje prednizonom ili ekvivalentom u dozi od 1 – 2 mg/kg TT/dan. Ako se simptomi poboljšaju do ≤ 1. stupnja, primjenu kortikosteroida treba prekinuti postupnim smanjivanjem doze tijekom razdoblja od ≥ 1 mjeseca. Liječenje se može nastaviti ako se događaj poboljša do ≤ 1. stupnja unutar 12 tjedana, doza kortikosteroida smanji na ≤ 10 mg prednizona ili ekvivalenta na dan, a bolesnikovo stanje stabilizira nadomjesnom terapijom (ako je to potrebno).

U slučaju hipofizitisa 2. ili 3. stupnja treba odgoditi primjenu atezolizumaba i uvesti liječenje intravenskim kortikosteroidima (1 – 2 mg/kg TT/dan metilprednizolona ili ekvivalenta), a po potrebi i hormonsko nadomjesno liječenje. Nakon što se simptomi poboljšaju, treba uvesti liječenje prednizonom ili ekvivalentom u dozi od 1 – 2 mg/kg TT/dan. Ako se simptomi poboljšaju do ≤ 1. stupnja, primjenu kortikosteroida treba prekinuti postupnim smanjivanjem doze tijekom razdoblja od ≥ 1 mjeseca. Liječenje se može nastaviti ako se događaj poboljša do ≤ 1. stupnja unutar 12 tjedana, doza kortikosteroida smanji na ≤ 10 mg prednizona ili ekvivalenta na dan, a bolesnikovo stanje stabilizira nadomjesnom terapijom (ako je to potrebno). Liječenje atezolizumabom mora se trajno prekinuti u slučaju hipofizitisa 4. stupnja.

U slučaju šećerne bolesti tipa 1 treba uvesti liječenje inzulinom. U slučaju hiperglikemije ≥ 3. stupnja (glukoza natašte > 250 mg/dl ili 13,9 mmol/l) treba odgoditi primjenu atezolizumaba. Liječenje atezolizumabom može se nastaviti ako se uspostavi metabolička kontrola uz inzulinsku nadomjesnu terapiju.

*Imunološki uzrokovan meningoencefalitis*

U kliničkim ispitivanjima atezolizumaba primijećen je meningoencefalitis (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba nadzirati zbog moguće pojave kliničkih znakova i simptoma meningitisa ili encefalitisa.

U slučaju meningitisa ili encefalitisa bilo kojeg stupnja liječenje atezolizumabom mora se trajno prekinuti. Treba uvesti liječenje intravenskim kortikosteroidima (1 – 2 mg/kg TT/dan metilprednizolona ili ekvivalenta). Nakon što se simptomi poboljšaju, treba uvesti liječenje prednizonom ili ekvivalentom u dozi od 1 – 2 mg/kg TT/dan.

*Imunološki uzrokovane neuropatije*

U bolesnika koji su primali atezolizumab primijećeni su miastenični sindrom / miastenija gravis ili Guillain‑Barréov sindrom, koji mogu biti opasni po život, kao i pareza lica. Bolesnike treba nadzirati zbog mogućih simptoma motoričke i senzorne neuropatije.

U kliničkim ispitivanjima atezolizumaba primijećen je mijelitis (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba pažljivo nadzirati zbog moguće pojave znakova i simptoma koji ukazuju na mijelitis.

U slučaju miasteničnog sindroma / miastenije gravis ili Guillain‑Barréova sindroma bilo kojeg stupnja, liječenje atezolizumabom mora se trajno prekinuti. Treba razmotriti uvođenje liječenja sistemskim kortikosteroidima u dozi od 1 – 2 mg/kg TT/dan prednizona ili ekvivalenta.

U slučaju pareze lica 1. ili 2. stupnja, treba odgoditi primjenu atezolizumaba i razmotriti liječenje sistemskim kortikosteroidima (1 – 2 mg/kg TT/dan prednizona ili ekvivalenta). Liječenje se može nastaviti samo ako se događaj u potpunosti povuče. Liječenje atezolizumabom mora se trajno prekinuti u slučaju pareze lica 3. ili 4. stupnja ili bilo koje druge neuropatije koja se uz odgodu liječenja atezolizumabom ne povuče u potpunosti.

U slučaju mijelitisa 2., 3. ili 4. stupnja, liječenje atezolizumabom mora se trajno prekinuti.

*Imunološki uzrokovan pankreatitis*

U kliničkim ispitivanjima atezolizumaba primijećen je pankreatitis, uključujući povišenja serumskih vrijednosti amilaze i lipaze (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba pažljivo nadzirati zbog moguće pojave znakova i simptoma koji ukazuju na akutni pankreatitis.

U slučaju povišenja serumskih vrijednosti amilaze ili lipaze ≥ 3. stupnja (> 2 x GGN) ili pankreatitisa 2. ili 3. stupnja, treba odgoditi primjenu atezolizumaba te uvesti liječenje intravenskim kortikosteroidima (1 – 2 mg/kg TT/dan metilprednizolona ili ekvivalenta). Nakon što se simptomi poboljšaju, treba uvesti liječenje prednizonom ili ekvivalentom u dozi od 1 – 2 mg/kg TT/dan. Liječenje atezolizumabom može se nastaviti kada se serumske vrijednosti amilaze i lipaze poboljšaju do ≤ 1. stupnja unutar 12 tjedana, ili kada se povuku simptomi pankreatitisa, a doza kortikosteroida smanji na ≤ 10 mg prednizona ili ekvivalenta na dan. Liječenje atezolizumabom mora se trajno prekinuti u slučaju pankreatitisa 4. stupnja ili rekurentnog pankreatitisa bilo kojeg stupnja.

*Imunološki uzrokovan miokarditis*

Kod primjene atezolizumaba primijećeni su slučajevi miokarditisa, uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba nadzirati zbog moguće pojave znakova i simptoma miokarditisa. Miokarditis može biti i klinička manifestacija miozitisa pa ga treba odgovarajuće liječiti.

U bolesnika sa srčanim ili srčano‑plućnim simptomima potrebno je provesti procjenu zbog mogućeg miokarditisa kako bi se osiguralo uvođenje odgovarajućih mjera u ranoj fazi. U slučaju sumnje na miokarditis, potrebno je odgoditi liječenje atezolizumabom, odmah započeti liječenje sistemskim kortikosteroidima u dozi od 1‑2 mg/kg TT/dan prednizona ili ekvivalenta te odmah provesti kardiološki pregled s dijagnostičkom obradom u skladu s trenutnim kliničkim smjernicama. Nakon utvrđivanja dijagnoze miokarditisa liječenje atezolizumabom mora se trajno prekinuti u slučaju miokarditisa ≥ 2. stupnja (vidjeti dio 4.2).

*Imunološki uzrokovan nefritis*

U kliničkim ispitivanjima atezolizumaba primijećen je nefritis (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba nadzirati zbog mogućih promjena bubrežne funkcije.

U slučaju nefritisa 2. stupnja treba odgoditi primjenu atezolizumaba i započeti liječenje sistemskim kortikosteroidima u dozi od 1 – 2 mg/kg TT/dan prednizona ili ekvivalenta. Liječenje atezolizumabom može se nastaviti ako se događaj poboljša do ≤ 1. stupnja unutar 12 tjedana, a doza kortikosteroida smanji na ≤ 10 mg prednizona ili ekvivalenta na dan. U slučaju nefritisa 3. ili 4. stupnja liječenje atezolizumabom mora se trajno prekinuti.

*Imunološki uzrokovan miozitis*

Kod primjene atezolizumaba primijećeni su slučajevi miozitisa, uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba nadzirati zbog moguće pojave znakova i simptoma miozitisa. Bolesnike s mogućim miozitisom treba nadzirati kako bi se uočili eventualni znakovi miokarditisa.

Ako se u bolesnika razviju znakovi i simptomi miozitisa, potrebno je uvesti strogi nadzor te bolesnika bez odgađanja uputiti specijalistu radi procjene i liječenja. U slučaju miozitisa 2. ili 3. stupnja treba odgoditi primjenu atezolizumaba i započeti liječenje kortikosteroidima (1 – 2 mg/kg TT/dan prednizona ili ekvivalenta). Ako se simptomi poboljšaju do ≤ 1. stupnja, dozu kortikosteroida treba postupno smanjivati sukladno kliničkoj indikaciji. Liječenje atezolizumabom može se nastaviti ako se događaj poboljša do ≤ 1. stupnja unutar 12 tjedana, a doza kortikosteroida smanji na ≤ 10 mg oralnog prednizona ili ekvivalenta na dan. Liječenje atezolizumabom mora se trajno prekinuti u slučaju miozitisa 4. stupnja ili rekurentnog miozitisa 3. stupnja te kada se doza kortikosteroida ne može smanjiti na dozu ekvivalentnu onoj od ≤ 10 mg prednizona na dan unutar 12 tjedana od nastupa miozitisa.

*Imunološki uzrokovane teške kožne nuspojave*

U bolesnika koji su primali atezolizumab prijavljene su teške kožne nuspojave (engl. *severe cutaneous adverse reactions*, SCAR), uključujući slučajeve Stevens-Johnsonova sindroma (SJS) i toksične epidermalne nekrolize (TEN). Bolesnike treba nadzirati zbog moguće sumnje na teške kožne nuspojave te je potrebno isključiti druge uzroke. U slučaju sumnje na teške kožne nuspojave bolesnike treba uputiti specijalistu radi daljnje dijagnoze i liječenja.

Ovisno o težini nuspojave, u slučaju kožnih reakcija 3. stupnja treba odgoditi primjenu atezolizumaba i započeti liječenje sistemskim kortikosteroidima u dozi od 1 – 2 mg/kg TT/dan prednizona ili ekvivalenta. Liječenje atezolizumabom može se nastaviti ako se događaj poboljša do ≤ 1. stupnja unutar 12 tjedana, a doza kortikosteroida smanji na ≤ 10 mg prednizona ili ekvivalenta na dan. U slučaju kožnih reakcija 4. stupnja liječenje atezolizumabom mora se trajno prekinuti i uvesti primjena kortikosteroida.

Primjenu atezolizumaba treba odgoditi u bolesnika kod kojih se sumnja na SJS ili TEN. Ako se SJS ili TEN potvrde, liječenje atezolizumabom mora se trajno prekinuti.

Potreban je oprez kad se razmatra primjena atezolizumaba u bolesnika koji su prethodno imali tešku ili po život opasnu kožnu nuspojavu tijekom ranijeg liječenja drugim imunostimulacijskim lijekovima protiv raka.

*Imunološki uzrokovani poremećaji perikarda*

Kod primjene atezolizumaba primijećeni su poremećaji perikarda, uključujući perikarditis, perikardni izljev i srčanu tamponadu, od kojih su neki imali smrtni ishod (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba nadzirati zbog moguće pojave kliničkih znakova i simptoma poremećaja perikarda.

U slučaju sumnje na perikarditis 1. stupnja potrebno je odgoditi liječenje atezolizumabom te odmah provesti kardiološki pregled s dijagnostičkom obradom u skladu s trenutnim kliničkim smjernicama. U slučaju sumnje na poremećaje perikarda ≥ 2. stupnja potrebno je odgoditi liječenje atezolizumabom, odmah započeti liječenje sistemskim kortikosteroidima u dozi od 1 – 2 mg/kg TT/dan prednizona ili ekvivalent te odmah provesti kardiološki pregled s dijagnostičkom obradom u skladu s trenutnim kliničkim smjernicama. Nakon utvrđivanja dijagnoze poremećaja perikarda liječenje atezolizumabom mora se trajno prekinuti u slučaju poremećaja perikarda ≥ 2. stupnja (vidjeti dio 4.2).

*Hemofagocitna limfohistiocitoza*

U bolesnika liječenih atezolizumabom prijavljena je hemofagocitna limfohistiocitoza (HLH), uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.8). HLH treba razmotriti u slučaju atipičnog ili dugotrajnog sindroma otpuštanja citokina. Bolesnike treba nadzirati zbog moguće pojave kliničkih znakova i simptoma HLH‑a. U slučaju sumnje na HLH, liječenje atezolizumabom mora se trajno prekinuti, a bolesnike treba uputiti specijalistu radi daljnje dijagnoze i liječenja.

*Ostale imunološki uzrokovane nuspojave*

S obzirom na mehanizam djelovanja atezolizumaba, mogu se pojaviti druge potencijalne imunološki

uzrokovane nuspojave, uključujući neinfektivni cistitis.

Procijeniti sve sumnje na imunološki uzrokovane nuspojave kako bi se isključili drugi uzroci. Bolesnike treba nadzirati zbog moguće pojave znakova i simptoma imunološki uzrokovanih nuspojava te, na temelju težine reakcije, prilagoditi terapiju i liječiti kortikosteroidima kako je klinički indicirano (vidjeti dio 4.2 i dio 4.8).

Reakcije na infuziju

Kod primjene atezolizumaba primijećene su reakcije na infuziju, uključujući anafilaksiju (vidjeti dio 4.8). U bolesnika s reakcijama na infuziju 1. ili 2. stupnja potrebno je smanjiti brzinu infuzije ili privremeno prekinuti primjenu. Liječenje atezolizumabom mora se trajno prekinuti u bolesnika s reakcijama na infuziju 3. ili 4. stupnja. Bolesnici s reakcijama na infuziju 1. ili 2. stupnja mogu nastaviti primati atezolizumab pod strogim nadzorom, a može se razmotriti i premedikacija antipiretikom i antihistaminicima.

Mjere opreza specifične za pojedine bolesti

*Primjena atezolizumaba u kombinaciji s bevacizumabom, paklitakselom i karboplatinom kod metastatskog neplanocelularnog NSCLC‑a*

Prije uvođenja terapije liječnici trebaju pažljivo razmotriti kombinirane rizike četverostrukog protokola koji uključuje atezolizumab, bevacizumab, paklitaksel i karboplatin (vidjeti dio 4.8).

*Primjena atezolizumaba u kombinaciji s nab-paklitakselom u liječenju metastatskog TNBC‑a*

Neutropenija i periferne neuropatije koje se jave tijekom liječenja atezolizumabom i nab‑paklitakselom mogu se povući nakon privremenog prekida primjene nab‑paklitaksela. Za specifične mjere opreza i kontraindikacije kod primjene nab‑paklitaksela liječnici trebaju pročitati sažetak opisa svojstava lijeka za taj lijek.

*Primjena atezolizumaba za liječenje UK‑a u prethodno neliječenih bolesnika koji se ne smatraju pogodnima za liječenje cisplatinom*

Početne i prognostičke značajke bolesti u populaciji iz Kohorte 1 ispitivanja IMvigor210 sveukupno su bile usporedive s onima u bolesnika iz kliničke prakse koje bi se smatralo nepogodnima za liječenje cisplatinom, ali pogodnima za liječenje kombiniranom kemoterapijom temeljenom na karboplatinu. Nema dovoljno podataka za podskupinu bolesnika koje bi se smatralo nepogodnima za bilo koji oblik kemoterapije, pa u tih bolesnika atezolizumab treba primjenjivati uz oprez, nakon pažljive procjene mogućeg omjera koristi i rizika za svakog pojedinog bolesnika.

*Primjena atezolizumaba u kombinaciji s bevacizumabom, paklitakselom i karboplatinom*

Bolesnici s NSCLC‑om koji su imali jasnu infiltraciju tumora u velike torakalne krvne žile ili jasnu kavitaciju plućnih lezija, vidljive na snimkama dobivenima oslikavanjem, nisu bili uključivani u pivotalno kliničko ispitivanje IMpower150 nakon što je opaženo nekoliko slučajeva plućnog krvarenja sa smrtnim ishodom, koje je poznat faktor rizika kod liječenja bevacizumabom.

Zbog nedostatka podataka, atezolizumab u tim populacijama treba primjenjivati uz oprez nakon pažljive procjene omjera koristi i rizika za bolesnika.

*Primjena atezolizumaba u kombinaciji s bevacizumabom, paklitakselom i karboplatinom u EGFR+ bolesnika s NSCLC‑om kojima je bolest uznapredovala uz erlotinib + bevacizumab*

Nema podataka iz ispitivanja IMpower150 o djelotvornosti atezolizumaba u kombinaciji s bevacizumabom, paklitakselom i karboplatinom u EGFR+ bolesnika kojima je bolest uznapredovala tijekom prethodnog liječenja erlotinibom + bevacizumabom.

*Primjena atezolizumaba u kombinaciji s bevacizumabom kod HCC‑a*

Podaci prikupljeni u bolesnika s HCC‑om i jetrenom bolešću stadija B prema Child‑Pugh klasifikaciji koji su primali atezolizumab u kombinaciji s bevacizumabom vrlo su ograničeni, dok za bolesnike s HCC‑om i jetrenom bolešću stadija C prema Child‑Pugh klasifikaciji trenutno nema podataka.

Bolesnici liječeni bevacizumabom izloženi su povećanom riziku od krvarenja te su u bolesnika s HCC‑om liječenih atezolizumabom u kombinaciji s bevacizumabom prijavljeni slučajevi teškog krvarenja u probavnom sustavu, uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom. U bolesnika s HCC‑om potrebno je prije početka liječenja kombinacijom atezolizumaba i bevacizumaba provesti probir na varikozitete jednjaka i uvesti odgovarajuće liječenje u skladu s kliničkom praksom. Primjenu bevacizumaba potrebno je trajno obustaviti u bolesnika kod kojih tijekom liječenja kombinacijom atezolizumaba s bevacizumabom dođe do razvoja krvarenja 3. ili 4. stupnja. Potrebno je pročitati sažetak opisa svojstava lijeka za bevacizumab.

Tijekom liječenja atezolizumabom u kombinaciji s bevacizumabom može doći do razvoja šećerne bolesti. Liječnici trebaju pratiti razine glukoze u krvi prije početka liječenja atezolizumabom u kombinaciji s bevacizumabom i periodički tijekom liječenja sukladno kliničkim preporukama.

*Primjena atezolizumaba u monoterapiji za prvu liniju liječenja metastatskog NSCLC‑a*

Liječnici trebaju uzeti u obzir odgođeni početak djelovanja atezolizumaba prije nego ga uvedu kao monoterapiju u prvoj liniji liječenja bolesnika s NSCLC‑om. Opažen je veći broj smrtnih ishoda unutar 2,5 mjeseci nakon randomizacije praćen dugoročnim korisnim učinkom na preživljenje uz atezolizumab u odnosu na kemoterapiju. Nije se mogao utvrditi nijedan specifičan faktor povezan s ranim smrtnim ishodom (vidjeti dio 5.1).

Bolesnici koji nisu bili uključeni u klinička ispitivanja

U klinička ispitivanja nisu bili uključeni bolesnici koji su imali sljedeća stanja: autoimunu bolest u anamnezi, pneumonitis u anamnezi, aktivne moždane metastaze, funkcionalni ECOG status ≥ 2 (osim bolesnika s uznapredovalim NSCLC‑om koji nisu bili pogodni za terapiju temeljenu na platini), HIV infekciju, hepatitis B ili hepatitis C infekciju (za bolesnike bez HCC‑a), značajnu kardiovaskularnu bolest ili nedostatnu hematološku funkciju i funkciju ciljnih organa (engl. *end-organ*). U kliničkim ispitivanjima nisu mogli sudjelovati ni bolesnici koji su primili živo atenuirano cjepivo unutar 28 dana prije uključivanja u ispitivanje, sistemske imunostimulatore unutar 4 tjedna prije uključivanja u ispitivanje, sistemske imunosupresive unutar 2 tjedna prije uključivanja u ispitivanje ili su liječeni peroralnim ili intravenskim antibioticima unutar 2 tjedna prije počeka ispitivanog liječenja.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Ovaj lijek sadrži polisorbat 20. Jedna bočica lijeka Tecentriq 840 mg koncentrat za otopinu za infuziju sadrži 5,6 mg polisorbata 20, što odgovara 0,4 mg/ml. Jedna bočica lijeka Tecentriq 1200 mg koncentrat za otopinu za infuziju sadrži 8 mg polisorbata 20, što odgovara 0,4 mg/ml. Polisorbat 20 može uzrokovati alergijske reakcije.

Kartica za bolesnika

Liječnik koji propisuje lijek mora s bolesnikom razgovarati o rizicima liječenja lijekom Tecentriq. Bolesnik će dobiti karticu za bolesnika, uz naputak da karticu uvijek mora nositi sa sobom.

**4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Nisu provedena formalna farmakokinetička ispitivanja interakcija s atezolizumabom. Budući da se atezolizumab eliminira iz cirkulacije katabolizmom, ne očekuju se metaboličke interakcije s drugim lijekovima.

Treba izbjegavati primjenu sistemskih kortikosteroida ili imunosupresiva prije početka liječenja atezolizumabom jer ti lijekovi mogu utjecati na farmakodinamičku aktivnost i djelotvornost atezolizumaba. Međutim, sistemski kortikosteroidi ili drugi imunosupresivi mogu se primjenjivati za liječenje imunološki uzrokovanih nuspojava nakon uvođenja atezolizumaba (vidjeti dio 4.4).

**4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu metodu kontracepcije tijekom liječenja i još 5 mjeseci nakon liječenja atezolizumabom.

Trudnoća

Nema podataka o primjeni atezolizumaba u trudnica. Nisu provedena ispitivanja učinaka atezolizumaba na razvoj i reprodukciju. Ispitivanja na životinjama pokazala su da inhibicija puta PD‑L1/PD‑1 u mišjim modelima skotnosti može dovesti do imunološki uzrokovanog odbacivanja ploda u razvoju i tako dovesti do smrti ploda (vidjeti dio 5.3). Ovi rezultati upućuju na mogući rizik da bi zbog mehanizma djelovanja atezolizumaba njegova primjena u trudnoći mogla naškoditi plodu te tako dovesti do povećanih stopa pobačaja ili mrtvorođenja.

Poznato je da humani imunoglobulini G1 (IgG1) prolaze kroz placentalnu barijeru. Budući da je atezolizumab IgG1, može doći do njegova prijenosa s majke na plod u razvoju.

Atezolizumab se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće, osim u slučajevima kada kliničko stanje žene zahtijeva liječenje atezolizumabom.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se atezolizumab u majčino mlijeko. Budući da je atezolizumab monoklonsko protutijelo, očekuje se da će biti prisutan u prvom mlijeku, a u niskim koncentracijama i nakon toga. Ne može se isključiti rizik za novorođenčad/dojenčad. Uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i dobrobit liječenja za ženu, mora se donijeti odluka hoće li se prekinuti dojenje ili obustaviti liječenje lijekom Tecentriq.

Plodnost

Nisu dostupni klinički podaci o mogućim učincima atezolizumaba na plodnost. Nisu provedena ispitivanja reproduktivne i razvojne toksičnosti atezolizumaba; međutim, u 26‑tjednom ispitivanju toksičnosti ponovljenih doza atezolizumab je pokazao reverzibilan učinak na menstruacijske cikluse pri procijenjenom AUC‑u koji je bio približno 6 puta veći od AUC‑a u bolesnika koji su primali preporučenu dozu (vidjeti dio 5.3). Nije bilo učinaka na reproduktivne organe mužjaka.

**4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Tecentriq malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnicima koji osjećaju umor treba savjetovati da ne upravljaju vozilima i da ne rade sa strojevima dok im se simptomi ne povuku (vidjeti dio 4.8).

**4.8 Nuspojave**

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost atezolizumaba u monoterapiji temelji se na objedinjenim podacima prikupljenima u 5039 bolesnika s različitim vrstama tumora. Najčešće nuspojave (> 10%) bile su umor (29,3%), smanjen tek (20,1%), osip (19,7%), mučnina (18,8%), kašalj (18,2%), proljev (18,1%), pireksija (17,9%), dispneja (16,6%), artralgija (16,2%), pruritus (13,3%), astenija (13%), bol u leđima (12,2%), povraćanje (11,7%), infekcija mokraćnih putova (11%) i glavobolja (10,2%).

Sigurnost atezolizumaba primijenjenog u kombinaciji s drugim lijekovima ocjenjivala se u 4535 bolesnika s različitim vrstama tumora. Najčešće nuspojave (≥ 20%) bile su anemija (36,8%), neutropenija (36,6%), mučnina (35,5%), umor (33,1%), alopecija (28,1%), osip (27,8%), proljev (27,6%), trombocitopenija (27,1%), konstipacija (25,8%), smanjen tek (24,7%) i periferna neuropatija (24,4%).

*Primjena atezolizumaba za adjuvantno liječenje NSCLC‑a*

Sigurnosni profil atezolizumaba u adjuvantnom liječenju populacije bolesnika s rakom pluća nemalih stanica (NSCLC) (ispitivanje IMpower010) u načelu je odgovarao sveukupnom objedinjenom sigurnosnom profilu lijeka kod primjene u monoterapiji za liječenje uznapredovale bolesti. Ipak, incidencija imunološki uzrokovanih nuspojava atezolizumaba u ispitivanju IMpower010 iznosila je 51,7%, u usporedbi s 38,4% u objedinjenoj populaciji s uznapredovalom bolešću koja je primala monoterapiju. Tijekom adjuvantnog liječenja nisu opažene nove imunološki uzrokovane nuspojave.

*Primjena atezolizumaba u kombinaciji s bevacizumabom, paklitakselom i karboplatinom*

U ispitivanju prve linije liječenja NSCLC‑a (IMpower150), u skupini koja je primala četverostruki protokol koji je uključivao atezolizumab, bevacizumab, paklitaksel i karboplatin opažena je ukupno veća učestalost štetnih događaja nego u skupini koja je primala atezolizumab, paklitaksel i karboplatin, uključujući događaje 3. i 4. stupnja (63,6% u odnosu na 57,5%), događaje 5. stupnja (6,1% u odnosu na 2,5%), štetne događaje od posebnog značaja za atezolizumab (52,4% u odnosu na 48,0%) kao i štetne događaje koji su doveli do prekida primjene bilo kojeg od lijekova u ispitivanju (33,8% u odnosu na 13,3%). Mučnina, proljev, stomatitis, umor, pireksija, upala sluznice, smanjen tek, smanjena tjelesna težina, hipertenzija i proteinurija prijavljeni su s većom učestalošću (razlika ≥ 5%) u bolesnika koji su primali atezolizumab u kombinaciji s bevacizumabom, paklitakselom i karboplatinom. Drugi klinički značajni štetni događaji opaženi češće u skupini koja je primala atezolizumab, bevacizumab, paklitaksel i karboplatin bili su epistaksa, hemoptiza i cerebrovaskularni incident, uključujući smrtne slučajeve.

Više pojedinosti o ozbiljnim nuspojavama navedeno je u dijelu 4.4.

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave lijeka navedene prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i kategorijama učestalosti prikazane su u Tablici 3 za atezolizumab primijenjen u monoterapiji ili kombiniranoj terapiji. Tijekom liječenja ovim lijekovima u kombiniranoj terapiji mogu se pojaviti nuspojave koje se javljaju za atezolizumab ili kemoterapiju kada se primjenjuju u monoterapiji, čak i ako te reakcije nisu prijavljene u kliničkim ispitivanjima u kombiniranoj terapiji. Koriste se sljedeće kategorije učestalosti: vrlo često (≥ 1/10), često (≥ 1/100 i < 1/10), manje često (≥ 1/1000 i < 1/100), rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000), vrlo rijetko (< 1/10 000), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar iste kategorije učestalosti nuspojave su navedene u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

**Tablica 3: Sažetak nuspojava koje su se javile u bolesnika liječenih atezolizumabom**

| **Atezolizumab u monoterapiji** | | **Atezolizumab u kombiniranoj terapiji** |
| --- | --- | --- |
| **Infekcije i infestacije** | | |
| Vrlo često | infekcija mokraćnih putovaa | plućna infekcijab |
| Često |  | sepsaaj |
| **Poremećaji krvi i limfnog sustava** | |  |
| Vrlo često |  | anemija, trombocitopenijad, neutropenijae, leukopenijaf |
| Često | trombocitopenijad | limfopenijag |
| Rijetko | hemofagocitna limfohistiocitoza | hemofagocitna limfohistiocitoza |
| **Poremećaji imunološkog sustava** | | |
| Često | reakcija na infuzijuh | reakcija na infuzijuh |
| **Endokrini poremećaji** | | |
| Vrlo često |  | hipotireozai |
| Često | hipotireozai  hipertireozaj | hipertireozaj |
| Manje često | šećerna bolestk, insuficijencija nadbubrežne žlijezdel, hipofizitism | hipofizitism |
| **Poremećaji metabolizma i prehrane** | | |
| Vrlo često | smanjen tek | smanjen tek |
| Često | hipokalijemijaae, hiponatrijemijaaf, hiperglikemija | hipokalijemijaae, hiponatrijemijaaf, hipomagnezijemijan |
| **Poremećaji živčanog sustava** | | |
| Vrlo često | glavobolja | periferna neuropatijao, glavobolja |
| Često | periferna neuropatijao | sinkopa, omaglica |
| Manje često | Guillain‑Barréov sindromp, meningoencefalitisq |  |
| Rijetko | miastenični sindromr, pareza lica, mijelitis | pareza lica |
| **Poremećaji oka** | | |
| Rijetko | uveitis |  |
| **Srčani poremećaji** | | |
| Često | poremećaji perikardaao |  |
| Manje često |  | poremećaji perikardaao |
| Rijetko | miokarditiss |  |
| **Krvožilni poremećaji** | | |
| Vrlo često |  | hipertenzijaai |
| Često | hipotenzija |  |
| **Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja** | | |
| Vrlo često | dispneja, kašalj | dispneja, kašalj, nazofaringitisam |
| Često | pneumonitist, hipoksijaag, nazofaringitisam | disfonija |
| **Poremećaji probavnog sustava** | | |
| Vrlo često | mučnina, povraćanje, proljevu | mučnina, povraćanje, proljevu, konstipacija |
| Često | kolitisv, bol u abdomenu, disfagija, bol u usnoj šupljini i ždrijeluw, suha usta | stomatitis, disgeuzija, kolitisv |
| Manje često | pankreatitisx |  |
| Rijetko | celijakija | celijakija |
| **Poremećaji jetre i žuči** | | |
| Često | povišene vrijednosti AST‑a, povišene vrijednosti ALT‑a, hepatitisy | povišene vrijednosti AST‑a, povišene vrijednosti ALT‑a |
| **Poremećaji kože i potkožnog tkiva** | | |
| Vrlo često | osipz, pruritus | osipz, pruritus, alopecijaah |
| Često | suha kožaap |  |
| Manje često | teške kožne nuspojaveak, psorijazaan, lihenoidni poremećajiaq | teške kožne nuspojaveak, psorijazaan |
| Rijetko | pemfigoid | pemfigoid, lihenoidni poremećajiaq |
| **Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva** | | |
| Vrlo često | artralgija, bol u leđima | artralgija, mišićno-koštana bolaa, bol u leđima |
| Često | mišićno-koštana bolaa |  |
| Manje često | miozitisab |  |
| **Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava** | | |
| Često | povišene vrijednosti kreatinina u krvic | proteinurijaac, povišene vrijednosti kreatinina u krvic |
| Manje često | nefritisad |  |
| Nepoznato | neinfektivni cistitisal |  |
| **Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene** | | |
| Vrlo često | pireksija, umor, astenija | pireksija, umor, astenija, periferni edem |
| Često | bolest nalik gripi, zimica |  |
| **Pretrage** | | |
| Često |  | povišene vrijednosti alkalne fosfataze u krvi |
| Manje često | povišene vrijednosti kreatin fosfokinaze u krvi |  |

a Uključuje prijavljene slučajeve infekcije mokraćnog sustava, cistitisa, pijelonefritisa, infekcije mokraćnog sustava uzrokovane bakterijom *Escherichia coli*, bakterijske infekcije mokraćnog sustava, infekcije bubrega, akutnog pijelonefritisa, kroničnog pijelonefritisa, pijelitisa, bubrežnog apscesa, streptokokne infekcije mokraćnog sustava, uretritisa, gljivične infekcije mokraćnog sustava, pseudomonasne infekcije mokraćnog sustava.

b Uključuje prijavljene slučajeve pneumonije, bronhitisa, infekcije donjih dišnih putova, pleuralnog izljeva uzrokovanog infekcijom, traheobronhitisa, atipične pneumonije, plućnog apscesa, egzacerbacije kronične opstruktivne bolesti dišnih putova uzrokovane infekcijom, parakancerozne pneumonije, piopneumotoraksa, pleuralne infekcije, postoperativne pneumonije.

c Uključuje prijavljene slučajeve povišene vrijednosti kreatinina u krvi, hiperkreatininemije.

d Uključuje prijavljene slučajeve imunosne trombocitopenije, trombocitopenije, smanjenog broja trombocita.

e Uključuje prijavljene slučajeve neutropenije, smanjenog broja neutrofila, febrilne neutropenije, neutropenijske sepse, granulocitopenije.

f Uključuje prijavljene slučajeve smanjenog broja bijelih krvnih stanica, leukopenije.

g Uključuje prijavljene slučajeve limfopenije, smanjenog broja limfocita.

h Uključuje prijavljene slučajeve reakcije na infuziju, sindroma oslobađanja citokina, preosjetljivosti, anafilaksije.

i Uključuje prijavljene slučajeve pozitivnog nalaza na protutijela štitnjače, autoimune hipotireoze, autoimunog tireoiditisa, sniženih vrijednosti hormona koji stimulira štitnjaču u krvi, povišenih vrijednosti hormona koji stimulira štitnjaču u krvi, sindroma eutiroidne bolesti, gušavosti, hipotireoze, imunološki uzrokovane hipotireoze, imunološki uzrokovanog tireoiditisa, miksedema, primarne hipotireoze, poremećaja štitnjače, sniženih vrijednosti hormona štitnjače, odstupanja u nalazima testova funkcije štitnjače, tireoiditisa, akutnog tireoiditisa, sniženih vrijednosti tiroksina, sniženih vrijednosti slobodnog tiroksina, povišenih vrijednosti slobodnog tiroksina, povišenih vrijednosti tiroksina, sniženih vrijednosti trijodtironina, povišenih vrijednosti trijodtironina, odstupanja vrijednosti slobodnog trijodtironina, sniženih vrijednosti slobodnog trijodtironina, povišenih vrijednosti slobodnog trijodtironina, tihog tireoiditisa.

j Uključuje prijavljene slučajeve hipertireoze, Basedowljeve bolesti, endokrine oftalmopatije, egzoftalmusa.

k Uključuje prijavljene slučajeve šećerne bolesti, šećerne bolesti tipa 1, dijabetičke ketoacidoze, ketoacidoze.

l Uključuje prijavljene slučajeve insuficijencije nadbubrežne žlijezde, sniženih vrijednosti kortikotropina u krvi, manjka glukokortikoida, primarne insuficijencije nadbubrežne žlijezde, sekundarne insuficijencije kore nadbubrežne žlijezde.

m Uključuje prijavljene slučajeve hipofizitisa, hipopituitarizma, sekundarne insuficijencije kore nadbubrežne žlijezde i poremećaja regulacije tjelesne temperature.

n Uključuje prijavljene slučajeve hipomagnezijemije, sniženih vrijednosti magnezija u krvi.

o Uključuje prijavljene slučajeve periferne neuropatije, autoimune neuropatije, periferne senzorne neuropatije, polineuropatije, herpesa zostera, periferne motoričke neuropatije, neuralgične amiotrofije, periferne senzomotoričke neuropatije, toksične neuropatije, aksonske neuropatije, poremećaja lumbosakralnog pleksusa, neuropatske artropatije, infekcije perifernih živaca, neuritisa, imunološki uzrokovane neuropatije.

p Uključuje prijavljene slučajeve Guillain‑Barréova sindroma, uzlazne mlohave paralize, demijelinizirajuće polineuropatije.

q Uključuje prijavljene slučajeve encefalitisa, autoimunog encefalitisa, meningitisa, aseptičnog meningitisa, fotofobije.

r Uključuje prijavljene slučajeve miastenije gravis.

s Uključuje prijavljene slučajeve miokarditisa, autoimunog miokarditisa, imunološki uzrokovanog miokarditisa.

t Uključuje prijavljene slučajeve pneumonitisa, plućnih infiltrata, bronhiolitisa, imunološki uzrokovane bolesti pluća, imunološki uzrokovanog pneumonitisa, intersticijske bolesti pluća, alveolitisa, plućnih opaciteta, plućne fibroze, plućne toksičnosti, radijacijskog pneumonitisa.

u Uključuje prijavljene slučajeve proljeva, hitne potrebe za pražnjenjem crijeva, učestalog pražnjenja crijeva, prekomjernog gastrointestinalnog motiliteta.

v Uključuje prijavljene slučajeve kolitisa, autoimunog kolitisa, ishemijskog kolitisa, mikroskopskog kolitisa, ulceroznog kolitisa, diverzijskog kolitisa, eozinofilnog kolitisa, imunološki uzrokovanog enterokolitisa.

w Uključuje prijavljene slučajeve boli u usnoj šupljini i ždrijelu, nelagode u usnoj šupljini i ždrijelu, nadraženosti grla.

x Uključuje prijavljene slučajeve autoimunog pankreatitisa, pankreatitisa, akutnog pankreatitisa, povišenih vrijednosti lipaze, povišenih vrijednosti amilaze.

y Uključuje prijavljene slučajeve ascitesa, autoimunog hepatitisa, hepatičke citolize, hepatitisa, akutnog hepatitisa, toksičnog hepatitisa, hepatotoksičnosti, imunološki uzrokovanog hepatitisa, poremećaja jetre, oštećenja jetre uzrokovanog lijekom, zatajenja jetre, steatoze jetre, lezije jetre, oštećenja jetre, krvarenja iz varikoziteta jednjaka, varikoziteta jednjaka, spontanog bakterijskog peritonitisa.

z Uključuje prijavljene slučajeve akni, mjehurića, dermatitisa, akneiformnog dermatitisa, alergijskog dermatitisa, kožne erupcije uzrokovane lijekom, ekcema, inficiranog ekcema, eritema, eritema vjeđe, osipa vjeđe, fiksne erupcije, folikulitisa, furunkula, dermatitisa šake, imunološki uzrokovanog dermatitisa, mjehurića na usnama, krvavih mjehurića u ustima, sindroma palmarno‑plantarne eritrodizestezije, pemfigoida, osipa, eritemskog osipa, makularnog osipa, makulo‑papularnog osipa, morbiliformnog osipa, papularnog osipa, papuloskvamoznog osipa, pruritičkog osipa, gnojnog osipa, vezikularnog osipa, dermatitisa skrotuma, seboroičnog dermatitisa, ljuštenja kože, kožne toksičnosti, kožne ulceracije, osipa na mjestu vaskularnog pristupa.

aa Uključuje prijavljene slučajeve mišićno‑koštane boli, mialgije, boli u kostima.

ab Uključuje prijavljene slučajeve miozitisa, rabdomiolize, reumatske polimialgije, dermatomiozitisa, mišićnog apscesa, mioglobina u mokraći, miopatije, polimiozitisa.

ac Uključuje prijavljene slučajeve proteinurije, prisutnosti proteina u mokraći, hemoglobinurije, odstupanja u nalazima pretraga mokraće, nefrotskog sindroma, albuminurije.

ad Uključuje prijavljene slučajeve nefritisa, autoimunog nefritisa, nefritisa izazvanog Henoch-Schönleinovom purpurom, paraneoplastičnog glomerulonefritisa, tubulointersticijskog nefritisa.

ae Uključuje prijavljene slučajeve hipokalijemije, sniženih vrijednosti kalija u krvi.

af Uključuje prijavljene slučajeve hiponatrijemije, sniženih vrijednosti natrija u krvi.

ag Uključuje prijavljene slučajeve hipoksije, smanjene zasićenosti kisikom, sniženog parcijalnog tlaka kisika.

ah Uključuje prijavljene slučajeve alopecije, madaroze, žarišne alopecije (*alopecia areata*), difuzne alopecije (*alopecia totalis*), hipotrihoze.

ai Uključuje prijavljene slučajeve hipertenzije, povišenog krvnog tlaka, hipertenzivne krize, povišenog sistoličkog krvnog tlaka, dijastoličke hipertenzije, nedovoljno dobro kontroliranog krvnog tlaka, hipertenzivne retinopatije, hipertenzivne nefropatije, esencijalne hipertenzije, ortostatske hipertenzije.

aj Uključuje prijavljene slučajeve sepse, septičkog šoka, urosepse, neutropenične sepse, plućne sepse, bakterijske sepse, sepse uzrokovane bakterijama roda *Klebsiella*, abdominalne sepse, sepse uzrokovane kvascima roda *Candida*, sepse uzrokovane bakterijama roda *Escherichia*, sepse uzrokovane bakterijama roda *Pseudomonas*, stafilokokne sepse.

ak Uključuju prijavljene slučajeve buloznog dermatitisa, eksfolijacijskog osipa, multiformnog eritema, eksfolijacijskog dermatitisa, generaliziranog eksfolijacijskog dermatitisa, toksične kožne erupcije, Stevens-Johnsonova sindroma, reakcije na lijek praćene eozinofilijom i sustavnim simptomima, toksične epidermalne nekrolize, kožnog vaskulitisa.

al Uključuje prijavljene slučajeve neinfektivnog cistitisa i imunološki posredovanog cistitisa.

am Uključuje prijavljene slučajeve nazofaringitisa, kongestije nosa i rinoreje.

an Uključuje prijavljene slučajeve psorijaze, psorijaziformnog dermatitisa.

ao Uključuje prijavljene slučajeve perikarditisa, perikardnog izljeva, srčane tamponade i konstriktivnog perikarditisa.

ap Uključuje prijavljene slučajeve suhe kože, kseroze.

aq Uključuju prijavljene slučajeve lihenoidne keratoze, *lichen sclerosusa* i *lichen planusa*.

Opis odabranih nuspojava

Podaci u nastavku odražavaju podatke o značajnim nuspojavama kod monoterapije atezolizumabom u kliničkim ispitivanjima (vidjeti dio 5.1). Podaci za značajne nuspojave kod primjene atezolizumaba u kombiniranoj terapiji navedeni su ako su primijećene klinički značajne razlike u odnosu na monoterapiju atezolizumabom. Smjernice za zbrinjavanje tih nuspojava opisane su u dijelovima 4.2 i 4.4.

*Imunološki uzrokovan pneumonitis*

Pneumonitis se javio u 3,0% (151/5039) bolesnika koji su primali atezolizumab u monoterapiji. U tri od tih bolesnika zabilježen je smrtni ishod. Medijan vremena do nastupa iznosio je 3,7 mjeseci (raspon od 3 dana do 29,8 mjeseci). Medijan trajanja iznosio je 1,7 mjeseci (raspon od 0 dana do 27,8+ mjeseci; „+” označava cenzuriranu vrijednost). Pneumonitis je doveo do prekida liječenja atezolizumabom u 41 (0,8%) bolesnika. Pneumonitis koji je zahtijevao primjenu kortikosteroida zabilježen je u 1,8% (92/5039) bolesnika koji su primali atezolizumab u monoterapiji.

*Imunološki uzrokovan hepatitis*

Hepatitis se javio u 1,7% (88/5039) bolesnika koji su primali atezolizumab u monoterapiji. U tri od tih 88 bolesnika zabilježen je smrtni ishod. Medijan vremena do nastupa iznosio je 1,4 mjeseca (raspon od 0 dana do 26,3 mjeseca). Medijan trajanja iznosio je 1 mjesec (raspon od 0 dana do 52,1+ mjeseca; „+” označava cenzuriranu vrijednost). Hepatitis je doveo do prekida liječenja atezolizumabom u 46 (0,9%) bolesnika. Hepatitis koji je zahtijevao primjenu kortikosteroida zabilježen je u 2,6% (130/5039) bolesnika koji su primali atezolizumab u monoterapiji.

*Imunološki uzrokovan kolitis*

Kolitis se javio u 1,2% (62/5039) bolesnika koji su primali atezolizumab u monoterapiji. Medijan vremena do nastupa iznosio je 4,5 mjeseci (raspon od 15 dana do 36,4 mjeseca). Medijan trajanja iznosio je 1,4 mjeseca (raspon od 3 dana do 50,2+ mjeseca; „+” označava cenzuriranu vrijednost). Kolitis je doveo do prekida liječenja atezolizumabom u 24 (0,5%) bolesnika. Kolitis koji je zahtijevao primjenu kortikosteroida zabilježen je u 0,6% (30/5039) bolesnika koji su primali atezolizumab u monoterapiji.

*Imunološki uzrokovane endokrinopatije*

*Poremećaji štitnjače*

Hipotireoza se javila u 8,5% (427/5039) bolesnika koji su primali atezolizumab u monoterapiji. Medijan vremena do nastupa iznosio je 4,2 mjeseca (raspon od 0 dana do 38,5 mjeseci). Hipotireoza se javila u 17,4% (86/495) bolesnika koji su primali atezolizumab u monoterapiji za adjuvantno liječenje NSCLC‑a. Medijan vremena do nastupa iznosio je 4,0 mjeseci (raspon od 22 dana do 11,8 mjeseci).

Hipertireoza se javila u 2,4% (121/5039) bolesnika koji su primali atezolizumab u monoterapiji. Medijan vremena do nastupa iznosio je 2,7 mjeseci (raspon od 0 dana do 24,3 mjeseca). Hipertireoza se javila u 6,5% (32/495) bolesnika koji su primali atezolizumab u monoterapiji za adjuvantno liječenje NSCLC‑a. Medijan vremena do nastupa iznosio je 2,8 mjeseci (raspon od 1 dana do 9,9 mjeseci).

*Insuficijencija nadbubrežne žlijezde*

Insuficijencija nadbubrežne žlijezde javila se u 0,5% (25/5039) bolesnika koji su primali atezolizumab u monoterapiji. Medijan vremena do nastupa iznosio je 6,2 mjeseca (raspon od 3 dana do 21,4 mjeseca). Insuficijencija nadbubrežne žlijezde dovela je do prekida liječenja atezolizumabom u 5 (0,1%) bolesnika. Insuficijencija nadbubrežne žlijezde koja je zahtijevala primjenu kortikosteroida zabilježena je u 0,4% (20/5039) bolesnika koji su primali atezolizumab u monoterapiji.

*Hipofizitis*

Hipofizitis se javio u 0,2% (9/5039) bolesnika koji su primali atezolizumab u monoterapiji. Medijan vremena do nastupa iznosio je 5,3 mjeseca (raspon od 21 dana do 13,7 mjeseci). U 6 (0,1%) bolesnika bila je potrebna primjena kortikosteroida, a liječenje atezolizumabom prekinuto je u 1 (< 0,1%) bolesnika.

Hipofizitis se javio u 1,4% (15/1093) bolesnika koji su primali atezolizumab u kombinaciji s paklitakselom, a zatim atezolizumab, zgusnute doze (engl. *dose-dense*) doksorubicina ili epirubicina te ciklofosfamid. Medijan vremena do nastupa iznosio je 3,8 mjeseci (raspon od 2,4 do 10,7 mjeseci). U 11 bolesnika (1,0%) bila je potrebna primjena kortikosteroida. Liječenje atezolizumabom prekinuto je u 7 (0,6%) bolesnika.

Hipofizitis se javio u 0,8% (3/393) bolesnika koji su primali atezolizumab u kombinaciji s bevacizumabom, paklitakselom i karboplatinom. Medijan vremena do nastupa iznosio je 7,7 mjeseci (raspon od 5,0 do 8,8 mjeseci). U dva je bolesnika bila potrebna primjena kortikosteroida.

Hipofizitis se javio u 0,4% (2/473) bolesnika koji su primali atezolizumab u kombinaciji s nab‑paklitakselom i karboplatinom. Medijan vremena do nastupa iznosio je 5,2 mjeseca (raspon od 5,1 do 5,3 mjeseca). U oba je bolesnika bila potrebna primjena kortikosteroida.

*Šećerna bolest*

Šećerna bolest javila se u 0,6% (30/5039) bolesnika koji su primali atezolizumab u monoterapiji. Medijan vremena do nastupa iznosio je 5,5 mjeseci (raspon od 3 dana do 29,0 mjeseci). Šećerna bolest dovela je do prekida liječenja atezolizumabom u < 0,1% (3/5039) bolesnika. U četiri (< 0,1%) bolesnika bila je potrebna primjena kortikosteroida.

Šećerna bolest javila se u 2,0% (10/493) bolesnika s HCC‑om koji su primali atezolizumab u kombinaciji s bevacizumabom. Medijan vremena do nastupa iznosio je 4,4 mjeseca (raspon od 1,2 mjeseca do 8,3 mjeseca). Nijedan slučaj šećerne bolesti nije doveo do prekida liječenja atezolizumabom.

*Imunološki uzrokovan meningoencefalitis*

Meningoencefalitis se javio u 0,4% (22/5039) bolesnika koji su primali atezolizumab u monoterapiji. Medijan vremena do nastupa iznosio je 15 dana (raspon od 0 dana do 12,5 mjeseci). Medijan trajanja iznosio je 24 dana (raspon od 6 dana do 14,5+ mjeseci; „+” označava cenzuriranu vrijednost).

Meningoencefalitis koji je zahtijevao primjenu kortikosteroida nastupio je u 0,2% (12/5039) bolesnika koji su primali atezolizumab, a 8 bolesnika (0,2%) prekinulo je liječenje atezolizumabom.

*Imunološki uzrokovane neuropatije*

*Guillain-Barréov sindrom i demijelinizirajuća polineuropatija*

Guillain‑Barréov sindrom i demijelinizirajuća polineuropatija javili su se u 0,1% (6/5039) bolesnika koji su primali atezolizumab u monoterapiji. Medijan vremena do nastupa iznosio je 4,1 mjesec (raspon od 18 dana do 8,1 mjesec). Medijan trajanja iznosio je 8,0 mjeseci (raspon od 18 dana do 24,5+ mjeseci; „+” označava cenzuriranu vrijednost). Guillain‑Barréov sindrom doveo je do prekida liječenja atezolizumabom u 1 (< 0,1%) bolesnika. Guillain‑Barréov sindrom koji je zahtijevao primjenu kortikosteroida zabilježen je u < 0,1% (3/5039) bolesnika koji su primali atezolizumab u monoterapiji.

*Imunološki uzrokovana pareza lica*

Pareza lica javila se u < 0,1% (1/5039) bolesnika koji su primali atezolizumab u monoterapiji. Vrijeme do nastupa iznosilo je 29 dana. Trajanje je iznosilo 1,1 mjesec. Događaj nije zahtijevao primjenu kortikosteroida i nije doveo do prekida liječenja atezolizumabom.

*Imunološki uzrokovan mijelitis*

Mijelitis se javio u < 0,1% (1/5039) bolesnika koji su primali atezolizumab u monoterapiji. Vrijeme do nastupa iznosilo je 3 dana. Događaj je zahtijevao primjenu kortikosteroida, ali nije doveo do prekida liječenja atezolizumabom.

*Miastenični sindrom*

Miastenija gravis javila se u < 0,1% (2/5039) bolesnika koji su primali atezolizumab u monoterapiji (uključujući jedan slučaj sa smrtnim ishodom). Medijan vremena do nastupa iznosio je 2,6 mjeseci (raspon od 1,2 mjeseca do 4 mjeseca).

*Imunološki uzrokovan pankreatitis*

Pankreatitis, uključujući povišene vrijednosti amilaze i lipaze, javio se u 0,8% (40/5039) bolesnika koji su primali atezolizumab u monoterapiji. Medijan vremena do nastupa iznosio je 5 mjeseci (raspon od 0 dana do 24,8 mjeseci). Medijan trajanja iznosio je 24 dana (raspon od 3 dana do 40,4+ mjeseca; „+” označava cenzuriranu vrijednost). Pankreatitis je doveo do prekida liječenja atezolizumabom u 3 (< 0,1%) bolesnika. Pankreatitis koji je zahtijevao primjenu kortikosteroida zabilježen je u 0,2% (8/5039) bolesnika koji su primali atezolizumab u monoterapiji.

*Imunološki uzrokovan miokarditis*

Miokarditis se javio u < 0,1% (5/5039) bolesnika koji su primali atezolizumab u monoterapiji. U jednog od tih 5 bolesnika zabilježen je smrtni ishod, i to u adjuvantnom liječenju NSCLC‑a. Medijan vremena do nastupa iznosio je 3,7 mjeseci (raspon od 1,5 do 4,9 mjeseci), a medijan trajanja 14 dana (raspon od 12 dana do 2,8 mjeseci). Miokarditis je doveo do prekida liječenja atezolizumabom u 3 (< 0,1%) bolesnika. U tri (< 0,1%) bolesnika bila je potrebna primjena kortikosteroida.

*Imunološki uzrokovan nefritis*

Nefritis se javio u 0,2% (11/5039) bolesnika koji su primali atezolizumab. Medijan vremena do nastupa iznosio je 5,1 mjesec (raspon od 3 dana do 17,5 mjeseci). Nefritis je doveo do prekida liječenja atezolizumabom u 5 (≤ 0,1%) bolesnika. U 5 (0,1%) bolesnika bila je potrebna primjena kortikosteroida.

*Imunološki uzrokovan miozitis*

Miozitis se javio u 0,6% (32/5039) bolesnika koji su primali atezolizumab u monoterapiji. Medijan vremena do nastupa iznosio je 3,5 mjeseci (raspon od 12 dana do 11,5 mjeseci). Medijan trajanja iznosio je 3,2 mjeseca (raspon od 9 dana do 51,1+ mjesec; „+” označava cenzuriranu vrijednost). Miozitis je doveo do prekida liječenja atezolizumabom u 6 (0,1%) bolesnika. U 10 (0,2%) bolesnika bila je potrebna primjena kortikosteroida.

*Imunološki uzrokovane teške kožne nuspojave*

Teške kožne nuspojave (SCAR) javile su se u 0,6% (30/5039) bolesnika koji su primali atezolizumab u monoterapiji. U jednoga od tih 30 bolesnika zabilježen je smrtni ishod. Medijan vremena do nastupa iznosio je 4,8 mjeseci (raspon od 3 dana do 15,5 mjeseci). Medijan trajanja iznosio je 2,4 mjeseca (raspon od 1 dana do 37,5+ mjeseci; „+” označava cenzuriranu vrijednost). Teške kožne nuspojave dovele su do prekida liječenja atezolizumabom u 3 (< 0,1%) bolesnika. Teške kožne nuspojave koje su zahtijevale primjenu sistemskih kortikosteroida javile su se u 0,2% (9/5039) bolesnika koji su primali atezolizumab u monoterapiji.

*Imunološki uzrokovani poremećaji perikarda*

Poremećaji perikarda javili su se u 1% (49/5039) bolesnika koji su primali atezolizumab u monoterapiji. Medijan vremena do nastupa iznosio je 1,4 mjeseca (raspon od 6 dana do 17,5 mjeseci). Medijan trajanja iznosio je 2,5 mjeseci (raspon od 0 dana do 51,5+ mjeseci; „+” označava cenzuriranu vrijednost). Poremećaji perikarda doveli su do prekida liječenja lijekom Tecentriq u 3 (< 0,1%) bolesnika. Poremećaji perikarda koji su zahtijevali primjenu kortikosteroida javili su se u 0,2% (7/5039) bolesnika.

*Učinci farmakološke skupine inhibitora kontrolnih točaka imunosnog sustava*

Tijekom liječenja drugim inhibitorima kontrolnih točaka imunosnog sustava zabilježeni su slučajevi sljedećih nuspojava, a koji se mogu pojaviti i tijekom liječenja atezolizumabom: egzokrina insuficijencija gušterače.

*Imunogenost*

Prema podacima iz više ispitivanja faze II i III, u 13,1% do 54,1% bolesnika su se tijekom liječenja razvila protutijela na lijek. Bolesnici kod kojih su se tijekom liječenja razvila protutijela na lijek obično su imali lošiji opći zdravstveni status i značajke bolesti na početku ispitivanja. Te neujednačenosti u pogledu početnog zdravstvenog statusa i značajki bolesti mogu utjecati na tumačenje rezultata analiza farmakokinetike, djelotvornosti i sigurnosti. Provedene su eksploracijske analize prilagođene za neujednačenosti u početnom zdravstvenom statusu i značajkama bolesti kako bi se ocijenio učinak protutijela na lijek na djelotvornost. Te analize nisu isključile mogućnost smanjenja koristi u pogledu djelotvornosti u bolesnika kod kojih su se razvila protutijela na lijek u odnosu na bolesnike kod kojih nije došlo do njihova razvoja. Medijan vremena do razvoja protutijela na lijek kretao se u rasponu od 3 tjedna do 5 tjedana.

Prema objedinjenim podacima prikupljenima u bolesnika liječenih atezolizumabom u monoterapiji (N=3460) i onih liječenih kombiniranim terapijama (N=2285), opažene su sljedeće stope nuspojava u populaciji pozitivnoj na protutijela na lijek u odnosu na onu negativnu na protutijela na lijek: 46,2% naspram 39,4% za nuspojave 3. – 4. stupnja, 39,6% naspram 33,3% za ozbiljne nuspojave, 8,5% naspram 7,8% za nuspojave koje su dovele do prekida liječenja (kod monoterapije); 63,9% naspram 60,9% za nuspojave 3. – 4. stupnja, 43,9% naspram 35,6% za ozbiljne nuspojave, 22,8% naspram 18,4% za nuspojave koje su dovele do prekida liječenja (kod kombinirane terapije). Međutim, na temelju dostupnih podataka ne mogu se donijeti čvrsti zaključci o mogućim obrascima nuspojava.

*Pedijatrijska populacija*

Sigurnost atezolizumaba u djece i adolescenata nije ustanovljena. U kliničkom ispitivanju provedenom u 69 pedijatrijskih bolesnika (< 18 godina) nije opažen nijedan novi sigurnosni signal, a sigurnosni je profil lijeka bio usporediv s onim opaženim u odraslih.

*Starije osobe*

Sveukupno nisu opažene razlike u sigurnosti lijeka između bolesnika u dobi od < 65 godina, 65 – 74 godine i 75 – 84 godine koji su primali atezolizumab u monoterapiji. Podaci za bolesnike u dobi od ≥ 85 godina previše su ograničeni da bi se mogli donijeti smisleni zaključci o toj populaciji.

U ispitivanju IMpower150, dob od ≥ 65 godina bila je povezana s povećanim rizikom od razvoja štetnih događaja u bolesnika koji primaju atezolizumab u kombinaciji s bevacizumabom, karboplatinom i paklitakselom. Podaci o bolesnicima u dobi od ≥ 75 godina iz ispitivanja IMpower150, IMpower133 i IMpower110 bili su previše ograničeni da bi se mogli donijeti zaključci. U ispitivanju IPSOS u prvoj liniji liječenja bolesnika s NSCLC‑om nepogodnih za liječenje platinom sveukupno nisu zabilježene razlike u sigurnosnom profilu atezolizumaba primijenjenog u monoterapiji za prvu liniju liječenja između dobnih podskupina bolesnika.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V.](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx)

**4.9 Predoziranje**

Nema podataka o predoziranju atezolizumabom.

U slučaju predoziranja potrebno je pažljivo nadzirati bolesnike zbog moguće pojave znakova ili simptoma nuspojava te uvesti odgovarajuće simptomatsko liječenje.

**5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

**5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastici, monoklonska protutijela i konjugati protutijela i lijeka, inhibitori PD‑1/PDL‑1 (protein/ligand programirane stanične smrti 1). ATK oznaka: L01FF05.

Mehanizam djelovanja

Ligand receptora programirane stanične smrti 1 (PD‑L1) može se eksprimirati na tumorskim stanicama i/ili imunosnim stanicama koje infiltriraju tumor te može pridonijeti inhibiciji imunog odgovora na tumor u tumorskom mikrookruženju. Vezivanje PD‑L1 za receptore PD‑1 i B7.1 na T‑stanicama i antigen‑prezentirajućim stanicama potiskuje aktivnost citotoksičnih T‑stanica, proliferaciju T‑stanica i proizvodnju citokina.

Atezolizumab je humanizirano imunoglobulinsko G1 (IgG1) monoklonsko protutijelo proizvedeno Fc‑inženjeringom, koje se vezuje izravno za PD‑L1 i ostvaruje dvojnu blokadu receptora PD‑1 i B7.1 te tako prekida inhibiciju imunosnog odgovora posredovanu kompleksom PD‑L1/PD‑1, što uključuje reaktivaciju imunosnog odgovora na tumor bez indukcije stanične citotoksičnosti ovisne o protutijelima. Atezolizumab ne utječe na interakciju PD‑L2/PD‑1 te tako omogućuje da se i dalje prenose inhibicijski signali posredovani kompleksom PD‑L2/PD‑1.

Klinička djelotvornost i sigurnost

*Urotelni karcinom*

*IMvigor211 (GO29294): Randomizirano ispitivanje u bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim urotelnim karcinomom prethodno liječenih kemoterapijom*

Otvoreno, multicentrično, međunarodno, randomizirano ispitivanje faze III (IMvigor211) provedeno je radi ocjene djelotvornosti i sigurnosti atezolizumaba u odnosu na kemoterapiju (vinflunin, docetaksel ili paklitaksel, prema izboru ispitivača) u bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim urotelnim karcinomom (UK) kojima je bolest uznapredovala tijekom ili nakon liječenja protokolom koji je sadržavao platinu. U ovo ispitivanje nisu bili uključeni bolesnici koji su imali autoimunu bolest u anamnezi, koji su imali aktivne ili o kortikosteroidima ovisne moždane metastaze, koji su primili živo atenuirano cjepivo unutar 28 dana prije uključivanja u ispitivanje te oni koji su primili sistemske imunostimulatore unutar 4 tjedna ili sistemske imunosupresive unutar 2 tjedna prije uključivanja u ispitivanje. Procjene tumorskog odgovora provodile su se svakih 9 tjedana tijekom prva 54 tjedna, a zatim svakih 12 tjedana. Uzorci tumora prospektivno su se ocjenjivali kako bi se utvrdila ekspresija PD‑L1 na imunosnim stanicama koje infiltriraju tumor, a dobiveni rezultati koristili su se za definiranje podskupina prema ekspresiji PD‑L1 radi provedbe analiza opisanih u nastavku.

U ispitivanje je bio uključen ukupno 931 bolesnik. Bolesnici su bili randomizirani (1:1) za primanje atezolizumaba ili kemoterapije. Randomizacija je bila stratificirana prema kemoterapiji (vinflunin ili taksan), statusu ekspresije PD‑L1 na imunosnim stanicama koje infiltriraju tumor (< 5% ili ≥ 5%), broju prognostičkih faktora rizika (0 ili 1 – 3) i jetrenim metastazama (da ili ne). Prognostički faktori rizika uključivali su vrijeme od prethodne kemoterapije < 3 mjeseca, funkcionalni ECOG status > 0 te vrijednost hemoglobina < 10 g/dl.

Atezolizumab je primjenjivan u fiksnoj dozi od 1200 mg intravenskom infuzijom svaka 3 tjedna. Nije bilo dopušteno smanjivati dozu atezolizumaba. Bolesnici su se liječili do gubitka kliničke koristi prema ocjeni ispitivača ili pojave neprihvatljive toksičnosti. Vinflunin je primjenjivan u dozi od 320 mg/m2 intravenskom infuzijom 1. dana svakog 3-tjednog ciklusa do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti. Paklitaksel je primjenjivan u dozi od 175 mg/m2 intravenskom infuzijom u trajanju od 3 sata 1. dana svakog 3-tjednog ciklusa do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti. Docetaksel je primjenjivan u dozi od 75 mg/m2 intravenskom infuzijom 1. dana svakog 3‑tjednog ciklusa do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti. Medijan trajanja liječenja među svim liječenim bolesnicima iznosio je 2,8 mjeseci u skupini liječenoj atezolizumabom, 2,1 mjesec u skupinama liječenima vinfluninom i paklitakselom te 1,6 mjeseci u skupini liječenoj docetakselom.

Demografske značajke i početne značajke bolesti u populaciji za primarnu analizu bile su dobro ujednačene između liječenih skupina. Medijan dobi iznosio je 67 godina (raspon: 31 – 88), a 77,1% bolesnika bili su muškarci. Većina bolesnika bila je bijele rase (72,1%), 53,9% bolesnika u skupini liječenoj kemoterapijom primalo je vinflunin, 71,4% bolesnika imalo je najmanje jedan faktor rizika za lošu prognozu, a njih 28,8% imalo je jetrene metastaze na početku ispitivanja. Početni funkcionalni ECOG status iznosio je 0 (45,6%) ili 1 (54,4%). Mokraćni mjehur bio je primarno sijelo tumora u 71,1% bolesnika, dok je njih 25,4% imalo UK gornjih mokraćnih putova. Bilo je 24,2% bolesnika koji su prethodno primali samo adjuvantnu ili neoadjuvantnu terapiju koja je sadržavala platinu i doživjeli progresiju unutar 12 mjeseci.

Primarna mjera ishoda za djelotvornost u ispitivanju IMvigor211 bilo je ukupno preživljenje (OS). Sekundarne mjere ishoda za djelotvornost, koje je ocjenjivao ispitivač na temelju verzije 1.1 Kriterija za ocjenu odgovora kod solidnih tumora (engl. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*, RECIST), bile su stopa objektivnog odgovora (engl. *objective response rate*, ORR), preživljenje bez progresije bolesti (PFS) i trajanje odgovora (engl. *duration of response*, DOR). Usporedbe OS‑a između liječene i kontrolne skupine unutar populacije s najvišim stupnjem ekspresije PD‑L1 (populacija IC2/3), populacije s bilo kojim stupnjem ekspresije PD‑L1 (populacija IC1/2/3) te populacije predviđene za liječenje (engl. *intent-to-treat*, ITT; svi uključeni bolesnici) testirale su se hijerarhijskim postupkom s fiksnim redoslijedom utemeljenim na stratificiranom log‑rang testu pri dvostranoj razini od 5% kako slijedi: 1. korak: populacija IC2/3; 2. korak: populacija IC1/2/3; 3. korak: populacija svih uključenih bolesnika. Statistička značajnost rezultata za OS u 2. koraku i 3. koraku mogla se formalno ispitati samo ako su rezultati u prethodnom koraku bili statistički značajni.

Medijan praćenja preživljenja iznosio je 17 mjeseci. Primarna analiza ispitivanja IMvigor211 nije postigla primarnu mjeru ishoda – OS. Atezolizumab nije pokazao statistički značajan koristan učinak na preživljenje u odnosu na kemoterapiju u bolesnika s prethodno liječenim lokalno uznapredovalim ili metastatskim UK‑om. Prema unaprijed specificiranom redoslijedu za hijerarhijsko testiranje, najprije se testirala populacija IC2/3, uz omjer hazarda (engl. *hazard ratio*, HR) za OS od 0,87 (95% CI: 0,63; 1,21; medijan OS-a iznosio je 11,1 mjesec uz atezolizumab naspram 10,6 mjeseci uz kemoterapiju). Stratificirana log‑rang p‑vrijednost iznosila je 0,41, pa se rezultati u toj populaciji ne smatraju statistički značajnima. Zbog toga se nisu mogli provesti formalni testovi statističke značajnosti za OS u populaciji IC1/2/3 ni u populaciji svih uključenih bolesnika, a rezultati tih analiza smatrali bi se eksploracijskima. Ključni rezultati u populaciji svih uključenih bolesnika sažeto su prikazani u Tablici 4. Kaplan‑Meierova krivulja za OS u populaciji svih uključenih bolesnika prikazana je na Slici 1.

Provedena je eksploracijska analiza ažuriranih podataka o preživljenju, uz medijan praćenja preživljenja od 34 mjeseca u ITT populaciji. Medijan OS‑a iznosio je 8,6 mjeseci (95% CI: 7,8; 9,6) u skupini liječenoj atezolizumabom i 8,0 mjeseci (95% CI: 7,2; 8,6) u onoj koja je primala kemoterapiju, uz omjer hazarda od 0,82 (95% CI: 0,71; 0,94). U skladu s trendom opaženim kod stopa 12‑mjesečnog OS‑a u primarnoj analizi, u ITT populaciji zabilježene su brojčano veće stope 24‑mjesečnog i 30‑mjesečnog OS‑a u bolesnika liječenih atezolizumabom nego u onih koji su primali kemoterapiju. Postotak bolesnika koji su bili živi nakon 24 mjeseca (procijenjen Kaplan‑Meierovom metodom) iznosio je 12,7% u skupini koja je primala kemoterapiju te 22,5% u onoj liječenoj atezolizumabom; taj je postotak nakon 30 mjeseci (procijenjen Kaplan‑Meierovom metodom) iznosio 9,8% u skupini koja je primala kemoterapiju te 18,1% u onoj liječenoj atezolizumabom.

**Tablica 4: Sažetak rezultata za djelotvornost u populaciji svih uključenih bolesnika (IMvigor211)**

| **Mjera ishoda za djelotvornost** | **Atezolizumab**  **(n = 467)** | **Kemoterapija**  **(n = 464)** |
| --- | --- | --- |
| ***Primarna mjera ishoda za djelotvornost*** |  |  |
| ***OS\**** |  |  |
| Broj smrtnih slučajeva (%) | 324 (69,4%) | 350 (75,4%) |
| Medijan vremena do događaja (mjeseci) | 8,6 | 8,0 |
| 95% CI | 7,8; 9,6 | 7,2; 8,6 |
| Stratificiranǂ omjer hazarda (95% CI) | 0,85 (0,73; 0,99) | |
| 12-mjesečni OS (%)\* | 39,2% | 32,4% |
| ***Sekundarne i eksploracijske mjere ishoda*** | | |
| ***PFS prema ocjeni ispitivača (RECIST v1.1)*** | | |
| Broj događaja (%) | 407 (87,2%) | 410 (88,4%) |
| Medijan trajanja PFS‑a (mjeseci) | 2,1 | 4,0 |
| 95% CI | 2,1; 2,2 | 3,4; 4,2 |
| Stratificiran omjer hazarda (95% CI) | 1,10 (0,95; 1,26) | |
| ***ORR prema ocjeni ispitivača (RECIST v1.1)*** | n = 462 | n = 461 |
| Broj bolesnika s potvrđenim odgovorom (%) | 62 (13,4%) | 62 (13,4%) |
| 95% CI | 10,45; 16,87 | 10,47; 16,91 |
| Broj bolesnika s potpunim odgovorom (%) | 16 (3,5%) | 16 (3,5%) |
| Broj bolesnika s djelomičnim odgovorom (%) | 46 (10,0%) | 46 (10,0%) |
| Broj bolesnika sa stabilnom bolešću (%) | 92 (19,9%) | 162 (35,1%) |
| ***Trajanje odgovora prema ocjeni ispitivača (RECIST v1.1)*** | n = 62 | n = 62 |
| Medijan u mjesecima \*\*\* | 21,7 | 7,4 |
| 95% CI | 13,0; 21,7 | 6,1; 10,3 |

CI = interval pouzdanosti; ORR = stopa objektivnog odgovora; OS = ukupno preživljenje; PFS = preživljenje bez progresije bolesti; RECIST v1.1 = verzija 1.1 Kriterija za ocjenu odgovora kod solidnih tumora.

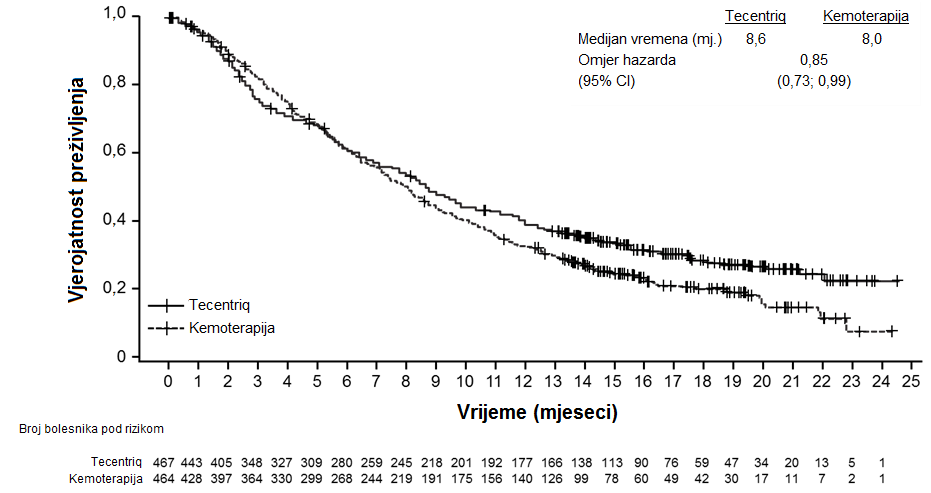
\*Analiza OS-a u populaciji svih uključenih bolesnika provedena je na temelju stratificiranog log‑rang testa, a rezultat se navodi samo za ilustraciju (p=0,0378); prema unaprijed specificiranoj hijerarhijskoj analizi, p‑vrijednost za analizu OS‑a u populaciji svih uključenih bolesnika ne može se smatrati statistički značajnom.

