|  |
| --- |
| Šis dokuments ir apstiprināta Tecentriq zāļu informācija, kurā ir izceltas izmaiņas kopš iepriekšējās procedūras, kas ietekmē zāļu informāciju (EMEA/VR/0000245137).  Plašāku informāciju skatīt Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tecentriq> |

**I PIELIKUMS**

ZĀĻU APRAKSTS

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Tecentriq 840 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

Tecentriq 1 200 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

**2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS**

Tecentriq 840 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

Katrs 14 ml koncentrāta flakons satur 840 mg atezolizumaba (*atezolizumab*).\*

Tecentriq 1 200 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

Katrs 20 ml koncentrāta flakons satur 1 200 mg atezolizumaba (*atezolizumab*).\*

Pēc atšķaidīšanas (skatīt 6.6. apakšpunktu) atšķaidītā šķīduma gala koncentrācijai jābūt starp 3,2 un 16,8 mg/ml.

\*Atezolizumabs ir Fc-modificēta, humanizēta IgG1 anti-programmētās bojāejas liganda 1 (PD-L1) monoklonāla antiviela, kas iegūta Ķīnas kāmju olnīcu šūnās, izmantojot rekombinantās DNS tehnoloģiju.

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katrs 840 mg Tecentriq flakons satur 5,6 mg polisorbāta 20.

Katrs 1 200 mg Tecentriq flakons satur 8 mg polisorbāta 20.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

**3. ZĀĻU FORMA**

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai.

Dzidrs, bezkrāsains līdz nedaudz dzeltenīgs šķidrums. Šķīduma pH ir 5,5‑6,1, un osmolalitāte ir 129‑229 mOsm/kg.

**4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA**

**4.1. Terapeitiskās indikācijas**

Urotēlija karcinoma (UK)

Tecentriq monoterapijā indicēts lokāli progresējošas vai metastātiskas UK ārstēšanai pieaugušiem pacientiem:

• pēc iepriekš veiktas platīnu saturošas ķīmijterapijas vai

• gadījumos, kad nav piemērota cisplatīna lietošana un audzējā ir PD-L1 ekspresija ≥ 5% (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Nesīkšūnu plaušu vēzis agrīnā stadijā (NSŠPV)

Tecentriq monoterapijā indicēts adjuvantā terapijā pēc pilnīgas audzēja rezekcijas un platīnu saturošas ķīmijterapijas pieaugušiem pacientiem ar NSŠPV ar augstu recidīva risku, kuru audzējā PD‑L1 ekspresija ir ≥ 50% audzēja šūnu (AŠ) un kuriem nav EGFR mutants vai ALK pozitīvs NSŠPV (skatīt 5.1. apakšpunktu par atlases kritērijiem).

Progresējošs NSŠPV

Tecentriq kombinācijā ar bevacizumabu, paklitakselu un karboplatīnu indicēts pirmās izvēles terapijai pieaugušiem pacientiem ar metastātisku neplakanšūnu NSŠPV. Pacientiem ar EGFR mutantu vai ALK pozitīvu NSŠPV Tecentriq kombinācijā ar bevacizumabu, paklitakselu un karboplatīnu ir indicēts tikai tad, ja piemērotā mērķterapija nav bijusi veiksmīga (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Tecentriq kombinācijā ar nab-paklitakselu un karboplatīnu ir indicēts pirmās izvēles terapijai pieaugušiem pacientiem ar metastātisku neplakanšūnu NSŠPV, kuriem nav EGFR mutants vai ALK pozitīvs NSŠPV (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Tecentriq monoterapijā ir indicēts pirmās izvēles terapijai pieaugušiem pacientiem ar metastātisku NSŠPV, kuru audzējā PD-L1 ekspresija ir ≥ 50 % AŠ vai ≥ 10 % audzēju infiltrējošo imūno šūnu (IŠ) un kuriem nav EGFR mutants vai ALK pozitīvs NSŠPV (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Tecentriq monoterapijā ir indicēts pirmās izvēles terapijai pieaugušiem pacientiem ar progresējošu NSŠPV, kuriem nav piemērota platīnu saturoša ķīmijterapija (atlases kritērijus skatīt 5.1. apakšpunktā).

Tecentriq monoterapijā indicēts lokāli progresējoša vai metastātiska NSŠPV ārstēšanai pieaugušiem pacientiem pēc iepriekš veiktas ķīmijterapijas. Pacientiem ar EGFR mutantu vai ALK pozitīvu NSŠPV pirms Tecentriq lietošanas ir jābūt lietojušiem mērķterapijas (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Sīkšūnu plaušu vēzis (SŠPV)

Tecentriq kombinācijā ar karboplatīnu un etopozīdu ir indicēts pirmās izvēles terapijai pieaugušiem pacientiem ar plaši izplatījušos sīkšūnu plaušu vēzi (PI-SŠPV) (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Trīskārši negatīvs krūts vēzis (TNKV)

Tecentriq kombinācijā ar nab-paklitakselu indicēts neoperējama lokāli progresējoša vai metastātiska TNKV ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, ja PD‑L1 ekspresija audzējā ir ≥ 1 % un metastātiskas slimības ārstēšanai pacients iepriekš nav saņēmis ķīmijterapiju.

Hepatocelulāra karcinoma (HCC)

Tecentriq kombinācijā ar bevacizumabu ir indicēts progresējošas vai nerezecējamas HCC ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuri iepriekš nav saņēmuši sistēmisku terapiju (skatīt 5.1. apakšpunktu).

**4.2. Devas un lietošanas veids**

Tecentriq lietošana jāsāk un jāuzrauga ārstiem, kuriem ir pieredze vēža ārstēšanā.

PD-L1 testēšana pacientiem ar UK, TNKV vai NSŠPV

*Tecentriq monoterapija*

Ja indikācijā norādīts, pacienta izvēle ārstēšanai ar Tecentriq, pamatojoties uz PD-L1 ekspresiju audzējā, jāapstiprina ar validētu testu (skatīt 4.1. un 5.1. apakšpunktu).

*Tecentriq kombinētā terapijā*

Pacientiem ar iepriekš neārstētu TNKV ārstēšana jāizvēlas, pamatojoties uz audzēja PD-L1 ekspresiju, kas noteikta, izmantojot validētu testu (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Devas

Ieteicamā Tecentriq deva ir vai nu 840 mg, ievadot intravenozi ik pēc divām nedēļām, 1 200 mg, ievadot intravenozi ik pēc 3 nedēļām, **vai** 1 680 mg, ievadot intravenozi ik pēc četrām nedēļām, kā redzams 1. tabulā.

Lietojot Tecentriq kombinētā terapijā, lūdzam skatīt arī pilnīgu zāļu informāciju par kombinācijā lietotajām zālēm (skatīt arī 5.1. apakšpunktu).

**1. tabula. Ieteicamās devas Tecentriq intravenozai ievadīšanai**

| **Indikācija** | **Ieteicamā deva un shēma** | **Terapijas ilgums** |
| --- | --- | --- |
| **Tecentriq monoterapija** | |  |
| 1L UK | • 840 mg ik pēc 2 nedēļām vai  • 1 200 mg ik pēc 3 nedēļām, vai  • 1 680 mg ik pēc 4 nedēļām | Līdz slimības progresēšanai vai nekontrolējamai toksicitātei |
| 1L metastātisks NSŠPV |
| 1L platīna ķīmijterapijai neatbilstošs NSŠPV |
| NSŠPV agrīnā stadijā | • 840 mg ik pēc 2 nedēļām vai  • 1 200 mg ik pēc 3 nedēļām, vai  • 1 680 mg ik pēc 4 nedēļām | 1 gadu, ja nenotiek slimības recidīvs vai nerodas nepieņemama toksicitāte. Ārstēšana ilgāk par 1 gadu netika pētīta. |
| 2L UK | • 840 mg ik pēc 2 nedēļām vai  • 1 200 mg ik pēc 3 nedēļām, vai  • 1 680 mg ik pēc 4 nedēļām | Līdz klīniskā ieguvuma izzušanai (skatīt 5.1. apakšpunktu) vai nekontrolējamai toksicitātei |
| 2L NSŠPV |
| **Tecentriq kombinētā terapija** | | |
| 1L neplakanšūnu NSŠPV  ar bevacizumabu, paklitakselu un karboplatīnu | Indukcijas un balstterapijas fāzes:  • 840 mg ik pēc 2 nedēļām vai  • 1 200 mg ik pēc 3 nedēļām, vai  • 1 680 mg ik pēc 4 nedēļām  Ievadot vienā dienā, Tecentriq ir jāievada vispirms.  Indukcijas fāze kombinētām zālēm (četri vai seši cikli):  Bevacizumabs, paklitaksels un tad karboplatīns ir jāievada ik pēc trim nedēļām.    Balstterapijas fāze (bez ķīmijterapijas): bevacizumabs ik pēc 3 nedēļām. | Līdz slimības progresēšanai vai nekontrolējamai toksicitātei. Turpinot ārstēšanu ar Tecentriq pēc slimības progresēšanas, ir novērotas netipiskas atbildes reakcijas (t.i., sākotnējā slimības progresēšana, kam seko audzēja apjoma samazināšanās).Ārsts var apsvērt ārstēšanu pēc slimības progresēšanas. |
| 1L neplakanšūnu NSŠPV,  ar nab-paklitakselu un karboplatīnu | Indukcijas un balstterapijas fāzes:  • 840 mg ik pēc 2 nedēļām vai  • 1 200 mg ik pēc 3 nedēļām, vai  • 1 680 mg ik pēc 4 nedēļām  Ievadot vienā dienā, Tecentriq ir jāievada vispirms.  Indukcijas fāze kombinētām zālēm (četri vai seši cikli): Nab-paklitakselu un karboplatīnu ievada 1. dienā; papildus tam nab-paklitakselu ievada katra 3 nedēļu cikla 8. un 15. dienā. | Līdz slimības progresēšanai vai nekontrolējamai toksicitātei. Turpinot ārstēšanu ar Tecentriq pēc slimības progresēšanas, ir novērotas netipiskas atbildes reakcijas (t.i., sākotnējā slimības progresēšana, kam sekoja audzēja apjoma samazināšanās). Ārsts var apsvērt ārstēšanu pēc slimības progresēšanas. |
| 1L PI-SŠPV, ar karboplatīnu un etopozīdu | Indukcijas un balstterapijas fāzes:  • 840 mg ik pēc 2 nedēļām vai  • 1 200 mg ik pēc 3 nedēļām, vai  • 1 680 mg ik pēc 4 nedēļām  Ievadot vienā dienā, Tecentriq ir jāievada vispirms.  Indukcijas fāze kombinētām zālēm (četri vai seši cikli): Karboplatīnu un tad etopozīdu ievada 1. dienā; etopozīdu ievada arī katra 3 nedēļu cikla 2. un 3. dienā. | Līdz slimības progresēšanai vai nekontrolējamai toksicitātei. Turpinot ārstēšanu ar Tecentriq pēc slimības progresēšanas, ir novērotas netipiskas atbildes reakcijas (t.i., sākotnējā slimības progresēšana, kam sekoja audzēja apjoma samazināšanās). Ārsts var apsvērt ārstēšanu pēc slimības progresēšanas. |
| 1L neoperējams lokāli progresējošs vai metastātisks TNKV, ar nab-paklitakselu | • 840 mg ik pēc 2 nedēļām vai  • 1 200 mg ik pēc 3 nedēļām, vai  • 1 680 mg ik pēc 4 nedēļām  Ja Tecentriq ievada tajā pašā dienā, tas ir jāievada pirms nab-paklitaksela. 100 mg/ m2 nab-paklitaksela jāievada katra 28 dienu cikla 1., 8. un 15. dienā | Līdz slimības progresēšanai vai nekontrolējamai toksicitātei. |
| Progresējoša vai neoperējama HCC, ar bevacizumabu | • 840 mg ik pēc 2 nedēļām vai  • 1 200 mg ik pēc 3 nedēļām, vai  • 1 680 mg ik pēc 4 nedēļām  Ja Tecentriq ievada tajā pašā dienā, tas ir jāievada pirms bevacizumaba. Bevacizumabu ievada devā 15 mg/kg ķermeņa masas (ķ.m.) ik pēc 3 nedēļām. | Līdz klīniskā ieguvuma izzušanai vai nekontrolējamai toksicitātei. |

*Atliktas vai izlaistas devas*

Ja Tecentriq plānotā deva nav ievadīta, tā jāievada pēc iespējas ātrāk. Zāļu ievadīšanas grafiks jākoriģē, lai saglabātu atbilstošu starplaiku starp devām.

*Devas pielāgošana ārstēšanas laikā*

Tecentriq devas samazināšana nav ieteicama.

*Devas ievadīšanas atlikšana vai lietošanas pārtraukšana (skatīt arī 4.4. un 4.8. apakšpunktu)*

**2. tabula. Tecentriq devas pielāgošanas ieteikumi**

| **Imūnmediēta nevēlamā blakusparādība** | **Smaguma pakāpe** | **Terapijas pielāgošana** |
| --- | --- | --- |
| **Pneimonīts** | 2. pakāpe | Uz laiku pārtraukt Tecentriq lietošanu  Ārstēšanu drīkst atsākt, kad traucējums mazinās līdz 0. vai 1. pakāpei 12 nedēļu laikā un kortikosteroīdu deva samazināta līdz ≤ 10 mg prednizona vai līdzvērtīgu zāļu dienā |
|  | 3. vai 4. pakāpe | Pilnīgi pārtraukt Tecentriq lietošanu |
| **Hepatīts (pacientiem, kuriem nav HCC)** | 2. pakāpe:  (ALAT vai ASAT no > 3 līdz 5 x virs normas augšējās robežas [NAR]  *vai*  bilirubīns asinīs no > 1,5 līdz 3 x NAR) | Uz laiku pārtraukt Tecentriq lietošanu  Ārstēšanu drīkst atsākt, kad traucējums mazinās līdz 0. vai 1. pakāpei 12 nedēļu laikā un kortikosteroīdu deva samazināta līdz ≤ 10 mg prednizona vai līdzvērtīgu zāļu dienā |
| 3. vai 4. pakāpe:  (ALAT vai ASAT > 5 x NAR  *vai*  bilirubīns asinīs > 3 x NAR) | Pilnīgi pārtraukt Tecentriq lietošanu |
| **Hepatīts pacientiem ar HCC** | Ja ASAT/ALAT sākotnējā stāvoklī ir normas robežās un paaugstinās līdz > 3 līdz ≤ 10 x NAR  *vai*  Ja ASAT/ALAT sākotnējā stāvoklī ir > 1 līdz ≤ 3 x NAR un paaugstinās līdz > 5 līdz ≤ 10 x NAR,  *vai*  Ja ASAT/ALAT sākotnējā stāvoklī ir > 3 līdz ≤ 5 x NAR un paaugstinās līdz > 8 līdz ≤ 10 x NAR. | Uz laiku pārtraukt Tecentriq lietošanu.  Ārstēšanu drīkst atsākt, kad blakusparādība 12 nedēļu laikā ir mazinājusies līdz 0. vai 1. pakāpei un kortikosteroīdu deva ir samazināta līdz ≤ 10 mg prednizona vai tā līdzvērtīgu zāļu dienā. |
| Ja ASAT/ALAT paaugstinās līdz > 10 x NAR  *vai*  kopējais bilirubīns paaugstinās līdz > 3 x NAR. | Pilnīgi pārtraukt Tecentriq lietošanu |
| **Kolīts** | 2. vai 3. pakāpes caureja (palielinājums par ≥ 4 vēdera izejām dienā, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli)  *vai*  simptomātisks kolīts | Uz laiku pārtraukt Tecentriq lietošanu  Ārstēšanu drīkst atsākt, kad traucējums mazinās līdz 0. vai 1. pakāpei 12 nedēļu laikā un kortikosteroīdu deva samazināta līdz ≤ 10 mg prednizona vai līdzvērtīgu zāļu dienā |
| 4. pakāpes caureja vai kolīts (dzīvībai bīstams; indicēta tūlītēja iejaukšanās) | Pilnīgi pārtraukt Tecentriq lietošanu |
| **Hipotireoze vai hipertireoze** | Simptomātiska | Uz laiku pārtraukt Tecentriq lietošanu  *Hipotireoze:*  ārstēšanu drīkst atsākt, kad simptomi ir novērsti ar vairogdziedzera aizstājterapiju un TSH līmenis pazeminās  *Hipertireoze:*  ārstēšanu drīkst atsākt, kad simptomi ir novērsti ar vairogdziedzera darbību nomācošām zālēm un vairogdziedzera darbība uzlabojas |
| **Virsnieru mazspēja** | Simptomātiska | Uz laiku pārtraukt Tecentriq lietošanu  Ārstēšanu drīkst atsākt, kad simptomi mazinās līdz 0. vai 1. pakāpei 12 nedēļu laikā un kortikosteroīdu deva samazināta līdz ≤ 10 mg prednizona vai līdzvērtīgu zāļu dienā, un pacienta stāvoklis, lietojot aizstājterapiju, ir stabils |
| **Hipofizīts** | 2. vai 3. pakāpe | Uz laiku pārtraukt Tecentriq lietošanu  Ārstēšanu drīkst atsākt, kad simptomi mazinās līdz 0. vai 1. pakāpei 12 nedēļu laikā un kortikosteroīdu deva samazināta līdz ≤ 10 mg prednizona vai līdzvērtīgu zāļu dienā, un pacienta stāvoklis, lietojot aizstājterapiju, ir stabils |
| 4. pakāpe | Pilnīgi pārtraukt Tecentriq lietošanu |
| **1. tipa cukura diabēts** | 3. vai 4. pakāpes hiperglikēmija (glikozes līmenis tukšā dūšā > 250 mg/dl vai 13,9 mmol/l) | Uz laiku pārtraukt Tecentriq lietošanu  Ārstēšanu drīkst atsākt, kad sasniegta vielmaiņas kompensācija ar insulīna aizstājterapiju |
| **Izsitumi/smagas ādas nevēlamās blakusparādības** | 3. pakāpe  vai aizdomas par Stīvensa-Džonsona sindromu (*SJS*) vai toksisko epidermas nekrolīzi (TEN)1 | Uz laiku pārtraukt Tecentriq lietošanu  Ārstēšanu drīkst atsākt, kad simptomi mazinās līdz 0. vai 1. pakāpei 12 nedēļu laikā un kortikosteroīdu deva samazināta līdz ≤ 10 mg prednizona vai līdzvērtīgu zāļu dienā |
| 4. pakāpe  vai apstiprināts Stīvensa-Džonsona sindroms (*SJS*) vai toksiskā epidermas nekrolīze (TEN)1 | Pilnīgi pārtraukt Tecentriq lietošanu |
| **Miastēniskais sindroms/*myasthenia gravis*, Gijēna-Barē (*Guillain-Barré*) sindroms, meningoencefalīts un sejas parēze** | 1. vai 2. pakāpes sejas parēze | Uz laiku pārtraukt Tecentriq lietošanu  Ārstēšanu drīkst atsākt, ja traucējums pilnīgi izzudis. Ja, pārtraucot lietot Tecentriq, traucējums pilnībā neizzūd, pilnīgi pārtraukt Tecentriq lietošanu. |
| Visas pakāpes miastēniskais sindroms/*myasthenia gravis*, Gijēna-Barē sindroms un meningoencefalīts  vai 3. vai 4. pakāpes sejas parēze | Pilnīgi pārtraukt Tecentriq lietošanu |
| **Mielīts** | 2., 3. vai 4. pakāpe | Pilnīgi pārtraukt Tecentriq lietošanu |
| **Pankreatīts** | 3. vai 4. pakāpes amilāzes vai lipāzes līmeņa paaugstināšanās serumā (> 2 x NAR)  vai 2. vai 3. pakāpes pankreatīts | Uz laiku pārtraukt Tecentriq lietošanu  Ārstēšanu drīkst atsākt, kad amilāzes un lipāzes līmenis serumā pazeminājies līdz 0. vai 1. pakāpei 12 nedēļu laikā vai pankreatīta simptomi izzuduši, un kortikosteroīdu deva samazināta līdz ≤ 10 mg prednizona vai līdzvērtīgu zāļu dienā |
| 4. pakāpe vai jebkuras pakāpes atkārtots pankreatīts | Pilnīgi pārtraukt Tecentriq lietošanu |
| **Miokardīts** | 2. vai smagāka pakāpe | Pilnīgi pārtraukt Tecentriq lietošanu |
| **Nefrīts** | 2. pakāpe:  (kreatinīna līmenis no > 1,5 līdz 3,0 x no sākotnējā stāvokļa vai no > 1,5 līdz 3,0 x NAR) | Uz laiku pārtraukt Tecentriq lietošanu  Ārstēšanu drīkst atsākt, kad simptomi mazinās līdz 0. vai 1. pakāpei 12 nedēļu laikā un kortikosteroīdu deva samazināta līdz ≤ 10 mg prednizona vai līdzvērtīgu zāļu dienā |
| 3. vai 4. pakāpe:  (kreatinīna līmenis > 3,0 x no sākuma stāvokļa vai > 3,0 x NAR) | Pilnīgi pārtraukt Tecentriq lietošanu |
| **Miozīts** | 2. vai 3. pakāpe | Uz laiku pārtraukt Tecentriq lietošanu |
| 4. pakāpe vai recidivējošs 3. pakāpes miozīts | Pilnīgi pārtraukt Tecentriq lietošanu |
| **Perikarda slimības** | 1. pakāpes perikardīts | Uz laiku pārtraukt Tecentriq lietošanu2 |
| 2. vai augstāka pakāpe | Pilnīgi pārtraukt Tecentriq lietošanu |
| **Hemofagocītiskā limfohistiocitoze** | Aizdomas par hemofagocītisko limfohistiocitozi1 | Pilnīgi pārtraukt Tecentriq lietošanu |
| **Citas imūnmediētas nevēlamās blakusparādības** | 2. vai 3. pakāpe | Ārstēšana jāpārtrauc, līdz stāvoklis 12 nedēļu laikā uzlabojas līdz 0.-1. pakāpei, un kortikosteroīdu deva ir samazināta līdz ≤ 10 mg prednizona vai līdzvērtīgu zāļu dienā |
| 4. pakāpe vai 3. pakāpe atkārtoti | Pilnīgi pārtraukt Tecentriq lietošanu (izņemot endokrinopātijas, kas tiek kontrolētas ar hormonu aizstājterapiju) |
| **Citas nevēlamās blakusparādības** | **Smaguma pakāpe** | **Terapijas pielāgošana** |
| **Ar infūziju saistītas reakcijas** | 1. vai 2. pakāpe | Samazināt infūzijas ātrumu vai pārtraukt ievadīšanu. Ārstēšanu var atsākt, kad traucējums izzudis |
| 3. vai 4. pakāpe | Pilnīgi pārtraukt Tecentriq lietošanu |

ALAT = alanīna aminotransferāze; ASAT = aspartāta aminotransferāze; NAR = normas augšējā robeža

Piezīme: toksicitātes pakāpes ir jānosaka atbilstoši pašreizējai Nacionālā Vēža institūta vispārējo nevēlamo blakusparādību terminoloģijas kritēriju (NCI-CTCAE) versijai.

1 Neatkarīgi no smaguma pakāpes.

2 Detalizēti izmeklēt sirdi, lai noteiktu etioloģiju un veiktu atbilstošu ārstēšanu.

Īpašas pacientu grupas

*Pediatriskā populācija*

Tecentriq drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Pašlaik pieejamie dati ir aprakstīti 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktā, taču ieteikumus par devām nevar sniegt.

*Gados vecāki cilvēki*

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, pacientiem ≥ 65 gadu vecumā Tecentriq devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu).

*Āzijas izcelsmes pacienti*

Tā kā Āzijas izcelsmes pacientiem pētījumā IMpower150 tika novērota pastiprināta hematoloģiska toksicitāte, paklitaksela ieteicamā sākumdeva ir 175 mg/m2 ik pēc trīs nedēļām.

*Nieru darbības traucējumi*

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu). Datu par pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem ir pārāk maz, lai izdarītu secinājumus par šo pacientu grupu.