ǂ Stratifikacija prema kemoterapiji (vinflunin ili taksan), statusu ekspresije PD‑L1 na imunosnim stanicama koje infiltriraju tumor (< 5% ili ≥ 5%), broju prognostičkih faktora rizika (0 ili 1 – 3) i jetrenim metastazama (da ili ne).

\*\* Na temelju procjene prema Kaplan‑Meierovoj metodi

\*\*\* Odgovor je i dalje imalo 63% bolesnika koji su ostvarili odgovor u skupini liječenoj atezolizumabom te 21% bolesnika koji su ostvarili odgovor u skupini liječenoj kemoterapijom.

**Slika 1: Kaplan‑Meierova krivulja ukupnog preživljenja (IMvigor211)**

****

*IMvigor210 (GO29293): Neusporedno ispitivanje u prethodno neliječenih bolesnika s urotelnim karcinomom koji nisu pogodni za liječenje cisplatinom te u bolesnika s urotelnim karcinomom prethodno liječenih kemoterapijom*

Multicentrično, međunarodno, neusporedno kliničko ispitivanje faze II s dvije kohorte (IMvigor210) provedeno je u bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim UK‑om (koji se još naziva i urotelnim rakom mokraćnog mjehura).

U ispitivanje je bilo uključeno ukupno 438 bolesnika, a imalo je dvije kohorte. Kohorta 1 uključivala je prethodno neliječene bolesnike s lokalno uznapredovalim ili metastatskim UK‑om koji nisu bili pogodni ili sposobni za kemoterapiju temeljenu na cisplatinu ili koji su doživjeli progresiju bolesti najmanje 12 mjeseci nakon liječenja neoadjuvantnim ili adjuvantnim kemoterapijskim protokolom koji je sadržavao platinu. Kohorta 2 uključivala je bolesnike koji su primili najmanje jedan kemoterapijski protokol temeljen na platini za lokalno uznapredovali ili metastatski UK ili koji su doživjeli progresiju bolesti unutar 12 mjeseci od liječenja neoadjuvantnim ili adjuvantnim kemoterapijskim protokolom koji je sadržavao platinu.

U Kohorti 1 119 bolesnika liječeno je atezolizumabom u dozi od 1200 mg koji se primjenjivao intravenskom infuzijom svaka 3 tjedna do progresije bolesti. Medijan dobi iznosio je 73 godine. Većina bolesnika bili su muškarci (81%) i većina je bolesnika bila bijele rase (91%).

Kohorta 1 uključivala je 45 bolesnika (38%) s funkcionalnim ECOG statusom 0, 50 bolesnika (42%) s funkcionalnim ECOG statusom 1 i 24 bolesnika (20%) s funkcionalnim ECOG statusom 2, 35 bolesnika (29%) bez Bajorinovih faktora rizika (funkcionalni ECOG status ≥ 2 i visceralne metastaze), 66 bolesnika (56%) s jednim Bajorinovim faktorom rizika i 18 bolesnika (15 %) s dva Bajorinova faktora rizika, 84 bolesnika (71%) s oštećenjem bubrežne funkcije (brzina glomerularne filtracije [engl. *glomerular filtration rate*, GFR] < 60 ml/min) i 25 bolesnika (21%) s jetrenim metastazama.

Primarna mjera ishoda za djelotvornost u Kohorti 1 bila je potvrđena stopa objektivnog odgovora (ORR) prema ocjeni neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva na temelju verzije 1.1 RECIST kriterija.

Primarna analiza provedena je kada su svi bolesnici imali najmanje 24 tjedna praćenja. Medijan trajanja liječenja iznosio je 15,0 tjedana, dok je medijan praćenja preživljenja iznosio 8,5 mjeseci u svih uključenih bolesnika. Zabilježene su klinički relevantne stope ORR‑a prema ocjeni neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva na temelju verzije 1.1 RECIST kriterija; međutim, kada se one usporede s unaprijed specificiranom kontrolnom stopom odgovora iz prethodnih ispitivanja od 10%, vidljivo je da nije postignuta statistička značajnost za primarnu mjeru ishoda. Potvrđen ORR prema ocjeni neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva na temelju verzije 1.1 RECIST kriterija iznosio je 21,9% (95% CI: 9,3; 40,0) u bolesnika s ekspresijom PD‑L1 ≥ 5%, 18,8% (95% CI: 10,9; 29,0) u bolesnika s ekspresijom PD‑L1 ≥ 1% te 19,3% (95% CI: 12,7; 27,6) u svih uključenih bolesnika. Medijan trajanja odgovora nije dosegnut ni u jednoj od podskupina prema ekspresiji PD‑L1 niti u skupini svih uključenih bolesnika. Podaci za OS nisu bili zreli, a omjer događaja i bolesnika iznosio je približno 40%. Medijan OS‑a za sve podskupine bolesnika (ekspresija PD‑L1 ≥ 5% i ≥ 1%) i za sve uključene bolesnike iznosio je 10,6 mjeseci.

Provedena je analiza ažuriranih podataka, uz medijan praćenja preživljenja za Kohortu 1 od 17,2 mjeseca, a rezultati su sažeto prikazani u Tablici 5. Medijan trajanja odgovora nije dosegnut ni u jednoj od podskupina prema ekspresiji PD‑L1 niti u skupini svih uključenih bolesnika.

**Tablica 5: Sažetak ažuriranih rezultata za djelotvornost (Kohorta 1 iz ispitivanja IMvigor210)**

| **Mjera ishoda za djelotvornost** | **Ekspresija PD‑L1 na imunosnim stanicama koje infiltriraju tumor**  **≥ 5%** | **Ekspresija PD‑L1 na imunosnim stanicama koje infiltriraju tumor**  **≥ 1%** | **Svi uključeni bolesnici** |
| --- | --- | --- | --- |
| ***ORR (prema ocjeni neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva; RECIST v1.1)*** | n = 32 | n = 80 | n = 119 |
| Broj bolesnika s odgovorom (%) | 9 (28,1%) | 19 (23,8%) | 27 (22,7%) |
| 95% CI | 13,8; 46,8 | 15,0; 34,6 | 15,5; 31,3 |
| Broj bolesnika s potpunim odgovorom (%)  95% CI | 4 (12,5%)  (3,5; 29,0) | 8 (10,0%)  (4,4; 18,8) | 11 (9,2%)  (4,7; 15,9) |
| Broj bolesnika s djelomičnim odgovorom (%)  95% CI | 5 (15,6%)  (5,3; 32,8) | 11 (13,8%)  (7,1; 23,3) | 16 (13,4%)  (7,9; 20,9) |
| ***Trajanje odgovora (prema ocjeni neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva; RECIST v1.1)*** | n = 9 | n = 19 | n = 27 |
| Bolesnici s događajem (%) | 3 (33,3%) | 5 (26,3%) | 8 (29,6%) |
| Medijan (mjeseci) (95% CI) | NP (11,1; NP) | NP (NP) | NP (14,1; NP) |
| ***PFS (prema ocjeni neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva; RECIST v1.1)*** | n = 32 | n = 80 | n = 119 |
| Bolesnici s događajem (%) | 24 (75,0%) | 59 (73,8%) | 88 (73,9%) |
| Medijan (mjeseci) (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 |
| Bolesnici s događajem (%) | 18 (56,3%) | 42 (52,5%) | 59 (49,6%) |
| Medijan (mjeseci) (95% CI) | 12,3 (6,0; NP) | 14,1 (9,2; NP) | 15,9 (10,4; NP) |
| Stopa 1‑godišnjeg OS‑a (%) | 52,4% | 54,8% | 57,2% |

CI (engl. *confidence interval*) = interval pouzdanosti; NP = ne može se procijeniti; ORR = stopa objektivnog odgovora; OS = ukupno preživljenje; PFS = preživljenje bez progresije bolesti; RECIST v1.1 = verzija 1.1 Kriterija za ocjenu odgovora kod solidnih tumora

U trenutku provedbe završne analize podataka za Kohortu 1, medijan praćenja preživljenja bolesnika iznosio je 96,4 mjeseca. Medijan OS‑a iznosio je 12,3 mjeseca (95% CI: 6,0; 49,8) u bolesnika s ekspresijom PD‑L1 ≥ 5% (bolesnici koji su obuhvaćeni ovom terapijskom indikacijom).

Primarne mjere ishoda za djelotvornost u Kohorti 2 bile su potvrđen ORR prema ocjeni neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva na temelju verzije 1.1 RECIST kriterija te ORR prema ocjeni ispitivača na temelju modificiranih RECIST kriterija (mRECIST). Kohorta 2 uključivala je 310 bolesnika koji su liječeni atezolizumabom u dozi od 1200 mg primijenjenim intravenskom infuzijom svaka 3 tjedna do gubitka kliničke koristi. Primarna analiza Kohorte 2 provedena je kada su svi bolesnici imali najmanje 24 tjedna praćenja. Ispitivanje je postiglo obje primarne mjere ishoda u Kohorti 2, pokazujući statistički značajne stope ORR‑a prema ocjeni neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva na temelju verzije 1.1 RECIST kriterija i prema ocjeni ispitivača na temelju modificiranih RECIST kriterija u usporedbi s unaprijed specificiranom kontrolnom stopom odgovora iz prethodnih ispitivanja od 10%.

Za Kohortu 2 provedena je i analiza uz medijan praćenja preživljenja od 21,1 mjeseca. Potvrđen ORR prema ocjeni neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva na temelju verzije 1.1 RECIST kriterija iznosio je 28,0% (95% CI: 19,5; 37,9) u bolesnika s ekspresijom PD‑L1 ≥ 5%, 19,3% (95% CI: 14,2; 25,4) u bolesnika s ekspresijom PD‑L1 ≥ 1% te 15,8% (95% CI: 11,9; 20,4) u svih uključenih bolesnika. Potvrđen ORR prema ocjeni ispitivača na temelju modificiranih RECIST kriterija iznosio je 29,0% (95% CI: 20,4; 38,9) u bolesnika s ekspresijom PD‑L1 ≥ 5%, 23,7% (95% CI: 18,1; 30,1) u bolesnika s ekspresijom PD‑L1 ≥ 1% te 19,7% (95% CI: 15,4; 24,6) u svih uključenih bolesnika. Stopa potpunog odgovora prema ocjeni neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva na temelju verzije 1.1 RECIST kriterija u populaciji svih uključenih bolesnika iznosila je 6,1% (95% CI: 3,7; 9,4). U Kohorti 2 medijan trajanja odgovora nije dosegnut ni u jednoj od podskupina prema ekspresiji PD‑L1 niti u populaciji svih uključenih bolesnika, ali je dosegnut u bolesnika s ekspresijom PD‑L1 < 1% (13,3 mjeseca; 95% CI: 4,2; NP). Stopa OS‑a nakon 12 mjeseci u populaciji svih uključenih bolesnika iznosila je 37%.

U trenutku provedbe završne analize podataka za Kohortu 2, medijan praćenja preživljenja bolesnika iznosio je 46,2 mjeseca. Medijan OS‑a iznosio je 11,9 mjeseci (95% CI: 9,0; 22,8) u bolesnika s ekspresijom PD‑L1 ≥ 5%, 9,0 mjeseci (95% CI: 7,1; 11,1) u bolesnika s ekspresijom PD‑L1 ≥ 1% te 7,9 mjeseci (95% CI: 6,7; 9,3) u svih uključenih bolesnika.

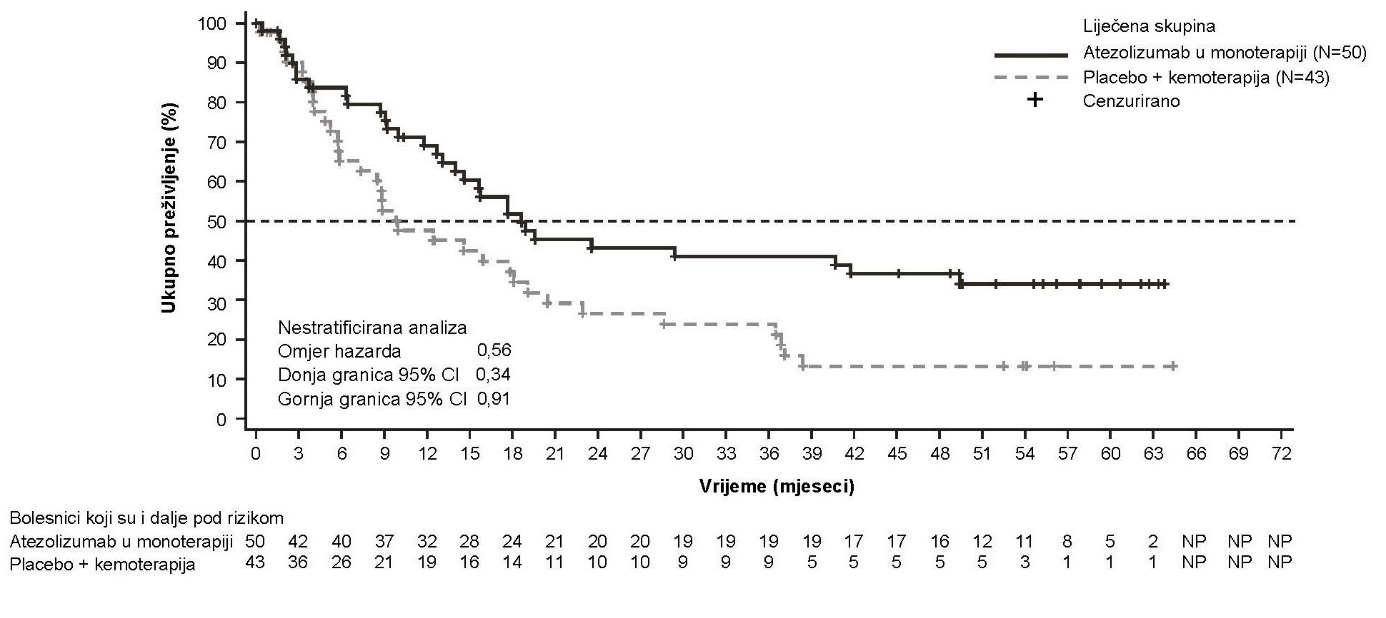
*IMvigor130 (WO30070): Ispitivanje faze III u kojem se atezolizumab ocjenjivao u monoterapiji i u kombinaciji s kemoterapijom temeljenom na platini u bolesnika s neliječenim lokalno uznapredovalim ili metastatskim urotelnim karcinomom*

Multicentrično, randomizirano, placebom kontrolirano, djelomično zaslijepljeno (samo skupine A i C) ispitivanje faze III (IMvigor130) provedeno je radi ocjene djelotvornosti i sigurnosti atezolizumaba + kombinirane kemoterapije temeljene na platini (tj. cisplatin ili karboplatin s gemcitabinom) (skupina A) ili atezolizumaba u monoterapiji (skupina B, otvorena skupina) u odnosu na placebo + kombiniranu kemoterapiju temeljenu na platini (skupina C) u bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim UK‑om koji prethodno nisu primili sistemsko liječenje za metastatsku bolest. Koprimarne mjere ishoda za djelotvornost bile su preživljenje bez progresije bolesti (PFS) prema ocjeni ispitivača u skupini A u odnosu na skupinu C te ukupno preživljenje (OS) u skupini A u odnosu na skupinu C, a zatim i u skupini B u odnosu na skupinu C, analizirano hijerarhijski. U usporedbi skupine A u odnosu na skupinu C ukupno preživljenje nije bilo statistički značajno pa se stoga nije moglo provesti daljnje formalno testiranje u skladu s unaprijed definiranim redoslijedom hijerarhijskog testiranja.

Na temelju preporuke neovisnog povjerenstva za praćenje podataka (engl. *independent* *Data Monitoring* Committee, iDMC) nakon rane ocjene podataka o preživljenju, uključivanje bolesnika čiji su tumori pokazivali nisku razinu ekspresije PD‑L1 (manje od 5% imunosnih stanica s pozitivnom PD‑L1 ekspresijom pri imunohistokemijskom bojanju koristeći VENTANA PD‑L1 [SP142] test) u skupini koja je primala monoterapiju atezolizumabom prekinuto je nakon što je pri neplaniranoj ranoj analizi opaženo smanjenje ukupnog preživljenja u toj podskupini. No, to se dogodilo nakon što je velika većina bolesnika već bila uključena u tu podskupinu.

Od 719 bolesnika uključenih u skupinu liječenu atezolizumabom u monoterapiji (n = 360) i onu liječenu samo kemoterapijom (n = 359), 50 odnosno 43 bolesnika nisu bila pogodna za liječenje cisplatinom prema Galskyjevim kriterijima i imala su tumore s visokom razinom ekspresije PD‑L1 (≥ 5% imunosnih stanica s pozitivnom PD‑L1 ekspresijom pri imunohistokemijskom bojanju koristeći VENTANA PD‑L1 [SP142] test). U eksploracijskoj analizi provedenoj u toj podskupini bolesnika, nestratificirani HR za OS iznosio je 0,56 (95% CI: 0,34; 0,91). Medijan OS‑a iznosio je 18,6 mjeseci (95% CI: 14,0; 49,4) u skupini koja je primala atezolizumab u monoterapiji naspram 10,0 mjeseci (95% CI: 7,4; 18,1) u skupini koja je primala samo kemoterapiju (vidjeti Sliku 2).

**Slika 2: Kaplan‑Meierova krivulja ukupnog preživljenja u bolesnika koji nisu bili pogodni za liječenje cisplatinom a čiji su tumori pokazivali visoku razinu ekspresije PD-L1 (skupina B u odnosu na skupinu C)**



*Rak pluća nemalih stanica*

*Adjuvantno liječenje NSCLC‑a u ranom stadiju*

*IMpower010 (GO29527): randomizirano ispitivanje faze III u bolesnika s reseciranim NSCLC‑om nakon kemoterapije utemeljene na cisplatinu*

Ispitivanje GO29527 (IMpower010) bilo je otvoreno, multicentrično, randomizirano ispitivanje faze III provedeno radi ocjene djelotvornosti i sigurnosti atezolizumaba u adjuvantnom liječenju bolesnika s NSCLC‑om stadija IB (tumori veličine ≥ 4 cm) ‑ IIIA (prema 7. izdanju klasifikacijskog sustava Unije za međunarodnu kontrolu raka/Američkog zajedničkog povjerenstva za rak).

Za odabir bolesnika s visokim rizikom od recidiva koji su obuhvaćeni ovom terapijskom indikacijom i koji odražavaju populaciju s bolešću stadija II ‑ IIIA prema 7. izdanju klasifikacijskog sustava koriste se sljedeći kriteriji:

Tumori veličine ≥ 5 cm; ili tumori bilo koje veličine praćeni statusom N1 ili N2; ili tumori koji prodiru u strukture prsnog koša (izravna invazija porebrice, stijenke prsnog koša, dijafragme, ošitnog živca, sredoprsne pleure, parijetalnog perikarda, sredoprsja, srca, velikih krvnih žila, dušnika, povratnog grkljanskog živca, jednjaka, kralježaka, grebena); ili tumori koji zahvaćaju glavni bronh < 2 cm distalno od grebena, ali ne zahvaćaju sam greben; ili tumori koji su praćeni atelektazom ili opstruktivnim pneumonitisom cijelih pluća; ili tumori sa zasebnim čvorom(vima) u istom režnju ili različitom ipsilateralnom režnju od primarnog tumora.

U ispitivanje nisu bili uključeni bolesnici koji su imali status N2 uz tumorsku invaziju sredoprsja, srca, velikih krvnih žila, dušnika, povratnog grkljanskog živca, jednjaka, kralježaka ili grebena, ili zasebne tumorske čvorove u različitom ipsilateralnom režnju.

Ukupno je 1280 uključenih bolesnika podvrgnuto potpunoj resekciji tumora i bilo pogodno za primanje do 4 ciklusa kemoterapije utemeljene na cisplatinu. Kemoterapijski protokoli utemeljeni na cisplatinu opisani su u Tablici 6.

**Tablica 6: Adjuvantni kemoterapijski protokoli (IMpower010)**

|  |  |
| --- | --- |
| **Adjuvantna kemoterapija utemeljena na cisplatinu:**  cisplatin 75 mg/m2 intravenski 1. dana svakog 21‑dnevnog ciklusa u kombinaciji s jednim od sljedećih terapijskih protokola | vinorelbin 30 mg/m2 intravenski 1. i 8. dana |
| docetaksel 75 mg/m2 intravenski 1. dana |
| gemcitabin 1250 mg/m2 intravenski 1. i 8. dana |
| pemetreksed 500 mg/m2 intravenski 1. dana (neplanocelularni karcinom) |

Nakon dovršetka kemoterapije utemeljene na cisplatinu (do 4 ciklusa), ukupno 1005 bolesnika bilo je randomizirano u omjeru 1:1 za primanje atezolizumaba (skupina A) ili najbolje potporne skrbi (skupina B). Atezolizumab se primjenjivao u fiksnoj dozi od 1200 mg i.v. infuzijom svaka 3 tjedna tijekom 16 ciklusa, osim ako nije došlo do recidiva bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti. Randomizacija je bila stratificirana prema spolu, stadiju bolesti, histološkom tipu i ekspresiji PD‑L1.

Bolesnici nisu bili uključeni u ispitivanje ako su imali autoimunu bolest u anamnezi; ako su primili živo, atenuirano cjepivo unutar 28 dana prije randomizacije; ako su primili sistemske imunostimulatore unutar 4 tjedna ili sistemske imunosupresive unutar 2 tjedna prije randomizacije. Procjene tumorskog odgovora provodile su se na početku randomizacijske faze, a zatim svaka 4 mjeseca tijekom prvih godinu dana nakon 1. dana 1. ciklusa. Nakon toga su se provodile svakih 6 mjeseci do 5. godine, a zatim jednom godišnje.

Demografske i početne značajke bolesti u ITT populaciji bile su dobro ujednačene između liječenih skupina. Medijan dobi iznosio je 62 godine (raspon: 26 – 84), a 67% bolesnika bili su muškarci. Većina bolesnika bili su bijelci (73%), a njih 24% bili su Azijci. Većina bolesnika bili su aktivni ili bivši pušači (78%), a početni funkcionalni ECOG status bolesnika iznosio je 0 (55%) ili 1 (44%). Sveukupno je 12% bolesnika imalo bolest stadija IB, njih 47% imalo je bolest stadija II, a njih 41% bolest stadija IIIA. Postotak bolesnika čiji su tumori pokazivali razinu ekspresije PD‑L1 na tumorskim stanicama ≥ 1% odnosno ≥ 50%, što je utvrđeno testom VENTANA PD‑L1 (SP263), iznosio je 55% odnosno 26%.

Primarna mjera ishoda za djelotvornost bilo je preživljenje bez znakova bolesti (engl. *disease-free survival,* DFS) prema ocjeni ispitivača. DFS se definirao kao vrijeme od datuma randomizacije do datuma nastupa bilo kojeg od sljedećih događaja: prvog dokumentiranog recidiva bolesti, novog primarnog NSCLC‑a ili smrti zbog bilo kojeg uzroka, što god je nastupilo prvo. Primarni cilj za djelotvornost bio je ocijeniti DFS u populaciji bolesnika s razinom ekspresije PD‑L1 ≥ 1% na tumorskim stanicama i bolešću stadija II ‑ IIIA. Ključni sekundarni ciljevi za djelotvornost bili su ocijeniti DFS u populaciji bolesnika s razinom ekspresije PD‑L1 ≥ 50% na tumorskim stanicama i bolešću stadija II ‑ IIIA te ukupno preživljenje (OS) u ITT populaciji.

U trenutku provedbe interim analize DFS‑a postignuta je primarna mjera ishoda u ispitivanju. U analizi bolesnika s razinom ekspresije PD‑L1 ≥ 50% na tumorskim stanicama i bolešću stadija II ‑ IIIA koji nisu imali EGFR mutacije ni izmjene u redoslijedu baza u genu *ALK* (n = 209) opaženo je poboljšanje DFS‑a u skupini liječenoj atezolizumabom u odnosu na onu koja je primala najbolju potpornu skrb. Rezultati su bili dosljedni u trenutku provedbe završne analize DFS‑a uz medijan trajanja praćenja od 65 mjeseci.

Ključni rezultati za djelotvornost s obzirom na DFS i OS u populaciji bolesnika s razinom ekspresije PD‑L1 ≥ 50% na tumorskim stanicama i bolešću stadija II ‑ IIIA koji nisu imali EGFR mutacije ni izmjene u redoslijedu baza u genu *ALK* sažeto su prikazani u Tablici 7. Kaplan‑Meierova krivulja DFS‑a prikazana je na Slici 3.

**Tablica 7: Sažetak rezultata za djelotvornost u populaciji bolesnika s razinom ekspresije PD‑L1 ≥ 50% na tumorskim stanicama i bolešću stadija II ‑ IIIA koji nisu imali EGFR mutacije ni izmjene u redoslijedu baza u genu *ALK* (IMpower010)**

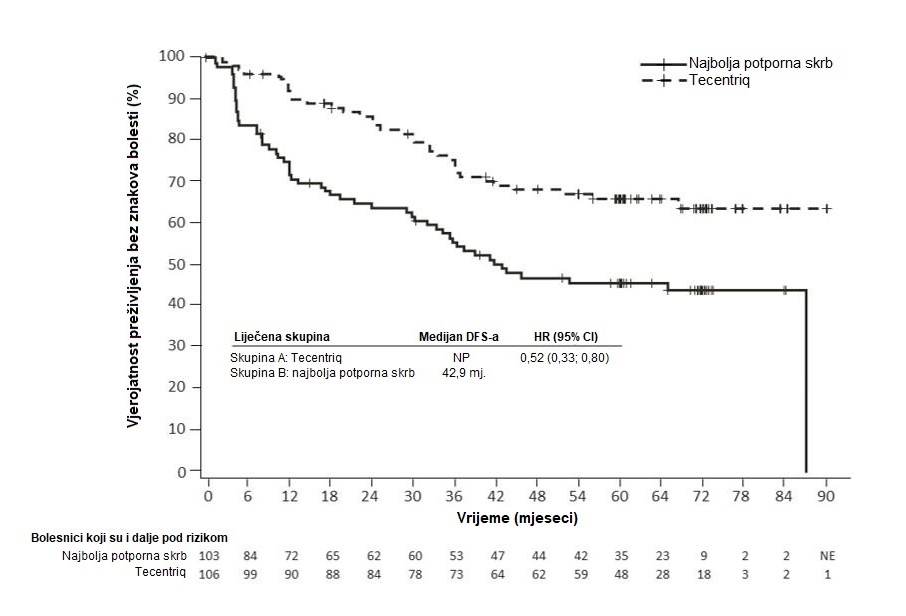
| **Mjera ishoda za djelotvornost** | **Skupina A**  (atezolizumab) | **Skupina B**  (najbolja potporna skrb) |
| --- | --- | --- |
| ***DFS prema ocjeni ispitivača\**** | n = 106 | n = 103 |
| Broj događaja (%) | 34 (32,1%) | 55 (53,4%) |
| Medijan trajanja DFS‑a (mjeseci) | NP | 42,9 |
| 95% CI | (NP) | (32,0; NP) |
| Stratificiranǂ omjer hazarda (95% CI) | 0,52 (0,33; 0,80) | |
| ***OS\**** | n=106 | n=103 |
| Broj događaja (%) | 22 (20,8%) | 41 (39,8%) |
| Medijan OS‑a (mjeseci) | NP | 87,1 |
| 95% CI | (NP) | (72,0; NP) |
| Stratificiranǂ omjer hazarda (95% CI) | 0,47 (0,28; 0,80) | |

DFS = preživljenje bez znakova bolesti; CI = interval pouzdanosti; NP = ne može se procijeniti

\* Analiza ažuriranih podataka za DFS i OS u trenutku prekida prikupljanja kliničkih podataka 26. siječnja 2024.

ǂ Stratificirano prema stadiju bolesti, spolu i histološkom tipu.

**Slika 3: Kaplan‑Meierova krivulja preživljenja bez znakova bolesti u populaciji bolesnika s razinom ekspresije PD‑L1 ≥ 50% na tumorskim stanicama i bolešću stadija II ‑ IIIA koji nisu imali EGFR mutacije ni izmjene u redoslijedu baza u genu *ALK* (IMpower010)**



Poboljšanje DFS‑a opaženo u skupini liječenoj atezolizumabom u odnosu na onu koja je primala najbolju potpornu skrb dosljedno je zabilježeno u većini unaprijed specificiranih podskupina unutar populacije bolesnika s razinom ekspresije PD‑L1 ≥ 50% na tumorskim stanicama i bolešću stadija II ‑ IIIA koji nisu imali EGFR mutacije ni izmjene u redoslijedu baza u genu *ALK*, uključujući i bolesnike s neplanocelularnim NSCLC‑om (nestratificiran HR: 0,40; 95% CI: 0,23; 0,70; medijan DFS‑a: NP naspram 36,8 mjeseci) i one s planocelularnim NSCLC‑om (nestratificiran HR: 0,67; 95% CI: 0,34; 1,32; medijan DFS‑a nije se mogao procijeniti).

*Prva linija liječenja uznapredovalog NSCLC‑a*

*IMpower150 (GO29436): Randomizirano ispitivanje faze III provedeno u bolesnika s metastatskim neplanocelularnim NSCLC‑om koji prethodno nisu primali kemoterapiju, u kombinaciji s paklitakselom i karboplatinom, uz bevacizumab ili bez njega*

Ispitivanje IMpower150 bilo je otvoreno, multicentrično, međunarodno, randomizirano ispitivanje faze III provedeno radi ocjene djelotvornosti i sigurnosti atezolizumaba u kombinaciji s paklitakselom i karboplatinom, uz bevacizumab ili bez njega, u bolesnika s metastatskim neplanocelularnim NSCLC‑om koji prethodno nisu primali kemoterapiju.

U ispitivanje nisu bili uključeni bolesnici koji su imali autoimunu bolest u anamnezi, koji su primili živo atenuirano cjepivo unutar 28 dana prije randomizacije, koji su primili sistemske imunostimulatore unutar 4 tjedna ili sistemske imunosupresive unutar 2 tjedna prije randomizacije, koji su imali aktivne ili neliječene metastaze u središnjem živčanom sustavu (SŽS), kao ni oni koji su imali jasnu infiltraciju tumora u velike torakalne krvne žile ili jasnu kavitaciju plućnih lezija, vidljive na snimkama dobivenima oslikavanjem. Procjene tumorskog odgovora provodile su se svakih 6 tjedana tijekom prvih 48 tjedana nakon 1. dana 1. ciklusa, a zatim svakih 9 tjedana. Uzorci tumora ocjenjivali su se kako bi se utvrdila ekspresija PD‑L1 na tumorskim stanicama (engl. *tumour cells*, TC) i imunosnim stanicama koje infiltriraju tumor (engl. *tumour‑infiltrating immune cells*, IC), a dobiveni su se rezultati koristili za definiranje podskupina bolesnika prema ekspresiji PD‑L1 za analize opisane u nastavku.

Ukupno su bila uključena 1202 bolesnika, koja su randomizirana (1:1:1) za primanje jednoga od terapijskih protokola opisanih u Tablici 8. Randomizacija je bila stratificirana prema spolu, prisutnosti jetrenih metastaza te tumorskoj ekspresiji PD-L1 na tumorskim stanicama i imunosnim stanicama koje infiltriraju tumor.

**Tablica 8: Intravenski terapijski protokoli (IMpower150)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Terapijski protokol** | **Uvodno liječenje**  **(četiri ili šest 21‑dnevnih ciklusa)** | **Terapija održavanja**  **(21‑dnevni ciklusi)** |
| A | Atezolizumaba (1200 mg) + paklitaksel (200 mg/m2)b,c + karboplatinc (AUC 6) | Atezolizumaba (1200 mg) |
| B | Atezolizumaba (1200 mg) + bevacizumabd (15 mg/kg TT) + paklitaksel (200 mg/m2)b,c + karboplatinc (AUC 6) | Atezolizumaba (1200 mg) + bevacizumabd (15 mg/kg TT) |
| C | Bevacizumabd (15 mg/kg TT) + paklitaksel (200 mg/m2)b,c + karboplatinc (AUC 6) | Bevacizumabd (15 mg/kg TT) |

a Atezolizumab se primjenjuje do gubitka kliničke koristi prema ocjeni ispitivača

b Početna doza paklitaksela za bolesnike azijskog podrijetla/etničke pripadnosti iznosila je 175 mg/m2 zbog više ukupne razine hematoloških toksičnosti u bolesnika iz azijskih zemalja u odnosu na bolesnike iz ostalih zemalja

c Paklitaksel i karboplatin primjenjuju se dok se ne dovrši 4 ili 6 ciklusa liječenja, ili do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti, što god nastupi prije

d. Bevacizumab se primjenjuje do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti

Demografske i početne značajke bolesti u ispitivanoj populaciji bile su dobro ujednačene između liječenih skupina. Medijan dobi iznosio je 63 godine (raspon: 31 – 90), a 60% bolesnika bili su muškarci. Većina bolesnika bila je bijele rase (82%). Približno 10% bolesnika imalo je poznatu EGFR mutaciju, 4% ih je imalo poznate izmjene u redoslijedu baza u genu *ALK*, 14% bolesnika imalo je jetrene metastaze na početku ispitivanja, a većina bolesnika bili su aktivni ili bivši pušači (80%). Početni funkcionalni ECOG status iznosio je 0 (43%) ili 1 (57%). Pedeset i jedan posto (51%) bolesnika imalo je ekspresiju PD‑L1 ≥ 1% na tumorskim stanicama ili ≥ 1% na imunosnim stanicama koje infiltriraju tumor, dok je 49% bolesnika imalo tumorsku ekspresiju PD‑L1 < 1% na tumorskim stanicama i < 1% na imunosnim stanicama koje infiltriraju tumor.

U trenutku provedbe završne analize podataka za PFS, medijan praćenja bolesnika iznosio je 15,3 mjeseca. U ITT populaciji, uključujući bolesnike s EGFR mutacijama ili izmjenama u redoslijedu baza u genu *ALK* koji su prethodno trebali primati inhibitore tirozinske kinaze, zabilježeno je klinički značajno produljenje PFS‑a u skupini B u odnosu na skupinu C (HR: 0,61; 95% CI: 0,52; 0,72; medijan PFS‑a: 8,3 naspram 6,8 mjeseci).

U trenutku provedbe interim analize podataka za OS, medijan praćenja bolesnika iznosio je 19,7 mjeseci. Ključni rezultati te analize, kao i analize ažuriranih podataka za PFS u ITT populaciji, sažeto su prikazani u Tablicama 9 i 10. Kaplan‑Meierova krivulja OS‑a u ITT populaciji prikazana je na Slici 4. Slika 5 sažeto prikazuje rezultate za OS u ITT populaciji i podskupinama prema ekspresiji PD‑L1. Na Slikama 6 i 7 prikazani su i ažurirani rezultati za PFS.

**Tablica 9: Sažetak ažuriranih rezultata za djelotvornost u ITT populaciji (IMpower150)**

| **Mjera ishoda za djelotvornost** | **Skupina A**  **(atezolizumab + paklitaksel + karboplatin)** | **Skupina B**  **(atezolizumab + bevacizumab + paklitaksel + karboplatin)** | **Skupina C**  **(bevacizumab + paklitaksel + karboplatin)** |
| --- | --- | --- | --- |
| **Sekundarne mjere ishoda#** |  |  |  |
| ***PFS prema ocjeni ispitivača (RECIST v1.1)\**** | n = 402 | n = 400 | n = 400 |
| Broj događaja (%) | 330 (82,1%) | 291 (72,8%) | 355 (88,8%) |
| Medijan trajanja PFS‑a (mjeseci) | 6,7 | 8,4 | 6,8 |
| 95% CI | (5,7; 6,9) | (8,0; 9,9) | (6,0; 7,0) |
| Stratificiran omjer hazarda‡^ (95% CI)  p‑vrijednost1,2 | 0,91 (0,78; 1,06)  0,2194 | 0,59 (0,50; 0,69)  < 0,0001 | --- |
| 12‑mjesečni PFS (%) | 24 | 38 | 20 |
| ***Interim analiza podataka za OS\**** | n = 402 | n = 400 | n = 400 |
| Broj smrtnih slučajeva (%)  Medijan vremena do događaja (mjeseci)  95% CI | 206 (51,2%)  19,5  (16,3; 21,3) | 192 (48,0%)  19,8  (17,4; 24,2) | 230 (57,5%)  14,9  (13,4; 17,1) |
| Stratificiran omjer hazarda‡^ (95% CI)  p‑vrijednost1,2 | 0,85 (0,71; 1,03)  0,0983 | 0,76 (0,63; 0,93)  0,006 | --- |
| 6‑mjesečni OS (%) | 84 | 85 | 81 |
| 12‑mjesečni OS (%) | 66 | 68 | 61 |
| ***Ukupan najbolji odgovor prema ocjeni ispitivača3\* (RECIST 1.1)*** | n = 401 | n = 397 | n = 393 |
| Broj bolesnika s odgovorom (%) | 163 (40,6%) | 224 (56,4%) | 158 (40,2%) |
| 95% CI | (35,8; 45,6) | (51,4; 61,4) | (35,3; 45,2) |
| Broj bolesnika s potpunim odgovorom (%) | 8 (2,0%) | 11 (2,8%) | 3 (0,8%) |
| Broj bolesnika s djelomičnim odgovorom (%) | 155 (38,7%) | 213 (53,7%) | 155 (39,4%) |
| ***Trajanje odgovora prema ocjeni ispitivača\* (RECIST v1.1)*** | n = 163 | n = 224 | n = 158 |
| Medijan u mjesecima | 8,3 | 11,5 | 6,0 |
| 95% CI | (7,1; 11,8) | (8,9; 15,7) | (5,5; 6,9) |

#Primarne mjere ishoda za djelotvornost bili su PFS i OS koji su analizirani u ITT populaciji divljeg tipa (engl. *wild-type*, WT), odnosno populaciji koja ne uključuje bolesnike s EGFR mutacijama ili izmjenama u redoslijedu baza u genu *ALK*.

1Na temelju stratificiranog log‑rang testa

2Samo za informaciju; usporedbe između skupine B i skupine C te između skupine A i skupine C u ITT populaciji nisu još bile formalno testirane prema unaprijed specificiranoj hijerarhijskoj analizi

3Ukupan najbolji odgovor za potpuni odgovor i djelomičan odgovor

‡ Stratificirano prema spolu, prisutnosti jetrenih metastaza te tumorskoj ekspresiji PD-L1 na tumorskim stanicama i imunosnim stanicama koje infiltriraju tumor

^ Skupina C usporedna je skupina za sve omjere hazarda

\* Analiza ažuriranih podataka za PFS i interim analiza podataka za OS u trenutku prekida prikupljanja kliničkih podataka 22. siječnja 2018.

PFS = preživljenje bez progresije bolesti; RECIST v1.1 = verzija 1.1 Kriterija za ocjenu odgovora kod solidnih tumora; CI = interval pouzdanosti; OS = ukupno preživljenje.

**Tablica 10: Sažetak ažuriranih rezultata za djelotvornost za skupinu A u odnosu na skupinu B u ITT populaciji (IMpower150)**

| **Mjera ishoda za djelotvornost** | **Skupina A**  **(atezolizumab + paklitaksel + karboplatin)** | **Skupina B**  **(atezolizumab + bevacizumab + paklitaksel + karboplatin)** |
| --- | --- | --- |
| ***PFS prema ocjeni ispitivača (RECIST v1.1)\**** | n = 402 | n = 400 |
| Broj događaja (%) | 330 (82,1%) | 291 (72,8%) |
| Medijan trajanja PFS‑a (mjeseci) | 6,7 | 8,4 |
| 95% CI | (5,7; 6,9) | (8,0; 9,9) |
| Stratificiran omjer hazarda‡^(95% CI)  p‑vrijednost1,2 | 0,67 (0,57; 0,79)  < 0,0001 | |
| ***Interim analiza podataka za OS\**** | n = 402 | n = 400 |
| Broj smrtnih slučajeva (%)  Medijan vremena do događaja (mjeseci)  95% CI | 206 (51,2%)  19,5  (16,3; 21,3) | 192 (48,0%)  19,8  (17,4; 24,2) |
| Stratificiran omjer hazarda‡^ (95% CI)  p‑vrijednost1,2 | 0,90 (0,74; 1,10)  0,3000 | |

1 Na temelju stratificiranog log‑rang testa

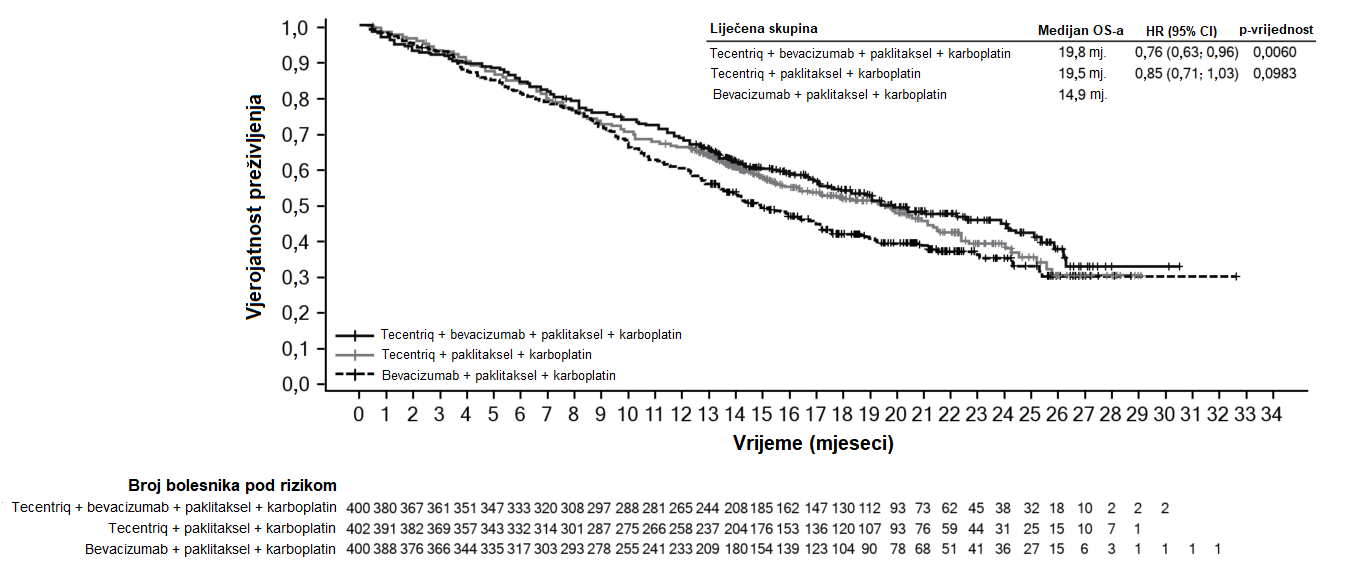
2 Samo za informaciju; usporedbe između skupine A i skupine B u ITT populaciji nisu bile obuhvaćene unaprijed specificiranom hijerarhijskom analizom

‡ Stratificirano prema spolu, prisutnosti jetrenih metastaza te ekspresiji PD-L1 na tumorskim stanicama i imunosnim stanicama koje infiltriraju tumor

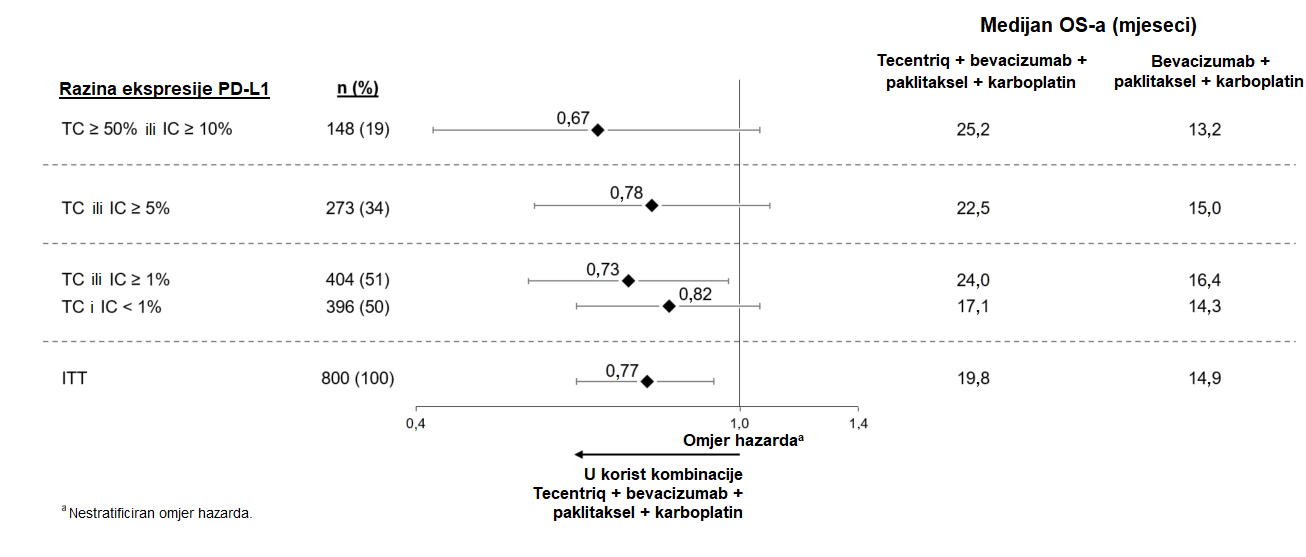
\* Analiza ažuriranih podataka za PFS i interim analiza podataka za OS u trenutku prekida prikupljanja kliničkih podataka 22. siječnja 2018.

^ Skupina A usporedna je skupina za sve omjere hazarda

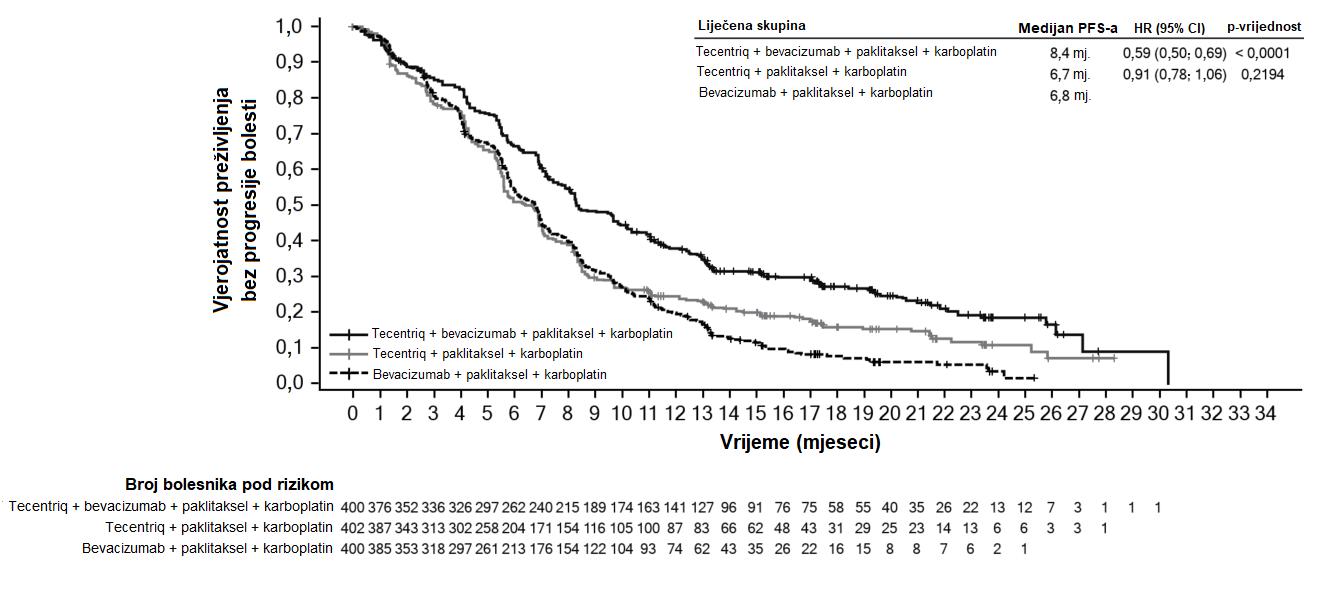
**Slika 4: Kaplan‑Meierova krivulja ukupnog preživljenja u ITT populaciji (IMpower150)**

****

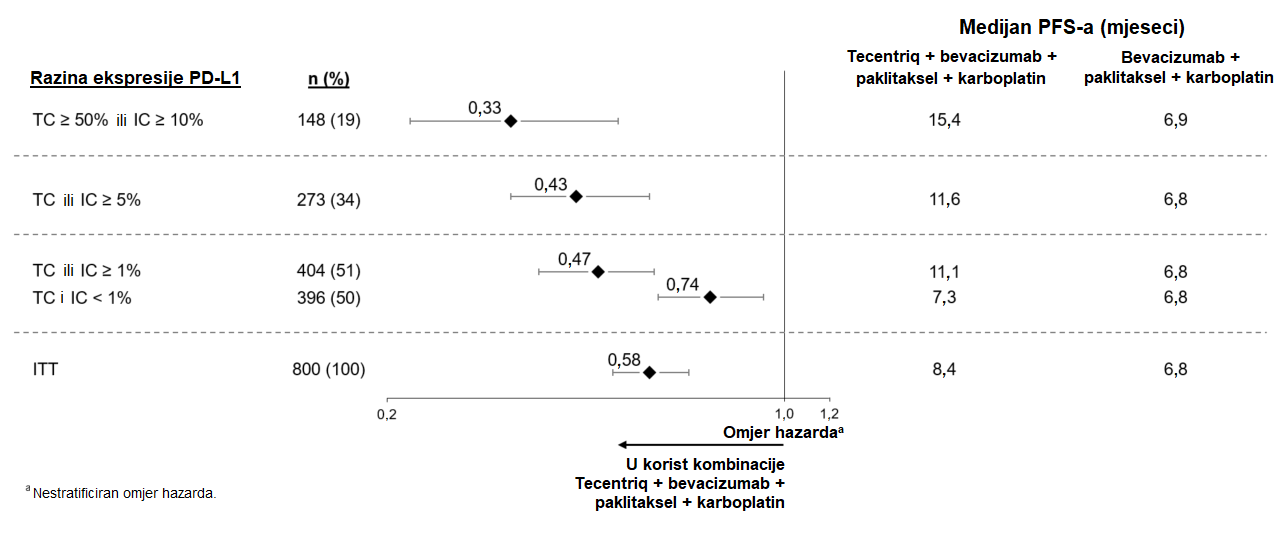
**Slika 5: Grafikon raspona pouzdanosti (engl. *forest plot*) za ukupno preživljenje prema ekspresiji PD‑L1 u ITT populaciji, skupina B naspram skupine C (IMpower150)**

****

**Slika 6: Kaplan‑Meierova krivulja PFS‑a u ITT populaciji (IMpower150)**

****

**Slika 7: Grafikon raspona pouzdanosti za preživljenje bez progresije bolesti prema ekspresiji PD‑L1 u ITT populaciji, skupina B naspram skupine C (IMpower150)**

****

U skupini B u odnosu na skupinu C analize podataka za unaprijed specificirane podskupine iz interim analize OS‑a pokazale su poboljšanje OS‑a kod bolesnika s EGFR mutacijama ili izmjenama u redoslijedu baza u genu *ALK* (omjer hazarda [HR] od 0,54, 95% CI: 0,29, 1,03; medijan OS nije postignut naspram 17,5 mjeseci) te onih s jetrenim metastazama (HR od 0,52, 95% CI: 0,33, 0,82; medijan OS 13,3 naspram 9,4 mjeseci). Također su primijećena poboljšanja PFS‑a kod bolesnika s EGFR mutacijama ili izmjenama u redoslijedu baza u genu *ALK* (HR od 0,55, 95% CI: 0,35, 0,87; medijan PFS 10,0 naspram. 6,1 mjeseci) i onih s jetrenim metastazama (HR od 0,41, 95% CI: 0,26, 0,62; medijan PFS 8,2 naspram 5,4 mjeseci). Rezultati za OS bili su slični u podskupini bolesnika u dobi od < 65 godina i podskupini bolesnika u dobi od ≥ 65 godina. Podaci za bolesnike u dobi od ≥ 75 godina previše su ograničeni da bi se mogli donijeti zaključci o toj populaciji. Ni za jednu analizu podskupina nije bilo planirano formalno statističko testiranje.

*IMpower130 (GO29537): Randomizirano ispitivanje faze III provedeno u bolesnika s metastatskim neplanocelularnim NSCLC‑om koji prethodno nisu primali kemoterapiju, u kombinaciji s nab‑paklitakselom i karboplatinom*

Ispitivanje GO29537 (IMpower130) bilo je otvoreno, randomizirano ispitivanje faze III provedeno radi ocjene djelotvornosti i sigurnosti atezolizumaba u kombinaciji s nab‑paklitakselom i karboplatinom u bolesnika s metastatskim neplanocelularnim NSCLC‑om koji prethodno nisu primali kemoterapiju. Bolesnici s EGFR mutacijama ili izmjenama u redoslijedu baza u genu *ALK* prethodno su morali biti liječeni inhibitorima tirozin kinaze.

Bolesnicima je stadij bolesti bio određen prema 7. izdanju klasifikacije Američkog zajedničkog odbora za rak (engl. *American Joint Committee on Cancer*, AJCC). U ispitivanje nisu bili uključeni bolesnici koji su imali autoimunu bolest u anamnezi, koji su primili živo atenuirano cjepivo unutar 28 dana prije randomizacije, koji su primili imunostimulatore unutar 4 tjedna ili sistemske imunosupresive unutar 2 tjedna prije randomizacije, kao ni oni koji su imali aktivne ili neliječene metastaze u središnjem živčanom sustavu (SŽS). U ispitivanju nisu mogli sudjelovati bolesnici koji su se prethodno liječili agonistima CD137 ili terapijama koje blokiraju kontrolne točke imunosnog sustava (terapijska protutijela na PD‑1 i PD‑L1). Međutim, mogli su se uključiti bolesnici koji su prethodno primali inhibitore CTLA‑4, pod uvjetom da su posljednju dozu primili najmanje 6 tjedana prije randomizacije i da u anamnezi nisu imali teške imunološki uzrokovane štetne događaje izazvane primjenom inhibitora CTLA‑4 (3. i 4. stupnja težine prema NCI CTCAE kriterijima). Procjene tumorskog odgovora provodile su se svakih 6 tjedana tijekom prvih 48 tjedana nakon 1. ciklusa, a zatim svakih 9 tjedana. Uzorci tumora ocjenjivali su se kako bi se utvrdila ekspresija PD‑L1 na tumorskim stanicama (TC) i imunosnim stanicama koje infiltriraju tumor (IC), a dobiveni su se rezultati koristili za definiranje podskupina bolesnika prema ekspresiji PD‑L1 za analize opisane u nastavku.

Uključeni bolesnici, uključujući one s EGFR mutacijama ili izmjenama u redoslijedu baza u genu *ALK*, bili su randomizirani u omjeru 2:1 za primanje jednoga od terapijskih protokola opisanih u Tablici 11. Randomizacija je bila stratificirana prema spolu, prisutnosti jetrenih metastaza te ekspresiji PD-L1 na tumorskim stanicama i imunosnim stanicama koje infiltriraju tumor. Bolesnici koji su primali terapijski protokol B mogli su nakon progresije bolesti prijeći u drugu skupinu i primati monoterapiju atezolizumabom.

**Tablica 11: Intravenski terapijski protokoli (IMpower130)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Terapijski protokol** | | **Uvodno liječenje**  **(četiri ili šest 21‑dnevnih ciklusa)** | **Terapija održavanja**  **(21‑dnevni ciklusi)** |
| A | Atezolizumab (1200 mg)a + nab‑paklitaksel (100 mg/m2)b,c + karboplatin (AUC 6)c | | Atezolizumab (1200 mg)a |
| B | Nab‑paklitaksel (100 mg/m2)b,c + karboplatin (AUC 6)c | | Najbolja potporna skrb ili pemetreksed |

a Atezolizumab se primjenjuje do gubitka kliničke koristi prema ocjeni ispitivača

b Nab‑paklitaksel se primjenjuje 1., 8. i 15. dana svakog ciklusa

c Nab‑paklitaksel i karboplatin primjenjuju se dok se ne dovrši 4 – 6 ciklusa liječenja, ili do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti, što god nastupi prije

Demografske i početne značajke bolesti u ispitivanoj populaciji koja se definirala kao ITT populacija s tumorom divljeg tipa (n = 679) bile su dobro ujednačene između liječenih skupina. Medijan dobi iznosio je 64 godine (raspon: 18 – 86 godina). Većina je bolesnika bila muškog spola (59%) i bijele rase (90%), 14,7% bolesnika imalo je jetrene metastaze na početku ispitivanja, a većina bolesnika bili su aktivni ili bivši pušači (90%). Većina bolesnika imala je početni funkcionalni ECOG status 1 (59%) i ekspresiju PD‑L1 < 1% (približno 52%). Među 107 bolesnika iz skupine B koji su nakon uvodnog liječenja imali stabilnu bolest, djelomičan odgovor ili potpun odgovor, njih 40 prešlo je na terapiju održavanja pemetreksedom.

Primarna analiza obuhvatila je sve bolesnike osim onih s EGFR mutacijama ili izmjenama u redoslijedu baza u genu *ALK*, koji su se definirali kao ITT populacija s tumorom divljeg tipa (n = 679). Medijan praćenja preživljenja bolesnika iznosio je 18,6 mjeseci te je zabilježeno produljenje OS-a i PFS-a uz atezolizumab, nab‑paklitaksel i karboplatin u odnosu na kontrolnu skupinu. Ključni rezultati sažeto su prikazani u Tablici 12, a Kaplan‑Meierove krivulje za OS i PFS prikazane su na Slici 8 odnosno Slici 10. Eksploracijski rezultati za OS i PFS prema ekspresiji PD‑L1prikazani su na Slici 9 odnosno Slici 11. U bolesnika s jetrenim metastazama nije zabilježeno produljenje PFS‑a ni OS‑a uz atezolizumab, nab‑paklitaksel i karboplatin u odnosu na nab‑paklitaksel i karboplatin (HR za PFS: 0,93; 95% CI: 0,59; 1,47; HR za OS: 1,04; 95% CI: 0,63; 1,72).

Pedeset i devet posto (59%) bolesnika u skupini liječenoj nab‑paklitakselom i karboplatinom je nakon progresije bolesti primalo neki oblik imunoterapije za rak (engl. *cancer immunotherapy*, CIT) , što uključuje i bolesnike koji su prešli na liječenje atezolizumabom (41% svih bolesnika), dok je isto zabilježeno u 7,3% bolesnika u skupini koja je primala atezolizumab, nab‑paklitaksel i karboplatin.

U eksploracijskoj analizi s duljim praćenjem (medijan: 24,1 mjesec) medijan OS‑a za obje skupine ostao je nepromijenjen u odnosu na primarnu analizu, uz HR = 0,82 (95% CI: 0,67; 1,01).

**Tablica 12: Sažetak rezultata za djelotvornost u primarnoj analizi podataka iz ispitivanja IMpower130 (ITT populacija s tumorom divljeg tipa)**

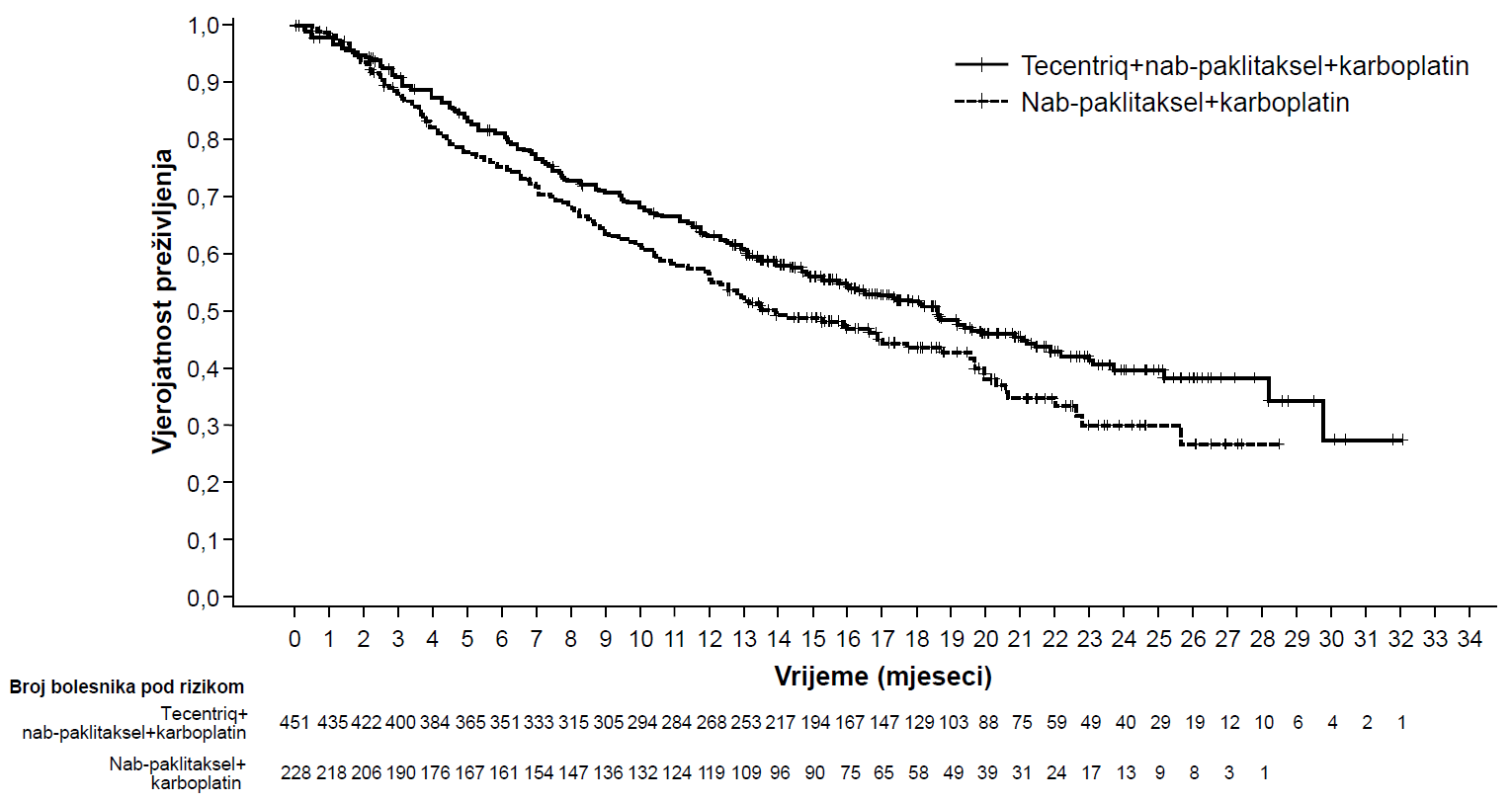
| **Mjere ishoda za djelotvornost** | **Skupina A**  **Atezolizumab + nab‑paklitaksel + karboplatin** | **Skupina B**  **Nab‑paklitaksel + karboplatin** |
| --- | --- | --- |
| **Koprimarne mjere ishoda** |  |  |
| ***OS*** | n = 451 | n = 228 |
| Broj smrtnih slučajeva (%) | 226 (50,1%) | 131 (57,5%) |
| Medijan vremena do događaja (mjeseci) | 18,6 | 13,9 |
| 95% CI | (16,0; 21,2) | (12,0; 18,7) |
| Stratificiran omjer hazarda‡ (95% CI) | 0,79 (0,64; 0,98) | |
| p‑vrijednost | 0,033 | |
| 12‑mjesečni OS (%) | 63 | 56 |
| ***PFS prema ocjeni ispitivača (RECIST v1.1***) | n = 451 | n = 228 |
| Broj događaja (%) | 347 (76,9%) | 198 (86,8%) |
| Medijan trajanja PFS‑a (mjeseci) | 7,0 | 5,5 |
| 95% CI | (6,2; 7,3) | (4,4; 5,9) |
| Stratificiran omjer hazarda‡ (95% CI) | 0,64 (0,54; 0,77) | |
| p‑vrijednost | < 0,0001 | |
| 12‑mjesečni PFS (%) | 29% | 14% |
| **Ostale mjere ishoda** |  |  |
| ***ORR prema ocjeni ispitivača (RECIST v1.1)*^** | n = 447 | n = 226 |
| Broj bolesnika s potvrđenim odgovorom (%) | 220 (49,2%) | 72 (31,9%) |
| 95% CI | (44,5; 54,0) | (25,8; 38,4) |
| Broj bolesnika s potpunim odgovorom (%) | 11 (2,5%) | 3 (1,3%) |
| Broj bolesnika s djelomičnim odgovorom (%) | 209 (46,8%) | 69 (30,5%) |
| ***Potvrđeno trajanje odgovora prema ocjeni ispitivača (RECIST 1.1)*^** | n = 220 | n = 72 |
| Medijan u mjesecima | 8,4 | 6,1 |
| 95% CI | (6,9; 11,8) | (5,5; 7,9) |

‡Stratificirano prema spolu te ekspresiji PD‑L1 na tumorskim stanicama i imunosnim stanicama koje infiltriraju tumor

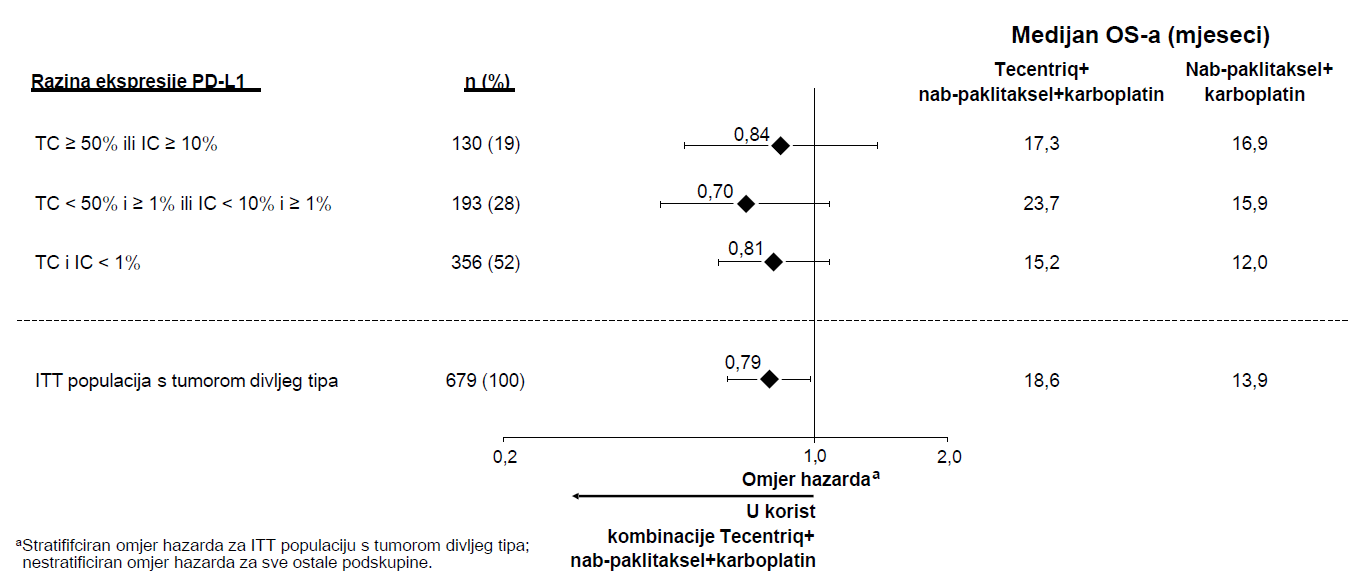
^Potvrđeni ORR i trajanje odgovora su eksploracijske mjere ishoda

PFS = preživljenje bez progresije bolesti; RECIST v1.1 = verzija 1.1 Kriterija za ocjenu odgovora kod solidnih tumora; CI = interval pouzdanosti; ORR = stopa objektivnog odgovora; OS = ukupno preživljenje

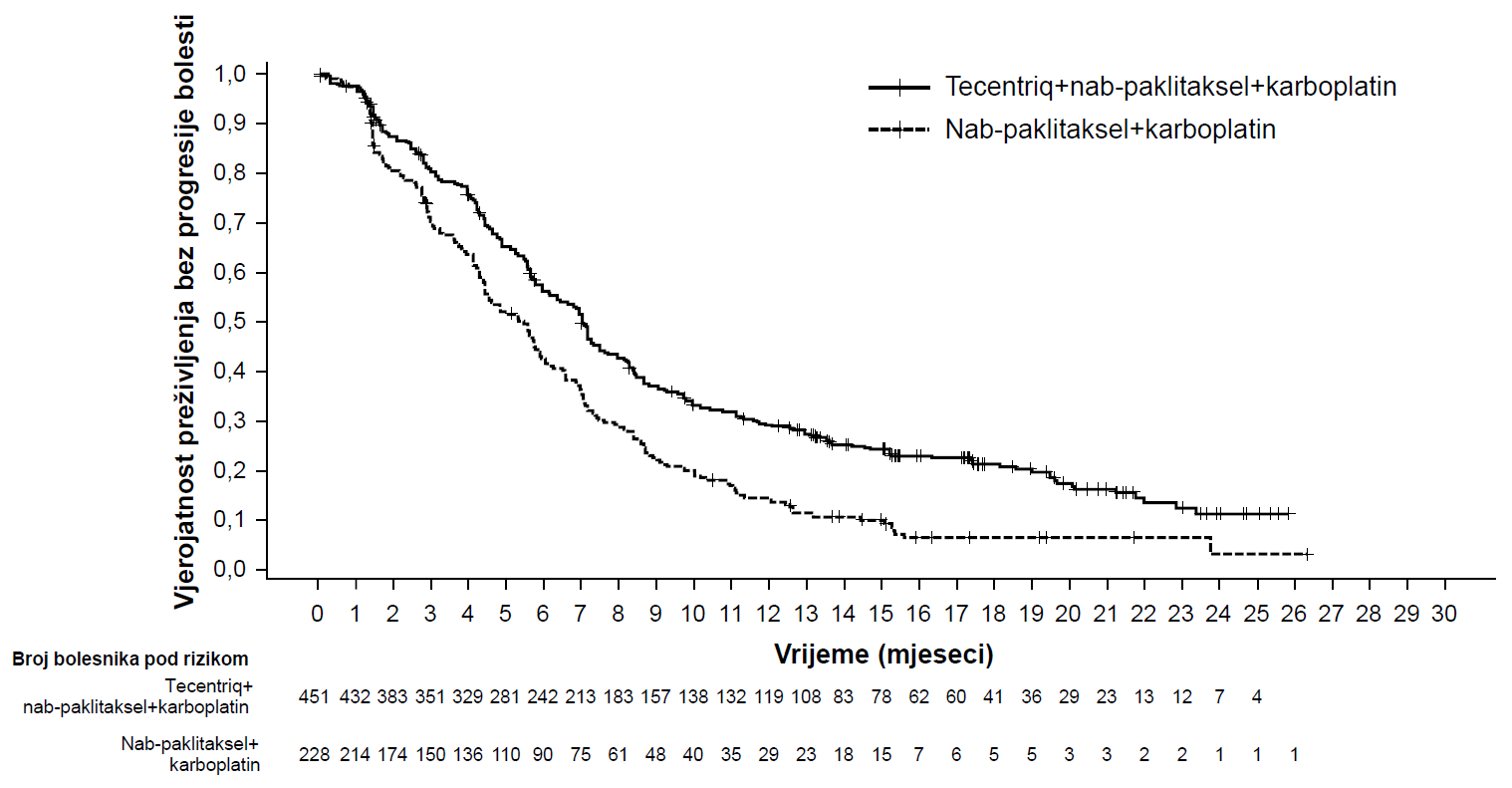
**Slika 8: Kaplan‑Meierove krivulje ukupnog preživljenja (IMpower130)**



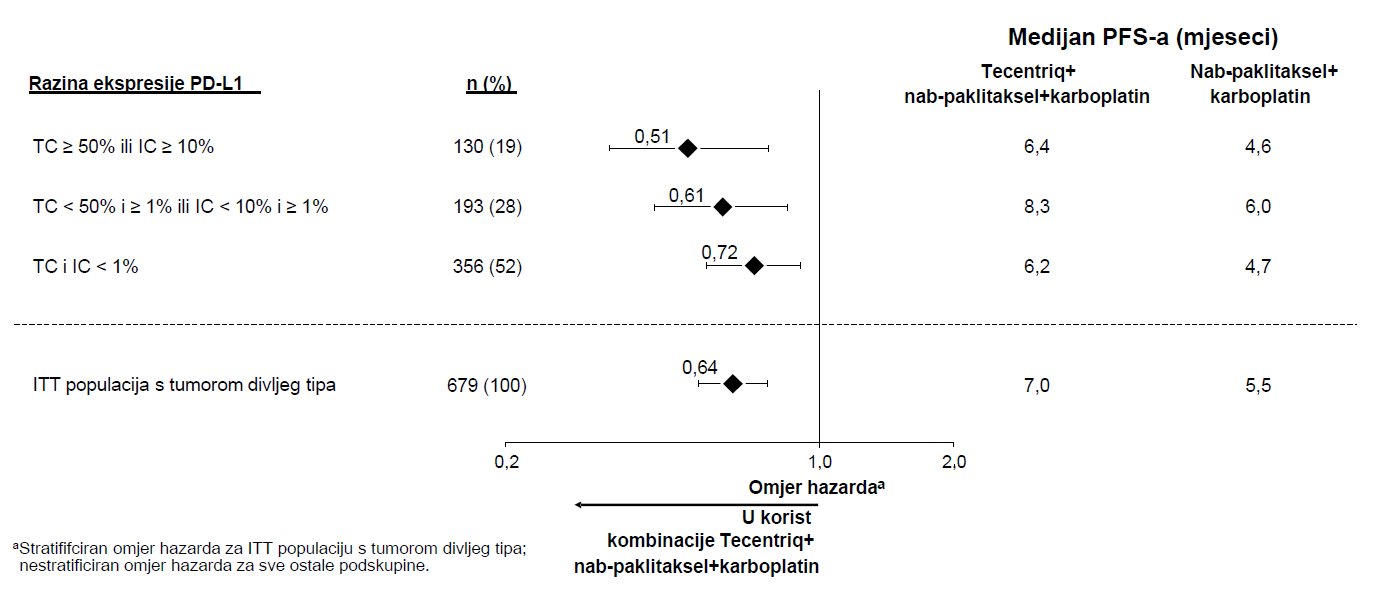
**Slika 9: Grafikon raspona pouzdanosti za ukupno preživljenje prema ekspresiji PD‑L1 (IMpower130)**



**Slika 10: Kaplan‑Meierove krivulje preživljenja bez progresije bolesti (IMpower130)**



**Slika 11: Grafikon raspona pouzdanosti za preživljenje bez progresije bolesti prema ekspresiji PD‑L1 (IMpower130)**



*IMpower110 (GO29431): Randomizirano ispitivanje faze III u bolesnika s metastatskim NSCLC‑om koji prethodno nisu primali kemoterapiju*

Otvoreno, multicentrično, randomizirano ispitivanje faze III (IMpower110) provedeno je radi ocjene djelotvornosti i sigurnosti atezolizumaba u bolesnika s metastatskim NSCLC-om koji prethodno nisu primali kemoterapiju. Bolesnici su imali ekspresiju PD‑L1 ≥ 1% na tumorskim stanicama (obojenje na PD‑L1 u ≥ 1% tumorskih stanica) ili ≥ 1% na imunosnim stanicama (obojenje imunosnih stanica koje infiltriraju tumor na PD‑L1 u ≥ 1% tumorskog područja) na temelju testa VENTANA PD‑L1 (SP142).

Ukupno su 572 bolesnika randomizirana u omjeru 1:1 za primanje atezolizumaba (skupina A) ili kemoterapije (skupina B). Atezolizumab se primjenjivao u fiksnoj dozi od 1200 mg intravenskom infuzijom svaka 3 tjedna do gubitka kliničke koristi prema ocjeni ispitivača ili pojave neprihvatljive toksičnosti. Kemoterapijski protokoli opisani su u Tablici 13. Randomizacija je bila stratificirana prema spolu, funkcionalnom ECOG statusu, histološkom tipu te tumorskoj ekspresiji PD-L1 na tumorskim stanicama i imunosnim stanicama koje infiltriraju tumor.

**Tablica 13: Intravenski kemoterapijski protokoli (IMpower110)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Terapijski protokol** | **Uvodno liječenje**  **(četiri ili šest 21‑dnevnih ciklusa)** | **Terapija održavanja**  **(21-dnevni ciklusi)** |
| B (neplanocelularni) | Cisplatina (75 mg/m²) + pemetrekseda (500 mg/m²) ILI  karboplatina (AUC 6) + pemetrekseda (500 mg/m²) | Pemetreksedb,d (500 mg/m²) |
| B (planocelularni) | Cisplatina (75 mg/m²) + gemcitabina,c (1250 mg/m2) ILI  karboplatina (AUC 5) + gemcitabina,c (1000 mg/m2) | Najbolja potporna skrbd |

a Cisplatin, karboplatin, pemetreksed i gemcitabin primjenjuju se dok se ne dovrši 4 ili 6 ciklusa liječenja, ili do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti

b Pemetreksed se primjenjuje kao terapija održavanja svakih 21 dan do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti

c Gemcitabin se primjenjuje 1. i 8. dana svakog ciklusa

d Nije bio dopušten prelazak iz kontrolne skupine (kemoterapija temeljena na platini) u skupinu liječenu atezolizumabom (skupina A)

U ispitivanje nisu bili uključeni bolesnici koji su imali autoimunu bolest u anamnezi, koji su primili živo atenuirano cjepivo unutar 28 dana prije randomizacije, koji su primili sistemske imunostimulatore unutar 4 tjedna ili sistemske imunosupresive unutar 2 tjedna prije randomizacije ili koji su imali aktivne ili neliječene metastaze u središnjem živčanom sustavu (SŽS). Procjene tumorskog odgovora provodile su se svakih 6 tjedana tijekom prvih 48 tjedana nakon 1. dana 1. ciklusa, a zatim svakih 9 tjedana.

Demografske i početne značajke bolesti u bolesnika s ekspresijom PD‑L1 ≥ 1% na tumorskim stanicama ili ≥ 1% na imunosnim stanicama koje infiltriraju tumor te koji nemaju EGFR mutacije ni izmjene u redoslijedu baza u genu *ALK* (n = 554) bile su dobro ujednačene između liječenih skupina. Medijan dobi iznosio je 64,5 godina (raspon: 30 – 87), a 70% bolesnika bili su muškarci. Većina bolesnika bila je bijele rase (84%) i azijskog podrijetla (14%). Većina bolesnika bili su aktivni ili bivši pušači (87%), a početni funkcionalni ECOG status bolesnika iznosio je 0 (36%) ili 1 (64%). Ukupno je 69% bolesnika imalo neplanocelularnu bolest, a 31% bolesnika planocelularnu bolest. Demografske i početne značajke bolesti u bolesnika s visokom ekspresijom PD‑L1 (PD-L1 ≥ 50% na tumorskim stanicama ili ≥ 10% na imunosnim stanicama koje infiltriraju tumor) te koji nemaju EGFR mutacije ni izmjene u redoslijedu baza u genu *ALK* (n = 205) načelno su dobro predstavljale širu ispitivanu populaciju i bile su ujednačene između liječenih skupina.

Primarna mjera ishoda bilo je ukupno preživljenje (OS). U trenutku provedbe interim analize OS‑a, u bolesnika s visokom ekspresijom PD‑L1, izuzev onih s EGFR mutacijama ili izmjenama u redoslijedu baza u genu *ALK* (n = 205), koji su randomizirani u skupinu liječenu atezolizumabom (skupina A) opaženo je statistički značajno produljenje OS‑a u odnosu na skupinu koja je primala kemoterapiju (skupina B) (HR: 0,59; 95% CI: 0,40; 0,89; medijan OS‑a: 20,2 mjeseca u odnosu na 13,1 mjesec) uz dvostranu p‑vrijednost od 0,0106. Medijan trajanja praćenja preživljenja u bolesnika s visokom ekspresijom PD‑L1 iznosio je 15,7 mjeseci.

U eksploracijskoj analizi OS‑a nakon duljeg praćenja (medijan: 31,3 mjeseca) tih bolesnika, medijan OS‑a u skupini liječenoj atezolizumabom ostao je nepromijenjen u odnosu na primarnu interim analizu OS‑a (20,2 mjeseca), dok je u skupini koja je primala kemoterapiju iznosio 14,7 mjeseci (HR: 0,76; 95% CI: 0,54; 1,09). Najvažniji rezultati eksploracijske analize sažeto su prikazani u Tablici 14. Kaplan‑Meierove krivulje za OS i PFS u bolesnika s visokom ekspresijom PD‑L1 prikazane su na Slikama 12 i 13. Do smrtnog ishoda unutar prvih 2,5 mjeseci došlo je kod većeg udjela bolesnika u skupini liječenoj atezolizumabom (16/107; 15,0%) u odnosu na skupinu liječenu kemoterapijom (10/98; 10,2%). Nije se mogao utvrditi nijedan specifičan faktor povezan s ranim smrtnim ishodom.

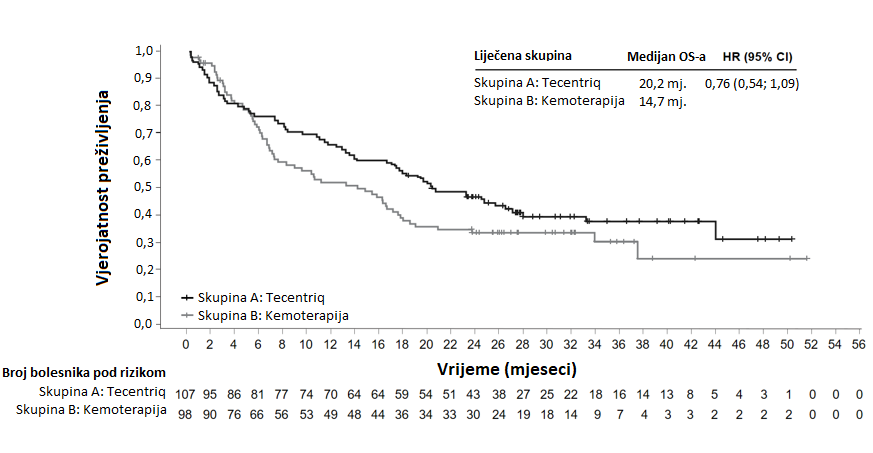
**Tablica 14: Sažetak podataka o djelotvornosti u bolesnika s visokom ekspresijom PD‑L1 od ≥ 50% na tumorskim stanicama ili ≥ 10% na imunosnim stanicama koje infiltriraju tumor (IMpower110)**

| **Mjere ishoda za djelotvornost** | **Skupina A**  (Atezolizumab) | | **Skupina B**  (Kemoterapija) |
| --- | --- | --- | --- |
| ***Primarna mjera ishoda*** |  | |  |
| ***OS*** | n = 107 | | n = 98 |
| Broj smrtnih slučajeva (%) | 64 (59,8%) | | 64 (65,3%) |
| Medijan vremena do događaja (mjeseci) | 20,2 | | 14,7 |
| 95% CI | (17,2; 27,9) | | (7,4; 17,7) |
| Stratificiran omjer hazarda‡ (95% CI) | 0,76 (0,54; 1,09) | | |
| 12‑mjesečni OS (%) | 66,1 | | 52,3 |
| ***Sekundarne mjere ishoda*** |  | |  |
| ***PFS prema ocjeni ispitivača (RECIST v1.1****)* | n = 107 | | n = 98 |
| Broj događaja (%) | 82 (76,6%) | | 87 (88,8%) |
| Medijan trajanja PFS‑a (mjeseci) | 8,2 | | 5,0 |
| 95% CI | (6,8; 11,4) | | (4,2; 5,7) |
| Stratificiran omjer hazarda‡ (95% CI) | 0,59 (0,43; 0,81) | | |
| 12‑mjesečni PFS (%) | 39,2 | 19,2 | |
| ***ORR prema ocjeni ispitivača (RECIST v1.1)*** | n = 107 | | n = 98 |
| Broj bolesnika s odgovorom (%) | 43 (40,2%) | | 28 (28,6%) |
| 95% CI | (30,8; 50,1) | | (19,9; 38,6) |
| Broj bolesnika s potpunim odgovorom (%) | 1 (0,9%) | | 2 (2,0%) |
| Broj bolesnika s djelomičnim odgovorom (%) | 42 (39,3%) | | 26 (26,5%) |
| ***Trajanje odgovora prema ocjeni ispitivača (RECIST v1.1)*** | n = 43 | | n = 28 |
| Medijan u mjesecima | 38,9 | | 8,3 |
| 95% CI | (16,1; NP) | | (5,6; 11,0) |

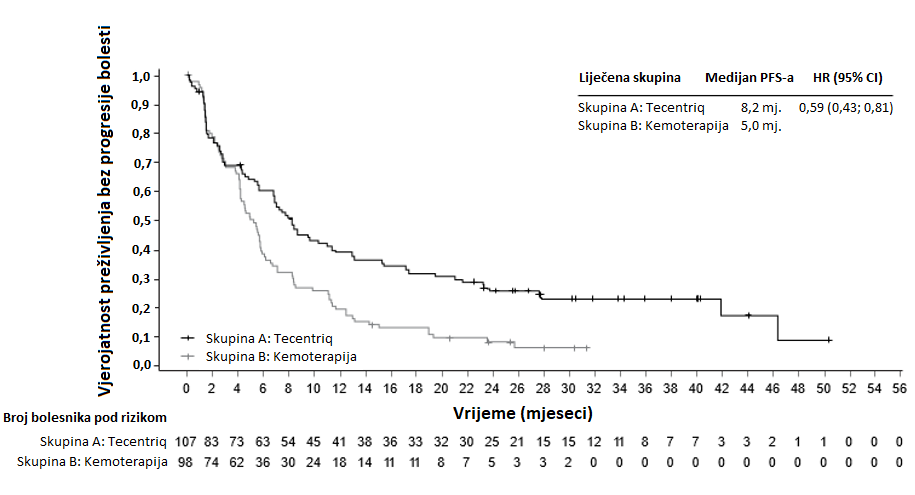
‡ Stratificirano prema spolu i funkcionalnom ECOG statusu (0 u odnosu na 1)

PFS = preživljenje bez progresije bolesti; RECIST v1.1 = verzija 1.1 Kriterija za ocjenu odgovora kod solidnih tumora; CI = interval pouzdanosti; ORR = stopa objektivnog odgovora; OS = ukupno preživljenje; NP = ne može se procijeniti.

**Slika 12: Kaplan-Meierova krivulja ukupnog preživljenja u bolesnika s visokom ekspresijom PD‑L1 od ≥ 50% na tumorskim stanicama ili ≥ 10% na imunosnim stanicama koje infiltriraju tumor (IMpower110)**

****

**Slika 13: Kaplan-Meierova krivulja preživljenja bez progresije bolesti u bolesnika s visokom ekspresijom PD‑L1 od ≥ 50% na tumorskim stanicama ili ≥ 10% na imunosnim stanicama koje infiltriraju tumor (IMpower110)**

****

Primijećeno poboljšanje OS‑a u skupini liječenoj atezolizumabom u odnosu na skupinu liječenu kemoterapijom dosljedno se opažalo u svim podskupinama bolesnika s visokom ekspresijom PD‑L1, uključujući i u bolesnika s neplanocelularnim NSCLC‑om (HR: 0,62; 95% CI: 0,40; 0,96; medijan OS‑a 20,2 u odnosu na 10,5 mjeseci) i u onih s planocelularnim NSCLC‑om (HR: 0,56; 95% CI: 0,23; 1,37; medijan OS‑a nije dosegnut u odnosu na 15,3 mjeseca). Podaci za bolesnike u dobi od ≥ 75 godina i one koji nikad nisu pušili previše su ograničeni da bi se mogli donijeti zaključci o tim podskupinama.

*Ispitivanje IPSOS (MO29872): Randomizirano ispitivanje faze III u bolesnika s prethodno neliječenim lokalno uznapredovalim neresektabilnim ili metastatskim NSCLC‑om koji nisu pogodni za kemoterapiju temeljenu na platini*

Otvoreno, randomizirano, kontrolirano ispitivanje faze III, MO29872 (IPSOS), provedeno je radi ocjene djelotvornosti i sigurnosti atezolizumaba u odnosu na kemoterapijski protokol koji je uključivao jedan lijek (vinorelbin ili gemcitabin prema izboru ispitivača) u prethodno neliječenih bolesnika s uznapredovalim ili rekurentnim (stadij IIIB [prema 7. izdanju AJCC klasifikacije], bolest nepogodna za multimodalno liječenje) ili metastatskim (stadij IV) NSCLC‑om koji se nisu smatrali pogodnima za kemoterapiju temeljenu na platini.

Bolesnici nepogodni za kemoterapiju temeljenu na platini koji su obuhvaćeni terapijskom indikacijom definirani su na temelju sljedećih selekcijskih kriterija: dob > 80 godina ili funkcionalni ECOG status 3 ili funkcionalni ECOG status 2 u kombinaciji s relevantnim komorbiditetima ili starija dob (≥ 70 godina) u kombinaciji s relevantnim komorbiditetima. Relevantni komorbiditeti odnose se na srčane poremećaje, poremećaje živčanog sustava, psihijatrijske poremećaje, krvožilne poremećaje, bubrežne poremećaje, poremećaje metabolizma i prehrane ili plućne poremećaje koji prema procjeni nadležnog liječnika predstavljaju kontraindikaciju za liječenje kemoterapijom temeljenom na platini.

U ispitivanje nisu bili uključeni bolesnici mlađi od 70 godina koji su imali funkcionalni ECOG status 0 ili 1, bolesnici s aktivnim ili neliječenim metastazama u SŽS‑u, bolesnici koji su primili živo atenuirano cjepivo unutar 4 tjedna prije randomizacije i bolesnici koji su primali sistemske imunostimulatore ili sistemske imunosupresive unutar 4 tjedna prije randomizacije. U ispitivanju nisu mogli sudjelovati ni bolesnici koji su imali EGFR mutacije ili izmjene u redoslijedu baza u genu *ALK*. Bolesnici su bili pogodni za uključivanje neovisno o tumorskom statusu ekspresije PD-L1.

Bolesnici su randomizirani u omjeru 2:1 za primanje atezolizumaba (skupina A) ili kemoterapije (skupina B). Atezolizumab se primjenjivao u fiksnoj dozi od 1200 mg intravenskom infuzijom svaka 3 tjedna. Kemoterapijski protokoli opisani su u Tablici 15. Liječenje se primjenjivalo do progresije bolesti prema verziji 1.1 RECIST kriterija ili pojave neprihvatljive toksičnosti. Randomizacija je bila stratificirana prema histološkom tipu tumora (planocelularni/neplanocelularni), tumorskoj ekspresiji PD-L1 (status ekspresije PD‑L1 pri imunohistokemijskom bojanju koristeći VENTANA PD‑L1 [SP142] test: TC3 ili IC3 naspram TC0/1/2 i IC0/1/2 naspram nepoznat) i prisutnosti moždanih metastaza (da/ne).

**Tablica 15: Terapijski protokoli (IPSOS)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Terapijski protokol** | |  |
| A | Atezolizumab 1200 mg i.v. infuzijom 1. dana svakog 21-dnevnog ciklusa. | |
| B | Vinorelbin: 25 – 30 mg/m2 i.v. infuzijom ili 60 – 80 mg/m2 peroralno 1. i 8. dana svakog 21-dnevnog ciklusa ili 1., 8. i 15. dana svakog 28-dnevnog ciklusa ili jedanput tjedno, ili  Gemcitabin: 1000 – 1250 mg/m2 i.v. infuzijom 1. i 8. dana svakog 21-dnevnog ciklusa ili 1., 8. i 15. dana svakog 28-dnevnog ciklusa. | |

U ispitivanje su uključena ukupno 453 bolesnika (ITT populacija). Populaciju su pretežno činili bolesnici bijele rase (65,8%) i muškog spola (72,4%). Medijan dobi bolesnika iznosio je 75 godina, a 72,8% bolesnika imalo je 70 ili više godina. Udio bolesnika s funkcionalnim ECOG statusom 0, 1, 2 i 3 iznosio je 1,5%, 15,0%, 75,9% odnosno 7,5%. Sveukupno je 13,7% bolesnika imalo bolest stadija IIIB koja nije bila pogodna za multimodalno liječenje, a 86,3% bolesnika imalo je bolest stadija IV. Postotak bolesnika čiji su tumori pokazivali razinu ekspresije PD‑L1 na tumorskim stanicama od < 1%, 1 – 49% odnosno ≥ 50%, što je utvrđeno testom VENTANA PD‑L1 (SP263), iznosio je 46,8%, 28,7% odnosno 16,6%, dok je kod 7,9% bolesnika status ekspresije PD-L1 bio nepoznat.

Primarna mjera ishoda u ispitivanju bilo je ukupno preživljenje (OS). U trenutku provedbe završne analize OS‑a medijan trajanja praćenja iznosio je 41,0 mjeseci. Rezultati za djelotvornost prikazani su u Tablici 16 i na Slici 14.

**Tablica 16: Sažetak rezultata za djelotvornost u bolesnika s NSCLC‑om nepogodnih za kemoterapiju temeljenu na platini (IPSOS)**

| **Mjera ishoda za djelotvornost** | **Atezolizumab**  **(n = 302)** | **Kemoterapija**  **(n = 151)** | |
| --- | --- | --- | --- |
| ***Primarna mjera ishoda*** | | | |
| ***OS*** | | | |
| Broj događaja (%) | 249 (82,5%) | 130 (86,1%) | |
| Medijan vremena do događaja (mjeseci) (95% CI) | 10,3 (9,4; 11,9) | 9,2 (5,9; 11,2) | |
| Stratificirani omjer hazarda (95% CI)ǂ | 0,78 (0,63; 0,97) | | |
| p-vrijednost (stratificirani log-rang test) | p = 0,028 | | |
| ***Sekundarne mjere ishoda*** | | | |
| ***PFS prema ocjeni ispitivača (RECIST 1.1)*** | | | |
| Broj događaja (%) | 276 (91,4%) | | 138 (91,4%) |
| Medijan vremena do događaja (mjeseci) (95% CI) | 4,2 (3,7; 5,5) | | 4,0 (2,9; 5,4) |
| Stratificirani omjer hazarda (95% CI)ǂ | 0,87 (0,70; 1,07) | | |
| ***ORR (RECIST 1.1)*** |  | |  |
| Broj bolesnika s potvrđenim odgovorom (%) | 51 (16,9%) | | 12 (7,9%) |
| ***Trajanje odgovora (RECIST 1.1)*** |  | |  |
| Medijan u mjesecima (95% CI) | 14,0 (8,1; 20,3) | | 7,8 (4,8; 9,7) |
| CI = interval pouzdanosti; ORR = stopa objektivnog odgovora; OS = ukupno preživljenje; PFS = preživljenje bez progresije bolesti; RECIST v1.1 = verzija 1.1 Kriterija za ocjenu odgovora kod solidnih tumora  ǂ Procijenjeni omjer hazarda i 95% CI dobiveni su Coxovim modelom u kojem je liječena skupina bila kovarijata. Za stratificiranu su analizu kao stratifikacijski faktori dodani histološki podtip, imunohistokemijski utvrđen status ekspresije PD-L1 i prisutnost moždanih metastaza (da/ne). | | | |

**Slika 14: Kaplan-Meierove krivulje ukupnog preživljenja u bolesnika s NSCLC‑om nepogodnih za kemoterapiju temeljenu na platini (IPSOS)**

A graph of a patient

Description automatically generated

*Druga linija liječenja NSCLC‑a*

*OAK (GO28915): Randomizirano ispitivanje faze III u bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim NSCLC‑om prethodno liječenih kemoterapijom*

Radi ocjene djelotvornosti i sigurnosti atezolizumaba u usporedbi s docetakselom u bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim NSCLC-om koji su doživjeli progresiju tijekom ili nakon liječenja protokolom koji je sadržavao platinu, provedeno je otvoreno, multicentrično, međunarodno, randomizirano ispitivanje faze III (OAK). U ispitivanje nisu bili uključeni bolesnici koji su imali autoimunu bolest u anamnezi, koji su imali aktivne ili o kortikosteroidima ovisne moždane metastaze, koji su primili živo atenuirano cjepivo unutar 28 dana prije uključivanja u ispitivanje te oni koji su primili sistemske imunostimulatore unutar 4 tjedna ili sistemske imunosupresive unutar 2 tjedna prije uključivanja u ispitivanje. Procjene tumorskog odgovora provodile su se svakih 6 tjedana tijekom prvih 36 tjedana, a zatim svakih 9 tjedana. Uzorci tumora prospektivno su se ocjenjivali kako bi se utvrdila ekspresija PD‑L1 na tumorskim stanicama i imunosnim stanicama koje infiltriraju tumor.

Ukupno je bilo uključeno 1225 bolesnika, a prvih 850 randomiziranih bolesnika uključeno je u primarnu analizu djelotvornosti, prema planu analiza. Randomizacija je bila stratificirana prema statusu ekspresije PD-L1 na imunosnim stanicama koje infiltriraju tumor, broju prethodnih kemoterapijskih protokola i histološkom tipu. Bolesnici su bili randomizirani u omjeru 1:1 za primanje atezolizumaba ili docetaksela.

Atezolizumab se primjenjivao u fiksnoj dozi od 1200 mg intravenskom infuzijom svaka 3 tjedna. Nije bilo dopušteno smanjivati dozu. Bolesnici su se liječili do gubitka kliničke koristi prema ocjeni ispitivača. Docetaksel se primjenjivao u dozi od 75 mg/m2 intravenskom infuzijom 1. dana svakog 3‑tjednog ciklusa do progresije bolesti. Medijan trajanja liječenja među svim liječenim bolesnicima iznosio je 2,1 mjesec u skupini liječenoj docetakselom te 3,4 mjeseca u skupini liječenoj atezolizumabom.

Demografske i početne značajke bolesti u populaciji za primarnu analizu bile su dobro ujednačene između liječenih skupina. Medijan dobi iznosio je 64 godine (raspon: 33 – 85), a 61% bolesnika bili su muškarci. Većina bolesnika bila je bijele rase (70%). Približno tri četvrtine bolesnika imalo je histološki nalaz neplanocelularnog karcinoma (74%), 10% bolesnika imalo je poznatu EGFR mutaciju, 0,2% imalo je poznate izmjene u redoslijedu baza u genu *ALK*, 10% bolesnika imalo je metastaze u SŽS‑u na početku ispitivanja, a većina bolesnika bili su aktivni ili bivši pušači (82%). Početni funkcionalni ECOG status iznosio je 0 (37%) ili 1 (63%). Sedamdeset i pet posto (75%) bolesnika prethodno je primilo samo jedan protokol temeljen na platini.

Primarna mjera ishoda za djelotvornost bio je OS. Ključni rezultati ovog ispitivanja, uz medijan praćenja preživljenja od 21 mjeseca, sažeto su prikazani u Tablici 17. Kaplan‑Meierove krivulje OS‑a za populaciju predviđenu za liječenje (ITT) prikazane su na Slici 15. Slika 16 sažeto prikazuje rezultate za OS u ITT populaciji i podskupinama prema ekspresiji PD‑L1, pokazujući korisne učinke atezolizumaba na OS u svim podskupinama, uključujući one s ekspresijom PD‑L1 < 1% na tumorskim stanicama i imunosnim stanicama koje infiltriraju tumor.

**Tablica 17: Sažetak rezultata za djelotvornost u populaciji za primarnu analizu (svi uključeni bolesnici)\* (OAK)**

| **Mjera ishoda za djelotvornost** | **Atezolizumab**  **(n = 425)** | **Docetaksel**  **(n = 425)** |
| --- | --- | --- |
| ***Primarna mjera ishoda za djelotvornost*** |  |  |
| ***OS*** |  |  |
| Broj smrtnih slučajeva (%) | 271 (64%) | 298 (70%) |
| Medijan vremena do događaja (mjeseci) | 13,8 | 9,6 |
| 95% CI | (11,8; 15,7) | (8,6; 11,2) | |
| Stratificiranǂ omjer hazarda (95% CI) | 0,73 (0,62; 0,87) | | |
| p‑vrijednost\*\* | 0,0003 | | |
| 12‑mjesečni OS (%)\*\*\* | 218 (55%) | 151 (41%) | |
| 18‑mjesečni OS (%)\*\*\* | 157 (40%) | 98 (27%) | |
| ***Sekundarne mjere ishoda*** | | |
| ***PFS prema ocjeni ispitivača (RECIST v1.1)*** | | |
| Broj događaja (%) | 380 (89%) | 375 (88%) |
| Medijan trajanja PFS‑a (mjeseci) | 2,8 | 4,0 |
| 95% CI | (2,6; 3,0) | (3,3; 4,2) |
| Stratificiran omjer hazarda (95% CI) | 0,95 (0,82; 1,10) | |
| ***ORR prema ocjeni ispitivača (RECIST v1.1)*** | | |
| Broj bolesnika s odgovorom (%) | 58 (14%) | 57 (13%) |
| 95% CI | (10,5; 17,3) | (10,3; 17,0) |
| ***Trajanje odgovora prema ocjeni ispitivača (RECIST v1.1)*** | n = 58 | n = 57 |
| Medijan u mjesecima | 16,3 | 6,2 |
| 95% CI | (10,0; NP) | (4,9; 7,6) |

CI = interval pouzdanosti; NP = ne može se procijeniti; ORR = stopa objektivnog odgovora; OS = ukupno preživljenje; PFS = preživljenje bez progresije bolesti; RECIST v1.1 = verzija 1.1 Kriterija za ocjenu odgovora kod solidnih tumora

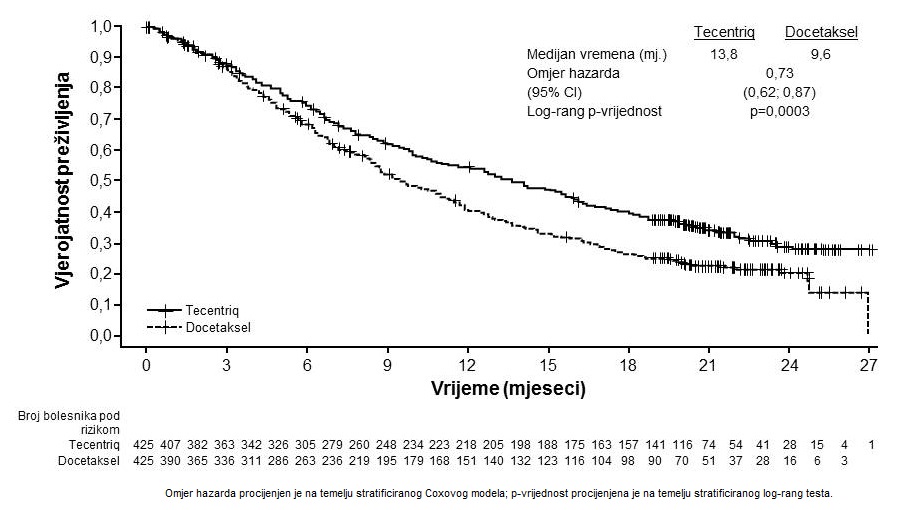
\*Populaciju za primarnu analizu čini prvih 850 randomiziranih bolesnika

ǂStratifikacija prema ekspresiji PD‑L1 na imunosnim stanicama koje infiltriraju tumor, broju prethodnih kemoterapijskih protokola i histološkom nalazu

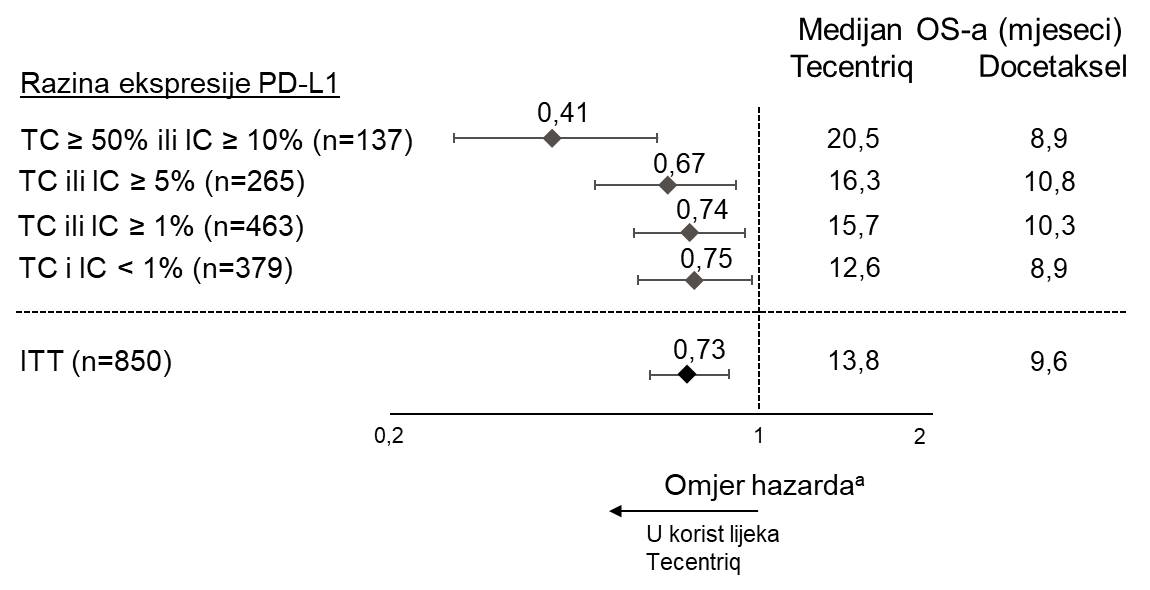
\*\*Na temelju stratificiranog log‑rang testa

\*\*\*Na temelju procjene prema Kaplan‑Meierovoj metodi

**Slika 15: Kaplan‑Meierova krivulja ukupnog preživljenja u populaciji za primarnu analizu (svi uključeni bolesnici) (OAK)**

****

**Slika 16: Grafikon raspona pouzdanosti za ukupno preživljenje prema ekspresiji PD‑L1 u populaciji za primarnu analizu (OAK)**

****

a Stratificirani HR za ITT i bolesnike s ekspresijom PD-L1 na tumorskim stanicama (TC) ili imunosnim stanicama koje infiltriraju tumor (IC) ≥ 1%. Nestratificirani HR za druge eksploracijske podskupine.

Poboljšanje OS‑a uz atezolizumab u odnosu na docetaksel primijećeno je i u bolesnika s neplanocelularnim NSCLC‑om (omjer hazarda [HR]: 0,73; 95% CI: 0,60 – 0,89; medijan OS‑a: 15,6 mjeseci uz atezolizumab naspram 11,2 mjeseca uz docetaksel) i u onih s planocelularnim NSCLC‑om (HR: 0,73; 95% CI: 0,54 – 0,98; medijan OS‑a: 8,9 mjeseci uz atezolizumab naspram 7,7 mjeseci uz docetaksel). Primijećeno poboljšanje OS‑a dosljedno se opažalo u svim podskupinama bolesnika, uključujući one koji su na početku ispitivanja imali moždane metastaze (HR: 0,54; 95% CI: 0,31 – 0,94; medijan OS‑a: 20,1 mjesec uz atezolizumab naspram 11,9 mjeseci uz docetaksel) i bolesnike koji nikad nisu pušili (HR: 0,71; 95% CI: 0,47 – 1,08; medijan OS‑a: 16,3 mjeseca uz atezolizumab naspram 12,6 mjeseci uz docetaksel). Međutim, u bolesnika s EGFR mutacijama nije primijećeno poboljšanje OS‑a uz atezolizumab u odnosu na docetaksel (HR: 1,24; 95% CI: 0,71 – 2,18; medijan OS‑a: 10,5 mjeseci uz atezolizumab naspram 16,2 mjeseca uz docetaksel).

U usporedbi s docetakselom, uz atezolizumab je opaženo produljeno vrijeme do pogoršanja boli u prsištu koju su prijavili bolesnici, mjereno upitnikom EORTC QLQ‑LC13 (HR: 0,71; 95% CI: 0,49; 1,05; medijan nije dosegnut ni u jednoj skupini). Vrijeme do pogoršanja drugih simptoma raka pluća (tj. kašlja, dispneje i/ili boli u ruci/ramenu) prema upitniku EORTC QLQ‑LC13 bilo je slično uz atezolizumab i uz docetaksel. Zbog otvorenog dizajna ispitivanja, te rezultate treba tumačiti uz oprez.

*POPLAR (GO28753): Randomizirano ispitivanje faze II u bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim NSCLC‑om prethodno liječenih kemoterapijom*

Provedeno je multicentrično, međunarodno, randomizirano, otvoreno, kontrolirano ispitivanje faze II (POPLAR) u bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim NSCLC‑om koji su doživjeli progresiju tijekom ili nakon liječenja protokolom koji je sadržavao platinu, neovisno o ekspresiji PD‑L1. Primarna mjera ishoda za djelotvornost bilo je ukupno preživljenje. Ukupno je 287 bolesnika bilo randomizirano u omjeru 1:1 za primanje atezolizumaba (1200 mg intravenskom infuzijom svaka 3 tjedna do gubitka kliničke koristi) ili docetaksela (75 mg/m2 intravenskom infuzijom 1. dana svakog 3‑tjednog ciklusa do progresije bolesti). Randomizacija je bila stratificirana prema statusu ekspresije PD‑L1 na imunosnim stanicama koje infiltriraju tumor, broju prethodnih kemoterapijskih protokola i histološkom nalazu. Analiza ažuriranih podataka nakon ukupno 200 zabilježenih smrtnih ishoda i medijana praćenja preživljenja od 22 mjeseca pokazala je da je medijan OS‑a u bolesnika liječenih atezolizumabom iznosio 12,6 mjeseci, a u onih koji su primali docetaksel 9,7 mjeseci (HR: 0,69; 95% CI: 0,52 – 0,92). ORR je iznosio 15,3% uz atezolizumab i 14,7% uz docetaksel, dok je medijan trajanja odgovora iznosio 18,6 mjeseci odnosno 7,2 mjeseca.

*Rak pluća malih stanica*

*IMpower133 (GO30081): Randomizirano ispitivanje faze I/III provedeno u bolesnika s proširenim stadijem SCLC-a koji prethodno nisu primali kemoterapiju, u kombinaciji s karboplatinom i etopozidom*

Ispitivanje IMpower133 bilo je randomizirano, multicentrično, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje faze I/III provedeno radi ocjene djelotvornosti i sigurnosti atezolizumaba u kombinaciji s karboplatinom i etopozidom u bolesnika s ES-SCLC koji prethodno nisu primali kemoterapiju.

U ispitivanje nisu bili uključeni bolesnici koji su imali aktivne ili neliječene metastaze u središnjem živčanom sustavu, koji su imali autoimunu bolest u anamnezi, koji su primili živo atenuirano cjepivo unutar 4 tjedna prije randomizacije ili koji su primili sistemske imunosupresive unutar tjedan dana prije randomizacije. Procjene tumorskog odgovora provodile su se svakih 6 tjedana tijekom prvih 48 tjedana nakon 1. dana 1. ciklusa, a zatim svakih 9 tjedana. U bolesnika koji su zadovoljavali utvrđene kriterije i koji su pristali na liječenje i nakon progresije bolesti procjena tumorskog odgovora provodila se svakih 6 tjedana do prekida liječenja.

U ispitivanje su uključena ukupno 403 bolesnika, koja su randomizirana (1:1) za primanje jednoga od terapijskih protokola opisanih u Tablici 18. Randomizacija je bila stratificirana prema spolu, funkcionalnom ECOG statusu i prisutnosti moždanih metastaza.

**Tablica 18: Intravenski terapijski protokol (IMpower133)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Terapijski protokol** | | **Uvodno liječenje (četiri 21‑dnevna ciklusa)** | **Terapija održavanja (21‑dnevni ciklusi)** |
| A | atezolizumab (1200 mg)a + karboplatin (AUC 5)b + etopozid (100 mg/m2)b,c | | atezolizumab (1200 mg) a |
| B | placebo + karboplatin (AUC 5)b + etopozid (100 mg/m2)b,c | | placebo |

aAtezolizumab se primjenjivao do gubitka kliničke koristi prema ocjeni ispitivača

bKarboplatin i etopozid primjenjivali su se dok se nisu dovršila 4 ciklusa liječenja, ili do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti, što god nastupi prije

cEtopozid se primjenjivao 1., 2. i 3. dana svakog ciklusa

Demografske i početne značajke bolesti u ispitivanoj populaciji bile su dobro ujednačene između liječenih skupina. Medijan dobi iznosio je 64 godine (raspon: 26 – 90 godina), a 10% bolesnika imalo je ≥ 75 godina. Većina je bolesnika bila muškog spola (65%) i bijele rase (80%), 9% bolesnika imalo je moždane metastaze, a većina bolesnika bili su aktivni ili bivši pušači (97%). Početni funkcionalni ECOG status iznosio je 0 (35%) ili 1 (65%).

U trenutku provođenja primarne analize medijan praćenja preživljenja iznosio je 13,9 mjeseci. U skupini liječenoj atezolizumabom u kombinaciji s karboplatinom i etopozidom opaženo je statistički značajno produljenje OS‑a u odnosu na kontrolnu skupinu (HR: 0,70; 95% CI: 0,54; 0,91; medijan OS‑a: 12,3 mjeseca naspram 10,3 mjeseca). U eksploracijskoj završnoj analizi OS‑a uz dulje trajanje praćenja (medijan: 22,9 mjeseci) medijan OS‑a u obje je skupine ostao nepromijenjen u odnosu na primarnu interim analizu OS‑a. Rezultati za PFS, ORR i trajanje odgovora iz primarne analize i eksploracijske završne analize OS‑a sažeto su prikazani u Tablici 19. Kaplan‑Meierove krivulje OS‑a i PFS‑a prikazane su na Slikama 17 i 18. Podaci o bolesnicima s moždanim metastazama previše su ograničeni za donošenje zaključaka o toj populaciji.

**Tablica 19: Sažetak rezultata za djelotvornost (IMpower133)**

| **Ključne mjere ishoda za djelotvornost** | **Skupina A**  (atezolizumab + karboplatin + etopozid) | | **Skupina B**  (placebo + karboplatin + etopozid) |
| --- | --- | --- | --- |
| ***Koprimarne mjere ishoda*** |  | |  |
| ***Analiza OS‑a\**** | n=201 | | n=202 |
| Broj smrtnih slučajeva (%) | 142 (70,6%) | | 160 (79,2%) |
| Medijan vremena do događaja (mjeseci) | 12,3 | | 10,3 |
| 95% CI | (10,8; 15,8) | | (9,3; 11,3) |
| Stratificiran omjer hazarda‡ (95% CI) | 0,76 (0,60; 0,95) | | |
| p‑vrijednost | 0,0154\*\*\* | | |
| 12‑mjesečni OS (%) | 51,9 | | 39,0 |
| ***PFS prema ocjeni ispitivača (RECIST v1.1*)*\*\**** | n=201 | | n=202 |
| Broj događaja (%) | 171 (85,1%) | | 189 (93,6%) |
| Medijan trajanja PFS‑a (mjeseci) | 5,2 | | 4,3 |
| 95% CI | (4,4; 5,6) | | (4,2; 4,5) |
| Stratificiran omjer hazarda‡ (95% CI) | 0,77 (0,62; 0,96) | | |
| p‑vrijednost | 0,0170 | | |
| 6‑mjesečni PFS (%) | 30,9 | 22,4 | |
| 12‑mjesečni PFS (%) | 12,6 | 5,4 | |
| ***Ostale mjere ishoda*** |  | |  |
| ***ORR prema ocjeni ispitivača (RECIST v1.1)\*\**** ^ | n=201 | | n=202 |
| Broj bolesnika s odgovorom (%) | 121 (60,2%) | | 130 (64,4%) |
| 95% CI | (53,1; 67,0) | | (57,3; 71,0) |
| Broj bolesnika s potpunim odgovorom (%) | 5 (2,5%) | | 2 (1,0%) |
| Broj bolesnika s djelomičnim odgovorom (%) | 116 (57,7%) | | 128 (63,4%) |
| ***Trajanje odgovora prema ocjeni ispitivača***  ***(RECIST v1.1)\*\**** ^ | n =121 | | n = 130 |
| Medijan u mjesecima | 4,2 | | 3,9 |
| 95% CI | (4,1; 4,5) | | (3,1; 4,2) |

PFS = preživljenje bez progresije bolesti; RECIST v1.1 = verzija 1.1 Kriterija za ocjenu odgovora kod solidnih tumora; CI = interval pouzdanosti; ORR = stopa objektivnog odgovora; OS = ukupno preživljenje

‡ Stratificirano prema spolu i funkcionalnom ECOG statusu

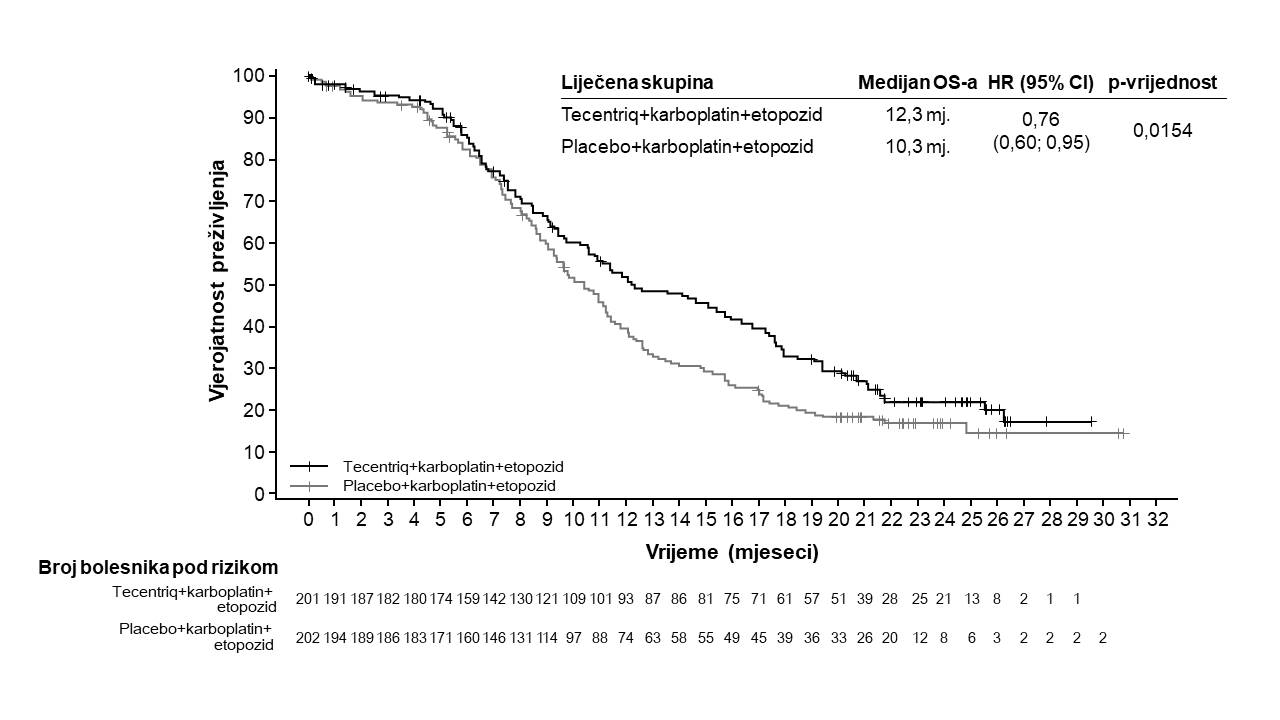
\*Eksploracijska završna analiza OS‑a u trenutku prekida prikupljanja kliničkih podataka 24. siječnja 2019.

\*\*Analize PFS‑a, ORR‑a i trajanja odgovora u trenutku prekida prikupljanja kliničkih podataka 24. travnja 2018.

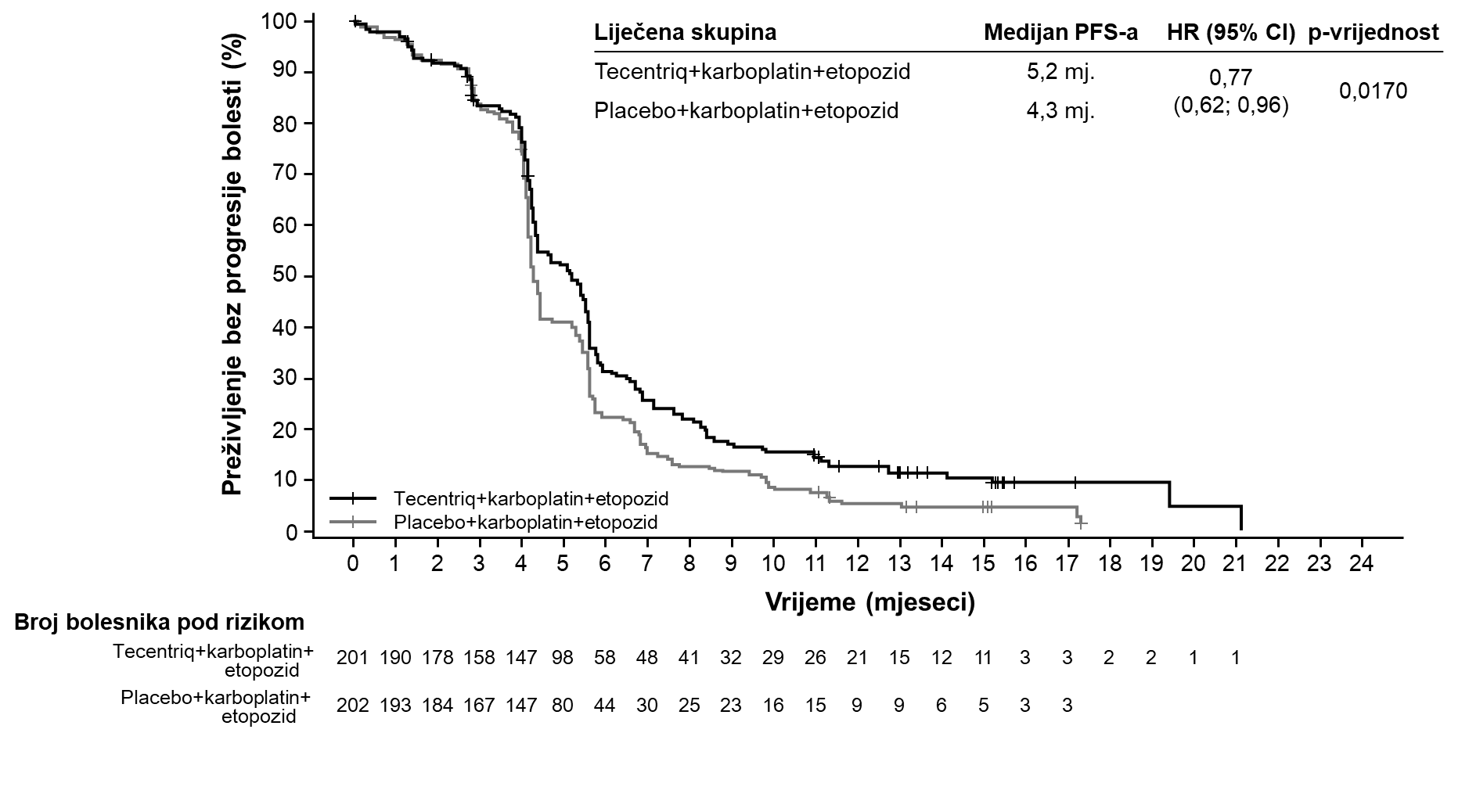
\*\*\*Samo za deskriptivne potrebe.

^Potvrđeni ORR i trajanje odgovora su eksploracijske mjere ishoda

**Slika 17: Kaplan‑Meierova krivulja ukupnog preživljenja (IMpower133)**



**Slika 18: Kaplan‑Meierova krivulja preživljenja bez progresije bolesti (IMpower133)**

****

*Trostruko negativan rak dojke*

*IMpassion130 (WO29522): Randomizirano ispitivanje faze III u bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim TNBC‑om koji prethodno nisu primali kemoterapiju za metastatsku bolest*

Dvostruko slijepo, multicentrično, međunarodno, randomizirano, placebom kontrolirano ispitivanje faze III s dvjema skupinama (IMpassion130) provedeno je radi ocjene djelotvornosti i sigurnosti atezolizumaba u kombinaciji s nab‑paklitakselom u bolesnika s neresektabilnim lokalno uznapredovalim ili metastatskim trostruko negativnim rakom dojke koji prethodno nisu primali kemoterapiju za metastatsku bolest. Bolesnici su morali biti pogodni za monoterapiju taksanom (tj. nisu smjeli imati brzu kliničku progresiju, po život opasne visceralne metastaze ni potrebu za brzom kontrolom simptoma i/ili bolesti) te nisu mogli biti uključeni ako su unutar prethodnih 12 mjeseci primali kemoterapiju za neoadjuvantno ili adjuvantno liječenje, ako su imali autoimunu bolest u anamnezi, ako su primili živo atenuirano cjepivo unutar 4 tjedna prije randomizacije, ako su primali sistemske imunostimulatore unutar 4 tjedna ili sistemske imunosupresive unutar 2 tjedna prije randomizacije i ako su imali neliječene, simptomatske ili o kortikosteroidima ovisne moždane metastaze. Tumor se ocjenjivao svakih 8 tjedana (± 1 tjedan) tijekom prvih 12 mjeseci nakon 1. dana 1. ciklusa, a zatim svakih 12 tjedana (± 1 tjedan).

U ispitivanje su bila uključena ukupno 902 bolesnika, koja su bila stratificirana prema prisutnosti jetrenih metastaza, prethodnom liječenju taksanima i statusu ekspresije PD‑L1 na imunosnim stanicama koje infiltriraju tumor (obojenje imunosnih stanica koje infiltriraju tumor na PD‑L1 u < 1% tumorskog područja ili ≥ 1% tumorskog područja) utvrđenom testom VENTANA PD‑L1 (SP142).

Bolesnici su bili randomizirani za primanje atezolizumaba u dozi od 840 mg ili placeba intravenskom infuzijom 1. i 15. dana svakog 28‑dnevnog ciklusa plus nab‑paklitaksela (100 mg/m2) primijenjenog intravenskom infuzijom 1., 8. i 15. dana svakog 28‑dnevnog ciklusa. Bolesnici su primali liječenje do radiografske progresije bolesti prema verziji 1.1 RECIST kriterija ili do pojave neprihvatljive toksičnosti. Liječenje atezolizumabom moglo se nastaviti kada je primjena nab‑paklitaksela prekinuta zbog neprihvatljive toksičnosti. Medijan broja ciklusa liječenja atezolizumabom iznosio je 7, a nab‑paklitakselom 6 u svakoj liječenoj skupini.

Demografske značajke i početne značajke bolesti u ispitivanoj populaciji bile su dobro ujednačene između liječenih skupina. Većina bolesnika bila je ženskog spola (99,6%), 67,5% njih bili su bijelci, a 17,8% azijskog podrijetla. Medijan dobi iznosio je 55 godina (raspon: 20 – 86). Početni funkcionalni ECOG status iznosio je 0 (58,4%) ili 1 (41,3%). Ukupno je na početku ispitivanja 41% uključenih bolesnika imalo ekspresiju PD‑L1 ≥ 1%, njih 27% imalo je jetrene metastaze, a 7% asimptomatske moždane metastaze. Približno je polovica bolesnika prethodno primala taksan (51%) ili antraciklin (54%) za (neo)adjuvantno liječenje. Demografske značajke bolesnika i tumorska bolest na početku ispitivanja u bolesnika s ekspresijom PD‑L1 ≥ 1% načelno su dobro predstavljali širu ispitivanu populaciju.

Dvije primarne mjere ishoda za djelotvornost uključivale su preživljenje bez progresije bolesti (PFS) u populaciji predviđenoj za liječenje (ITT) i u bolesnika s ekspresijom PD‑L1 ≥ 1% prema ocjeni ispitivača na temelju verzije 1.1 RECIST kriterija te ukupno preživljenje (OS) u ITT populaciji i u bolesnika s ekspresijom PD‑L1 ≥ 1%. Sekundarne mjere ishoda za djelotvornost uključivale su stopu objektivnog odgovora (ORR) i trajanje odgovora prema verziji 1.1 RECIST kriterija.

Rezultati za PFS, ORR i trajanje odgovora u ispitivanju IMpassion130 među bolesnicima s ekspresijom PD‑L1 ≥ 1%, u trenutku završne analize PFS-a i nakon medijana praćenja preživljenja od 13 mjeseci, sažeto su prikazani u Tablici 20, a Kaplan‑Meierove krivulje PFS‑a na Slici 19. U bolesnika s ekspresijom PD‑L1 < 1% nije opaženo produljenje PFS‑a kada je atezolizumab dodan nab‑paklitakselu (HR: 0,94; 95% CI: 0,78; 1,13).

Provedena je završna analiza podataka o OS‑u u bolesnika s ekspresijom PD-L1 ≥ 1% nakon medijana praćenja od 19,12 mjeseci. Rezultati za OS prikazani su u Tablici 20, a Kaplan‑Meierova krivulja OS‑a na Slici 20. U bolesnika s ekspresijom PD‑L1 < 1% nije opaženo produljenje OS‑a kada je atezolizumab dodan nab‑paklitakselu (HR: 1,02; 95% CI: 0,84; 1,24).

Eksploracijske analize podskupina provedene su u bolesnika s ekspresijom PD‑L1 ≥ 1%, a istraživali su se prethodno (neo)adjuvantno liječenje, prisutnost mutacije BRCA1/2 i asimptomatske moždane metastaze na početku ispitivanja.

Među bolesnicima koji su prethodno primali (neo)adjuvantno liječenje (n=242) omjer hazarda za PFS u primarnoj (završnoj) analizi iznosio je 0,79, a za OS u završnoj analizi 0,77, dok je u bolesnika koji prethodno nisu primali (neo)adjuvantno liječenje (n=127) omjer hazarda za PFS u primarnoj (završnoj) analizi iznosio 0,44, a za OS u završnoj analizi 0,54.

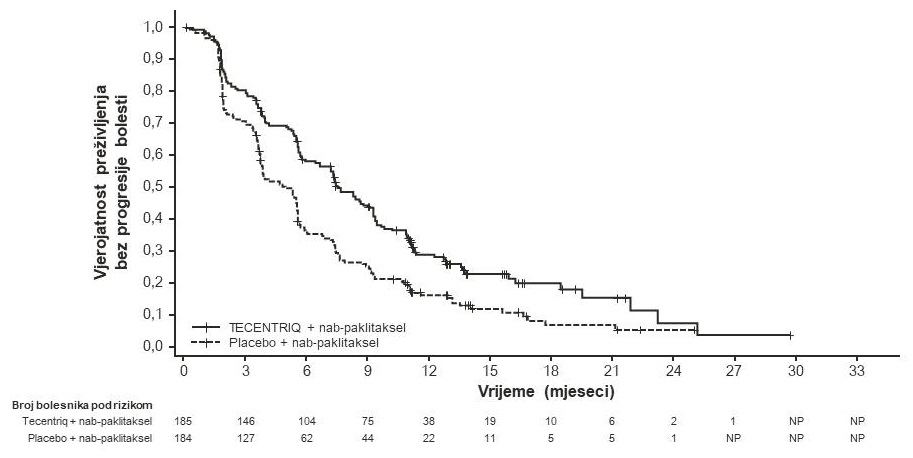
Od 614 bolesnika testiranih u sklopu ispitivanja IMpassion130, njih 89 (15%) bili su nositelji patogenih mutacija BRCA1/2. U podskupini s mutacijama PD-L1+/BRCA1/2 19 je bolesnika primalo atezolizumab plus nab‑paklitaksel, a njih 26 placebo plus nab‑paklitaksel. Sudeći prema eksploracijskoj analizi i uzimajući u obzir malu veličinu uzorka, čini se da prisutnost mutacije BRCA1/2 ne utječe na kliničku korist atezolizumaba i nab‑paklitaksela u smislu PFS-a.

Nije bilo dokaza djelotvornosti u bolesnika s asimptomatskim moždanim metastazama na početku ispitivanja; doduše, broj liječenih bolesnika bio je malen. Medijan PFS-a iznosio je 2,2 mjeseca u skupini liječenoj atezolizumabom plus nab‑paklitakselom (n=15) u odnosu na 5,6 mjeseci u skupini koja je primala placebo plus nab‑paklitaksel (n=11) (HR: 1,40; 95% CI: 0,57; 3,44).

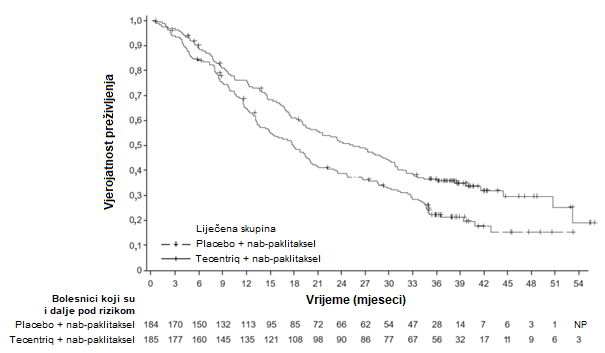
**Tablica 20: Sažetak podataka o djelotvornosti u bolesnika s ekspresijom PD‑L1 ≥ 1% (IMpassion130)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Ključne mjere ishoda za djelotvornost** | **Atezolizumab + nab‑paklitaksel** | | **Placebo + nab‑paklitaksel** |
| ***Primarne mjere ishoda za djelotvornost*** | n=185 | | n=184 |
| **PFS prema ocjeni ispitivača (RECIST v1.1 ) – Primarna analiza3** | | |  |
| Broj događaja (%) | 138 (74,6%) | | 157 (85,3%) |
| Medijan trajanja PFS‑a (mjeseci) | 7,5 | | 5,0 |
| 95% CI | (6,7; 9,2) | | (3,8; 5,6) |
| Stratificiran omjer hazarda‡ (95% CI) | 0,62 (0,49; 0,78) | | |
| p‑vrijednost1 | < 0,0001 | | |
| 12‑mjesečni PFS (%) | 29,1 | | 16,4 |
| **PFS prema ocjeni ispitivača (RECIST v1.1) – Eksploracijska analiza ažuriranih podataka4** | | | |
| Broj događaja (%) | 149 (80,5%) | | 163 (88,6%) |
| Medijan trajanja PFS‑a (mjeseci) | 7,5 | | 5,3 |
| 95% CI | (6,7; 9,2) | | (3,8; 5,6) |
| Stratificiran omjer hazarda‡ (95% CI) | 0,63 (0,50; 0,80) | | |
| p‑vrijednost1 | < 0,0001 | | |
| 12‑mjesečni PFS (%) | 30,3 | | 17,3 |
| **OS1,2,5** |  | |  |
| Broj smrtnih slučajeva (%) | 120 (64,9%) | | 139 (75,5%) |
| Medijan vremena do događaja (mjeseci) | 25,4 | | 17,9 |
| 95% CI | (19,6; 30,7) | | (13,6; 20,3) |
| Stratificiran omjer hazarda‡ (95% CI) | 0,67 (0,53; 0,86) | | |
| ***Sekundarne i eksploracijske mjere ishoda*** | | | |
| **ORR prema ocjeni ispitivača (RECIST v1.1)3** | | n=185 | n=183 |
| Broj bolesnika s odgovorom (%) | | 109 (58,9%) | 78 (42,6%) |
| 95% CI | | (51,5; 66,1) | (35,4; 50,1) |
| Broj bolesnika s potpunim odgovorom (%) | | 19 (10,3%) | 2 (1,1%) |
| Broj bolesnika s djelomičnim odgovorom (%) | | 90 (48,6%) | 76 (41,5%) |
| Broj bolesnika sa stabilnom bolešću | | 38 (20,5%) | 49 (26,8%) |
| **Trajanje odgovora prema ocjeni ispitivača3** | | n=109 | n=78 |
| Medijan u mjesecima | | 8,5 | 5,5 |
| 95% CI | | (7,3; 9,7) | (3,7; 7,1) |
| 1 Na temelju stratificiranog log-rang testa.  2 Usporedbe OS‑a između liječenih skupina u bolesnika s ekspresijom PD‑L1 ≥ 1% nisu se formalno testirale prema unaprijed specificiranoj hijerarhijskoj analizi.  3 Prema završnoj analizi PFS-a, ORR-a i trajanja odgovora te prvoj interim analizi OS-a; završni datum prikupljanja kliničkih podataka 17. travnja 2018.  4 Prema eksploracijskoj analizi PFS-a; završni datum prikupljanja kliničkih podataka 2. siječnja 2019.  5 Prema završnoj analizi OS-a, završni datum prikupljanja kliničkih podataka 14. travnja 2020.  ‡ Stratifikacija prema prisutnosti jetrenih metastaza i prethodnom liječenju taksanima.  PFS = preživljenje bez progresije bolesti; RECIST = kriteriji za ocjenu odgovora kod solidnih tumora, verzija 1.1; CI = interval pouzdanosti; ORR = stopa objektivnog odgovora; OS = ukupno preživljenje, NP = ne može se procijeniti | | | |

**Slika 19: Kaplan‑Meierova krivulja preživljenja bez progresije bolesti u bolesnika s ekspresijom PD‑L1 ≥ 1% (IMpassion130)**



**Slika 20: Kaplan‑Meierova krivulja ukupnog preživljenja u bolesnika s ekspresijom PD‑L1** **≥ 1% (IMpassion130)**



Vrijeme do pogoršanja (održano smanjenje početnog rezultata za ≥ 10 bodova) općeg zdravstvenog statusa/kvalitete života vezane uz zdravlje koje su prijavljivali bolesnici, mjereno upitnikom EORTC QLQ‑C30, bilo je slično u obje liječene skupine, što ukazuje na to da su svi bolesnici podjednako dugo održali početnu kvalitetu života vezanu uz zdravlje.

*Hepatocelularni karcinom*

*IMbrave150 (YO40245): Randomizirano ispitivanje faze III u bolesnika s neresektabilnim HCC‑om koji prethodno nisu primali sistemsku terapiju, u kombinaciji s bevacizumabom*

IMbrave150 bilo je randomizirano, multicentrično, međunarodno, otvoreno ispitivanje faze III provedeno radi ocjene djelotvornosti i sigurnosti atezolizumaba u kombinaciji s bevacizumabom u bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim i/ili neresektabilnim HCC‑om koji prethodno nisu primali sistemsko liječenje. Ukupno je 501 bolesnik bio randomiziran (2:1) za primanje atezolizumaba (1200 mg) i 15 mg/kg TT bevacizumaba svaka 3 tjedna intravenskom infuzijom ili sorafeniba u dozi od 400 mg peroralno dvaput na dan. Randomizacija je bila stratificirana prema geografskoj regiji, makrovaskularnoj invaziji i/ili širenju izvan jetre, početnoj vrijednosti α‑fetoproteina (AFP) i funkcionalnom ECOG statusu. Bolesnici su u obje skupine primali liječenje do gubitka kliničke koristi ili pojave neprihvatljive toksičnosti. Bolesnici su mogli prekinuti liječenje atezolizumabom ili bevacizumabom (npr. zbog štetnih događaja) i nastaviti liječenje samo jednim lijekom do gubitka kliničke koristi ili pojave neprihvatljive toksičnosti povezane s lijekom koji se nastavio primjenjivati.

U ispitivanje su bile uključene odrasle osobe čija bolest nije bila pogodna za kirurško i/ili lokoregionalno liječenje ili je uznapredovala nakon takvog liječenja, koje su imale bolest stadija A prema Child‑Pugh klasifikaciji i ECOG status 0/1 i koje prethodno nisu primale sistemsko liječenje. Krvarenje (uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom) poznata je nuspojava liječenja bevacizumabom, a krvarenje u gornjem dijelu probavnog sustava po život opasna komplikacija koja se često javlja u bolesnika s HCC‑om. Stoga se moralo procijeniti jesu li bolesnici imali varikozitete unutar 6 mjeseci prije liječenja. Bolesnici koji su unutar 6 mjeseci prije liječenja imali krvarenje iz varikoziteta te oni s neliječenim ili nepotpuno izliječenim varikozitetima koji krvare ili kod kojih postoji velik rizik od krvarenja nisu bili uključeni u ispitivanje. Bolesnici s aktivnim hepatitisom B morali su imati HBV DNA < 500 IU/ml unutar 28 dana prije početka ispitivanog liječenja i primati standardnu terapiju za hepatitis B tijekom najmanje 14 dana prije uključivanja u ispitivanje i za cijelog njegova trajanja.

U ispitivanje nisu bili uključeni ni bolesnici koji su imali umjeren ili težak ascites, jetrenu encefalopatiju u anamnezi, prepoznati fibrolamelarni HCC, sarkomatoidni HCC, miješani kolangiokarcinom i HCC, aktivnu istodobnu infekciju virusom hepatitisa B i hepatitisa C ili autoimunu bolest u anamnezi, bolesnici koji su primili živo atenuirano cjepivo unutar 4 tjedna prije randomizacije, sistemske imunostimulatore unutar 4 tjedna ili sistemske imunosupresive unutar 2 tjedna prije randomizacije kao ni bolesnici s neliječenim ili o kortikosteroidima ovisnim moždanim metastazama. Procjene tumorskog odgovora provodile su se svakih 6 tjedana tijekom prva 54 tjedna nakon 1. dana 1. ciklusa, a zatim svakih 9 tjedana.

Demografske i početne značajke bolesti u ispitivanoj populaciji bile su dobro ujednačene između liječenih skupina. Medijan dobi iznosio je 65 godina (raspon: 26 – 88 godina), a 83% bolesnika bili su muškarci. Većinu bolesnika činili su Azijci (57%) i bolesnici bijele rase (35%); 40% njih bilo je iz Azije (izuzev Japana), a 60% iz ostatka svijeta. Približno 75% bolesnika imalo je makrovaskularnu invaziju i/ili bolest proširenu izvan jetre, a 37% njih imalo je početnu vrijednost AFP-a ≥ 400 ng/ml. Početni funkcionalni ECOG status bio je 0 (62%) ili 1 (38%). Primarni faktori rizika za razvoj HCC‑a bili su infekcija virusom hepatitisa B u 48% bolesnika, infekcija virusom hepatitisa C u 22% bolesnika i nevirusna bolest u 31% bolesnika. Prema klasifikacijskom sustavu BCLC (*Barcelona Clinic Liver Cancer*), HCC je kategoriziran kao bolest stadija C u 82% bolesnika, stadija B u 16% bolesnika i stadija A u 3% bolesnika.

Koprimarne mjere ishoda za djelotvornost bile su OS i PFS prema ocjeni neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva na temelju verzije 1.1 RECIST kriterija. U trenutku provedbe primarne analize medijan praćenja preživljenja bolesnika iznosio je 8,6 mjeseci. Podaci su pokazali statistički značajno poboljšanje OS‑a i PFS‑a prema ocjeni neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva na temelju verzije 1.1 RECIST kriterija uz atezolizumab + bevacizumab u odnosu na sorafenib. Statistički značajno poboljšanje opaženo je i za stopu potvrđenog objektivnog odgovora (ORR) prema ocjeni neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva na temelju verzije 1.1 RECIST kriterija i modificiranih RECIST kriterija (mRECIST) za HCC. Ključni rezultati za djelotvornost iz primarne analize sažeto su prikazani u Tablici 21.

Provedena je deskriptivna analiza ažuriranih podataka o djelotvornosti nakon medijana praćenja preživljenja od 15,6 mjeseci. Medijan OS‑a iznosio je 19,2 mjeseca (95% CI: 17,0; 23,7) u skupini liječenoj atezolizumabom i bevacizumabom u odnosu na 13,4 mjeseca (95% CI: 11,4; 16,9) u skupini liječenoj sorafenibom, uz HR od 0,66 (95% CI: 0,52; 0,85). Medijan PFS‑a prema ocjeni neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva na temelju verzije 1.1 RECIST kriterija iznosio je 6,9 mjeseci (95% CI: 5,8; 8,6) u skupini liječenoj atezolizumabom i bevacizumabom u odnosu na 4,3 mjeseca (95% CI: 4,0; 5,6) u skupini liječenoj sorafenibom, uz HR od 0,65 (95% CI: 0,53; 0,81).