*Aknu darbības traucējumi*

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama. Tecentriq nav pētīts pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 5.2. apakšpunktu).

*Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) funkcionālā stāvokļa ≥ 2*

Pacienti ar ECOG funkcionālā stāvokļa indeksu ≥ 2 tika izslēgti no TNKV, PI-SŠPV, 2. izvēles UK un HCC klīniskajiem pētījumiem (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktus).

Lietošanas veids

Svarīgi pārbaudīt zāļu marķējumu, lai nodrošinātu, ka pacientam tiek ievadīta pareiza nozīmētā zāļu forma (intravenoza vai subkutāna).

Tecentriq intravenozi ievadāmo formu nav paredzēts ievadīt subkutāni, un tā jāievada tikai intravenozas infūzijas veidā.

Infūziju nedrīkst ievadīt straujas intravenozas injekcijas vai bolusa veidā.

Pacientiem, kuriem pašlaik Tecentriq tiek ievadīts intravenozi, to ir iespējams aizstāt ar atezolizumaba šķīdumu injekcijām un otrādi.

Tecentriq pirmā intravenozā deva jāievada 60 minūtēs. Ja pirmajai infūzijai ir laba panesamība, visas turpmākās infūzijas drīkst ievadīt 30 minūtēs.

Ieteikumus par zāļu sagatavošanu un atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

**4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret atezolizumabu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

**4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Imūnmediētas nevēlamās blakusparādības

Lielākā daļa imūnmediēto nevēlamo blakusparādību, kas radās atezolizumaba terapijas laikā, bija atgriezeniskas, pārtraucot atezolizumaba lietošanu un sākot lietot kortikosteroīdus un/vai saņemot atbalstošu aprūpi. Novērotas imūnmediētas nevēlamās blakusparādības, kas skar vairāk nekā vienu organisma sistēmu. Imūnmediētas atezolizumaba nevēlamās blakusparādības var rasties arī pēc pēdējās atezolizumaba devas lietošanas.

Ja ir aizdomas par imūnmediētām blakusparādībām, atbilstoši jāizvērtē, lai apstiprinātu attiecīgo etioloģiju vai pārliecinātos, ka nav citu cēloņu. Atkarībā no nevēlamās blakusparādības smaguma uz laiku jāpārtrauc atezolizumaba lietošana un jālieto kortikosteroīdi. Stāvoklim uzlabojoties līdz ≤ 1. pakāpei, kortikosteroīdu lietošana pakāpeniski jāsamazina ≥ 1 mēneša laikā. Pamatojoties uz ierobežotajiem datiem no klīniskajiem pētījumiem, kuros piedalījās pacienti, kuriem imūnmediētas nevēlamās blakusparādības nebija iespējams kontrolēt ar sistēmisku kortikosteroīdu lietošanu, var apsvērt citu sistēmisko imūnsupresantu lietošanu.

Atezolizumaba lietošana jāpārtrauc pilnīgi, ja kāda imūnmediēta 3. pakāpes nevēlamā blakusparādība rodas atkārtoti vai ja rodas jebkādas imūnmediētas 4. pakāpes nevēlamās blakusparādības, izņemot endokrinopātijas, kas tiek kontrolētas ar hormonu aizstājterapiju (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

Dati no novērošanas pētījumiem liecina, ka pacientiem, kuriem anamnēzē ir autoimūna slimība (AID; *autoimmune disease*) var būt paaugstināts imūnmediēto blakusparādību risks pēc imūnsistēmas kontrolpunktu inhibitoru terapijas, salīdzinot ar risku pacientiem, kuriem anamnēzē nav AID. Turklāt esošās AID paasinājumi bija bieži, bet lielākā daļa bija viegli un kontrolējami.

*Imūnmediēts pneimonīts*

Klīniskajos pētījumos lietojot atezolizumabu, novēroti pneimonīta gadījumi, tai skaitā letāli (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti jākontrolē vai nerodas pneimonīta pazīmes un simptomi, un jāizslēdz citi cēloņi, kas nav imūnmediēts pneimonīts.

Ārstēšana ar atezolizumabu uz laiku jāpārtrauc, ja rodas 2. pakāpes pneimonīts, un jāsāk lietot 1‑2 mg/kg ķermeņa masas (ķ.m.) prednizona vai līdzvērtīgu zāļu dienā. Ja simptomi mazinās līdz ≤ 1. pakāpei, kortikosteroīdu lietošana pakāpeniski jāsamazina ≥ 1 mēneša laikā. Ārstēšanu ar atezolizumabu drīkst atsākt, ja traucējums mazinās līdz ≤ 1. pakāpei 12 nedēļu laikā un kortikosteroīdu deva samazināta līdz ≤ 10 mg prednizona vai līdzvērtīgu zāļu dienā. Ārstēšana ar atezolizumabu jāpārtrauc pilnīgi, ja ir 3. vai 4. pakāpes pneimonīts.

*Imūnmediēts hepatīts*

Klīniskajos pētījumos lietojot atezolizumabu, novēroti hepatīta gadījumi, reizēm ar letālu iznākumu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti jākontrolē vai nerodas hepatīta pazīmes un simptomi.

Pirms ārstēšanas uzsākšanas, periodiski ārstēšanas ar atezolizumabu laikā un atbilstoši indikācijām pēc klīniska novērtējuma jāpārbauda aspartāta aminotransferāzes (ASAT), alanīna aminotransferāzes (ALAT) un bilirubīna līmenis.

Pacientiem, kuriem nav HCC, ārstēšana ar atezolizumabu uz laiku jāpārtrauc, ja 2. pakāpes traucējumi (ALAT vai ASAT no > 3 līdz 5 x NAR vai bilirubīns asinīs no > 1,5 līdz 3 x NAR) saglabājas ilgāk nekā 5–7 dienas, un jāsāk lietot 1‑2 mg/kg ķ.m. prednizona vai līdzvērtīgu zāļu dienā. Ja stāvoklis uzlabojas līdz ≤ 1. pakāpei, kortikosteroīdu lietošana pakāpeniski jāsamazina ≥ 1 mēneša laikā.

Ārstēšanu ar atezolizumabu var atsākt, ja traucējums mazinās līdz ≤ 1. pakāpei 12 nedēļu laikā un kortikosteroīdu deva samazināta līdz ≤ 10 mg prednizona vai līdzvērtīgu zāļu dienā. Ārstēšana ar atezolizumabu jāpārtrauc pilnīgi, ja ir 3. vai 4. pakāpes traucējumi (ALAT vai ASAT > 5,0 x NAR vai bilirubīns asinīs > 3 x NAR).

Pacientiem ar HCC, ārstēšana ar atezolizumabu uz laiku jāpārtrauc un jāsāk lietot 1‑2 mg/kg ķ.m. prednizona vai līdzvērtīgu zāļu dienā, ja ALAT vai ASAT līmenis paaugstinās no normas sākotnējā stāvoklī līdz > 3 līdz ≤ 10 x NAR vai no > 1 līdz ≤ 3 x NAR sākotnējā stāvoklī līdz > 5 līdz ≤ 10 x NAR, vai no > 3 līdz ≤ 5 x NAR sākotnējā stāvoklī līdz > 8 līdz ≤ 10 x NAR un šādā līmenī saglabājas ilgāk par 5 līdz 7 dienām. Ja stāvoklis uzlabojas līdz ≤ 1. pakāpei, kortikosteroīdu lietošana pakāpeniski jāsamazina ≥ 1 mēneša laikā.

Ārstēšanu ar atezolizumabu var atsākt, ja traucējums mazinās līdz ≤ 1. pakāpei 12 nedēļu laikā un kortikosteroīdu deva samazināta līdz ≤ 10 mg prednizona vai līdzvērtīgu zāļu dienā. Ārstēšana ar atezolizumabu jāpārtrauc pilnīgi, ja ALAT vai ASAT līmenis paaugstinās līdz > 10 x NAR vai kopējais bilirubīna līmenis paaugstinās līdz > 3 x NAR.

*Imūnmediēts kolīts*

Klīniskajos pētījumos lietojot atezolizumabu, novēroti caurejas vai kolīta gadījumi (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti jākontrolē vai nerodas kolīta pazīmes un simptomi.

Ārstēšana ar atezolizumabu uz laiku jāpārtrauc, ja rodas 2. vai 3. pakāpes caureja (palielināšanās par ≥ 4 vēdera izejām dienā, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli) vai kolīts (simptomātisks). Ja ir 2. pakāpes caureja vai kolīts, ja simptomi saglabājas > 5 dienas vai atsākas, jāsāk lietot 1‑2 mg/kg ķ.m. prednizona vai līdzvērtīgu zāļu dienā. Ja ir 3. pakāpes caureja vai kolīts, jāsāk ārstēšana ar intravenoziem kortikosteroīdiem (1‑2 mg/kg ķ.m. dienā metilprednizolona vai līdzvērtīgu zāļu). Kad simptomi mazinājušies, jāsāk ārstēšana ar 1 – 2 mg/kg ķ.m. prednizona vai līdzvērtīgu zāļu dienā. Ja simptomi mazinās līdz ≤ 1. pakāpei, kortikosteroīdu lietošana pakāpeniski jāsamazina ≥ 1 mēneša laikā. Ārstēšanu ar atezolizumabu drīkst atsākt, ja traucējums mazinās līdz ≤ 1. pakāpei 12 nedēļu laikā un kortikosteroīdu deva samazināta līdz ≤ 10 mg prednizona vai līdzvērtīgu zāļu dienā. Ārstēšana ar atezolizumabu jāpārtrauc pilnīgi, ja ir 4. pakāpes traucējumi (dzīvībai bīstami; indicēta neatliekama iejaukšanās), caureja vai kolīts. Jāņem vērā, ka potenciāli var attīstīties ar kolītu saistītas kuņģa un zarnu trakta perforācijas komplikācijas.

*Imūnmediētas endokrinopātijas*

Klīniskajos pētījumos lietojot atezolizumabu, novērota hipotireoze, hipertireoze, virsnieru mazspēja, hipofizīts un 1. tipa cukura diabēts, tai skaitā diabētiskā ketoacidoze (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacienti jākontrolē vai nerodas endokrinopātiju klīniskas pazīmes un simptomi. Vairogdziedzera funkcija jāpārbauda pirms ārstēšanas ar atezolizumabu un periodiski tās laikā. Pacienti ar sākotnēji pastāvošām vairogdziedzera funkcionālo testu rezultātu novirzēm atbilstoši jāārstē.

Asimptomātiski pacienti, kuriem ir vairogdziedzera funkcionālo testu rezultātu novirzes, var saņemt atezolizumabu. Simptomātiskas hipotireozes gadījumā atezolizumabu lietošana uz laiku jāpārtrauc un atbilstoši nepieciešamībai jāuzsāk vairogdziedzera hormonu aizstājterapija. Izolētu hipotireozi var ārstēt ar aizstājterapiju un bez kortikosteroīdiem. Simptomātiskas hipertireozes gadījumā atezolizumabu lietošana uz laiku jāpārtrauc un atbilstoši nepieciešamībai jāsāk lietot vairogdziedzera darbību nomācošas zāles. Ārstēšanu ar atezolizumabu var atsākt, kad simptomi ir novērsti un vairogdziedzera darbība uzlabojas.

Simptomātiskas virsnieru mazspējas gadījumā atezolizumabu lietošana uz laiku jāpārtrauc un jāsāk ārstēšana ar intravenoziem kortikosteroīdiem (1‑2 mg/kg ķ.m. metilprednizolona vai līdzvērtīgu zāļu dienā). Kad simptomi mazinās, jāturpina ārstēšana ar 1 līdz 2 mg/kg ķ.m. prednizona vai līdzvērtīgu zāļu dienā. Ja simptomi mazinās līdz ≤ 1. pakāpei, kortikosteroīdu deva pakāpeniski jāsamazina ≥ 1 mēneša laikā. Ārstēšanu drīkst atsākt, ja traucējums mazinās līdz ≤ 1. pakāpei 12 nedēļu laikā un kortikosteroīdu deva samazināta līdz ≤ 10 mg prednizona vai līdzvērtīgu zāļu dienā, un pacienta stāvoklis, lietojot aizstājterapiju (ja nepieciešama), ir stabils.

2. vai 3. pakāpes hipofizīta gadījumā atezolizumaba terapija uz laiku jāpārtrauc, jāsāk ārstēšana ar intravenozi ievadītiem kortikosteroīdiem (no 1 līdz 2 mg metilprednizolona vai līdzvērtīgu zāļu/kg ķ.m. dienā) un pēc vajadzības jāsāk hormonu aizstājterapija. Tiklīdz simptomi mazinās, ārstēšana jāturpina ar 1 - 2 mg/kg ķ.m. prednizona vai līdzvērtīgu zāļu dienā. Simptomiem mazinoties līdz ≤ 1. pakāpei, kortikosteroīdu lietošana pakāpeniski jāsamazina ≥ 1 mēneša laikā. Ja 12 nedēļu laikā stāvoklis uzlabojas līdz ≤ 1. pakāpei, kortikosteroīdu deva ir samazināta līdz ≤ 10 mg prednizona vai līdzvērtīgu zāļu dienā un pacienta stāvoklis, saņemot aizstājterapiju (ja tāda nepieciešama), ir stabils, var atsākt šo zāļu lietošanu. 4. pakāpes hipofizīta gadījumā atezolizumaba lietošana pilnīgi jāpārtrauc.

Pacientiem ar 1. tipa cukura diabētu jāsāk insulīnterapija. Ja ir ≥ 3. pakāpes hiperglikēmija (glikozes līmenis tukšā dūšā > 250 mg/dl vai 13,9 mmol/l), atezolizumaba lietošana uz laiku jāpārtrauc. Ārstēšanu ar atezolizumabu drīkst atsākt, kad, lietojot insulīna aizstājterapiju, sasniegta vielmaiņas kontrole.

*Imūnmediēts meningoencefalīts*

Klīniskajos pētījumos lietojot atezolizumabu, novērots meningoencefalīts (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti jākontrolē vai nerodas meningīta vai encefalīta klīniskās pazīmes un simptomi.

Ārstēšana ar atezolizumabu pilnīgi jāpārtrauc, ja rodas jebkuras pakāpes meningīts vai encefalīts. Jāsāk ārstēšana ar intravenoziem kortikosteroīdiem (1‑2 mg/kg ķ.m. metilprednizolona vai līdzvērtīgu zāļu dienā). Kad simptomi mazinājušies, jāturpina ar 1‑2 mg/kg ķ.m. prednizona vai līdzvērtīgu zāļu dienā.

*Imūnmediētas neiropātijas*

Pacientiem, kuri saņēmuši atezolizumabu, novērots miastēniskais sindroms/*myasthenia gravis* vai Gijēna-Barē sindroms, kas var būt dzīvībai bīstams, un sejas parēze. Pacienti jākontrolē vai nerodas motoras vai sensoras neiropātijas simptomi.

Klīniskajos pētījumos lietojot atezolizumabu, novērots mielīts (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti rūpīgi jākontrolē, vai nerodas pazīmes un simptomi, kas liecina par mielītu.

Ārstēšana ar atezolizumabu pilnīgi jāpārtrauc, ja rodas jebkuras pakāpes miastēniskais sindroms/ *myasthenia gravis* vai Gijēna-Barē sindroms. Jāapsver ārstēšanas sākšana ar sistēmiskiem kortikosteroīdiem (1-2 mg/kg ķ.m. prednizona vai līdzvērtīgu zāļu devā dienā).

Ārstēšana ar atezolizumabu uz laiku jāpārtrauc, ja rodas 1. vai 2. pakāpes sejas parēze, un jāapsver ārstēšana ar sistēmiski lietojamiem kortikosteroīdiem (1 – 2 mg/kg ķ.m. prednizona vai līdzvērtīgu zāļu dienā). Ārstēšanu ar atezolizumabu drīkst atsākt tikai tad, ja traucējums pilnīgi izzudis. Ārstēšana ar atezolizumabu pilnīgi jāpārtrauc, ja rodas 3. vai 4. pakāpes sejas parēze vai jebkāda cita neiropātija, kas pilnībā neizzūd, pārtraucot atezolizumaba lietošanu.

Ārstēšana ar atezolizumabu pilnīgi jāpārtrauc, ja rodas 2., 3. vai 4. pakāpes mielīts.

*Imūnmediēts pankreatīts*

Klīniskajos pētījumos lietojot atezolizumabu, novērots pankreatīts, tai skaitā amilāzes un lipāzes līmeņa paaugstināšanās serumā (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti rūpīgi jākontrolē, vai nerodas pazīmes un simptomi, kas liecina par akūtu pankreatītu.

Ārstēšana ar atezolizumabu uz laiku jāpārtrauc, ja rodas ≥ 3. pakāpes amilāzes un lipāzes līmeņa paaugstināšanās serumā (> 2 x NAR) vai 2. vai 3. pakāpes pankreatīts, un jāsāk lietot intravenozi kortikosteroīdi (no 1 līdz 2 mg/kg ķ.m. metilprednizolona vai līdzvērtīgu zāļu dienā). Kad simptomi mazinās, jāturpina ar 1–2 mg/kg ķ.m. prednizona vai līdzvērtīgu zāļu dienā. Ārstēšanu ar atezolizumabu drīkst atsākt, ja amilāzes un lipāzes līmenis serumā pazeminās līdz ≤ 1. pakāpei 12 nedēļu laikā vai pankreatīta simptomi izzūd, un kortikosteroīdu deva samazināta līdz ≤ 10 mg prednizona vai līdzvērtīgu zāļu dienā. Ārstēšana ar atezolizumabu jāpārtrauc pilnīgi, ja ir 4. pakāpes traucējumi vai jebkuras pakāpes atkārtots pankreatīts.

*Imūnmediēts miokardīts*

Lietojot atezolizumabu ir novēroti miokardīta gadījumi, tai skaitā ar letālu iznākumu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti jākontrolē, vai nerodas miokardīta pazīmes un simptomi. Miokardīts var būt arī miozīta klīniskā izpausme, un tas ir attiecīgi jāārstē.

Pacientiem ar kardiāliem vai kardiopulmonāliem simptomiem jāizvērtē, vai nav radies iespējams miokardīts, lai varētu nodrošināt atbilstošu pasākumu uzsākšanu agrīnā stadijā. Ja ir aizdomas par miokardītu, uz laiku jāpārtrauc ārstēšana ar atezolizumabu, nekavējoties jāuzsāk ārstēšana ar sistēmiski lietojamiem kortikosteroīdiem, lietojot 1‑2 mg/kg ķermeņa masas prednizona vai līdzvērtīgu zāļu dienā, un ir jāveic tūlītēja kardioloģijas konsultācija ar diagnostiku saskaņā ar pašreizējām klīniskajām vadlīnijām. Ja ir apstiprināta miokardīta diagnoze, ārstēšana ar atezolizumabu jāpārtrauc pilnīgi, ja rodas ≥ 2. pakāpes miokardīts (skatīt 4.2. apakšpunktu).

*Imūnmediēts nefrīts*

Klīniskajos pētījumos, lietojot atezolizumabu, novērots nefrīts (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti jākontrolē, vai nemainās nieru darbības rādītāji.

Ārstēšana ar atezolizumabu uz laiku jāpārtrauc, ja rodas 2. pakāpes nefrīts, un jāuzsāk ārstēšana ar sistēmiski lietojamiem kortikosteroīdiem, lietojot 1–2 mg/kg ķ.m. prednizona vai līdzvērtīgu zāļu dienā. Ja 12 nedēļu laikā stāvoklis uzlabojas līdz ≤ 1. pakāpes traucējumam un kortikosteroīdu deva ir samazināta līdz ≤ 10 mg prednizona vai līdzvērtīgu zāļu dienā, var atsākt atezolizumaba lietošanu. Ārstēšana ar atezolizumabu jāpārtrauc pilnīgi, ja rodas 3. vai 4. pakāpes nefrīts.

*Imūnmediēts miozīts*

Lietojot atezolizumabu ir novēroti miozīta gadījumi, tai skaitā gadījumi ar letālu iznākumu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti ir jākontrolē, vai nerodas miozīta pazīmes un simptomi. Pacienti ar iespējamu miozītu ir jākontrolē, vai nerodas miokardīta pazīmes.

Ja pacientam rodas miozīta pazīmes un simptomi, jāveic rūpīga uzraudzība, un pacients ir nekavējoties jānosūta pie speciālista, lai veiktu novērtēšanu un ārstēšanu. Ja rodas 2. vai 3. pakāpes miozīts, ārstēšana ar atezolizumabu uz laiku jāpārtrauc un jāuzsāk kortikosteroīdu lietošana (1-2 mg/kg ķ.m. prednizona vai līdzvērtīgu zāļu dienā). Ja simptomi mazinās līdz ≤ 1. pakāpei, kortikosteroīdu deva pakāpeniski jāsamazina atbilstoši klīniskām indikācijām. Ārstēšanu ar atezolizumabu var atsākt, ja traucējums mazinās līdz ≤ 1. pakāpei 12 nedēļu laikā un kortikosteroīdu deva ir samazināta līdz ≤ 10 mg prednizona vai līdzvērtīgu zāļu iekšķīgi dienā. Ja rodas 4. pakāpes miozīts vai recidivējošs 3. pakāpes miozīts, vai arī ja kortikosteroīda devu nav iespējams samazināt līdz ≤ 10 mg prednizona vai līdzvērtīgu zāļu dienā 12 nedēļu laikā pēc traucējuma rašanās, ārstēšana ar atezolizumabu jāpārtrauc pilnīgi.

*Imūnmediētas smagas ādas nevēlamās blakusparādības*

Pacientiem, kuri lietoja atezolizumabu, novērotas imūnmediētas smagas ādas nevēlamās blakusparādības (*Severe cutaneous adverse reactions*, *SCAR*), tai skaitā ziņots par Stīvensa‑Džonsona sindroma (*SJS*) un toksiskās epidermas nekrolīzes (TEN) gadījumiem. Pacienti jānovēro, vai nerodas iespējamas smagas ādas reakcijas, un to gadījumā jāizslēdz citi cēloņi. Ja radušās aizdomas par *SCAR*, pacienti jānosūta pie speciālista diagnozes noteikšanai un aprūpei.

Pamatojoties uz nevēlamās blakusparādības smaguma pakāpi, 3. pakāpes ādas blakusparādību gadījumā atezolizumaba lietošana uz laiku jāpārtrauc un jāuzsāk sistēmiska terapija ar kortikosteroīdiem, lietojot devu 1-2 mg/kg ķ.m. prednizona vai līdzvērtīgu zāļu dienā. Ārstēšanu ar atezolizumabu var atsākt, ja traucējums mazinās līdz ≤ 1. pakāpei 12 nedēļu laikā un kortikosteroīdu deva ir samazināta līdz ≤ 10 mg prednizona vai līdzvērtīgu zāļu dienā. Ārstēšana ar atezolizumabu jāpārtrauc pilnīgi, ja rodas 4. pakāpes ādas reakcija un jāuzsāk ārstēšana ar kortikosteroīdiem.

Atezolizumaba lietošana uz laiku jāpārtrauc pacientiem ar aizdomām par *SJS* vai TEN. Apstiprināta *SJS* vai TEN gadījumā atezolizumaba lietošana jāpārtrauc pilnīgi.

Piesardzība ir jāievēro, ja atezolizumaba lietošana tiek apsvērta pacientam, kuram iepriekš, lietojot citu imūnstimulējošu pretvēža līdzekli, radusies smaga vai dzīvībai bīstama nevēlama ādas blakusparādība.

*Imūnmediētas perikarda slimības*

Lietojot atezolizumabu, ir novērotas perikarda slimības, tai skaitā perikardīts, perikarda izsvīdums un sirds tamponāde, kas dažkārt izraisīja letālu iznākumu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti jākontrolē, vai nerodas perikarda slimību klīniskās pazīmes un simptomi.

Ja ir aizdomas par 1. pakāpes perikardītu, uz laiku jāpārtrauc ārstēšana ar atezolizumabu, un ir jāveic tūlītēja kardioloģiska konsultācija ar diagnostiku saskaņā ar pašreizējām klīniskajām vadlīnijām. Ja ir aizdomas par ≥ 2. pakāpes perikarda slimību, ārstēšana ar atezolizumabu uz laiku jāpārtrauc, nekavējoties jāuzsāk ārstēšana ar sistēmiski lietojamiem kortikosteroīdiem, lietojot 1-2 mg/kg ķermeņa masas prednizonu vai līdzvērtīgu zāļu dienā, un ir jāveic tūlītēja kardioloģiska konsultācija ar diagnostiku saskaņā ar pašreizējām klīniskajām vadlīnijām. Ja ir apstiprināta perikarda slimības diagnoze, ārstēšana ar atezolizumabu pilnībā jāpārtrauc ≥ 2. pakāpes perikarda slimības gadījumā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

*Hemofagocītiskā limfohistiocitoze*

Pacientiem, kuri lietoja atezolizumabu, ir novērota hemofagocītiskā limfohistiocitoze (HLH), tai skaitā gadījumi ar letālu iznākumu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Jāapsver HLH iespējamība pacientiem, kuriem novēro netipisku vai ilgstošu citokīnu atbrīvošanās sindromu. Pacienti jānovēro, vai nerodas HLH klīniskas pazīmes un simptomi. Ja radušās aizdomas par HLH, pilnīgi jāpārtrauc atezolizumaba lietošana, un pacienti jānosūta pie speciālista diagnozes noteikšanai un aprūpei.

*Citas imūnmediētas nevēlamās blakusparādības*

Ņemot vērā atezolizumaba darbības mehānismu, var rasties citas iespējamas imūnmediētas blakusparādības, tostarp neinfekciozs cistīts.

Novērtējiet visas iespējamās imūnmediētās blakusparādības, lai izslēgtu citus cēloņus. Jānovēro, vai pacientiem nerodas imūnmediētu blakusparādību pazīmes un simptomi, un, ņemot vērā reakcijas smaguma pakāpi, pacientiem jāveic izmaiņas terapijā un tie jāārstē ar kortikosteroīdiem atbilstoši klīniskām indikācijām (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

Ar infūziju saistītas reakcijas

Lietojot atezolizumabu, novērotas ar infūziju saistītas reakcijas, tostarp anafilakse (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacientiem ar 1. vai 2. pakāpes ar infūziju saistītu reakciju infūzijas ātrums jāsamazina vai ārstēšana jāpārtrauc. Pacientiem ar 3. vai 4. pakāpes ar infūziju saistītu reakciju atezolizumaba lietošana pilnīgi jāpārtrauc. Pacienti ar 1. vai 2. pakāpes ar infūziju saistītu reakciju var turpināt saņemt atezolizumabu stingrā uzraudzībā; var apsvērt premedikāciju ar pretdrudža un antihistamīna līdzekļiem.

Slimībai specifiski piesardzības pasākumi

*Atezolizumaba lietošana kombinācijā ar bevacizumabu, paklitakselu un karboplatīnu metastātiska NSŠPV ārstēšanā*

Pirms terapijas uzsākšanas ārstiem rūpīgi jāapsver kopējie riski, kādi piemīt četru zāļu, atezolizumaba, bevacizumaba, paklitaksela un karboplatīna lietošanai kombinācijā (skatīt 4.8. apakšpunktu).

*Atezolizumaba lietošana kombinācijā ar nab-paklitakselu metastātiska TNKV gadījumā*

Neitropēnija un perifēriskā neiropātija, kas rodas ārstēšanas laikā ar atezolizumabu un nab-paklitakselu var būt pārejoša pēc nab-paklitaksela pārtraukšanas. Ārstiem jāiepazīstas ar šo zāļu īpašiem piesardzības pasākumiem un kontrindikācijām nab-paklitaksela zāļu aprakstā (ZA).

*Atezolizumaba lietošana UK gadījumā iepriekš neārstētiem pacientiem, kuriem cisplatīna terapiju uzskata par nepiemērotu*

Sākotnējie un prognostiskie slimības rādītāji pētījuma IMvigor210 1. paraugkopas populācijā kopumā bija līdzīgi kā pacientiem klīnikā, kuriem ārstēšanu ar cisplatīnu varētu uzskatīt par nepiemērotu, bet kuriem varētu būt piemērota kombinētā ķīmijterapija ar karboplatīnu saturošiem līdzekļiem. Nav pietiekamu datu par pacientu apakšgrupu, kuriem nepiemērota varētu būt jebkāda ķīmijterapija, tāpēc šādiem pacientiem atezolizumabs jālieto piesardzīgi un tikai pēc tam, kad individuāli novērtēts riska un ieguvuma potenciālais līdzsvars.

*Atezolizumaba lietošana kombinācijā ar bevacizumabu, paklitakselu un karboplatīnu*

Pacienti ar NSŠPV, kuriem radioloģiskos izmeklējumos tika konstatēta nepārprotama audzēja infiltrācija krūškurvja lielajos asinsvados vai nepārprotama plaušu bojājumu kavitācija, tika izslēgti no pivotālā klīniskā pētījuma IMpower150 pēc tam, kad tika novēroti vairāki letālas plaušu asiņošanas gadījumi, kas ir zināms bevacizumaba terapijas riska faktors.

Datu trūkuma dēļ atezolizumabs piesardzīgi jālieto šajā pacientu populācijā, un to drīkst darīt tikai pēc pacienta ieguvuma un riska rūpīgas izvērtēšanas.

*Atezolizumaba lietošana kombinācijā ar bevacizumabu, paklitakselu un karboplatīnu EGFR+ pacientiem ar NSŠPV, kuru slimība ir progresējusi, lietojot erlotinibu un bevacizumabu*

Pētījumā IMpower150 nav iegūti dati par atezolizumaba efektivitāti kombinācijā ar bevacizumabu, paklitakselu un karboplatīnu EGFR+ pacientiem, kuriem slimība ir iepriekš progresējusi, lietojot erlotinibu un bevacizumabu.

*Atezolizumaba lietošana kombinācijā ar bevacizumabu HCC ārstēšanai*

Dati par pacientiem ar HCC, kuru aknu slimība atbilda B klasei pēc *Child-Pugh* klasifikācijas un kuri tika ārstēti ar atezolizumabu kombinācijā ar bevacizumabu, ir ļoti ierobežoti, un šobrīd nav pieejami dati par pacientiem ar HCC, kuru aknu slimība atbilst C klasei pēc *Child-Pugh* klasifikācijas.

Pacientiem, kurus ārstē ar bevacizumabu, ir palielināts asiņošanas risks, un ir ziņots par smagu kuņģa-zarnu trakta asiņošanu, tai skaitā gadījumiem ar letālu iznākumu pacientiem ar HCC, kuri tika ārstēti ar atezolizumabu kombinācijā ar bevacizumabu. Pirms sākt ārstēšanu ar atezolizumabu kombinācijā ar bevacizumabu, pacientiem ar HCC jāveic barības vada vēnu varikozes izmeklējumi un turpmāka ārstēšana saskaņā ar klīnisko praksi. Bevacizumaba lietošana ir pilnībā jāpārtrauc pacientiem, kuriem kombinētās terapijas laikā attīstās 3. vai 4. pakāpes asiņošana. Skatīt bevacizumaba zāļu aprakstu.

Ārstēšanas laikā ar atezolizumabu kombinācijā ar bevacizumabu var rasties cukura diabēts. Ārstiem jākontrolē pacienta cukura līmeni asinīs pirms ārstēšanas ar atezolizumabu kombinācijā ar bevacizumabu uzsākšanas, kā arī periodiski ārstēšanas laikā, atbilstoši klīniskām indikācijām.

*Atezolizumaba lietošana metastātiska NSŠPV pirmās izvēles monoterapijai*

Pirms pirmās izvēles monoterapijas uzsākšanas pacientiem ar NSŠPV ārstiem jāņem vērā atezolizumaba iedarbības aizkavēšanās. Lietojot atezolizumabu, salīdzinājumā ar ķīmijterapiju, 2,5 mēnešu laikā pēc randomizācijas ir novērots lielāks nāves gadījumu skaits, kam seko ieguvums ilgtermiņa dzīvildzes ziņā. Specifisks(i) ar agrīnas nāves gadījumiem saistīts(i) faktors(i) nav identificēts(i) (skatīt 5.1. apakšpunktu).

No klīniskajiem pētījumiem izslēgtie pacienti

No klīniskajiem pētījumiem tika izslēgti pacienti ar šādām slimībām: autoimūna slimība anamnēzē, pneimonīts anamnēzē, aktīvas metastāzes galvas smadzenēs, ECOG PS ≥ 2 (izņemot pacientus ar progresējošu NSŠPV, kuriem nav piemērota platīnu saturoša terapija), HIV, B hepatīta vai C hepatīta infekcija (pacientiem, kuriem nav HCC), nozīmīga sirds un asinsvadu slimība un pacienti ar neadekvātu hematoloģisko un izvadorgānu funkciju. No klīniskajiem pētījumiem tika izslēgti pacienti, kuri bija saņēmuši dzīvu, novājinātu mikroorganismu vakcīnas 28 dienu laikā pirms iesaistīšanas pētījumā, sistēmiskus imūnitāti stimulējošus līdzekļus 4 nedēļu laikā vai sistēmiskus imūnsupresantus 2 nedēļu laikā pirms iekļaušanas pētījumā, kā arī terapeitiskas iekšķīgi lietojamas vai intravenozas antibiotikas 2 nedēļu laikā pirms iesaistīšanas pētījumā.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Šīs zāles satur polisorbātu 20. Katrs Tecentriq 840 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai flakons satur 5,6 mg polisorbāta 20, kas ir līdzvērtīgi 0,4 mg/ml. Katrs Tecentriq 1 200 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai flakons satur 8 mg polisorbāta 20, kas ir līdzvērtīgi 0,4 mg/ml. Polisorbāts 20 var izraisīt alerģiskas reakcijas.

Pacienta kartīte

Ārstam ar pacientu jāpārrunā ar Tecentriq terapiju saistītais risks. Pacientam tiks izsniegta Pacienta kartīte un tiks norādīts, ka tā visu laiku jānēsā līdzi.

**4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Oficiāli farmakokinētiskās mijiedarbības pētījumi ar atezolizumabu nav veikti. Atezolizumabs no asinsrites tiek izvadīts kataboliski, tāpēc metaboliska zāļu mijiedarbība nav paredzama.

Iespējamās mijiedarbības dēļ ar atezolizumaba farmakodinamisko darbību un efektivitāti jāizvairās no sistēmisku kortikosteroīdu vai imūnsupresantu lietošanas pirms atezolizumaba lietošanas uzsākšanas. Tomēr sistēmiskus kortikosteroīdus vai citus imūnsupresantus imūnmediētu blakusparādību ārstēšanai var lietot pēc atezolizumaba lietošanas uzsākšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

**4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

Sievietes ar reproduktīvo potenciālu

Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu ārstēšanas laikā ar atezolizumabu un vēl 5 mēnešus pēc tam jālieto efektīvi kontracepcijas līdzekļi.

Grūtniecība

Dati par atezolizumaba lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Attīstības un reproduktivitātes pētījumi ar atezolizumabu nav veikti. Pētījumi ar dzīvniekiem liecina, ka PD‑L1/PD-1 inhibīcija peļu grūsnības modeļos var izraisīt imūnmediētu augļa atgrūšanu, kā sekas ir augļa bojāeja (skatīt 5.3. apakšpunktu). Šie rezultāti liecina par iespējamu risku, pamatojoties uz darbības mehānismu, ka atezolizumaba lietošana grūtniecības laikā varētu kaitēt auglim, tai skaitā izraisīt abortu vai nedzīvi dzimušo rādītāja palielināšanos.

Zināms, ka cilvēka imūnglobulīni G1 (IgG1) šķērso placentāro barjeru, un atezolizumabs ir IgG1, tāpēc atezolizumabs var no mātes nonākt augļa organismā.

Atezolizumabu nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja vien atezolizumaba lietošana nav nepieciešama sievietes klīniskā stāvokļa dēļ.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai atezolizumabs izdalās cilvēka pienā. Atezolizumabs ir monoklonāla antiviela, un paredzams, ka tas nonāks pirmpienā un vēlāk pienā mazākā daudzumā. Risku jaundzimušajam/zīdainim nevar izslēgt. Lēmums pārtraukt bērna barošanu ar krūti vai pārtraukt terapiju ar Tecentriq, jāpieņem izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Klīniskie dati par atezolizumaba iespējamo ietekmi uz fertilitāti nav pieejami. Reproduktīvās toksicitātes un toksiskas ietekmes uz attīstību pētījumi ar atezolizumabu nav veikti, taču, pamatojoties uz 26 nedēļu atkārtotu devu toksicitātes pētījuma rezultātiem, atezolizumabs ietekmēja menstruālo ciklu, ja aprēķinātais AUC aptuveni 6 reizes pārsniedza AUC pacientiem, kuri saņēma ieteicamo devu, un iedarbība bija atgriezeniska (skatīt 5.3. apakšpunktu). Nebija nekādas ietekmes uz vīriešu reproduktīvajiem orgāniem.

**4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Tecentriq nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pacientiem, kuriem ir nogurums, jāiesaka nevadīt transportlīdzekli un neapkalpot mehānismus, līdz simptomi neizzūd (skatīt 4.8. apakšpunktu).

**4.8. Nevēlamās blakusparādības**

Drošuma profila kopsavilkums

Atezolizumaba lietošanas drošums monoterapijā pamatojas uz apkopotiem datiem par 5 039 pacientiem ar dažādu veidu audzējiem. Biežākās nevēlamās blakusparādības (> 10%) bija nogurums (29,3%), samazināta ēstgriba (20,1%), izsitumi (19,7%), slikta dūša (18,8%), klepus (18,2%), caureja (18,1%), drudzis (17,9%), aizdusa (16,6%), artralģija (16,2%), nieze (13,3%), astēnija (13%), muguras sāpes (12,2%), vemšana (11,7%), urīnceļu infekcija (11%) un galvassāpes (10,2%).

Atezolizumaba lietošanas drošums kombinācijā ar citām zālēm vērtēts 4 535 pacientiem ar dažādiem audzēju veidiem. Biežākās nevēlamās blakusparādības (≥ 20%) bija anēmija (36,8%), neitropēnija (36,6%), slikta dūša (35,5%), nogurums (33,1%), alopēcija (28,1%), izsitumi (27,8%), caureja (27,6%), trombocitopēnija (27,1%), aizcietējums (25,8%), samazināta ēstgriba (24,7%) un perifēriska neiropātija (24,4%).

*Atezolizumaba lietošana NSŠPV adjuvantā terapijā*

Atezolizumaba drošuma profils, lietojot to adjuvantā terapijā nesīkšūnu plaušu vēža (NSŠPV) pacientu populācijā (IMpower010 pētījums), kopumā bija līdzīgs kopējam apkopotajam monoterapijas drošuma profilam pacientiem ar progrešējošu slimību. Tomēr, imūnmediētu nevēlamo blakuspārādību sastopamība pētījumā Impower010 bija 51,7% salīdzinājumā ar 38,4% apkopotā monoterapijas populācijā ar progresējošu slimību. Lietojot adjuvanto terapiju netika konstatētas jaunas imūnmediētas nevēlamās blakusparādības.

*Atezolizumaba lietošana kombinācijā ar bevacizumabu, paklitakselu un karboplatīnu*

NSŠPV pirmās izvēles terapijas pētījumā (IMpower150), lietojot četru zāļu shēmu - atezolizumabu, bevacizumabu, paklitakselu un karboplatīnu, nevēlamās blakusparādības kopumā novēroja biežāk nekā lietojot atezolizumabu, paklitakselu un karboplatīnu, tai skaitā 3. un 4. pakāpes blakusparādības (63,6% salīdzinot ar 57,5%), 5. pakāpes blakusparādības (6,1% salīdzinot ar 2,5%), ar atezolizumabu saistītas blakusparādības (52,4% salīdzinot ar 48,0%), kā arī blakusparādības, kas rezultējās ar pētījuma terapijas pārtraukšanu (33,8% salīdzinot ar 13,3%). Par sliktu dūšu, caureju, stomatītu, nogurumu, pireksiju, gļotādu iekaisumu, pavājinātu ēstgribu, ķermeņa masas samazināšanos, hipertensiju un proteinūriju biežāk (≥ 5% atšķirība) ziņots pacientiem, kuri saņēma atezolizumabu kombinācijā ar bevacizumabu, paklitakselu un karboplatīnu. Citas klīniski nozīmīgas nevēlamas blakusparādības, kuras biežāk novēroja atezolizumaba, bevacizumaba, paklitaksela un karboplatīna grupā, bija epistakse, hemoptīze, cerebrovaskulāri traucējumi, ieskaitot letālus gadījumus.

Sīkāka informācija par nopietnām nevēlamām blakusparādībām norādīta 4.4. apakšpunktā.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības (NBP) norādītas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai (OSK) un biežuma kategorijai 3. tabulā atezolizumaba monoterapijas vai kombinētās terapijas gadījumā. Nevēlamās blakusparādības, saistītas ar atezolizumaba vai ķīmijterapiju lietošanu monoterapijā var rasties, lietojot šīs zāles kombinācijā, kaut arī klīniskajos pētījumos par kombinēto terapiju par tādām blakusparādībām netika ziņots. Izmantotas šādas biežuma kategorijas: ļoti bieži (≥ 1/10), bieži (≥ 1/100 līdz < 1/10), retāk (≥ 1/1 000 līdz < 1/100), reti (≥ 1/10 000 līdz < 1/1 000), ļoti reti (< 1/10 000), nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

**3. tabula. Ar atezolizumabu ārstētiem pacientiem radušos nevēlamo blakusparādību kopsavilkums**

| **Atezolizumabs monoterapijā** | | **Atezolizumabs kombinētajā terapijā** |
| --- | --- | --- |
| **Infekcijas un infestācijas** | | |
| Ļoti bieži | urīnceļu infekcijasa | plaušu infekcijab |
| Bieži |  | sepseaj |
| **Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi** | | |
| Ļoti bieži |  | anēmija, trombocitopēnijad, neitropēnijae, leikopēnijaf |
| Bieži | trombocitopēnijad | limfopēnijag |
| Reti | hemofagocītiskā limfohistiocitoze | hemofagocītiskā limfohistiocitoze |
| **Imūnās sistēmas traucējumi** | | |
| Bieži | ar infūziju saistīta reakcijah | ar infūziju saistīta reakcijah |
| **Endokrīnās sistēmas traucējumi** | | |
| Ļoti bieži |  | hipotireozei |
| Bieži | hipotireoze,i hipertireozej | hipertireozej |
| Retāk | cukura diabētsk, virsnieru mazspējal, hipofizītsm | hipofizītsm |
| **Vielmaiņas un uztures traucējumi** | |  |
| Ļoti bieži | samazināta ēstgriba | samazināta ēstgriba |
| Bieži | hipokaliēmijaae, hiponatriēmijaaf, hiperglikēmija | hipokaliēmijaae, hiponatriēmijaaf, hipomagnēmijan |
| **Nervu sistēmas traucējumi** | |  |
| Ļoti bieži | galvassāpes | perifēriskā neiropātijao, galvassāpes |
| Bieži | perifēriskā neiropātijao | ģībonis, reibonis |
| Retāk | Gijēna-Barē sindromsp, meningoencefalītsq |  |
| Reti | miastēniskais sindromsr, sejas parēze, mielīts | sejas parēze |
| **Acu bojājumi** | | |
| Reti | uveīts |  |
| **Sirds funkcijas traucējumi** | | |
| Bieži | perikarda slimībasao |  |
| Retāk |  | perikarda slimībasao |
| Reti | miokardītss |  |
| **Asinsvadu sistēmas traucējumi** | | |
| Ļoti bieži |  | hipertensijaai |
| Bieži | hipotensija |  |
| **Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības** | | |
| Ļoti bieži | aizdusa, klepus | aizdusa, klepus, nazofaringītsam |
| Bieži | pneimonītst, hipoksijaag, nazofaringītsam | disfonija |
| **Kuņģa un zarnu trakta traucējumi** | | |
| Ļoti bieži | slikta dūša, vemšana, caurejau | slikta dūša, vemšana, caurejau, aizcietējums |
| Bieži | kolītsv, vēdera sāpes, disfāgija, orofaringeālas sāpesw, sausa mute | stomatīts, disgeizija, kolītsv |
| Retāk | pankreatītsx |  |
| Reti | celiakija | celiakija |
| **Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi** | | |
| Bieži | paaugstināts ASAT līmenis, paaugstināts ALAT līmenis, hepatītsy | paaugstināts ASAT līmenis, paaugstināts ALAT līmenis |
| **Ādas un zemādas audu bojājumi** | | |
| Ļoti bieži | izsitumiz, nieze | izsitumiz, nieze, alopēcijaah |
| Bieži | sausa ādaap |  |
| Retāk | smagas ādas nevēlamās blakusparādībasak, psoriāzean | smagas ādas nevēlamās blakusparādībasak, psoriāzean |
| Reti | pemfigoīds, *lichen* veida bojājumiaq | pemfigoīds, *lichen* veida bojājumiaq |
| **Skeleta un muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi** | | |
| Ļoti bieži | artralģija, muguras sāpes | artralģija, skeleta un muskuļu sāpesaa, muguras sāpes |
| Bieži | skeleta un muskuļu sāpesaa |  |
| Retāk | miozītsab |  |
| **Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi** | | |
| Bieži | paaugstināts kreatinīna līmenis asinīsc | proteinūrijaac, paaugstināts kreatinīna līmenis asinīsc |
| Retāk | nefrītsad |  |
| Nav zināms | neinfekciozs cistītsal |  |
| **Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā** | | |
| Ļoti bieži | pireksija, nogurums, astēnija | pireksija, nogurums, astēnija, perifēriska tūska |
| Bieži | gripai līdzīga slimība, drebuļi |  |
| **Izmeklējumi** | | |
| Bieži |  | paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs |
| Retāk | paaugstināts kreatīnfosfokināzes līmenis asinīs |  |

a Ietver ziņojumus par urīnceļu infekciju, cistītu, pielonefrītu, *Escherichia* izraisītu urīnceļu infekciju, baktēriju izraisītu urīnceļu infekciju, nieres infekciju, akūtu pielonefrītu, hronisku pielonefrītu, pielītu, nieru abscesu, streptokoku izraisītu urīnceļu infekciju, uretrītu, sēnīšu izraisītu urīnceļu infekciju, pseidomonu izraisītu urīnceļu infekciju.

b Ietver ziņojumus par pneimoniju, bronhītu, apakšējo elpceļu infekciju, infekciozu pleiras izsvīdumu, traheobronhītu, atipisku pneimoniju, plaušu abscesu, infekcijas izraisītu hroniskas obstruktīvas elpceļu slimības saasināšanos, pneimoniju onkoloģiskās saslimšanas gadījumā, piopneimotoraksu, pleiras infekcijām, pneimoniju pēc manipulācijām.

c Ietver ziņojumus par paaugstinātu kreatinīna līmeni asinīs un hiperkreatinēmiju.

d Ietver ziņojumus par imūntrombocitopēniju, trombocitopēniju un samazinātu trombocītu skaitu.

e Ietver ziņojumus par neitropēniju, neitrofilo leikocītu skaita samazināšanos, febrilu neitropēniju, neitropēnisku sepsi, granulocitopēniju.

f Ietver ziņojumus par balto asinsķermenīšu skaita samazināšanos un leikopēniju.

g Ietver ziņojumus par limfopēniju, samazinātu limfocītu skaitu.

h Ietver ziņojumus par ar infūziju saistītu reakciju, citokīnu atbrīvošanās sindromu, paaugstinātu jutību, anafilaksi.