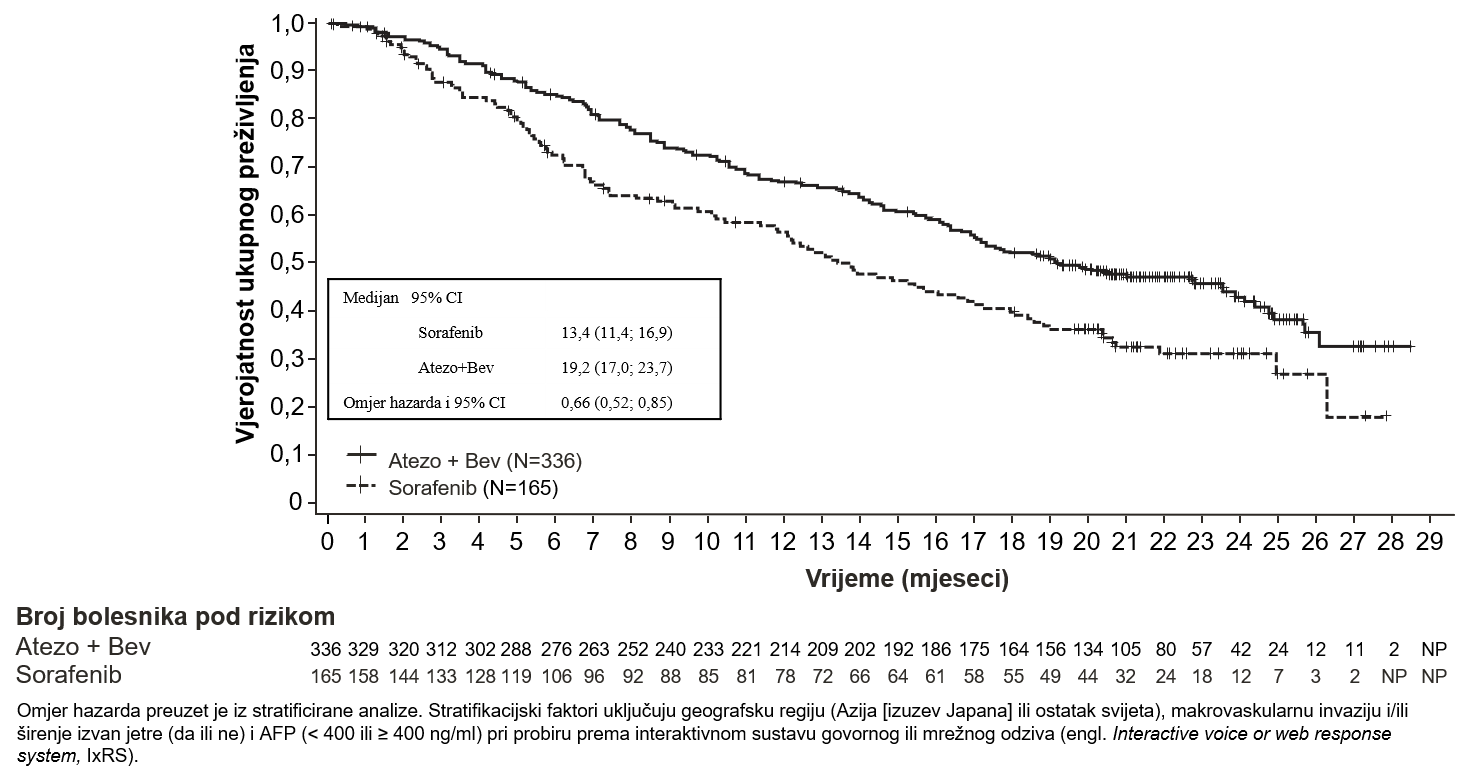
ORR prema ocjeni neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva na temelju verzije 1.1 RECIST kriterija iznosio je 29,8% (95% CI: 24,8; 35,0) u skupini liječenoj atezolizumabom i bevacizumabom, a 11,3% (95% CI: 6,9; 17,3) u skupini liječenoj sorafenibom. Medijan trajanja odgovora prema ocjeni neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva na temelju verzije 1.1 RECIST kriterija u bolesnika s potvrđenim odgovorom iznosio je 18,1 mjesec (95% CI: 14,6; NP) u skupini liječenoj atezolizumabom i bevacizumabom u odnosu na 14,9 mjeseci (95% CI: 4,9; 17,0) u skupini liječenoj sorafenibom.

Kaplan‑Meierove krivulje za OS (analiza ažuriranih podataka) i PFS (primarna analiza) prikazane su na Slikama 21 odnosno 22.

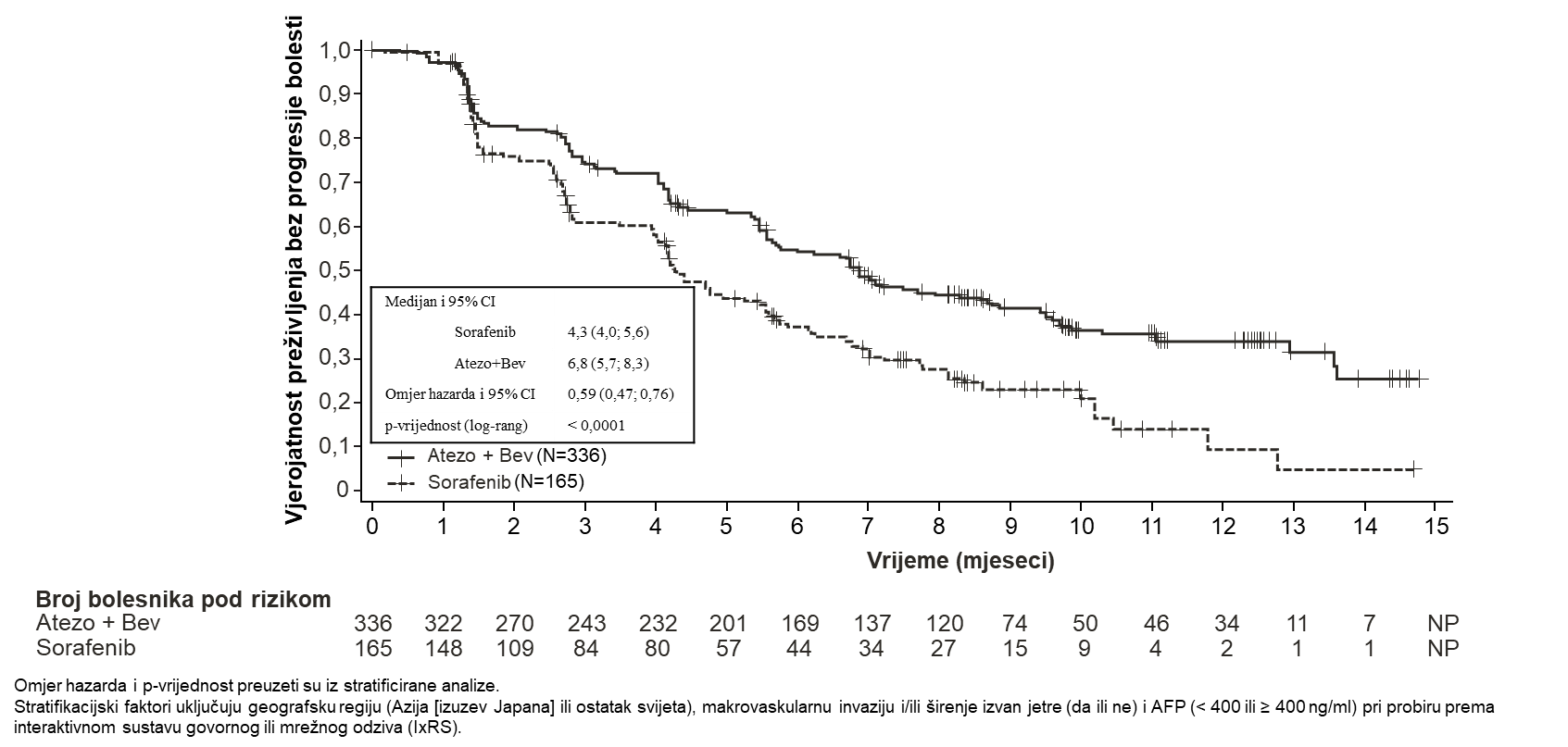
**Tablica 21: Sažetak rezultata za djelotvornost (primarna analiza iz ispitivanja IMbrave150)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Ključne mjere ishoda za djelotvornost** | **Atezolizumab + bevacizumab** | **Sorafenib** |
| **OS** | n=336 | n=165 |
| Broj smrtnih slučajeva (%) | 96 (28,6%) | 65 (39,4%) |
| Medijan vremena do događaja (mjeseci) | NP | 13,2 |
| 95% CI | (NP; NP) | (10,4; NP) |
| Stratificiran omjer hazarda‡ (95% CI) | 0,58 (0,42; 0,79) | |
| p‑vrijednost1 | 0,0006 | |
| 6‑mjesečni OS (%) | 84,8% | 72,3% |
| **PFS prema ocjeni neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva (RECIST, verzija 1.1)** | n=336 | n=165 |
| Broj događaja (%) | 197 (58,6%) | 109 (66,1%) |
| Medijan trajanja PFS‑a (mjeseci) | 6,8 | 4,3 |
| 95% CI | (5,8; 8,3) | (4,0; 5,6) |
| Stratificiran omjer hazarda‡ (95% CI) | 0,59 (0,47; 0,76) | |
| p‑vrijednost1 | <0,0001 | |
| 6‑mjesečni PFS (%) | 54,5% | 37,2% |
| **ORR prema ocjeni neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva (RECIST, verzija 1.1)** | n=326 | n=159 |
| Broj bolesnika s potvrđenim odgovorom (%) | 89 (27,3%) | 19 (11,9%) |
| 95% CI | (22,5; 32,5) | (7,4; 18,0) |
| p‑vrijednost2 | <0,0001 | |
| Broj bolesnika s potpunim odgovorom (%) | 18 (5,5%) | 0 |
| Broj bolesnika s djelomičnim odgovorom (%) | 71 (21,8%) | 19 (11,9%) |
| Broj bolesnika sa stabilnom bolešću (%) | 151 (46,3%) | 69 (43,4%) |
| **Trajanje odgovora prema ocjeni neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva (RECIST, verzija 1.1)** | n=89 | n=19 |
| Medijan u mjesecima | NP | 6,3 |
| 95% CI | (NP; NP) | (4,7; NP) |
| Raspon (mjeseci) | (1,3+; 13,4+) | (1,4+; 9,1+) |
| **ORR prema ocjeni neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva (mRECIST za HCC)** | n=325 | n=158 |
| Broj bolesnika s potvrđenim odgovorom (%) | 108 (33,2%) | 21 (13,3%) |
| 95% CI | (28,1; 38,6) | (8,4; 19,6) |
| p‑vrijednost2 | <0,0001 | |
| Broj bolesnika s potpunim odgovorom (%) | 33 (10,2%) | 3 (1,9%) |
| Broj bolesnika s djelomičnim odgovorom (%) | 75 (23,1%) | 18 (11,4%) |
| Broj bolesnika sa stabilnom bolešću (%) | 127 (39,1%) | 66 (41,8%) |
| **Trajanje odgovora prema ocjeni neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva (mRECIST za HCC)** | n=108 | n=21 |
| Medijan u mjesecima | NP | 6,3 |
| 95% CI | (NP; NP) | (4,9; NP) |
| Raspon (mjeseci) | (1,3+; 13,4+) | (1,4+; 9,1+) |
| ‡ Stratificirano prema geografskoj regiji (Azija [izuzev Japana] ili ostatak svijeta), makrovaskularnoj invaziji i/ili širenju izvan jetre (da ili ne) i početnoj vrijednosti AFP‑a (< 400 ili ≥ 400 ng/ml)  1. Na temelju dvostranog stratificiranog log‑rang testa  2. Nominalne p‑vrijednosti na temelju dvostranog Cochran-Mantel-Haenszelovog testa  + označava cenzuriranu vrijednost  PFS = preživljenje bez progresije bolesti; RECIST= Kriteriji za ocjenu odgovora kod solidnih tumora verzija 1.1; mRECIST za HCC = modificirani RECIST kriteriji za hepatocelularni karcinom; CI = interval pouzdanosti; ORR = stopa objektivnog odgovora; OS = ukupno preživljenje; NP = ne može se procijeniti | | |

**Slika 21:Kaplan-Meierova krivulja ukupnog preživljenja u ITT populaciji (analiza ažuriranih podataka iz ispitivanja IMbrave150)**

****

**Slika 22: Kaplan Meierova krivulja preživljenja bez progresije bolesti prema ocjeni neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva na temelju verzije 1.1 RECIST kriterija u ITT populaciji (primarna analiza iz ispitivanja IMbrave150)**



Djelotvornost u starijih osoba

Sveukupno nisu opažene razlike u djelotvornosti lijeka između bolesnika u dobi od ≥ 65 godina i mlađih bolesnika koji su primali atezolizumab u monoterapiji. U ispitivanju IMpower150 dob od ≥ 65 godina bila je povezana sa smanjenim učinkom atezolizumaba u bolesnika koji su primali atezolizumab u kombinaciji s karboplatinom i paklitakselom.

Podaci o bolesnicima u dobi od ≥ 75 godina iz ispitivanja IMpower150, IMpower133 i IMpower110 previše su ograničeni da bi se mogli donijeti zaključci o toj populaciji.

Pedijatrijska populacija

Provedeno je multicentrično, otvoreno ispitivanje rane faze u pedijatrijskih (< 18 godina, n = 69) i mladih odraslih bolesnika (18 – 30 godina, n = 18) sa solidnim tumorima koji su doživjeli relaps ili progresiju bolesti, kao i u onih s Hodgkinovim i ne‑Hodgkinovim limfomom radi ocjene sigurnosti i farmakokinetike atezolizumaba. Bolesnici su primali atezolizumab u intravenskoj dozi od 15 mg/kg TT svaka 3 tjedna (vidjeti dio 5.2).

**5.2 Farmakokinetička svojstva**

Izloženost atezolizumabu povećavala se proporcionalno dozi u rasponu doza od 1 mg/kg TT do 20 mg/kg TT, uključujući fiksnu dozu od 1200 mg svaka 3 tjedna. Populacijska analiza koja je obuhvatila 472 bolesnika opisala je farmakokinetiku atezolizumaba u rasponu doza od 1 do 20 mg/kg TT linearnim modelom dispozicije s dva odjeljka i eliminacijom prvog reda. Farmakokinetička svojstva atezolizumaba u intravenskoj dozi od 840 mg primijenjenoj svaka 2 tjedna, 1200 mg primijenjenoj svaka 3 tjedna i 1680 mg primijenjenoj svaka 4 tjedna jednaka su; očekuje se da će se uz ta tri režima doziranja postići usporedive razine ukupne izloženosti. Populacijska farmakokinetička analiza ukazuje na to da se stanje dinamičke ravnoteže postiže nakon 6 – 9 tjedana višekratnog doziranja. Sistemska akumulacija u području ispod krivulje, maksimalna koncentracija i najniža koncentracija povećale su se 1,91, 1,46 odnosno 2,75 puta.

Apsorpcija

Atezolizumab se primjenjuje u obliku intravenske infuzije.

Distribucija

Populacijska farmakokinetička analiza ukazuje na to da u tipičnog bolesnika volumen distribucije u središnji odjeljak iznosi 3,28 l, a volumen u stanju dinamičke ravnoteže 6,91 l.

Biotransformacija

Nisu provedena izravna ispitivanja metabolizma atezolizumaba. Protutijela se iz tijela uklanjaju prvenstveno katabolizmom.

Eliminacija

Populacijska farmakokinetička analiza ukazuje na to da klirens atezolizumaba iznosi 0,200 l/dan, a tipično terminalno poluvrijeme eliminacije je 27 dana.

Posebne populacije

Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi i analizi podataka o odgovoru na izloženost, dob (21 – 89 godina), regija, etnička pripadnost, oštećenje bubrežne funkcije, blago oštećenje jetrene funkcije, razina ekspresije PD‑L1 i funkcionalni ECOG status ne utječu na farmakokinetiku atezolizumaba. Tjelesna težina, spol, pozitivan nalaz na protutijela na lijek, vrijednosti albumina i tumorsko opterećenje imaju statistički značajan, ali ne i klinički važan učinak na farmakokinetiku atezolizumaba. Ne preporučuje se prilagodba doze.

*Starije osobe*

Nisu provedena specifična ispitivanja atezolizumaba u starijih bolesnika. Učinak dobi na farmakokinetiku atezolizumaba ocjenjivao se u populacijskoj farmakokinetičkoj analizi. Prema podacima za bolesnike u dobi od 21 do 89 godina (n = 472), čiji je medijan dobi iznosio 62 godine, dob nije utvrđena kao značajna kovarijanta koja utječe na farmakokinetiku atezolizumaba. Nije primijećena klinički značajna razlika u farmakokinetici atezolizumaba među bolesnicima u dobi od < 65 godina (n = 274), bolesnicima u dobi od 65 do 75 godina (n = 152) ni bolesnicima u dobi od > 75 godina (n = 46) (vidjeti dio 4.2).

*Pedijatrijska populacija*

Farmakokinetički rezultati jednog multicentričnog, otvorenog ispitivanja rane faze koje je provedeno u pedijatrijskih (< 18 godina, n = 69) i mladih odraslih bolesnika (18 – 30 godina, n = 18) pokazuju da su klirens i volumen distribucije atezolizumaba nakon normalizacije prema tjelesnoj težini bili usporedivi u pedijatrijskih bolesnika koji su primali dozu od 15 mg/kg TT i mladih odraslih bolesnika koji su primali dozu od 1200 mg atezolizumaba svaka 3 tjedna, uz trend pada izloženosti lijeku sa smanjenjem tjelesne težine u pedijatrijskih bolesnika. Te razlike nisu bile povezane s padom koncentracija atezolizumaba ispod ciljne terapijske izloženosti. Podaci za djecu mlađu od 2 godine su ograničeni pa se ne mogu donijeti definitivni zaključci.

*Oštećenje funkcije bubrega*

Nisu provedena specifična ispitivanja atezolizumaba u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije. U populacijskoj farmakokinetičkoj analizi nisu pronađene klinički važne razlike u klirensu atezolizumaba u bolesnika s blagim (procijenjena brzina glomerularne filtracije [engl. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR] 60 − 89 ml/min/1,73 m2; n = 208) ili umjerenim (eGFR 30 − 59 ml/min/1,73 m2; n = 116) oštećenjem bubrežne funkcije u odnosu na bolesnike s normalnom bubrežnom funkcijom (eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m2; n = 140). Svega je nekoliko bolesnika imalo teško oštećenje bubrežne funkcije (eGFR 15 − 29 ml/min/1,73 m2; n = 8) (vidjeti dio 4.2). Učinak teškog oštećenja bubrežne funkcije na farmakokinetiku atezolizumaba nije poznat.

*Oštećenje funkcije jetre*

Nisu provedena specifična ispitivanja atezolizumaba u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije. U populacijskoj farmakokinetičkoj analizi nisu pronađene klinički važne razlike u klirensu atezolizumaba opaženom u bolesnika s blagim oštećenjem jetrene funkcije (bilirubin ≤ GGN i AST > GGN ili bilirubin > 1,0 do 1,5 × GGN i bilo koja vrijednost AST‑a) ili umjerenim oštećenjem jetrene funkcije (bilirubin > 1,5 do 3 × GGN i bilo koja vrijednost AST‑a) u odnosu na bolesnike s normalnom jetrenom funkcijom (bilirubin ≤ GGN i AST ≤ GGN). Nema dostupnih podataka o bolesnicima s teškim oštećenjem jetrene funkcije (bilirubin > 3 × GGN i bilo koja vrijednost AST‑a) . Oštećenje jetrene funkcije definiralo se prema kriterijima za ocjenu jetrene disfunkcije radne skupine za poremećaje funkcije organa Nacionalnog instituta za rak (engl. *National Cancer Institute-Organ Dysfunction Working Group*, NCI‑ODWG) (vidjeti dio 4.2). Učinak teškog oštećenja jetrene funkcije (bilirubin > 3 x GGN i bilo koja vrijednost AST‑a) na farmakokinetiku atezolizumaba nije poznat.

**5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Kancerogenost

Nisu provedena ispitivanja kojima bi se utvrdio kancerogeni potencijal atezolizumaba.

Mutagenost

Nisu provedena ispitivanja kojima bi se utvrdio mutageni potencijal atezolizumaba. Međutim, ne očekuje se da će monoklonska protutijela izmijeniti DNA ili kromosome.

Plodnost

Nisu provedena ispitivanja učinka atezolizumaba na plodnost; međutim, ispitivanje kronične toksičnosti uključivalo je ocjenu reproduktivnih organa mužjaka i ženki makaki majmuna. Primjena atezolizumaba jedanput na tjedan ženkama majmuna, u dozi kojom je postignut procijenjeni AUC približno 6 puta veći od onoga koji se postiže u bolesnika liječenih preporučenom dozom, uzrokovala je neredovite menstruacijske cikluse i izostanak nastanka novih žutih tijela u jajnicima, ali ti su učinci bili reverzibilni. Nije bilo učinka na reproduktivne organe mužjaka.

Teratogenost

Nisu provedena ispitivanja reproduktivnih ili teratogenih učinaka atezolizumaba na životinjama. Ispitivanja na životinjama pokazala su da inhibicija puta PD‑L1/PD‑1 može dovesti do imunološki uzrokovanog odbacivanja ploda u razvoju i tako dovesti do smrti ploda. Primjena atezolizumaba mogla bi naškoditi plodu, uzrokujući smrt zametka/ploda.

**6. FARMACEUTSKI PODACI**

**6.1 Popis pomoćnih tvari**

L-histidin

acetatna kiselina, ledena

saharoza

polisorbat 20 (E 432)

voda za injekcije

**6.2 Inkompatibilnosti**

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

**6.3 Rok valjanosti**

Neotvorena bočica

3 godine

Razrijeđena otopina

Dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost tijekom najviše 24 sata na temperaturi ≤ 30 °C ili tijekom najviše 30 dana na temperaturi od 2 °C do 8 °C od trenutka pripreme.

S mikrobiološkog stanovišta, pripremljenu otopinu za infuziju treba odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije primjene lijeka odgovornost su korisnika te u pravilu ne bi smjeli biti dulji od 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C ili od 8 sati na sobnoj temperaturi (≤ 25 °C), osim ako je razrjeđivanje provedeno u kontroliranim i validiranim aseptičnim uvjetima.

**6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

**6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Staklena bočica (staklo tipa I) s butilnim gumenim čepom i aluminijskim prstenom sa sivom ili plavom plastičnom *flip‑off* kapicom, koja sadrži 14 ml ili 20 ml koncentrata za otopinu za infuziju.

Pakiranje od jedne bočice.

**6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Tecentriq ne sadrži antimikrobne konzervanse ni bakteriostatska sredstva i treba ga pripremiti zdravstveni radnik primjenom aseptične tehnike kako bi se osigurala sterilnost pripremljenih otopina. Za pripremu lijeka Tecentriq upotrijebite sterilnu iglu i štrcaljku.

Aseptična priprema, rukovanje i čuvanje

Kod pripreme infuzije mora se osigurati aseptično rukovanje lijekom.

• Pripremu treba provoditi obučeno osoblje u aseptičnim uvjetima i u skladu s pravilima dobre prakse, osobito onima koja se odnose na aseptičnu pripremu lijekova za parenteralnu primjenu.

• Pripremu treba provoditi u komori s laminarnim protokom zraka ili u biološki sigurnom kabinetu primjenjujući standardne mjere opreza za sigurno rukovanje lijekovima za intravensku primjenu.

• Pripremljenu otopinu za intravensku infuziju treba čuvati na odgovarajući način kako bi se održali aseptični uvjeti.

Ne tresti.

Upute za razrjeđivanje

Za preporučenu dozu od 840 mg: potrebno je izvući 14 ml koncentrata lijeka Tecentriq iz bočice i razrijediti ga ubrizgavanjem u poli(vinilkloridnu) (PVC), poliolefinsku (PO), polietilensku (PE) ili polipropilensku (PP) infuzijsku vrećicu koja sadrži otopinu natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%).

Za preporučenu dozu od 1200 mg: potrebno je izvući 20 ml koncentrata lijeka Tecentriq iz bočice i razrijediti ga ubrizgavanjem u poli(vinilkloridnu) (PVC), poliolefinsku (PO), polietilensku (PE) ili polipropilensku (PP) infuzijsku vrećicu koja sadrži otopinu natrijeva klorida za injekcije od 9 mg/ml (0,9%).

Za preporučenu dozu od 1680 mg: potrebno je izvući 28 ml koncentrata lijeka Tecentriq iz dviju bočica lijeka Tecentriq od 840 mg i razrijediti ga ubrizgavanjem u polivinilkloridnu (PVC), poliolefinsku (PO), polietilensku (PE) ili polipropilensku (PP) infuzijsku vrećicu koja sadrži otopinu natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%).

Nakon razrjeđivanja, konačna koncentracija razrijeđene otopine treba biti između 3,2 i 16,8 mg/ml.

Vrećicu treba nježno preokrenuti kako bi se otopina pomiješala, a izbjeglo pjenjenje. Infuziju treba primijeniti odmah nakon pripreme (vidjeti dio 6.3).

Lijekove za parenteralnu primjenu treba prije primjene vizualno pregledati kako bi se utvrdilo sadrže li čestice i jesu li promijenili boju. Otopina se ne smije upotrijebiti ako su prisutne vidljive čestice ili promjena boje.

Nisu primijećene inkompatibilnosti između lijeka Tecentriq i intravenskih vrećica čije su površine koje dolaze u kontakt s lijekom izrađene od PVC‑a, PO‑a, PE‑a ili PP‑a. Osim toga, nisu primijećene inkompatibilnosti s ugrađenim (*in-line*) filtarskim membranama načinjenima od polietersulfona ili polisulfona ni infuzijskim setovima i drugim infuzijskim pomagalima izrađenima od PVC‑a, PE‑a, polibutadiena ili poliuretana. Uporaba ugrađenih filtarskih membrana nije obavezna.

U istoj infuzijskoj liniji ne smiju se istodobno primjenjivati drugi lijekovi.

Zbrinjavanje

Odlaganje lijeka Tecentriq u okoliš treba svesti na najmanju moguću mjeru. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

**7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Njemačka

**8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/17/1220/001

EU/1/17/1220/002

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 21. rujna 2017.

Datum posljednje obnove odobrenja: 25. travnja 2022.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu>.

**1. NAZIV LIJEKA**

Tecentriq 1875 mg otopina za injekciju

**2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

Jedna bočica s 15 ml otopine za injekciju sadrži 1875 mg atezolizumaba.

Jedan ml otopine sadrži 125 mg atezolizumaba.

Atezolizumab je humanizirano IgG1 monoklonsko protutijelo na ligand receptora programirane stanične smrti 1 (engl. *programmed death ligand 1*, PD‑L1) proizvedeno Fc‑inženjeringom u stanicama jajnika kineskog hrčka (engl. *Chinese Hamster Ovary*, CHO) tehnologijom rekombinantne DNA.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna bočica lijeka Tecentriq od 1875 mg sadrži 9 mg polisorbata 20.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

**3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Otopina za injekciju.

Bistra, bezbojna do blago žućkasta tekućina. Otopina ima pH vrijednost 5,5 – 6,1 i osmolalnost 359 – 459 mOsm/kg.

**4. KLINIČKI PODACI**

**4.1 Terapijske indikacije**

Urotelni karcinom (UK)

Tecentriq je u monoterapiji indiciran za liječenje lokalno uznapredovalog ili metastatskog UK-a u odraslih bolesnika:

• koji su prethodno primali kemoterapiju koja je sadržavala platinu, ili

• koji se ne smatraju pogodnima za liječenje cisplatinom i čiji tumori pokazuju razinu ekspresije PD‑L1 ≥ 5% (vidjeti dio 5.1).

Rak pluća nemalih stanica (engl. *non‑small cell lung cancer*, NSCLC) u ranom stadiju

Tecentriq je u monoterapiji indiciran za adjuvantno liječenje NSCLC‑a nakon potpune resekcije i kemoterapije utemeljene na platini u odraslih bolesnika s visokim rizikom od recidiva čiji tumori pokazuju razinu ekspresije PD‑L1 ≥ 50% na tumorskim stanicama i koji nemaju EGFR mutacije ni ALK‑pozitivan NSCLC (vidjeti dio 5.1 za kriterije za odabir bolesnika).

Uznapredovali NSCLC

Tecentriq je u kombinaciji s bevacizumabom, paklitakselom i karboplatinom indiciran za prvu liniju liječenja odraslih bolesnika s metastatskim neplanocelularnim NSCLC-om. U bolesnika s EGFR mutiranim ili ALK‑pozitivnim NSCLC‑om Tecentriq je u kombinaciji s bevacizumabom, paklitakselom i karboplatinom indiciran samo nakon prethodnog neuspješnog liječenja odgovarajućim ciljanim terapijama (vidjeti dio 5.1).

Tecentriq je u kombinaciji s nab‑paklitakselom i karboplatinom indiciran za prvu liniju liječenja odraslih bolesnika s metastatskim neplanocelularnim NSCLC‑om koji nemaju EGFR mutacije ni ALK‑pozitivan NSCLC (vidjeti dio 5.1).

Tecentriq je u monoterapiji indiciran za prvu liniju liječenja metastatskog NSCLC‑a u odraslih bolesnika čiji tumori pokazuju razinu ekspresije PD‑L1 ≥ 50% na tumorskim stanicama ili ≥ 10% na imunosnim stanicama koje infiltriraju tumor te koji nemaju EGFR‑mutirani ni ALK-pozitivan NSCLC (vidjeti dio 5.1).

Tecentriq je u monoterapiji indiciran za prvu liniju liječenja uznapredovalog NSCLC‑a u odraslih bolesnika koji nisu pogodni za terapiju temeljenu na platini (vidjeti dio 5.1 za kriterije za odabir bolesnika).

Tecentriq je u monoterapiji indiciran za liječenje lokalno uznapredovalog ili metastatskog NSCLC‑a u odraslih bolesnika koji su prethodno primali kemoterapiju. Bolesnici s EGFR‑mutiranim ili ALK‑pozitivnim NSCLC-om trebali su također primati ciljane terapije prije nego što prime Tecentriq (vidjeti dio 5.1).

Rak pluća malih stanica (engl. *small cell lung cancer*, SCLC)

Tecentriq je u kombinaciji s karboplatinom i etopozidom indiciran za prvu liniju liječenja odraslih bolesnika s proširenim stadijem raka pluća malih stanica (engl. *extensive-stage small cell lung cancer*, ES-SCLC) (vidjeti dio 5.1).

Trostruko negativan rak dojke (engl. *triple-negative breast cancer*, TNBC)

Tecentriq je u kombinaciji s nab‑paklitakselom indiciran za liječenje neresektabilnog lokalno uznapredovalog ili metastatskog TNBC-a u odraslih bolesnika čiji tumori pokazuju razinu ekspresije PD‑L1 ≥ 1% i koji prethodno nisu primali kemoterapiju za metastatsku bolest.

Hepatocelularni karcinom (engl. *hepatocellular carcinoma*, HCC)

Tecentriq je u kombinaciji s bevacizumabom indiciran za liječenje odraslih bolesnika s uznapredovalim ili neresektabilnim HCC-om koji prethodno nisu primali sistemsku terapiju (vidjeti dio 5.1).

**4.2 Doziranje i način primjene**

Liječenje lijekom Tecentriq moraju započeti i nadzirati liječnici s iskustvom u liječenju raka.

Bolesnici koji trenutno primaju intravensku formulaciju atezolizumaba mogu prijeći na liječenje Tecentriq otopinom za injekciju i obratno.

PD-L1 testiranje u bolesnika s UK-om ili TNBC-om ili NSCLC‑om

*Monoterapija lijekom Tecentriq*

Ako je to navedeno u indikaciji, odabir bolesnika za liječenje lijekom Tecentriq na temelju tumorske ekspresije PD-L1 treba potvrditi validiranim testom (vidjeti dijelove 4.1 i 5.1).

*Tecentriq u kombiniranoj terapiji*

Bolesnike s prethodno neliječenim TNBC‑om potrebno je odabrati za liječenje na temelju tumorske ekspresije PD-L1 potvrđene validiranim testom (vidjeti dio 5.1).

Doziranje

Preporučena doza Tecentriq otopine za injekciju je 1875 mg primijenjeno svaka tri tjedna, kao što je prikazano u Tablici 1.

Kad se Tecentriq primjenjuje u kombiniranoj terapiji, pročitajte i cjelovite informacije o lijekovima primijenjenima u kombinaciji (vidjeti i dio 5.1).

**Tablica 1: Preporučena doza za Tecentriq primijenjen supkutano**

| **Indikacija** | **Preporučena doza i raspored doziranja** | **Trajanje liječenja** |
| --- | --- | --- |
| **Tecentriq u monoterapiji** | |  |
| Prva linija liječenja UK‑a | 1875 mg svaka 3 tjedna | Do progresije bolesti ili pojave toksičnosti koja se ne može zbrinuti. |
| Prva linija liječenja metastatskog NSCLC‑a |
| Prva linija liječenja NSCLC‑a u bolesnika nepogodnih za liječenje platinom |
| NSCLC u ranom stadiju | 1875 mg svaka 3 tjedna | Tijekom 1 godine, osim ako ne dođe do recidiva bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti. Liječenje dulje od 1 godine nije se ispitivalo. |
| Druga linija liječenja UK‑a | 1875 mg svaka 3 tjedna | Do gubitka kliničke koristi ili pojave toksičnosti koja se ne može zbrinuti. |
| Druga linija liječenja NSCLC‑a |
| **Tecentriq u kombiniranoj terapiji** | | |
| Prva linija liječenja neplanocelularnog NSCLC‑a  u kombinaciji s bevacizumabom, paklitakselom i karboplatinom | Faza uvodnog liječenja i faza održavanja:  1875 mg svaka 3 tjedna  Tecentriq treba primijeniti prvi kad se daje istoga dana.  Faza uvodnog liječenja za lijekove koji se primjenjuju u kombinaciji (četiri ili šest ciklusa): bevacizumab, paklitaksel i zatim karboplatin primjenjuju se svaka tri tjedna.  Faza održavanja (bez kemoterapije): bevacizumab svaka 3 tjedna. | Do progresije bolesti ili pojave toksičnosti koja se ne može zbrinuti. Primijećeni su atipični odgovori (tj. inicijalna progresija bolesti koju slijedi smanjenje tumorske mase) tijekom nastavka liječenja lijekom Tecentriq nakon progresije bolesti. Nastavak liječenja nakon progresije bolesti može se razmotriti sukladno odluci liječnika. |
| Prva linija liječenja neplanocelularnog NSCLC‑a  u kombinaciji s nab‑paklitakselom i karboplatinom | Faza uvodnog liječenja i faza održavanja:  1875 mg svaka 3 tjedna  Tecentriq treba primijeniti prvi kad se daje istoga dana.  Faza uvodnog liječenja za lijekove koji se primjenjuju u kombinaciji (četiri ili šest ciklusa): nab‑paklitaksel i karboplatin primjenjuju se 1. dana; dodatno, nab‑paklitaksel se primjenjuje 8. i 15. dana svakog 3‑tjednog ciklusa. | Do progresije bolesti ili pojave toksičnosti koja se ne može zbrinuti. Primijećeni su atipični odgovori (tj. inicijalna progresija bolesti koju slijedi smanjenje tumorske mase) tijekom nastavka liječenja lijekom Tecentriq nakon progresije bolesti. Nastavak liječenja nakon progresije bolesti može se razmotriti sukladno odluci liječnika. |
| Prva linija liječenja ES‑SCLC‑a  u kombinaciji s karboplatinom i etopozidom | Faza uvodnog liječenja i faza održavanja:  1875 mg svaka 3 tjedna  Tecentriq treba primijeniti prvi kad se daje istoga dana.  Faza uvodnog liječenja za lijekove koji se primjenjuju u kombinaciji (četiri ciklusa): karboplatin i zatim etopozid primjenjuju se 1. dana; etopozid se također primjenjuje 2. i 3. dana svakog 3‑tjednog ciklusa. | Do progresije bolesti ili pojave toksičnosti koja se ne može zbrinuti. Primijećeni su atipični odgovori (tj. inicijalna progresija bolesti koju slijedi smanjenje tumorske mase) tijekom nastavka liječenja lijekom Tecentriq nakon progresije bolesti. Nastavak liječenja nakon progresije bolesti može se razmotriti sukladno odluci liječnika. |
| Prva linija liječenja neresektabilnog lokalno uznapredovalog ili metastatskog TNBC‑a u kombinaciji s nab‑paklitakselom | 1875 mg svaka 3 tjedna  Tecentriq treba primijeniti prije nab‑paklitaksela kad se daju istoga dana. Nab‑paklitaksel treba primijeniti u dozi od 100 mg/m2 1., 8. i 15. dana svakog 28-dnevnog ciklusa. | Do progresije bolesti ili pojave toksičnosti koja se ne može zbrinuti. |
| Uznapredovali ili neresektabilni HCC u kombinaciji s bevacizumabom | 1875 mg svaka 3 tjedna  Tecentriq treba primijeniti prije bevacizumaba kad se daju istoga dana. Bevacizumab se primjenjuje u dozi od 15 mg/kg tjelesne težine (TT) svaka 3 tjedna. | Do gubitka kliničke koristi ili pojave toksičnosti koja se ne može zbrinuti. |

*Odgođene ili propuštene doze*

Ako bolesnik propusti primiti planiranu dozu lijeka Tecentriq, treba je primijeniti što je prije moguće. Raspored primjene mora se prilagoditi tako da se održi odgovarajući interval između doza.

*Prilagodbe doze tijekom liječenja*

Ne preporučuje se smanjivati dozu lijeka Tecentriq.

*Odgoda primjene doze ili prekid liječenja (vidjeti i dijelove 4.4 i 4.8)*

**Tablica 2: Savjeti za prilagođavanje doze lijeka Tecentriq**

| **Imunološki uzrokovana nuspojava** | **Težina** | **Prilagodba liječenja** |
| --- | --- | --- |
| **Pneumonitis** | 2. stupnja | Odgoditi primjenu lijeka Tecentriq  Liječenje se može nastaviti kada se događaj poboljša do 0. ili 1. stupnja unutar 12 tjedana, a doza kortikosteroida smanji na ≤ 10 mg prednizona ili ekvivalenta na dan |
|  | 3. ili 4. stupnja | Trajno prekinuti liječenje lijekom Tecentriq |
| **Hepatitis u bolesnika bez HCC‑a** | 2. stupnja:  (ALT ili AST > 3 – 5 x iznad gornje granice normale [GGN]  *ili*  bilirubin u krvi > 1,5 – 3 x GGN) | Odgoditi primjenu lijeka Tecentriq  Liječenje se može nastaviti kada se događaj poboljša do 0. ili 1. stupnja unutar 12 tjedana, a doza kortikosteroida smanji na ≤ 10 mg prednizona ili ekvivalenta na dan |
|  | 3. ili 4. stupnja:  (ALT ili AST > 5 x GGN  *ili*  bilirubin u krvi > 3 x GGN) | Trajno prekinuti liječenje lijekom Tecentriq |
| **Hepatitis u bolesnika s HCC‑om** | Ako je početna vrijednost AST/ALT unutar granica normale i poraste na > 3 x i ≤ 10 x GGN  *ili*  Ako je početna vrijednost AST/ALT > 1 x i ≤ 3 x GGN i poraste na > 5 x i ≤ 10 x GGN  *ili*  Ako je početna vrijednost AST/ALT > 3 x i ≤ 5 x GGN i poraste na > 8 x i ≤ 10 x GGN | Odgoditi primjenu lijeka Tecentriq  Liječenje se može nastaviti kada se događaj poboljša do 0. ili 1. stupnja unutar 12 tjedana, a doza kortikosteroida smanji na ≤ 10 mg prednizona ili ekvivalenta na dan |
|  | Ako AST/ALT poraste na > 10 x GGN  *ili*  ukupni bilirubin poraste na > 3 x GGN | Trajno prekinuti liječenje lijekom Tecentriq |
| **Kolitis** | Proljev 2. ili 3. stupnja (povećanje za ≥ 4 stolice/dan u odnosu na početnu vrijednost)  *ili*  Simptomatski kolitis | Odgoditi primjenu lijeka Tecentriq  Liječenje se može nastaviti kada se događaj poboljša do 0. ili 1. stupnja unutar 12 tjedana, a doza kortikosteroida smanji na ≤ 10 mg prednizona ili ekvivalenta  na dan |
|  | Proljev ili kolitis 4. stupnja (opasan po život; indicirana je hitna intervencija) | Trajno prekinuti liječenje lijekom Tecentriq |
| **Hipotireoza ili hipertireoza** | Simptomatska | Odgoditi primjenu lijeka Tecentriq  *Hipotireoza:*  Liječenje se može nastaviti kada se simptomi stave pod kontrolu nadomjesnom terapijom hormonima štitnjače, a vrijednosti TSH‑a počnu padati  *Hipertireoza:*  Liječenje se može nastaviti kada se simptomi stave pod kontrolu antitireoidnim lijekom, a funkcija štitnjače se poboljša |
| **Insuficijencija nadbubrežne žlijezde** | Simptomatska | Odgoditi primjenu lijeka Tecentriq  Liječenje se može nastaviti kada se simptomi poboljšaju do 0. ili 1. stupnja unutar 12 tjedana, doza kortikosteroida smanji na ≤ 10 mg prednizona ili ekvivalenta na dan, a bolesnikovo stanje stabilizira nadomjesnom terapijom |
| **Hipofizitis** | 2. ili 3. stupnja | Odgoditi primjenu lijeka Tecentriq  Liječenje se može nastaviti kada se simptomi poboljšaju do 0. ili 1. stupnja unutar 12 tjedana, doza kortikosteroida smanji na ≤ 10 mg prednizona ili ekvivalenta na dan, a bolesnikovo stanje stabilizira nadomjesnom terapijom |
| 4. stupnja | Trajno prekinuti liječenje lijekom Tecentriq |
| **Šećerna bolest tipa 1** | Hiperglikemija 3. ili 4. stupnja (glukoza natašte > 250 mg/dl ili 13,9 mmol/l) | Odgoditi primjenu lijeka Tecentriq  Liječenje se može nastaviti kada se uspostavi metabolička kontrola inzulinskom nadomjesnom terapijom |
| **Osip/teške kožne nuspojave** | 3. stupnja  ili sumnja na Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) ili toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN)1 | Odgoditi primjenu lijeka Tecentriq  Liječenje se može nastaviti kada se simptomi poboljšaju do 0. ili 1. stupnja unutar 12 tjedana, a doza kortikosteroida smanji na ≤ 10 mg prednizona ili ekvivalenta na dan |
|  | 4. stupnja  ili potvrđen Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) ili toksična epidermalna nekroliza (TEN)1 | Trajno prekinuti liječenje lijekom Tecentriq |
| **Miastenični sindrom / miastenija gravis, Guillain‑Barréov sindrom, meningoencefalitis i pareza lica** | Pareza lica 1. ili 2. stupnja | Odgoditi primjenu lijeka Tecentriq  Liječenje se može nastaviti ako se događaj u potpunosti povuče. Ako se događaj ne povuče u potpunosti uz odgodu primjene lijeka Tecentriq, potrebno je trajno prekinuti liječenje lijekom Tecentriq |
| Svi stupnjevi miasteničnog sindroma / miastenije gravis, Guillain‑Barréovog sindroma i meningoencefalitisa  ili pareza lica 3. ili 4. stupnja | Trajno prekinuti liječenje lijekom Tecentriq |
| **Mijelitis** | 2., 3. ili 4. stupnja | Trajno prekinuti liječenje lijekom Tecentriq |
| **Pankreatitis** | Povišenje serumskih vrijednosti amilaze ili lipaze (> 2 x GGN) 3. ili 4. stupnja  ili pankreatitis 2. ili 3. stupnja | Odgoditi primjenu lijeka Tecentriq  Liječenje se može nastaviti kada se serumske vrijednosti amilaze i lipaze poboljšaju do 0. ili 1. stupnja unutar 12 tjedana, ili kada se povuku simptomi pankreatitisa, a doza kortikosteroida smanji na ≤ 10 mg prednizona ili ekvivalenta na dan |
| 4. stupnja ili rekurentni pankreatitis bilo kojeg stupnja | Trajno prekinuti liječenje lijekom Tecentriq |
| **Miokarditis** | 2. ili višeg stupnja | Trajno prekinuti liječenje lijekom Tecentriq |
| **Nefritis** | 2. stupnja:  (razina kreatinina > 1,5 – 3 x početne vrijednosti ili > 1,5 – 3,0 x GGN) | Odgoditi primjenu lijeka Tecentriq  Liječenje se može nastaviti kada se događaj poboljša do 0. ili 1. stupnja unutar 12 tjedana, a doza kortikosteroida smanji na ≤ 10 mg prednizona ili ekvivalenta na dan |
| 3. ili 4. stupnja:  (razina kreatinina > 3,0 x početne vrijednosti ili > 3,0 x GGN) | Trajno prekinuti liječenje lijekom Tecentriq |
| **Miozitis** | 2. ili 3. stupnja | Odgoditi primjenu lijeka Tecentriq |
| 4. stupnja ili rekurentni miozitis 3. stupnja | Trajno prekinuti liječenje lijekom Tecentriq |
| **Poremećaji perikarda** | Perikarditis 1. stupnja | Odgoditi primjenu lijeka Tecentriq2 |
| 2. ili višeg stupnja | Trajno prekinuti liječenje lijekom Tecentriq |
| **Hemofagocitna limfohistiocitoza** | Sumnja na hemofagocitnu limfohistiocitozu1 | Trajno prekinuti liječenje lijekom Tecentriq |
| **Druge imunološki uzrokovane nuspojave** | 2. ili 3. stupnja | Odgoditi primjenu dok se nuspojave ne poboljšaju do 0. ili 1. stupnja unutar 12 tjedana, a doza kortikosteroida smanji na ≤ 10 mg prednizona ili ekvivalenta na dan |
| 4. stupnja ili rekurentni događaj 3. stupnja | Trajno prekinuti liječenje lijekom Tecentriq (osim u slučaju endokrinopatija kontroliranih hormonskom nadomjesnom terapijom) |
| **Druge nuspojave** | **Težina** | **Prilagodba** **liječenja** |
| **Reakcije na infuziju** | 1. ili 2. stupnja | Smanjiti brzinu injekcije ili privremeno zaustaviti njezinu primjenu. Liječenje se može nastaviti nakon što se reakcija povuče |
| 3. ili 4. stupnja | Trajno prekinuti liječenje lijekom Tecentriq |

ALT = alanin aminotransferaza; AST = aspartat aminotransferaza; GGN = gornja granica normale.

Napomena: Stupanj toksičnosti treba odrediti na temelju važeće verzije Zajedničkih terminoloških kriterija za nuspojave Nacionalnog instituta za rak (engl. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI‑CTCAE).

1 Neovisno o težini

2 Provesti detaljnu ocjenu srčane funkcije radi utvrđivanja etiologije i odgovarajućeg liječenja

Posebne populacije

*Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost lijeka Tecentriq u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu još ustanovljene. Trenutno dostupni podaci za intravensku formulaciju atezolizumaba opisani su u dijelovima 4.8, 5.1 i 5.2, međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

*Starije osobe*

Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, nije potrebno prilagođavati dozu lijeka Tecentriq u bolesnika u dobi od ≥ 65 godina (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1).

*Bolesnici azijskog podrijetla*

S obzirom na povećanu hematološku toksičnost opaženu u bolesnika azijskog podrijetla u ispitivanju IMpower150, preporučuje se početna doza paklitaksela od 175 mg/m2 svaka tri tjedna.

*Oštećenje funkcije bubrega*

Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije (vidjeti dio 5.2). Podaci o primjeni u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije previše su ograničeni da bi se na temelju njih donijeli zaključci za tu populaciju.

*Oštećenje funkcije jetre*

Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetrene funkcije. Tecentriq se nije ispitivao u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dio 5.2).

*Funkcionalni ECOG status ≥ 2*

Bolesnici s funkcionalnim ECOG (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*) statusom ≥ 2 nisu bili uključeni u klinička ispitivanja liječenja TNBC‑a, ES-SCLC‑a, druge linije liječenja UK‑a te liječenja HCC‑a (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Način primjene

Važno je provjeriti navode na pakiranju lijeka kako bi se osiguralo da bolesnik primi odgovarajuću formulaciju lijeka (intravensku ili supkutanu) koja mu je propisana.

Tecentriq otopina za injekciju nije namijenjena za intravensku primjenu i mora se primijeniti isključivo supkutanom injekcijom.

Prije primjene, Tecentriq otopinu za injekciju treba izvaditi iz hladnjaka i pričekati da otopina dosegne sobnu temperaturu. Za upute o uporabi i rukovanju Tecentriq otopinom za injekciju prije primjene vidjeti dio 6.6.

Potrebno je injicirati 15 ml Tecentriq otopine za injekciju supkutano u bedro tijekom razdoblja od približno 7 minuta. Pritom se preporučuje koristiti set za supkutanu infuziju (npr. s krilcima / leptirastom iglom). Bolesniku se NE SMIJE primijeniti rezidualni volumen lijeka koji preostane u cjevčici.

Injekcije treba naizmjence davati isključivo u lijevo i desno bedro. Svaku sljedeću injekciju treba primijeniti najmanje 2,5 cm od mjesta primjene prethodne injekcije, ali nikada u područja na kojima je koža crvena, prekrivena modricama, osjetljiva na dodir ili tvrda. Tijekom liječenja Tecentriq otopinom za injekciju poželjno je druge lijekove za supkutanu primjenu injicirati u druga mjesta.

**4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na atezolizumab ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

**4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Imunološki uzrokovane nuspojave

Većina imunološki uzrokovanih nuspojava koje su se javile tijekom liječenja atezolizumabom povukla se uz privremeni prekid primjene atezolizumaba i uvođenje kortikosteroida i/ili potporne skrbi. Primijećene su imunološki uzrokovane nuspojave koje su zahvatile više od jednog tjelesnog sustava. Imunološki uzrokovane nuspojave povezane s primjenom atezolizumaba mogu se javiti i nakon primjene posljednje doze ovog lijeka.

Ako se sumnja na imunološki uzrokovane nuspojave, potrebno je provesti detaljnu procjenu kako bi se potvrdila etiologija ili isključili drugi uzroci. Ovisno o težini nuspojave, treba odgoditi primjenu atezolizumaba i primijeniti kortikosteroide. Nakon poboljšanja do ≤ 1. stupnja, primjenu kortikosteroida treba prekinuti postupnim smanjivanjem doze tijekom razdoblja od ≥ 1 mjeseca. Temeljem ograničenih podataka iz kliničkih ispitivanja u bolesnika u kojih se imunološki uzrokovane nuspojave nisu mogle kontrolirati sistemskim kortikosteroidima, može se razmotriti i primjena drugih sistemskih imunosupresiva.

Liječenje atezolizumabom mora se trajno prekinuti u slučaju bilo koje imunološki uzrokovane nuspojave 3. stupnja koja se ponovno javi ili u slučaju bilo koje imunološki uzrokovane nuspojave 4. stupnja, izuzev endokrinopatija kontroliranih hormonskom nadomjesnom terapijom (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

Podaci iz opservacijskih ispitivanja ukazuju na to da bi u bolesnika s otprije postojećom autoimunom bolešću rizik od imunološki uzrokovanih nuspojava nakon terapije inhibitorom kontrolnih točaka imunosnog sustava mogao biti povećan u odnosu na rizik u bolesnika bez otprije postojeće autoimune bolesti. Osim toga, razbuktavanja podležeće autoimune bolesti bila su česta, ali većinom blaga i mogla su se kontrolirati.

*Imunološki uzrokovan pneumonitis*

U kliničkim ispitivanjima atezolizumaba primijećeni su slučajevi pneumonitisa, uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba nadzirati zbog moguće pojave znakova i simptoma pneumonitisa te je potrebno isključiti druge uzroke osim imunološki uzrokovanog pneumonitisa.

U slučaju pneumonitisa 2. stupnja treba odgoditi primjenu atezolizumaba i uvesti 1 – 2 mg/kg tjelesne težine (TT)/dan prednizona ili ekvivalenta. Ako se simptomi poboljšaju do ≤ 1. stupnja, primjenu kortikosteroida treba prekinuti postupnim smanjivanjem doze tijekom razdoblja od ≥ 1 mjeseca. Liječenje atezolizumabom može se nastaviti ako se događaj poboljša do ≤ 1. stupnja unutar 12 tjedana, a doza kortikosteroida smanji na ≤ 10 mg prednizona ili ekvivalenta na dan. Liječenje atezolizumabom mora se trajno prekinuti u slučaju pneumonitisa 3. ili 4. stupnja.

*Imunološki uzrokovan hepatitis*

U kliničkim ispitivanjima atezolizumaba primijećeni su slučajevi hepatitisa, od kojih su neki imali smrtni ishod (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba nadzirati zbog moguće pojave znakova i simptoma hepatitisa.

Vrijednosti aspartat aminotransferaze (AST), alanin aminotransferaze (ALT) i bilirubina treba kontrolirati prije početka liječenja atezolizumabom, periodički tijekom liječenja i kada je indicirano na temelju kliničke procjene.

Ako u bolesnika bez HCC‑a događaj 2. stupnja (ALT ili AST > 3 – 5 x GGN ili bilirubin u krvi > 1,5 – 3 x GGN) potraje dulje od 5 – 7 dana, treba odgoditi primjenu atezolizumaba i uvesti 1 – 2 mg/kg TT/dan prednizona ili ekvivalenta. Ako se događaj poboljša do ≤ 1. stupnja, primjenu kortikosteroida treba prekinuti postupnim smanjivanjem doze tijekom razdoblja od ≥ 1 mjeseca.

Liječenje atezolizumabom može se nastaviti ako se događaj poboljša do ≤ 1. stupnja unutar 12 tjedana a doza kortikosteroida smanji na ≤ 10 mg prednizona ili ekvivalenta na dan. Liječenje atezolizumabom mora se trajno prekinuti u slučaju događaja 3. ili 4. stupnja (ALT ili AST > 5,0 x GGN ili bilirubin u krvi > 3 x GGN).

Ako u bolesnika s HCC‑om vrijednosti ALT‑a ili AST‑a porastu od početnih normalnih vrijednosti na > 3 x i ≤ 10 x GGN, ili od početnih vrijednosti > 1 x i ≤ 3 x GGN do > 5 x i ≤ 10 x GGN ili od početnih vrijednosti > 3 x i ≤ 5 x GGN do > 8 x i ≤ 10 x GGN i to povišenje potraje dulje od 5 – 7 dana, treba odgoditi primjenu atezolizumaba i uvesti 1 – 2 mg/kg TT/dan prednizona ili ekvivalenta. Ako se događaj poboljša do ≤ 1. stupnja, primjenu kortikosteroida treba prekinuti postupnim smanjivanjem doze tijekom razdoblja od ≥ 1 mjeseca.

Liječenje atezolizumabom može se nastaviti ako se događaj poboljša do ≤ 1. stupnja unutar 12 tjedana, a doza kortikosteroida smanji na ≤ 10 mg prednizona ili ekvivalenta na dan. Liječenje atezolizumabom mora se trajno prekinuti u slučaju porasta vrijednosti ALT‑a ili AST‑a na > 10 x GGN ili porasta vrijednosti ukupnog bilirubina na > 3 x GGN.

*Imunološki uzrokovan kolitis*

U kliničkim ispitivanjima atezolizumaba primijećeni su slučajevi proljeva ili kolitisa (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba nadzirati zbog moguće pojave znakova i simptoma kolitisa.

Primjenu atezolizumaba treba odgoditi u slučaju proljeva 2. ili 3. stupnja (povećanje za ≥ 4 stolice/dan u odnosu na početnu vrijednost) ili kolitisa 2. ili 3. stupnja (simptomatskog). U slučaju proljeva ili kolitisa 2. stupnja, ako simptomi potraju > 5 dana ili se ponovno pojave, treba uvesti 1 – 2 mg/kg TT/dan prednizona ili ekvivalenta. U slučaju proljeva ili kolitisa 3. stupnja treba započeti liječenje intravenskim kortikosteroidima (1 – 2 mg/kg TT/dan metilprednizolona ili ekvivalenta). Nakon što se simptomi poboljšaju, treba uvesti liječenje prednizonom ili ekvivalentom u dozi od 1 – 2 mg/kg TT/dan. Ako se simptomi poboljšaju do ≤ 1. stupnja, primjenu kortikosteroida treba prekinuti postupnim smanjivanjem doze tijekom razdoblja od ≥ 1 mjeseca. Liječenje atezolizumabom može se nastaviti ako se događaj poboljša do ≤ 1. stupnja unutar 12 tjedana, a doza kortikosteroida smanji na ≤ 10 mg prednizona ili ekvivalenta na dan. Liječenje atezolizumabom mora se trajno prekinuti u slučaju proljeva ili kolitisa 4. stupnja (opasnog po život, za koji je indicirana hitna intervencija). Potrebno je razmotriti perforaciju u probavnom sustavu kao moguću komplikaciju povezanu s kolitisom.

*Imunološki uzrokovane endokrinopatije*

U kliničkim ispitivanjima atezolizumaba primijećeni su hipotireoza, hipertireoza, insuficijencija nadbubrežne žlijezde, hipofizitis i šećerna bolest tipa 1, uključujući dijabetičku ketoacidozu (vidjeti dio 4.8).

Bolesnike treba nadzirati zbog moguće pojave kliničkih znakova i simptoma endokrinopatija. Funkciju štitnjače treba provjeriti prije početka liječenja atezolizumabom i kontrolirati periodički tijekom liječenja. Treba razmotriti odgovarajuće liječenje bolesnika koji na početku liječenja imaju odstupanja u nalazima testova funkcije štitnjače.

Asimptomatski bolesnici s odstupanjima u nalazima testova funkcije štitnjače mogu primati atezolizumab. U slučaju simptomatske hipotireoze treba odgoditi primjenu atezolizumaba i po potrebi uvesti hormonsku nadomjesnu terapiju. Izolirana hipotireoza može se liječiti nadomjesnom terapijom i bez kortikosteroida. U slučaju simptomatske hipertireoze treba odgoditi primjenu atezolizumaba i po potrebi uvesti lijek koji potiskuje funkciju štitnjače. Liječenje atezolizumabom može se nastaviti kada se simptomi stave pod kontrolu, a funkcija štitnjače počne poboljšavati.

U slučaju simptomatske insuficijencije nadbubrežne žlijezde treba odgoditi primjenu atezolizumaba i uvesti liječenje intravenskim kortikosteroidima (1 – 2 mg/kg TT/dan metilprednizolona ili ekvivalenta). Nakon što se simptomi poboljšaju, treba uvesti liječenje prednizonom ili ekvivalentom u dozi od 1 – 2 mg/kg TT/dan. Ako se simptomi poboljšaju do ≤ 1. stupnja, primjenu kortikosteroida treba prekinuti postupnim smanjivanjem doze tijekom razdoblja od ≥ 1 mjeseca. Liječenje se može nastaviti ako se događaj poboljša do ≤ 1. stupnja unutar 12 tjedana, doza kortikosteroida smanji na ≤ 10 mg prednizona ili ekvivalenta na dan, a bolesnikovo stanje stabilizira nadomjesnom terapijom (ako je to potrebno).

U slučaju hipofizitisa 2. ili 3. stupnja treba odgoditi primjenu atezolizumaba i uvesti liječenje intravenskim kortikosteroidima (1 – 2 mg/kg TT/dan metilprednizolona ili ekvivalenta), a po potrebi i hormonsko nadomjesno liječenje. Nakon što se simptomi poboljšaju, treba uvesti liječenje prednizonom ili ekvivalentom u dozi od 1 – 2 mg/kg TT/dan. Ako se simptomi poboljšaju do ≤ 1. stupnja, primjenu kortikosteroida treba prekinuti postupnim smanjivanjem doze tijekom razdoblja od ≥ 1 mjeseca. Liječenje se može nastaviti ako se događaj poboljša do ≤ 1. stupnja unutar 12 tjedana, doza kortikosteroida smanji na ≤ 10 mg prednizona ili ekvivalenta na dan, a bolesnikovo stanje stabilizira nadomjesnom terapijom (ako je to potrebno). Liječenje atezolizumabom mora se trajno prekinuti u slučaju hipofizitisa 4. stupnja.

U slučaju šećerne bolesti tipa 1 treba uvesti liječenje inzulinom. U slučaju hiperglikemije ≥ 3. stupnja (glukoza natašte > 250 mg/dl ili 13,9 mmol/l) treba odgoditi primjenu atezolizumaba. Liječenje atezolizumabom može se nastaviti ako se uspostavi metabolička kontrola uz inzulinsku nadomjesnu terapiju.

*Imunološki uzrokovan meningoencefalitis*

U kliničkim ispitivanjima atezolizumaba primijećen je meningoencefalitis (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba nadzirati zbog moguće pojave kliničkih znakova i simptoma meningitisa ili encefalitisa.

U slučaju meningitisa ili encefalitisa bilo kojeg stupnja liječenje atezolizumabom mora se trajno prekinuti. Treba uvesti liječenje intravenskim kortikosteroidima (1 – 2 mg/kg TT/dan metilprednizolona ili ekvivalenta). Nakon što se simptomi poboljšaju, treba uvesti liječenje prednizonom ili ekvivalentom u dozi od 1 – 2 mg/kg TT/dan.

*Imunološki uzrokovane neuropatije*

U bolesnika koji su primali atezolizumab primijećeni su miastenični sindrom / miastenija gravis ili Guillain‑Barréov sindrom, koji mogu biti opasni po život, kao i pareza lica. Bolesnike treba nadzirati zbog mogućih simptoma motoričke i senzorne neuropatije.

U kliničkim ispitivanjima atezolizumaba primijećen je mijelitis (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba pažljivo nadzirati zbog moguće pojave znakova i simptoma koji ukazuju na mijelitis.

U slučaju miasteničnog sindroma / miastenije gravis ili Guillain‑Barréova sindroma bilo kojeg stupnja, liječenje atezolizumabom mora se trajno prekinuti. Treba razmotriti uvođenje liječenja sistemskim kortikosteroidima u dozi od 1 – 2 mg/kg TT/dan prednizona ili ekvivalenta.

U slučaju pareze lica 1. ili 2. stupnja, treba odgoditi primjenu atezolizumaba i razmotriti liječenje sistemskim kortikosteroidima (1 – 2 mg/kg TT/dan prednizona ili ekvivalenta). Liječenje se može nastaviti samo ako se događaj u potpunosti povuče. Liječenje atezolizumabom mora se trajno prekinuti u slučaju pareze lica 3. ili 4. stupnja ili bilo koje druge neuropatije koja se uz odgodu liječenja atezolizumabom ne povuče u potpunosti.

U slučaju mijelitisa 2., 3. ili 4. stupnja, liječenje atezolizumabom mora se trajno prekinuti.

*Imunološki uzrokovan pankreatitis*

U kliničkim ispitivanjima atezolizumaba primijećen je pankreatitis, uključujući povišenja serumskih vrijednosti amilaze i lipaze (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba pažljivo nadzirati zbog moguće pojave znakova i simptoma koji ukazuju na akutni pankreatitis.

U slučaju povišenja serumskih vrijednosti amilaze ili lipaze ≥ 3. stupnja (> 2 x GGN) ili pankreatitisa 2. ili 3. stupnja, treba odgoditi primjenu atezolizumaba te uvesti liječenje intravenskim kortikosteroidima (1 – 2 mg/kg TT/dan metilprednizolona ili ekvivalenta). Nakon što se simptomi poboljšaju, treba uvesti liječenje prednizonom ili ekvivalentom u dozi od 1 – 2 mg/kg TT/dan. Liječenje atezolizumabom može se nastaviti kada se serumske vrijednosti amilaze i lipaze poboljšaju do ≤ 1. stupnja unutar 12 tjedana, ili kada se povuku simptomi pankreatitisa, a doza kortikosteroida smanji na ≤ 10 mg prednizona ili ekvivalenta na dan. Liječenje atezolizumabom mora se trajno prekinuti u slučaju pankreatitisa 4. stupnja ili rekurentnog pankreatitisa bilo kojeg stupnja.

*Imunološki uzrokovan miokarditis*

Kod primjene atezolizumaba primijećeni su slučajevi miokarditisa, uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba nadzirati zbog moguće pojave znakova i simptoma miokarditisa. Miokarditis može biti i klinička manifestacija miozitisa pa ga treba odgovarajuće liječiti.

U bolesnika sa srčanim ili srčano‑plućnim simptomima potrebno je provesti procjenu zbog mogućeg miokarditisa kako bi se osiguralo uvođenje odgovarajućih mjera u ranoj fazi. U slučaju sumnje na miokarditis, potrebno je odgoditi liječenje atezolizumabom, odmah započeti liječenje sistemskim kortikosteroidima u dozi od 1‑2 mg/kg TT/dan prednizona ili ekvivalenta te odmah provesti kardiološki pregled s dijagnostičkom obradom u skladu s trenutnim kliničkim smjernicama. Nakon utvrđivanja dijagnoze miokarditisa liječenje atezolizumabom mora se trajno prekinuti u slučaju miokarditisa ≥ 2. stupnja (vidjeti dio 4.2).

*Imunološki uzrokovan nefritis*

U kliničkim ispitivanjima atezolizumaba primijećen je nefritis (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba nadzirati zbog mogućih promjena bubrežne funkcije.

U slučaju nefritisa 2. stupnja treba odgoditi primjenu atezolizumaba i započeti liječenje sistemskim kortikosteroidima u dozi od 1 – 2 mg/kg TT/dan prednizona ili ekvivalenta. Liječenje atezolizumabom može se nastaviti ako se događaj poboljša do ≤ 1. stupnja unutar 12 tjedana, a doza kortikosteroida smanji na ≤ 10 mg prednizona ili ekvivalenta na dan. U slučaju nefritisa 3. ili 4. stupnja liječenje atezolizumabom mora se trajno prekinuti.

*Imunološki uzrokovan miozitis*

Kod primjene atezolizumaba primijećeni su slučajevi miozitisa, uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba nadzirati zbog moguće pojave znakova i simptoma miozitisa. Bolesnike s mogućim miozitisom treba nadzirati kako bi se uočili eventualni znakovi miokarditisa.

Ako se u bolesnika razviju znakovi i simptomi miozitisa, potrebno je uvesti strogi nadzor te bolesnika bez odgađanja uputiti specijalistu radi procjene i liječenja. U slučaju miozitisa 2. ili 3. stupnja treba odgoditi primjenu atezolizumaba i započeti liječenje kortikosteroidima (1 – 2 mg/kg TT/dan prednizona ili ekvivalenta). Ako se simptomi poboljšaju do ≤ 1. stupnja, dozu kortikosteroida treba postupno smanjivati sukladno kliničkoj indikaciji. Liječenje atezolizumabom može se nastaviti ako se događaj poboljša do ≤ 1. stupnja unutar 12 tjedana, a doza kortikosteroida smanji na ≤ 10 mg oralnog prednizona ili ekvivalenta na dan. Liječenje atezolizumabom mora se trajno prekinuti u slučaju miozitisa 4. stupnja ili rekurentnog miozitisa 3. stupnja te kada se doza kortikosteroida ne može smanjiti na dozu ekvivalentnu onoj od ≤ 10 mg prednizona na dan unutar 12 tjedana od nastupa miozitisa.

*Imunološki uzrokovane teške kožne nuspojave*

U bolesnika koji su primali atezolizumab prijavljene su teške kožne nuspojave (engl. *severe cutaneous adverse reactions*, SCAR), uključujući slučajeve Stevens-Johnsonova sindroma (SJS) i toksične epidermalne nekrolize (TEN). Bolesnike treba nadzirati zbog moguće sumnje na teške kožne nuspojave te je potrebno isključiti druge uzroke. U slučaju sumnje na teške kožne nuspojave bolesnike treba uputiti specijalistu radi daljnje dijagnoze i liječenja.

Ovisno o težini nuspojave, u slučaju kožnih reakcija 3. stupnja treba odgoditi primjenu atezolizumaba i započeti liječenje sistemskim kortikosteroidima u dozi od 1 – 2 mg/kg TT/dan prednizona ili ekvivalenta. Liječenje atezolizumabom može se nastaviti ako se događaj poboljša do ≤ 1. stupnja unutar 12 tjedana, a doza kortikosteroida smanji na ≤ 10 mg prednizona ili ekvivalenta na dan. U slučaju kožnih reakcija 4. stupnja liječenje atezolizumabom mora se trajno prekinuti i uvesti primjena kortikosteroida.

Primjenu atezolizumaba treba odgoditi u bolesnika kod kojih se sumnja na SJS ili TEN. Ako se SJS ili TEN potvrde, liječenje atezolizumabom mora se trajno prekinuti.

Potreban je oprez kad se razmatra primjena atezolizumaba u bolesnika koji su prethodno imali tešku ili po život opasnu kožnu nuspojavu tijekom ranijeg liječenja drugim imunostimulacijskim lijekovima protiv raka.

*Imunološki uzrokovani poremećaji perikarda*

Kod primjene atezolizumaba primijećeni su poremećaji perikarda, uključujući perikarditis, perikardni izljev i srčanu tamponadu, od kojih su neki imali smrtni ishod (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba nadzirati zbog moguće pojave kliničkih znakova i simptoma poremećaja perikarda.

U slučaju sumnje na perikarditis 1. stupnja potrebno je odgoditi liječenje atezolizumabom te odmah provesti kardiološki pregled s dijagnostičkom obradom u skladu s trenutnim kliničkim smjernicama. U slučaju sumnje na poremećaje perikarda ≥ 2. stupnja potrebno je odgoditi liječenje atezolizumabom, odmah započeti liječenje sistemskim kortikosteroidima u dozi od 1 – 2 mg/kg TT/dan prednizona ili ekvivalent te odmah provesti kardiološki pregled s dijagnostičkom obradom u skladu s trenutnim kliničkim smjernicama. Nakon utvrđivanja dijagnoze poremećaja perikarda liječenje atezolizumabom mora se trajno prekinuti u slučaju poremećaja perikarda ≥ 2. stupnja (vidjeti dio 4.2).

*Hemofagocitna limfohistiocitoza*

U bolesnika liječenih atezolizumabom prijavljena je hemofagocitna limfohistiocitoza (HLH), uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.8). HLH treba razmotriti u slučaju atipičnog ili dugotrajnog sindroma otpuštanja citokina. Bolesnike treba nadzirati zbog moguće pojave kliničkih znakova i simptoma HLH‑a. U slučaju sumnje na HLH, liječenje atezolizumabom mora se trajno prekinuti, a bolesnike treba uputiti specijalistu radi daljnje dijagnoze i liječenja.

*Ostale imunološki uzrokovane nuspojave*

S obzirom na mehanizam djelovanja atezolizumaba, mogu se pojaviti druge potencijalne imunološki

uzrokovane nuspojave, uključujući neinfektivni cistitis.

Procijeniti sve sumnje na imunološki uzrokovane nuspojave kako bi se isključili drugi uzroci. Bolesnike treba nadzirati zbog moguće pojave znakova i simptoma imunološki uzrokovanih nuspojava te, na temelju težine reakcije, prilagoditi terapiju i liječiti kortikosteroidima kako je klinički indicirano (vidjeti dio 4.2 i dio 4.8).

Reakcije na infuziju

Kod primjene atezolizumaba primijećene su reakcije na infuziju, uključujući anafilaksiju (vidjeti dio 4.8). U bolesnika s reakcijama na infuziju 1. ili 2. stupnja potrebno je smanjiti brzinu injekcije ili privremeno zaustaviti njezinu primjenu. Liječenje atezolizumabom mora se trajno prekinuti u bolesnika s reakcijama na infuziju 3. ili 4. stupnja. Bolesnici s reakcijama na infuziju 1. ili 2. stupnja mogu nastaviti primati atezolizumab pod strogim nadzorom, a može se razmotriti i premedikacija antipiretikom i antihistaminicima.

Mjere opreza specifične za pojedine bolesti

*Primjena atezolizumaba u kombinaciji s bevacizumabom, paklitakselom i karboplatinom kod metastatskog neplanocelularnog NSCLC‑a*

Prije uvođenja terapije liječnici trebaju pažljivo razmotriti kombinirane rizike četverostrukog protokola koji uključuje atezolizumab, bevacizumab, paklitaksel i karboplatin (vidjeti dio 4.8).

*Primjena atezolizumaba u kombinaciji s nab-paklitakselom u liječenju metastatskog TNBC‑a*

Neutropenija i periferne neuropatije koje se jave tijekom liječenja atezolizumabom i nab‑paklitakselom mogu se povući nakon privremenog prekida primjene nab‑paklitaksela. Za specifične mjere opreza i kontraindikacije kod primjene nab‑paklitaksela liječnici trebaju pročitati sažetak opisa svojstava lijeka za taj lijek.

*Primjena atezolizumaba za liječenje UK‑a u prethodno neliječenih bolesnika koji se ne smatraju pogodnima za liječenje cisplatinom*

Početne i prognostičke značajke bolesti u populaciji iz Kohorte 1 ispitivanja IMvigor210 sveukupno su bile usporedive s onima u bolesnika iz kliničke prakse koje bi se smatralo nepogodnima za liječenje cisplatinom, ali pogodnima za liječenje kombiniranom kemoterapijom temeljenom na karboplatinu. Nema dovoljno podataka za podskupinu bolesnika koje bi se smatralo nepogodnima za bilo koji oblik kemoterapije, pa u tih bolesnika atezolizumab treba primjenjivati uz oprez, nakon pažljive procjene mogućeg omjera koristi i rizika za svakog pojedinog bolesnika.

*Primjena atezolizumaba u kombinaciji s bevacizumabom, paklitakselom i karboplatinom*

Bolesnici s NSCLC‑om koji su imali jasnu infiltraciju tumora u velike torakalne krvne žile ili jasnu kavitaciju plućnih lezija, vidljive na snimkama dobivenima oslikavanjem, nisu bili uključivani u pivotalno kliničko ispitivanje IMpower150 nakon što je opaženo nekoliko slučajeva plućnog krvarenja sa smrtnim ishodom, koje je poznat faktor rizika kod liječenja bevacizumabom.

Zbog nedostatka podataka, atezolizumab u tim populacijama treba primjenjivati uz oprez nakon pažljive procjene omjera koristi i rizika za bolesnika.

*Primjena atezolizumaba u kombinaciji s bevacizumabom, paklitakselom i karboplatinom u EGFR+ bolesnika s NSCLC‑om kojima je bolest uznapredovala uz erlotinib + bevacizumab*

Nema podataka iz ispitivanja IMpower150 o djelotvornosti atezolizumaba u kombinaciji s bevacizumabom, paklitakselom i karboplatinom u EGFR+ bolesnika kojima je bolest uznapredovala tijekom prethodnog liječenja erlotinibom + bevacizumabom.

*Primjena atezolizumaba u kombinaciji s bevacizumabom kod HCC‑a*

Podaci prikupljeni u bolesnika s HCC‑om i jetrenom bolešću stadija B prema Child‑Pugh klasifikaciji koji su primali atezolizumab u kombinaciji s bevacizumabom vrlo su ograničeni, dok za bolesnike s HCC‑om i jetrenom bolešću stadija C prema Child‑Pugh klasifikaciji trenutno nema podataka.

Bolesnici liječeni bevacizumabom izloženi su povećanom riziku od krvarenja te su u bolesnika s HCC‑om liječenih atezolizumabom u kombinaciji s bevacizumabom prijavljeni slučajevi teškog krvarenja u probavnom sustavu, uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom. U bolesnika s HCC‑om potrebno je prije početka liječenja kombinacijom atezolizumaba i bevacizumaba provesti probir na varikozitete jednjaka i uvesti odgovarajuće liječenje u skladu s kliničkom praksom. Primjenu bevacizumaba potrebno je trajno obustaviti u bolesnika kod kojih tijekom liječenja kombinacijom atezolizumaba s bevacizumabom dođe do razvoja krvarenja 3. ili 4. stupnja. Potrebno je pročitati sažetak opisa svojstava lijeka za bevacizumab.

Tijekom liječenja atezolizumabom u kombinaciji s bevacizumabom može doći do razvoja šećerne bolesti. Liječnici trebaju pratiti razine glukoze u krvi prije početka liječenja atezolizumabom u kombinaciji s bevacizumabom i periodički tijekom liječenja sukladno kliničkim preporukama.

*Primjena atezolizumaba u monoterapiji za prvu liniju liječenja metastatskog NSCLC‑a*

Liječnici trebaju uzeti u obzir odgođeni početak djelovanja atezolizumaba prije nego ga uvedu kao monoterapiju u prvoj liniji liječenja bolesnika s NSCLC‑om. Opažen je veći broj smrtnih ishoda unutar 2,5 mjeseci nakon randomizacije praćen dugoročnim korisnim učinkom na preživljenje uz atezolizumab u odnosu na kemoterapiju. Nije se mogao utvrditi nijedan specifičan faktor povezan s ranim smrtnim ishodom (vidjeti dio 5.1).

Bolesnici koji nisu bili uključeni u klinička ispitivanja

U klinička ispitivanja nisu bili uključeni bolesnici koji su imali sljedeća stanja: autoimunu bolest u anamnezi, pneumonitis u anamnezi, aktivne moždane metastaze, funkcionalni ECOG status ≥ 2 (osim bolesnika s uznapredovalim NSCLC‑om koji nisu bili pogodni za terapiju temeljenu na platini), HIV infekciju, hepatitis B ili hepatitis C infekciju (za bolesnike bez HCC‑a), značajnu kardiovaskularnu bolest ili nedostatnu hematološku funkciju i funkciju ciljnih organa (engl. *end-organ*). U kliničkim ispitivanjima nisu mogli sudjelovati ni bolesnici koji su primili živo atenuirano cjepivo unutar 28 dana prije uključivanja u ispitivanje, sistemske imunostimulatore unutar 4 tjedna prije uključivanja u ispitivanje, sistemske imunosupresive unutar 2 tjedna prije uključivanja u ispitivanje ili su liječeni peroralnim ili intravenskim antibioticima unutar 2 tjedna prije počeka ispitivanog liječenja.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Ovaj lijek sadrži polisorbat 20. Jedna bočica lijeka Tecentriq 1875 mg otopina za injekciju sadrži 9 mg polisorbata 20, što odgovara 0,6 mg/ml. Polisorbat 20 može uzrokovati alergijske reakcije.

Kartica za bolesnika

Liječnik koji propisuje lijek mora s bolesnikom razgovarati o rizicima liječenja lijekom Tecentriq. Bolesnik će dobiti karticu za bolesnika, uz naputak da karticu uvijek mora nositi sa sobom.

**4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Nisu provedena formalna farmakokinetička ispitivanja interakcija s atezolizumabom. Budući da se atezolizumab eliminira iz cirkulacije katabolizmom, ne očekuju se metaboličke interakcije s drugim lijekovima.

Treba izbjegavati primjenu sistemskih kortikosteroida ili imunosupresiva prije početka liječenja atezolizumabom jer ti lijekovi mogu utjecati na farmakodinamičku aktivnost i djelotvornost atezolizumaba. Međutim, sistemski kortikosteroidi ili drugi imunosupresivi mogu se primjenjivati za liječenje imunološki uzrokovanih nuspojava nakon uvođenja atezolizumaba (vidjeti dio 4.4).

**4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu metodu kontracepcije tijekom liječenja i još 5 mjeseci nakon liječenja atezolizumabom.

Trudnoća

Nema podataka o primjeni atezolizumaba u trudnica. Nisu provedena ispitivanja učinaka atezolizumaba na razvoj i reprodukciju. Ispitivanja na životinjama pokazala su da inhibicija puta PD‑L1/PD‑1 u mišjim modelima skotnosti može dovesti do imunološki uzrokovanog odbacivanja ploda u razvoju i tako dovesti do smrti ploda (vidjeti dio 5.3). Ovi rezultati upućuju na mogući rizik da bi zbog mehanizma djelovanja atezolizumaba njegova primjena u trudnoći mogla naškoditi plodu te tako dovesti do povećanih stopa pobačaja ili mrtvorođenja.

Poznato je da humani imunoglobulini G1 (IgG1) prolaze kroz placentalnu barijeru. Budući da je atezolizumab IgG1, može doći do njegova prijenosa s majke na plod u razvoju.

Atezolizumab se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće, osim u slučajevima kada kliničko stanje žene zahtijeva liječenje atezolizumabom.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se atezolizumab u majčino mlijeko. Budući da je atezolizumab monoklonsko protutijelo, očekuje se da će biti prisutan u prvom mlijeku, a u niskim koncentracijama i nakon toga. Ne može se isključiti rizik za novorođenčad/dojenčad. Uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i dobrobit liječenja za ženu, mora se donijeti odluka hoće li se prekinuti dojenje ili obustaviti liječenje lijekom Tecentriq.

Plodnost

Nisu dostupni klinički podaci o mogućim učincima atezolizumaba na plodnost. Nisu provedena ispitivanja reproduktivne i razvojne toksičnosti atezolizumaba; međutim, u 26‑tjednom ispitivanju toksičnosti ponovljenih doza atezolizumab je pokazao reverzibilan učinak na menstruacijske cikluse pri procijenjenom AUC‑u koji je bio približno 6 puta veći od AUC‑a u bolesnika koji su primali preporučenu dozu (vidjeti dio 5.3). Nije bilo učinaka na reproduktivne organe mužjaka.

**4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Tecentriq malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnicima koji osjećaju umor treba savjetovati da ne upravljaju vozilima i da ne rade sa strojevima dok im se simptomi ne povuku (vidjeti dio 4.8).

**4.8 Nuspojave**

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost atezolizumaba u monoterapiji temelji se na objedinjenim podacima prikupljenima u 5039 bolesnika s različitim vrstama tumora koji su primali intravensku formulaciju atezolizumaba i 247 bolesnika s NSCLC‑om koji su primali supkutanu formulaciju atezolizumaba. Najčešće nuspojave (> 10%) bile su umor (29,3%), smanjen tek (20,1%), osip (19,7%), mučnina (18,8%), kašalj (18,2%), proljev (18,1%), pireksija (17,9%), dispneja (16,6%), artralgija (16,2%), pruritus (13,3%), astenija (13%), bol u leđima (12,2%), povraćanje (11,7%), infekcija mokraćnih putova (11%) i glavobolja (10,2%).

Sigurnost intravenske formulacije atezolizumaba primijenjene u kombinaciji s drugim lijekovima ocjenjivala se u 4535 bolesnika s različitim vrstama tumora. Najčešće nuspojave (≥ 20%) bile su anemija (36,8%), neutropenija (36,6%), mučnina (35,5%), umor (33,1%), alopecija (28,1%), osip (27,8%), proljev (27,6%), trombocitopenija (27,1%), konstipacija (25,8%), smanjen tek (24,7%) i periferna neuropatija (24,4%).

Sigurnosni profil Tecentriq otopine za injekciju sveukupno je bio sličan poznatom sigurnosnom profilu intravenske formulacije, uz dodatnu nuspojavu reakcije na mjestu primjene injekcije (4,5% u skupini koja je primala supkutanu formulaciju lijeka Tecentriq naspram 0% u skupini koja je primala intravensku formulaciju atezolizumaba).

*Primjena atezolizumaba za adjuvantno liječenje NSCLC‑a*

Sigurnosni profil atezolizumaba u adjuvantnom liječenju populacije bolesnika s rakom pluća nemalih stanica (NSCLC) (ispitivanje IMpower010) u načelu je odgovarao sveukupnom objedinjenom sigurnosnom profilu lijeka kod primjene u monoterapiji za liječenje uznapredovale bolesti. Ipak, incidencija imunološki uzrokovanih nuspojava atezolizumaba u ispitivanju IMpower010 iznosila je 51,7%, u usporedbi s 38,4% u objedinjenoj populaciji s uznapredovalom bolešću koja je primala monoterapiju. Tijekom adjuvantnog liječenja nisu opažene nove imunološki uzrokovane nuspojave.

*Primjena atezolizumaba u kombinaciji s bevacizumabom, paklitakselom i karboplatinom*

U ispitivanju prve linije liječenja NSCLC‑a (IMpower150), u skupini koja je primala četverostruki protokol koji je uključivao atezolizumab, bevacizumab, paklitaksel i karboplatin opažena je ukupno veća učestalost štetnih događaja nego u skupini koja je primala atezolizumab, paklitaksel i karboplatin, uključujući događaje 3. i 4. stupnja (63,6% u odnosu na 57,5%), događaje 5. stupnja (6,1% u odnosu na 2,5%), štetne događaje od posebnog značaja za atezolizumab (52,4% u odnosu na 48,0%) kao i štetne događaje koji su doveli do prekida primjene bilo kojeg od lijekova u ispitivanju (33,8% u odnosu na 13,3%). Mučnina, proljev, stomatitis, umor, pireksija, upala sluznice, smanjen tek, smanjena tjelesna težina, hipertenzija i proteinurija prijavljeni su s većom učestalošću (razlika ≥ 5%) u bolesnika koji su primali atezolizumab u kombinaciji s bevacizumabom, paklitakselom i karboplatinom. Drugi klinički značajni štetni događaji opaženi češće u skupini koja je primala atezolizumab, bevacizumab, paklitaksel i karboplatin bili su epistaksa, hemoptiza i cerebrovaskularni incident, uključujući smrtne slučajeve.

Više pojedinosti o ozbiljnim nuspojavama navedeno je u dijelu 4.4.

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave lijeka navedene prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i kategorijama učestalosti prikazane su u Tablici 3 za atezolizumab (intravensku i supkutanu formulaciju) primijenjen u monoterapiji ili kombiniranoj terapiji. Tijekom liječenja ovim lijekovima u kombiniranoj terapiji mogu se pojaviti nuspojave koje se javljaju za atezolizumab ili kemoterapiju kada se primjenjuju u monoterapiji, čak i ako te reakcije nisu prijavljene u kliničkim ispitivanjima u kombiniranoj terapiji. Koriste se sljedeće kategorije učestalosti: vrlo često (≥ 1/10), često (≥ 1/100 i < 1/10), manje često (≥ 1/1000 i < 1/100), rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000), vrlo rijetko (< 1/10 000), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar iste kategorije učestalosti nuspojave su navedene u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

**Tablica 3: Sažetak nuspojava koje su se javile u bolesnika liječenih atezolizumabom**

| **Atezolizumab u monoterapiji** | | **Atezolizumab u kombiniranoj terapiji** |
| --- | --- | --- |
| **Infekcije i infestacije** | | |
| Vrlo često | infekcija mokraćnih putovaa | plućna infekcijab |
| Često |  | sepsaaj |
| **Poremećaji krvi i limfnog sustava** | |  |
| Vrlo često |  | anemija, trombocitopenijad, neutropenijae, leukopenijaf |
| Često | trombocitopenijad | limfopenijag |
| Rijetko | hemofagocitna limfohistiocitoza | hemofagocitna limfohistiocitoza |
| **Poremećaji imunološkog sustava** | | |
| Često | reakcija na infuzijuh | reakcija na infuzijuh |
| **Endokrini poremećaji** | | |
| Vrlo često |  | hipotireozai |
| Često | hipotireozai  hipertireozaj | hipertireozaj |
| Manje često | šećerna bolestk, insuficijencija nadbubrežne žlijezdel, hipofizitism | hipofizitism |
| **Poremećaji metabolizma i prehrane** | | |
| Vrlo često | smanjen tek | smanjen tek |
| Često | hipokalijemijaae, hiponatrijemijaaf, hiperglikemija | hipokalijemijaae, hiponatrijemijaaf, hipomagnezijemijan |
| **Poremećaji živčanog sustava** | | |
| Vrlo često | glavobolja | periferna neuropatijao, glavobolja |
| Često | periferna neuropatijao | sinkopa, omaglica |
| Manje često | Guillain‑Barréov sindromp, meningoencefalitisq |  |
| Rijetko | miastenični sindromr, pareza lica, mijelitis | pareza lica |
| **Poremećaji oka** | | |
| Rijetko | uveitis |  |
| **Srčani poremećaji** | | |
| Često | poremećaji perikardaao |  |
| Manje često |  | poremećaji perikardaao |
| Rijetko | miokarditiss |  |
| **Krvožilni poremećaji** | | |
| Vrlo često |  | hipertenzijaai |
| Često | hipotenzija |  |
| **Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja** | | |
| Vrlo često | dispneja, kašalj | dispneja, kašalj, nazofaringitisam |
| Često | pneumonitist, hipoksijaag, nazofaringitisam | disfonija |
| **Poremećaji probavnog sustava** | | |
| Vrlo često | mučnina, povraćanje, proljevu | mučnina, povraćanje, proljevu, konstipacija |
| Često | kolitisv, bol u abdomenu, disfagija, bol u usnoj šupljini i ždrijeluw, suha usta | stomatitis, disgeuzija, kolitisv |
| Manje često | pankreatitisx |  |
| Rijetko | celijakija | celijakija |
| **Poremećaji jetre i žuči** | | |
| Često | povišene vrijednosti AST‑a, povišene vrijednosti ALT‑a, hepatitisy | povišene vrijednosti AST‑a, povišene vrijednosti ALT‑a |
| **Poremećaji kože i potkožnog tkiva** | | |
| Vrlo često | osipz, pruritus | osipz, pruritus, alopecijaah |
| Često | suha kožaaq |  |
| Manje često | teške kožne nuspojaveak, psorijazaan, lihenoidni poremećajiar | teške kožne nuspojaveak, psorijazaan |
| Rijetko | pemfigoid | pemfigoid, lihenoidni poremećajiar |
| **Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva** | | |
| Vrlo često | artralgija, bol u leđima | artralgija, mišićno-koštana bolaa, bol u leđima |
| Često | mišićno-koštana bolaa |  |
| Manje često | miozitisab |  |
| **Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava** | | |
| Često | povišene vrijednosti kreatinina u krvic | proteinurijaac, povišene vrijednosti kreatinina u krvic |
| Manje često | nefritisad |  |
| Nepoznato | neinfektivni cistitisal |  |
| **Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene** | | |
| Vrlo često | pireksija, umor, astenija | pireksija, umor, astenija, periferni edem |
| Često | bolest nalik gripi, zimica, reakcija na mjestu primjene injekcijeap |  |
| **Pretrage** | | |
| Često |  | povišene vrijednosti alkalne fosfataze u krvi |
| Manje često | povišene vrijednosti kreatin fosfokinaze u krvi |  |

a Uključuje prijavljene slučajeve infekcije mokraćnog sustava, cistitisa, pijelonefritisa, infekcije mokraćnog sustava uzrokovane bakterijom *Escherichia coli*, bakterijske infekcije mokraćnog sustava, infekcije bubrega, akutnog pijelonefritisa, kroničnog pijelonefritisa, pijelitisa, bubrežnog apscesa, streptokokne infekcije mokraćnog sustava, uretritisa, gljivične infekcije mokraćnog sustava, pseudomonasne infekcije mokraćnog sustava.

b Uključuje prijavljene slučajeve pneumonije, bronhitisa, infekcije donjih dišnih putova, pleuralnog izljeva uzrokovanog infekcijom, traheobronhitisa, atipične pneumonije, plućnog apscesa, egzacerbacije kronične opstruktivne bolesti dišnih putova uzrokovane infekcijom, parakancerozne pneumonije, piopneumotoraksa, pleuralne infekcije, postoperativne pneumonije.

c Uključuje prijavljene slučajeve povišene vrijednosti kreatinina u krvi, hiperkreatininemije.

d Uključuje prijavljene slučajeve imunosne trombocitopenije, trombocitopenije, smanjenog broja trombocita.

e Uključuje prijavljene slučajeve neutropenije, smanjenog broja neutrofila, febrilne neutropenije, neutropenijske sepse, granulocitopenije.

f Uključuje prijavljene slučajeve smanjenog broja bijelih krvnih stanica, leukopenije.

g Uključuje prijavljene slučajeve limfopenije, smanjenog broja limfocita.

h Uključuje prijavljene slučajeve reakcije na infuziju, sindroma oslobađanja citokina, preosjetljivosti, anafilaksije.

i Uključuje prijavljene slučajeve pozitivnog nalaza na protutijela štitnjače, autoimune hipotireoze, autoimunog tireoiditisa, sniženih vrijednosti hormona koji stimulira štitnjaču u krvi, povišenih vrijednosti hormona koji stimulira štitnjaču u krvi, sindroma eutiroidne bolesti, gušavosti, hipotireoze, imunološki uzrokovane hipotireoze, imunološki uzrokovanog tireoiditisa, miksedema, primarne hipotireoze, poremećaja štitnjače, sniženih vrijednosti hormona štitnjače, odstupanja u nalazima testova funkcije štitnjače, tireoiditisa, akutnog tireoiditisa, sniženih vrijednosti tiroksina, sniženih vrijednosti slobodnog tiroksina, povišenih vrijednosti slobodnog tiroksina, povišenih vrijednosti tiroksina, sniženih vrijednosti trijodtironina, povišenih vrijednosti trijodtironina, odstupanja vrijednosti slobodnog trijodtironina, sniženih vrijednosti slobodnog trijodtironina, povišenih vrijednosti slobodnog trijodtironina, tihog tireoiditisa.

j Uključuje prijavljene slučajeve hipertireoze, Basedowljeve bolesti, endokrine oftalmopatije, egzoftalmusa.

k Uključuje prijavljene slučajeve šećerne bolesti, šećerne bolesti tipa 1, dijabetičke ketoacidoze, ketoacidoze.

l Uključuje prijavljene slučajeve insuficijencije nadbubrežne žlijezde, sniženih vrijednosti kortikotropina u krvi, manjka glukokortikoida, primarne insuficijencije nadbubrežne žlijezde, sekundarne insuficijencije kore nadbubrežne žlijezde.

m Uključuje prijavljene slučajeve hipofizitisa, hipopituitarizma, sekundarne insuficijencije kore nadbubrežne žlijezde i poremećaja regulacije tjelesne temperature.

n Uključuje prijavljene slučajeve hipomagnezijemije, sniženih vrijednosti magnezija u krvi.

o Uključuje prijavljene slučajeve periferne neuropatije, autoimune neuropatije, periferne senzorne neuropatije, polineuropatije, herpesa zostera, periferne motoričke neuropatije, neuralgične amiotrofije, periferne senzomotoričke neuropatije, toksične neuropatije, aksonske neuropatije, poremećaja lumbosakralnog pleksusa, neuropatske artropatije, infekcije perifernih živaca, neuritisa, imunološki uzrokovane neuropatije.

p Uključuje prijavljene slučajeve Guillain‑Barréova sindroma, uzlazne mlohave paralize, demijelinizirajuće polineuropatije.

q Uključuje prijavljene slučajeve encefalitisa, autoimunog encefalitisa, meningitisa, aseptičnog meningitisa, fotofobije.

r Uključuje prijavljene slučajeve miastenije gravis.

s Uključuje prijavljene slučajeve miokarditisa, autoimunog miokarditisa, imunološki uzrokovanog miokarditisa.

t Uključuje prijavljene slučajeve pneumonitisa, plućnih infiltrata, bronhiolitisa, imunološki uzrokovane bolesti pluća, imunološki uzrokovanog pneumonitisa, intersticijske bolesti pluća, alveolitisa, plućnih opaciteta, plućne fibroze, plućne toksičnosti, radijacijskog pneumonitisa.

u Uključuje prijavljene slučajeve proljeva, hitne potrebe za pražnjenjem crijeva, učestalog pražnjenja crijeva, prekomjernog gastrointestinalnog motiliteta.

v Uključuje prijavljene slučajeve kolitisa, autoimunog kolitisa, ishemijskog kolitisa, mikroskopskog kolitisa, ulceroznog kolitisa, diverzijskog kolitisa, eozinofilnog kolitisa, imunološki uzrokovanog enterokolitisa.

w Uključuje prijavljene slučajeve boli u usnoj šupljini i ždrijelu, nelagode u usnoj šupljini i ždrijelu, nadraženosti grla.

x Uključuje prijavljene slučajeve autoimunog pankreatitisa, pankreatitisa, akutnog pankreatitisa, povišenih vrijednosti lipaze, povišenih vrijednosti amilaze.

y Uključuje prijavljene slučajeve ascitesa, autoimunog hepatitisa, hepatičke citolize, hepatitisa, akutnog hepatitisa, toksičnog hepatitisa, hepatotoksičnosti, imunološki uzrokovanog hepatitisa, poremećaja jetre, oštećenja jetre uzrokovanog lijekom, zatajenja jetre, steatoze jetre, lezije jetre, oštećenja jetre, krvarenja iz varikoziteta jednjaka, varikoziteta jednjaka, spontanog bakterijskog peritonitisa.

z Uključuje prijavljene slučajeve akni, mjehurića, dermatitisa, akneiformnog dermatitisa, alergijskog dermatitisa, kožne erupcije uzrokovane lijekom, ekcema, inficiranog ekcema, eritema, eritema vjeđe, osipa vjeđe, fiksne erupcije, folikulitisa, furunkula, dermatitisa šake, imunološki uzrokovanog dermatitisa, mjehurića na usnama, krvavih mjehurića u ustima, sindroma palmarno‑plantarne eritrodizestezije, pemfigoida, osipa, eritemskog osipa, makularnog osipa, makulo‑papularnog osipa, morbiliformnog osipa, papularnog osipa, papuloskvamoznog osipa, pruritičkog osipa, gnojnog osipa, vezikularnog osipa, dermatitisa skrotuma, seboroičnog dermatitisa, ljuštenja kože, kožne toksičnosti, kožne ulceracije, osipa na mjestu vaskularnog pristupa.

aa Uključuje prijavljene slučajeve mišićno‑koštane boli, mialgije, boli u kostima.

ab Uključuje prijavljene slučajeve miozitisa, rabdomiolize, reumatske polimialgije, dermatomiozitisa, mišićnog apscesa, mioglobina u mokraći, miopatije, polimiozitisa.

ac Uključuje prijavljene slučajeve proteinurije, prisutnosti proteina u mokraći, hemoglobinurije, odstupanja u nalazima pretraga mokraće, nefrotskog sindroma, albuminurije.

ad Uključuje prijavljene slučajeve nefritisa, autoimunog nefritisa, nefritisa izazvanog Henoch-Schönleinovom purpurom, paraneoplastičnog glomerulonefritisa, tubulointersticijskog nefritisa.

ae Uključuje prijavljene slučajeve hipokalijemije, sniženih vrijednosti kalija u krvi.

af Uključuje prijavljene slučajeve hiponatrijemije, sniženih vrijednosti natrija u krvi.

ag Uključuje prijavljene slučajeve hipoksije, smanjene zasićenosti kisikom, sniženog parcijalnog tlaka kisika.

ah Uključuje prijavljene slučajeve alopecije, madaroze, žarišne alopecije (*alopecia areata*), difuzne alopecije (*alopecia totalis*), hipotrihoze.

ai Uključuje prijavljene slučajeve hipertenzije, povišenog krvnog tlaka, hipertenzivne krize, povišenog sistoličkog krvnog tlaka, dijastoličke hipertenzije, nedovoljno dobro kontroliranog krvnog tlaka, hipertenzivne retinopatije, hipertenzivne nefropatije, esencijalne hipertenzije, ortostatske hipertenzije.

aj Uključuje prijavljene slučajeve sepse, septičkog šoka, urosepse, neutropenične sepse, plućne sepse, bakterijske sepse, sepse uzrokovane bakterijama roda *Klebsiella*, abdominalne sepse, sepse uzrokovane kvascima roda *Candida*, sepse uzrokovane bakterijama roda *Escherichia*, sepse uzrokovane bakterijama roda *Pseudomonas*, stafilokokne sepse.

ak Uključuju prijavljene slučajeve buloznog dermatitisa, eksfolijacijskog osipa, multiformnog eritema, eksfolijacijskog dermatitisa, generaliziranog eksfolijacijskog dermatitisa, toksične kožne erupcije, Stevens-Johnsonova sindroma, reakcije na lijek praćene eozinofilijom i sustavnim simptomima, toksične epidermalne nekrolize, kožnog vaskulitisa.

al Uključuje prijavljene slučajeve neinfektivnog cistitisa i imunološki posredovanog cistitisa.

am Uključuje prijavljene slučajeve nazofaringitisa, kongestije nosa i rinoreje.

an Uključuje prijavljene slučajeve psorijaze, psorijaziformnog dermatitisa.

ao Uključuje prijavljene slučajeve perikarditisa, perikardnog izljeva, srčane tamponade i konstriktivnog perikarditisa.

ap Prijavljeno u ispitivanju izvan objedinjenog skupa podataka (povezano sa supkutanom primjenom). Učestalost se temelji na izloženosti Tecentriq otopini za injekciju u ispitivanjima IMscin001 i IMscin002, a uključuje prijavljene slučajeve reakcije na mjestu primjene injekcije, boli na mjestu primjene injekcije, eritema na mjestu primjene injekcije i osipa na mjestu primjene injekcije.

aq Uključuje prijavljene slučajeve suhe kože, kseroze.

ar Uključuju prijavljene slučajeve lihenoidne keratoze, *lichen sclerosusa* i *lichen planusa*.

Opis odabranih nuspojava

Podaci u nastavku odražavaju podatke o značajnim nuspojavama kod monoterapije atezolizumabom u kliničkim ispitivanjima (vidjeti dio 5.1). Podaci za značajne nuspojave kod primjene atezolizumaba u kombiniranoj terapiji navedeni su ako su primijećene klinički značajne razlike u odnosu na monoterapiju atezolizumabom. Smjernice za zbrinjavanje tih nuspojava opisane su u dijelovima 4.2 i 4.4.

*Imunološki uzrokovan pneumonitis*

Pneumonitis se javio u 3,0% (151/5039) bolesnika koji su primali atezolizumab u monoterapiji. U tri od tih bolesnika zabilježen je smrtni ishod. Medijan vremena do nastupa iznosio je 3,7 mjeseci (raspon od 3 dana do 29,8 mjeseci). Medijan trajanja iznosio je 1,7 mjeseci (raspon od 0 dana do 27,8+ mjeseci; „+” označava cenzuriranu vrijednost). Pneumonitis je doveo do prekida liječenja atezolizumabom u 41 (0,8%) bolesnika. Pneumonitis koji je zahtijevao primjenu kortikosteroida zabilježen je u 1,8% (92/5039) bolesnika koji su primali atezolizumab u monoterapiji.

*Imunološki uzrokovan hepatitis*

Hepatitis se javio u 1,7% (88/5039) bolesnika koji su primali atezolizumab u monoterapiji. U tri od tih 88 bolesnika zabilježen je smrtni ishod. Medijan vremena do nastupa iznosio je 1,4 mjeseca (raspon od 0 dana do 26,3 mjeseca). Medijan trajanja iznosio je 1 mjesec (raspon od 0 dana do 52,1+ mjeseca; „+” označava cenzuriranu vrijednost). Hepatitis je doveo do prekida liječenja atezolizumabom u 46 (0,9%) bolesnika. Hepatitis koji je zahtijevao primjenu kortikosteroida zabilježen je u 2,6% (130/5039) bolesnika koji su primali atezolizumab u monoterapiji.

*Imunološki uzrokovan kolitis*

Kolitis se javio u 1,2% (62/5039) bolesnika koji su primali atezolizumab u monoterapiji. Medijan vremena do nastupa iznosio je 4,5 mjeseci (raspon od 15 dana do 36,4 mjeseca). Medijan trajanja iznosio je 1,4 mjeseca (raspon od 3 dana do 50,2+ mjeseca; „+” označava cenzuriranu vrijednost). Kolitis je doveo do prekida liječenja atezolizumabom u 24 (0,5%) bolesnika. Kolitis koji je zahtijevao primjenu kortikosteroida zabilježen je u 0,6% (30/5039) bolesnika koji su primali atezolizumab u monoterapiji.

*Imunološki uzrokovane endokrinopatije*

*Poremećaji štitnjače*

Hipotireoza se javila u 8,5% (427/5039) bolesnika koji su primali atezolizumab u monoterapiji. Medijan vremena do nastupa iznosio je 4,2 mjeseca (raspon od 0 dana do 38,5 mjeseci). Hipotireoza se javila u 17,4% (86/495) bolesnika koji su primali atezolizumab u monoterapiji za adjuvantno liječenje NSCLC‑a. Medijan vremena do nastupa iznosio je 4,0 mjeseci (raspon od 22 dana do 11,8 mjeseci).

Hipertireoza se javila u 2,4% (121/5039) bolesnika koji su primali atezolizumab u monoterapiji. Medijan vremena do nastupa iznosio je 2,7 mjeseci (raspon od 0 dana do 24,3 mjeseca). Hipertireoza se javila u 6,5% (32/495) bolesnika koji su primali atezolizumab u monoterapiji za adjuvantno liječenje NSCLC‑a. Medijan vremena do nastupa iznosio je 2,8 mjeseci (raspon od 1 dana do 9,9 mjeseci).

*Insuficijencija nadbubrežne žlijezde*

Insuficijencija nadbubrežne žlijezde javila se u 0,5% (25/5039) bolesnika koji su primali atezolizumab u monoterapiji. Medijan vremena do nastupa iznosio je 6,2 mjeseca (raspon od 3 dana do 21,4 mjeseca). Insuficijencija nadbubrežne žlijezde dovela je do prekida liječenja atezolizumabom u 5 (0,1%) bolesnika. Insuficijencija nadbubrežne žlijezde koja je zahtijevala primjenu kortikosteroida zabilježena je u 0,4% (20/5039) bolesnika koji su primali atezolizumab u monoterapiji.

*Hipofizitis*

Hipofizitis se javio u 0,2% (9/5039) bolesnika koji su primali atezolizumab u monoterapiji. Medijan vremena do nastupa iznosio je 5,3 mjeseca (raspon od 21 dana do 13,7 mjeseci). U 6 (0,1%) bolesnika bila je potrebna primjena kortikosteroida, a liječenje atezolizumabom prekinuto je u 1 (< 0,1%) bolesnika.

Hipofizitis se javio u 1,4% (15/1093) bolesnika koji su primali atezolizumab u kombinaciji s paklitakselom, a zatim atezolizumab, zgusnute doze (engl. *dose-dense*) doksorubicina ili epirubicina te ciklofosfamid. Medijan vremena do nastupa iznosio je 3,8 mjeseci (raspon od 2,4 do 10,7 mjeseci). U 11 bolesnika (1,0%) bila je potrebna primjena kortikosteroida. Liječenje atezolizumabom prekinuto je u 7 (0,6%) bolesnika.

Hipofizitis se javio u 0,8% (3/393) bolesnika koji su primali atezolizumab u kombinaciji s bevacizumabom, paklitakselom i karboplatinom. Medijan vremena do nastupa iznosio je 7,7 mjeseci (raspon od 5,0 do 8,8 mjeseci). U dva je bolesnika bila potrebna primjena kortikosteroida.

Hipofizitis se javio u 0,4% (2/473) bolesnika koji su primali atezolizumab u kombinaciji s nab‑paklitakselom i karboplatinom. Medijan vremena do nastupa iznosio je 5,2 mjeseca (raspon od 5,1 do 5,3 mjeseca). U oba je bolesnika bila potrebna primjena kortikosteroida.

*Šećerna bolest*

Šećerna bolest javila se u 0,6% (30/5039) bolesnika koji su primali atezolizumab u monoterapiji. Medijan vremena do nastupa iznosio je 5,5 mjeseci (raspon od 3 dana do 29,0 mjeseci). Šećerna bolest dovela je do prekida liječenja atezolizumabom u < 0,1% (3/5039) bolesnika. U četiri (< 0,1%) bolesnika bila je potrebna primjena kortikosteroida.

Šećerna bolest javila se u 2,0% (10/493) bolesnika s HCC‑om koji su primali atezolizumab u kombinaciji s bevacizumabom. Medijan vremena do nastupa iznosio je 4,4 mjeseca (raspon od 1,2 mjeseca do 8,3 mjeseca). Nijedan slučaj šećerne bolesti nije doveo do prekida liječenja atezolizumabom.

*Imunološki uzrokovan meningoencefalitis*

Meningoencefalitis se javio u 0,4% (22/5039) bolesnika koji su primali atezolizumab u monoterapiji. Medijan vremena do nastupa iznosio je 15 dana (raspon od 0 dana do 12,5 mjeseci). Medijan trajanja iznosio je 24 dana (raspon od 6 dana do 14,5+ mjeseci; „+” označava cenzuriranu vrijednost).

Meningoencefalitis koji je zahtijevao primjenu kortikosteroida nastupio je u 0,2% (12/5039) bolesnika koji su primali atezolizumab, a 8 bolesnika (0,2%) prekinulo je liječenje atezolizumabom.

*Imunološki uzrokovane neuropatije*

*Guillain-Barréov sindrom i demijelinizirajuća polineuropatija*

Guillain‑Barréov sindrom i demijelinizirajuća polineuropatija javili su se u 0,1% (6/5039) bolesnika koji su primali atezolizumab u monoterapiji. Medijan vremena do nastupa iznosio je 4,1 mjesec (raspon od 18 dana do 8,1 mjesec). Medijan trajanja iznosio je 8,0 mjeseci (raspon od 18 dana do 24,5+ mjeseci; „+” označava cenzuriranu vrijednost). Guillain‑Barréov sindrom doveo je do prekida liječenja atezolizumabom u 1 (< 0,1%) bolesnika. Guillain‑Barréov sindrom koji je zahtijevao primjenu kortikosteroida zabilježen je u < 0,1% (3/5039) bolesnika koji su primali atezolizumab u monoterapiji.

*Imunološki uzrokovana pareza lica*

Pareza lica javila se u < 0,1% (1/5039) bolesnika koji su primali atezolizumab u monoterapiji. Vrijeme do nastupa iznosilo je 29 dana. Trajanje je iznosilo 1,1 mjesec. Događaj nije zahtijevao primjenu kortikosteroida i nije doveo do prekida liječenja atezolizumabom.

*Imunološki uzrokovan mijelitis*

Mijelitis se javio u < 0,1% (1/5039) bolesnika koji su primali atezolizumab u monoterapiji. Vrijeme do nastupa iznosilo je 3 dana. Događaj je zahtijevao primjenu kortikosteroida, ali nije doveo do prekida liječenja atezolizumabom.

*Miastenični sindrom*

Miastenija gravis javila se u < 0,1% (2/5039) bolesnika koji su primali atezolizumab u monoterapiji (uključujući jedan slučaj sa smrtnim ishodom). Medijan vremena do nastupa iznosio je 2,6 mjeseci (raspon od 1,2 mjeseca do 4 mjeseca).

*Imunološki uzrokovan pankreatitis*

Pankreatitis, uključujući povišene vrijednosti amilaze i lipaze, javio se u 0,8% (40/5039) bolesnika koji su primali atezolizumab u monoterapiji. Medijan vremena do nastupa iznosio je 5 mjeseci (raspon od 0 dana do 24,8 mjeseci). Medijan trajanja iznosio je 24 dana (raspon od 3 dana do 40,4+ mjeseca; „+” označava cenzuriranu vrijednost). Pankreatitis je doveo do prekida liječenja atezolizumabom u 3 (< 0,1%) bolesnika. Pankreatitis koji je zahtijevao primjenu kortikosteroida zabilježen je u 0,2% (8/5039) bolesnika koji su primali atezolizumab u monoterapiji.

*Imunološki uzrokovan miokarditis*

Miokarditis se javio u < 0,1% (5/5039) bolesnika koji su primali atezolizumab u monoterapiji. U jednog od tih 5 bolesnika zabilježen je smrtni ishod, i to u adjuvantnom liječenju NSCLC‑a. Medijan vremena do nastupa iznosio je 3,7 mjeseci (raspon od 1,5 do 4,9 mjeseci), a medijan trajanja 14 dana (raspon od 12 dana do 2,8 mjeseci). Miokarditis je doveo do prekida liječenja atezolizumabom u 3 (< 0,1%) bolesnika. U tri (< 0,1%) bolesnika bila je potrebna primjena kortikosteroida.

*Imunološki uzrokovan nefritis*

Nefritis se javio u 0,2% (11/5039) bolesnika koji su primali atezolizumab. Medijan vremena do nastupa iznosio je 5,1 mjesec (raspon od 3 dana do 17,5 mjeseci). Nefritis je doveo do prekida liječenja atezolizumabom u 5 (≤ 0,1%) bolesnika. U 5 (0,1%) bolesnika bila je potrebna primjena kortikosteroida.

*Imunološki uzrokovan miozitis*

Miozitis se javio u 0,6% (32/5039) bolesnika koji su primali atezolizumab u monoterapiji. Medijan vremena do nastupa iznosio je 3,5 mjeseci (raspon od 12 dana do 11,5 mjeseci). Medijan trajanja iznosio je 3,2 mjeseca (raspon od 9 dana do 51,1+ mjesec; „+” označava cenzuriranu vrijednost). Miozitis je doveo do prekida liječenja atezolizumabom u 6 (0,1%) bolesnika. U 10 (0,2%) bolesnika bila je potrebna primjena kortikosteroida.

*Imunološki uzrokovane teške kožne nuspojave*

Teške kožne nuspojave (SCAR) javile su se u 0,6% (30/5039) bolesnika koji su primali atezolizumab u monoterapiji. U jednoga od tih 30 bolesnika zabilježen je smrtni ishod. Medijan vremena do nastupa iznosio je 4,8 mjeseci (raspon od 3 dana do 15,5 mjeseci). Medijan trajanja iznosio je 2,4 mjeseca (raspon od 1 dana do 37,5+ mjeseci; „+” označava cenzuriranu vrijednost). Teške kožne nuspojave dovele su do prekida liječenja atezolizumabom u 3 (< 0,1%) bolesnika. Teške kožne nuspojave koje su zahtijevale primjenu sistemskih kortikosteroida javile su se u 0,2% (9/5039) bolesnika koji su primali atezolizumab u monoterapiji.

*Imunološki uzrokovani poremećaji perikarda*

Poremećaji perikarda javili su se u 1% (49/5039) bolesnika koji su primali atezolizumab u monoterapiji. Medijan vremena do nastupa iznosio je 1,4 mjeseca (raspon od 6 dana do 17,5 mjeseci). Medijan trajanja iznosio je 2,5 mjeseci (raspon od 0 dana do 51,5+ mjeseci; „+” označava cenzuriranu vrijednost). Poremećaji perikarda doveli su do prekida liječenja lijekom Tecentriq u 3 (< 0,1%) bolesnika. Poremećaji perikarda koji su zahtijevali primjenu kortikosteroida javili su se u 0,2% (7/5039) bolesnika.

*Učinci farmakološke skupine inhibitora kontrolnih točaka imunosnog sustava*

Tijekom liječenja drugim inhibitorima kontrolnih točaka imunosnog sustava zabilježeni su slučajevi sljedećih nuspojava, a koji se mogu pojaviti i tijekom liječenja atezolizumabom: egzokrina insuficijencija gušterače.

*Imunogenost*

Supkutana formulacija

Nakon medijana liječenja od 2,8 mjeseci u ispitivanju IMscin001 incidencija protutijela na atezolizumab koja su se razvila tijekom liječenja u bolesnika koji su primali supkutanu formulaciju lijeka Tecentriq bila je usporediva s onom u bolesnika liječenih intravenskom formulacijom (19,5% [43/221] odnosno 13,9% [15/108]). Incidencija protutijela na rHuPH20 koja su se razvila tijekom liječenja supkutanom formulacijom lijeka Tecentriq iznosila je 5,4% (12/224). Klinički značaj razvoja protutijela na rHuPH20 nakon liječenja supkutanom formulacijom lijeka Tecentriq nije poznat.

Intravenska formulacija

Prema podacima iz više ispitivanja faze II i III, u 13,1% do 54,1% bolesnika su se tijekom liječenja razvila protutijela na lijek. Bolesnici kod kojih su se tijekom liječenja razvila protutijela na lijek obično su imali lošiji opći zdravstveni status i značajke bolesti na početku ispitivanja. Te neujednačenosti u pogledu početnog zdravstvenog statusa i značajki bolesti mogu utjecati na tumačenje rezultata analiza farmakokinetike, djelotvornosti i sigurnosti. Provedene su eksploracijske analize prilagođene za neujednačenosti u početnom zdravstvenom statusu i značajkama bolesti kako bi se ocijenio učinak protutijela na lijek na djelotvornost. Te analize nisu isključile mogućnost smanjenja koristi u pogledu djelotvornosti u bolesnika kod kojih su se razvila protutijela na lijek u odnosu na bolesnike kod kojih nije došlo do njihova razvoja. Medijan vremena do razvoja protutijela na lijek kretao se u rasponu od 3 tjedna do 5 tjedana.

Prema objedinjenim podacima prikupljenima u bolesnika liječenih atezolizumabom u monoterapiji (N=3460) i onih liječenih kombiniranim terapijama (N=2285), opažene su sljedeće stope nuspojava u populaciji pozitivnoj na protutijela na lijek u odnosu na onu negativnu na protutijela na lijek: 46,2% naspram 39,4% za nuspojave 3. – 4. stupnja, 39,6% naspram 33,3% za ozbiljne nuspojave, 8,5% naspram 7,8% za nuspojave koje su dovele do prekida liječenja (kod monoterapije); 63,9% naspram 60,9% za nuspojave 3. – 4. stupnja, 43,9% naspram 35,6% za ozbiljne nuspojave, 22,8% naspram 18,4% za nuspojave koje su dovele do prekida liječenja (kod kombinirane terapije). Međutim, na temelju dostupnih podataka ne mogu se donijeti čvrsti zaključci o mogućim obrascima nuspojava.

*Pedijatrijska populacija*

Sigurnost atezolizumaba u djece i adolescenata nije ustanovljena. U kliničkom ispitivanju provedenom u 69 pedijatrijskih bolesnika (< 18 godina) nije opažen nijedan novi sigurnosni signal, a sigurnosni je profil lijeka bio usporediv s onim opaženim u odraslih.

*Starije osobe*

Sveukupno nisu opažene razlike u sigurnosti lijeka između bolesnika u dobi od < 65 godina, 65 – 74 godine i 75 – 84 godine koji su primali atezolizumab u monoterapiji. Podaci za bolesnike u dobi od ≥ 85 godina previše su ograničeni da bi se mogli donijeti smisleni zaključci o toj populaciji.

U ispitivanju IMpower150, dob od ≥ 65 godina bila je povezana s povećanim rizikom od razvoja štetnih događaja u bolesnika koji primaju atezolizumab u kombinaciji s bevacizumabom, karboplatinom i paklitakselom. Podaci o bolesnicima u dobi od ≥ 75 godina iz ispitivanja IMpower150, IMpower133, IMpower110 i IMscin001 previše su ograničeni da bi se mogli donijeti zaključci. U ispitivanju IPSOS u prvoj liniji liječenja bolesnika s NSCLC‑om nepogodnih za liječenje platinom sveukupno nisu zabilježene razlike u sigurnosnom profilu atezolizumaba primijenjenog u monoterapiji za prvu liniju liječenja između dobnih podskupina bolesnika.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V.](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx)

**4.9 Predoziranje**

Nema podataka o predoziranju atezolizumabom.

U slučaju predoziranja potrebno je pažljivo nadzirati bolesnike zbog moguće pojave znakova ili simptoma nuspojava te uvesti odgovarajuće simptomatsko liječenje.

**5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

**5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastici, monoklonska protutijela i konjugati protutijela i lijeka, inhibitori PD‑1/PDL‑1 (protein/ligand programirane stanične smrti 1). ATK oznaka: L01FF05.

Tecentriq otopina za injekciju sadrži djelatnu tvar atezolizumab, koji osigurava terapijski učinak ovog lijeka, te rekombinantnu ljudsku hijaluronidazu (rHuPH20), enzim koji se koristi za povećanje disperzije i apsorpcije drugih sastavnica formulacije nakon supkutane primjene.

Mehanizam djelovanja

Ligand receptora programirane stanične smrti 1 (PD‑L1) može se eksprimirati na tumorskim stanicama i/ili imunosnim stanicama koje infiltriraju tumor te može pridonijeti inhibiciji imunosnog odgovora na tumor u tumorskom mikrookruženju. Vezivanje PD‑L1 za receptore PD‑1 i B7.1 na T‑stanicama i antigen‑prezentirajućim stanicama potiskuje aktivnost citotoksičnih T‑stanica, proliferaciju T‑stanica i proizvodnju citokina.

Atezolizumab je humanizirano imunoglobulinsko G1 (IgG1) monoklonsko protutijelo proizvedeno Fc‑inženjeringom, koje se vezuje izravno za PD‑L1 i ostvaruje dvojnu blokadu receptora PD‑1 i B7.1 te tako prekida inhibiciju imunosnog odgovora posredovanu kompleksom PD‑L1/PD‑1, što uključuje reaktivaciju imunosnog odgovora na tumor bez indukcije stanične citotoksičnosti ovisne o protutijelima. Atezolizumab ne utječe na interakciju PD‑L2/PD‑1 te tako omogućuje da se i dalje prenose inhibicijski signali posredovani kompleksom PD‑L2/PD‑1.

Klinička djelotvornost i sigurnost

*Urotelni karcinom*

*Intravenska formulacija*

*IMvigor211 (GO29294): Randomizirano ispitivanje u bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim urotelnim karcinomom prethodno liječenih kemoterapijom*

Otvoreno, multicentrično, međunarodno, randomizirano ispitivanje faze III (IMvigor211) provedeno je radi ocjene djelotvornosti i sigurnosti atezolizumaba u odnosu na kemoterapiju (vinflunin, docetaksel ili paklitaksel, prema izboru ispitivača) u bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim urotelnim karcinomom (UK) kojima je bolest uznapredovala tijekom ili nakon liječenja protokolom koji je sadržavao platinu. U ovo ispitivanje nisu bili uključeni bolesnici koji su imali autoimunu bolest u anamnezi, koji su imali aktivne ili o kortikosteroidima ovisne moždane metastaze, koji su primili živo atenuirano cjepivo unutar 28 dana prije uključivanja u ispitivanje te oni koji su primili sistemske imunostimulatore unutar 4 tjedna ili sistemske imunosupresive unutar 2 tjedna prije uključivanja u ispitivanje. Procjene tumorskog odgovora provodile su se svakih 9 tjedana tijekom prva 54 tjedna, a zatim svakih 12 tjedana. Uzorci tumora prospektivno su se ocjenjivali kako bi se utvrdila ekspresija PD‑L1 na imunosnim stanicama koje infiltriraju tumor, a dobiveni rezultati koristili su se za definiranje podskupina prema ekspresiji PD‑L1 radi provedbe analiza opisanih u nastavku.

U ispitivanje je bio uključen ukupno 931 bolesnik. Bolesnici su bili randomizirani (1:1) za primanje atezolizumaba ili kemoterapije. Randomizacija je bila stratificirana prema kemoterapiji (vinflunin ili taksan), statusu ekspresije PD‑L1 na imunosnim stanicama koje infiltriraju tumor (< 5% ili ≥ 5%), broju prognostičkih faktora rizika (0 ili 1 – 3) i jetrenim metastazama (da ili ne). Prognostički faktori rizika uključivali su vrijeme od prethodne kemoterapije < 3 mjeseca, funkcionalni ECOG status > 0 te vrijednost hemoglobina < 10 g/dl.

Atezolizumab je primjenjivan u fiksnoj dozi od 1200 mg intravenskom infuzijom svaka 3 tjedna. Nije bilo dopušteno smanjivati dozu atezolizumaba. Bolesnici su se liječili do gubitka kliničke koristi prema ocjeni ispitivača ili pojave neprihvatljive toksičnosti. Vinflunin je primjenjivan u dozi od 320 mg/m2 intravenskom infuzijom 1. dana svakog 3-tjednog ciklusa do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti. Paklitaksel je primjenjivan u dozi od 175 mg/m2 intravenskom infuzijom u trajanju od 3 sata 1. dana svakog 3-tjednog ciklusa do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti. Docetaksel je primjenjivan u dozi od 75 mg/m2 intravenskom infuzijom 1. dana svakog 3‑tjednog ciklusa do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti. Medijan trajanja liječenja među svim liječenim bolesnicima iznosio je 2,8 mjeseci u skupini liječenoj atezolizumabom, 2,1 mjesec u skupinama liječenima vinfluninom i paklitakselom te 1,6 mjeseci u skupini liječenoj docetakselom.

Demografske značajke i početne značajke bolesti u populaciji za primarnu analizu bile su dobro ujednačene između liječenih skupina. Medijan dobi iznosio je 67 godina (raspon: 31 – 88), a 77,1% bolesnika bili su muškarci. Većina bolesnika bila je bijele rase (72,1%), 53,9% bolesnika u skupini liječenoj kemoterapijom primalo je vinflunin, 71,4% bolesnika imalo je najmanje jedan faktor rizika za lošu prognozu, a njih 28,8% imalo je jetrene metastaze na početku ispitivanja. Početni funkcionalni ECOG status iznosio je 0 (45,6%) ili 1 (54,4%). Mokraćni mjehur bio je primarno sijelo tumora u 71,1% bolesnika, dok je njih 25,4% imalo UK gornjih mokraćnih putova. Bilo je 24,2% bolesnika koji su prethodno primali samo adjuvantnu ili neoadjuvantnu terapiju koja je sadržavala platinu i doživjeli progresiju unutar 12 mjeseci.

Primarna mjera ishoda za djelotvornost u ispitivanju IMvigor211 bilo je ukupno preživljenje (OS). Sekundarne mjere ishoda za djelotvornost, koje je ocjenjivao ispitivač na temelju verzije 1.1 Kriterija za ocjenu odgovora kod solidnih tumora (engl. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*, RECIST), bile su stopa objektivnog odgovora (engl. *objective response rate*, ORR), preživljenje bez progresije bolesti (PFS) i trajanje odgovora (engl. *duration of response*, DOR). Usporedbe OS‑a između liječene i kontrolne skupine unutar populacije s najvišim stupnjem ekspresije PD‑L1 (populacija IC2/3), populacije s bilo kojim stupnjem ekspresije PD‑L1 (populacija IC1/2/3) te populacije predviđene za liječenje (engl. *intent-to-treat*, ITT; svi uključeni bolesnici) testirale su se hijerarhijskim postupkom s fiksnim redoslijedom utemeljenim na stratificiranom log‑rang testu pri dvostranoj razini od 5% kako slijedi: 1. korak: populacija IC2/3; 2. korak: populacija IC1/2/3; 3. korak: populacija svih uključenih bolesnika. Statistička značajnost rezultata za OS u 2. koraku i 3. koraku mogla se formalno ispitati samo ako su rezultati u prethodnom koraku bili statistički značajni.

Medijan praćenja preživljenja iznosio je 17 mjeseci. Primarna analiza ispitivanja IMvigor211 nije postigla primarnu mjeru ishoda – OS. Atezolizumab nije pokazao statistički značajan koristan učinak na preživljenje u odnosu na kemoterapiju u bolesnika s prethodno liječenim lokalno uznapredovalim ili metastatskim UK‑om. Prema unaprijed specificiranom redoslijedu za hijerarhijsko testiranje, najprije se testirala populacija IC2/3, uz omjer hazarda (engl. *hazard ratio*, HR) za OS od 0,87 (95% CI: 0,63; 1,21; medijan OS-a iznosio je 11,1 mjesec uz atezolizumab naspram 10,6 mjeseci uz kemoterapiju). Stratificirana log‑rang p‑vrijednost iznosila je 0,41, pa se rezultati u toj populaciji ne smatraju statistički značajnima. Zbog toga se nisu mogli provesti formalni testovi statističke značajnosti za OS u populaciji IC1/2/3 ni u populaciji svih uključenih bolesnika, a rezultati tih analiza smatrali bi se eksploracijskima. Ključni rezultati u populaciji svih uključenih bolesnika sažeto su prikazani u Tablici 4. Kaplan‑Meierova krivulja za OS u populaciji svih uključenih bolesnika prikazana je na Slici 1.

Provedena je eksploracijska analiza ažuriranih podataka o preživljenju, uz medijan praćenja preživljenja od 34 mjeseca u ITT populaciji. Medijan OS‑a iznosio je 8,6 mjeseci (95% CI: 7,8; 9,6) u skupini liječenoj atezolizumabom i 8,0 mjeseci (95% CI: 7,2; 8,6) u onoj koja je primala kemoterapiju, uz omjer hazarda od 0,82 (95% CI: 0,71; 0,94). U skladu s trendom opaženim kod stopa 12‑mjesečnog OS‑a u primarnoj analizi, u ITT populaciji zabilježene su brojčano veće stope 24‑mjesečnog i 30‑mjesečnog OS‑a u bolesnika liječenih atezolizumabom nego u onih koji su primali kemoterapiju. Postotak bolesnika koji su bili živi nakon 24 mjeseca (procijenjen Kaplan‑Meierovom metodom) iznosio je 12,7% u skupini koja je primala kemoterapiju te 22,5% u onoj liječenoj atezolizumabom; taj je postotak nakon 30 mjeseci (procijenjen Kaplan‑Meierovom metodom) iznosio 9,8% u skupini koja je primala kemoterapiju te 18,1% u onoj liječenoj atezolizumabom.

**Tablica 4: Sažetak rezultata za djelotvornost u populaciji svih uključenih bolesnika (IMvigor211)**

| **Mjera ishoda za djelotvornost** | **Atezolizumab**  **(n = 467)** | **Kemoterapija**  **(n = 464)** |
| --- | --- | --- |
| ***Primarna mjera ishoda za djelotvornost*** |  |  |
| ***OS\**** |  |  |
| Broj smrtnih slučajeva (%) | 324 (69,4%) | 350 (75,4%) |
| Medijan vremena do događaja (mjeseci) | 8,6 | 8,0 |
| 95% CI | 7,8; 9,6 | 7,2; 8,6 |
| Stratificiranǂ omjer hazarda (95% CI) | 0,85 (0,73; 0,99) | |
| 12-mjesečni OS (%)\* | 39,2% | 32,4% |
| ***Sekundarne i eksploracijske mjere ishoda*** | | |
| ***PFS prema ocjeni ispitivača (RECIST v1.1)*** | | |
| Broj događaja (%) | 407 (87,2%) | 410 (88,4%) |
| Medijan trajanja PFS‑a (mjeseci) | 2,1 | 4,0 |
| 95% CI | 2,1; 2,2 | 3,4; 4,2 |
| Stratificiran omjer hazarda (95% CI) | 1,10 (0,95; 1,26) | |
| ***ORR prema ocjeni ispitivača (RECIST v1.1)*** | n = 462 | n = 461 |
| Broj bolesnika s potvrđenim odgovorom (%) | 62 (13,4%) | 62 (13,4%) |
| 95% CI | 10,45; 16,87 | 10,47; 16,91 |
| Broj bolesnika s potpunim odgovorom (%) | 16 (3,5%) | 16 (3,5%) |
| Broj bolesnika s djelomičnim odgovorom (%) | 46 (10,0%) | 46 (10,0%) |
| Broj bolesnika sa stabilnom bolešću (%) | 92 (19,9%) | 162 (35,1%) |
| ***Trajanje odgovora prema ocjeni ispitivača (RECIST v1.1)*** | n = 62 | n = 62 |
| Medijan u mjesecima \*\*\* | 21,7 | 7,4 |
| 95% CI | 13,0; 21,7 | 6,1; 10,3 |

CI = interval pouzdanosti; ORR = stopa objektivnog odgovora; OS = ukupno preživljenje; PFS = preživljenje bez progresije bolesti; RECIST v1.1 = verzija 1.1 Kriterija za ocjenu odgovora kod solidnih tumora.

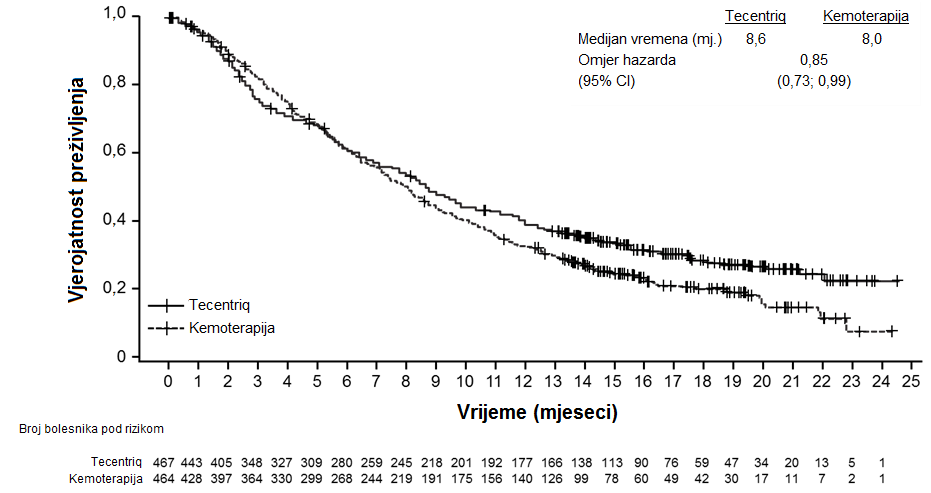
\*Analiza OS-a u populaciji svih uključenih bolesnika provedena je na temelju stratificiranog log‑rang testa, a rezultat se navodi samo za ilustraciju (p=0,0378); prema unaprijed specificiranoj hijerarhijskoj analizi, p‑vrijednost za analizu OS‑a u populaciji svih uključenih bolesnika ne može se smatrati statistički značajnom.

ǂ Stratifikacija prema kemoterapiji (vinflunin ili taksan), statusu ekspresije PD‑L1 na imunosnim stanicama koje infiltriraju tumor (< 5% ili ≥ 5%), broju prognostičkih faktora rizika (0 ili 1 – 3) i jetrenim metastazama (da ili ne).

\*\* Na temelju procjene prema Kaplan‑Meierovoj metodi

\*\*\* Odgovor je i dalje imalo 63% bolesnika koji su ostvarili odgovor u skupini liječenoj atezolizumabom te 21% bolesnika koji su ostvarili odgovor u skupini liječenoj kemoterapijom.

**Slika 1: Kaplan‑Meierova krivulja ukupnog preživljenja (IMvigor211)**

****

*IMvigor210 (GO29293): Neusporedno ispitivanje u prethodno neliječenih bolesnika s urotelnim karcinomom koji nisu pogodni za liječenje cisplatinom te u bolesnika s urotelnim karcinomom prethodno liječenih kemoterapijom*

Multicentrično, međunarodno, neusporedno kliničko ispitivanje faze II s dvije kohorte (IMvigor210) provedeno je u bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim UK‑om (koji se još naziva i urotelnim rakom mokraćnog mjehura).

U ispitivanje je bilo uključeno ukupno 438 bolesnika, a imalo je dvije kohorte. Kohorta 1 uključivala je prethodno neliječene bolesnike s lokalno uznapredovalim ili metastatskim UK‑om koji nisu bili pogodni ili sposobni za kemoterapiju temeljenu na cisplatinu ili koji su doživjeli progresiju bolesti najmanje 12 mjeseci nakon liječenja neoadjuvantnim ili adjuvantnim kemoterapijskim protokolom koji je sadržavao platinu. Kohorta 2 uključivala je bolesnike koji su primili najmanje jedan kemoterapijski protokol temeljen na platini za lokalno uznapredovali ili metastatski UK ili koji su doživjeli progresiju bolesti unutar 12 mjeseci od liječenja neoadjuvantnim ili adjuvantnim kemoterapijskim protokolom koji je sadržavao platinu.

U Kohorti 1 119 bolesnika liječeno je atezolizumabom u dozi od 1200 mg koji se primjenjivao intravenskom infuzijom svaka 3 tjedna do progresije bolesti. Medijan dobi iznosio je 73 godine. Većina bolesnika bili su muškarci (81%) i većina je bolesnika bila bijele rase (91%).

Kohorta 1 uključivala je 45 bolesnika (38%) s funkcionalnim ECOG statusom 0, 50 bolesnika (42%) s funkcionalnim ECOG statusom 1 i 24 bolesnika (20%) s funkcionalnim ECOG statusom 2, 35 bolesnika (29%) bez Bajorinovih faktora rizika (funkcionalni ECOG status ≥ 2 i visceralne metastaze), 66 bolesnika (56%) s jednim Bajorinovim faktorom rizika i 18 bolesnika (15 %) s dva Bajorinova faktora rizika, 84 bolesnika (71%) s oštećenjem bubrežne funkcije (brzina glomerularne filtracije [engl. *glomerular filtration rate*, GFR] < 60 ml/min) i 25 bolesnika (21%) s jetrenim metastazama.

Primarna mjera ishoda za djelotvornost u Kohorti 1 bila je potvrđena stopa objektivnog odgovora (ORR) prema ocjeni neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva na temelju verzije 1.1 RECIST kriterija.

Primarna analiza provedena je kada su svi bolesnici imali najmanje 24 tjedna praćenja. Medijan trajanja liječenja iznosio je 15,0 tjedana, dok je medijan praćenja preživljenja iznosio 8,5 mjeseci u svih uključenih bolesnika. Zabilježene su klinički relevantne stope ORR‑a prema ocjeni neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva na temelju verzije 1.1 RECIST kriterija; međutim, kada se one usporede s unaprijed specificiranom kontrolnom stopom odgovora iz prethodnih ispitivanja od 10%, vidljivo je da nije postignuta statistička značajnost za primarnu mjeru ishoda. Potvrđen ORR prema ocjeni neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva na temelju verzije 1.1 RECIST kriterija iznosio je 21,9% (95% CI: 9,3; 40,0) u bolesnika s ekspresijom PD‑L1 ≥ 5%, 18,8% (95% CI: 10,9; 29,0) u bolesnika s ekspresijom PD‑L1 ≥ 1% te 19,3% (95% CI: 12,7; 27,6) u svih uključenih bolesnika. Medijan trajanja odgovora nije dosegnut ni u jednoj od podskupina prema ekspresiji PD‑L1 niti u skupini svih uključenih bolesnika. Podaci za OS nisu bili zreli, a omjer događaja i bolesnika iznosio je približno 40%. Medijan OS‑a za sve podskupine bolesnika (ekspresija PD‑L1 ≥ 5% i ≥ 1%) i za sve uključene bolesnike iznosio je 10,6 mjeseci.

Provedena je analiza ažuriranih podataka, uz medijan praćenja preživljenja za Kohortu 1 od 17,2 mjeseca, a rezultati su sažeto prikazani u Tablici 5. Medijan trajanja odgovora nije dosegnut ni u jednoj od podskupina prema ekspresiji PD‑L1 niti u skupini svih uključenih bolesnika.

**Tablica 5: Sažetak ažuriranih rezultata za djelotvornost (Kohorta 1 iz ispitivanja IMvigor210)**

| **Mjera ishoda za djelotvornost** | **Ekspresija PD‑L1 na imunosnim stanicama koje infiltriraju tumor**  **≥ 5%** | **Ekspresija PD‑L1 na imunosnim stanicama koje infiltriraju tumor**  **≥ 1%** | **Svi uključeni bolesnici** |
| --- | --- | --- | --- |
| ***ORR (prema ocjeni neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva; RECIST v1.1)*** | n = 32 | n = 80 | n = 119 |
| Broj bolesnika s odgovorom (%) | 9 (28,1%) | 19 (23,8%) | 27 (22,7%) |
| 95% CI | 13,8; 46,8 | 15,0; 34,6 | 15,5; 31,3 |
| Broj bolesnika s potpunim odgovorom (%)  95% CI | 4 (12,5%)  (3,5; 29,0) | 8 (10,0%)  (4,4; 18,8) | 11 (9,2%)  (4,7; 15,9) |
| Broj bolesnika s djelomičnim odgovorom (%)  95% CI | 5 (15,6%)  (5,3; 32,8) | 11 (13,8%)  (7,1; 23,3) | 16 (13,4%)  (7,9; 20,9) |
| ***Trajanje odgovora (prema ocjeni neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva; RECIST v1.1)*** | n = 9 | n = 19 | n = 27 |
| Bolesnici s događajem (%) | 3 (33,3%) | 5 (26,3%) | 8 (29,6%) |
| Medijan (mjeseci) (95% CI) | NP (11,1; NP) | NP (NP) | NP (14,1; NP) |
| ***PFS (prema ocjeni neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva; RECIST v1.1)*** | n = 32 | n = 80 | n = 119 |
| Bolesnici s događajem (%) | 24 (75,0%) | 59 (73,8%) | 88 (73,9%) |
| Medijan (mjeseci) (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 |
| Bolesnici s događajem (%) | 18 (56,3%) | 42 (52,5%) | 59 (49,6%) |
| Medijan (mjeseci) (95% CI) | 12,3 (6,0; NP) | 14,1 (9,2; NP) | 15,9 (10,4; NP) |
| Stopa 1‑godišnjeg OS‑a (%) | 52,4% | 54,8% | 57,2% |

CI (engl. *confidence interval*) = interval pouzdanosti; NP = ne može se procijeniti; ORR = stopa objektivnog odgovora; OS = ukupno preživljenje; PFS = preživljenje bez progresije bolesti; RECIST v1.1 = verzija 1.1 Kriterija za ocjenu odgovora kod solidnih tumora

U trenutku provedbe završne analize podataka za Kohortu 1, medijan praćenja preživljenja bolesnika iznosio je 96,4 mjeseca. Medijan OS‑a iznosio je 12,3 mjeseca (95% CI: 6,0; 49,8) u bolesnika s ekspresijom PD‑L1 ≥ 5% (bolesnici koji su obuhvaćeni ovom terapijskom indikacijom).

Primarne mjere ishoda za djelotvornost u Kohorti 2 bile su potvrđen ORR prema ocjeni neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva na temelju verzije 1.1 RECIST kriterija te ORR prema ocjeni ispitivača na temelju modificiranih RECIST kriterija (mRECIST). Kohorta 2 uključivala je 310 bolesnika koji su liječeni atezolizumabom u dozi od 1200 mg primijenjenim intravenskom infuzijom svaka 3 tjedna do gubitka kliničke koristi. Primarna analiza Kohorte 2 provedena je kada su svi bolesnici imali najmanje 24 tjedna praćenja. Ispitivanje je postiglo obje primarne mjere ishoda u Kohorti 2, pokazujući statistički značajne stope ORR‑a prema ocjeni neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva na temelju verzije 1.1 RECIST kriterija i prema ocjeni ispitivača na temelju modificiranih RECIST kriterija u usporedbi s unaprijed specificiranom kontrolnom stopom odgovora iz prethodnih ispitivanja od 10%.

Za Kohortu 2 provedena je i analiza uz medijan praćenja preživljenja od 21,1 mjeseca. Potvrđen ORR prema ocjeni neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva na temelju verzije 1.1 RECIST kriterija iznosio je 28,0% (95% CI: 19,5; 37,9) u bolesnika s ekspresijom PD‑L1 ≥ 5%, 19,3% (95% CI: 14,2; 25,4) u bolesnika s ekspresijom PD‑L1 ≥ 1% te 15,8% (95% CI: 11,9; 20,4) u svih uključenih bolesnika. Potvrđen ORR prema ocjeni ispitivača na temelju modificiranih RECIST kriterija iznosio je 29,0% (95% CI: 20,4; 38,9) u bolesnika s ekspresijom PD‑L1 ≥ 5%, 23,7% (95% CI: 18,1; 30,1) u bolesnika s ekspresijom PD‑L1 ≥ 1% te 19,7% (95% CI: 15,4; 24,6) u svih uključenih bolesnika. Stopa potpunog odgovora prema ocjeni neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva na temelju verzije 1.1 RECIST kriterija u populaciji svih uključenih bolesnika iznosila je 6,1% (95% CI: 3,7; 9,4). U Kohorti 2 medijan trajanja odgovora nije dosegnut ni u jednoj od podskupina prema ekspresiji PD‑L1 niti u populaciji svih uključenih bolesnika, ali je dosegnut u bolesnika s ekspresijom PD‑L1 < 1% (13,3 mjeseca; 95% CI: 4,2; NP). Stopa OS‑a nakon 12 mjeseci u populaciji svih uključenih bolesnika iznosila je 37%.

U trenutku provedbe završne analize podataka za Kohortu 2, medijan praćenja preživljenja bolesnika iznosio je 46,2 mjeseca. Medijan OS‑a iznosio je 11,9 mjeseci (95% CI: 9,0; 22,8) u bolesnika s ekspresijom PD‑L1 ≥ 5%, 9,0 mjeseci (95% CI: 7,1; 11,1) u bolesnika s ekspresijom PD‑L1 ≥ 1% te 7,9 mjeseci (95% CI: 6,7; 9,3) u svih uključenih bolesnika.

*IMvigor130 (WO30070): Ispitivanje faze III u kojem se atezolizumab ocjenjivao u monoterapiji i u kombinaciji s kemoterapijom temeljenom na platini u bolesnika s neliječenim lokalno uznapredovalim ili metastatskim urotelnim karcinomom*

Multicentrično, randomizirano, placebom kontrolirano, djelomično zaslijepljeno (samo skupine A i C) ispitivanje faze III (IMvigor130) provedeno je radi ocjene djelotvornosti i sigurnosti atezolizumaba + kombinirane kemoterapije temeljene na platini (tj. cisplatin ili karboplatin s gemcitabinom) (skupina A) ili atezolizumaba u monoterapiji (skupina B, otvorena skupina) u odnosu na placebo + kombiniranu kemoterapiju temeljenu na platini (skupina C) u bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim UK‑om koji prethodno nisu primili sistemsko liječenje za metastatsku bolest. Koprimarne mjere ishoda za djelotvornost bile su preživljenje bez progresije bolesti (PFS) prema ocjeni ispitivača u skupini A u odnosu na skupinu C te ukupno preživljenje (OS) u skupini A u odnosu na skupinu C, a zatim i u skupini B u odnosu na skupinu C, analizirano hijerarhijski. U usporedbi skupine A u odnosu na skupinu C ukupno preživljenje nije bilo statistički značajno pa se stoga nije moglo provesti daljnje formalno testiranje u skladu s unaprijed definiranim redoslijedom hijerarhijskog testiranja.

Na temelju preporuke neovisnog povjerenstva za praćenje podataka (engl. *independent* *Data Monitoring* Committee, iDMC) nakon rane ocjene podataka o preživljenju, uključivanje bolesnika čiji su tumori pokazivali nisku razinu ekspresije PD‑L1 (manje od 5% imunosnih stanica s pozitivnom PD‑L1 ekspresijom pri imunohistokemijskom bojanju koristeći VENTANA PD‑L1 [SP142] test) u skupini koja je primala monoterapiju atezolizumabom prekinuto je nakon što je pri neplaniranoj ranoj analizi opaženo smanjenje ukupnog preživljenja u toj podskupini. No, to se dogodilo nakon što je velika većina bolesnika već bila uključena u tu podskupinu.