i Ietver ziņojumus par pozitīvām antivielām pret tireoperoksidāzi, autoimūnu hipotireozi, autoimūnu tireoidītu, pazeminātu vairogdziedzeri stimulējošā hormona līmeni asinīs, paaugstinātu vairogdziedzeri stimulējošā hormona līmeni asinīs, eitiroīdo saslimšanas sindromu, kāksli, hipotireozi, imūnmediētu hipotireozi, imūnmediētu tireoidītu, miksedēmu, primāru hipotireoīdismu, vairogdziedzera darbības traucējumiem, pazeminātu vairogdziedzera hormonu līmeni, vairogdziedzera funkcionālo testu rezultātu novirzēm, tireoidītu, akūtu tiroidītu, pazeminātu tiroksīna līmeni, pazeminātu brīvā tiroksīna līmeni, paaugstinātu brīvā tiroksīna līmeni, paaugstinātu tiroksīna līmeni, pazeminātu trijodtironīna līmeni, paaugstinātu trijodtironīna līmeni, izmainītu brīvā trijodtironīna līmeni, pazeminātu brīvā trijodtironīna līmeni, paaugstinātu brīvā trijodtironīna līmeni, subakūtu tireoidītu.

j Ietver ziņojumus par hipertireozi, Basedova slimība, endokrīnu oftalmopātiju, eksoftalmu.

k Ietver ziņojumus par cukura diabētu, 1. tipa cukura diabētu, diabētisko ketoacidozi, ketoacidozi.

l Ietver ziņojumus par virsnieru mazspēju, samazinātu kortikotropīnu līmeni asinīs, glikokortikoīdu deficītu un primāru virsnieru mazspēju, sekundāru adrenokortikālo mazspēju.

m Ietver ziņojumus par hipofizītu, hipopituitārismu, sekundāru adrenokortikālo mazspēju un termoregulācijas izmaiņām.

n Ietver ziņojumus par hipomagnēmiju, pazeminātu magnija līmeni asinīs.

o Ietver ziņojumus par perifērisku neiropātiju, autoimūnu neiropātiju, perifērisku sensoro neiropātiju, polineiropātiju, *herpes zoster*, perifērisku motoro neiropātiju, neiralģisku amiotrofiju, perifērisku sensorimotoro neiropātiju, toksisku neiropātiju, aksoniālu neiropātiju, lumbosakrālu pleksopātiju, neiropātisku artropātiju, perifēro nervu infekciju, neirītu, imūnmediētu neiropātiju.

p Ietver ziņojumus par Gijēna-Barē sindromu, augšupejošu šļaugano paralīzi, demielinizējošu polineiropātiju.

q Ietver ziņojumus par encefalītu, autoimūnu encefalītu, meningītu, aseptisku meningītu, fotofobiju.

r Ietver ziņojumus par *myasthenia gravis*.

s Ietver ziņojumus par miokardītu, autoimūnu miokardītu un imūnmediētu miokardītu.

t Ietver ziņojumus par pneimonītu, infiltrātiem plaušās, bronhiolītu, imūnmediētu plaušu slimību, imūnmediētu pneimonītu, intersticiālu plaušu slimību, alveolītu, aizēnojumiem plaušās, pulmonāru fibrozi, toksisku ietekmi uz plaušām, starošanas izraisītu pneimonītu.

u Ietver ziņojumus par caureju, tenesmiem, biežu vēdera izeju, kuņģa-zarnu trakta hipermotilitāti.

v Ietver ziņojumus par kolītu, autoimūnu kolītu, išēmisku kolītu, mikroskopisku kolītu, čūlaino kolītu, diversijas kolītu, eozinofīlo kolītu, imūnmediētu enterokolītu.

w Ietver ziņojumus par orofaringeālām sāpēm, orofaringeālu diskomfortu un kairinājumu rīklē.

x Ietver ziņojumus par autoimūnu pankreatītu, pankreatītu, akūtu pankreatītu, paaugstinātu lipāzes līmeni, paaugstinātu amilāzes līmeni.

yIetver ziņojumus par ascītu, autoimūnu hepatītu, aknu citolīzi , hepatītu, akūtu hepatītu, toksisku hepatītu, hepatotoksicitāti, imūnmediētu hepatītu, aknu darbības traucējumiem, zāļu izraisītu aknu bojājumu, aknu mazspēju, aknu steatozi, aknu bojājumu, barības vada varikozām vēnām ar asiņošanu, barības vada varikozām vēnām, spontānu bakteriālu peritonītu.

z Ietver ziņojumus par akni, pūšļiem, dermatītu, aknes veida dermatītu, alerģisku dermatītu, zāļu lietošanas izraisītiem izsitumiem, ekzēmu, infekciozu ekzēmu, eritēmu, plakstiņa eritēmu, izsitumiem uz plakstiņiem, fiksētiem izsitumiem, folikulītu, furunkulu, roku dermatītu, imūnmediētu dermatītu, pūsli uz lūpas, asins pūsli mutes dobumā, palmāri-plantāras eritrodizestēzijas sindromu, pemfigoīdu, izsitumiem, eritematoziem izsitumiem, makuloziem izsitumiem, makulopapuloziem izsitumiem, morbiliformiem izsitumiem, papuloziem izsitumiem, papuloskvamoziem izsitumiem, niezošiem izsitumiem, pustuloziem izsitumiem, vezikulāriem izsitumiem, sēklinieku maisiņa dermatītu, seborejisku dermatītu, ādas lobīšanos, ādas toksicitāti, ādas čūlu, izsitumiem asinsvada piekļuves vietā.

aa Ietver arī ziņojumus par skeleta un muskuļu sāpēm, mialģiju, sāpēm kaulos.

ab Ietver ziņojumus par miozītu, rabdomiolīzi, reimatisko polimialģiju, dermatomiozītu, muskuļu abscesu, mioglobīnu urīnā, miopātiju, polimiozītu.

ac Ietver ziņojumus par proteinūriju, olbaltumvielām urīnā, hemoglobinūriju, anomālām urīna izmeklējumu atradēm, nefrotisko sindromu, albuminūriju.

ad Ietver ziņojumus par nefrītu, autoimūnu nefrītu, Henoha-Šēnleina purpuras nefrītu, paraneoplastisku glomerulonefrītu, tubulointersticiālu nefrītu.

ae Ietver ziņojumus par hipokaliēmiju, pazeminātu kālija līmeni asinīs.

af Ietver ziņojumus par hiponatrēmiju, pazeminātu nātrija līmeni asinīs.

ag Ietver ziņojumus par hipoksiju, samazinātu piesātinājumu ar skābekli, pazeminātu pO2.

ah Ietver ziņojumus par alopēciju, madarozi, plankumaino alopēciju, pilnīgu alopēciju, hipotrihozi.

ai Ietver ziņojumus par hipertensiju, paaugstinātu asinsspiedienu, hipertensīvām krīzēm, paaugstinātu sistolisko asinsspiedienu, diastolisku hipertensiju, nepietiekami kontrolētu asinsspiedienu, hipertensīvu retinopātiju, hipertensīvu nefropātiju, esenciālu hipertensiju, ortostatisku hipertensiju.

aj Ietver ziņojumus par sepsi, septisku šoku, urosepsi, neitropēnisku sepsi, pulmonālu sepsi, bakteriālu sepsi. klebsiellas sepsi, intra-abdominālu sepsi, kandidu sepsi, *escherichia* sepsi, pseudomonas sepsi, streptokoku sepsi.

ak Ietver ziņojumus par bullozu dermatītu, eksfoliatīviem izsitumiem, daudzformu eritēmu, eksfoliatīvu dermatītu, ģeneralizētu eksfoliatīvu dermatītu, toksiskiem ādas izsitumiem, Stīvensa-Džonsona sindromu, zāļu izraisītu reakciju ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem, toksisko epidermas nekrolīzi, ādas vaskulītu.

al Ietver ziņojumus par neinfekciozu cistītu un imūnmediētu cistītu.

am Ietver ziņojumus par nazofaringītu, aizliktu degunu un rinoreju.

an Ietver ziņojumus par psoriāzi, psoriaziformu dermatītu.

ao Ietver ziņojumus par perikardītu, perikarda izsvīdumu, sirds tamponādi un konstriktīvu perikardītu.

ap Ietver ziņojumus par sausu ādu, kserozi.

aq Ietver ziņojumus par lihenoīdo keratozi, *lichen sclerosus* un *lichen planus*.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Tālāk sniegtie dati atspoguļo informāciju par nozīmīgām nevēlamām blakusparādībām, lietojot atezolizumabu monoterapijā klīniskajos pētījumos (skatīt 5.1. apakšpunktu). Sīkāka informācija par nozīmīgām nevēlamām blakusparādībām, lietojot atezolizumabu kombinācijā, norādīta tad, ja, salīdzinot ar atezolizumaba monoterapiju, novērotas klīniski nozīmīgas atšķirības. Norādījumi par šo nevēlamo blakusparādību ārstēšanu aprakstīti 4.2. un 4.4. apakšpunktā.

*Imūnmediēts pneimonīts*

Pneimonīts radās 3,0% (151/5 039) pacientu, kuri saņēma atezolizumabu monoterapijā. Trim no šiem pacientiem bija letāls iznākums. Laika mediāna līdz rašanās brīdim bija 3,7 mēneši (robežās no 3 dienām līdz 29,8 mēnešiem). Ilguma mediāna bija 1,7 mēneši (robežās no 0 dienas līdz 27,8+ mēnešiem; + apzīmē cenzētu vērtību). Pneimonīta dēļ atezolizumaba lietošanu pārtrauca 41 (0,8%) pacients. Pneimonīts, kad bija jālieto kortikosteroīdi, radās 1,8 % (92/5 039) pacientu, kuri saņēma atezolizumabu monoterapijā.

*Imūnmediēts hepatīts*

Hepatīts radās 1,7% (88/5 039) pacientu, kuri saņēma atezolizumabu monoterapijā. Trim no 88 pacientiem bija letāls iznākums. Laika mediāna līdz rašanās brīdim bija 1,4 mēneši (robežās no 0 dienām līdz 26,3 mēnešiem). Ilguma mediāna bija 1 mēnesis (robežās no 0 dienām līdz 52,1+ mēnešiem; + apzīmē cenzētu vērtību). Hepatīta dēļ atezolizumaba lietošana bija jāpārtrauc46 (0,9%) pacientiem. Hepatīts, kad bija jālieto kortikosteroīdi, radās 2,6% (130/5 039) pacientu, kuri saņēma atezolizumabu monoterapijā.

*Imūnmediēts kolīts*

Kolīts radās 1,2% (62/5 039) pacientu, kuri saņēma atezolizumabu monoterapijā. Laika mediāna līdz rašanās brīdim bija 4,5 mēneši (robežās no 15 dienām līdz 36,4 mēnešiem). Ilguma mediāna bija 1,4 mēneši (robežās no 3 dienām līdz 50,2+ mēnešiem; + apzīmē cenzētu vērtību). Kolīta dēļ atezolizumaba lietošanu pārtrauca 24 (0,5 %) pacienti. Kolīts, kad bija jālieto kortikosteroīdi, radās 0,6% (30/5 039) pacientu, kuri saņēma atezolizumabu monoterapijā.

*Imūnmediētas endokrinopātijas*

*Vairogdziedzera darbības traucējumi*

Hipotireoze radās 8,5% (427/5 039) pacientu, kuri saņēma atezolizumabu monoterapijā. Laika mediāna līdz rašanās brīdim bija 4,2 mēneši (robežās no 0 dienām līdz 38,5 mēnešiem). Hipotireoze radās 17,4% (86/495) pacientu, kuri saņēma atezolizumabu monoterapijā NSŠPV adjuvantajai terapijai. Laika mediāna līdz rašanās brīdim bija 4,0 mēneši (robežās no 22 dienām līdz 11,8 mēnešiem).

Hipertireoze radās 2,4% (121/5 039) pacientu, kuri saņēma atezolizumabu monoterapijā. Laika mediāna līdz rašanās brīdim bija 2,7 mēneši (robežās no 0 dienas līdz 24,3 mēnešiem). Hipertireoze radās 6,5% (32/495) pacientu, kuri saņēma atezolizumabu monoterapijā NSŠPV adjuvantajai terapijai. Laika mediāna līdz rašanās brīdim bija 2,8 mēneši (robežās no 1 dienas līdz 9,9 mēnešiem).

*Virsnieru mazspēja*

Virsnieru mazspēja radās 0,5% (25/5 039) pacientu, kuri saņēma atezolizumabu monoterapijā. Laika mediāna līdz rašanās brīdim bija 6,2 mēneši (robežās no 3 dienām līdz 21,4 mēnešiem). Virsnieru mazspējas dēļ atezolizumaba lietošanu pārtrauca 5 (0,1 %) pacienti. Virsnieru mazspēja, kad bija jālieto kortikosteroīdi, radās 0,4% (20/5 039) pacientu, kuri saņēma atezolizumabu monoterapijā.

*Hipofizīts*

Hipofizīts radās 0,2% (9/5 039) pacientu, kuri saņēma atezolizumabu monoterapijā. Laika mediāna līdz rašanās brīdim bija 5,3 mēneši (robežās no 21 dienas līdz 13,7 mēnešiem). Sešiem (0,1%) pacientiem bija jālieto kortikosteroīdi, un ārstēšana ar atezolizumabu tika pārtraukta vienam (< 0,1%) pacientam.

Hipofizīts radās 1,4% (15/1 093) pacientu, kuri saņēma atezolizumabu kombinācijā ar paklitakselu un pēc tam atezolizumabu, doksorubicīnu vai epirubicīnu ar samazinātu intervālu starp devām, un ciklofosfamīdu. Laika mediāna līdz rašanās brīdim bija 3,8 mēneši (robežās no 2,4 līdz 10,7 mēnešiem). Vienpadsmit pacientiem (1,0%) bija jālieto kortikosteroīdi. Ārstēšana ar atezolizumabu tika pārtraukta 7 (0,6%) pacientiem.

Hipofizīts radās 0,8% (3/393) pacientu, kuri saņēma atezolizumabu kombinācijā ar bevacizumabu, paklitakselu un karboplatīnu. Laika mediāna līdz rašanās brīdim bija 7,7 mēneši (robežās no 5,0 līdz 8,8 mēnešiem). Diviem pacientiem bija jālieto kortikosteroīdi.

Hipofizīts radās 0,4% (2/473) pacientu, kuri saņēma atezolizumabu kombinācijā ar nab-paklitakselu un karboplatīnu. Laika mediāna līdz rašanās brīdim bija 5,2 mēneši (robežās no 5,1 līdz 5,3 mēnešiem). Abiem pacientiem bija jālieto kortikosteroīdi.

*Cukura diabēts*

Cukura diabēts radās 0,6% (30/5 039) pacientu, kuri saņēma atezolizumabu monoterapijā. Laika mediāna līdz rašanās brīdim bija 5,5 mēneši (robežās no 3 dienām līdz 29,0 mēnešiem). Cukura diabēta dēļ atezolizumaba lietošanu pārtrauca < 0,1% (3/5 039) pacientu. Četriem (< 0,1%) pacientiem bija nepieciešama kortikosteroīdu lietošana.

Cukura diabēts radās 2,0% (10/493) HCC pacientu, kuri saņēma atezolizumabu kombinācijā ar bevacizumabu. Laika mediāna līdz rašanās brīdim bija 4,4 mēneši (robežās no 1,2 mēnešiem līdz 8,3 mēnešiem). Nevienā cukura diabēta gadījumā nebija jāpārtrauc atezolizumaba lietošana.

*Imūnmediēts meningoencefalīts*

Meningoencefalīts radās 0,4% (22/5 039) pacientu, kuri saņēma atezolizumabu monoterapijā. Laika mediāna līdz rašanās brīdim bija 15 dienas (robežās no 0 dienām līdz 12,5 mēnešiem). Ilguma mediāna bija 24 dienas (robežās no 6 dienām līdz 14,5+ mēnešiem; + apzīmē cenzētu vērtību).

Meningoencefalīts, kad bija jālieto kortikosteroīdi, radās 0,2 % (12/5 039) pacientu, kuri saņēma atezolizumabu, un astoņi pacienti (0,2%) pārtrauca atezolizumaba lietošanu.

*Imūnmediētas neiropātijas*

*Gijēna-Barē sindroms un demielinizējoša neiropātija*

Gijēna-Barē sindroms un demielinizējoša neiropātija radās 0,1% (6/5 039) pacientu, kuri saņēma atezolizumabu monoterapijā. Laika mediāna līdz rašanās brīdim bija 4,1 mēneši (robežās no 18 dienām līdz 8,1 mēnesim). Ilguma mediāna bija 8,0 mēneši (robežās no 18 dienām līdz 24,5+ mēnešiem; + apzīmē cenzētu vērtību). Gijēna-Barē sindroma dēļ atezolizumaba lietošana bija jāpārtrauc 1 pacientam (< 0,1%). Gijēna-Barē sindroms, kad bija jālieto kortikosteroīdi, radās < 0,1% (3/5 039) pacientu, kuri saņēma atezolizumabu monoterapijā.

*Imūnmediēta sejas parēze*

Sejas parēze radās < 0,1% (1/5 039) pacientu, kuri saņēma atezolizumabu monoterapijā. Laiks līdz rašanās brīdim bija 29 dienas. Ilgums bija 1,1 mēnesis. Traucējuma dēļ nebija jālieto kortikosteroīdi, un ārstēšana ar atezolizumabu nebija jāpārtrauc.

*Imūnmediēts mielīts*

Mielīts radās < 0,1% (1/5 039) pacientu, kuri saņēma atezolizumabu monoterapijā. Laiks līdz rašanās brīdim bija 3 dienas. Traucējuma dēļ bija jālieto kortikosteroīdi, bet ārstēšana ar atezolizumabu nebija jāpārtrauc.

*Miastēniskais sindroms*

*Myasthenia gravis* radās < 0,1% (2/5 039) pacientu (tostarp 1 letāls gadījums), kuri saņēma atezolizumabu monoterapijā. Laika mediāna līdz rašanās brīdim bija 2,6 mēneši (robežās no 1,2 mēnešiem līdz 4 mēnešiem).

*Imūnmediēts pankreatīts*

Pankreatīts, tai skaitā paaugstināts amilāzes līmenis un paaugstināts lipāzes līmenis, radās 0,8% (40/5 039) pacientu, kuri saņēma atezolizumabu monoterapijā. Laika mediāna līdz rašanās brīdim bija 5,5 mēneši (robežās no 0 dienām līdz 24,8 mēnešiem). Ilguma mediāna bija 24 dienas (robežās no 3 dienām līdz 40,4+ mēnešiem; + apzīmē cenzētu vērtību). Pankreatīta dēļ atezolizumaba lietošana bija jāpārtrauc 3 (< 0,1%) pacientiem. Pankreatīts, kad bija jālieto kortikosteroīdi, radās 0,2% (8/5 039) pacientu, kuri saņēma atezolizumabu monoterapijā.

*Imūnmediēts miokardīts*

Miokardīts radās < 0,1% (5/5 039) pacientu, kuri saņēma atezolizumabu monoterapijā. No šiem 5 pacientiem, vienam ar NSŠPV saņemot adjuvantu terapiju bija letāls iznākums. Laika mediāna līdz rašanās brīdim bija 3,7 mēneši (robežās no 1,5 līdz 4,9 mēnešiem). Ilguma mediāna bija 14 dienas (robežās no 12 dienām līdz 2,8 mēnešiem). Miokardīta dēļ atezolizumaba lietošanu pārtrauca 3 (< 0,1%) pacienti. Trim (< 0,1%) pacientiem bija jālieto kortikosteroīdi.

*Imūnmediēts nefrīts*

Nefrīts radās 0,2% pacientu (11/5 039), kuri saņēma atezolizumabu. Laika mediāna līdz rašanās brīdim bija 5,1 mēnesis (robežās no 3 dienām līdz 17,5 mēnešiem). Nefrīta dēļ atezolizumaba lietošanu pārtrauca 5 (≤ 0,1%) pacienti. Pieciem (0,1%) pacientiem bija jālieto kortikosteroīdi.

*Imūnmediēts miozīts*

Miozīts radās 0, 6% (32/5 039) pacientu, kuri saņēma atezolizumabu monoterapijā. Laika mediāna līdz rašanās brīdim bija 3,5 mēneši (robežās no 12 dienām līdz 11,5 mēnešiem). Ilguma mediāna bija 3,2 mēneši (robežās no 9 dienām līdz 51,1+ mēnesim; + apzīmē cenzētu vērtību). Miozīta dēļ atezolizumaba lietošanu pārtrauca 6 (0,1%) pacienti. Desmit (0,2%) pacientiem bija jālieto kortikosteroīdi.

*Imūnmediētas smagas ādas nevēlamās blakusparādības*

Smagas ādas nevēlamās blakusparādības (*SCAR*) radās 0,6% (30/5 039) pacientu, kuri saņēma atezolizumabu monoterapijā. No 30 pacientiem vienā gadījumā bija letāls iznākums. Laika mediāna līdz rašanās brīdim bija 4,8 mēneši (robežās no 3 dienām līdz 15,5 mēnešiem). Ilguma mediāna bija 2,4 mēneši (robežās no 1 dienas līdz 37,5+ mēnešiem; + apzīmē cenzētu vērtību). *SCAR* dēļ atezolizumaba lietošanu pārtrauca 3 (< 0,1 %) pacienti. *SCAR*, kuru dēļ bija nepieciešama kortikosteroīdu lietošana, radās 0,2% (9/5 039) pacientu, kuri saņēma atezolizumabu monoterapijā.

*Imūnmediētas perikarda slimības*

Perikarda slimības radās 1% (49/5 039) pacientu, kuri saņēma atezolizumabu monoterapijā. Laika mediāna līdz rašanās brīdim bija 1,4 mēneši (robežās no 6 dienām līdz 17,5 mēnešiem). Ilguma mediāna bija 2,5 mēneši (robežās no 0 dienas līdz 51,5+ mēnešiem; + apzīmē cenzētu vērtību). Perikarda slimību dēļ Tecentriq lietošana bija jāpārtrauc 3 (< 0,1%) pacientiem. Perikarda slimības, kuru dēļ bija nepieciešama kortikosteroīdu lietošana, radās 0,2% (7/5 039) pacientu.

*Imūnsistēmas kontrolpunkta inhibitoru grupas ietekme*

Ārstēšanas laikā ar citiem imūnsistēmas kontrolpunkta inhibitoriem, kas var rasties arī ārstēšanas laikā ar atezolizumabu, ir ziņots par šādu nevēlamo blakusparādību gadījumiem: aizkuņģa dziedzera eksokrīna mazspēja.

*Imūngenitāte*

Vairākos II un III fāzes klīniskajos pētījumos terapijas ierosinātās antivielas pret atezolizumabu (ADA) radās no 13,1% līdz 54,1% pacientu. Pacientiem, kuriem radās terapijas ierosinātās ADA, kopumā bija sliktāki sākotnējie veselības un slimības rādītāji. Šī sākotnējo veselības un slimības rādītāju nelīdzsvarotība var apgrūtināt farmakokinētikas (FK), efektivitātes un drošuma analīzes interpretāciju. Lai novērtētu ADA ietekmi uz efektivitāti, tika veiktas pētnieciskās analīzes, kas pielāgotas sākotnējo veselības un slimības rādītāju nelīdzsvarotībai. Šīs analīzes neizslēdza iespējamu efektivitātes ieguvuma pavājināšanos pacientiem, kuriem radās ADA, salīdzinot ar pacientiem, kuriem ADA neradās. Laika mediāna līdz ADA rašanās brīdim bija no 3 nedēļām līdz 5 nedēļām.

Apkopotajā datnē par pacientiem, kuri saņēma atezolizumaba monoterapiju (n=3 460) un kombinēto terapiju (n=2 285) ADA pozitīvi pacientu populācijā, salīdzinot ar ADA negatīvi pacientu populāciju, attiecīgi novēroti šādi nevēlamo notikumu (NN) rādītāji: 3.- 4. pakāpes NN 46,2% *vs*. 39,4%, nopietns nevēlams notikums (NNN) 39,6% *vs*. 33,3%, NN, kas rezultējās ar terapijas pārtraukšanu 8,5% *vs*. 7,8% (monoterapijā); 3.- 4. pakāpes NN 63,9% *vs*. 60,9%, NNN 43,9% *vs*. 35,6%, NN, kas rezultējās ar terapijas pārtraukšanu 22,8% *vs*. 18,4% (kombinētā terapijā). Tomēr pieejamie dati neļauj izdarīt precīzus secinājumus par iespējamām nevēlamo blakusparādību tendencēm.