Od 719 bolesnika uključenih u skupinu liječenu atezolizumabom u monoterapiji (n = 360) i onu liječenu samo kemoterapijom (n = 359), 50 odnosno 43 bolesnika nisu bila pogodna za liječenje cisplatinom prema Galskyjevim kriterijima i imala su tumore s visokom razinom ekspresije PD‑L1 (≥ 5% imunosnih stanica s pozitivnom PD‑L1 ekspresijom pri imunohistokemijskom bojanju koristeći VENTANA PD‑L1 [SP142] test). U eksploracijskoj analizi provedenoj u toj podskupini bolesnika, nestratificirani HR za OS iznosio je 0,56 (95% CI: 0,34; 0,91). Medijan OS‑a iznosio je 18,6 mjeseci (95% CI: 14,0; 49,4) u skupini koja je primala atezolizumab u monoterapiji naspram 10,0 mjeseci (95% CI: 7,4; 18,1) u skupini koja je primala samo kemoterapiju (vidjeti Sliku 2).

**Slika 2: Kaplan‑Meierova krivulja ukupnog preživljenja u bolesnika koji nisu bili pogodni za liječenje cisplatinom a čiji su tumori pokazivali visoku razinu ekspresije PD-L1 (skupina B u odnosu na skupinu C)**

A graph of cancer patients

Description automatically generated

*Rak pluća nemalih stanica*

*Adjuvantno liječenje NSCLC‑a u ranom stadiju*

*Intravenska formulacija*

*IMpower010 (GO29527): randomizirano ispitivanje faze III u bolesnika s reseciranim NSCLC‑om nakon kemoterapije utemeljene na cisplatinu*

Ispitivanje GO29527 (IMpower010) bilo je otvoreno, multicentrično, randomizirano ispitivanje faze III provedeno radi ocjene djelotvornosti i sigurnosti atezolizumaba u adjuvantnom liječenju bolesnika s NSCLC‑om stadija IB (tumori veličine ≥ 4 cm) ‑ IIIA (prema 7. izdanju klasifikacijskog sustava Unije za međunarodnu kontrolu raka/Američkog zajedničkog povjerenstva za rak).

Za odabir bolesnika s visokim rizikom od recidiva koji su obuhvaćeni ovom terapijskom indikacijom i koji odražavaju populaciju s bolešću stadija II ‑ IIIA prema 7. izdanju klasifikacijskog sustava koriste se sljedeći kriteriji:

Tumori veličine ≥ 5 cm; ili tumori bilo koje veličine praćeni statusom N1 ili N2; ili tumori koji prodiru u strukture prsnog koša (izravna invazija porebrice, stijenke prsnog koša, dijafragme, ošitnog živca, sredoprsne pleure, parijetalnog perikarda, sredoprsja, srca, velikih krvnih žila, dušnika, povratnog grkljanskog živca, jednjaka, kralježaka, grebena); ili tumori koji zahvaćaju glavni bronh < 2 cm distalno od grebena, ali ne zahvaćaju sam greben; ili tumori koji su praćeni atelektazom ili opstruktivnim pneumonitisom cijelih pluća; ili tumori sa zasebnim čvorom(vima) u istom režnju ili različitom ipsilateralnom režnju od primarnog tumora.

U ispitivanje nisu bili uključeni bolesnici koji su imali status N2 uz tumorsku invaziju sredoprsja, srca, velikih krvnih žila, dušnika, povratnog grkljanskog živca, jednjaka, kralježaka ili grebena, ili zasebne tumorske čvorove u različitom ipsilateralnom režnju.

Ukupno je 1280 uključenih bolesnika podvrgnuto potpunoj resekciji tumora i bilo pogodno za primanje do 4 ciklusa kemoterapije utemeljene na cisplatinu. Kemoterapijski protokoli utemeljeni na cisplatinu opisani su u Tablici 6.

**Tablica 6: Adjuvantni kemoterapijski protokoli (IMpower010)**

|  |  |
| --- | --- |
| **Adjuvantna kemoterapija utemeljena na cisplatinu:**  cisplatin 75 mg/m2 intravenski 1. dana svakog 21‑dnevnog ciklusa u kombinaciji s jednim od sljedećih terapijskih protokola | vinorelbin 30 mg/m2 intravenski 1. i 8. dana |
| docetaksel 75 mg/m2 intravenski 1. dana |
| gemcitabin 1250 mg/m2 intravenski 1. i 8. dana |
| pemetreksed 500 mg/m2 intravenski 1. dana (neplanocelularni karcinom) |

Nakon dovršetka kemoterapije utemeljene na cisplatinu (do 4 ciklusa), ukupno 1005 bolesnika bilo je randomizirano u omjeru 1:1 za primanje atezolizumaba (skupina A) ili najbolje potporne skrbi (skupina B). Atezolizumab se primjenjivao u fiksnoj dozi od 1200 mg i.v. infuzijom svaka 3 tjedna tijekom 16 ciklusa, osim ako nije došlo do recidiva bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti. Randomizacija je bila stratificirana prema spolu, stadiju bolesti, histološkom tipu i ekspresiji PD‑L1.

Bolesnici nisu bili uključeni u ispitivanje ako su imali autoimunu bolest u anamnezi; ako su primili živo, atenuirano cjepivo unutar 28 dana prije randomizacije; ako su primili sistemske imunostimulatore unutar 4 tjedna ili sistemske imunosupresive unutar 2 tjedna prije randomizacije. Procjene tumorskog odgovora provodile su se na početku randomizacijske faze, a zatim svaka 4 mjeseca tijekom prvih godinu dana nakon 1. dana 1. ciklusa. Nakon toga su se provodile svakih 6 mjeseci do 5. godine, a zatim jednom godišnje.

Demografske i početne značajke bolesti u ITT populaciji bile su dobro ujednačene između liječenih skupina. Medijan dobi iznosio je 62 godine (raspon: 26 – 84), a 67% bolesnika bili su muškarci. Većina bolesnika bili su bijelci (73%), a njih 24% bili su Azijci. Većina bolesnika bili su aktivni ili bivši pušači (78%), a početni funkcionalni ECOG status bolesnika iznosio je 0 (55%) ili 1 (44%). Sveukupno je 12% bolesnika imalo bolest stadija IB, njih 47% imalo je bolest stadija II, a njih 41% bolest stadija IIIA. Postotak bolesnika čiji su tumori pokazivali razinu ekspresije PD‑L1 na tumorskim stanicama ≥ 1% odnosno ≥ 50%, što je utvrđeno testom VENTANA PD‑L1 (SP263), iznosio je 55% odnosno 26%.

Primarna mjera ishoda za djelotvornost bilo je preživljenje bez znakova bolesti (engl. *disease-free survival,* DFS) prema ocjeni ispitivača. DFS se definirao kao vrijeme od datuma randomizacije do datuma nastupa bilo kojeg od sljedećih događaja: prvog dokumentiranog recidiva bolesti, novog primarnog NSCLC‑a ili smrti zbog bilo kojeg uzroka, što god je nastupilo prvo. Primarni cilj za djelotvornost bio je ocijeniti DFS u populaciji bolesnika s razinom ekspresije PD‑L1 ≥ 1% na tumorskim stanicama i bolešću stadija II ‑ IIIA. Ključni sekundarni ciljevi za djelotvornost bili su ocijeniti DFS u populaciji bolesnika s razinom ekspresije PD‑L1 ≥ 50% na tumorskim stanicama i bolešću stadija II ‑ IIIA te ukupno preživljenje (OS) u ITT populaciji.

U trenutku provedbe interim analize DFS‑a postignuta je primarna mjera ishoda u ispitivanju. U analizi bolesnika s razinom ekspresije PD‑L1 ≥ 50% na tumorskim stanicama i bolešću stadija II ‑ IIIA koji nisu imali EGFR mutacije ni izmjene u redoslijedu baza u genu *ALK* (n = 209) opaženo je poboljšanje DFS‑a u skupini liječenoj atezolizumabom u odnosu na onu koja je primala najbolju potpornu skrb. Rezultati su bili dosljedni u trenutku provedbe završne analize DFS‑a uz medijan trajanja praćenja od 65 mjeseci.

Ključni rezultati za djelotvornost s obzirom na DFS i OS u populaciji bolesnika s razinom ekspresije PD‑L1 ≥ 50% na tumorskim stanicama i bolešću stadija II ‑ IIIA koji nisu imali EGFR mutacije ni izmjene u redoslijedu baza u genu *ALK* sažeto su prikazani u Tablici 7. Kaplan‑Meierova krivulja DFS‑a prikazana je na Slici 3.

**Tablica 7: Sažetak rezultata za djelotvornost u populaciji bolesnika s razinom ekspresije PD‑L1 ≥ 50% na tumorskim stanicama i bolešću stadija II ‑ IIIA koji nisu imali EGFR mutacije ni izmjene u redoslijedu baza u genu *ALK* (IMpower010)**

| **Mjera ishoda za djelotvornost** | **Skupina A**  (atezolizumab) | **Skupina B**  (najbolja potporna skrb) |
| --- | --- | --- |
| ***DFS prema ocjeni ispitivača\**** | n = 106 | n = 103 |
| Broj događaja (%) | 34 (32,1%) | 55 (53,4%) |
| Medijan trajanja DFS‑a (mjeseci) | NP | 42,9 |
| 95% CI | (NP) | (32,0; NP) |
| Stratificiranǂ omjer hazarda (95% CI) | 0,52 (0,33; 0,80) | |
| ***OS\**** | n=106 | n=103 |
| Broj događaja (%) | 22 (20,8%) | 41 (39,8%) |
| Medijan OS‑a (mjeseci) | NP | 87,1 |
| 95% CI | (NP) | (72,0; NP) |
| Stratificiranǂ omjer hazarda (95% CI) | 0,47 (0,28; 0,80) | |

DFS = preživljenje bez znakova bolesti; CI = interval pouzdanosti; NP = ne može se procijeniti

\* Analiza ažuriranih podataka za DFS i OS u trenutku prekida prikupljanja kliničkih podataka 26. siječnja 2024.

ǂ Stratificirano prema stadiju bolesti, spolu i histološkom tipu.

**Slika 3: Kaplan‑Meierova krivulja preživljenja bez znakova bolesti u populaciji bolesnika s razinom ekspresije PD‑L1 ≥ 50% na tumorskim stanicama i bolešću stadija II ‑ IIIA koji nisu imali EGFR mutacije ni izmjene u redoslijedu baza u genu *ALK* (IMpower010)**

A graph of cancer patients

Description automatically generated with medium confidence

Poboljšanje DFS‑a opaženo u skupini liječenoj atezolizumabom u odnosu na onu koja je primala najbolju potpornu skrb dosljedno je zabilježeno u većini unaprijed specificiranih podskupina unutar populacije bolesnika s razinom ekspresije PD‑L1 ≥ 50% na tumorskim stanicama i bolešću stadija II ‑ IIIA koji nisu imali EGFR mutacije ni izmjene u redoslijedu baza u genu *ALK*, uključujući i bolesnike s neplanocelularnim NSCLC‑om (nestratificiran HR: 0,40; 95% CI: 0,23; 0,70; medijan DFS‑a: NP naspram 36,8 mjeseci) i one s planocelularnim NSCLC‑om (nestratificiran HR: 0,67; 95% CI: 0,34; 1,32; medijan DFS‑a nije se mogao procijeniti).

*Prva linija liječenja uznapredovalog NSCLC‑a*

*Intravenska formulacija*

*IMpower150 (GO29436): Randomizirano ispitivanje faze III provedeno u bolesnika s metastatskim neplanocelularnim NSCLC‑om koji prethodno nisu primali kemoterapiju, u kombinaciji s paklitakselom i karboplatinom, uz bevacizumab ili bez njega*

Ispitivanje IMpower150 bilo je otvoreno, multicentrično, međunarodno, randomizirano ispitivanje faze III provedeno radi ocjene djelotvornosti i sigurnosti atezolizumaba u kombinaciji s paklitakselom i karboplatinom, uz bevacizumab ili bez njega, u bolesnika s metastatskim neplanocelularnim NSCLC‑om koji prethodno nisu primali kemoterapiju.

U ispitivanje nisu bili uključeni bolesnici koji su imali autoimunu bolest u anamnezi, koji su primili živo atenuirano cjepivo unutar 28 dana prije randomizacije, koji su primili sistemske imunostimulatore unutar 4 tjedna ili sistemske imunosupresive unutar 2 tjedna prije randomizacije, koji su imali aktivne ili neliječene metastaze u središnjem živčanom sustavu (SŽS), kao ni oni koji su imali jasnu infiltraciju tumora u velike torakalne krvne žile ili jasnu kavitaciju plućnih lezija, vidljive na snimkama dobivenima oslikavanjem. Procjene tumorskog odgovora provodile su se svakih 6 tjedana tijekom prvih 48 tjedana nakon 1. dana 1. ciklusa, a zatim svakih 9 tjedana. Uzorci tumora ocjenjivali su se kako bi se utvrdila ekspresija PD‑L1 na tumorskim stanicama (engl. *tumour cells*, TC) i imunosnim stanicama koje infiltriraju tumor (engl. *tumour‑infiltrating immune cells*, IC), a dobiveni su se rezultati koristili za definiranje podskupina bolesnika prema ekspresiji PD‑L1 za analize opisane u nastavku.

Ukupno su bila uključena 1202 bolesnika, koja su randomizirana (1:1:1) za primanje jednoga od terapijskih protokola opisanih u Tablici 8. Randomizacija je bila stratificirana prema spolu, prisutnosti jetrenih metastaza te tumorskoj ekspresiji PD-L1 na tumorskim stanicama i imunosnim stanicama koje infiltriraju tumor.

**Tablica 8: Intravenski terapijski protokoli (IMpower150)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Terapijski protokol** | **Uvodno liječenje**  **(četiri ili šest 21‑dnevnih ciklusa)** | **Terapija održavanja**  **(21‑dnevni ciklusi)** |
| A | Atezolizumaba (1200 mg) + paklitaksel (200 mg/m2)b,c + karboplatinc (AUC 6) | Atezolizumaba (1200 mg) |
| B | Atezolizumaba (1200 mg) + bevacizumabd (15 mg/kg TT) + paklitaksel (200 mg/m2)b,c + karboplatinc (AUC 6) | Atezolizumaba (1200 mg) + bevacizumabd (15 mg/kg TT) |
| C | Bevacizumabd (15 mg/kg TT) + paklitaksel (200 mg/m2)b,c + karboplatinc (AUC 6) | Bevacizumabd (15 mg/kg TT) |

a Atezolizumab se primjenjuje do gubitka kliničke koristi prema ocjeni ispitivača

b Početna doza paklitaksela za bolesnike azijskog podrijetla/etničke pripadnosti iznosila je 175 mg/m2 zbog više ukupne razine hematoloških toksičnosti u bolesnika iz azijskih zemalja u odnosu na bolesnike iz ostalih zemalja

c Paklitaksel i karboplatin primjenjuju se dok se ne dovrši 4 ili 6 ciklusa liječenja, ili do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti, što god nastupi prije

d. Bevacizumab se primjenjuje do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti

Demografske i početne značajke bolesti u ispitivanoj populaciji bile su dobro ujednačene između liječenih skupina. Medijan dobi iznosio je 63 godine (raspon: 31 – 90), a 60% bolesnika bili su muškarci. Većina bolesnika bila je bijele rase (82%). Približno 10% bolesnika imalo je poznatu EGFR mutaciju, 4% ih je imalo poznate izmjene u redoslijedu baza u genu *ALK*, 14% bolesnika imalo je jetrene metastaze na početku ispitivanja, a većina bolesnika bili su aktivni ili bivši pušači (80%). Početni funkcionalni ECOG status iznosio je 0 (43%) ili 1 (57%). Pedeset i jedan posto (51%) bolesnika imalo je ekspresiju PD‑L1 ≥ 1% na tumorskim stanicama ili ≥ 1% na imunosnim stanicama koje infiltriraju tumor, dok je 49% bolesnika imalo tumorsku ekspresiju PD‑L1 < 1% na tumorskim stanicama i < 1% na imunosnim stanicama koje infiltriraju tumor.

U trenutku provedbe završne analize podataka za PFS, medijan praćenja bolesnika iznosio je 15,3 mjeseca. U ITT populaciji, uključujući bolesnike s EGFR mutacijama ili izmjenama u redoslijedu baza u genu *ALK* koji su prethodno trebali primati inhibitore tirozinske kinaze, zabilježeno je klinički značajno produljenje PFS‑a u skupini B u odnosu na skupinu C (HR: 0,61; 95% CI: 0,52; 0,72; medijan PFS‑a: 8,3 naspram 6,8 mjeseci).

U trenutku provedbe interim analize podataka za OS, medijan praćenja bolesnika iznosio je 19,7 mjeseci. Ključni rezultati te analize, kao i analize ažuriranih podataka za PFS u ITT populaciji, sažeto su prikazani u Tablicama 9 i 10. Kaplan‑Meierova krivulja OS‑a u ITT populaciji prikazana je na Slici 4. Slika 5 sažeto prikazuje rezultate za OS u ITT populaciji i podskupinama prema ekspresiji PD‑L1. Na Slikama 6 i 7 prikazani su i ažurirani rezultati za PFS.

**Tablica 9: Sažetak ažuriranih rezultata za djelotvornost u ITT populaciji (IMpower150)**

| **Mjera ishoda za djelotvornost** | **Skupina A**  **(atezolizumab + paklitaksel + karboplatin)** | **Skupina B**  **(atezolizumab + bevacizumab + paklitaksel + karboplatin)** | **Skupina C**  **(bevacizumab + paklitaksel + karboplatin)** |
| --- | --- | --- | --- |
| **Sekundarne mjere ishoda#** |  |  |  |
| ***PFS prema ocjeni ispitivača (RECIST v1.1)\**** | n = 402 | n = 400 | n = 400 |
| Broj događaja (%) | 330 (82,1%) | 291 (72,8%) | 355 (88,8%) |
| Medijan trajanja PFS‑a (mjeseci) | 6,7 | 8,4 | 6,8 |
| 95% CI | (5,7; 6,9) | (8,0; 9,9) | (6,0; 7,0) |
| Stratificiran omjer hazarda‡^ (95% CI)  p‑vrijednost1,2 | 0,91 (0,78; 1,06)  0,2194 | 0,59 (0,50; 0,69)  < 0,0001 | --- |
| 12‑mjesečni PFS (%) | 24 | 38 | 20 |
| ***Interim analiza podataka za OS\**** | n = 402 | n = 400 | n = 400 |
| Broj smrtnih slučajeva (%)  Medijan vremena do događaja (mjeseci)  95% CI | 206 (51,2%)  19,5  (16,3; 21,3) | 192 (48,0%)  19,8  (17,4; 24,2) | 230 (57,5%)  14,9  (13,4; 17,1) |
| Stratificiran omjer hazarda‡^ (95% CI)  p‑vrijednost1,2 | 0,85 (0,71; 1,03)  0,0983 | 0,76 (0,63; 0,93)  0,006 | --- |
| 6‑mjesečni OS (%) | 84 | 85 | 81 |
| 12‑mjesečni OS (%) | 66 | 68 | 61 |
| ***Ukupan najbolji odgovor prema ocjeni ispitivača3\* (RECIST 1.1)*** | n = 401 | n = 397 | n = 393 |
| Broj bolesnika s odgovorom (%) | 163 (40,6%) | 224 (56,4%) | 158 (40,2%) |
| 95% CI | (35,8; 45,6) | (51,4; 61,4) | (35,3; 45,2) |
| Broj bolesnika s potpunim odgovorom (%) | 8 (2,0%) | 11 (2,8%) | 3 (0,8%) |
| Broj bolesnika s djelomičnim odgovorom (%) | 155 (38,7%) | 213 (53,7%) | 155 (39,4%) |
| ***Trajanje odgovora prema ocjeni ispitivača\* (RECIST v1.1)*** | n = 163 | n = 224 | n = 158 |
| Medijan u mjesecima | 8,3 | 11,5 | 6,0 |
| 95% CI | (7,1; 11,8) | (8,9; 15,7) | (5,5; 6,9) |

#Primarne mjere ishoda za djelotvornost bili su PFS i OS koji su analizirani u ITT populaciji divljeg tipa (engl. *wild-type*, WT), odnosno populaciji koja ne uključuje bolesnike s EGFR mutacijama ili izmjenama u redoslijedu baza u genu *ALK*.

1Na temelju stratificiranog log‑rang testa

2Samo za informaciju; usporedbe između skupine B i skupine C te između skupine A i skupine C u ITT populaciji nisu još bile formalno testirane prema unaprijed specificiranoj hijerarhijskoj analizi

3Ukupan najbolji odgovor za potpuni odgovor i djelomičan odgovor

‡ Stratificirano prema spolu, prisutnosti jetrenih metastaza te tumorskoj ekspresiji PD-L1 na tumorskim stanicama i imunosnim stanicama koje infiltriraju tumor

^ Skupina C usporedna je skupina za sve omjere hazarda

\* Analiza ažuriranih podataka za PFS i interim analiza podataka za OS u trenutku prekida prikupljanja kliničkih podataka 22. siječnja 2018.

PFS = preživljenje bez progresije bolesti; RECIST v1.1 = verzija 1.1 Kriterija za ocjenu odgovora kod solidnih tumora; CI = interval pouzdanosti; OS = ukupno preživljenje.

**Tablica 10: Sažetak ažuriranih rezultata za djelotvornost za skupinu A u odnosu na skupinu B u ITT populaciji (IMpower150)**

| **Mjera ishoda za djelotvornost** | **Skupina A**  **(atezolizumab + paklitaksel + karboplatin)** | **Skupina B**  **(atezolizumab + bevacizumab + paklitaksel + karboplatin)** |
| --- | --- | --- |
| ***PFS prema ocjeni ispitivača (RECIST v1.1)\**** | n = 402 | n = 400 |
| Broj događaja (%) | 330 (82,1%) | 291 (72,8%) |
| Medijan trajanja PFS‑a (mjeseci) | 6,7 | 8,4 |
| 95% CI | (5,7; 6,9) | (8,0; 9,9) |
| Stratificiran omjer hazarda‡^(95% CI)  p‑vrijednost1,2 | 0,67 (0,57; 0,79)  < 0,0001 | |
| ***Interim analiza podataka za OS\**** | n = 402 | n = 400 |
| Broj smrtnih slučajeva (%)  Medijan vremena do događaja (mjeseci)  95% CI | 206 (51,2%)  19,5  (16,3; 21,3) | 192 (48,0%)  19,8  (17,4; 24,2) |
| Stratificiran omjer hazarda‡^ (95% CI)  p‑vrijednost1,2 | 0,90 (0,74; 1,10)  0,3000 | |

1 Na temelju stratificiranog log‑rang testa

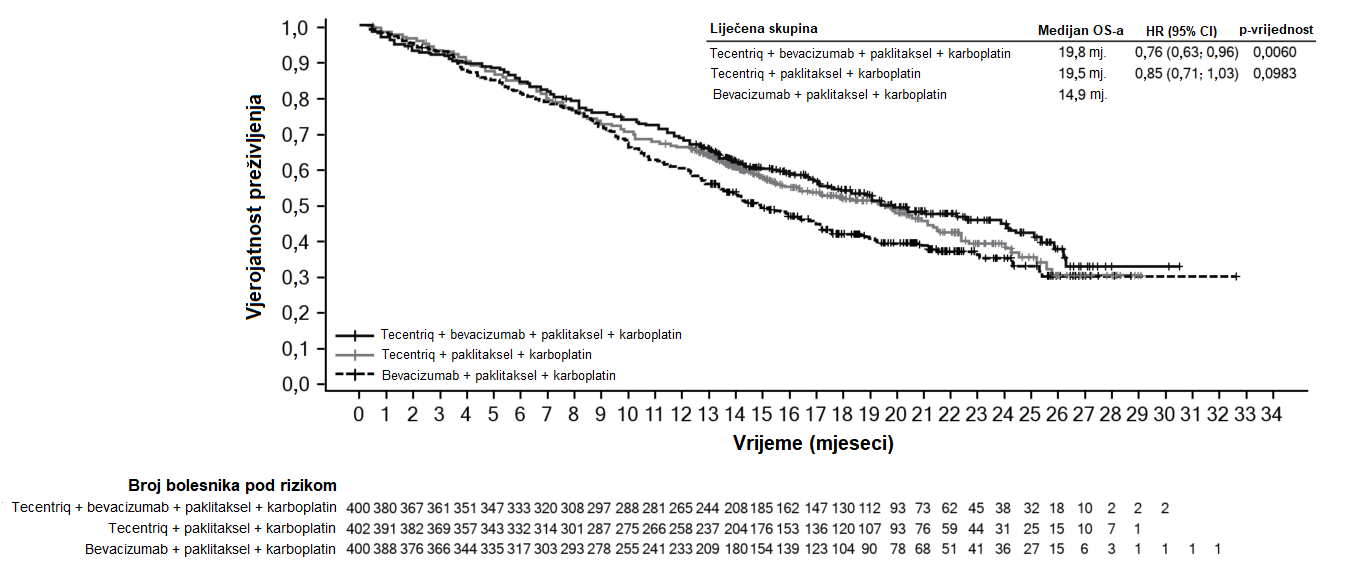
2 Samo za informaciju; usporedbe između skupine A i skupine B u ITT populaciji nisu bile obuhvaćene unaprijed specificiranom hijerarhijskom analizom

‡ Stratificirano prema spolu, prisutnosti jetrenih metastaza te ekspresiji PD-L1 na tumorskim stanicama i imunosnim stanicama koje infiltriraju tumor

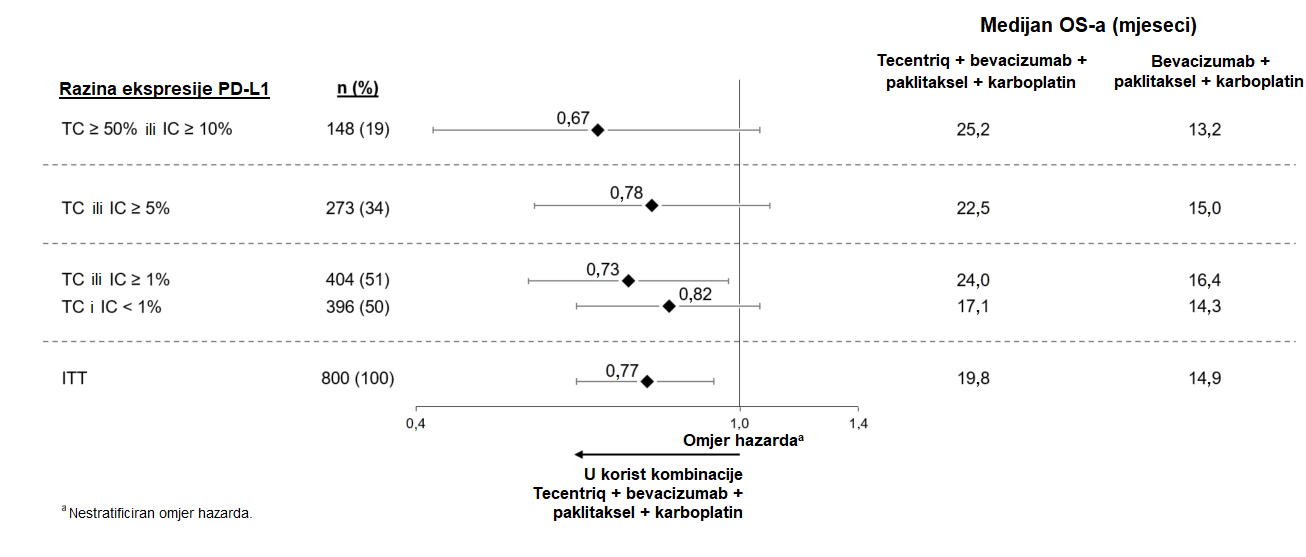
\* Analiza ažuriranih podataka za PFS i interim analiza podataka za OS u trenutku prekida prikupljanja kliničkih podataka 22. siječnja 2018.

^ Skupina A usporedna je skupina za sve omjere hazarda

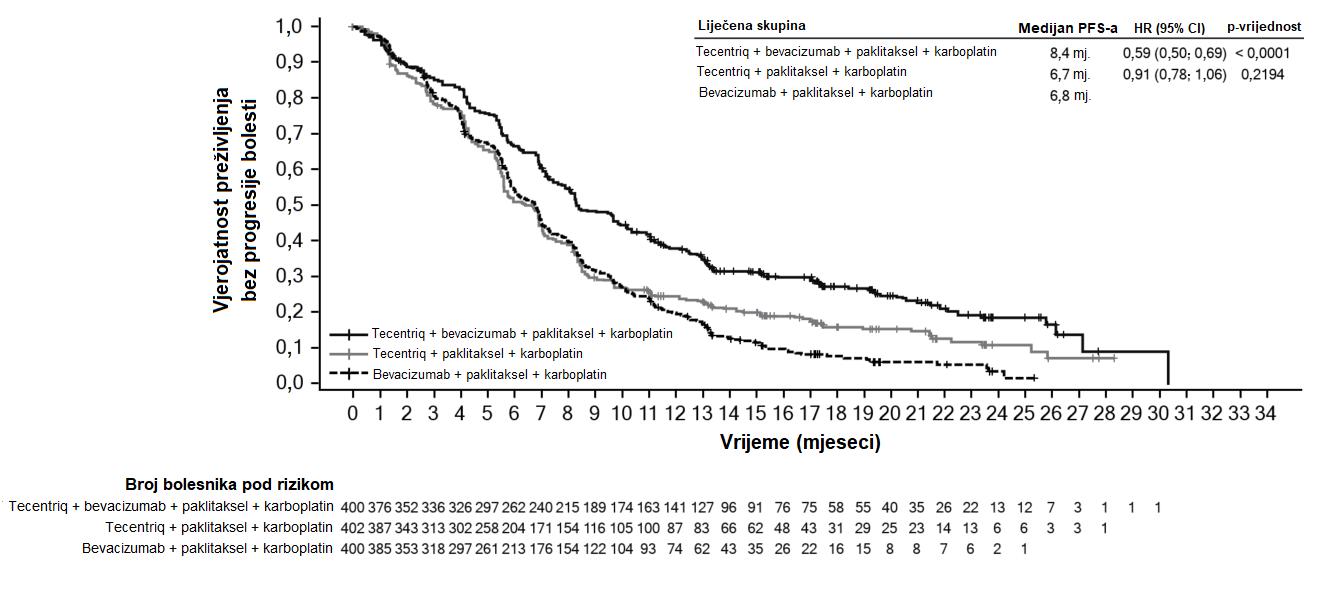
**Slika 4: Kaplan‑Meierova krivulja ukupnog preživljenja u ITT populaciji (IMpower150)**

****

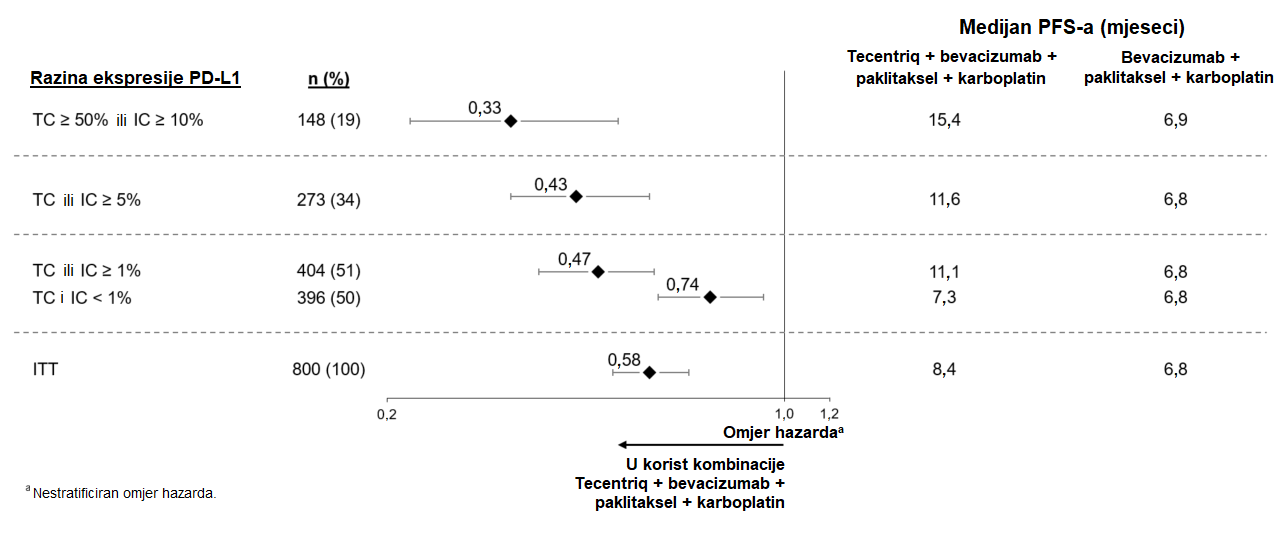
**Slika 5: Grafikon raspona pouzdanosti (engl. *forest plot*) za ukupno preživljenje prema ekspresiji PD‑L1 u ITT populaciji, skupina B naspram skupine C (IMpower150)**

****

**Slika 6: Kaplan‑Meierova krivulja PFS‑a u ITT populaciji (IMpower150)**

****

**Slika 7: Grafikon raspona pouzdanosti za preživljenje bez progresije bolesti prema ekspresiji PD‑L1 u ITT populaciji, skupina B naspram skupine C (IMpower150)**

****

U skupini B u odnosu na skupinu C analize podataka za unaprijed specificirane podskupine iz interim analize OS‑a pokazale su poboljšanje OS‑a kod bolesnika s EGFR mutacijama ili izmjenama u redoslijedu baza u genu *ALK* (omjer hazarda [HR] od 0,54, 95% CI: 0,29, 1,03; medijan OS nije postignut naspram 17,5 mjeseci) te onih s jetrenim metastazama (HR od 0,52, 95% CI: 0,33, 0,82; medijan OS 13,3 naspram 9,4 mjeseci). Također su primijećena poboljšanja PFS‑a kod bolesnika s EGFR mutacijama ili izmjenama u redoslijedu baza u genu *ALK* (HR od 0,55, 95% CI: 0,35, 0,87; medijan PFS 10,0 naspram. 6,1 mjeseci) i onih s jetrenim metastazama (HR od 0,41, 95% CI: 0,26, 0,62; medijan PFS 8,2 naspram 5,4 mjeseci). Rezultati za OS bili su slični u podskupini bolesnika u dobi od < 65 godina i podskupini bolesnika u dobi od ≥ 65 godina. Podaci za bolesnike u dobi od ≥ 75 godina previše su ograničeni da bi se mogli donijeti zaključci o toj populaciji. Ni za jednu analizu podskupina nije bilo planirano formalno statističko testiranje.

*IMpower130 (GO29537): Randomizirano ispitivanje faze III provedeno u bolesnika s metastatskim neplanocelularnim NSCLC‑om koji prethodno nisu primali kemoterapiju, u kombinaciji s nab‑paklitakselom i karboplatinom*

Ispitivanje GO29537 (IMpower130) bilo je otvoreno, randomizirano ispitivanje faze III provedeno radi ocjene djelotvornosti i sigurnosti atezolizumaba u kombinaciji s nab‑paklitakselom i karboplatinom u bolesnika s metastatskim neplanocelularnim NSCLC‑om koji prethodno nisu primali kemoterapiju. Bolesnici s EGFR mutacijama ili izmjenama u redoslijedu baza u genu *ALK* prethodno su morali biti liječeni inhibitorima tirozin kinaze.

Bolesnicima je stadij bolesti bio određen prema 7. izdanju klasifikacije Američkog zajedničkog odbora za rak (engl. *American Joint Committee on Cancer*, AJCC). U ispitivanje nisu bili uključeni bolesnici koji su imali autoimunu bolest u anamnezi, koji su primili živo atenuirano cjepivo unutar 28 dana prije randomizacije, koji su primili imunostimulatore unutar 4 tjedna ili sistemske imunosupresive unutar 2 tjedna prije randomizacije, kao ni oni koji su imali aktivne ili neliječene metastaze u središnjem živčanom sustavu (SŽS). U ispitivanju nisu mogli sudjelovati bolesnici koji su se prethodno liječili agonistima CD137 ili terapijama koje blokiraju kontrolne točke imunosnog sustava (terapijska protutijela na PD‑1 i PD‑L1). Međutim, mogli su se uključiti bolesnici koji su prethodno primali inhibitore CTLA‑4, pod uvjetom da su posljednju dozu primili najmanje 6 tjedana prije randomizacije i da u anamnezi nisu imali teške imunološki uzrokovane štetne događaje izazvane primjenom inhibitora CTLA‑4 (3. i 4. stupnja težine prema NCI CTCAE kriterijima). Procjene tumorskog odgovora provodile su se svakih 6 tjedana tijekom prvih 48 tjedana nakon 1. ciklusa, a zatim svakih 9 tjedana. Uzorci tumora ocjenjivali su se kako bi se utvrdila ekspresija PD‑L1 na tumorskim stanicama (TC) i imunosnim stanicama koje infiltriraju tumor (IC), a dobiveni su se rezultati koristili za definiranje podskupina bolesnika prema ekspresiji PD‑L1 za analize opisane u nastavku.

Uključeni bolesnici, uključujući one s EGFR mutacijama ili izmjenama u redoslijedu baza u genu *ALK*, bili su randomizirani u omjeru 2:1 za primanje jednoga od terapijskih protokola opisanih u Tablici 11. Randomizacija je bila stratificirana prema spolu, prisutnosti jetrenih metastaza te ekspresiji PD-L1 na tumorskim stanicama i imunosnim stanicama koje infiltriraju tumor. Bolesnici koji su primali terapijski protokol B mogli su nakon progresije bolesti prijeći u drugu skupinu i primati monoterapiju atezolizumabom.

**Tablica 11: Intravenski terapijski protokoli (IMpower130)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Terapijski protokol** | | **Uvodno liječenje**  **(četiri ili šest 21‑dnevnih ciklusa)** | **Terapija održavanja**  **(21‑dnevni ciklusi)** |
| A | Atezolizumab (1200 mg)a + nab‑paklitaksel (100 mg/m2)b,c + karboplatin (AUC 6)c | | Atezolizumab (1200 mg)a |
| B | Nab‑paklitaksel (100 mg/m2)b,c + karboplatin (AUC 6)c | | Najbolja potporna skrb ili pemetreksed |

a Atezolizumab se primjenjuje do gubitka kliničke koristi prema ocjeni ispitivača

b Nab‑paklitaksel se primjenjuje 1., 8. i 15. dana svakog ciklusa

c Nab‑paklitaksel i karboplatin primjenjuju se dok se ne dovrši 4 – 6 ciklusa liječenja, ili do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti, što god nastupi prije

Demografske i početne značajke bolesti u ispitivanoj populaciji koja se definirala kao ITT populacija s tumorom divljeg tipa (n = 679) bile su dobro ujednačene između liječenih skupina. Medijan dobi iznosio je 64 godine (raspon: 18 – 86 godina). Većina je bolesnika bila muškog spola (59%) i bijele rase (90%), 14,7% bolesnika imalo je jetrene metastaze na početku ispitivanja, a većina bolesnika bili su aktivni ili bivši pušači (90%). Većina bolesnika imala je početni funkcionalni ECOG status 1 (59%) i ekspresiju PD‑L1 < 1% (približno 52%). Među 107 bolesnika iz skupine B koji su nakon uvodnog liječenja imali stabilnu bolest, djelomičan odgovor ili potpun odgovor, njih 40 prešlo je na terapiju održavanja pemetreksedom.

Primarna analiza obuhvatila je sve bolesnike osim onih s EGFR mutacijama ili izmjenama u redoslijedu baza u genu *ALK*, koji su se definirali kao ITT populacija s tumorom divljeg tipa (n = 679). Medijan praćenja preživljenja bolesnika iznosio je 18,6 mjeseci te je zabilježeno produljenje OS-a i PFS-a uz atezolizumab, nab‑paklitaksel i karboplatin u odnosu na kontrolnu skupinu. Ključni rezultati sažeto su prikazani u Tablici 12, a Kaplan‑Meierove krivulje za OS i PFS prikazane su na Slici 8 odnosno Slici 10. Eksploracijski rezultati za OS i PFS prema ekspresiji PD‑L1prikazani su na Slici 9 odnosno Slici 11. U bolesnika s jetrenim metastazama nije zabilježeno produljenje PFS‑a ni OS‑a uz atezolizumab, nab‑paklitaksel i karboplatin u odnosu na nab‑paklitaksel i karboplatin (HR za PFS: 0,93; 95% CI: 0,59; 1,47; HR za OS: 1,04; 95% CI: 0,63; 1,72).

Pedeset i devet posto (59%) bolesnika u skupini liječenoj nab‑paklitakselom i karboplatinom je nakon progresije bolesti primalo neki oblik imunoterapije za rak, što uključuje i bolesnike koji su prešli na liječenje atezolizumabom (41% svih bolesnika), dok je isto zabilježeno u 7,3% bolesnika u skupini koja je primala atezolizumab, nab‑paklitaksel i karboplatin.

U eksploracijskoj analizi s duljim praćenjem (medijan: 24,1 mjesec) medijan OS‑a za obje skupine ostao je nepromijenjen u odnosu na primarnu analizu, uz HR = 0,82 (95% CI: 0,67; 1,01).

**Tablica 12: Sažetak rezultata za djelotvornost u primarnoj analizi podataka iz ispitivanja IMpower130 (ITT populacija s tumorom divljeg tipa)**

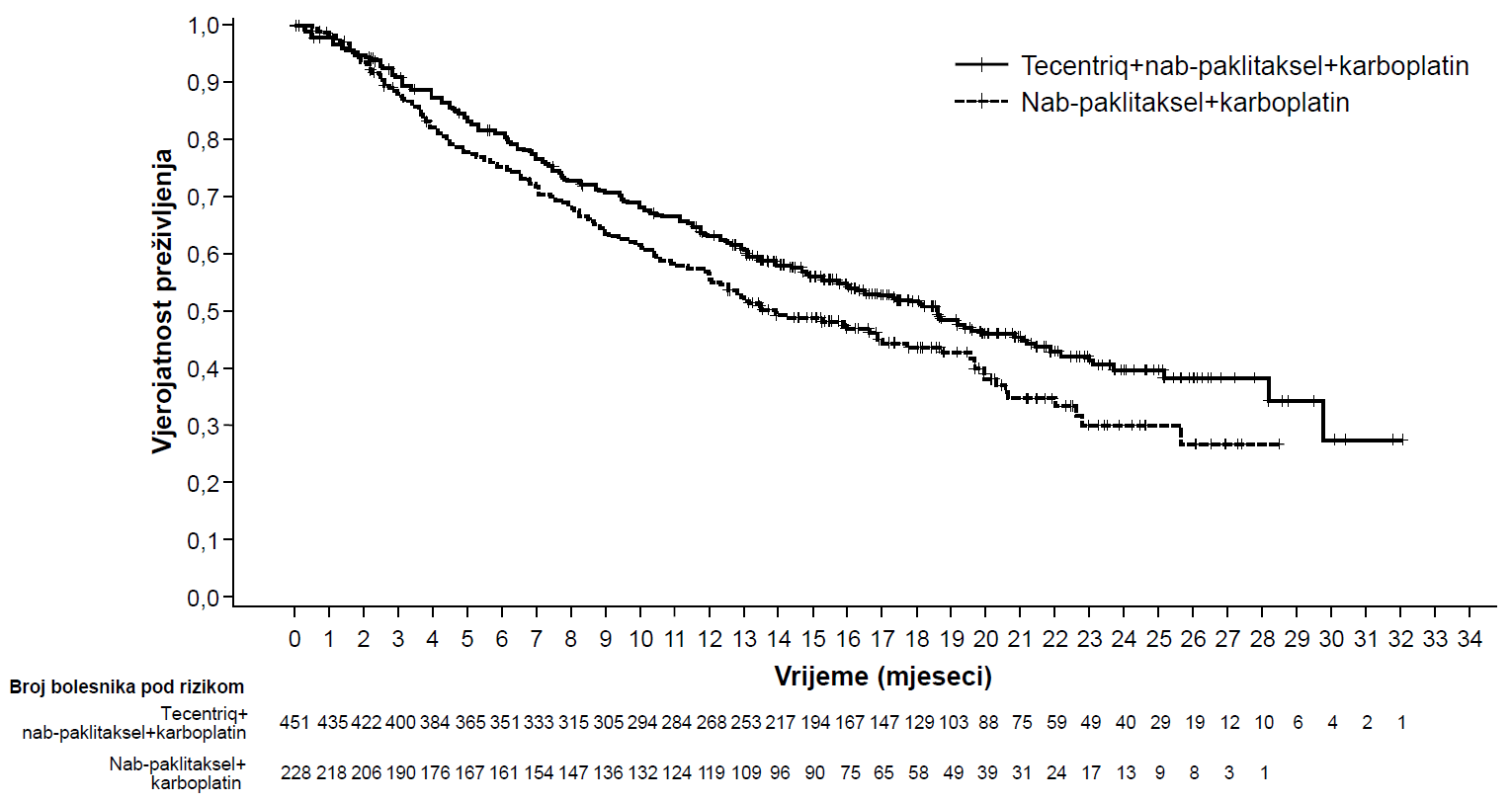
| **Mjere ishoda za djelotvornost** | **Skupina A**  **Atezolizumab + nab‑paklitaksel + karboplatin** | **Skupina B**  **Nab‑paklitaksel + karboplatin** |
| --- | --- | --- |
| **Koprimarne mjere ishoda** |  |  |
| ***OS*** | n = 451 | n = 228 |
| Broj smrtnih slučajeva (%) | 226 (50,1%) | 131 (57,5%) |
| Medijan vremena do događaja (mjeseci) | 18,6 | 13,9 |
| 95% CI | (16,0; 21,2) | (12,0; 18,7) |
| Stratificiran omjer hazarda‡ (95% CI) | 0,79 (0,64; 0,98) | |
| p‑vrijednost | 0,033 | |
| 12‑mjesečni OS (%) | 63 | 56 |
| ***PFS prema ocjeni ispitivača (RECIST v1.1***) | n = 451 | n = 228 |
| Broj događaja (%) | 347 (76,9%) | 198 (86,8%) |
| Medijan trajanja PFS‑a (mjeseci) | 7,0 | 5,5 |
| 95% CI | (6,2; 7,3) | (4,4; 5,9) |
| Stratificiran omjer hazarda‡ (95% CI) | 0,64 (0,54; 0,77) | |
| p‑vrijednost | < 0,0001 | |
| 12‑mjesečni PFS (%) | 29% | 14% |
| **Ostale mjere ishoda** |  |  |
| ***ORR prema ocjeni ispitivača (RECIST v1.1)*^** | n = 447 | n = 226 |
| Broj bolesnika s potvrđenim odgovorom (%) | 220 (49,2%) | 72 (31,9%) |
| 95% CI | (44,5; 54,0) | (25,8; 38,4) |
| Broj bolesnika s potpunim odgovorom (%) | 11 (2,5%) | 3 (1,3%) |
| Broj bolesnika s djelomičnim odgovorom (%) | 209 (46,8%) | 69 (30,5%) |
| ***Potvrđeno trajanje odgovora prema ocjeni ispitivača (RECIST 1.1)*^** | n = 220 | n = 72 |
| Medijan u mjesecima | 8,4 | 6,1 |
| 95% CI | (6,9; 11,8) | (5,5; 7,9) |

‡Stratificirano prema spolu te ekspresiji PD‑L1 na tumorskim stanicama i imunosnim stanicama koje infiltriraju tumor

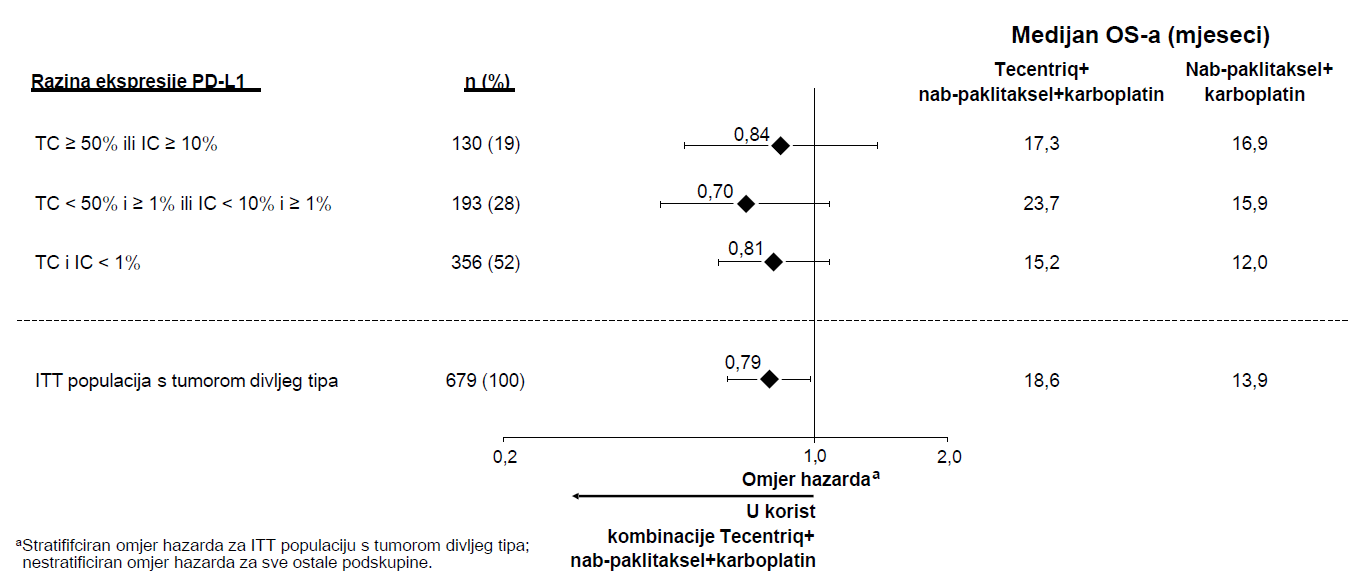
^Potvrđeni ORR i trajanje odgovora su eksploracijske mjere ishoda

PFS = preživljenje bez progresije bolesti; RECIST v1.1 = verzija 1.1 Kriterija za ocjenu odgovora kod solidnih tumora; CI = interval pouzdanosti; ORR = stopa objektivnog odgovora; OS = ukupno preživljenje

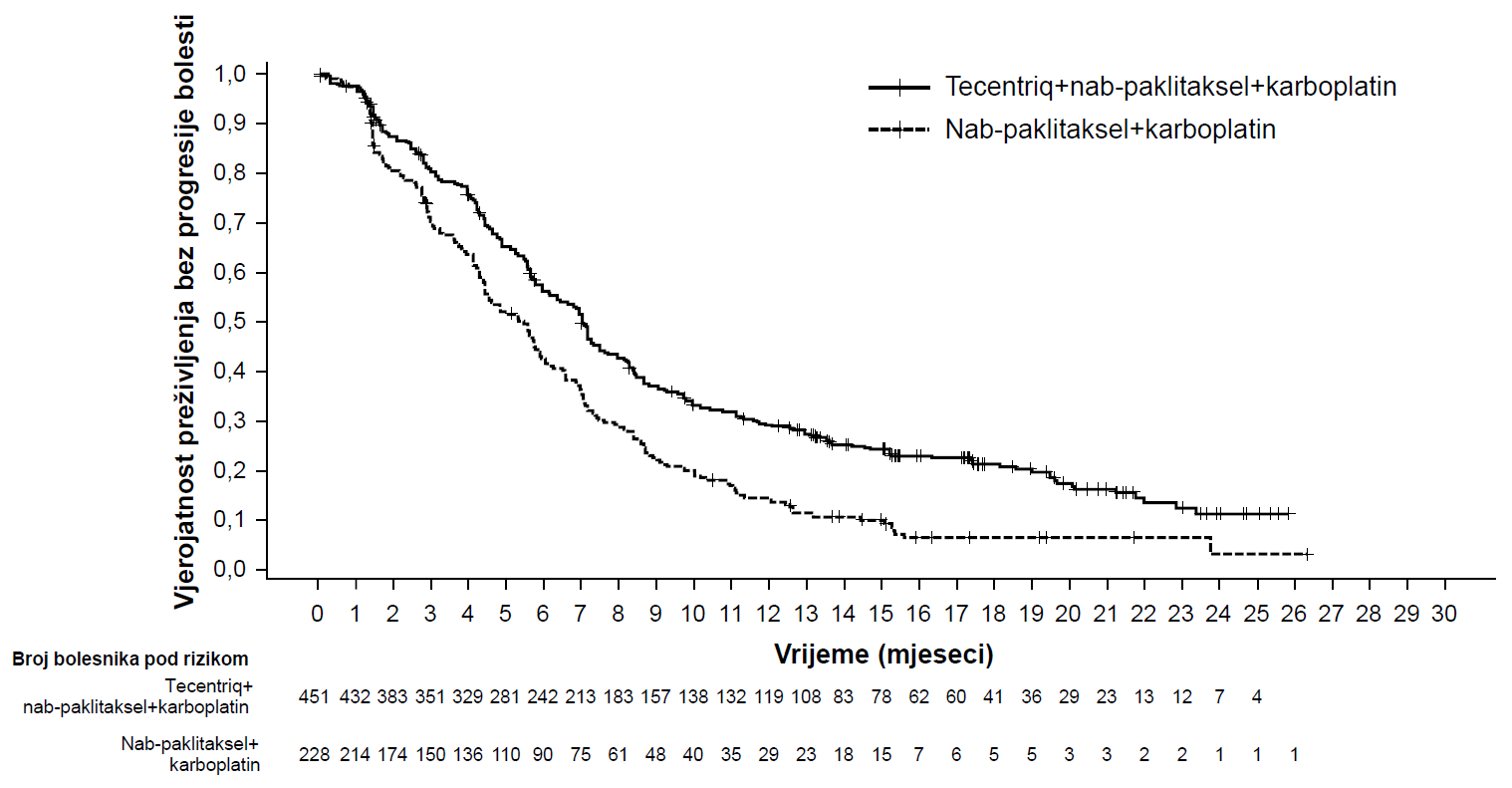
**Slika 8: Kaplan‑Meierove krivulje ukupnog preživljenja (IMpower130)**



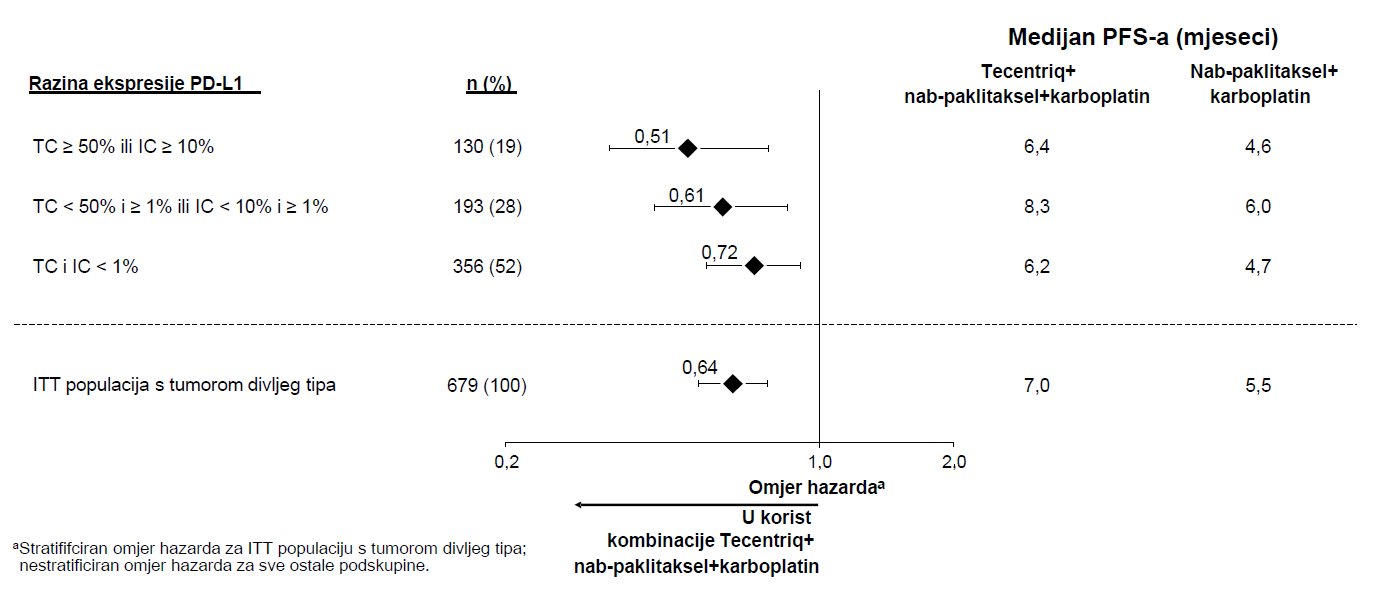
**Slika 9: Grafikon raspona pouzdanosti za ukupno preživljenje prema ekspresiji PD‑L1 (IMpower130)**



**Slika 10: Kaplan‑Meierove krivulje preživljenja bez progresije bolesti (IMpower130)**



**Slika 11: Grafikon raspona pouzdanosti za preživljenje bez progresije bolesti prema ekspresiji PD‑L1 (IMpower130)**



*IMpower110 (GO29431): Randomizirano ispitivanje faze III u bolesnika s metastatskim NSCLC‑om koji prethodno nisu primali kemoterapiju*

Otvoreno, multicentrično, randomizirano ispitivanje faze III (IMpower110) provedeno je radi ocjene djelotvornosti i sigurnosti atezolizumaba u bolesnika s metastatskim NSCLC-om koji prethodno nisu primali kemoterapiju. Bolesnici su imali ekspresiju PD‑L1 ≥ 1% na tumorskim stanicama (obojenje na PD‑L1 u ≥ 1% tumorskih stanica) ili ≥ 1% na imunosnim stanicama (obojenje imunosnih stanica koje infiltriraju tumor na PD‑L1 u ≥ 1% tumorskog područja) na temelju testa VENTANA PD‑L1 (SP142).

Ukupno su 572 bolesnika randomizirana u omjeru 1:1 za primanje atezolizumaba (skupina A) ili kemoterapije (skupina B). Atezolizumab se primjenjivao u fiksnoj dozi od 1200 mg intravenskom infuzijom svaka 3 tjedna do gubitka kliničke koristi prema ocjeni ispitivača ili pojave neprihvatljive toksičnosti. Kemoterapijski protokoli opisani su u Tablici 13. Randomizacija je bila stratificirana prema spolu, funkcionalnom ECOG statusu, histološkom tipu te tumorskoj ekspresiji PD-L1 na tumorskim stanicama i imunosnim stanicama koje infiltriraju tumor.

**Tablica 13: Intravenski kemoterapijski protokoli (IMpower110)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Terapijski protokol** | **Uvodno liječenje**  **(četiri ili šest 21‑dnevnih ciklusa)** | **Terapija održavanja**  **(21-dnevni ciklusi)** |
| B (neplanocelularni) | Cisplatina (75 mg/m²) + pemetrekseda (500 mg/m²) ILI  karboplatina (AUC 6) + pemetrekseda (500 mg/m²) | Pemetreksedb,d (500 mg/m²) |
| B (planocelularni) | Cisplatina (75 mg/m²) + gemcitabina,c (1250 mg/m2) ILI  karboplatina (AUC 5) + gemcitabina,c (1000 mg/m2) | Najbolja potporna skrbd |

a Cisplatin, karboplatin, pemetreksed i gemcitabin primjenjuju se dok se ne dovrši 4 ili 6 ciklusa liječenja, ili do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti

b Pemetreksed se primjenjuje kao terapija održavanja svakih 21 dan do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti

c Gemcitabin se primjenjuje 1. i 8. dana svakog ciklusa

d Nije bio dopušten prelazak iz kontrolne skupine (kemoterapija temeljena na platini) u skupinu liječenu atezolizumabom (skupina A)

U ispitivanje nisu bili uključeni bolesnici koji su imali autoimunu bolest u anamnezi, koji su primili živo atenuirano cjepivo unutar 28 dana prije randomizacije, koji su primili sistemske imunostimulatore unutar 4 tjedna ili sistemske imunosupresive unutar 2 tjedna prije randomizacije ili koji su imali aktivne ili neliječene metastaze u središnjem živčanom sustavu (SŽS). Procjene tumorskog odgovora provodile su se svakih 6 tjedana tijekom prvih 48 tjedana nakon 1. dana 1. ciklusa, a zatim svakih 9 tjedana.

Demografske i početne značajke bolesti u bolesnika s ekspresijom PD‑L1 ≥ 1% na tumorskim stanicama ili ≥ 1% na imunosnim stanicama koje infiltriraju tumor te koji nemaju EGFR mutacije ni izmjene u redoslijedu baza u genu *ALK* (n = 554) bile su dobro ujednačene između liječenih skupina. Medijan dobi iznosio je 64,5 godina (raspon: 30 – 87), a 70% bolesnika bili su muškarci. Većina bolesnika bila je bijele rase (84%) i azijskog podrijetla (14%). Većina bolesnika bili su aktivni ili bivši pušači (87%), a početni funkcionalni ECOG status bolesnika iznosio je 0 (36%) ili 1 (64%). Ukupno je 69% bolesnika imalo neplanocelularnu bolest, a 31% bolesnika planocelularnu bolest. Demografske i početne značajke bolesti u bolesnika s visokom ekspresijom PD‑L1 (PD-L1 ≥ 50% na tumorskim stanicama ili ≥ 10% na imunosnim stanicama koje infiltriraju tumor) te koji nemaju EGFR mutacije ni izmjene u redoslijedu baza u genu *ALK* (n = 205) načelno su dobro predstavljale širu ispitivanu populaciju i bile su ujednačene između liječenih skupina.

Primarna mjera ishoda bilo je ukupno preživljenje (OS). U trenutku provedbe interim analize OS‑a, u bolesnika s visokom ekspresijom PD‑L1, izuzev onih s EGFR mutacijama ili izmjenama u redoslijedu baza u genu *ALK* (n = 205), koji su randomizirani u skupinu liječenu atezolizumabom (skupina A) opaženo je statistički značajno produljenje OS‑a u odnosu na skupinu koja je primala kemoterapiju (skupina B) (HR: 0,59; 95% CI: 0,40; 0,89; medijan OS‑a: 20,2 mjeseca u odnosu na 13,1 mjesec) uz dvostranu p‑vrijednost od 0,0106. Medijan trajanja praćenja preživljenja u bolesnika s visokom ekspresijom PD‑L1 iznosio je 15,7 mjeseci.

U eksploracijskoj analizi OS‑a nakon duljeg praćenja (medijan: 31,3 mjeseca) tih bolesnika, medijan OS‑a u skupini liječenoj atezolizumabom ostao je nepromijenjen u odnosu na primarnu interim analizu OS‑a (20,2 mjeseca), dok je u skupini koja je primala kemoterapiju iznosio 14,7 mjeseci (HR: 0,76; 95% CI: 0,54; 1,09). Najvažniji rezultati eksploracijske analize sažeto su prikazani u Tablici 14. Kaplan‑Meierove krivulje za OS i PFS u bolesnika s visokom ekspresijom PD‑L1 prikazane su na Slikama 12 i 13. Do smrtnog ishoda unutar prvih 2,5 mjeseci došlo je kod većeg udjela bolesnika u skupini liječenoj atezolizumabom (16/107; 15,0%) u odnosu na skupinu liječenu kemoterapijom (10/98; 10,2%). Nije se mogao utvrditi nijedan specifičan faktor povezan s ranim smrtnim ishodom.

**Tablica 14: Sažetak podataka o djelotvornosti u bolesnika s visokom ekspresijom PD‑L1 od ≥ 50% na tumorskim stanicama ili ≥ 10% na imunosnim stanicama koje infiltriraju tumor (IMpower110)**

| **Mjere ishoda za djelotvornost** | **Skupina A**  (Atezolizumab) | | **Skupina B**  (Kemoterapija) |
| --- | --- | --- | --- |
| ***Primarna mjera ishoda*** |  | |  |
| ***OS*** | n = 107 | | n = 98 |
| Broj smrtnih slučajeva (%) | 64 (59,8%) | | 64 (65,3%) |
| Medijan vremena do događaja (mjeseci) | 20,2 | | 14,7 |
| 95% CI | (17,2; 27,9) | | (7,4; 17,7) |
| Stratificiran omjer hazarda‡ (95% CI) | 0,76 (0,54; 1,09) | | |
| 12‑mjesečni OS (%) | 66,1 | | 52,3 |
| ***Sekundarne mjere ishoda*** |  | |  |
| ***PFS prema ocjeni ispitivača (RECIST v1.1****)* | n = 107 | | n = 98 |
| Broj događaja (%) | 82 (76,6%) | | 87 (88,8%) |
| Medijan trajanja PFS‑a (mjeseci) | 8,2 | | 5,0 |
| 95% CI | (6,8; 11,4) | | (4,2; 5,7) |
| Stratificiran omjer hazarda‡ (95% CI) | 0,59 (0,43; 0,81) | | |
| 12‑mjesečni PFS (%) | 39,2 | 19,2 | |
| ***ORR prema ocjeni ispitivača (RECIST v1.1)*** | n = 107 | | n = 98 |
| Broj bolesnika s odgovorom (%) | 43 (40,2%) | | 28 (28,6%) |
| 95% CI | (30,8; 50,1) | | (19,9; 38,6) |
| Broj bolesnika s potpunim odgovorom (%) | 1 (0,9%) | | 2 (2,0%) |
| Broj bolesnika s djelomičnim odgovorom (%) | 42 (39,3%) | | 26 (26,5%) |
| ***Trajanje odgovora prema ocjeni ispitivača (RECIST v1.1)*** | n = 43 | | n = 28 |
| Medijan u mjesecima | 38,9 | | 8,3 |
| 95% CI | (16,1; NP) | | (5,6; 11,0) |

‡ Stratificirano prema spolu i funkcionalnom ECOG statusu (0 u odnosu na 1)

PFS = preživljenje bez progresije bolesti; RECIST v1.1 = verzija 1.1 Kriterija za ocjenu odgovora kod solidnih tumora; CI = interval pouzdanosti; ORR = stopa objektivnog odgovora; OS = ukupno preživljenje; NP = ne može se procijeniti.

**Slika 12: Kaplan-Meierova krivulja ukupnog preživljenja u bolesnika s visokom ekspresijom PD‑L1 od ≥ 50% na tumorskim stanicama ili ≥ 10% na imunosnim stanicama koje infiltriraju tumor (IMpower110)**

**A graph of a number of patients

Description automatically generated**

**Slika 13: Kaplan-Meierova krivulja preživljenja bez progresije bolesti u bolesnika s visokom ekspresijom PD‑L1 od ≥ 50% na tumorskim stanicama ili ≥ 10% na imunosnim stanicama koje infiltriraju tumor (IMpower110)**

**A graph of a number of people

Description automatically generated with medium confidence**

Primijećeno poboljšanje OS‑a u skupini liječenoj atezolizumabom u odnosu na skupinu liječenu kemoterapijom dosljedno se opažalo u svim podskupinama bolesnika s visokom ekspresijom PD‑L1, uključujući i u bolesnika s neplanocelularnim NSCLC‑om (HR: 0,62; 95% CI: 0,40; 0,96; medijan OS‑a 20,2 u odnosu na 10,5 mjeseci) i u onih s planocelularnim NSCLC‑om (HR: 0,56; 95% CI: 0,23; 1,37; medijan OS‑a nije dosegnut u odnosu na 15,3 mjeseca). Podaci za bolesnike u dobi od ≥ 75 godina i one koji nikad nisu pušili previše su ograničeni da bi se mogli donijeti zaključci o tim podskupinama.

*Ispitivanje IPSOS (MO29872): Randomizirano ispitivanje faze III u bolesnika s prethodno neliječenim lokalno uznapredovalim neresektabilnim ili metastatskim NSCLC‑om koji nisu pogodni za kemoterapiju temeljenu na platini*

Otvoreno, randomizirano, kontrolirano ispitivanje faze III, MO29872 (IPSOS), provedeno je radi ocjene djelotvornosti i sigurnosti atezolizumaba u odnosu na kemoterapijski protokol koji je uključivao jedan lijek (vinorelbin ili gemcitabin prema izboru ispitivača) u prethodno neliječenih bolesnika s uznapredovalim ili rekurentnim (stadij IIIB [prema 7. izdanju AJCC klasifikacije], bolest nepogodna za multimodalno liječenje) ili metastatskim (stadij IV) NSCLC‑om koji se nisu smatrali pogodnima za kemoterapiju temeljenu na platini.

Bolesnici nepogodni za kemoterapiju temeljenu na platini koji su obuhvaćeni terapijskom indikacijom definirani su na temelju sljedećih selekcijskih kriterija: dob > 80 godina ili funkcionalni ECOG status 3 ili funkcionalni ECOG status 2 u kombinaciji s relevantnim komorbiditetima ili starija dob (≥ 70 godina) u kombinaciji s relevantnim komorbiditetima. Relevantni komorbiditeti odnose se na srčane poremećaje, poremećaje živčanog sustava, psihijatrijske poremećaje, krvožilne poremećaje, bubrežne poremećaje, poremećaje metabolizma i prehrane ili plućne poremećaje koji prema procjeni nadležnog liječnika predstavljaju kontraindikaciju za liječenje kemoterapijom temeljenom na platini.

U ispitivanje nisu bili uključeni bolesnici mlađi od 70 godina koji su imali funkcionalni ECOG status 0 ili 1, bolesnici s aktivnim ili neliječenim metastazama u SŽS‑u, bolesnici koji su primili živo atenuirano cjepivo unutar 4 tjedna prije randomizacije i bolesnici koji su primali sistemske imunostimulatore ili sistemske imunosupresive unutar 4 tjedna prije randomizacije. U ispitivanju nisu mogli sudjelovati ni bolesnici koji su imali EGFR mutacije ili izmjene u redoslijedu baza u genu *ALK*. Bolesnici su bili pogodni za uključivanje neovisno o tumorskom statusu ekspresije PD-L1.

Bolesnici su randomizirani u omjeru 2:1 za primanje atezolizumaba (skupina A) ili kemoterapije (skupina B). Atezolizumab se primjenjivao u fiksnoj dozi od 1200 mg intravenskom infuzijom svaka 3 tjedna. Kemoterapijski protokoli opisani su u Tablici 15. Liječenje se primjenjivalo do progresije bolesti prema verziji 1.1 RECIST kriterija ili pojave neprihvatljive toksičnosti. Randomizacija je bila stratificirana prema histološkom tipu tumora (planocelularni/neplanocelularni), tumorskoj ekspresiji PD-L1 (status ekspresije PD‑L1 pri imunohistokemijskom bojanju koristeći VENTANA PD‑L1 [SP142] test: TC3 ili IC3 naspram TC0/1/2 i IC0/1/2 naspram nepoznat) i prisutnosti moždanih metastaza (da/ne).

**Tablica 15: Terapijski protokoli (IPSOS)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Terapijski protokol** | |  |
| A | Atezolizumab 1200 mg i.v. infuzijom 1. dana svakog 21-dnevnog ciklusa. | |
| B | Vinorelbin: 25 – 30 mg/m2 i.v. infuzijom ili 60 – 80 mg/m2 peroralno 1. i 8. dana svakog 21-dnevnog ciklusa ili 1., 8. i 15. dana svakog 28-dnevnog ciklusa ili jedanput tjedno, ili  Gemcitabin: 1000 – 1250 mg/m2 i.v. infuzijom 1. i 8. dana svakog 21-dnevnog ciklusa ili 1., 8. i 15. dana svakog 28-dnevnog ciklusa. | |

U ispitivanje su uključena ukupno 453 bolesnika (ITT populacija). Populaciju su pretežno činili bolesnici bijele rase (65,8%) i muškog spola (72,4%). Medijan dobi bolesnika iznosio je 75 godina, a 72,8% bolesnika imalo je 70 ili više godina. Udio bolesnika s funkcionalnim ECOG statusom 0, 1, 2 i 3 iznosio je 1,5%, 15,0%, 75,9% odnosno 7,5%. Sveukupno je 13,7% bolesnika imalo bolest stadija IIIB koja nije bila pogodna za multimodalno liječenje, a 86,3% bolesnika imalo je bolest stadija IV. Postotak bolesnika čiji su tumori pokazivali razinu ekspresije PD‑L1 na tumorskim stanicama od < 1%, 1 – 49% odnosno ≥ 50%, što je utvrđeno testom VENTANA PD‑L1 (SP263), iznosio je 46,8%, 28,7% odnosno 16,6%, dok je kod 7,9% bolesnika status ekspresije PD-L1 bio nepoznat.

Primarna mjera ishoda u ispitivanju bilo je ukupno preživljenje (OS). U trenutku provedbe završne analize OS‑a medijan trajanja praćenja iznosio je 41,0 mjeseci. Rezultati za djelotvornost prikazani su u Tablici 16 i na Slici 14.

**Tablica 16: Sažetak rezultata za djelotvornost u bolesnika s NSCLC‑om nepogodnih za kemoterapiju temeljenu na platini (IPSOS)**

| **Mjera ishoda za djelotvornost** | **Atezolizumab**  **(n = 302)** | **Kemoterapija**  **(n = 151)** | |
| --- | --- | --- | --- |
| ***Primarna mjera ishoda*** | | | |
| ***OS*** | | | |
| Broj događaja (%) | 249 (82,5%) | 130 (86,1%) | |
| Medijan vremena do događaja (mjeseci) (95% CI) | 10,3 (9,4; 11,9) | 9,2 (5,9; 11,2) | |
| Stratificirani omjer hazarda (95% CI)ǂ | 0,78 (0,63; 0,97) | | |
| p-vrijednost (stratificirani log-rang test) | p = 0,028 | | |
| ***Sekundarne mjere ishoda*** | | | |
| ***PFS prema ocjeni ispitivača (RECIST 1.1)*** | | | |
| Broj događaja (%) | 276 (91,4%) | | 138 (91,4%) |
| Medijan vremena do događaja (mjeseci) (95% CI) | 4,2 (3,7; 5,5) | | 4,0 (2,9; 5,4) |
| Stratificirani omjer hazarda (95% CI)ǂ | 0,87 (0,70; 1,07) | | |
| ***ORR (RECIST 1.1)*** |  | |  |
| Broj bolesnika s potvrđenim odgovorom (%) | 51 (16,9%) | | 12 (7,9%) |
| ***Trajanje odgovora (RECIST 1.1)*** |  | |  |
| Medijan u mjesecima (95% CI) | 14,0 (8,1; 20,3) | | 7,8 (4,8; 9,7) |
| CI = interval pouzdanosti; ORR = stopa objektivnog odgovora; OS = ukupno preživljenje; PFS = preživljenje bez progresije bolesti; RECIST = kriteriji za ocjenu odgovora kod solidnih tumora; verzija 1.1.  ǂ Procijenjeni omjer hazarda i 95% CI dobiveni su Coxovim modelom u kojem je liječena skupina bila kovarijata. Za stratificiranu su analizu kao stratifikacijski faktori dodani histološki podtip, imunohistokemijski utvrđen status ekspresije PD-L1 i prisutnost moždanih metastaza (da/ne). | | | |

**Slika 14: Kaplan-Meierove krivulje ukupnog preživljenja u bolesnika s NSCLC‑om nepogodnih za kemoterapiju temeljenu na platini (IPSOS)**

A graph of a patient

Description automatically generated

*Druga linija liječenja NSCLC‑a*

*Supkutana formulacija*

*IMscin001 (BP40657): Randomizirano ispitivanje faze Ib/III u bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim NSCLC‑om prethodno liječenih kemoterapijom koja sadrži platinu*

BP40657 (IMscin001) bilo je otvoreno, multicentrično, međunarodno, randomizirano ispitivanje faze Ib/III provedeno radi ocjene farmakokinetike, djelotvornosti i sigurnosti supkutane formulacije lijeka Tecentriq u odnosu na intravensku formulaciju atezolizumaba u bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim NSCLC‑om koji nisu bili izloženi imunoterapiji za rak, a prethodno su bili neuspješno liječeni kemoterapijom utemeljenom na platini. Ispitivanje IMscin001 bilo je osmišljeno tako da dokaže neinferiornost supkutane formulacije atezolizumaba u odnosu na intravensku formulaciju atezolizumaba s obzirom na najnižu serumsku koncentraciju atezolizumaba (Ctrough) u 1. ciklusu (prije primjene doze u 2. ciklusu) i modelom predviđen AUC od 0. do 21. dana 1. ciklusa (koprimarna mjera ishoda). Sekundarne mjere ishoda uključivale su djelotvornost (preživljenje bez progresije bolesti [PFS], stopa objektivnog odgovora [ORR], ukupno preživljenje [OS], trajanje odgovora [DOR]) i sigurnost.

U drugom je dijelu (faza III) ukupno 371 bolesnik bio uključen i randomiziran u omjeru 2:1 za primanje 1875 mg supkutane formulacije lijeka Tecentriq svaka 3 tjedna ili 1200 mg intravenske formulacije atezolizumaba svaka 3 tjedna. Nije bilo dopušteno smanjivati dozu.

Bolesnici nisu bili uključeni u ispitivanje ako su imali autoimunu bolest u anamnezi, ako su imali aktivne ili o kortikosteroidima ovisne moždane metastaze, ako su primili živo atenuirano cjepivo unutar 4 tjedna prije randomizacije ili ako su primili sistemske imunostimulatore unutar 4 tjedna odnosno sistemske imunosupresive unutar 2 tjedna prije randomizacije.

Medijan dobi iznosio je 64 godine (raspon: 27 – 85), a 69% bolesnika bili su muškarci. Većinu bolesnika činili su bijelci (67%). Približno su dvije trećine bolesnika (65%) imale neplanocelularnu bolest, 5% bolesnika imalo je poznatu EGFR mutaciju, 2% imalo je poznate izmjene u redoslijedu baza u genu *ALK*, 40% bilo je pozitivno na tumorsku ekspresiju PD‑L1 (≥ 1% na tumorskim stanicama i/ili ≥ 1% na imunosnim stanicama koje infiltriraju tumor), 16% imalo je neaktivne metastaze u SŽS‑u na početku ispitivanja, 26% imalo je funkcionalni ECOG status 0, 74% imalo je funkcionalni ECOG status 1, a većina bolesnika bili su aktivni ili bivši pušači (70%). Njih 80% prethodno je primilo jedan terapijski protokol.

U trenutku provedbe primarne analize medijan praćenja preživljenja bolesnika iznosio je 4,7 mjeseci, a podaci za OS nisu bili zreli. Zabilježeno je 86 (35%) smrtnih ishoda u skupini koja je primala supkutanu formulaciju lijeka Tecentriq te njih 37 (30%) u skupini koja je primala intravensku formulaciju atezolizumaba. *Post‑hoc* analiza ažuriranih podataka provedena je 9 mjeseci nakon primarne analize uz medijan praćenja preživljenja od 9,5 mjeseci. Rezultati za djelotvornost iz analiza ažuriranih podataka sažeto su prikazani u Tablici 17 u nastavku.

**Tablica 17: Sažetak analiza ažuriranih podataka o djelotvornosti (IMscin001)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Mjera ishoda za djelotvornost** | **Supkutana formulacija lijeka Tecentriq** | **Intravenska formulacija lijeka Tecentriq** |
| ***ORR prema ocjeni ispitivača (RECIST v1.1)\**** | n = 245 | n = 124 |
| Broj bolesnika s potvrđenim odgovorom (%) | 27 (11,0%) | 13 (10,5%) |
| 95% CI | (7,39; 15,63) | (5,70; 17,26) |
| ***PFS prema ocjeni ispitivača (RECIST v1.1)\**** | n = 247 | n = 124 |
| Broj događaja (%) | 219 (88,7%) | 107 (86,3%) |
| Medijan (mjeseci) (95% CI) | 2,8 (2,7; 4,1) | 2,9 (1,8; 4,2) |
| ***OS\**** | n = 247 | n = 124 |
| Broj događaja (%) | 144 (58,3%) | 79 (63,7) |
| Medijan (mjeseci) (95% CI) | 10,7 (8,5; 13,8) | 10,1 (7,5; 12,1) |

CI = interval pouzdanosti; ORR = stopa objektivnog odgovora; OS = ukupno preživljenje; PFS = preživljenje bez progresije bolesti; RECIST v1.1 = verzija 1.1 Kriterija za ocjenu odgovora kod solidnih tumora.

\* deskriptivne analize

*Intravenska formulacija*

*OAK (GO28915): Randomizirano ispitivanje faze III u bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim NSCLC‑om prethodno liječenih kemoterapijom*

Radi ocjene djelotvornosti i sigurnosti atezolizumaba u usporedbi s docetakselom u bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim NSCLC-om koji su doživjeli progresiju tijekom ili nakon liječenja protokolom koji je sadržavao platinu, provedeno je otvoreno, multicentrično, međunarodno, randomizirano ispitivanje faze III (OAK). U ispitivanje nisu bili uključeni bolesnici koji su imali autoimunu bolest u anamnezi, koji su imali aktivne ili o kortikosteroidima ovisne moždane metastaze, koji su primili živo atenuirano cjepivo unutar 28 dana prije uključivanja u ispitivanje te oni koji su primili sistemske imunostimulatore unutar 4 tjedna ili sistemske imunosupresive unutar 2 tjedna prije uključivanja u ispitivanje. Procjene tumorskog odgovora provodile su se svakih 6 tjedana tijekom prvih 36 tjedana, a zatim svakih 9 tjedana. Uzorci tumora prospektivno su se ocjenjivali kako bi se utvrdila ekspresija PD‑L1 na tumorskim stanicama i imunosnim stanicama koje infiltriraju tumor.

Ukupno je bilo uključeno 1225 bolesnika, a prvih 850 randomiziranih bolesnika uključeno je u primarnu analizu djelotvornosti, prema planu analiza. Randomizacija je bila stratificirana prema statusu ekspresije PD-L1 na imunosnim stanicama koje infiltriraju tumor, broju prethodnih kemoterapijskih protokola i histološkom tipu. Bolesnici su bili randomizirani u omjeru 1:1 za primanje atezolizumaba ili docetaksela.

Atezolizumab se primjenjivao u fiksnoj dozi od 1200 mg intravenskom infuzijom svaka 3 tjedna. Nije bilo dopušteno smanjivati dozu. Bolesnici su se liječili do gubitka kliničke koristi prema ocjeni ispitivača. Docetaksel se primjenjivao u dozi od 75 mg/m2 intravenskom infuzijom 1. dana svakog 3‑tjednog ciklusa do progresije bolesti. Medijan trajanja liječenja među svim liječenim bolesnicima iznosio je 2,1 mjesec u skupini liječenoj docetakselom te 3,4 mjeseca u skupini liječenoj atezolizumabom.

Demografske i početne značajke bolesti u populaciji za primarnu analizu bile su dobro ujednačene između liječenih skupina. Medijan dobi iznosio je 64 godine (raspon: 33 – 85), a 61% bolesnika bili su muškarci. Većina bolesnika bila je bijele rase (70%). Približno tri četvrtine bolesnika imalo je histološki nalaz neplanocelularnog karcinoma (74%), 10% bolesnika imalo je poznatu EGFR mutaciju, 0,2% imalo je poznate izmjene u redoslijedu baza u genu *ALK*, 10% bolesnika imalo je metastaze u SŽS‑u na početku ispitivanja, a većina bolesnika bili su aktivni ili bivši pušači (82%). Početni funkcionalni ECOG status iznosio je 0 (37%) ili 1 (63%). Sedamdeset i pet posto (75%) bolesnika prethodno je primilo samo jedan protokol temeljen na platini.

Primarna mjera ishoda za djelotvornost bio je OS. Ključni rezultati ovog ispitivanja, uz medijan praćenja preživljenja od 21 mjeseca, sažeto su prikazani u Tablici 18. Kaplan‑Meierove krivulje OS‑a za populaciju predviđenu za liječenje (ITT) prikazane su na Slici 15. Slika 16 sažeto prikazuje rezultate za OS u ITT populaciji i podskupinama prema ekspresiji PD‑L1, pokazujući korisne učinke atezolizumaba na OS u svim podskupinama, uključujući one s ekspresijom PD‑L1 < 1% na tumorskim stanicama i imunosnim stanicama koje infiltriraju tumor.

**Tablica 18: Sažetak rezultata za djelotvornost u populaciji za primarnu analizu (svi uključeni bolesnici)\* (OAK)**

| **Mjera ishoda za djelotvornost** | **Atezolizumab**  **(n = 425)** | **Docetaksel**  **(n = 425)** |
| --- | --- | --- |
| ***Primarna mjera ishoda za djelotvornost*** |  |  |
| ***OS*** |  |  |
| Broj smrtnih slučajeva (%) | 271 (64%) | 298 (70%) |
| Medijan vremena do događaja (mjeseci) | 13,8 | 9,6 |
| 95% CI | (11,8; 15,7) | (8,6; 11,2) | |
| Stratificiranǂ omjer hazarda (95% CI) | 0,73 (0,62; 0,87) | | |
| p‑vrijednost\*\* | 0,0003 | | |
| 12‑mjesečni OS (%)\*\*\* | 218 (55%) | 151 (41%) | |
| 18‑mjesečni OS (%)\*\*\* | 157 (40%) | 98 (27%) | |
| ***Sekundarne mjere ishoda*** | | |
| ***PFS prema ocjeni ispitivača (RECIST v1.1)*** | | |
| Broj događaja (%) | 380 (89%) | 375 (88%) |
| Medijan trajanja PFS‑a (mjeseci) | 2,8 | 4,0 |
| 95% CI | (2,6; 3,0) | (3,3; 4,2) |
| Stratificiran omjer hazarda (95% CI) | 0,95 (0,82; 1,10) | |
| ***ORR prema ocjeni ispitivača (RECIST v1.1)*** | | |
| Broj bolesnika s odgovorom (%) | 58 (14%) | 57 (13%) |
| 95% CI | (10,5; 17,3) | (10,3; 17,0) |
| ***Trajanje odgovora prema ocjeni ispitivača (RECIST v1.1)*** | n = 58 | n = 57 |
| Medijan u mjesecima | 16,3 | 6,2 |
| 95% CI | (10,0; NP) | (4,9; 7,6) |

CI = interval pouzdanosti; NP = ne može se procijeniti; ORR = stopa objektivnog odgovora; OS = ukupno preživljenje; PFS = preživljenje bez progresije bolesti; RECIST v1.1 = verzija 1.1 Kriterija za ocjenu odgovora kod solidnih tumora

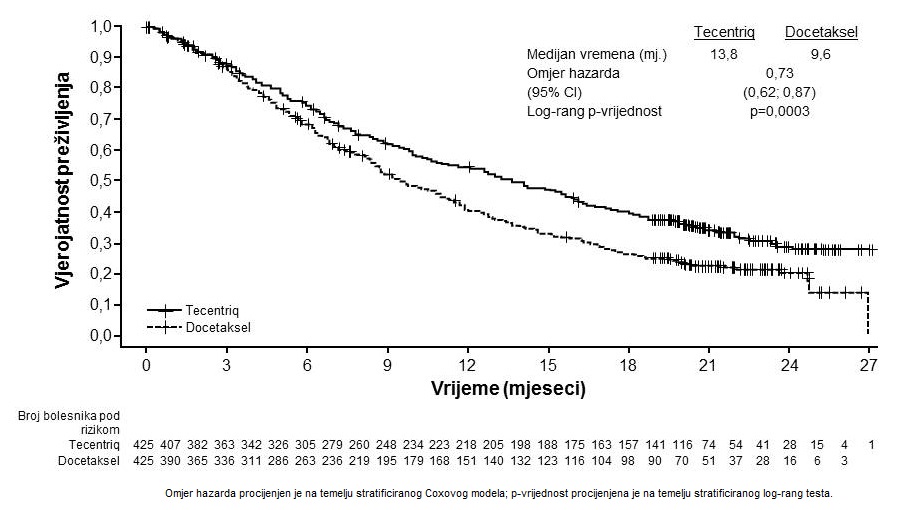
\*Populaciju za primarnu analizu čini prvih 850 randomiziranih bolesnika

ǂStratifikacija prema ekspresiji PD‑L1 na imunosnim stanicama koje infiltriraju tumor, broju prethodnih kemoterapijskih protokola i histološkom nalazu

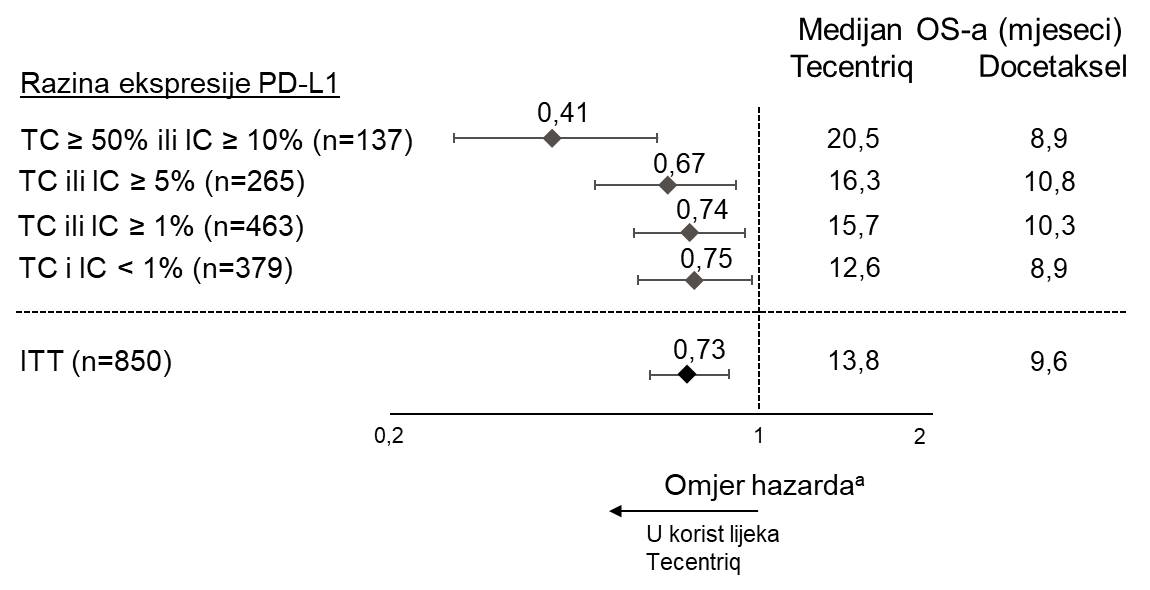
\*\*Na temelju stratificiranog log‑rang testa

\*\*\*Na temelju procjene prema Kaplan‑Meierovoj metodi

**Slika 15: Kaplan‑Meierova krivulja ukupnog preživljenja u populaciji za primarnu analizu (svi uključeni bolesnici) (OAK)**

****

**Slika 16: Grafikon raspona pouzdanosti za ukupno preživljenje prema ekspresiji PD‑L1 u populaciji za primarnu analizu (OAK)**

****

a Stratificirani HR za ITT i bolesnike s ekspresijom PD-L1 na tumorskim stanicama (TC) ili imunosnim stanicama koje infiltriraju tumor (IC) ≥ 1%. Nestratificirani HR za druge eksploracijske podskupine.

Poboljšanje OS‑a uz atezolizumab u odnosu na docetaksel primijećeno je i u bolesnika s neplanocelularnim NSCLC‑om (omjer hazarda [HR]: 0,73; 95% CI: 0,60 – 0,89; medijan OS‑a: 15,6 mjeseci uz atezolizumab naspram 11,2 mjeseca uz docetaksel) i u onih s planocelularnim NSCLC‑om (HR: 0,73; 95% CI: 0,54 – 0,98; medijan OS‑a: 8,9 mjeseci uz atezolizumab naspram 7,7 mjeseci uz docetaksel). Primijećeno poboljšanje OS‑a dosljedno se opažalo u svim podskupinama bolesnika, uključujući one koji su na početku ispitivanja imali moždane metastaze (HR: 0,54; 95% CI: 0,31 – 0,94; medijan OS‑a: 20,1 mjesec uz atezolizumab naspram 11,9 mjeseci uz docetaksel) i bolesnike koji nikad nisu pušili (HR: 0,71; 95% CI: 0,47 – 1,08; medijan OS‑a: 16,3 mjeseca uz atezolizumab naspram 12,6 mjeseci uz docetaksel). Međutim, u bolesnika s EGFR mutacijama nije primijećeno poboljšanje OS‑a uz atezolizumab u odnosu na docetaksel (HR: 1,24; 95% CI: 0,71 – 2,18; medijan OS‑a: 10,5 mjeseci uz atezolizumab naspram 16,2 mjeseca uz docetaksel).

U usporedbi s docetakselom, uz atezolizumab je opaženo produljeno vrijeme do pogoršanja boli u prsištu koju su prijavili bolesnici, mjereno upitnikom EORTC QLQ‑LC13 (HR: 0,71; 95% CI: 0,49; 1,05; medijan nije dosegnut ni u jednoj skupini). Vrijeme do pogoršanja drugih simptoma raka pluća (tj. kašlja, dispneje i/ili boli u ruci/ramenu) prema upitniku EORTC QLQ‑LC13 bilo je slično uz atezolizumab i uz docetaksel. Zbog otvorenog dizajna ispitivanja, te rezultate treba tumačiti uz oprez.

*POPLAR (GO28753): Randomizirano ispitivanje faze II u bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim NSCLC‑om prethodno liječenih kemoterapijom*

Provedeno je multicentrično, međunarodno, randomizirano, otvoreno, kontrolirano ispitivanje faze II (POPLAR) u bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim NSCLC‑om koji su doživjeli progresiju tijekom ili nakon liječenja protokolom koji je sadržavao platinu, neovisno o ekspresiji PD‑L1. Primarna mjera ishoda za djelotvornost bilo je ukupno preživljenje. Ukupno je 287 bolesnika bilo randomizirano u omjeru 1:1 za primanje atezolizumaba (1200 mg intravenskom infuzijom svaka 3 tjedna do gubitka kliničke koristi) ili docetaksela (75 mg/m2 intravenskom infuzijom 1. dana svakog 3‑tjednog ciklusa do progresije bolesti). Randomizacija je bila stratificirana prema statusu ekspresije PD‑L1 na imunosnim stanicama koje infiltriraju tumor, broju prethodnih kemoterapijskih protokola i histološkom nalazu. Analiza ažuriranih podataka nakon ukupno 200 zabilježenih smrtnih ishoda i medijana praćenja preživljenja od 22 mjeseca pokazala je da je medijan OS‑a u bolesnika liječenih atezolizumabom iznosio 12,6 mjeseci, a u onih koji su primali docetaksel 9,7 mjeseci (HR: 0,69; 95% CI: 0,52 – 0,92). ORR je iznosio 15,3% uz atezolizumab i 14,7% uz docetaksel, dok je medijan trajanja odgovora iznosio 18,6 mjeseci odnosno 7,2 mjeseca.

*Rak pluća malih stanica*

*Intravenska formulacija*

*IMpower133 (GO30081): Randomizirano ispitivanje faze I/III provedeno u bolesnika s proširenim stadijem SCLC-a koji prethodno nisu primali kemoterapiju, u kombinaciji s karboplatinom i etopozidom*

Ispitivanje IMpower133 bilo je randomizirano, multicentrično, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje faze I/III provedeno radi ocjene djelotvornosti i sigurnosti atezolizumaba u kombinaciji s karboplatinom i etopozidom u bolesnika s ES-SCLC koji prethodno nisu primali kemoterapiju.

U ispitivanje nisu bili uključeni bolesnici koji su imali aktivne ili neliječene metastaze u središnjem živčanom sustavu, koji su imali autoimunu bolest u anamnezi, koji su primili živo atenuirano cjepivo unutar 4 tjedna prije randomizacije ili koji su primili sistemske imunosupresive unutar tjedan dana prije randomizacije. Procjene tumorskog odgovora provodile su se svakih 6 tjedana tijekom prvih 48 tjedana nakon 1. dana 1. ciklusa, a zatim svakih 9 tjedana. U bolesnika koji su zadovoljavali utvrđene kriterije i koji su pristali na liječenje i nakon progresije bolesti procjena tumorskog odgovora provodila se svakih 6 tjedana do prekida liječenja.

U ispitivanje su uključena ukupno 403 bolesnika, koja su randomizirana (1:1) za primanje jednoga od terapijskih protokola opisanih u Tablici 19. Randomizacija je bila stratificirana prema spolu, funkcionalnom ECOG statusu i prisutnosti moždanih metastaza.

**Tablica 19: Intravenski terapijski protokol (IMpower133)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Terapijski protokol** | | **Uvodno liječenje (četiri 21‑dnevna ciklusa)** | **Terapija održavanja (21‑dnevni ciklusi)** |
| A | atezolizumab (1200 mg)a + karboplatin (AUC 5)b + etopozid (100 mg/m2)b,c | | atezolizumab (1200 mg) a |
| B | placebo + karboplatin (AUC 5)b + etopozid (100 mg/m2)b,c | | placebo |

aAtezolizumab se primjenjivao do gubitka kliničke koristi prema ocjeni ispitivača

bKarboplatin i etopozid primjenjivali su se dok se nisu dovršila 4 ciklusa liječenja, ili do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti, što god nastupi prije

cEtopozid se primjenjivao 1., 2. i 3. dana svakog ciklusa

Demografske i početne značajke bolesti u ispitivanoj populaciji bile su dobro ujednačene između liječenih skupina. Medijan dobi iznosio je 64 godine (raspon: 26 – 90 godina), a 10% bolesnika imalo je ≥ 75 godina. Većina je bolesnika bila muškog spola (65%) i bijele rase (80%), 9% bolesnika imalo je moždane metastaze, a većina bolesnika bili su aktivni ili bivši pušači (97%). Početni funkcionalni ECOG status iznosio je 0 (35%) ili 1 (65%).

U trenutku provođenja primarne analize medijan praćenja preživljenja iznosio je 13,9 mjeseci. U skupini liječenoj atezolizumabom u kombinaciji s karboplatinom i etopozidom opaženo je statistički značajno produljenje OS‑a u odnosu na kontrolnu skupinu (HR: 0,70; 95% CI: 0,54; 0,91; medijan OS‑a: 12,3 mjeseca naspram 10,3 mjeseca). U eksploracijskoj završnoj analizi OS‑a uz dulje trajanje praćenja (medijan: 22,9 mjeseci) medijan OS‑a u obje je skupine ostao nepromijenjen u odnosu na primarnu interim analizu OS‑a. Rezultati za PFS, ORR i trajanje odgovora iz primarne analize i eksploracijske završne analize OS‑a sažeto su prikazani u Tablici 20. Kaplan‑Meierove krivulje OS‑a i PFS‑a prikazane su na Slikama 17 i 18. Podaci o bolesnicima s moždanim metastazama previše su ograničeni za donošenje zaključaka o toj populaciji.

**Tablica 20: Sažetak rezultata za djelotvornost (IMpower133)**

| **Ključne mjere ishoda za djelotvornost** | **Skupina A**  (atezolizumab + karboplatin + etopozid) | | **Skupina B**  (placebo + karboplatin + etopozid) |
| --- | --- | --- | --- |
| ***Koprimarne mjere ishoda*** |  | |  |
| ***Analiza OS‑a\**** | n=201 | | n=202 |
| Broj smrtnih slučajeva (%) | 142 (70,6%) | | 160 (79,2%) |
| Medijan vremena do događaja (mjeseci) | 12,3 | | 10,3 |
| 95% CI | (10,8; 15,8) | | (9,3; 11,3) |
| Stratificiran omjer hazarda‡ (95% CI) | 0,76 (0,60; 0,95) | | |
| p‑vrijednost | 0,0154\*\*\* | | |
| 12‑mjesečni OS (%) | 51,9 | | 39,0 |
| ***PFS prema ocjeni ispitivača (RECIST v1.1*)*\*\**** | n=201 | | n=202 |
| Broj događaja (%) | 171 (85,1%) | | 189 (93,6%) |
| Medijan trajanja PFS‑a (mjeseci) | 5,2 | | 4,3 |
| 95% CI | (4,4; 5,6) | | (4,2; 4,5) |
| Stratificiran omjer hazarda‡ (95% CI) | 0,77 (0,62; 0,96) | | |
| p‑vrijednost | 0,0170 | | |
| 6‑mjesečni PFS (%) | 30,9 | 22,4 | |
| 12‑mjesečni PFS (%) | 12,6 | 5,4 | |
| ***Ostale mjere ishoda*** |  | |  |
| ***ORR prema ocjeni ispitivača (RECIST v1.1)\*\**** ^ | n=201 | | n=202 |
| Broj bolesnika s odgovorom (%) | 121 (60,2%) | | 130 (64,4%) |
| 95% CI | (53,1; 67,0) | | (57,3; 71,0) |
| Broj bolesnika s potpunim odgovorom (%) | 5 (2,5%) | | 2 (1,0%) |
| Broj bolesnika s djelomičnim odgovorom (%) | 116 (57,7%) | | 128 (63,4%) |
| ***Trajanje odgovora prema ocjeni ispitivača***  ***(RECIST v1.1)\*\**** ^ | n =121 | | n = 130 |
| Medijan u mjesecima | 4,2 | | 3,9 |
| 95% CI | (4,1; 4,5) | | (3,1; 4,2) |

PFS = preživljenje bez progresije bolesti; RECIST v1.1 = verzija 1.1 Kriterija za ocjenu odgovora kod solidnih tumora; CI = interval pouzdanosti; ORR = stopa objektivnog odgovora; OS = ukupno preživljenje

‡ Stratificirano prema spolu i funkcionalnom ECOG statusu

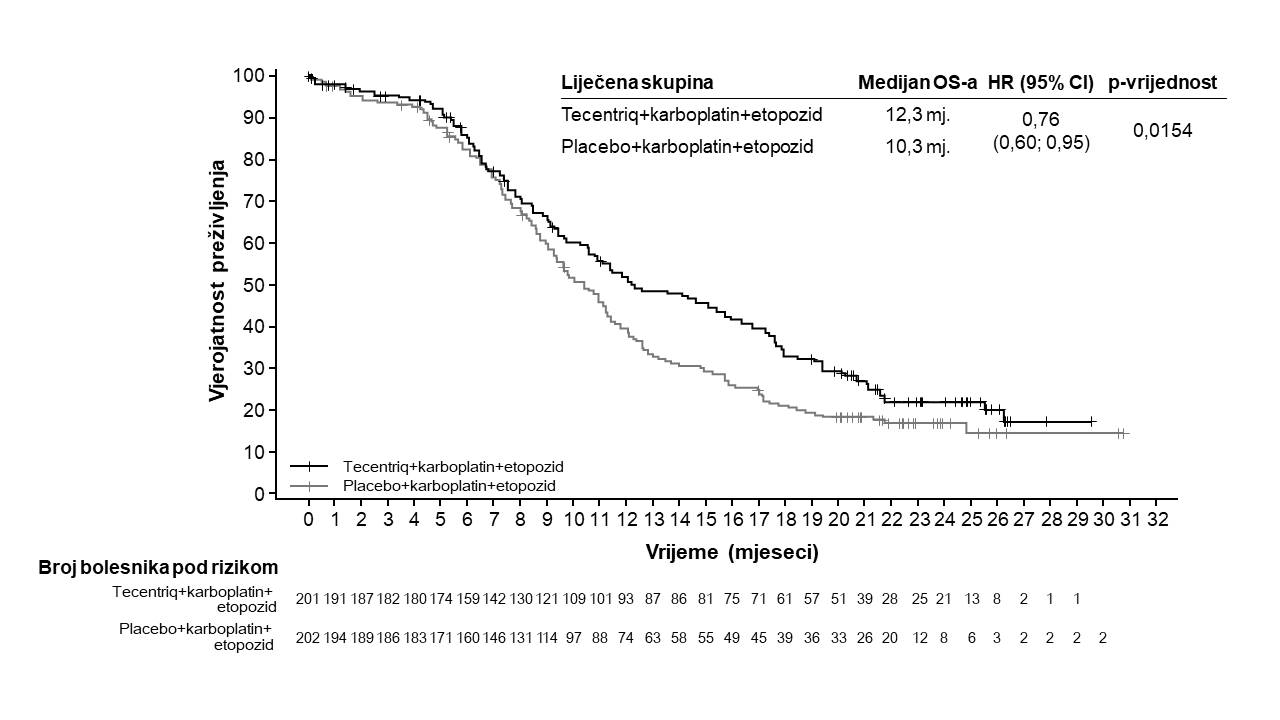
\*Eksploracijska završna analiza OS‑a u trenutku prekida prikupljanja kliničkih podataka 24. siječnja 2019.

\*\*Analize PFS‑a, ORR‑a i trajanja odgovora u trenutku prekida prikupljanja kliničkih podataka 24. travnja 2018.

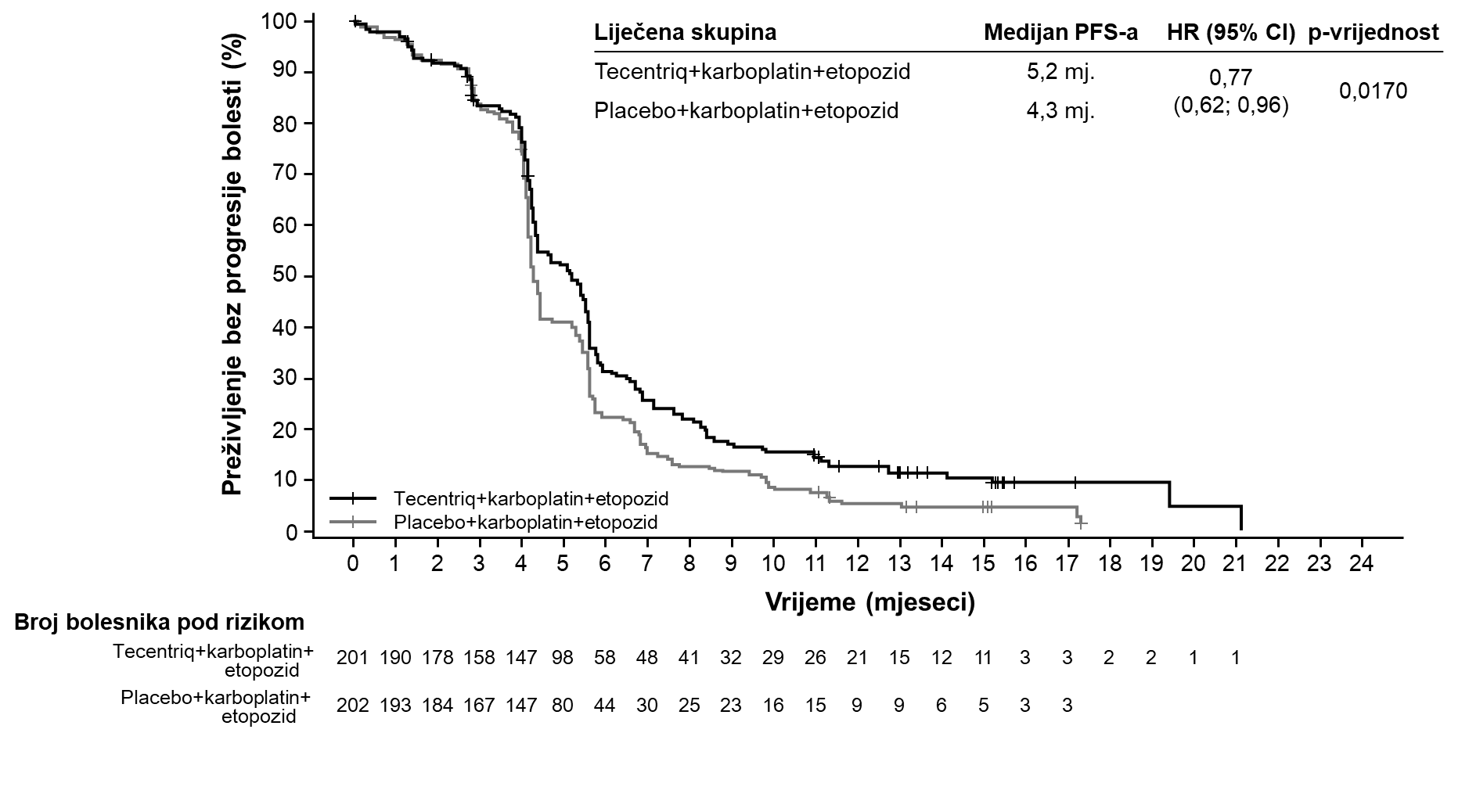
\*\*\*Samo za deskriptivne potrebe.

^Potvrđeni ORR i trajanje odgovora su eksploracijske mjere ishoda

**Slika 17: Kaplan‑Meierova krivulja ukupnog preživljenja (IMpower133)**



**Slika 18: Kaplan‑Meierova krivulja preživljenja bez progresije bolesti (IMpower133)**

****

*Trostruko negativan rak dojke*

*Intravenska formulacija*

*IMpassion130 (WO29522): Randomizirano ispitivanje faze III u bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim TNBC‑om koji prethodno nisu primali kemoterapiju za metastatsku bolest*

Dvostruko slijepo, multicentrično, međunarodno, randomizirano, placebom kontrolirano ispitivanje faze III s dvjema skupinama (IMpassion130) provedeno je radi ocjene djelotvornosti i sigurnosti atezolizumaba u kombinaciji s nab‑paklitakselom u bolesnika s neresektabilnim lokalno uznapredovalim ili metastatskim trostruko negativnim rakom dojke koji prethodno nisu primali kemoterapiju za metastatsku bolest. Bolesnici su morali biti pogodni za monoterapiju taksanom (tj. nisu smjeli imati brzu kliničku progresiju, po život opasne visceralne metastaze ni potrebu za brzom kontrolom simptoma i/ili bolesti) te nisu mogli biti uključeni ako su unutar prethodnih 12 mjeseci primali kemoterapiju za neoadjuvantno ili adjuvantno liječenje, ako su imali autoimunu bolest u anamnezi, ako su primili živo atenuirano cjepivo unutar 4 tjedna prije randomizacije, ako su primali sistemske imunostimulatore unutar 4 tjedna ili sistemske imunosupresive unutar 2 tjedna prije randomizacije i ako su imali neliječene, simptomatske ili o kortikosteroidima ovisne moždane metastaze. Tumor se ocjenjivao svakih 8 tjedana (± 1 tjedan) tijekom prvih 12 mjeseci nakon 1. dana 1. ciklusa, a zatim svakih 12 tjedana (± 1 tjedan).

U ispitivanje su bila uključena ukupno 902 bolesnika, koja su bila stratificirana prema prisutnosti jetrenih metastaza, prethodnom liječenju taksanima i statusu ekspresije PD‑L1 na imunosnim stanicama koje infiltriraju tumor (obojenje imunosnih stanica koje infiltriraju tumor na PD‑L1 u < 1% tumorskog područja ili ≥ 1% tumorskog područja) utvrđenom testom VENTANA PD‑L1 (SP142).

Bolesnici su bili randomizirani za primanje atezolizumaba u dozi od 840 mg ili placeba intravenskom infuzijom 1. i 15. dana svakog 28‑dnevnog ciklusa plus nab‑paklitaksela (100 mg/m2) primijenjenog intravenskom infuzijom 1., 8. i 15. dana svakog 28‑dnevnog ciklusa. Bolesnici su primali liječenje do radiografske progresije bolesti prema verziji 1.1 RECIST kriterija ili do pojave neprihvatljive toksičnosti. Liječenje atezolizumabom moglo se nastaviti kada je primjena nab‑paklitaksela prekinuta zbog neprihvatljive toksičnosti. Medijan broja ciklusa liječenja atezolizumabom iznosio je 7, a nab‑paklitakselom 6 u svakoj liječenoj skupini.

Demografske značajke i početne značajke bolesti u ispitivanoj populaciji bile su dobro ujednačene između liječenih skupina. Većina bolesnika bila je ženskog spola (99,6%), 67,5% njih bili su bijelci, a 17,8% azijskog podrijetla. Medijan dobi iznosio je 55 godina (raspon: 20 – 86). Početni funkcionalni ECOG status iznosio je 0 (58,4%) ili 1 (41,3%). Ukupno je na početku ispitivanja 41% uključenih bolesnika imalo ekspresiju PD‑L1 ≥ 1%, njih 27% imalo je jetrene metastaze, a 7% asimptomatske moždane metastaze. Približno je polovica bolesnika prethodno primala taksan (51%) ili antraciklin (54%) za (neo)adjuvantno liječenje. Demografske značajke bolesnika i tumorska bolest na početku ispitivanja u bolesnika s ekspresijom PD‑L1 ≥ 1% načelno su dobro predstavljali širu ispitivanu populaciju.

Dvije primarne mjere ishoda za djelotvornost uključivale su preživljenje bez progresije bolesti (PFS) u populaciji predviđenoj za liječenje (ITT) i u bolesnika s ekspresijom PD‑L1 ≥ 1% prema ocjeni ispitivača na temelju verzije 1.1 RECIST kriterija te ukupno preživljenje (OS) u ITT populaciji i u bolesnika s ekspresijom PD‑L1 ≥ 1%. Sekundarne mjere ishoda za djelotvornost uključivale su stopu objektivnog odgovora (ORR) i trajanje odgovora prema verziji 1.1 RECIST kriterija.

Rezultati za PFS, ORR i trajanje odgovora u ispitivanju IMpassion130 među bolesnicima s ekspresijom PD‑L1 ≥ 1%, u trenutku završne analize PFS-a i nakon medijana praćenja preživljenja od 13 mjeseci, sažeto su prikazani u Tablici 21, a Kaplan‑Meierove krivulje PFS‑a na Slici 19. U bolesnika s ekspresijom PD‑L1 < 1% nije opaženo produljenje PFS‑a kada je atezolizumab dodan nab‑paklitakselu (HR: 0,94; 95% CI: 0,78; 1,13).

Provedena je završna analiza podataka o OS‑u u bolesnika s ekspresijom PD-L1 ≥ 1% nakon medijana praćenja od 19,12 mjeseci. Rezultati za OS prikazani su u Tablici 21, a Kaplan‑Meierova krivulja OS‑a na Slici 20. U bolesnika s ekspresijom PD‑L1 < 1% nije opaženo produljenje OS‑a kada je atezolizumab dodan nab‑paklitakselu (HR: 1,02; 95% CI: 0,84; 1,24).

Eksploracijske analize podskupina provedene su u bolesnika s ekspresijom PD‑L1 ≥ 1%, a istraživali su se prethodno (neo)adjuvantno liječenje, prisutnost mutacije BRCA1/2 i asimptomatske moždane metastaze na početku ispitivanja.

Među bolesnicima koji su prethodno primali (neo)adjuvantno liječenje (n=242) omjer hazarda za PFS u primarnoj (završnoj) analizi iznosio je 0,79, a za OS u završnoj analizi 0,77, dok je u bolesnika koji prethodno nisu primali (neo)adjuvantno liječenje (n=127) omjer hazarda za PFS u primarnoj (završnoj) analizi iznosio 0,44, a za OS u završnoj analizi 0,54.

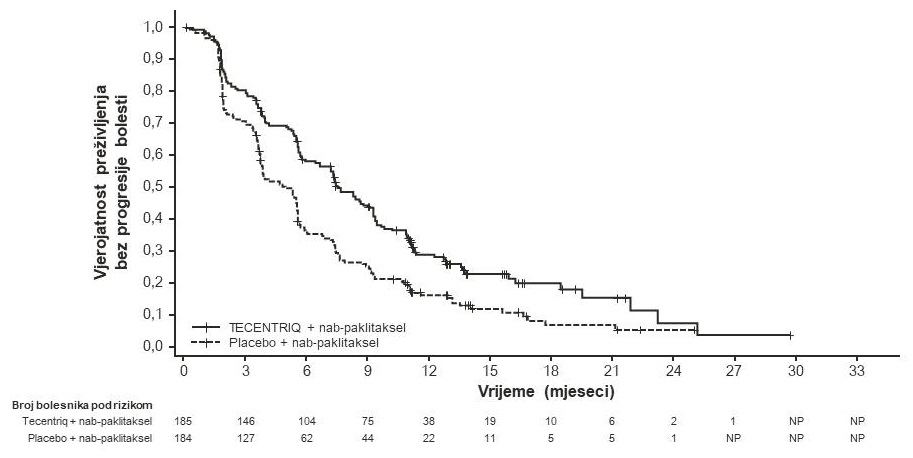
Od 614 bolesnika testiranih u sklopu ispitivanja IMpassion130, njih 89 (15%) bili su nositelji patogenih mutacija BRCA1/2. U podskupini s mutacijama PD-L1+/BRCA1/2 19 je bolesnika primalo atezolizumab plus nab‑paklitaksel, a njih 26 placebo plus nab‑paklitaksel. Sudeći prema eksploracijskoj analizi i uzimajući u obzir malu veličinu uzorka, čini se da prisutnost mutacije BRCA1/2 ne utječe na kliničku korist atezolizumaba i nab‑paklitaksela u smislu PFS-a.

Nije bilo dokaza djelotvornosti u bolesnika s asimptomatskim moždanim metastazama na početku ispitivanja; doduše, broj liječenih bolesnika bio je malen. Medijan PFS-a iznosio je 2,2 mjeseca u skupini liječenoj atezolizumabom plus nab‑paklitakselom (n=15) u odnosu na 5,6 mjeseci u skupini koja je primala placebo plus nab‑paklitaksel (n=11) (HR: 1,40; 95% CI: 0,57; 3,44).

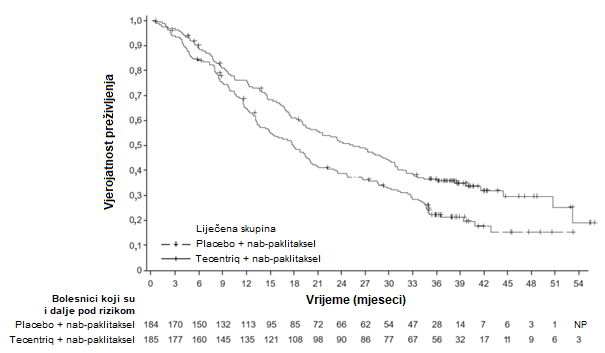
**Tablica 21: Sažetak podataka o djelotvornosti u bolesnika s ekspresijom PD‑L1 ≥ 1% (IMpassion130)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Ključne mjere ishoda za djelotvornost** | **Atezolizumab + nab‑paklitaksel** | | **Placebo + nab‑paklitaksel** |
| ***Primarne mjere ishoda za djelotvornost*** | n=185 | | n=184 |
| ***PFS prema ocjeni ispitivača (RECIST v1.1 ) – Primarna analiza3*** | | |  |
| Broj događaja (%) | 138 (74,6%) | | 157 (85,3%) |
| Medijan trajanja PFS‑a (mjeseci) | 7,5 | | 5,0 |
| 95% CI | (6,7; 9,2) | | (3,8; 5,6) |
| Stratificiran omjer hazarda‡ (95% CI) | 0,62 (0,49; 0,78) | | |
| p‑vrijednost1 | < 0,0001 | | |
| 12‑mjesečni PFS (%) | 29,1 | | 16,4 |
| ***PFS prema ocjeni ispitivača (RECIST v1.1) – Eksploracijska analiza ažuriranih podataka4*** | | | |
| Broj događaja (%) | 149 (80,5%) | | 163 (88,6%) |
| Medijan trajanja PFS‑a (mjeseci) | 7,5 | | 5,3 |
| 95% CI | (6,7; 9,2) | | (3,8; 5,6) |
| Stratificiran omjer hazarda‡ (95% CI) | 0,63 (0,50; 0,80) | | |
| p‑vrijednost1 | < 0,0001 | | |
| 12‑mjesečni PFS (%) | 30,3 | | 17,3 |
| ***OS1,2,5*** |  | |  |
| Broj smrtnih slučajeva (%) | 120 (64,9%) | | 139 (75,5%) |
| Medijan vremena do događaja (mjeseci) | 25,4 | | 17,9 |
| 95% CI | (19,6; 30,7) | | (13,6; 20,3) |
| Stratificiran omjer hazarda‡ (95% CI) | 0,67 (0,53; 0,86) | | |
| ***Sekundarne i eksploracijske mjere ishoda*** | | | |
| ***ORR prema ocjeni ispitivača (RECIST v1.1)3*** | | n=185 | n=183 |
| Broj bolesnika s odgovorom (%) | | 109 (58,9%) | 78 (42,6%) |
| 95% CI | | (51,5; 66,1) | (35,4; 50,1) |
| Broj bolesnika s potpunim odgovorom (%) | | 19 (10,3%) | 2 (1,1%) |
| Broj bolesnika s djelomičnim odgovorom (%) | | 90 (48,6%) | 76 (41,5%) |
| Broj bolesnika sa stabilnom bolešću | | 38 (20,5%) | 49 (26,8%) |
| ***Trajanje odgovora prema ocjeni ispitivača3*** | | n=109 | n=78 |
| Medijan u mjesecima | | 8,5 | 5,5 |
| 95% CI | | (7,3; 9,7) | (3,7; 7,1) |
| 1 Na temelju stratificiranog log-rang testa.  2 Usporedbe OS‑a između liječenih skupina u bolesnika s ekspresijom PD‑L1 ≥ 1% nisu se formalno testirale prema unaprijed specificiranoj hijerarhijskoj analizi.  3 Prema završnoj analizi PFS-a, ORR-a i trajanja odgovora te prvoj interim analizi OS-a; završni datum prikupljanja kliničkih podataka 17. travnja 2018.  4 Prema eksploracijskoj analizi PFS-a; završni datum prikupljanja kliničkih podataka 2. siječnja 2019.  5 Prema završnoj analizi OS-a, završni datum prikupljanja kliničkih podataka 14. travnja 2020.  ‡ Stratifikacija prema prisutnosti jetrenih metastaza i prethodnom liječenju taksanima.  PFS = preživljenje bez progresije bolesti; RECIST = kriteriji za ocjenu odgovora kod solidnih tumora, verzija 1.1; CI = interval pouzdanosti; ORR = stopa objektivnog odgovora; OS = ukupno preživljenje, NP = ne može se procijeniti | | | |

**Slika 19: Kaplan‑Meierova krivulja preživljenja bez progresije bolesti u bolesnika s ekspresijom PD‑L1 ≥ 1% (IMpassion130)**



**Slika 20: Kaplan‑Meierova krivulja ukupnog preživljenja u bolesnika s ekspresijom PD‑L1** **≥ 1% (IMpassion130)**



Vrijeme do pogoršanja (održano smanjenje početnog rezultata za ≥ 10 bodova) općeg zdravstvenog statusa/kvalitete života vezane uz zdravlje koje su prijavljivali bolesnici, mjereno upitnikom EORTC QLQ‑C30, bilo je slično u obje liječene skupine, što ukazuje na to da su svi bolesnici podjednako dugo održali početnu kvalitetu života vezanu uz zdravlje.

*Hepatocelularni karcinom*

*Intravenska formulacija*

*IMbrave150 (YO40245): Randomizirano ispitivanje faze III u bolesnika s neresektabilnim HCC‑om koji prethodno nisu primali sistemsku terapiju, u kombinaciji s bevacizumabom*

IMbrave150 bilo je randomizirano, multicentrično, međunarodno, otvoreno ispitivanje faze III provedeno radi ocjene djelotvornosti i sigurnosti atezolizumaba u kombinaciji s bevacizumabom u bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim i/ili neresektabilnim HCC‑om koji prethodno nisu primali sistemsko liječenje. Ukupno je 501 bolesnik bio randomiziran (2:1) za primanje atezolizumaba (1200 mg) i 15 mg/kg TT bevacizumaba svaka 3 tjedna intravenskom infuzijom ili sorafeniba u dozi od 400 mg peroralno dvaput na dan. Randomizacija je bila stratificirana prema geografskoj regiji, makrovaskularnoj invaziji i/ili širenju izvan jetre, početnoj vrijednosti α‑fetoproteina (AFP) i funkcionalnom ECOG statusu. Bolesnici su u obje skupine primali liječenje do gubitka kliničke koristi ili pojave neprihvatljive toksičnosti. Bolesnici su mogli prekinuti liječenje atezolizumabom ili bevacizumabom (npr. zbog štetnih događaja) i nastaviti liječenje samo jednim lijekom do gubitka kliničke koristi ili pojave neprihvatljive toksičnosti povezane s lijekom koji se nastavio primjenjivati.

U ispitivanje su bile uključene odrasle osobe čija bolest nije bila pogodna za kirurško i/ili lokoregionalno liječenje ili je uznapredovala nakon takvog liječenja, koje su imale bolest stadija A prema Child‑Pugh klasifikaciji i ECOG status 0/1 i koje prethodno nisu primale sistemsko liječenje. Krvarenje (uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom) poznata je nuspojava liječenja bevacizumabom, a krvarenje u gornjem dijelu probavnog sustava po život opasna komplikacija koja se često javlja u bolesnika s HCC‑om. Stoga se moralo procijeniti jesu li bolesnici imali varikozitete unutar 6 mjeseci prije liječenja. Bolesnici koji su unutar 6 mjeseci prije liječenja imali krvarenje iz varikoziteta te oni s neliječenim ili nepotpuno izliječenim varikozitetima koji krvare ili kod kojih postoji velik rizik od krvarenja nisu bili uključeni u ispitivanje. Bolesnici s aktivnim hepatitisom B morali su imati HBV DNA < 500 IU/ml unutar 28 dana prije početka ispitivanog liječenja i primati standardnu terapiju za hepatitis B tijekom najmanje 14 dana prije uključivanja u ispitivanje i za cijelog njegova trajanja.

U ispitivanje nisu bili uključeni ni bolesnici koji su imali umjeren ili težak ascites, jetrenu encefalopatiju u anamnezi, prepoznati fibrolamelarni HCC, sarkomatoidni HCC, miješani kolangiokarcinom i HCC, aktivnu istodobnu infekciju virusom hepatitisa B i hepatitisa C ili autoimunu bolest u anamnezi, bolesnici koji su primili živo atenuirano cjepivo unutar 4 tjedna prije randomizacije, sistemske imunostimulatore unutar 4 tjedna ili sistemske imunosupresive unutar 2 tjedna prije randomizacije kao ni bolesnici s neliječenim ili o kortikosteroidima ovisnim moždanim metastazama. Procjene tumorskog odgovora provodile su se svakih 6 tjedana tijekom prva 54 tjedna nakon 1. dana 1. ciklusa, a zatim svakih 9 tjedana.

Demografske i početne značajke bolesti u ispitivanoj populaciji bile su dobro ujednačene između liječenih skupina. Medijan dobi iznosio je 65 godina (raspon: 26 – 88 godina), a 83% bolesnika bili su muškarci. Većinu bolesnika činili su Azijci (57%) i bolesnici bijele rase (35%); 40% njih bilo je iz Azije (izuzev Japana), a 60% iz ostatka svijeta. Približno 75% bolesnika imalo je makrovaskularnu invaziju i/ili bolest proširenu izvan jetre, a 37% njih imalo je početnu vrijednost AFP-a ≥ 400 ng/ml. Početni funkcionalni ECOG status bio je 0 (62%) ili 1 (38%). Primarni faktori rizika za razvoj HCC‑a bili su infekcija virusom hepatitisa B u 48% bolesnika, infekcija virusom hepatitisa C u 22% bolesnika i nevirusna bolest u 31% bolesnika. Prema klasifikacijskom sustavu BCLC (*Barcelona Clinic Liver Cancer*), HCC je kategoriziran kao bolest stadija C u 82% bolesnika, stadija B u 16% bolesnika i stadija A u 3% bolesnika.

Koprimarne mjere ishoda za djelotvornost bile su OS i PFS prema ocjeni neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva na temelju verzije 1.1 RECIST kriterija. U trenutku provedbe primarne analize medijan praćenja preživljenja bolesnika iznosio je 8,6 mjeseci. Podaci su pokazali statistički značajno poboljšanje OS‑a i PFS‑a prema ocjeni neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva na temelju verzije 1.1 RECIST kriterija uz atezolizumab + bevacizumab u odnosu na sorafenib. Statistički značajno poboljšanje opaženo je i za stopu potvrđenog objektivnog odgovora (ORR) prema ocjeni neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva na temelju verzije 1.1 RECIST kriterija i modificiranih RECIST kriterija (mRECIST) za HCC. Ključni rezultati za djelotvornost iz primarne analize sažeto su prikazani u Tablici 22.

Provedena je deskriptivna analiza ažuriranih podataka o djelotvornosti nakon medijana praćenja preživljenja od 15,6 mjeseci. Medijan OS‑a iznosio je 19,2 mjeseca (95% CI: 17,0; 23,7) u skupini liječenoj atezolizumabom i bevacizumabom u odnosu na 13,4 mjeseca (95% CI: 11,4; 16,9) u skupini liječenoj sorafenibom, uz HR od 0,66 (95% CI: 0,52; 0,85). Medijan PFS‑a prema ocjeni neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva na temelju verzije 1.1 RECIST kriterija iznosio je 6,9 mjeseci (95% CI: 5,8; 8,6) u skupini liječenoj atezolizumabom i bevacizumabom u odnosu na 4,3 mjeseca (95% CI: 4,0; 5,6) u skupini liječenoj sorafenibom, uz HR od 0,65 (95% CI: 0,53; 0,81).

ORR prema ocjeni neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva na temelju verzije 1.1 RECIST kriterija iznosio je 29,8% (95% CI: 24,8; 35,0) u skupini liječenoj atezolizumabom i bevacizumabom, a 11,3% (95% CI: 6,9; 17,3) u skupini liječenoj sorafenibom. Medijan trajanja odgovora prema ocjeni neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva na temelju verzije 1.1 RECIST kriterija u bolesnika s potvrđenim odgovorom iznosio je 18,1 mjesec (95% CI: 14,6; NP) u skupini liječenoj atezolizumabom i bevacizumabom u odnosu na 14,9 mjeseci (95% CI: 4,9; 17,0) u skupini liječenoj sorafenibom.

Kaplan‑Meierove krivulje za OS (analiza ažuriranih podataka) i PFS (primarna analiza) prikazane su na Slikama 21 odnosno 22.

**Tablica 22: Sažetak rezultata za djelotvornost (primarna analiza iz ispitivanja IMbrave150)**

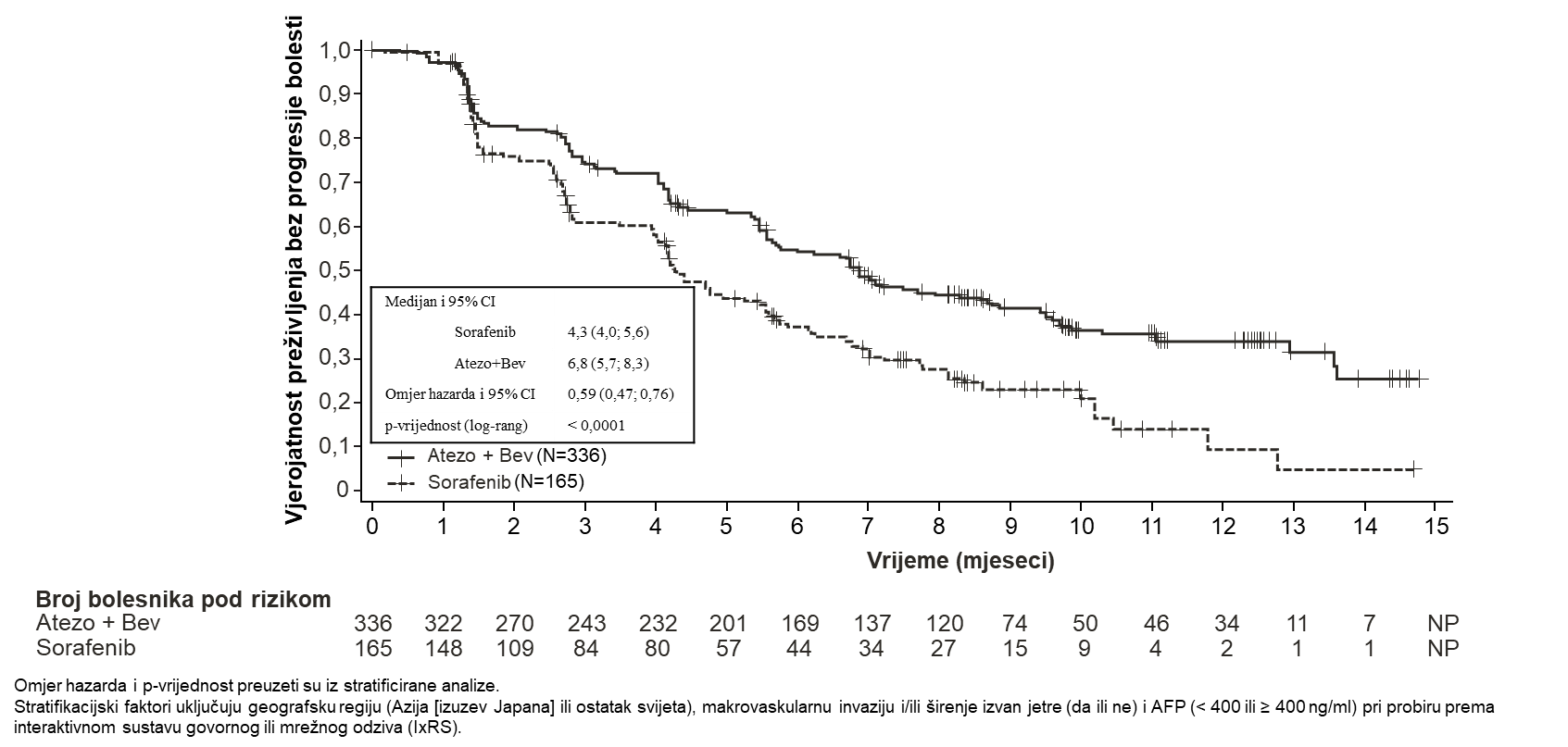
|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Ključne mjere ishoda za djelotvornost** | **Atezolizumab + bevacizumab** | **Sorafenib** |
| ***OS*** | n=336 | n=165 |
| Broj smrtnih slučajeva (%) | 96 (28,6%) | 65 (39,4%) |
| Medijan vremena do događaja (mjeseci) | NP | 13,2 |
| 95% CI | (NP; NP) | (10,4; NP) |
| Stratificiran omjer hazarda‡ (95% CI) | 0,58 (0,42; 0,79) | |
| p‑vrijednost1 | 0,0006 | |
| 6‑mjesečni OS (%) | 84,8% | 72,3% |
| ***PFS prema ocjeni neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva (RECIST, verzija 1.1)*** | n=336 | n=165 |
| Broj događaja (%) | 197 (58,6%) | 109 (66,1%) |
| Medijan trajanja PFS‑a (mjeseci) | 6,8 | 4,3 |
| 95% CI | (5,8; 8,3) | (4,0; 5,6) |
| Stratificiran omjer hazarda‡ (95% CI) | 0,59 (0,47; 0,76) | |
| p‑vrijednost1 | <0,0001 | |
| 6‑mjesečni PFS (%) | 54,5% | 37,2% |
| ***ORR prema ocjeni neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva (RECIST, verzija 1.1)*** | n=326 | n=159 |
| Broj bolesnika s potvrđenim odgovorom (%) | 89 (27,3%) | 19 (11,9%) |
| 95% CI | (22,5; 32,5) | (7,4; 18,0) |
| p‑vrijednost2 | <0,0001 | |
| Broj bolesnika s potpunim odgovorom (%) | 18 (5,5%) | 0 |
| Broj bolesnika s djelomičnim odgovorom (%) | 71 (21,8%) | 19 (11,9%) |
| Broj bolesnika sa stabilnom bolešću (%) | 151 (46,3%) | 69 (43,4%) |
| ***Trajanje odgovora prema ocjeni neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva (RECIST, verzija 1.1)*** | n=89 | n=19 |
| Medijan u mjesecima | NP | 6,3 |
| 95% CI | (NP; NP) | (4,7; NP) |
| Raspon (mjeseci) | (1,3+; 13,4+) | (1,4+; 9,1+) |
| ***ORR prema ocjeni neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva (mRECIST za HCC)*** | n=325 | n=158 |
| Broj bolesnika s potvrđenim odgovorom (%) | 108 (33,2%) | 21 (13,3%) |
| 95% CI | (28,1; 38,6) | (8,4; 19,6) |
| p‑vrijednost2 | <0,0001 | |
| Broj bolesnika s potpunim odgovorom (%) | 33 (10,2%) | 3 (1,9%) |
| Broj bolesnika s djelomičnim odgovorom (%) | 75 (23,1%) | 18 (11,4%) |
| Broj bolesnika sa stabilnom bolešću (%) | 127 (39,1%) | 66 (41,8%) |
| ***Trajanje odgovora prema ocjeni neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva (mRECIST za HCC)*** | n=108 | n=21 |
| Medijan u mjesecima | NP | 6,3 |
| 95% CI | (NP; NP) | (4,9; NP) |
| Raspon (mjeseci) | (1,3+; 13,4+) | (1,4+; 9,1+) |
| ‡ Stratificirano prema geografskoj regiji (Azija [izuzev Japana] ili ostatak svijeta), makrovaskularnoj invaziji i/ili širenju izvan jetre (da ili ne) i početnoj vrijednosti AFP‑a (< 400 ili ≥ 400 ng/ml)  1. Na temelju dvostranog stratificiranog log‑rang testa  2. Nominalne p‑vrijednosti na temelju dvostranog Cochran-Mantel-Haenszelovog testa  + označava cenzuriranu vrijednost  PFS = preživljenje bez progresije bolesti; RECIST= Kriteriji za ocjenu odgovora kod solidnih tumora verzija 1.1; mRECIST za HCC = modificirani RECIST kriteriji za hepatocelularni karcinom; CI = interval pouzdanosti; ORR = stopa objektivnog odgovora; OS = ukupno preživljenje; NP = ne može se procijeniti | | |

**Slika 21:Kaplan-Meierova krivulja ukupnog preživljenja u ITT populaciji (analiza ažuriranih podataka iz ispitivanja IMbrave150)**

**A graph on a black background

Description automatically generated**

**Slika 22: Kaplan Meierova krivulja preživljenja bez progresije bolesti prema ocjeni neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva na temelju verzije 1.1 RECIST kriterija u ITT populaciji (primarna analiza iz ispitivanja IMbrave150)**



Djelotvornost u starijih osoba

Sveukupno nisu opažene razlike u djelotvornosti lijeka između bolesnika u dobi od ≥ 65 godina i mlađih bolesnika koji su primali atezolizumab u monoterapiji. U ispitivanju IMpower150 dob od ≥ 65 godina bila je povezana sa smanjenim učinkom atezolizumaba u bolesnika koji su primali atezolizumab u kombinaciji s karboplatinom i paklitakselom.

Podaci o bolesnicima u dobi od ≥ 75 godina iz ispitivanja IMpower150, IMpower133, IMpower110 i IMscin001 previše su ograničeni da bi se mogli donijeti zaključci o toj populaciji.

Pedijatrijska populacija

*Intravenska formulacija*

Provedeno je multicentrično, otvoreno ispitivanje rane faze u pedijatrijskih (< 18 godina, n = 69) i mladih odraslih bolesnika (18 – 30 godina, n = 18) sa solidnim tumorima koji su doživjeli relaps ili progresiju bolesti, kao i u onih s Hodgkinovim i ne‑Hodgkinovim limfomom radi ocjene sigurnosti i farmakokinetike atezolizumaba. Bolesnici su primali atezolizumab u intravenskoj dozi od 15 mg/kg TT svaka 3 tjedna (vidjeti dio 5.2).

*Supkutana formulacija*

Nisu provedena specifična ispitivanja Tecentriq otopine za injekciju u pedijatrijskih bolesnika.

**5.2 Farmakokinetička svojstva**

Rezultati mjerenja modelom predviđene izloženosti atezolizumabu nakon primjene 1875 mg supkutane formulacije lijeka Tecentriq svaka 3 tjedna i intravenske formulacije atezolizumaba (1200 mg svaka 3 tjedna) u ispitivanju IMscin001 prikazani su u Tablici 23.

Vrijednost Ctrough atezolizumaba u 1. ciklusu (tj. prije primjene doze u 2. ciklusu) pokazala je neinferiornost atezolizumaba iz Tecentriq otopine za injekciju u odnosu na intravensku formulaciju atezolizumaba, uz geometrijsku srednju vrijednost omjera (engl. *geometric mean ratio*, GMR) od 1,05 (90% CI: 0,88 – 1,24).

GMR za modelom predviđen AUC od 0. do 21. dana (AUC0-21d) 1. ciklusa iznosio je 0,87 (90% CI: 0,83 – 0,92).

Maksimalan omjer sistemske akumulacije nakon primjene 1875 mg Tecentriq otopine za injekciju svaka 3 tjedna iznosi 2,2.

Modelom predviđene vrijednosti Ctrough i AUC u stanju dinamičke ravnoteže bile su usporedive za supkutanu formulaciju lijeka Tecentriq i intravensku formulaciju atezolizumaba (vidjeti Tablicu 23). Farmakokinetička analiza ukazuje na to da se stanje dinamičke ravnoteže postiže nakon 6 – 9 tjedana višekratnog doziranja.

**Tablica 23:** **Modelom predviđena izloženost atezolizumabu (geometrijska srednja vrijednost uz 5.**– **95. percentil) nakon supkutane ili intravenske primjene atezolizumaba**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Parametar** | **Supkutana formulacija lijeka Tecentriq** | **Intravenska formulacija atezolizumaba** |
| Ctrough u stanju dinamičke ravnotežea  (μg/ml) | 205  (70,3 – 427) | 179  (98,4 – 313) |
| AUC u stanju dinamičke ravnotežea  (μg/ml•dan) | 6163  (2561 – 11 340) | 6107  (3890 – 9334) |

a Modelom predviđena izloženost utemeljena na populacijskoj farmakokinetičkoj analizi

Apsorpcija

Tecentriq otopina za injekciju se primjenjuje supkutanom injekcijom.

Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi podataka 1. ciklusa iz randomiziranog dijela ispitivanja IMscin001, apsolutna bioraspoloživost iznosila je 61%, a brzina apsorpcije prvog reda (Ka) 0,37 (1/dan).

Geometrijska srednja vrijednost maksimalne serumske koncentracije (Cmax) atezolizumaba iznosila je 189 μg/ml, a medijan vremena do postizanja maksimalne serumske koncentracije (Tmax) iznosio je 4,5 dana.

Distribucija

Populacijska farmakokinetička analiza ukazuje na to da u tipičnog bolesnika volumen distribucije u središnji odjeljak iznosi 3,28 l, a volumen u stanju dinamičke ravnoteže 6,91 l.

Biotransformacija

Nisu provedena izravna ispitivanja metabolizma atezolizumaba. Protutijela se iz tijela uklanjaju prvenstveno katabolizmom.

Eliminacija

Populacijska farmakokinetička analiza ukazuje na to da klirens atezolizumaba iznosi 0,200 l/dan, a tipično terminalno poluvrijeme eliminacije je 27 dana.

Posebne populacije

Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi i analizi podataka o odgovoru na izloženost, dob (21 – 89 godina), regija, etnička pripadnost, oštećenje bubrežne funkcije, blago oštećenje jetrene funkcije, razina ekspresije PD‑L1 i funkcionalni ECOG status ne utječu na farmakokinetiku atezolizumaba. Tjelesna težina, spol, pozitivan nalaz na protutijela na lijek, vrijednosti albumina i tumorsko opterećenje imaju statistički značajan, ali ne i klinički važan učinak na farmakokinetiku atezolizumaba. Ne preporučuje se prilagodba doze.

*Starije osobe*

Nisu provedena specifična ispitivanja atezolizumaba u starijih bolesnika. Učinak dobi na farmakokinetiku atezolizumaba ocjenjivao se u populacijskoj farmakokinetičkoj analizi. Prema podacima za bolesnike u dobi od 21 do 89 godina (n = 472), čiji je medijan dobi iznosio 62 godine, dob nije utvrđena kao značajna kovarijanta koja utječe na farmakokinetiku intravenske formulacije atezolizumaba. Nije primijećena klinički značajna razlika u farmakokinetici atezolizumaba među bolesnicima u dobi od < 65 godina (n = 274), bolesnicima u dobi od 65 do 75 godina (n = 152) ni bolesnicima u dobi od > 75 godina (n = 46) (vidjeti dio 4.2).

Nije primijećena klinički značajna razlika u farmakokinetici supkutane formulacije atezolizumaba među bolesnicima u dobi od < 65 godina (n = 138), bolesnicima u dobi od 65 do 75 godina (n = 89) ni bolesnicima u dobi od > 75 godina (n = 19).

*Pedijatrijska populacija*

Farmakokinetički rezultati jednog multicentričnog, otvorenog ispitivanja rane faze koje je provedeno u pedijatrijskih (< 18 godina, n=69) i mladih odraslih bolesnika (18 – 30 godina, n=18) pokazuju da su klirens i volumen distribucije intravenske formulacije atezolizumaba nakon normalizacije prema tjelesnoj težini bili usporedivi u pedijatrijskih bolesnika koji su primali dozu od 15 mg/kg TT i mladih odraslih bolesnika koji su primali dozu od 1200 mg intravenske formulacije atezolizumaba svaka 3 tjedna, uz trend pada izloženosti lijeku sa smanjenjem tjelesne težine u pedijatrijskih bolesnika. Te razlike nisu bile povezane s padom koncentracija atezolizumaba ispod ciljne terapijske izloženosti. Podaci za djecu mlađu od 2 godine su ograničeni pa se ne mogu donijeti definitivni zaključci.