*Pediatriskā populācija*

Atezolizumaba drošums bērniem un pusaudžiem nav pierādīts. Klīniskā pētījumā par 69 pediatriskiem pacientiem (vecumā līdz 18 gadiem) jauni drošuma signāli netika atklāti un drošuma profils bija līdzīgs tam, kāds novērots pieaugušo populācijā.

*Gados vecāki cilvēki*

Pacientiem vecumā līdz 65 gadiem, 65–74 un 75–84 gadus veciem pacientiem, kuri saņēma atezolizumaba monoterapiju, kopējais tā drošums neatšķīrās. Dati par ≥ 85 gadus veciem pacientiem ir pārāk ierobežoti, lai izdarītu nozīmīgus secinājumus par šo populāciju.

Pētījumā IMpower150 pacientiem, kuri atezolizumabu saņēma kombinācijā ar bevacizumabu, karboplatīnu un paklitakselu, vecums ≥ 65 gadiem tika saistīts ar lielāku nevēlamo blakusparādību risku. Pētījumos IMpower150, IMpower133 un IMpower110, dati par pacientiem ≥ 75 gadu vecumā bija pārāk ierobežoti, lai izdarītu secinājumus. IPSOS pētījumā 1L platīnu saturošai ķīmjterapijai nepiemērotiem NSŠPV pacientiem nebija vispārēju atšķirību 1L atezolizumaba monoterapijas drošuma profilā starp pacientu vecuma apakšgrupām.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

**4.9. Pārdozēšana**

Informācijas par atezolizumaba pārdozēšanu nav.

Pārdozēšanas gadījumā pacienti rūpīgi jākontrolē vai nerodas nevēlamo blakusparādību pazīmes vai simptomi, un jāsāk atbilstoša simptomātiska terapija.

**5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

**5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, monoklonālās antivielas un antivielas‑zāļu konjugāti, PD-1/PDL‑1 (programmētās šūnu nāves proteīns 1/nāves ligands 1) inhibitori. ATĶ kods: L01FF05.

Darbības mehānisms

Uz audzēja šūnām un/vai uz audzēju infiltrējošām imūnās sistēmas šūnām var būt ekspresēts programmētās bojāejas ligands 1 (PD-L1), kas var veicināt imūnās sistēmas pretaudzēja atbildes reakcijas inhibīciju audzēja mikrovidē. PD‑L1 saistīšanās pie PD-1 un B7.1 receptoriem, kas atrodas uz T šūnām un antigēnprezentējošām šūnām, nomāc citotoksisko T šūnu aktivitāti, T šūnu proliferāciju un citokīnu veidošanos.

Atezolizumabs ir Fc-modificēta, humanizēta imūnglobulīna G1 (IgG1) monoklonāla antiviela, kas tieši saistās pie PD-L1 un nodrošina dubultu PD-1 un B7.1 receptoru blokādi, atbrīvojot PD‑L1/PD-1 mediētu imūnās sistēmas atbildes reakcijas inhibīciju, tai skaitā imūnās sistēmas pretaudzēja atbildes reakcijas reaktivāciju, neinducējot no antivielām atkarīgo šūnu citotoksicitāti. Atezolizumabs saglabā PD-L2/PD-1 mijiedarbību, ļaujot saglabāties PD-L2/PD-1 mediētajiem inhibējošajiem signāliem.

Klīniskā efektivitāte un drošums

*Urotēlija karcinoma*

*IMvigor211 (GO29294): randomizēts pētījums lokāli progresējošas vai metastātiskas UK pacientiem, kuri iepriekš ārstēti ar ķīmijterapiju*

Atklāts, starptautisks, randomizēts daudzcentru III fāzes pētījums (IMvigor211), tika veikts lai vērtētu atezolizumaba efektivitāti un drošumu salīdzinājumā ar ķīmijterapiju (vinflunīns, docetaksels vai paklitaksels pēc pētnieka izvēles) pacientiem ar lokāli progresējošu vai metastātisku UK, kas progresējusi platīnu saturošas shēmas lietošanas laikā vai pēc tās. Šajā pētījumā netika iekļauti pacienti, kuriem bija autoimūna slimība anamnēzē; aktīvas vai no kortikosteroīdiem atkarīgas metastāzes galvas smadzenēs; novājinātas dzīvas vakcīnas ievadīšana 28 dienu laikā pirms iesaistīšanas pētījumā; sistēmisku imūnstimulējošu līdzekļu lietošana 4 nedēļu laikā vai sistēmisku imūno sistēmu nomācošu līdzekļu lietošana 2 nedēļu laikā pirms iesaistīšanas pētījumā. Audzēju novērtēja ik pēc 9 nedēļām pirmo 54 nedēļu laikā un ik pēc 12 nedēļām pēc tam. Audzēja paraugiem prospektīvi vērtēja PD-L1 ekspresiju uz audzēju infiltrējošām imūnās sistēmas šūnām (*IC*), un šos rezultātus izmantoja, lai definētu PD-L1 ekspresijas apakšgrupas turpmāk aprakstītajām analīzēm.

Kopumā pētījumā iesaistīja 931 pacientu. Pacienti tika randomizēti (1:1), lai saņemtu vai nu atezolizumabu, vai ķīmijterapiju. Randomizācija tika stratificēta pēc ķīmijterapijas (vinflunīns *vs*. taksāns), PD-L1 ekspresijas statusa uz *IC* (< 5% *vs*. ≥ 5%), prognostisko riska faktoru skaita (0 *vs*. 1-3) un metastāzēm aknās (jā *vs*. nē). Prognostiskie riska faktori ietvēra < 3 mēnešu laiku kopš iepriekšējās ķīmijterapijas, ECOG funkcionālā stāvokļa vērtību > 0 un hemoglobīna koncentrāciju < 10 g/dl.

Atezolizumabu ievadīja 1 200 mg fiksētā devā intravenozas infūzijas veidā ik pēc 3 nedēļām. Atezolizumaba devas samazināšana nebija atļauta. Pacienti tika ārstēti līdz klīniskā ieguvuma zudumam, ko novērtēja pētnieks, vai nepieņemamai toksicitātei. Vinflunīnu ievadīja devā 320 mg/m2 intravenozas infūzijas veidā katra 3 nedēļas cikla 1. dienā līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamas toksicitātes rašanās brīdim. Paklitakselu ievadīja devā 175 mg/m2 3 stundas ilgas intravenozas infūzijas veidā katra 3 nedēļas cikla 1. dienā līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamas toksicitātes rašanās brīdim. Docetakselu ievadīja devā 75 mg/m2 intravenozas infūzijas veidā katra 3 nedēļas cikla 1. dienā līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamas toksicitātes rašanās brīdim. Visiem ārstētajiem pacientiem ārstēšanas ilguma mediāna bija 2,8 mēneši atezolizumaba grupā, 2,1 mēnesis vinflunīna un paklitaksela grupā un 1,6 mēneši docetaksela grupā.

Demogrāfiskie un sākotnējie slimības rādītāji primārās analīzes populācijā bija labi sabalansēti starp ārstēšanas grupām. Vecuma mediāna bija 67 gadi (diapazons: no 31 līdz 88), un 77,1 % pacientu bija vīrieši. Lielākā daļa pacientu bija ar baltu ādas krāsu (72,1 %), 53,9% pacientu ķīmijterapijas grupā saņēma vinflunīnu, 71,4 % pacientu bija vismaz viens sliktas prognozes riska faktors, un 28,8 % pētījuma sākumā bija metastāzes aknās. Sākotnējais *ECOG* funkcionālais stāvoklis bija 0 (45,6 %) vai 1 (54,4 %). 71,1% pacientu primārā audzēja vieta bija urīnpūslis, un 25,4 % pacientu bija augšējās urīnceļu daļas UK. 24,2 % pacientu iepriekš bija saņēmuši tikai platīnu saturošu adjuvantu vai neoadjuvantu terapiju un slimība bija progresējusi 12 mēnešu laikā.

IMvigor211 primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija kopējā dzīvildze (*OS*; *overall survival*). Sekundārie efektivitātes mērķa kritēriji, ko vērtē pētnieks atbilstoši *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) v1.1, ir objektīvās atbildes reakcijas rādītājs (*ORR*; *objective response rate*), dzīvildze bez slimības progresēšanas (*PFS: progression-free survival*) un atbildes reakcijas ilgums (*DOR; duration of response*). *OS* salīdzinājums starp ārstēšanas grupu un kontroles grupu IC2/3, IC1/2/3 un ITT (ārstēt paredzēto pacientu jeb visu dalībnieku) populācijā, izmantojot hierarhisku fiksētas secības procedūru, pamatojās uz stratificētu *log-rank* testu divpusējā 5% līmenī pēc šādas shēmas: 1. solis - IC2/3 populācija; 2. solis - IC1/2/3 populācija; 3. solis - visu dalībnieku populācija. *OS* rezultātu statistisko nozīmīgumu 2. un 3. solī formāli varēja pārbaudīt tikai tad, ja iepriekšējā solī iegūtais rezultāts bija statistiski nozīmīgs.

Dzīvildzes novērošanas mediāna ir 17 mēneši. Pētījuma IMvigor211 primārajā analīzē primārais mērķa kritērijs (*OS*) netika izpildīts. Pacientiem ar iepriekš ārstētu lokāli progresējošu vai metastātisku UK atezolizumabs salīdzinājumā ar ķīmijterapiju neuzrādīja statistiski nozīmīgu ieguvumu dzīvildzes ziņā. Saskaņā ar iepriekš noteikto hierarhisko pārbaužu secību vispirms tika pārbaudīta IC2/3 populācija, un *OS RA* bija 0,87 (95% TI: 0,63, 1,21; OS mediāna 11,1 vs. 10,6 mēneši, attiecīgi atezolizumabam un ķīmijterapijai). Stratificētā *log-rank* p vērtība bija 0,41, tāpēc šajā populācijā iegūtos rezultātus uzskatīja par statistiski nenozīmīgiem. Šī iemesla dēļ nebija iespējams veikt formālus statistiskā nozīmīguma testus par *OS* IC1/2/3 vai visu dalībnieku populācijā, un šo analīžu rezultāti uzskatāmi par pētnieciskiem. Svarīgākie visu dalībnieku populācijā iegūtie rezultāti ir apkopoti 4. tabulā. *Kaplan-Meier* *OS* līkne visu dalībnieku populācijā ir prezentēta 1. attēlā.

ITT populācijā tika veikta pētnieciska aktualizēta dzīvildzes analīze, kurā dzīvildzes novērošanas ilguma mediāna bija 34 mēneši. *OS* mediāna atezolizumaba grupā bija 8,6 mēneši (95 % TI: 7,8, 9,6), bet ķīmijterapijas grupā – 8,0 mēneši (95 % TI: 7,2, 8,6), un attiecīgā riska attiecība bija 0,82 (95 % TI: 0,71, 0,94). Saskanīgi ar 12 mēnešu *OS* biežuma primārā analīzē novēroto tendenci ITT populācijā pacientiem atezolizumaba grupā tika novērots skaitliski lielāks 24 mēnešu un 30 mēnešu *OS* biežumsnekā ķīmijterapijas grupā. Pēc 24 mēnešiem dzīvo pacientu procentuālais skaits (*Kaplan-Meier* aprēķins) bija 12,7 % ķīmijterapijas grupā un 22,5 % atezolizumaba grupā; bet pēc 30 mēnešiem (KM aprēķins) tas bija 9,8 % ķīmijterapijas grupā un 18,1 % atezolizumaba grupā.

**4. tabula. Efektivitātes kopsavilkums visiem dalībniekiem pētījumā IMvigor211**

| **Efektivitātes mērķa kritērijs** | **Atezolizumabs**  **(n = 467)** | **Ķīmijterapija**  **(n = 464)** |
| --- | --- | --- |
| ***Primārais efektivitātes mērķa kritērijs*** |  |  |
| ***OS\**** |  |  |
| Nāves gadījumu skaits (%) | 324 (69,4%) | 350 (75,4%) |
| Laika mediāna līdz notikumiem (mēneši) | 8,6 | 8,0 |
| 95% TI | 7,8; 9,6 | 7,2; 8,6 |
| Stratificētāǂ riska attiecība (95% TI) | 0,85 (0,73; 0,99) | |
| 12 mēnešu *OS* (%)\*\* | 39,2% | 32,4% |
| ***Sekundārie un pētnieciskie mērķa kritēriji*** | | |
| ***PFS pētnieka vērtējumā (RECIST v1.1)*** | | |
| Notikumu skaits (%) | 407 (87,2%) | 410 (88,4%) |
| PFS ilguma mediāna (mēneši) | 2,1 | 4,0 |
| 95% TI | 2,1; 2,2 | 3,4; 4,2 |
| Stratificētā riska attiecība (95% TI) | 1,10 (0,95; 1,26) | |
| ***ORR pētnieka vērtējumā (RECIST v1.1)*** | n=462 | n=461 |
| Pacientu skaits ar apstiprinātu atbildes reakciju (%) | 62 (13,4%) | 62 (13,4%) |
| 95% TI | 10,45; 16,87 | 10,47; 16,91 |
| Pilnīgas atbildes reakcijas gadījumu skaits (%) | 16 (3,5%) | 16 (3,5%) |
| Daļējas atbildes reakcijas gadījumu skaits (%) | 46 (10,0%) | 46 (10,0%) |
| Stabilas slimības gadījumu skaits (%) | 92 (19,9%) | 162 (35,1%) |
| ***DOR pētnieka vērtējumā (RECIST v1.1)*** | n=62 | n=62 |
| Mediāna mēnešos\*\*\* | 21,7 | 7,4 |
| 95% TI | 13,0; 21,7 | 6,1; 10,3 |

TI = ticamības intervāls; *DOR (duration of response)* = atbildes reakcijas ilgums; *ORR* (*objective response rate*) = objektīvās atbildes reakcijas rādītājs; *OS* (*overall survival*) = kopējā dzīvildze; *PFS* (*progression-free survival*) = dzīvildze bez slimības progresēšanas; RECIST = *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* v1.1.

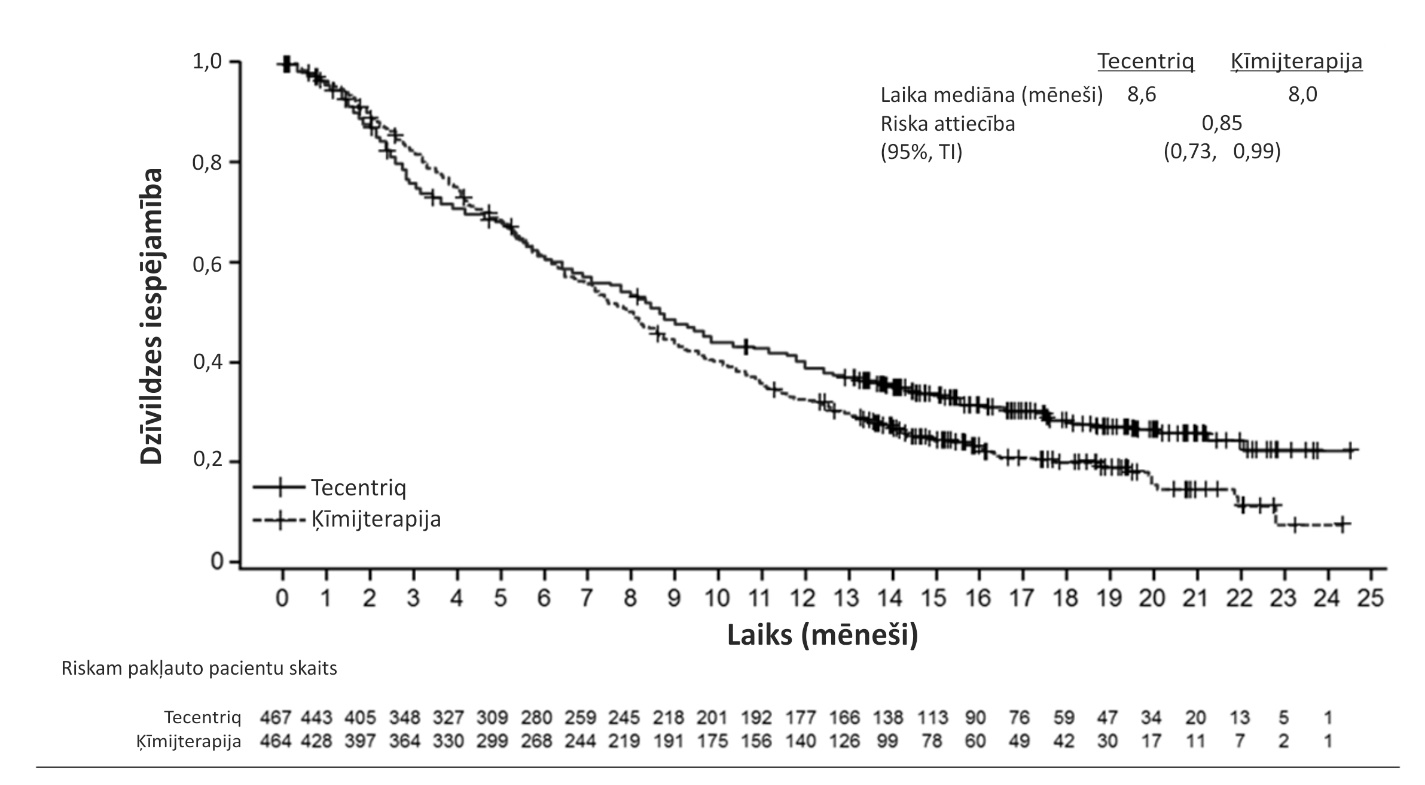
\* Pamatojoties uz stratificēto *log-rank* testu tika veikta *OS* analīzes un rezultāts ir sniegts tikai aprakstošā nolūkā (p = 0,0378); saskaņā ar iepriekš noteiktu analīzes hierarhiju *OS* analīzes p vērtību visu dalībnieku populācijā nevar uzskatīt par statistiski nozīmīgu.

ǂ Stratifikācija pēc ķīmijterapijas (vinflunīns *vs*. taksāns), statusa uz *IC* (< 5% *vs*. ≥ 5%), prognostisko riska faktoru skaita (0 *vs*. 1-3) un metastāzēm aknās (jā *vs*. nē).

\*\* Pamatojoties uz *Kaplan-Meier* aprēķinu.

\*\*\* Atbildes reakcija turpinājās 63% pacientu, kuriem bija atbildes reakcija, atezolizumaba grupā, un 21% pacientu, kuriem bija atbildes reakcija, ķīmijterapijas grupā.

**1. attēls. *Kaplan-Meier* kopējās dzīvildzes līkne (IMvigor211)**



*IMvigor210 (GO29293): vienas grupas pētījums, kurā piedalījās iepriekš neārstēti pacienti ar urotēlija karcinomu, kuriem nebija piemērota cisplatīna terapija, un iepriekš ar ķīmijterapiju ārstēti pacienti ar urotēlija karcinomu*

Pacientiem ar lokāli progresējošu vai metastātisku UK (sauc arī par urotēlija vēzi) veica II fāzes, daudzcentru, starptautisku, divu paraugkopu, vienas grupas klīnisku pētījumu IMvigor210.

Pētījumā kopā piedalījās 438 pacienti, un tajā bija divas pacientu paraugkopas. Pirmajā paraugkopā bija iepriekš neārstēti pacienti ar lokāli progresējošu vai metastātisku UK, kuriem nebija piemērota cisplatīnu saturoša ķīmijterapija vai slimība bija progresējusi ne agrāk kā 12 mēnešus pēc ārstēšanas ar platīnu saturošu neoadjuvantu vai adjuvantu ķīmijterapijas shēmu. Otrajā paraugkopā bija pacienti, kuri bija saņēmuši vismaz vienu platīnu saturošu ķīmijterapijas shēmu lokāli progresējošas vai metastātiskas UK ārstēšanai vai kuriem slimība bija progresējusi 12 mēnešu laikā pēc ārstēšanas ar platīnu saturošu neoadjuvantu vai adjuvantu ķīmijterapijas shēmu.

1. paraugkopā 119 pacienti tika ārstēti ar atezolizumabu 1 200 mg devā intravenozas infūzijas veidā ik pēc 3 nedēļām līdz slimības progresēšanai. Vecuma mediāna bija 73 gadi. Vairums pacientu bija vīrieši (81%) un pārsvarā baltās rases pārstāvji (91%).

1. paraugkopā bija iekļauti 45 pacienti (38%), kuru ECOG funkcionālais stāvoklis spēju statuss bija 0, 50 pacienti (42%), kuru ECOG funkcionālais stāvoklis bija 1, un 24 pacienti (20%), kuru ECOG funkcionālais stāvoklis bija 2, kā arī 35 pacienti (29%) bez *Bajorin* riska faktoriem (ECOG funkcionālais stāvoklis ≥ 2 un viscerālas metastāzes), 66 pacienti (56%) ar vienu *Bajorin* riska faktoru un 18 pacienti (15%) ar diviem *Bajorin* riska faktoriem, 84 pacienti (71%) ar nieru darbības traucējumiem (glomerulārās filtrācijas ātrums [GFĀ] < 60 ml/min) un 25 pacienti (21%) ar metastāzēm aknās.

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs 1. paraugkopā bija apstiprinātas objektīvas atbildes reakcijas rādītājs (*ORR; objective response rate*) atbilstoši neatkarīgam pārskatam (*IRF; independent review facility*), izmantojot RECIST v1.1.

Primāro analīzi veica, kad visi pacienti bija novēroti vismaz 24 nedēļas. Ārstēšanas ilguma mediāna bija 15,0 nedēļas un dzīvildzes novērošanas ilguma mediāna visiem dalībniekiem bija 8,5 mēneši. Tika pierādīts klīniski nozīmīgs *IRF* vērtēts *ORR* atbilstoši RECISTv1.1, taču, salīdzinot ar iepriekš noteikto vēsturisko 10% atbildes reakciju biežumu kontrolgrupā, primārā mērķa kritērija statistisks nozīmīgums netika sasniegts. Apstiprinātais *ORR* atbilstoši IRF-RECIST v1.1 bija 21,9% (95% TI: 9,3, 40,0) pacientiem ar PD-L1 ekspresiju ≥ 5%, 18,8% (95% TI: 10,9, 29,0) pacientiem ar PD-L1 ekspresiju ≥ 1% un 19,3% (95% TI: 12,7, 27,6) visiem dalībniekiem. Nevienā PD-L1 ekspresijas apakšgrupā, kā arī visiem dalībniekiem netika sasniegta atbildes reakcijas ilguma (*DOR)* mediāna. OS dati nebija pilnvērtīgi ar aptuveni 40% pacientu ar notikumu attiecību. OS mediāna visās pacientu apakšgrupās (PD-L1 ekspresija  5% un  1%) un visiem dalībniekiem bija 10,6 mēneši.

Pirmajai paraugkopai tika veikta papildināta analīze ar dzīvildzes novērošanas ilguma mediānu 17,2 mēneši, kas apkopota 5. tabulā. *DOR* mediāna netika sasniegta nevienā PD-L1 ekspresijas apakšgrupā, kā arī visiem dalībniekiem.