Nisu provedena specifična ispitivanja Tecentriq otopine za injekciju u pedijatrijskih bolesnika.

*Oštećenje funkcije bubrega*

Nisu provedena specifična ispitivanja atezolizumaba u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije. U populacijskoj farmakokinetičkoj analizi nisu pronađene klinički važne razlike u klirensu intravenske formulacije atezolizumaba u bolesnika s blagim (procijenjena brzina glomerularne filtracije [engl. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR] 60 − 89 ml/min/1,73 m2; n = 208) ili umjerenim (eGFR: 30 − 59 ml/min/1,73 m2; n = 116) oštećenjem bubrežne funkcije u odnosu na bolesnike s normalnom bubrežnom funkcijom (eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m2; n = 140). Svega je nekoliko bolesnika imalo teško oštećenje bubrežne funkcije (eGFR 15 − 29 ml/min/1,73 m2; n = 8) (vidjeti dio 4.2). Učinak teškog oštećenja bubrežne funkcije na farmakokinetiku atezolizumaba nije poznat.

Nisu pronađene klinički značajne razlike u klirensu supkutane formulacije atezolizumaba u bolesnika s blagim (eGFR: 60 – 89 ml/min/1,73 m2; n = 111) ili umjerenim (eGFR: 30 – 59 ml/min/1,73 m2; n = 32) oštećenjem bubrežne funkcije u odnosu na bolesnike s normalnom bubrežnom funkcijom (eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m2; n = 103).

*Oštećenje funkcije jetre*

Nisu provedena specifična ispitivanja atezolizumaba u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije. U populacijskoj farmakokinetičkoj analizi nisu pronađene klinički važne razlike u klirensu intravenski ili supkutano primijenjenog atezolizumaba opaženom u bolesnika s blagim oštećenjem jetrene funkcije (bilirubin ≤ GGN i AST > GGN ili bilirubin > 1,0 do 1,5 × GGN i bilo koja vrijednost AST‑a) ili umjerenim oštećenjem jetrene funkcije (bilirubin > 1,5 do 3 × GGN i bilo koja vrijednost AST‑a) u odnosu na bolesnike s normalnom jetrenom funkcijom (bilirubin ≤ GGN i AST ≤ GGN). Nema dostupnih podataka o bolesnicima s teškim oštećenjem jetrene funkcije (bilirubin > 3 × GGN i bilo koja vrijednost AST‑a) . Oštećenje jetrene funkcije definiralo se prema kriterijima za ocjenu jetrene disfunkcije radne skupine za poremećaje funkcije organa Nacionalnog instituta za rak (engl. *National Cancer Institute-Organ Dysfunction Working Group*, NCI‑ODWG) (vidjeti dio 4.2). Učinak teškog oštećenja jetrene funkcije (bilirubin > 3 x GGN i bilo koja vrijednost AST‑a) na farmakokinetiku atezolizumaba nije poznat.

**5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Kancerogenost

Nisu provedena ispitivanja kojima bi se utvrdio kancerogeni potencijal atezolizumaba.

Mutagenost

Nisu provedena ispitivanja kojima bi se utvrdio mutageni potencijal atezolizumaba. Međutim, ne očekuje se da će monoklonska protutijela izmijeniti DNA ili kromosome.

Plodnost

Nisu provedena ispitivanja učinka atezolizumaba na plodnost; međutim, ispitivanje kronične toksičnosti uključivalo je ocjenu reproduktivnih organa mužjaka i ženki makaki majmuna. Primjena intravenske formulacije atezolizumaba jedanput na tjedan ženkama majmuna, u dozi kojom je postignut procijenjeni AUC približno 6 puta veći od onoga koji se postiže u bolesnika liječenih preporučenom dozom, uzrokovala je neredovite menstruacijske cikluse i izostanak nastanka novih žutih tijela u jajnicima, ali ti su učinci bili reverzibilni. Nije bilo učinka na reproduktivne organe mužjaka.

Teratogenost

Nisu provedena ispitivanja reproduktivnih ili teratogenih učinaka atezolizumaba na životinjama. Ispitivanja na životinjama pokazala su da inhibicija puta PD‑L1/PD‑1 može dovesti do imunološki uzrokovanog odbacivanja ploda u razvoju i tako dovesti do smrti ploda. Primjena atezolizumaba mogla bi naškoditi plodu, uzrokujući smrt zametka/ploda.

Supkutana formulacija

Hijaluronidaza je prisutna u većini tkiva u ljudskom tijelu. Neklinički podaci o rekombinantnoj ljudskoj hijaluronidazi ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza, uključujući mjere ishoda za sigurnosnu farmakologiju. Ispitivanja reproduktivne toksičnosti s rHuPH20 ukazala su na embriofetalnu toksičnost u miševa pri visokoj sistemskoj izloženosti, ali nisu pokazala teratogeni potencijal.

**6. FARMACEUTSKI PODACI**

**6.1 Popis pomoćnih tvari**

rekombinantna ljudska hijaluronidaza (rHuPH20)

L-histidin

acetatna kiselina

L-metionin

polisorbat 20 (E 432)

saharoza

voda za injekcije

**6.2 Inkompatibilnosti**

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

**6.3 Rok valjanosti**

Neotvorena bočica

3 godine

Pripremljena štrcaljka

Kad se izvuče iz bočice u štrcaljku, Tecentriq otopina za injekciju fizikalno je i kemijski stabilna do 30 dana na temperaturi od 2 °C do 8 °C odnosno do 8 sati od trenutka pripreme na temperaturi od ≤ 30 °C i neizravnoj sunčevoj svjetlosti.

S mikrobiološkog stanovišta, otopinu treba primijeniti odmah nakon što se izvuče iz bočice u štrcaljku jer lijek ne sadrži antimikrobne konzervanse ni bakteriostatska sredstva. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije primjene lijeka odgovornost su korisnika te u pravilu ne bi smjeli biti dulji od 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C, osim ako je priprema provedena u kontroliranim i validiranim aseptičnim uvjetima.

**6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon pripreme štrcaljke vidjeti u dijelu 6.3.

**6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Staklena bočica (staklo tipa I) s butilnim gumenim čepom i aluminijskim prstenom s ljubičastom plastičnom *flip‑off* kapicom, koja sadrži 15 ml otopine za injekciju.

Pakiranje od jedne bočice.

**6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Priprema štrcaljke

Tecentriq otopinu za injekciju treba prije primjene vizualno pregledati kako bi se osiguralo da ne sadrži čestice i da nije promijenila boju.

Tecentriq otopina za injekciju je otopina spremna za uporabu koja se NE smije razrjeđivati ni miješati s drugim lijekovima. Ne tresti.

Tecentriq otopina za injekciju namijenjena je isključivo za jednokratnu uporabu, a mora je pripremiti zdravstveni radnik.

Nisu primijećene inkompatibilnosti između Tecentriq otopine za injekciju i polipropilena (PP), polikarbonata (PC), nehrđajućeg čelika (SS), polivinilklorida (PVC) i poliuretana (PU).

Tecentriq otopina za injekciju ne sadrži antimikrobne konzervanse ni bakteriostatska sredstva.

• Izvadite bočicu iz hladnjaka i pričekajte da otopina dosegne sobnu temperaturu.

• Izvucite cjelokupan sadržaj Tecentriq otopine za injekciju iz bočice koristeći sterilnu štrcaljku i iglu za prijenos lijeka (preporučuje se igla veličine 18G).

• Uklonite iglu za prijenos lijeka i pričvrstite set za supkutanu infuziju (npr. s krilcima / leptirastom iglom) koji uključuje iglu za injiciranje od nehrđajućeg čelika veličine 23 – 25G. Za primjenu upotrijebite set za supkutanu infuziju kod kojega rezidualni volumen lijeka koji ostaje u cjevčici NE premašuje 0,5 ml.

• Napunite liniju za supkutanu infuziju otopinom lijeka da biste iz infuzijske linije istisnuli zrak i stanite prije nego što tekućina dođe do igle.

• Nakon što napunite infuzijsku liniju i iz štrcaljke izbacite eventualni višak volumena, uvjerite se da štrcaljka sadrži točno 15 ml otopine lijeka.

• Lijek primijenite odmah kako biste izbjegli začepljenje igle. Ako ste pripremljenu štrcaljku već pričvrstili za napunjeni set za supkutanu infuziju, NEMOJTE je pohraniti za kasniju uporabu.

Ako se doza neće primijeniti odmah, vidjeti dio „Čuvanje štrcaljke“ u nastavku.

Čuvanje štrcaljke

• Ako dozu nećete primijeniti odmah, aseptičnom tehnikom izvucite cjelokupan sadržaj Tecentriq otopine za injekciju iz bočice u štrcaljku kako biste bili sigurni da imate dovoljan volumen za primjenu doze (15 ml) i punjenje seta za supkutanu infuziju. Zamijenite iglu za prijenos lijeka zaštitnim zatvaračem za štrcaljku. Ako ćete štrcaljku pohraniti za kasniju uporabu, NEMOJTE na nju pričvrstiti set za supkutanu infuziju.

• Ako ste štrcaljku čuvali u hladnjaku, prije primjene pričekajte da dosegne sobnu temperaturu.

Zbrinjavanje

Odlaganje lijeka Tecentriq u okoliš treba svesti na najmanju moguću mjeru. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

**7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Njemačka

**8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/17/1220/003

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 21. rujna 2017.

Datum posljednje obnove odobrenja: 25. travnja 2022.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu>.

**PRILOG II.**

**A. PROIZVOĐAČI BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

**B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

**C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

**D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČI BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Nazivi i adrese proizvođača biološke djelatne tvari

F. Hoffmann‑La Roche AG  
Grenzacherstrasse 124  
4058 Basel  
ŠVICARSKA

i

Roche Diagnostics GmbH

Nonnenwald 2

82377 Penzberg

NJEMAČKA

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Roche Pharma AG  
Emil‑Barell‑Strasse 1  
79639 Grenzach‑Wyhlen  
NJEMAČKA

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2.).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR‑evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR‑eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP‑a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

• na zahtjev Europske agencije za lijekove;

• prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

**• Dodatne mjere minimizacije rizika**

Prije stavljanja lijeka Tecentriq u promet u svakoj državi članici nositelj odobrenja mora s nacionalnim nadležnim tijelom dogovoriti sadržaj i oblik edukacijskog programa, uključujući komunikacijski medij, način distribucije i sve druge aspekte programa.

Edukacijski program namijenjen je povećanju razine svijesti i pružanju informacija o znakovima i simptomima važnih utvrđenih rizika kod primjene atezolizumaba, uključujući neke imunološki uzrokovane nuspojave i reakcije na infuziju, te o tome kako liječiti te nuspojave.

Nositelj odobrenja osigurat će da u svakoj državi članici gdje je Tecentriq stavljen u promet svi zdravstveni radnici i bolesnici/skrbnici za koje se očekuje da će propisivati i primjenjivati Tecentriq imaju pristup/dobiju sljedeći edukacijski paket:

• Karticu za bolesnika

**Kartica za bolesnika** sadržavat će sljedeće ključne poruke:

• Kratak uvod u atezolizumab (indikacija za primjenu i svrha kartice)

• Informacije o tome da atezolizumab može uzrokovati ozbiljne nuspojave tijekom ili nakon liječenja, koje treba odmah liječiti

• Opis glavnih znakova i simptoma sljedećih sigurnosnih problema te podsjetnik o važnosti da se odmah obavijesti nadležnog liječnika ako se takvi simptomi pojave, ako potraju ili ako se pogoršaju:

- imunološki uzrokovan hepatitis

- imunološki uzrokovan pneumonitis

- imunološki uzrokovan kolitis

- imunološki uzrokovan pankreatitis

- imunološki uzrokovane endokrinopatije (šećerna bolest tipa 1, hipotireoza, hipertireoza, insuficijencija nadbubrežne žlijezde i hipofizitis)

- imunološki uzrokovane neuropatije (Guillain‑Barréov sindrom, miastenični sindrom / miastenija gravis, pareza lica)

- imunološki uzrokovan mijelitis

- imunološki uzrokovan meningoencefalitis

- imunološki uzrokovan miokarditis

- imunološki uzrokovan nefritis

- imunološki uzrokovan miozitis

- imunološki uzrokovani poremećaji perikarda

- hemofagocitna limfohistiocitoza

- reakcije na infuziju

• Poruku upozorenja za bolesnike o tome koliko je važno da se odmah posavjetuju sa svojim liječnikom ako se pojavi bilo koji od navedenih znakova ili simptoma i o tome koliko je važno da se ne pokušavaju sami liječiti.

• Podsjetnik za bolesnike da uvijek sa sobom moraju nositi Karticu za bolesnika i da je moraju pokazati svim zdravstvenim radnicima koji će ih možda liječiti.

• Na kartici treba istaknuti i da treba navesti kontaktne podatke liječnika, a kartica mora uključivati i upozorenje za zdravstvene radnike koji će u bilo kojem trenutku liječiti bolesnika (uključujući u hitnim slučajevima) da se kod bolesnika primjenjuje Tecentriq.

**PRILOG III.**

**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

A. OZNAČIVANJE

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Tecentriq 840 mg koncentrat za otopinu za infuziju

atezolizumab

**2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI**

Jedna bočica s 14 ml koncentrata sadrži 840 mg atezolizumaba.

Nakon razrjeđivanja, konačna koncentracija razrijeđene otopine treba biti između 3,2 i 16,8 mg/ml.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Pomoćne tvari: L-histidin, ledena acetatna kiselina, saharoza, polisorbat 20, voda za injekcije

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Koncentrat za otopinu za infuziju

840 mg/14 ml

1 bočica

**5. NAČIN I PUT PRIMJENE**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku

Za intravensku primjenu nakon razrjeđivanja

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

Bočica se ne smije tresti

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku

Ne zamrzavati

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Njemačka

**12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/17/1220/002

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC

SN

NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE**

**BOČICA**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT PRIMJENE LIJEKA**

Tecentriq 840 mg koncentrat za otopinu za infuziju

atezolizumab

Intravenski

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

Za intravensku primjenu nakon razrjeđivanja

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

840 mg/14 ml

**6. DRUGO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Tecentriq 1200 mg koncentrat za otopinu za infuziju

atezolizumab

**2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI**

Jedna bočica s 20 ml koncentrata sadrži 1200 mg atezolizumaba.

Nakon razrjeđivanja, konačna koncentracija razrijeđene otopine treba biti između 3,2 i 16,8 mg/ml.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Pomoćne tvari: L-histidin, ledena acetatna kiselina, saharoza, polisorbat 20, voda za injekcije

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Koncentrat za otopinu za infuziju

1200 mg/20 ml

1 bočica

**5. NAČIN I PUT PRIMJENE**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku

Za intravensku primjenu nakon razrjeđivanja

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

Bočica se ne smije tresti

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku

Ne zamrzavati

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Njemačka

**12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/17/1220/001

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC

SN

NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE**

**BOČICA**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT PRIMJENE LIJEKA**

Tecentriq 1200 mg koncentrat za otopinu za infuziju

atezolizumab

Intravenski

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

Za intravensku primjenu nakon razrjeđivanja

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

1200 mg/20 ml

**6. DRUGO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Tecentriq 1875 mg otopina za injekciju

atezolizumab

**2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI**

Jedna bočica sadrži 1875 mg atezolizumaba u 15 ml otopine.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Pomoćne tvari: rekombinantna ljudska hijaluronidaza (rHuPH20), L-histidin, acetatna kiselina, L‑metionin, polisorbat 20, saharoza, voda za injekcije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Otopina za injekciju

1875 mg/15 ml

1 bočica

**5. NAČIN I PUT PRIMJENE**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku

Samo za supkutanu primjenu

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

Bočica se ne smije tresti

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku

Ne zamrzavati

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Njemačka

**12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/17/1220/003

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC

SN

NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE**

**BOČICA**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT PRIMJENE LIJEKA**

Tecentriq 1875 mg otopina za injekciju

atezolizumab

Samo za supkutanu primjenu

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

Samo za supkutanu primjenu

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

1875 mg/15 ml

**6. DRUGO**

B. UPUTA O LIJEKU

**Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika**

**Tecentriq 840 mg koncentrat za otopinu za infuziju**

**Tecentriq 1200 mg koncentrat za otopinu za infuziju**

atezolizumab

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego primite ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

• Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.

• Važno je da karticu za bolesnika nosite sa sobom tijekom liječenja.

• Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.

• Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

**Što se nalazi u ovoj uputi:**

1. Što je Tecentriq i za što se koristi

2. Što morate znati prije nego počnete primati Tecentriq

3. Kako se Tecentriq primjenjuje

4. Moguće nuspojave

5. Kako čuvati Tecentriq

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

**1. Što je Tecentriq i za što se koristi**

**Što je Tecentriq**

Tecentriq je lijek za liječenje raka koji sadrži djelatnu tvar atezolizumab.

• Pripada skupini lijekova pod nazivom monoklonska protutijela.

• Monoklonska protutijela su vrsta proteina oblikovana tako da prepoznaju specifičnu ciljnu tvar u tijelu i pričvrste se za nju.

• Ta protutijela mogu pomoći imunosnom sustavu u borbi protiv raka.

**Za što se Tecentriq koristi**

Tecentriq se koristi za liječenje odraslih bolesnika koji imaju:

• jednu vrstu raka mokraćnog mjehura, koji se zove urotelni karcinom

• jednu vrstu raka pluća, koji se zove rak pluća nemalih stanica

• jednu vrstu raka pluća, koji se zove rak pluća malih stanica

• jednu vrstu raka dojke, koji se zove trostruko negativan rak dojke

• jednu vrstu raka jetre, koji se zove hepatocelularni karcinom

Tecentriq se može primjenjivati kod bolesnika kod kojih se rak proširio u druge dijelove tijela ili kada se vratio nakon prethodnog liječenja.

Tecentriq se može primjenjivati i kod bolesnika s rakom pluća koji se nije proširio u druge dijelove tijela, i to nakon kirurškog zahvata i kemoterapije. Liječenje nakon kirurškog zahvata naziva se adjuvantnom terapijom.

Tecentriq se može primjenjivati u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje raka. Važno je da pročitate upute o lijeku i tih drugih lijekova za liječenje raka, ako ih primate. Ako imate bilo kakvih pitanja o tim lijekovima, obratite se liječniku.

**Kako Tecentriq djeluje**

Tecentriq djeluje tako da se pričvrsti za specifičan protein u Vašem tijelu, koji se zove ligand receptora programirane stanične smrti 1 (PD‑L1). Taj protein potiskuje imunosni (obrambeni) sustav tijela i tako štiti stanice raka od napada imunosnih stanica. Pričvršćivanjem za taj protein Tecentriq pomaže imunosnom sustavu da se bori protiv raka.

**2. Što morate znati prije nego počnete primati Tecentriq**

**Ne smijete primiti Tecentriq**

• ako ste alergični na atezolizumab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)

Ako niste sigurni, obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego primite Tecentriq.

**Upozorenja i mjere opreza**

Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego što primite Tecentriq:

• ako imate autoimunu bolest (bolest kod koje tijelo napada vlastite stanice)

• ako Vam je rečeno da se rak proširio na mozak

• ako ste ikada imali upalu pluća (koja se zove pneumonitis)

• ako imate ili ste nekada imali kroničnu virusnu infekciju jetre, uključujući hepatitis B (HBV) ili hepatitis C (HCV)

• ako imate infekciju virusom humane imunodeficijencije (HIV) ili sindrom stečene imunodeficijencije (AIDS)

• ako imate značajnu kardiovaskularnu (srčanu) bolest ili poremećaje krvi ili oštećenje organa zbog nedostatnog protoka krvi

• ako ste nekada imali ozbiljne nuspojave uzrokovane liječenjem drugim protutijelima koja pomažu imunosnom sustavu u borbi protiv raka

• ako ste primili lijekove koji stimuliraju imunosni sustav

• ako ste primili lijekove koji potiskuju imunosni sustav

• ako ste primili živo atenuirano (oslabljeno) cjepivo

• ako ste u protekla dva tjedna primili lijekove za liječenje infekcija (antibiotike)

Tecentriq djeluje na Vaš imunosni sustav i može uzrokovati upalu u određenim dijelovima tijela. Rizik od tih nuspojava mogao bi biti veći ako već imate neku autoimunu bolest (bolest kod koje tijelo napada vlastite stanice). Također može doći do čestih razbuktavanja Vaše autoimune bolesti, koja su u većini slučajeva blaga.

Ako se nešto od navedenog odnosi na Vas (ili niste sigurni), razgovarajte sa svojim liječnikom ili medicinskom sestrom prije nego primite Tecentriq.

Tecentriq može uzrokovati neke nuspojave o kojima odmah morate obavijestiti svog liječnika. One mogu nastupiti tjednima ili mjesecima nakon primjene posljednje doze. Odmah obavijestite svog liječnika ako primijetite bilo koji od sljedećih simptoma:

• upalu pluća (pneumonitis): simptomi mogu uključivati pojavu ili pogoršanje kašlja, nedostatak zraka i bol u prsnom košu

• upalu jetre (hepatitis): simptomi mogu uključivati žutu boju kože ili očiju, mučninu, povraćanje, krvarenje ili nastanak modrica, tamnu mokraću i bol u trbuhu

• upalu crijeva (kolitis): simptomi mogu uključivati proljev (vodenaste ili meke stolice), krv u stolici i bol u trbuhu

• upalu štitnjače, nadbubrežnih žlijezda i hipofize (hipotireoza, hipertireoza, insuficijencija nadbubrežne žlijezde ili hipofizitis): simptomi mogu uključivati umor, gubitak tjelesne težine, porast tjelesne težine, promjene raspoloženja, opadanje kose, zatvor, omaglicu, glavobolje, pojačanu žeđ, učestalije mokrenje i promjene vida

• šećernu bolest tipa 1, uključujući ozbiljan i ponekad po život opasan problem zbog kiseline u krvi koja nastaje zbog šećerne bolesti (dijabetička ketoacidoza): simptomi mogu uključivati pojačan osjećaj gladi ili žeđi, češću potrebu za mokrenjem, gubitak tjelesne težine, umor ili poteškoće s jasnim razmišljanjem, slatkast ili voćni zadah, sladak ili metalni okus u ustima ili drugačiji miris mokraće ili znoja, mučninu ili povraćanje, bol u trbuhu te duboko ili ubrzano disanje

• upalu mozga (encefalitis) ili upalu membrane oko kralježnične moždine i mozga (meningitis): simptomi mogu uključivati ukočenost vrata, glavobolju, vrućicu, zimicu, povraćanje, osjetljivost očiju na svjetlost, smetenost i pospanost

• upalu živaca ili tegobe sa živcima (neuropatiju): simptomi mogu uključivati slabost mišića ruku i nogu ili mišića lica, dvoslike, otežan govor i žvakanje, utrnulost i trnce u šakama i stopalima

• upalu kralježnične moždine (mijelitis): simptomi mogu uključivati bol, neuobičajene osjete kao što su utrnulost, trnci, hladnoća ili žarenje, slabost u rukama ili nogama i tegobe s mokraćnim mjehurom i crijevima

• upalu gušterače (pankreatitis): simptomi mogu uključivati bol u trbuhu, mučninu i povraćanje

• upalu srčanog mišića (miokarditis): simptomi mogu uključivati nedostatak zraka, slabije podnošenje fizičkog napora, umor, bol u prsnom košu, oticanje gležnjeva ili nogu, nepravilne otkucaje srca i nesvjesticu

• upalu bubrega (nefritis): simptomi mogu uključivati promjene u količini i boji mokraće, bol u zdjelici i oticanje tijela te mogu dovesti do zatajenja bubrega

• upalu mišića (miozitis): simptomi mogu uključivati mišićnu slabost, umor nakon hodanja ili stajanja, spoticanje ili padove te otežano gutanje ili disanje

• teške reakcije na infuziju, uključujući ozbiljne alergijske reakcije (događaje koji nastupaju tijekom infuzije ili unutar jednog dana nakon nje): mogu uključivati vrućicu, zimicu, nedostatak zraka i navale crvenila

• teške kožne nuspojave: mogu uključivati osip, svrbež, mjehuriće na koži, ljuštenje kože ili ranice na koži i/ili ulceracije u ustima ili na sluznici nosa, grla ili spolnih organa

• upala srčane ovojnice koja je (u nekim slučajevima) praćena nakupljanjem tekućine u srčanoj ovojnici (poremećaji perikarda): simptomi su slični onima miokarditisa, a mogu uključivati bol u prsnom košu (koja se, u slučaju upale srčane ovojnice, obično javlja u prednjem dijelu prsnog koša, oštra je i pogoršava se dubokim disanjem, a ublažava kad sjednete uspravno i nagnete se naprijed), kašalj, nepravilne otkucaje srca, oticanje gležnjeva, nogu ili trbuha, nedostatak zraka, umor i nesvjesticu

• poremećaj kod kojeg imunosni sustav proizvodi previše stanica koje se bore protiv infekcija (histiocita i limfocita) i koji može uzrokovati razne simptome (hemofagocitna limfohistiocitoza): simptomi mogu uključivati povećanu jetru i/ili slezenu, kožni osip, povećanje limfnih čvorova, poteškoće s disanjem, sklonost nastanku modrica, bubrežne poremećaje i srčane tegobe

Ako primijetite bilo koji od gore navedenih simptoma, odmah obavijestite svog liječnika.

Nemojte se pokušavati sami liječiti drugim lijekovima. Liječnik će Vam možda:

• dati druge lijekove koji će spriječiti komplikacije i ublažiti simptome

• odgoditi primjenu sljedeće doze lijeka Tecentriq

• prekinuti liječenje lijekom Tecentriq

**Pretrage i kontrole**

Liječnik će prije liječenja provjeriti Vaše opće zdravstveno stanje. Osim toga, tijekom liječenja će se provoditi i krvne pretrage.

**Djeca i adolescenti**

Ovaj se lijek ne smije davati djeci ni adolescentima mlađima od 18 godina. Naime, sigurnost i djelotvornost lijeka Tecentriq nisu ustanovljene u toj dobnoj skupini.

**Drugi lijekovi i Tecentriq**

Obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. To uključuje i lijekove koje ste nabavili bez recepta, uključujući biljne lijekove.

**Trudnoća i kontracepcija**

• Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego primite ovaj lijek.

• Nećete primiti Tecentriq ako ste trudni, osim ako liječnik ne zaključi da je to neophodno. Naime, nije poznato kako Tecentriq utječe na trudnice – moguće je da bi mogao naškoditi Vašem nerođenom djetetu.

• Ako možete zatrudnjeti, morate koristiti učinkovitu kontracepciju:

- dok se liječite lijekom Tecentriq i

- još 5 mjeseci nakon posljednje doze.

• Ako zatrudnite tijekom liječenja lijekom Tecentriq, obavijestite o tome svog liječnika.

**Dojenje**

Nije poznato izlučuje li se Tecentriq u majčino mlijeko. Pitajte svog liječnika trebate li prestati dojiti ili prekinuti liječenje lijekom Tecentriq.

**Upravljanje vozilima i strojevima**

Tecentriq malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Ako osjećate umor, nemojte upravljati vozilima niti raditi sa strojevima sve dok se ne budete osjećali bolje.

**Tecentriq sadrži polisorbat (E 432)**

Tecentriq 840 mg sadrži 5,6 mg polisorbata 20 u jednoj dozi od 14 ml, što odgovara 0,4 mg/ml. Tecentriq 1200 mg sadrži 8,0 mg polisorbata 20 u jednoj dozi od 20 ml, što odgovara 0,4 mg/ml. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije. Obavijestite svog liječnika ako imate bilo koju alergiju za koju znate.

**Kartica za bolesnika**

Kartica za bolesnika koju Vam je dao liječnik sadrži važne informacije iz ove upute o lijeku. Važno je da čuvate tu karticu za bolesnika i pokažete je svom partneru ili njegovateljima.

**3. Kako se Tecentriq primjenjuje**

Tecentriq će Vam dati liječnik koji ima iskustva s liječenjem raka, u bolnici ili klinici.

Dostupna su dva različita oblika (formulacije) lijeka Tecentriq:

• jedan se daje infuzijom u venu (intravenskom infuzijom)

• drugi se daje injekcijom pod kožu (supkutanom injekcijom).

Vaš liječnik može razmotriti prelazak s intravenske na supkutanu primjenu lijeka Tecentriq (i obratno) ako smatra da je to prikladno za Vas.

**Koliko lijeka Tecentriq u intravenskoj formulaciji ćete primiti**

Preporučena doza je:

• 840 miligrama (mg) svaka dva tjedna, ili

• 1200 miligrama (mg) svaka tri tjedna, ili

• 1680 miligrama (mg) svaka četiri tjedna

**Kako se primjenjuje Tecentriq u intravenskoj formulaciji**

Tecentriq se primjenjuje ukapavanjem u venu (intravenska infuzija).

Prvu ćete infuziju primati tijekom 60 minuta.

• Liječnik će Vas pažljivo nadzirati tijekom prve infuzije.

• Ako tijekom prve infuzije ne doživite reakciju na infuziju, sljedeće ćete infuzije primati tijekom razdoblja od 30 minuta.

**Koliko dugo traje liječenje**

Liječnik će Vam nastaviti davati Tecentriq do trenutka kad od njega više ne budete imali koristi. Međutim, njegova će se primjena možda prekinuti ako nuspojave postanu prevelik problem.

**Ako ste propustili dozu lijeka Tecentriq**

Ako propustite doći na termin, odmah dogovorite novi. Da bi liječenje bilo potpuno učinkovito, vrlo je važno da nastavite primati infuzije.

**Ako prestanete primati Tecentriq**

Nemojte prekinuti liječenje lijekom Tecentriq ako o tome prethodno niste razgovarali sa svojim liječnikom. Naime, prekid liječenja mogao bi zaustaviti učinak ovog lijeka.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.

**4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

**Odmah obavijestite svog liječnika** ako se pojavi ili pogorša bilo koja od nuspojava navedenih u nastavku. To se može dogoditi tjednima ili mjesecima nakon posljednje doze. Nemojte se pokušavati sami liječiti drugim lijekovima.

**Tecentriq primijenjen sam**

U kliničkim ispitivanjima u kojima se Tecentriq primjenjivao sam prijavljene su sljedeće nuspojave:

**Vrlo česte:** mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba

• vrućica

• mučnina

• povraćanje

• izrazit umor i nedostatak energije (iscrpljenost)

• nedostatak energije

• svrbež kože

• proljev

• bol u zglobovima

• osip

• gubitak teka

• nedostatak zraka

• infekcija mokraćnih putova

• bol u leđima

• kašalj

• glavobolja

**Česte:** mogu se javiti u do 1 na 10 osoba

• upala pluća (pneumonitis)

• niske razine kisika, koje mogu uzrokovati nedostatak zraka, a posljedica su upale pluća (hipoksija)

• bol u trbuhu

• bol u mišićima i kostima

• upala jetre

• povišene vrijednosti jetrenih enzima (vide se u nalazima pretraga), koje mogu biti znak upale jetre

• otežano gutanje

• niske vrijednosti kalija (hipokalijemija) ili natrija (hiponatrijemija) u nalazima krvnih pretraga

• nizak krvni tlak (hipotenzija)

• nedovoljno aktivna štitnjača (hipotireoza)

• reakcije povezane s infuzijom lijeka (reakcija na infuziju, preosjetljivost, sindrom otpuštanja citokina ili anafilaksija)

• bolest nalik gripi

• zimica

• upala crijeva

• nizak broj trombocita, zbog čega možete biti skloniji nastanku modrica ili krvarenju (trombocitopenija)

• visoka razina šećera u krvi

• prehlada (nazofaringitis)

• bol u ustima i grlu ili suha usta

• suha koža

• odstupanja u nalazima pretraga bubrežne funkcije (moguće oštećenje bubrega)

• prekomjerno aktivna štitnjača (hipertireoza)

• upala srčane ovojnice koja je (u nekim slučajevima) praćena nakupljanjem tekućine u srčanoj ovojnici (poremećaji perikarda)

• oštećenje živaca koje može dovesti do utrnulosti, boli i/ili gubitka motoričke funkcije (periferna neuropatija)

**Manje česte:** mogu se javiti u do 1 na 100 osoba

• upala gušterače

• utrnulost ili paraliza, što mogu biti znakovi „Guillain‑Barréova sindroma”

• upala membrane oko kralježnične moždine i mozga

• niske vrijednosti hormona nadbubrežne žlijezde

• šećerna bolest tipa 1 (uključujući dijabetičku ketoacidozu)

• upala mišića (miozitis)

• crvene, suhe, ljuskave mrlje zadebljale kože (psorijaza)

• upala bubrega

• svrbež, mjehurići na koži, ljuštenje kože ili ranice na koži i/ili ulceracije u ustima ili na sluznici nosa, grla ili spolnih organa, koji mogu biti teški (teške kožne nuspojave)

• upala hipofize (žlijezde smještene na bazi mozga)

• povišene vrijednosti kreatin fosfokinaze u krvi (vide se u nalazima pretraga), koje mogu biti znak upale mišića ili srca

• promjene na bilo kojem dijelu kože i/ili genitalnom području koje su praćene sa suhoćom, stanjivanjem, svrbežom i boli (lihenoidni poremećaji)

**Rijetke:** mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba

• upala srčanog mišića

• miastenija gravis – bolest koja može uzrokovati slabost mišića

• upala oka (uveitis)

• hemofagocitna limfohistiocitoza – poremećaj kod kojeg imunosni sustav proizvodi previše stanica koje se bore protiv infekcija (histiocita i limfocita) i koji može uzrokovati razne simptome

• upala kralježnične moždine (mijelitis)

• slabost živaca i mišića lica (pareza lica)

• celijakija (za koju su karakteristični simptomi kao što su bol u trbuhu, proljev i nadutost nakon konzumacije hrane koja sadrži gluten)

**Druge prijavljene nuspojave** (učestalost nepoznata: ne može se procijeniti iz dostupnih podataka):

• upala mokraćnog mjehura; znakovi i simptomi mogu uključivati često i/ili bolno mokrenje, nagon za mokrenjem, krv u mokraći, bol ili pritisak u donjem dijelu trbuha

• nedostatak ili smanjenje razine probavnih enzima koje proizvodi gušterača (egzokrina insuficijencija gušterače)

**Tecentriq u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje raka**

Sljedeće nuspojave prijavljene su u kliničkim ispitivanjima u kojima se Tecentriq primjenjivao u kombinaciji s drugim lijekovima za rak:

**Vrlo česte:** mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba

• nizak broj crvenih krvnih stanica, koji može uzrokovati umor i nedostatak zraka

• nizak broj bijelih krvnih stanica, koji može i ne mora biti praćen vrućicom, a može povećati rizik od infekcije (neutropenija, leukopenija)

• nizak broj krvnih pločica, koji može povećati sklonost nastanku modrica ili krvarenju (trombocitopenija)

• konstipacija

• oštećenje živaca koje može dovesti do utrnulosti, boli i/ili gubitka motoričke funkcije (periferna neuropatija)

• nedovoljno aktivna štitnjača (hipotireoza)

• gubitak teka

• nedostatak zraka

• proljev

• mučnina

• svrbež kože

• osip

• bol u zglobovima

• izražen umor (iscrpljenost)

• vrućica

• glavobolja

• kašalj

• bol u mišićima i kostima

• povraćanje

• bol u leđima

• nedostatak energije

• plućna infekcija

• prehlada (nazofaringitis)

• opadanje kose

• visok krvni tlak (hipertenzija)

• oticanje ruku ili nogu

**Česte:** mogu se javiti u do 1 na 10 osoba

• nalazi krvnih pretraga koji ukazuju na niske razine kalija (hipokalijemija) ili natrija (hiponatrijemija)

• upala usne šupljine ili usana

• promuklost (disfonija)

• niske razine magnezija (hipomagnezijemija), koje mogu uzrokovati slabost i mišićne grčeve te utrnulost i bol u rukama i nogama

• proteini u mokraći (proteinurija)

• upala crijeva

• nesvjestica

• povišene vrijednosti jetrenih enzima (vide se u nalazima pretraga), koje mogu biti znak upale jetre

• promjene osjeta okusa (disgeuzija)

• smanjen broj limfocita (jedne vrste bijelih krvnih stanica), koji je povezan s povećanim rizikom od infekcije

• odstupanja u nalazima pretraga bubrežne funkcije (moguće oštećenje bubrega)

• prekomjerno aktivna štitnjača (hipertireoza)

• omaglica

• reakcije povezane s infuzijom lijeka (reakcija na infuziju, preosjetljivost, sindrom otpuštanja citokina ili anafilaksija)

• teška infekcija krvi (sepsa)

**Manje česte:** mogu se javiti u do 1 na 100 osoba

• crvene, suhe, ljuskave mrlje zadebljale kože (psorijaza)

• svrbež, mjehurići na koži, ljuštenje kože ili ranice na koži i/ili ulceracije u ustima ili na sluznici nosa, grla ili spolnih organa, koji mogu biti teški (teške kožne nuspojave)

• upala srčane ovojnice koja je (u nekim slučajevima) praćena nakupljanjem tekućine u srčanoj ovojnici (poremećaji perikarda)

• upala hipofize (žlijezde smještene na bazi mozga)

**Rijetke:** mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba

• hemofagocitna limfohistiocitoza – poremećaj kod kojeg imunosni sustav proizvodi previše stanica koje se bore protiv infekcija (histiocita i limfocita) i koji može uzrokovati razne simptome

• slabost živaca i mišića lica (pareza lica)

• celijakija (za koju su karakteristični simptomi kao što su bol u trbuhu, proljev i nadutost nakon konzumacije hrane koja sadrži gluten)

• promjene na bilo kojem dijelu kože i/ili genitalnom području koje su praćene sa suhoćom, stanjivanjem, svrbežom i boli (lihenoidni poremećaji)

**Druge prijavljene nuspojave** (učestalost nepoznata: ne može se procijeniti iz dostupnih podataka):

• nedostatak ili smanjenje razine probavnih enzima koje proizvodi gušterača (egzokrina insuficijencija gušterače)

Ako se pojavi ili pogorša bilo koja od gore navedenih nuspojava, odmah se obratite svom liječniku.

**Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

**5. Kako čuvati Tecentriq**

Tecentriq će čuvati zdravstveni radnici u bolnici ili klinici. Uvjeti čuvanja su sljedeći:

• Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici bočice iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

• Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati.

• Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

• Razrijeđena otopina ne smije se čuvati dulje od 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C ili 8 sati na sobnoj temperaturi (≤ 25 °C), osim ako je razrjeđivanje provedeno u kontroliranim i validiranim aseptičnim uvjetima.

• Lijek se ne smije primijeniti ako je mutan, ako je promijenio boju ili ako sadrži čestice.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Vaš će zdravstveni radnik baciti sve lijekove koji se više ne koriste. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

**6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

**Što Tecentriq sadrži**

• Djelatna tvar je atezolizumab. Jedan ml sadrži 60 mg atezolizumaba.   
Jedna bočica od 14 ml sadrži 840 mg atezolizumaba.

Jedna bočica od 20 ml sadrži 1200 mg atezolizumaba.

• Nakon razrjeđivanja, konačna koncentracija razrijeđene otopine treba biti između 3,2 i 16,8 mg/ml.

• Drugi sastojci su L‑histidin, ledena acetatna kiselina, saharoza, polisorbat 20 (E 432) (pogledajte dio 2. „Tecentriq sadrži polisorbat (E 432)”) i voda za injekcije.

**Kako Tecentriq izgleda i sadržaj pakiranja**

Tecentriq je koncentrat za otopinu za infuziju. To je bistra, bezbojna do blago žućkasta tekućina.

Tecentriq je dostupan u pakiranju koje sadrži 1 staklenu bočicu.

**Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Njemačka

**Proizvođač**

Roche Pharma AG

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  **Luxembourg/Luxemburg**  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, Κύπρος**  Roche (Hellas) A.E.  **Ελλάδα**  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 |
| **Francuska**  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, Malta**  Roche Products (Ireland) Ltd.  Ireland/L-Irlanda  Tel: +353 (0) 1 469 0700 | **Slovenija**  Roche farmacevtska družba d.o.o.  Tel: +386 - 1 360 26 00 |
| **Ísland**  Roche Pharmaceuticals A/S  c/o Icepharma hf  Sími: +354 540 8000 | **Slovenská republika**  Roche Slovensko, s.r.o.  Tel: +421 - 2 52638201 |
| **Italia**  Roche S.p.A.  Tel: +39 - 039 2471 | **Suomi/Finland**  Roche Oy  Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500 |
| **Latvija**  Roche Latvija SIA  Tel: +371 - 6 7039831 | **Sverige**  Roche AB  Tel: +46 (0) 8 726 1200 |

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

**Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>

---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

**Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:**

Upute za razrjeđivanje

Za preporučenu dozu od 840 mg: potrebno je izvući 14 ml koncentrata lijeka Tecentriq iz bočice i razrijediti ga ubrizgavanjem u polivinilkloridnu (PVC), poliolefinsku (PO), polietilensku (PE) ili polipropilensku (PP) infuzijsku vrećicu koja sadrži otopinu natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%).

Za preporučenu dozu od 1200 mg: potrebno je izvući 20 ml koncentrata lijeka Tecentriq iz bočice i razrijediti ga ubrizgavanjem u polivinilkloridnu (PVC), poliolefinsku (PO), polietilensku (PE) ili polipropilensku (PP) infuzijsku vrećicu koja sadrži otopinu natrijeva klorida za injekcije od 9 mg/ml (0,9%).

Za preporučenu dozu od 1680 mg: potrebno je izvući 28 ml koncentrata lijeka Tecentriq iz dviju bočica lijeka Tecentriq od 840 mg i razrijediti ga ubrizgavanjem u polivinilkloridnu (PVC), poliolefinsku (PO), polietilensku (PE) ili polipropilensku (PP) infuzijsku vrećicu koja sadrži otopinu natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%).

Nakon razrjeđivanja, konačna koncentracija razrijeđene otopine treba biti između 3,2 i 16,8 mg/ml. Vrećicu treba nježno preokrenuti kako bi se otopina pomiješala, a izbjeglo pjenjenje. Infuziju treba primijeniti odmah nakon pripreme.

Lijekove za parenteralnu primjenu treba prije primjene vizualno pregledati kako bi se utvrdilo sadrže li čestice i jesu li promijenili boju. Otopina se ne smije upotrijebiti ako su prisutne vidljive čestice ili promjena boje.

Nisu primijećene inkompatibilnosti između lijeka Tecentriq i vrećica za intravenske infuzije čije su površine koje dolaze u kontakt s lijekom izrađene od PVC‑a, PO‑a, PE-a ili PP‑a. Osim toga, nisu primijećene inkompatibilnosti s ugrađenim (*in-line*) filtarskim membranama načinjenima od polietersulfona ili polisulfona ni infuzijskim setovima i drugim infuzijskim pomagalima izrađenima od PVC‑a, PE‑a, polibutadiena ili poliuretana. Uporaba ugrađenih filtarskih membrana nije obavezna.

Razrijeđena otopina

Dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost tijekom najviše 24 sata na temperaturi ≤ 30 °C ili tijekom najviše 30 dana na temperaturi od 2 °C do 8 °C od trenutka pripreme.

S mikrobiološkog stanovišta, pripremljenu otopinu za infuziju treba odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, trajanje i uvjeti čuvanja do primjene lijeka odgovornost su korisnika te u pravilu ne bi trebali trajati dulje od 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C ili od 8 sati na sobnoj temperaturi (≤ 25 °C), osim ako je razrjeđivanje provedeno u kontroliranim i validiranim aseptičnim uvjetima.

Način primjene

Tecentriq je namijenjen za intravensku primjenu. Infuzije lijeka ne smiju se primijeniti brzom ili bolusnom intravenskom injekcijom.

Početna doza lijeka Tecentriq mora se primijeniti tijekom razdoblja od 60 minuta. Ako bolesnik dobro podnese prvu infuziju, sve iduće infuzije mogu se primijeniti tijekom razdoblja od 30 minuta.

U istoj infuzijskoj liniji ne smiju se istodobno primjenjivati drugi lijekovi.

Zbrinjavanje

Odlaganje lijeka Tecentriq u okoliš treba svesti na najmanju moguću mjeru. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

**Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika**

**Tecentriq 1875 mg otopina za injekciju**

atezolizumab

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego primite ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

• Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.

• Važno je da karticu za bolesnika nosite sa sobom tijekom liječenja.

• Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.

• Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

**Što se nalazi u ovoj uputi:**

1. Što je Tecentriq i za što se koristi

2. Što morate znati prije nego počnete primati Tecentriq

3. Kako se Tecentriq primjenjuje

4. Moguće nuspojave

5. Kako čuvati Tecentriq

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

**1. Što je Tecentriq i za što se koristi**

**Što je Tecentriq**

Tecentriq je lijek za liječenje raka koji sadrži djelatnu tvar atezolizumab.

• Pripada skupini lijekova pod nazivom monoklonska protutijela.

• Monoklonska protutijela su vrsta proteina oblikovana tako da prepoznaju specifičnu ciljnu tvar u tijelu i pričvrste se za nju.

• Ta protutijela mogu pomoći imunosnom sustavu u borbi protiv raka.

**Za što se Tecentriq koristi**

Tecentriq se koristi za liječenje odraslih bolesnika koji imaju:

• jednu vrstu raka mokraćnog mjehura, koji se zove urotelni karcinom

• jednu vrstu raka pluća, koji se zove rak pluća nemalih stanica

• jednu vrstu raka pluća, koji se zove rak pluća malih stanica

• jednu vrstu raka dojke, koji se zove trostruko negativan rak dojke

• jednu vrstu raka jetre, koji se zove hepatocelularni karcinom

Tecentriq se može primjenjivati kod bolesnika kod kojih se rak proširio u druge dijelove tijela ili kada se vratio nakon prethodnog liječenja.

Tecentriq se može primjenjivati i kod bolesnika s rakom pluća koji se nije proširio u druge dijelove tijela, i to nakon kirurškog zahvata i kemoterapije. Liječenje nakon kirurškog zahvata naziva se adjuvantnom terapijom.

Tecentriq se može primjenjivati u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje raka. Važno je da pročitate upute o lijeku i tih drugih lijekova za liječenje raka, ako ih primate. Ako imate bilo kakvih pitanja o tim lijekovima, obratite se liječniku.

**Kako Tecentriq djeluje**

Tecentriq djeluje tako da se pričvrsti za specifičan protein u Vašem tijelu, koji se zove ligand receptora programirane stanične smrti 1 (PD‑L1). Taj protein potiskuje imunosni (obrambeni) sustav tijela i tako štiti stanice raka od napada imunosnih stanica. Pričvršćivanjem za taj protein Tecentriq pomaže imunosnom sustavu da se bori protiv raka.

**2. Što morate znati prije nego počnete primati Tecentriq**

**Ne smijete primiti Tecentriq**

• ako ste alergični na atezolizumab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)

Ako niste sigurni, obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego primite Tecentriq.

**Upozorenja i mjere opreza**

Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego što primite Tecentriq:

• ako imate autoimunu bolest (bolest kod koje tijelo napada vlastite stanice)

• ako Vam je rečeno da se rak proširio na mozak

• ako ste ikada imali upalu pluća (koja se zove pneumonitis)

• ako imate ili ste nekada imali kroničnu virusnu infekciju jetre, uključujući hepatitis B (HBV) ili hepatitis C (HCV)

• ako imate infekciju virusom humane imunodeficijencije (HIV) ili sindrom stečene imunodeficijencije (AIDS)

• ako imate značajnu kardiovaskularnu (srčanu) bolest ili poremećaje krvi ili oštećenje organa zbog nedostatnog protoka krvi

• ako ste nekada imali ozbiljne nuspojave uzrokovane liječenjem drugim protutijelima koja pomažu imunosnom sustavu u borbi protiv raka

• ako ste primili lijekove koji stimuliraju imunosni sustav

• ako ste primili lijekove koji potiskuju imunosni sustav

• ako ste primili živo atenuirano (oslabljeno) cjepivo

• ako ste u protekla dva tjedna primili lijekove za liječenje infekcija (antibiotike)

Tecentriq djeluje na Vaš imunosni sustav i može uzrokovati upalu u određenim dijelovima tijela. Rizik od tih nuspojava mogao bi biti veći ako već imate neku autoimunu bolest (bolest kod koje tijelo napada vlastite stanice). Također može doći do čestih razbuktavanja Vaše autoimune bolesti, koja su u većini slučajeva blaga.

Ako se nešto od navedenog odnosi na Vas (ili niste sigurni), razgovarajte sa svojim liječnikom ili medicinskom sestrom prije nego primite Tecentriq.

Tecentriq može uzrokovati neke nuspojave o kojima odmah morate obavijestiti svog liječnika. One mogu nastupiti tjednima ili mjesecima nakon primjene posljednje doze. Odmah obavijestite svog liječnika ako primijetite bilo koji od sljedećih simptoma:

• upalu pluća (pneumonitis): simptomi mogu uključivati pojavu ili pogoršanje kašlja, nedostatak zraka i bol u prsnom košu

• upalu jetre (hepatitis): simptomi mogu uključivati žutu boju kože ili očiju, mučninu, povraćanje, krvarenje ili nastanak modrica, tamnu mokraću i bol u trbuhu

• upalu crijeva (kolitis): simptomi mogu uključivati proljev (vodenaste ili meke stolice), krv u stolici i bol u trbuhu

• upalu štitnjače, nadbubrežnih žlijezda i hipofize (hipotireoza, hipertireoza, insuficijencija nadbubrežne žlijezde ili hipofizitis): simptomi mogu uključivati umor, gubitak tjelesne težine, porast tjelesne težine, promjene raspoloženja, opadanje kose, zatvor, omaglicu, glavobolje, pojačanu žeđ, učestalije mokrenje i promjene vida

• šećernu bolest tipa 1, uključujući ozbiljan i ponekad po život opasan problem zbog kiseline u krvi koja nastaje zbog šećerne bolesti (dijabetička ketoacidoza): simptomi mogu uključivati pojačan osjećaj gladi ili žeđi, češću potrebu za mokrenjem, gubitak tjelesne težine, umor ili poteškoće s jasnim razmišljanjem, slatkast ili voćni zadah, sladak ili metalni okus u ustima ili drugačiji miris mokraće ili znoja, mučninu ili povraćanje, bol u trbuhu te duboko ili ubrzano disanje

• upalu mozga (encefalitis) ili upalu membrane oko kralježnične moždine i mozga (meningitis): simptomi mogu uključivati ukočenost vrata, glavobolju, vrućicu, zimicu, povraćanje, osjetljivost očiju na svjetlost, smetenost i pospanost

• upalu živaca ili tegobe sa živcima (neuropatiju): simptomi mogu uključivati slabost mišića ruku i nogu ili mišića lica, dvoslike, otežan govor i žvakanje, utrnulost i trnce u šakama i stopalima

• upalu kralježnične moždine (mijelitis): simptomi mogu uključivati bol, neuobičajene osjete kao što su utrnulost, trnci, hladnoća ili žarenje, slabost u rukama ili nogama i tegobe s mokraćnim mjehurom i crijevima

• upalu gušterače (pankreatitis): simptomi mogu uključivati bol u trbuhu, mučninu i povraćanje

• upalu srčanog mišića (miokarditis): simptomi mogu uključivati nedostatak zraka, slabije podnošenje fizičkog napora, umor, bol u prsnom košu, oticanje gležnjeva ili nogu, nepravilne otkucaje srca i nesvjesticu

• upalu bubrega (nefritis): simptomi mogu uključivati promjene u količini i boji mokraće, bol u zdjelici i oticanje tijela te mogu dovesti do zatajenja bubrega

• upalu mišića (miozitis): simptomi mogu uključivati mišićnu slabost, umor nakon hodanja ili stajanja, spoticanje ili padove te otežano gutanje ili disanje

• teške reakcije na injekciju, uključujući ozbiljne alergijske reakcije (događaje koji nastupaju tijekom primjene injekcije ili unutar jednog dana nakon nje): mogu uključivati vrućicu, zimicu, nedostatak zraka i navale crvenila

• teške kožne nuspojave: mogu uključivati osip, svrbež, mjehuriće na koži, ljuštenje kože ili ranice na koži i/ili ulceracije u ustima ili na sluznici nosa, grla ili spolnih organa

• upala srčane ovojnice koja je (u nekim slučajevima) praćena nakupljanjem tekućine u srčanoj ovojnici (poremećaji perikarda): simptomi su slični onima miokarditisa, a mogu uključivati bol u prsnom košu (koja se, u slučaju upale srčane ovojnice, obično javlja u prednjem dijelu prsnog koša, oštra je i pogoršava se dubokim disanjem, a ublažava kad sjednete uspravno i nagnete se naprijed), kašalj, nepravilne otkucaje srca, oticanje gležnjeva, nogu ili trbuha, nedostatak zraka, umor i nesvjesticu

• poremećaj kod kojeg imunosni sustav proizvodi previše stanica koje se bore protiv infekcija (histiocita i limfocita) i koji može uzrokovati razne simptome (hemofagocitna limfohistiocitoza): simptomi mogu uključivati povećanu jetru i/ili slezenu, kožni osip, povećanje limfnih čvorova, poteškoće s disanjem, sklonost nastanku modrica, bubrežne poremećaje i srčane tegobe

Ako primijetite bilo koji od gore navedenih simptoma, odmah obavijestite svog liječnika.

Nemojte se pokušavati sami liječiti drugim lijekovima. Liječnik će Vam možda:

• dati druge lijekove koji će spriječiti komplikacije i ublažiti simptome

• odgoditi primjenu sljedeće doze lijeka Tecentriq

• prekinuti liječenje lijekom Tecentriq

**Pretrage i kontrole**

Liječnik će prije liječenja provjeriti Vaše opće zdravstveno stanje. Osim toga, tijekom liječenja će se provoditi i krvne pretrage.

**Djeca i adolescenti**

Ovaj se lijek ne smije davati djeci ni adolescentima mlađima od 18 godina. Naime, sigurnost i djelotvornost lijeka Tecentriq nisu ustanovljene u toj dobnoj skupini.

**Drugi lijekovi i Tecentriq**

Obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. To uključuje i lijekove koje ste nabavili bez recepta, uključujući biljne lijekove.

**Trudnoća i kontracepcija**

• Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego primite ovaj lijek.

• Nećete primiti Tecentriq ako ste trudni, osim ako liječnik ne zaključi da je to neophodno. Naime, nije poznato kako Tecentriq utječe na trudnice – moguće je da bi mogao naškoditi Vašem nerođenom djetetu.

• Ako možete zatrudnjeti, morate koristiti učinkovitu kontracepciju:

- dok se liječite lijekom Tecentriq i

- još 5 mjeseci nakon posljednje doze.

• Ako zatrudnite tijekom liječenja lijekom Tecentriq, obavijestite o tome svog liječnika.

**Dojenje**

Nije poznato izlučuje li se Tecentriq u majčino mlijeko. Pitajte svog liječnika trebate li prestati dojiti ili prekinuti liječenje lijekom Tecentriq.

**Upravljanje vozilima i strojevima**

Tecentriq malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Ako osjećate umor, nemojte upravljati vozilima niti raditi sa strojevima sve dok se ne budete osjećali bolje.

**Tecentriq sadrži polisorbat (E 432)**

Ovaj lijek sadrži 9 mg polisorbata 20 u jednoj dozi od 15 ml, što odgovara 0,6 mg/ml. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije. Obavijestite svog liječnika ako imate bilo koju alergiju za koju znate.

**Kartica za bolesnika**

Kartica za bolesnika koju Vam je dao liječnik sadrži važne informacije iz ove upute o lijeku. Važno je da čuvate tu karticu za bolesnika i pokažete je svom partneru ili njegovateljima.

**3. Kako se Tecentriq primjenjuje**

Tecentriq će Vam dati liječnik koji ima iskustva s liječenjem raka.

Dostupna su dva različita oblika (formulacije) lijeka Tecentriq:

• jedan se daje infuzijom u venu (intravenskom infuzijom)

• drugi se daje injekcijom pod kožu (supkutanom injekcijom).

Vaš liječnik može razmotriti prelazak sa supkutane na intravensku primjenu lijeka Tecentriq (i obratno) ako smatra da je to prikladno za Vas.

**Koliko lijeka Tecentriq u supkutanoj formulaciji ćete primiti**

Preporučena doza Tecentriq otopine za injekciju je 1875 mg svaka tri tjedna.

**Kako se primjenjuje Tecentriq u supkutanoj formulaciji**

Tecentriq se primjenjuje kao injekcija pod kožu (supkutana injekcija).

• Injekcije ćete primati u bedro i trajat će približno 7 minuta.

• Injekcije će se naizmjence davati u lijevo i desno bedro.

• Liječnik ili medicinska sestra svaki će Vam put lijek injicirati u drugo mjesto (koje mora biti najmanje 2,5 cm udaljeno od mjesta prethodne injekcije), na kojem koža nije crvena, prekrivena modricama, osjetljiva na dodir ni tvrda.

• Druge lijekove treba injicirati u druga mjesta.

**Koliko dugo traje liječenje**

Liječnik će Vam nastaviti davati Tecentriq do trenutka kad od njega više ne budete imali koristi. Međutim, njegova će se primjena možda prekinuti ako nuspojave postanu prevelik problem.

**Ako ste propustili dozu lijeka Tecentriq**

Ako propustite doći na termin, odmah dogovorite novi. Da bi liječenje bilo potpuno učinkovito, vrlo je važno da nastavite primati injekcije.

**Ako prestanete primati Tecentriq**

Nemojte prekinuti liječenje lijekom Tecentriq ako o tome prethodno niste razgovarali sa svojim liječnikom. Naime, prekid liječenja mogao bi zaustaviti učinak ovog lijeka.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.

**4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

**Odmah obavijestite svog liječnika** ako se pojavi ili pogorša bilo koja od nuspojava navedenih u nastavku. To se može dogoditi tjednima ili mjesecima nakon posljednje doze. Nemojte se pokušavati sami liječiti drugim lijekovima.

**Tecentriq primijenjen sam**

U kliničkim ispitivanjima u kojima se Tecentriq primjenjivao sam prijavljene su sljedeće nuspojave:

**Vrlo česte** (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

• vrućica

• mučnina

• povraćanje

• izrazit umor i nedostatak energije (iscrpljenost)

• nedostatak energije

• svrbež kože

• proljev

• bol u zglobovima

• osip

• gubitak teka

• nedostatak zraka

• infekcija mokraćnih putova

• bol u leđima

• kašalj

• glavobolja

**Česte** (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

• upala pluća (pneumonitis)

• niske razine kisika, koje mogu uzrokovati nedostatak zraka, a posljedica su upale pluća (hipoksija)

• bol u trbuhu

• bol u mišićima i kostima

• upala jetre

• povišene vrijednosti jetrenih enzima (vide se u nalazima pretraga), koje mogu biti znak upale jetre

• otežano gutanje

• niske vrijednosti kalija (hipokalijemija) ili natrija (hiponatrijemija) u nalazima krvnih pretraga

• nizak krvni tlak (hipotenzija)

• nedovoljno aktivna štitnjača (hipotireoza)

• reakcije povezane s infuzijom lijeka (reakcija na infuziju, preosjetljivost, sindrom otpuštanja citokina ili anafilaksija)

• bolest nalik gripi

• zimica

• upala crijeva

• nizak broj trombocita, zbog čega možete biti skloniji nastanku modrica ili krvarenju (trombocitopenija)

• visoka razina šećera u krvi

• prehlada (nazofaringitis)

• bol u ustima i grlu ili suha usta

• suha koža

• odstupanja u nalazima pretraga bubrežne funkcije (moguće oštećenje bubrega)

• prekomjerno aktivna štitnjača (hipertireoza)

• upala srčane ovojnice koja je (u nekim slučajevima) praćena nakupljanjem tekućine u srčanoj ovojnici (poremećaji perikarda)

• lokalna reakcija na mjestu primjene injekcije

• oštećenje živaca koje može dovesti do utrnulosti, boli i/ili gubitka motoričke funkcije (periferna neuropatija)

**Manje česte** (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

• upala gušterače

• utrnulost ili paraliza, što mogu biti znakovi „Guillain‑Barréova sindroma”

• upala membrane oko kralježnične moždine i mozga

• niske vrijednosti hormona nadbubrežne žlijezde

• šećerna bolest tipa 1 (uključujući dijabetičku ketoacidozu)

• upala mišića (miozitis)

• crvene, suhe, ljuskave mrlje zadebljale kože (psorijaza)

• upala bubrega

• svrbež, mjehurići na koži, ljuštenje kože ili ranice na koži i/ili ulceracije u ustima ili na sluznici nosa, grla ili spolnih organa, koji mogu biti teški (teške kožne nuspojave)

• upala hipofize (žlijezde smještene na bazi mozga)

• povišene vrijednosti kreatin fosfokinaze u krvi (vide se u nalazima pretraga), koje mogu biti znak upale mišića ili srca

• promjene na bilo kojem dijelu kože i/ili genitalnom području koje su praćene sa suhoćom, stanjivanjem, svrbežom i boli (lihenoidni poremećaji)

**Rijetke** (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba):

• upala srčanog mišića

• miastenija gravis – bolest koja može uzrokovati slabost mišića

• upala oka (uveitis)

• hemofagocitna limfohistiocitoza – poremećaj kod kojeg imunosni sustav proizvodi previše stanica koje se bore protiv infekcija (histiocita i limfocita) i koji može uzrokovati razne simptome

• upala kralježnične moždine (mijelitis)

• slabost živaca i mišića lica (pareza lica)

• celijakija (za koju su karakteristični simptomi kao što su bol u trbuhu, proljev i nadutost nakon konzumacije hrane koja sadrži gluten)

**Druge prijavljene nuspojave nepoznate učestalosti** (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka):

• upala mokraćnog mjehura; znakovi i simptomi mogu uključivati često i/ili bolno mokrenje, nagon za mokrenjem, krv u mokraći, bol ili pritisak u donjem dijelu trbuha

• nedostatak ili smanjenje razine probavnih enzima koje proizvodi gušterača (egzokrina insuficijencija gušterače)

**Tecentriq u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje raka**

Sljedeće nuspojave prijavljene su u kliničkim ispitivanjima u kojima se Tecentriq primjenjivao u kombinaciji s drugim lijekovima za rak:

**Vrlo česte** (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

• nizak broj crvenih krvnih stanica, koji može uzrokovati umor i nedostatak zraka

• nizak broj bijelih krvnih stanica, koji može i ne mora biti praćen vrućicom, a može povećati rizik od infekcije (neutropenija, leukopenija)

• nizak broj krvnih pločica, koji može povećati sklonost nastanku modrica ili krvarenju (trombocitopenija)

• konstipacija

• oštećenje živaca koje može dovesti do utrnulosti, boli i/ili gubitka motoričke funkcije (periferna neuropatija)

• nedovoljno aktivna štitnjača (hipotireoza)

• gubitak teka

• nedostatak zraka

• proljev

• mučnina

• svrbež kože

• osip

• bol u zglobovima

• izražen umor (iscrpljenost)

• vrućica

• glavobolja

• kašalj

• bol u mišićima i kostima

• povraćanje

• bol u leđima

• nedostatak energije

• plućna infekcija

• prehlada (nazofaringitis)

• opadanje kose

• visok krvni tlak (hipertenzija)

• oticanje ruku ili nogu

**Česte** (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

• nalazi krvnih pretraga koji ukazuju na niske razine kalija (hipokalijemija) ili natrija (hiponatrijemija)

• upala usne šupljine ili usana

• promuklost (disfonija)

• niske razine magnezija (hipomagnezijemija), koje mogu uzrokovati slabost i mišićne grčeve te utrnulost i bol u rukama i nogama

• proteini u mokraći (proteinurija)

• upala crijeva

• nesvjestica

• povišene vrijednosti jetrenih enzima (vide se u nalazima pretraga), koje mogu biti znak upale jetre

• promjene osjeta okusa (disgeuzija)

• smanjen broj limfocita (jedne vrste bijelih krvnih stanica), koji je povezan s povećanim rizikom od infekcije

• odstupanja u nalazima pretraga bubrežne funkcije (moguće oštećenje bubrega)

• prekomjerno aktivna štitnjača (hipertireoza)

• omaglica

• reakcije povezane s infuzijom lijeka (reakcija na infuziju, preosjetljivost, sindrom otpuštanja citokina ili anafilaksija)

• teška infekcija krvi (sepsa)

**Manje česte** (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

• crvene, suhe, ljuskave mrlje zadebljale kože (psorijaza)

• svrbež, mjehurići na koži, ljuštenje kože ili ranice na koži i/ili ulceracije u ustima ili na sluznici nosa, grla ili spolnih organa, koji mogu biti teški (teške kožne nuspojave)

• upala srčane ovojnice koja je (u nekim slučajevima) praćena nakupljanjem tekućine u srčanoj ovojnici (poremećaji perikarda)

• upala hipofize (žlijezde smještene na bazi mozga)

**Rijetke** (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba):

• hemofagocitna limfohistiocitoza – poremećaj kod kojeg imunosni sustav proizvodi previše stanica koje se bore protiv infekcija (histiocita i limfocita) i koji može uzrokovati razne simptome

• slabost živaca i mišića lica (pareza lica)

• celijakija (za koju su karakteristični simptomi kao što su bol u trbuhu, proljev i nadutost nakon konzumacije hrane koja sadrži gluten)

• promjene na bilo kojem dijelu kože i/ili genitalnom području koje su praćene sa suhoćom, stanjivanjem, svrbežom i boli (lihenoidni poremećaji)

**Druge prijavljene nuspojave** (učestalost nepoznata: ne može se procijeniti iz dostupnih podataka):

• nedostatak ili smanjenje razine probavnih enzima koje proizvodi gušterača (egzokrina insuficijencija gušterače)

Ako se pojavi ili pogorša bilo koja od gore navedenih nuspojava, odmah se obratite svom liječniku.

**Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

**5. Kako čuvati Tecentriq**

Tecentriq će čuvati zdravstveni radnici u bolnici ili klinici. Uvjeti čuvanja su sljedeći:

• Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici bočice iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

• Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati.

• Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

• Lijek se ne smije primijeniti ako je mutan, ako je promijenio boju ili ako sadrži čestice.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Vaš će zdravstveni radnik baciti sve lijekove koji se više ne koriste. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

**6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

**Što Tecentriq sadrži**

• Djelatna tvar je atezolizumab. Jedan ml sadrži 125 mg atezolizumaba.   
Jedna bočica od 15 ml sadrži 1875 mg atezolizumaba.

• Drugi sastojci su L‑histidin, L‑metionin, acetatna kiselina, saharoza, polisorbat 20 (E 432) (pogledajte dio 2. „Tecentriq sadrži polisorbat (E 432)”), rekombinantna ljudska hijaluronidaza (rHuPH20) i voda za injekcije.

**Kako Tecentriq izgleda i sadržaj pakiranja**

Tecentriq je otopina za injekciju. To je bistra, bezbojna do blago žućkasta tekućina.

Tecentriq je dostupan u pakiranju koje sadrži 1 staklenu bočicu.

**Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Njemačka

**Proizvođač**

Roche Pharma AG

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  **Luxembourg/Luxemburg**  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, Κύπρος**  Roche (Hellas) A.E.  **Ελλάδα**  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 |
| **Francuska**  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, Malta**  Roche Products (Ireland) Ltd.  Ireland/L-Irlanda  Tel: +353 (0) 1 469 0700 | **Slovenija**  Roche farmacevtska družba d.o.o.  Tel: +386 - 1 360 26 00 |
| **Ísland**  Roche Pharmaceuticals A/S  c/o Icepharma hf  Sími: +354 540 8000 | **Slovenská republika**  Roche Slovensko, s.r.o.  Tel: +421 - 2 52638201 |
| **Italia**  Roche S.p.A.  Tel: +39 - 039 2471 | **Suomi/Finland**  Roche Oy  Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500 |
| **Latvija**  Roche Latvija SIA  Tel: +371 - 6 7039831 | **Sverige**  Roche AB  Tel: +46 (0) 8 726 1200 |

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

**Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>

---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

**Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:**

Radi sprječavanja medikacijskih pogrešaka važno je provjeriti naljepnice na bočici kako bi se osigurala primjena odgovarajuće formulacije (intravenske ili supkutane) koja je propisana bolesniku.

Tecentriq otopinu za injekciju treba prije primjene vizualno pregledati kako bi se osiguralo da ne sadrži čestice i da nije promijenila boju.

Tecentriq otopina za injekciju je otopina spremna za uporabu koja se NE smije razrjeđivati ni miješati s drugim lijekovima.

Tecentriq otopina za injekciju namijenjena je isključivo za jednokratnu uporabu, a mora je pripremiti zdravstveni radnik.

Nisu primijećene inkompatibilnosti između Tecentriq otopine za injekciju i polipropilena (PP), polikarbonata (PC), nehrđajućeg čelika (SS), polivinilklorida (PVC) i poliuretana (PU).

Priprema štrcaljke

S mikrobiološkog stanovišta, Tecentriq otopinu za injekciju treba primijeniti odmah nakon što se izvuče iz bočice u štrcaljku jer lijek ne sadrži antimikrobne konzervanse ni bakteriostatska sredstva.

• Izvadite bočicu iz hladnjaka i pričekajte da otopina dosegne sobnu temperaturu.

• Izvucite cjelokupan sadržajTecentriq otopine za injekciju iz bočice koristeći sterilnu štrcaljku i iglu za prijenos lijeka (preporučuje se igla veličine 18G).

• Uklonite iglu za prijenos lijeka i pričvrstite set za supkutanu infuziju (npr. s krilcima / leptirastom iglom) koji uključuje iglu za injiciranje od nehrđajućeg čelika veličine 23 – 25G. Za primjenu upotrijebite set za supkutanu infuziju kod kojega rezidualni volumen lijeka koji ostaje u cjevčici NE premašuje 0,5 ml.

• Napunite liniju za supkutanu infuziju otopinom lijeka da biste iz infuzijske linije istisnuli zrak i stanite prije nego što tekućina dođe do igle.

• Nakon što napunite infuzijsku liniju i iz štrcaljke izbacite eventualni višak volumena, uvjerite se da štrcaljka sadrži točno 15 ml otopine lijeka.

• Lijek primijenite odmah kako biste izbjegli začepljenje igle. Ako ste pripremljenu štrcaljku već pričvrstili za napunjeni set za supkutanu infuziju, NEMOJTE je pohraniti za kasniju uporabu.

Ako se doza neće primijeniti odmah, vidjeti dio „Čuvanje štrcaljke“ u nastavku.

Čuvanje štrcaljke

• Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije primjene lijeka odgovornost su korisnika te u pravilu ne bi smjeli biti dulji od 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C, osim ako je priprema provedena u kontroliranim i validiranim aseptičnim uvjetima.

• Ako dozu nećete primijeniti odmah, aseptičnom tehnikom izvucite cjelokupan sadržaj Tecentriq otopine za injekciju iz bočice u štrcaljku kako biste bili sigurni da imate dovoljan volumen za primjenu doze (15 ml) i punjenje seta za supkutanu infuziju. Zamijenite iglu za prijenos lijeka zaštitnim zatvaračem za štrcaljku. Ako ćete štrcaljku pohraniti za kasniju uporabu, NEMOJTE na nju pričvrstiti set za supkutanu infuziju.

• Pripremljena štrcaljka može se čuvati do 30 dana na temperaturi od 2 °C do 8 °C odnosno do 8 sati od trenutka pripreme na temperaturi od ≤ 30 °C i neizravnoj sunčevoj svjetlosti.

• Ako ste štrcaljku čuvali u hladnjaku, prije primjene pričekajte da dosegne sobnu temperaturu.

Način primjene

Tecentriq otopina za injekciju nije namijenjena za intravensku primjenu i mora se primijeniti isključivo supkutanom injekcijom.

Prije primjene, Tecentriq otopinu za injekciju treba izvaditi iz hladnjaka i pričekati da otopina dosegne sobnu temperaturu. Za upute o uporabi i rukovanju Tecentriq otopinom za injekciju prije primjene vidjeti dio 6.6 sažetka opisa svojstava lijeka.

Potrebno je injicirati 15 ml Tecentriq otopine za injekciju supkutano u bedro tijekom razdoblja od približno 7 minuta. Pritom se preporučuje koristiti set za supkutanu infuziju (npr. s krilcima / leptirastom iglom). Bolesniku se NE SMIJE primijeniti rezidualni volumen lijeka koji preostane u cjevčici.

Injekcije treba naizmjence davati isključivo u lijevo i desno bedro. Svaku sljedeću injekciju treba primijeniti najmanje 2,5 cm od mjesta primjene prethodne injekcije, ali nikada u područja na kojima je koža crvena, prekrivena modricama, osjetljiva na dodir ili tvrda. Tijekom liječenja supkutanom formulacijom lijeka Tecentriq poželjno je druge lijekove za supkutanu primjenu injicirati u druga mjesta.

Zbrinjavanje

Odlaganje lijeka Tecentriq u okoliš treba svesti na najmanju moguću mjeru. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.