**5. tabula. Papildināts efektivitātes kopsavilkums (IMvigor210 pētījuma 1. paraugkopa)**

| **Efektivitātes mērķa kritērijs** | **PD-L1 > 5% ekspresija**  **IC** | | **PD-L1 > 1% ekspresija**  **IC** | | **Visi dalībnieki** | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| ***ORR (IRF vērtēts; RECIST v1.1)*** | n = 32 | | n = 80 | | n = 119 | |
| Atbildes reakcija (pacientu skaits (%)) | 9 (28,1%) | | 19 (23,8%) | | 27 (22,7%) | |
| 95% TI | 13,8; 46,8 | | 15,0; 34,6 | | 15,5; 31,3 | |
| Pilnīgas atbildes reakcijas gadījumu skaits (%)  95% TI | | 4 (12,5%)  (3,5; 29,0) | | 8 (10,0%)  (4,4; 18,8) | | 11 (9,2%)  (4,7; 15,9) |
| Daļējas atbildes reakcijas gadījumu skaits (%)  95% TI | | 5 (15,6%)  (5,3; 32,8) | | 11 (13,8%)  (7,1; 23,3) | | 16 (13,4%)  (7,9; 20,9) |
| ***DOR (IRF vērtēts; RECIST v1.1)*** | n = 9 | | n = 19 | | n = 27 | |
| Pacientu, kuriem bijis notikums (%) | 3 (33,3%) | | 5 (26,3%) | | 8 (29,6%) | |
| Mediāna (mēneši) (95% TI) | NN (11,1; NN) | | NN (NN) | | NN (14,1; NN) | |
| ***PFS (IRF vērtēts; RECIST v1.1)*** | n = 32 | | n = 80 | | n = 119 | |
| Pacientu, kuriem bijis notikums (%) | 24 (75,0%) | | 59 (73,8%) | | 88 (73,9%) | |
| Mediāna (mēneši) (95% TI) | 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 | |
| Pacientu, kuriem bijis notikums (%) | 18 (56,3%) | | 42 (52,5%) | | 59 (49,6%) | |
| Mediāna (mēneši) (95% TI) | 12,3 (6,0; NN) | | 14,1 (9,2; NN) | | 15,9 (10,4; NN) | |
| 1 gada OS rādītājs (%) | 52,4% | | 54,8% | | 57,2% | |

TI = ticamības intervāls; *DOR* (*duration of response*) = objektīvās atbildes reakcijas ilgums; *IC* = audzēju infiltrējošās imūnās sistēmas šūnas; *IRF* *(independent review facility)* = neatkarīgs pārskats; NN = nav nosakāms; *ORR* = objektīvās atbildes reakcijas rādītājs; *OS* (*overall survival*) = kopējā dzīvildze; *PFS* (*progression-free survival*) = dzīvildze bez progresēšanas; RECIST = *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* v1.1.

1. paraugkopas galīgās analīzes laikā, pacientiem dzīvildzes novērošanas ilguma mediāna bija 96,4 mēneši. Pacientiem ar PD-L1 ekspresiju ≥ 5% (terapeitiskajā indikācijā iekļautie pacienti) OS mediāna bija 12,3 mēneši (95% TI: 6,0; 49,8).

2. paraugkopā kombinētie primārie efektivitātes mērķa kritēriji bija apstiprināti *ORR IRF* vērtējumā saskaņā ar RECIST v1.1 un *ORR* pētnieka vērtējumā atbilstoši modificētajiem RECIST (mRECIST) kritērijiem. 310 pacienti saņēma atezolizumabu 1 200 mg devā intravenozas infūzijas veidā ik pēc 3 nedēļām līdz klīniska ieguvuma zaudēšanai. Otrās paraugkopas primāro analīzi veica, kad visi pacienti bija novēroti vismaz 24 nedēļas. Pētījumā tika sasniegti tā papildu primārie mērķa kritēriji 2. paraugkopā, apliecinot statistiski nozīmīgu *IRF* vērtēts *ORR* atbilstoši RECISTv1.1 un pētnieka vērtētam mRECIST, salīdzinot ar iepriekš noteikto vēsturisko 10% atbildes reakciju biežumu kontrolgrupā.

Otrajai paraugkopai tika veikta arī analīze ar dzīvildzes novērošanas ilguma mediānu 21,1 mēnesis. Apstiprinātais *ORR* saskaņā ar *IRF-RECIST v1.1* bija 28,0% (95% TI: 19,5; 37,9) pacientiem, kuriem PD-L1 ekspresija bija ≥ 5%, 19,3% (95% TI: 14,2; 25,4) pacientiem, kuriem PD-L1 ekspresija bija ≥ 1%, un 15,8% (95% TI: 11,9; 20,4) visiem dalībniekiem. Apstiprinātais *ORR* saskaņā ar mRECIST kritērijiem pētnieka vērtējumā bija 29,0% (95% TI: 20,4; 38,9) pacientiem, kuriem PD-L1 ekspresija bija ≥ 5%, 23,7% (95% TI: 18,1; 30,1) pacientiem, kuriem PD-L1 ekspresija bija ≥ 1%, un 19,7% (95% TI: 15,4; 24,6) visiem dalībniekiem. Pilnīgas atbildes reakcijas rādītājs saskaņā ar *IRF-RECIST v1.1* visā dalībnieku populācijā bija 6,1% (95% TI: 3,7; 9,4). Otrajai paraugkopai *DOR* mediāna netika sasniegta PD-L1 ekspresijas apakšgrupā vai visiem dalībniekiem, taču tika sasniegta pacientiem ar PD-L1 ekspresiju < 1% (13,3 mēneši; 95% TI 4,2; NN). OS biežums pēc 12 mēnešiem visiem dalībniekiem bija 37%.

2. paraugkopas galīgās analīzes laikā pacientiem dzīvildzes novērošanas ilguma mediāna bija 46,2 mēneši. OS mediāna bija 11,9 mēneši (95% TI: 9,0; 22,8) pacientiem ar PD-L1 ekspresiju ≥ 5%, 9,0 mēneši (95% TI: 7,1; 11,1) pacientiem ar PD-L1 ekspresiju ≥ 1%, un 7,9 mēneši (95% TI: 6,7; 9,3) visiem dalībniekiem.

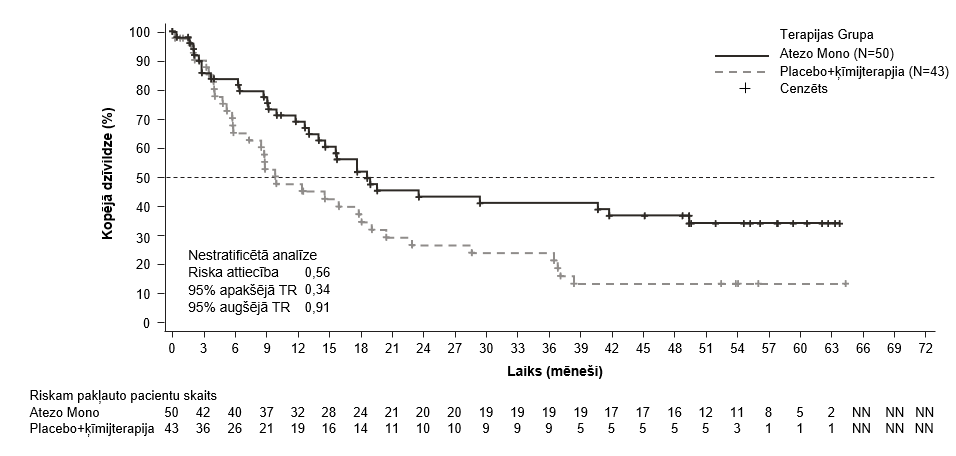
*IMvigor130 (WO30070): III fāzes pētījums par atezolizumaba monoterapiju un lietošanu kombinācijā ar platīnu saturošu ķīmijterapiju pacientiem ar neārstētu lokāli progresējošu vai metastātisku urotēlija karcinomu*

Pacientiem ar lokāli progresējošu vai metastātisku UK, kuri iepriekš nebija saņēmuši sistēmisku terapiju metastātiskas slimības ārstēšanai, tika veikts III fāzes, daudzcentru, randomizēts, placebo kontrolēts, daļēji maskēts (tikai A un C grupa) pētījums IMvigor130, lai novērtētu atezolizumaba + platīnu saturošu kombinētās ķīmijterapijas (t.i., vai nu cisplatīns, vai karboplatīna un gemcitabīna kombinācija), A grupa, un atezolizumaba monoterapijas (B grupa, nemaskēta grupa) efektivitāti un drošumu salīdzinājumā ar placebo + platīnu saturošu kombinēto ķīmijterapiju (C grupa). Kombinētie primārie efektivitātes mērķa kritēriji bija dzīvildze bez slimības progresēšanas (*PFS*) A grupā salīdzinājumā ar C grupu atbilstoši pētnieka novērtējumam un kopējā dzīvildze (*OS*) A grupā salīdzinājumā ar C grupu un tad B grupā salīdzinājumā ar C grupu, analīzi veicot hierarhiskā secībā. Kopējās dzīvildzes atšķirības starp A un B grupām nebija statistiski nozīmīgas, tādēļ, saskaņā ar iepriekš noteikto hierarhisku testēšanas secību, nevarēja veikt turpmāku formālu testēšanu.

Pamatojoties uz neatkarīgās Datu monitorēšanas komitejas (nDMK) ieteikumu pēc dzīvildzes datu agrīnas pārskatīšanas, atezolizumaba monoterapijas grupā tika pārtraukta tādu pacientu iekļaušana, kuriem audzējā bija zema PD-L1 ekspresija (imūnhistoķīmiskajā VENTANA PD‑L1 [SP142] testā mazāk nekā 5% imūnkompetento šūnu bija PD-L1-pozitīvas), jo neplānotā agrīnā analīzē šajā apakšgrupā novēroja mazāku kopējo dzīvildzi, taču tas notika pēc tam, kad lielākā daļa pacientu jau bija iesaistīti pētījumā.

No 719 pacientiem, kuri bija iekļauti atezolizumaba monoterapijas (n=360) un tikai ķīmijterapijas (n=359) grupās, atbilstoši *Galsky* kritērijiem cisplatīna lietošana nebija piemērota attiecīgi 50 un 43 pacientiem, un šiem pacientiem bija audzējs ar augstu PD‑L1 ekspresiju (imūnhistoķīmiskajā VENTANA PD‑L1 [SP142] testā ≥ 5% imūnkompetento šūnu bija PD‑L1 pozitīvas). Šīs pacientu apakšgrupas pētnieciskā analīzē nestratificētā *OS RA* bija 0,56 (95% TI: 0,34; 0,91). *OS* mediāna atezolizumaba monoterapijas grupā bija 18,6 mēneši (95% TI: 14,0; 49,4), un 10,0 mēneši (95% TI: 7,4; 18,1) tikai ķīmijterapijas grupā (skatīt 2. attēlu).

**2. attēls. *Kaplan-Meier* kopējās dzīvildzes līkne pacientiem, kuriem cisplatīna lietošana nebija piemērota un kuriem bija audzējs ar augstu PD-L1 ekspresiju (B un C grupas salīdzinājums)**



*Nesīkšūnu plaušu vēzis*

*Adjuvantā terapija pacientiem ar NSŠPV agrīnā stadijā*

*IMpower010 (GO29527): randomizēts III fāzes klīniskais pētījums pacientiem, kuriem pēc cisplatīnu saturošas ķīmijterapijas ir rezecēts NSŠPV*

III fāzes, atklāts, daudzcentru, randomizēts GO29527 (IMpower010) pētījums tika veikts, lai pacientiem ar IB (audzēju izmērs ≥ 4 cm) – IIIA stadijas NSŠPV (saskaņā ar Starptautiskā Vēža ierobežošanas apvienību *(Union for International Cancer Control)*/Amerikas Apvienotās vēža komitejas *(American Joint Committee on Cancer* – *AJCC)* 7. izdevumu) novērtētu atezolizumaba efektivitāti un drošumu adjuvantā terapijā.

Pacientus ar augstu recidīva risku, kuri ir iekļauti terapeitiskajā indikācijā un kuriem ir II–IIIA stadijas audzējs saskaņā ar 7. izdevuma stadiju klasifikācijas sistēmu, nosaka pēc šādiem atlases kritērijiem:

Audzēja izmērs ≥ 5 cm; vai jebkura izmēra audzēji ar N1 vai N2 statusu; vai audzēji ar invāziju krūškurvja struktūrās (tieša invāzija parietālajā pleirā, krūškurvja sienā, diafragmā, freniskajā nervā, videnes pleirā, parietālajā perikardā, videnē, sirdī, lielajos asinsvados, trahejā, atgriezeniskajā balsenes nervā, barības vadā, skriemeļa ķermenī); vai audzēji, kas skar galveno bronhu < 2 cm distāli no trahejas ķīļa, bet neskarot trahejas ķīli; vai audzēji, kas ir saistīti ar atelektāzi vai visas plaušas obstruktīvu pneimonītu; vai audzēji ar atsevišķu(-iem) mezgliņu(-iem) tajā pašā daivā vai citā ipsilaterālajā daivā kā primārajā vietā.

Pētījumā netika iekļauti pacienti ar N2 statusa audzējiem ar invāziju videnē, sirdī, lielajos asinsvados, trahejā, atgriezeniskajā balsenes nervā, barības vadā, skriemeļa ķermenī, trahejas ķīlī vai ar atsevišķu(‑iem) audzēja mezgliņu(‑iem) citā ipsilaterālajā daivā.

Kopumā 1 280 pētījumā iekļautajiem pacientiem tika veikta pilnīga audzēja rezekcija, un viņi varēja saņemt līdz pat 4 cisplatīnu saturošas ķīmijterapijas cikliem. Cisplatīnu saturošas ķīmijterapijas shēmas ir aprakstītas 6. tabulā.

**6. tabula. Adjuvantās ķīmijterapijas shēmas (IMpower010)**

|  |  |
| --- | --- |
| **Adjuvantā cisplatīnu saturoša ķīmijterapija:**  Cisplatīns 75 mg/m2 intravenozi katra 21 dienas cikla 1. dienā kopā ar vienu no norādītajām terapijas shēmām | Vinorelbīns 30 mg/m2 intravenozi, 1. un 8. dienā |
| Docetaksels 75 mg/m2 intravenozi, 1. dienā |
| Gemcitabīns 1250 mg/m2 intravenozi, 1. un 8. dienā |
| Pemetrekseds 500 mg/m2 intravenozi, 1. dienā (neplakanšūnu) |

Pēc cisplatīnu saturošas terapijas (līdz 4 cikliem) pabeigšanas, kopumā 1 005 pacienti tika randomizēti grupās (1:1), lai saņemtu atezolizumabu (A grupa) vai piemērotāko atbalstošo aprūpi (*best supportive care – BSC*) (B grupa). Ievadīja vienu fiksētu 1 200 mg atezolizumaba devu i.v. infūzijas veidā ik pēc 3 nedēļām 16 ciklus, izņemot, ja bija slimības recidīvs vai ja konstatēja nepieņemamu toksicitāti. Randomizācija tika stratificēta pēc dzimuma, slimības stadijas, histoloģijas un audzēja PD-L1 ekspresijas.

Pacienti no pētījuma tika izslēgti, ja viņiem anamnēzē bija autoimūna slimība, ja viņiem 28 dienu laikā pirms randomizācijas bija ievadītas dzīvas novājinātas vakcīnas, četru nedēļu laikā pirms randomizācijas bija lietoti sistēmiski imūnsistēmu stimulējoši līdzekļi, vai divu nedēļu laikā pirms randomizācijas bija lietotas sistēmiskas imūnsupresīvas zāles. Audzēji tika vērtēti randomizācijas posma sākumā un ik pēc 4 mēnešiem pirmajā gadā pēc 1. cikla 1. dienas un turpmāk ik pēc 6 mēnešiem līdz piektajam gadam, bet pēc tam reizi gadā.

Demogrāfiskie rādītāji un slimības sākotnējās īpašības ITT populācijā abās terapijas grupās bija labi līdzsvarotas. Pacientu vecuma mediāna bija 62 gadi (diapazons: 26–84), un 67% pacientu bija vīrieši. Vairums pacientu bija baltādaini (73%) un aziāti (24%). Vairums pacientu bija smēķētāji vai bijušie smēķētāji (78%), un viņu sākotnējais funkcionālo spēju statuss pēc ECOG klasifikācijas bija 0 (55%) vai 1 (44%). Kopumā 12% pacientu bija IB stadijas, 47% bija II stadijas un 41% bija IIIA stadijas audzējs. Pacientu īpatsvars, kuriem bija audzējs ar PD-L1 ekspresiju ≥ 1% un ≥ 50% audzēja šūnu, ekspresiju nosakot pēc VENTANA PD-L1 (SP263) paneļa, attiecīgi bija 55% un 26%.

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija dzīvildze bez slimības izpausmēm *(DFS: disease-free survival)*, kā to novērtēja pētnieks. DFS definēja kā laiku no randomizācijas brīža, līdz radās pirmais no šādiem notikumiem: pirmreizēji fiksētais slimības recidīvs, jauns primārs NSŠPV, nāve jebkādu iemeslu dēļ. Primārais efektivitātes mērķis bija izvērtēt DFS populācijā ar PD-L1 ≥ 1% audzēja šūnu pacientiem ar II–IIIA stadijas vēzi. Sekundārais efektivitātes mērķis bija izvērtēt DFS populācijā ar PD-L1 ≥ 50% audzēja šūnu pacientiem ar II–IIIA stadijas vēzi un kopējo dzīvildzi (OS) ITT populācijā.

Pirmā DFS starpposma analīze liecināja, ka pētījums ir sasniedzis savu primāro efektivitātes mērķi. Analizējot pacientus ar PD‑L1 ekspresiju ≥ 50% audzēja šūnu, II–IIIA stadijas vēzi bez EGFR mutācijām vai ALK aberācijas (n=209), tika konstatēta DFS uzlabošanās atezolizumaba grupā, salīdzinot ar *BSC* grupu. Galīgās DFS analīzes laikā rezultāti bija konsekventi, un novērošanas laika mediāna bija 65 mēneši.

Galvenie DFS un OS efektivitātes rezultāti pacientu populācijā ar PD-L1 ≥ 50% audzēja šūnu, ar II–IIIA stadijas vēzi bez EGFR mutācijām vai ALK aberācijas ir apkopoti 7. tabulā. *Kaplan-Meier* līkne attiecībā uz DFS ir redzama 3. attēlā.

**7. tabula. Efektivitāte pacientu populācijā ar PD-L1 ekspresiju ≥ 50% audzēja šūnu, ar II‑IIIA stadijas vēzi** **bez EGFR mutācijām vai ALK aberācijas (IMpower010)**

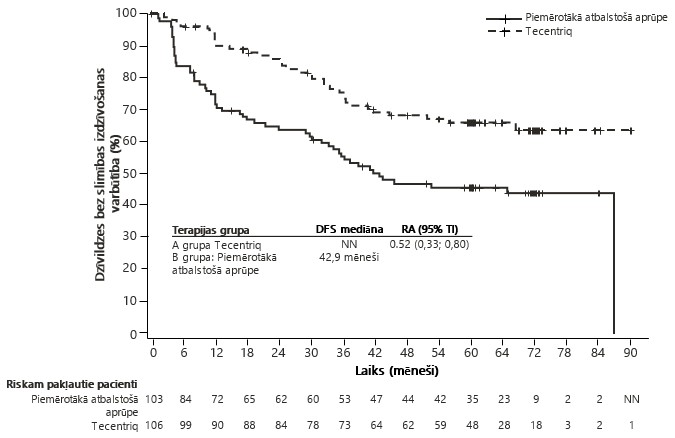
| **Efektivitātes mērķa kritērijs** | **A grupa**  (atezolizumabs) | **B grupa**  (piemērotākā atbalstošā aprūpe) |
| --- | --- | --- |
| ***DFS\* atbilstoši pētnieka novērtējumam*** | n=106 | n=103 |
| Notikumu skaits (%) | 34 (32,1%) | 55 (53,4%) |
| DFS ilguma mediāna (mēnešos) | NN | 42,9 |
| 95% TI | (NN) | (32,0; NN) |
| Stratificētāǂ risku attiecība (95% TI) | 0,52 (0,33; 0,80) | |
| ***OS\**** | n=106 | n=103 |
| Notikumu skaits (%) | 22 (20,8%) | 41 (39,8%) |
| OS ilguma mediāna (mēnešos) | NN | 87,1 |
| 95% TI | (NN) | (72,0; NN) |
| Stratificētāǂ risku attiecība (95% TI) | 0,47 (0,28; 0,80) | |

DFS = dzīvildze bez slimības izpausmēm *(disease-free survival)*; TI = ticamības intervāls; NN = nav nosakāms.

\* Aktualizēta DFS un OS analīze klīnisko datu nolasīšanas brīdī 2024. gada 26. janvārī.

ǂ Stratificēts pēc stadijas, dzimuma un histoloģijas.

**3. attēls. *Kaplan-Meier* dzīvildzes bez slimības izpausmēm līkne pacientu populācijā ar PD-L1 ekspresiju ≥ 50% audzēja šūnu, II–IIIA stadijas vēzi bez EGFR mutācijām vai ALK aberācijas (IMpower010)**



Atezolizumaba grupā novērotā DFS uzlabošanās salīdzinājumā ar *BSC* grupu bija līdzīga lielākajā daļā iepriekš definēto apakšgrupu, pacientu populācijā ar PD-L1 ≥ 50% audzēja šūnu, II–IIIA stadijas vēzi bez EGFR mutācijām vai ALK aberācijas, arī pacientiem ar neplakanšūnu NSŠPV (nestratificētā RA 0,40; 95% TI: 0,23; 0,70; DFS mediāna NN pret 36,8 mēnešiem) un pacientiem ar plakanšūnu NSŠPV (nestratificētā RA 0,67; 95% TI: 0,34; 1,32; DFS mediāna nebija nosakāma.

*Progresējoša NSŠPV pirmās izvēles terapija*

*IMpower150 (GO29436): randomizēts III fāzes klīniskais pētījums par ķīmijterapiju iepriekš nesaņēmušiem pacientiem ar metastātisku neplakanšūnu NSŠPV, kombinācijā ar paklitakselu un karboplatīnu, kopā ar bevacizumabu vai bez tā*

III fāzes, atklāts, daudzcentru, starptautisks, randomizēts pētījums IMpower150 tika veikts, lai ķīmijterapiju iepriekš nesaņēmušiem pacientiem ar metastātisku neplakanšūnu NSŠPV novērtētu atezolizumaba efektivitāti un drošumu kombinācijā ar paklitakselu un karboplatīnu, kopā ar bevacizumabu vai bez tā.

Pacienti netika iekļauti pētījumā, ja viņiem anamnēzē bija autoimūna slimība, dzīva, novājināta vakcīna ievadīta 28 dienu laikā pirms randomizācijas, sistēmiski imūnstimulējoši līdzekļi ievadīti 4 nedēļu laikā pirms vai sistēmiski imūnsupresīvi līdzekļi ievadīti 2 nedēļu laikā pirms randomizācijas, aktīvas vai neārstētas metastāzes CNS, radioloģiski konstatēta nepārprotama audzēja infiltrācija krūškurvja lielajos asinsvados vai nepārprotama plaušu bojājumu kavitācija. Audzējs tika izmeklēts ik pēc 6 nedēļām pirmajās 48 nedēļās pēc 1. cikla 1. dienas un turpmāk – ik pēc 9 nedēļām. Audzēja audu paraugos tika noteikta PD‑L1 ekspresija uz audzēju šūnu (AŠ) un audzēju infiltrējušo imūnsistēmas šūnu (IŠ) virsmas, un šī izmeklējuma rezultāti tika izmantoti, lai definētu PD‑L1 ekspresijas apakšgrupas turpmāk aprakstītajai analīzei.

Pētījumā tika iekļauti pavisam 1 202 pacienti, kuri tika randomizēti grupās (1:1:1), lai saņemtu vienu no 8. tabulā aprakstītajām terapijas shēmām. Randomizācija tika stratificēta pēc dzimuma, aknu metastāžu esamības un audzēja PD‑L1 ekspresijas uz AŠ un IŠ virsmas.

**8. tabula. Intravenozi ievadītās terapijas shēmas (IMpower150)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Terapijas shēma** | **Indukcijas posms**  **(No četriem līdz sešiem 21 dienu ilgiem cikliem)** | **Uzturošas terapijas posms**  **(21 dienu ilgi cikli)** |
| A | Atezolizumabsa (1 200 mg) + paklitaksels (200 mg/m2)b,c + karboplatīnsc (AUC 6) | Atezolizumabsa (1 200 mg) |
| B | Atezolizumabsa (1 200 mg) + bevacizumabsd (15 mg/kg ķ.m.) + paklitaksels (200 mg/m2)b,c + karboplatīnsc (AUC 6) | Atezolizumabsa (1 200 mg) + bevacizumabsd (15 mg/kg ķ.m.) |
| C | Bevacizumabsd (15 mg/kg ķ.m.) + paklitaksels (200 mg/m2)b,c + karboplatīnsc (AUC 6) | Bevacizumabsd (15 mg/kg ķ.m.) |

a Atezolizumabs tika ievadīts līdz brīdim, kad atbilstoši pētnieka novērtējumam zuda klīniskais ieguvums.

b Paklitaksela sākumdeva aziātu rases/etniskās grupas pacientiem bija 175 mg/m2, jo pacientiem no Āzijas valstīm ir augstāks kopējais hematoloģisko toksisko izpausmju līmenis nekā pacientiem no citām valstīm.

c Paklitaksels un karboplatīns tika ievadīti, līdz radās pirmais no šādiem iespējamiem notikumiem – 4 vai 6 terapijas ciklu pabeigšana, slimības progresēšana vai nepieņemamas toksicitātes rašanās.

d. Bevacizumabs tika ievadīts līdz brīdim, kad slimība progresēja vai radās nepieņemama toksicitāte.

Pacientu demogrāfiskais raksturojums un slimības raksturojums sākotnējā stāvoklī pētījuma populācijā bija labi līdzsvarotas starp terapijas grupām. Vecuma mediāna bija 63 gadi (diapazons no 31 līdz 90), un 60 % pacientu bija vīrieši. Vairums pacientu bija baltās rases pārstāvji (82 %). Aptuveni 10 % pacientu bija zināma EGFR mutācija, 4 % pacientu bija zināmas ALK aberācijas, 14 % pacientu pētījuma sākumā bija metastāzes aknās, un vairums pacientu pētījuma laikā bija vai iepriekš bija bijuši smēķētāji (80 %). ECOG funkcionālais stāvoklis pētījuma sākumā bija 0 (43 %) vai 1 (57 %). 51 % pacientu audzējā PD‑L1 ekspresija bija ≥ 1 % AŠ vai ≥ 1 % IŠ, un 49 % pacientu audzējā PD‑L1 ekspresija bija < 1 % AŠ un < 1 % IŠ.

PFS galīgās analīzes laikā pacientu novērošanas ilguma mediāna bija 15,3 mēneši. ITT populācijā, kurā tika iekļauti arī pacienti ar EGFR mutācijām vai ALK aberācijām, kuriem iepriekš būtu jābūt ārstētiem ar tirozīnkināzes inhibitoriem, B terapijas grupā tika novērota klīniski nozīmīgi lielāka PFS nekā C terapijas grupā (RA bija 0,61, 95 %TI: 0,52; 0,72; PFS mediāna attiecīgi 8,3 un 6,8 mēneši).

OS starpposma analīzes laikā pacientu novērošanas ilguma mediāna bija 19,7 mēneši. Galvenie šīs analīzes, kā arī aktualizētas PFS analīzes rezultāti ITT populācijā ir apkopoti 9. un 10. tabulā. *Kaplan‑Meier* OS līkne ITT populācijā redzama 4. attēlā. 5. attēlā apkopoti OS rezultāti ITT un PD‑L1 apakšgrupās. Aktualizēti PFS rezultāti redzami arī 6. un 7. attēlā.

**9. tabula. Aktualizēts apkopojums par efektivitāti ITT populācijā (IMpower150)**

| **Efektivitātes mērķa kritērijs** | **A grupa**  **(Atezolizumabs + paklitaksels + karboplatīns)** | **B grupa**  **(Atezolizumabs + bevacizumabs + paklitaksels + karboplatīns)** | **C grupa**  **(Bevacizumabs + paklitaksels + karboplatīns)** |
| --- | --- | --- | --- |
| **Sekundārie mērķa kritēriji#** |  |  |  |
| ***PFS atbilstoši pētnieka novērtējumam (RECIST v1.1)\**** | n = 402 | n = 400 | n = 400 |
| Notikumu skaits (%) | 330 (82,1 %) | 291 (72,8 %) | 355 (88,8 %) |
| PFS ilguma mediāna (mēneši) | 6,7 | 8,4 | 6,8 |
| 95 % TI | (5,7; 6,9) | (8,0; 9,9) | (6,0; 7,0) |
| Stratificēta risku attiecība‡^ (95 % TI)  p vērtība1,2 | 0,91 (0,78; 1,06)  0,2194 | 0,59 (0,50; 0,69)  < 0,0001 | --- |
| PFS biežums 12 mēnešos (%) | 24 | 38 | 20 |
| ***Starpposma OS analīze\**** | n = 402 | n = 400 | n = 400 |
| Nāves gadījumu skaits (%)  Laika mediāna līdz notikumam (mēneši)  95 % TI | 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) |
| Stratificēta risku attiecība‡^ (95 % TI)  p vērtība1,2 | 0,85 (0,71; 1,03)  0,0983 | 0,76 (0,63; 0,93)  0,006 | --- |
| 6 mēnešu OS sastopamība (%) | 84 | 85 | 81 |
| 12 mēnešu OS sastopamība (%) | 66 | 68 | 61 |
| ***Kopējā labākā atbildes reakcija3 atbilstoši pētnieka novērtējumam\* (RECIST 1.1)*** | n = 401 | n = 397 | n = 393 |
| Pacientu skaits (%) | 163 (40,6 %) | 224 (56,4 %) | 158 (40,2 %) |
| 95 % TI | (35,8; 45,6) | (51,4; 61,4) | (35,3; 45,2) |
| Pilnīgas atbildes reakcijas gadījumu skaits (%) | 8 (2,0 %) | 11 (2,8 %) | 3 (0,8 %) |
| Daļējas atbildes reakcijas gadījumu skaits (%) | 155 (38,7 %) | 213 (53,7 %) | 155 (39,4 %) |
| ***DOR atbilstoši pētnieka novērtējumam\* (RECIST v1.1)*** | n = 163 | n = 224 | n = 158 |
| Mediāna mēnešos | 8,3 | 11,5 | 6,0 |
| 95 % TI | (7,1; 11,8) | (8,9; 15,7) | (5,5; 6,9) |

# Primārie efektivitātes mērķa kritēriji bija PFS un OS un tie tika analizēti ITT pirmatnējā tipa (*wild-type –* WT) populācijā, t.i. neiekļaujot pacientus ar EGPR mutācijām vai ALK aberācijām.

1 Pamatojoties uz stratificētu *log-rank* testu.

2Informācijas nolūkā; ITT populācijā salīdzinājumi starp B grupu un C grupu, kā arī starp A grupu un C grupu formāli netika noteikti atbilstoši iepriekš definētai analīzes hierarhijai.

3 Kopējā labākā atbildes reakcija pilnīgai atbildes reakcijai un daļējai atbildes reakcijai.

‡ Stratificēts pēc dzimuma, metastāžu esamības aknās un PD‑L1 ekspresijas audzējā uz AŠ un IŠ virsmas.

^ Visos risku attiecības aprēķinos salīdzinājuma grupa ir C grupa.

\* Aktualizēta PFS analīze un starpposma OS analīze klīniskā robežpunktā – 2018. gada 22. janvārī. PFS = dzīvildze bez slimības progresēšanas; RECIST = Atbildes reakcijas novērtējuma kritēriji norobežotos audzējos, 1.1. redakcija (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*);

TI = ticamības intervāls; DOR = atbildes reakcijas ilgums; OS = kopējā dzīvildze.

**10. tabula. Aktualizēts apkopojums par efektivitāti A grupā salīdzinot ar B grupu ITT populācijā (IMpower150)**

| **Efektivitātes mērķa kritērijs** | **A grupa**  **(Atezolizumabs + paklitaksels + karboplatīns)** | **B grupa**  **(Atezolizumabs + bevacizumabs + paklitaksels + karboplatīns)** |
| --- | --- | --- |
| ***PFS atbilstoši pētnieka novērtējumam (RECIST v1.1)\**** | n = 402 | n = 400 |
| Notikumu skaits (%) | 330 (82,1 %) | 291 (72,8 %) |
| PFS ilguma mediāna (mēneši) | 6,7 | 8,4 |
| 95% TI | (5,7; 6,9) | (8,0; 9,9) |
| Stratificētā risku attiecība‡^(95% TI)  p vērtība1,2 | 0,67 (0,57; 0,79)  < 0,0001 | |
| ***Starpposma OS analīze\**** | n = 402 | n = 400 |
| Nāves gadījumu skaits (%)  Laika mediāna līdz notikumam (mēneši)  95% TI | 206 (51,2 %)  19,5  (16,3; 21,3) | 192 (48,0 %)  19,8  (17,4; 24,2) |
| Stratificētā risku attiecība‡^ (95% TI)  p vērtība1,2 | 0,90 (0,74; 1,10)  0,3000 | |

1 Pamatojoties uz stratificētu *log-rank* testu.

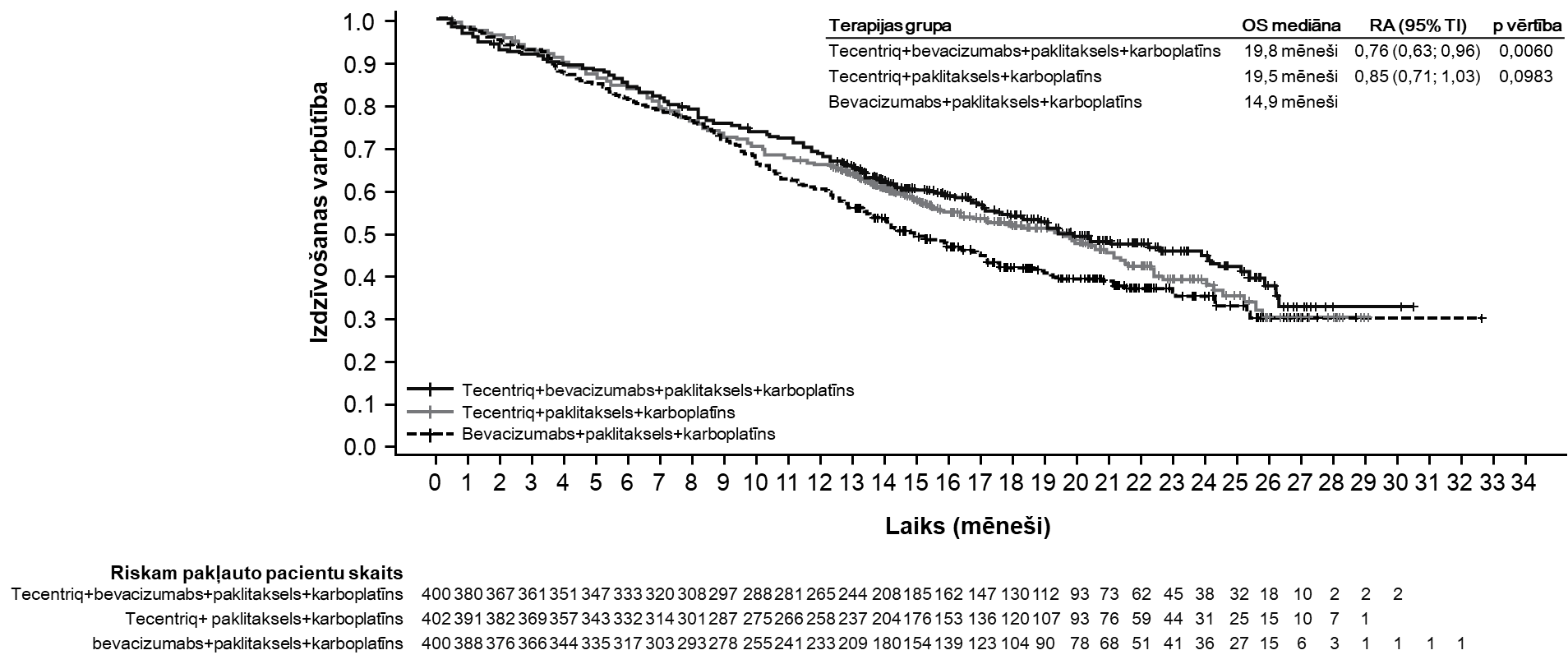
2 Informācijas nolūkā; ITT populācijā salīdzinājumi starp A grupu un B grupu nebija iekļauti iepriekš definētā analīzes hierarhijā.

‡ Stratificēts pēc dzimuma, metastāžu esamības aknās un PD‑L1 ekspresijas uz AŠ un IŠ virsmas.

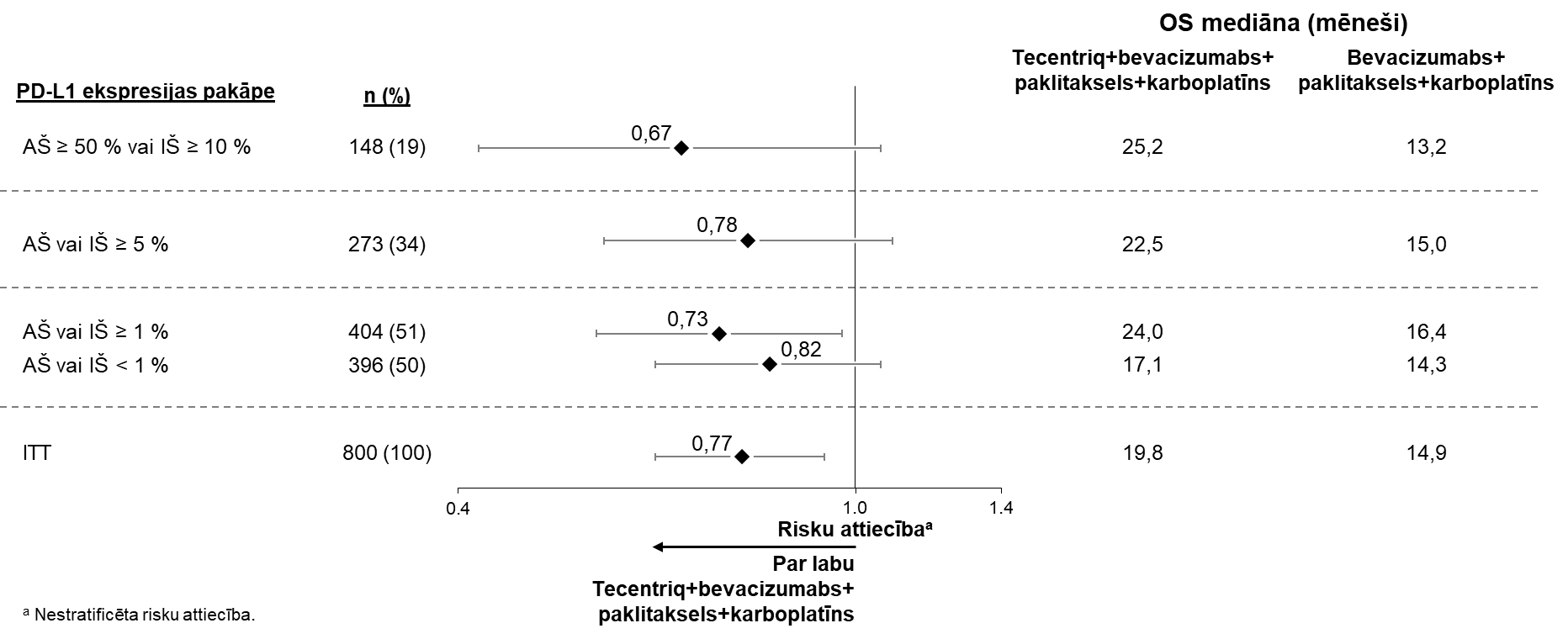
\* Aktualizēta PFS analīze un starpposma OS analīze klīniskā robežpunktā – 2018. gada 22. janvārī.

^ Visos risku attiecības aprēķinos salīdzinājuma grupa ir A grupa.

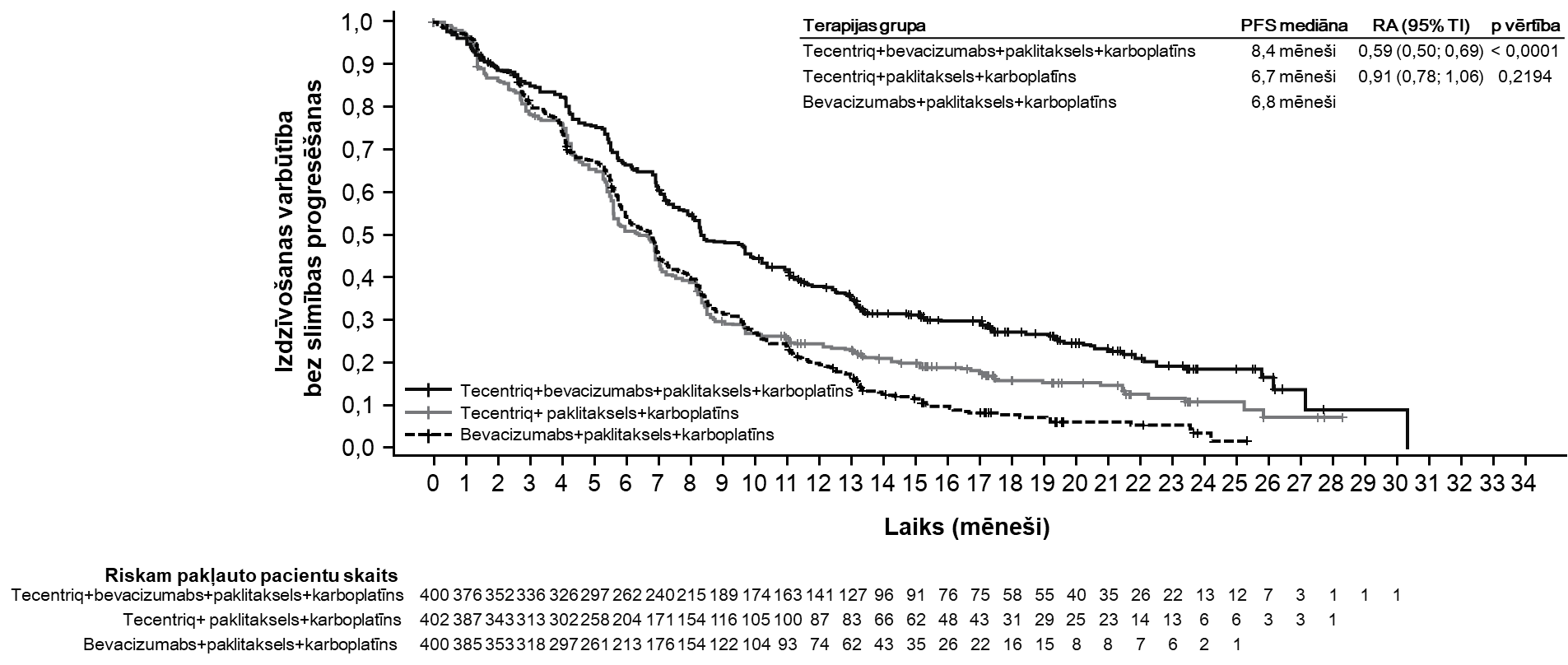
**4. attēls. Kopējās dzīvildzes *Kaplan-Meier* līkne ITT populācijā (IMpower150)**



**5. attēls. Kopējās dzīvildzes metaanalīzes diagramma atbilstoši PD‑L1 ekspresijai ITT populācijā, B un C grupas salīdzinājums (IMpower150)**



**6. attēls. PFS *Kaplan-Meier* līkne ITT populācijā (IMpower150)**



**7. attēls. Dzīvildzes bez slimības progresēšanas metaanalīzes diagramma atbilstoši PD‑L1 ekspresijai ITT populācijā, B un C grupas salīdzinājums (IMpower150)**



B grupā salīdzinājumā ar C grupu iepriekš definētā apakšgrupu analīze no starpposma OS analīzes liecināja par OS uzlabošanos pacientiem ar EGFR mutācijām vai ALK aberācijām (risku attiecība [RA] 0,54, 95 % TI: 0,29; 1,03; OS mediāna attiecīgi nav sasniegta un 17,5 mēneši) un ar metastāzēm aknās (RA: 0,52; 95 % TI: 0,33; 0,82; OS mediāna attiecīgi 13,3 un 9,4 mēneši). PFS uzlabošanās tika pierādīta arī pacientiem ar EGFR mutācijām vai ALK aberācijām (RA: 0,55; 95 % TI: 0,35; 0,87; PFS mediāna attiecīgi 10,0 un 6,1 mēneši) un ar metastāzēm aknās (RA: 0,41; 95 % TI: 0,26; 0,62; PFS mediāna attiecīgi 8,2 un 5,4 mēneši). Pacientu apakšgrupās vecumā līdz 65 gadiem un no 65 gadu vecuma OS rezultāti bija līdzīgi. Dati par pacientiem no 75 gadu vecuma ir pārāk ierobežoti, lai varētu izdarīt secinājumus par šo pacientu grupu. Visās apakšgrupu analīzēs formāla statistiska analīze nebija plānota.

*IMpower130 (GO29537): randomizēts III fāzes klīniskais pētījums par ķīmijterapiju iepriekš nesaņēmušiem pacientiem ar metastātisku neplakanšūnu NSŠPV, kombinācijā ar nab‑paklitakselu un karboplatīnu*

III fāzes, nemaskēts, randomizēts pētījums GO29537 (IMpower130) tika veikts, lai noteiktu atezolizumaba efektivitāti un drošumu, lietojot kombinācijā ar nab‑paklitakselu un karboplatīnu, ķīmijterapiju iepriekš nesaņēmušiem pacientiem ar metastātisku neplakanšūnu NSŠPV. Pacientiem ar EGFR mutācijām vai ALK aberācijām iepriekš bija jābūt saņēmušiem terapiju ar tirozīnkināzes inhibitoriem.

Pacientu slimības stadija tika noteikta atbilstoši Amerikas Apvienotās Vēža komitejas (*American Joint Committee on Cancer* – *AJCC*) 7. izdevumam. Pacienti netika iekļauti pētījumā tad, ja viņiem anamnēzē bija autoimūna slimība, ja 28 dienu laikā pirms randomizēšanas viņi bija imunizēti ar dzīvu, novājinātu vakcīnu, ja 4 iepriekšējo nedēļu laikā viņiem bija ievadīts imunstimulējošs līdzeklis vai 2 iepriekšējo nedēļu laikā pirms randomizēšanas – sistēmiskas imūnsupresīvas zāles, un tad, ja pacientiem bija aktīvas vai neārstētas metastāzes CNS. Pacienti, kuri iepriekš bija saņēmuši terapiju ar CD137 agonistu vai imūnsistēmas kontrolpunktu blokatoru (anti‑PD‑1 vai anti‑PD‑L1 terapeitiskās antivielas), nebija piemēroti dalībai pētījumā. Taču pacientus, kuri iepriekš bija saņēmuši anti‑CTLA‑4 terapiju, varēja iesaistīt pētījumā, ja vien pēdējā deva bija ievadīta vismaz 6 nedēļas pirms randomizēšanas un anamnēzē nebija smagu, anti‑CTLA‑4 līdzekļa izraisītu, imūnmediētu blakusparādību (NCI *CTCAE* 3. un 4. pakāpe). 48 nedēļu laikā pēc 1. cikla audzējs tika izmeklēts ik pēc 6 nedēļām, bet turpmāk – ik pēc 9 nedēļām. Audzēja paraugos tika noteikta PD‑L1 ekspresija uz audzēja šūnām (TC) un audzēju infiltrējošām imūnsistēmas šūnām (IC), un šī izmeklējuma rezultātus izmantoja, lai zemāk aprakstītajai analīzei definētu PD‑L1 ekspresijas apakšgrupas.

Pacienti, tostarp pacienti ar EGFR mutācijām vai ALK aberācijām, tika iesaistīti pētījumā un attiecībā 2:1 randomizēti vienas 11. tabulā aprakstītās terapijas shēmas saņemšanai. Randomizēšana tika stratificēta pēc dzimuma, metastāzēm aknās un PD‑L1 ekspresijas uz TC un IC virsmas. Pacienti, kuri saņēma B terapijas shēmu, pēc slimības progresēšanas varēja mainīt grupu un saņemt atezolizumaba monoterapiju.

**11. tabula. Intravenozās terapijas shēmas (IMpower130)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Terapijas  shēma** | | **Indukcijas terapija  (Četri vai seši 21 dienu ilgi cikli)** | **Uzturoša terapija  (21 dienu ilgi cikli)** |
| A | Atezolizumabs (1 200 mg)a + nab‑paklitaksels (100 mg/m2)b,c + karboplatīns (AUC 6)c | | Atezolizumabs (1 200 mg)a |
| B | Nab‑paklitaksels (100 mg/m2)b,c + karboplatīns (AUC 6)c | | Labākā uzturošā terapija vai pemetrekseds |

a Atezolizumabs tiek ievadīts līdz brīdim, kad atbilstoši pētnieka novērtējumam zudis klīniskais ieguvums.

b Nab‑paklitaksels tiek ievadīts katra cikla 1., 8. un 15. dienā.

c Nab‑paklitaksels un karboplatīns tiek ievadīti līdz brīdim, kad bija pabeigti 4‑6 cikli, slimība progresēja vai radās nepieņemama toksicitāte (atkarībā no tā, kurš iestājās pirmais).

Pētījuma populācijas (n=679) demogrāfiskās un slimības sākotnējās īpašības starp terapijas grupām bija labi līdzsvarotas. Vecuma mediāna bija 64 gadi (diapazons no 18 līdz 86 gadiem). Vairums pacientu bija vīrieši (59 %) un baltās rases pārstāvji (90 %). Pētījuma sākumā metastāzes aknās bija 14,7 % pacientu, un vairums pacientu pētījuma sākumā bija pašreizēji smēķētāji vai iepriekš bijuši smēķētāji (88 %). Vairumam pacientu pētījuma sākumā *ECOG* funkcionālais statuss atbilda 1. pakāpei (59 %), bet PD‑L1 ekspresija bija < 1% (aptuveni 52 %). No 107 pacientiem B grupā, kuriem pēc indukcijas terapijas bija atbildes reakcija kā stabila slimība, daļēja atbildes reakcija vai pilnīga atbildes reakcija, 40 saņēma pemetreksedu, kā papildu balstterapiju.

Primārā analīze tika veikta par visiem pacientiem, izņemot pacientus ar EGFR mutācijām vai ALK aberācijām, definēta kā ārstēšanai paredzēta-pirmatnējā tipa (ITT-WT) populācija (n=679). Pacientu dzīvildzes novērošanas laika mediāna bija 18,6 mēneši, un pacientiem atezolizumaba, nab‑paklitaksela un karboplatīna grupā bija labāka OS un PFS nekā kontrolgrupā. Galvenie rezultāti ir apkopoti 12. tabulā, bet OS un PFS *Kaplan‑Meier* līknes redzamas attiecīgi 8. un 10. attēlā. OS un PFS pētnieciskie rezultāti atbilstoši PD-L1 ekspresijai ir apkopoti attiecīgi 9. un 11. attēlā. Atezolizumaba, nab‑paklitaksela un karboplatīna grupas pacientiem ar metastāzēm aknās PFS vai OS nebija lielāka par pacientiem nab‑paklitaksela un karboplatīna grupā (attiecīgi, PFS - RA 0,93, 95% TI:0,59; 1,47 un OS - RA 1,04, 95% TI: 0,63; 1,72).

Pēc slimības progresēšanas jebkādu pretvēža imūnterapiju, tostarp arī atezolizumabu kā terapijas maiņas līdzekli (41 % visu pacientu), saņēma 59 % pacientu nab‑paklitaksela un karboplatīna grupā un 7,3 % pacientu atezolizumaba, nab‑paklitaksela un karboplatīna grupā.

Pētnieciskā analīzē ar ilgāku novērošanas laiku (mediāna: 24,1 mēneši), OS mediāna abās grupās bija nemainīga salīdzinot ar primāro analīzi, proti, RA = 0,82 (95% TI: 0,67; 1,01).

**12. tabula. Efektivitātes kopsavilkums pētījuma IMpower130 primārā analīzē (ITT-WT populācija)**

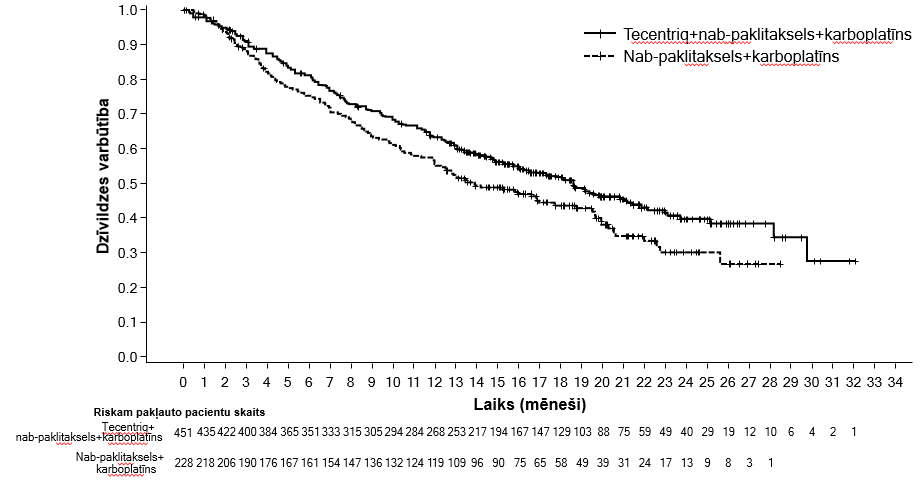
| **Efektivitātes mērķa kritēriji** | **A grupa**  **Atezolizumabs + nab‑paklitaksels + karboplatīns** | **B grupa**  **Nab‑paklitaksels+ karboplatīns** |
| --- | --- | --- |
| **Kombinētie primārie mērķa kritēriji** |  |  |
| ***OS*** | n=451 | n=228 |
| Nāves gadījumu skaits (%) | 226 (50,1 %) | 131 (57,5 %) |
| Laika mediāna līdz notikumam (mēneši) | 18,6 | 13,9 |
| 95 % TI | (16,0; 21,2) | (12,0; 18,7) |
| Stratificēta risku attiecība ‡ (95 % TI) | 0,79 (0,64; 0,98) | |
| p vērtība | 0,033 | |
| 12 mēnešu *OS* (%) | 63 | 56 |
| ***PFS atbilstoši pētnieka vērtējumam (RECIST v1.1***) | n=451 | n=228 |
| Gadījumu skaits (%) | 347 (76,9 %) | 198 (86,8 %) |
| *PFS* ilguma mediāna (mēneši) | 7,0 | 5,5 |
| 95 % TI | (6,2; 7,3) | (4,4; 5,9) |
| Stratificēta risku attiecība ‡ (95 % TI) | 0,64 (0,54; 0,77) | |
| p vērtība | < 0,0001 | |
| 12 mēnešu *PFS* (%) | 29 % | 14 % |
| **Citi mērķa kritēriji** |  |  |
| ***ORR atbilstoši pētnieka vērtējumam (RECIST v1.1)*** ***^*** | n=447 | n=226 |
| Pacientu, kuriem bijis notikums, skaits (%) | 220 (49,2 %) | 72 (31,9 %) |
| 95 % TI | (44,5; 54,0) | (25,8; 38,4) |
| Pilnīgas atbildes reakcijas gadījumu skaits (%) | 11 (2,5 %) | 3 (1,3 %) |
| Daļējas atbildes reakcijas gadījumu skaits (%) | 209 (46,8 %) | 69 (30,5 %) |
| ***DOR atbilstoši pētnieka vērtējumam (RECIST 1.1)*** ***^*** | n=220 | n=72 |
| Mediāna mēnešos | 8,4 | 6,1 |
| 95 % TI | (6,9; 11,8) | (5,5; 7,9) |

‡ Stratificējot pēc dzimuma un PD‑L1 ekspresijas uz TC un IC.

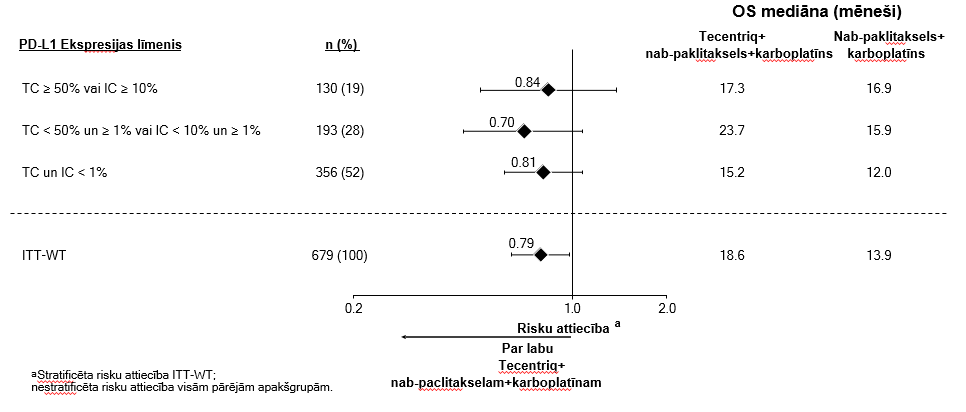
^ Apstiprināts ORR un DoR ir izpētes mērķa kritēriji.

PFS – dzīvildze bez slimības progresēšanas (*progression-free survival*); RECIST – atbildes reakcijas noteikšanas kritēriji norobežotos audzējos v 1.1. (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*); TI – ticamības intervāls; ORR – objektīvas atbildes reakcijas biežums (*objective response rate*); *DOR* – atbildes reakcijas ilgums (*duration of response*); OS – kopējā dzīvildze (*overall survival*).

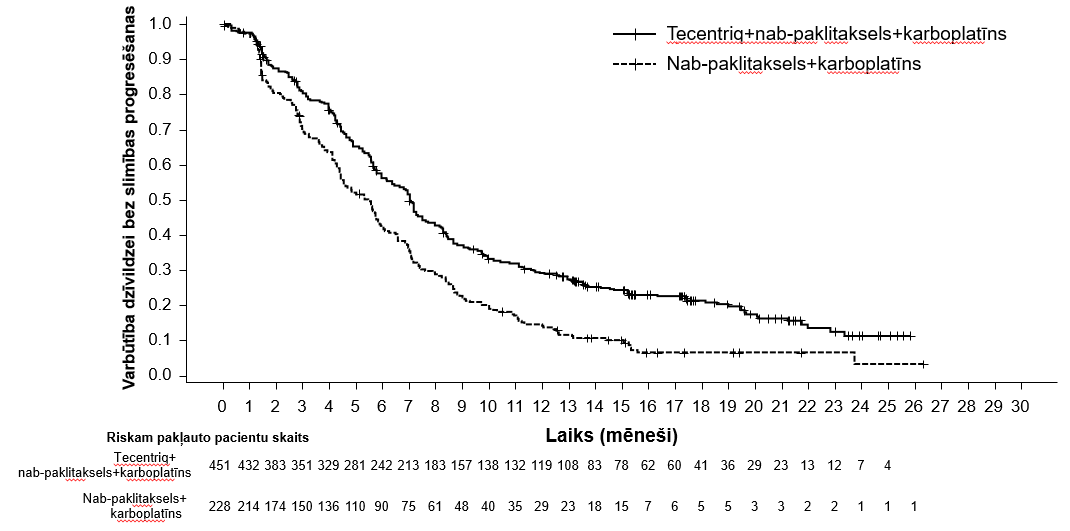
**8. attēls. Kopējās dzīvildzes *Kaplan-Meier* līkne (IMpower130)**



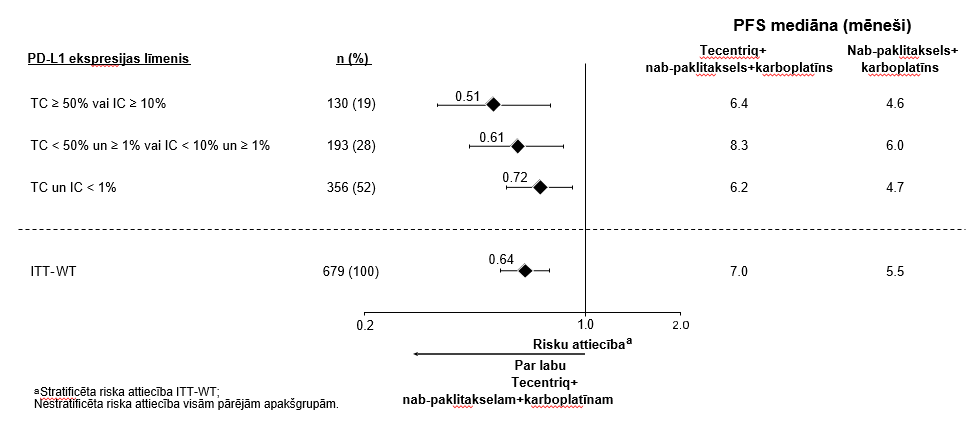
**9. attēls. Kopējās dzīvildzes metaanalīzes diagramma atbilstoši PD‑L1 ekspresijai (IMpower130)**



**10. attēls. Dzīvildzes bez slimības progresēšanas *Kaplan-Meier* līkne (IMpower130)**



**11. attēls. Dzīvildzes bez slimības progresēšanas metaanalīzes diagramma atbilstoši PD‑L1 ekspresijai (IMpower130)**



*IMpower110 (GO29431): randomizēts III fāzes pētījums ķīmijterapiju iepriekš nesaņēmušiem pacientiem ar metastātisku NSŠPV*

III fāzes, nemaskēts, daudzcentru, randomizēts pētījums IMpower110 tika veikts, lai novērtētu atezolizumaba efektivitāti un drošumu ķīmijterapiju iepriekš nesaņēmušiem pacientiem ar metastātisku NSŠPV. Pacientiem bija PD-L1 ekspresija ≥ 1 % AŠ (≥ 1 % PD-L1 krāsotu audzēja šūnu) vai ≥ 1 % IŠ (PD-L1 krāsotu audzēju infiltrējošo imūno šūnu ≥ 1 % audzēja laukuma, pamatojoties uz VENTANA PD-L1 (SP142) analīzi).

Pavisam tika randomizēti 572 pacienti attiecībā 1:1 atezolizumaba (A grupa) vai ķīmijterapijas (B grupa) saņemšanai. Atezolizumabs tika ievadīts kā fiksēta 1 200 mg deva intravenozas infūzijas veidā ik pēc trim nedēļām līdz klīniskā ieguvuma zudumam saskaņā ar pētnieka vērtējumu vai nepieņemamai toksicitātei. Ķīmijterapijas shēmas ir aprakstītas 13. tabulā. Randomizācija tika stratificēta pēc dzimuma, funkcionālo spēju statusa saskaņā ar ECOG klasifikāciju, histoloģiskajiem rādītājiem un audzēja PD‑L1 ekspresijas AŠ un IŠ.

**13. tabula. Intravenozo ķīmijterapijas līdzekļu shēmas (IMpower110)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Terapijas shēma** | **Indukcija**  **Četri vai seši 21 dienas cikli** | **Balstterapija**  **(21 dienas cikli)** |
| B (neplakanšūnu vēzis) | Cisplatīnsa (75 mg/m²) + pemetreksedsa (500 mg/m²) VAI karboplatīnsa(AUC 6) + pemetreksedsa (500 mg/m²) | Pemetreksedsb, d (500 mg/m²) |
| B (plakanšūnu vēzis) | Cisplatīnsa (75 mg/m²) + gemcitabīnsa, c (1 250 mg/m2) VAI karboplatīnsa (AUC 5) + gemcitabīnsa, c (1 000 mg/m2) | Vislabākā uzturošā aprūped |

a Cisplatīns, karboplatīns, pemetrekseds un gemcitabīns jāievada līdz 4 vai 6 ciklu pabeigšanai, slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei.

b Pemetrekseds balstterapijai jāievada ik pēc 21 dienas līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei.

c Gemcitabīns jāievada katra cikla 1. un 8. dienā.

d Pāreja no kontroles grupas, kas saņēma ķīmijterapiju uz platīna bāzes, uz atezolizumaba grupu (A grupu) nebija atļauta.

Pacienti no pētījuma tika izslēgti, ja viņiem anamnēzē bija autoimūna slimība, ja viņiem 28 dienu laikā pirms randomizācijas bija ievadītas dzīvas novājinātas vakcīnas, četru nedēļu laikā pirms randomizācijas bija lietoti sistēmiski imūnsistēmu stimulējoši līdzekļi, divu nedēļu laikā pirms randomizācijas bija lietotas sistēmiskas imūnsupresīvas zāles vai ja pacientiem bija aktīvas vai neārstētas metastāzes CNS. Audzēji tika vērtēti ik pēc sešām nedēļām pirmajās 48 nedēļās pēc 1. cikla 1. dienas un vēlāk ik pēc 9 nedēļām.

Demogrāfiskie rādītāji un slimības sākotnējās īpašības pacientiem ar PD-L1 ekspresiju ≥ 1 % AŠ vai ≥ 1 % IŠ, kuriem nebija EGFR mutāciju vai ALK gēna pārkārtojumu (n = 554) abās terapijas grupās bija labi līdzsvarotas. Pacientu vecuma mediāna bija 64,5 gadi (30–87), un 70 % pacientu bija vīrieši. Vairums pacientu bija baltādaini (84 %) un aziāti (14 %). Vairums pacientu bija smēķētāji vai bijušie smēķētāji (87 %), un viņu sākotnējais funkcionālo spēju statuss pēc ECOG klasifikācijas bija 0 (36 %) vai 1 (64 %). Kopumā 69 % pacientu bija neplakanšūnu audzējs, un 31 % pacientu bija plakanšūnu audzējs. Demogrāfiskie rādītāji un slimības sākotnējās īpašības pacientiem ar augstu PD-L1 ekspresiju (PD-L1 ≥ 50 % AŠ vai ≥ 10 % IŠ), kuriem nebija EGFR mutāciju vai ALK gēna pārkārtojumu (n = 205), kopumā bija reprezentatīvas salīdzinājumā ar pētījuma plašāko populāciju un abās terapijas grupās bija līdzsvarotas.

Primārais mērķa kritērijs bija kopējā dzīvildze (*OS*). *OS* starpposma analīzes laikā pacientiem ar augstu PD-L1 ekspresiju, izņemot pacientus ar EGFR mutācijām vai ALK gēna pārkārtojumiem (n = 205), tika novērota statistiski ticama OS pagarināšanās atezolizumaba grupā (A grupā) randomizētajiem pacientiem salīdzinājumā ar ķīmijterapijas grupas (B grupas) pacientiem (RA = 0,59, 95 % TI 0,40–0,89; *OS* mediāna 20,2 mēneši salīdzinājumā ar 13,1 mēnesi, divpusējā p vērtība = 0,0106). Pacientiem, ar augstu PD-L1 ekspresiju, dzīvildzes novērošanas ilguma mediāna bija 15,7 mēneši.

*OS* pētnieciskās analīzes rezultāti par šiem pacientiem pēc ilgākas novērošanas (mediāna – 31,3 mēneši) liecina, ka atezolizumaba grupā *OS* mediāna nebija mainījusies salīdzinājumā ar primārās *OS* starpposma analīzes rezultātu (20,2 mēneši), un ķīmijterapijas grupā tā bija 14,7 mēneši (RA = 0,76, 95 % TI 0,54–1,09). Pētnieciskās analīzes galvenie rezultāti ir apkopoti 14. tabulā. *OS* un *PFS* *Kaplan-Meier* līknes pacientiem ar augstu PD-L1 ekspresiju ir parādītas 12. un 13. attēlā. Pirmajos 2,5 mēnešos mirušo pacientu daļa atezolizumaba grupā bija lielāka (16/107 jeb 15,0 %) nekā ķīmijterapijas grupā (10/98 jeb 10,2 %). Specifisku(-us) ar agrīnas nāves gadījumiem saistītu(-us) faktoru(-us) identificēt nav bijis iespējams.

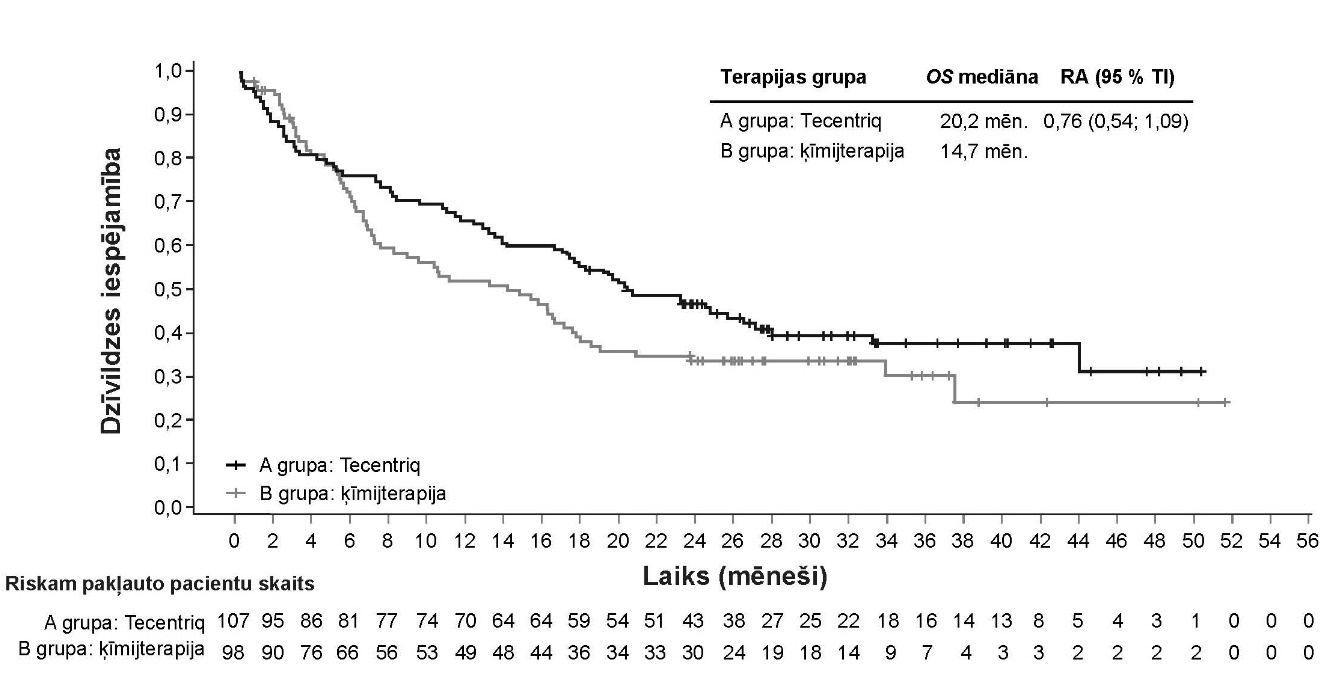
**14. tabula. Kopsavilkums par efektivitāti pacientiem ar augstu PD-L1 ekspresiju: ≥ 50 % AŠ vai ≥ 10 % IŠ (IMpower110)**

| **Efektivitātes mērķa kritēriji** | **A grupa**  (atezolizumabs) | | **B grupa**  (ķīmijterapija) |
| --- | --- | --- | --- |
| ***Primārais mērķa kritērijs*** |  | |  |
| ***Kopējā dzīvildze*** | n = 107 | | n = 98 |
| Nāves gadījumu skaits (%) | 64 (59,8 %) | | 64 (65,3 %) |
| Laika mediāna līdz notikumiem (mēneši) | 20,2 | | 14,7 |
| 95 % TI | (17,2; 27,9) | | (7,4; 17,7) |
| Stratificētā riska attiecība‡ (95 % TI) | 0,76 (0,54; 1,09) | | |
| 12 mēnešu OS (%) | 66,1 | | 52,3 |
| ***Sekundārie mērķa kritēriji*** |  | |  |
| ***PFS pētnieka vērtējumā (RECIST v1.1)*** | n = 107 | | n = 98 |
| Notikumu skaits (%) | 82 (76,6 %) | | 87 (88,8 %) |
| *PFS* ilguma mediāna (mēneši) | 8,2 | | 5,0 |
| 95 % TI | (6,8; 11,4) | | (4,2; 5,7) |
| Stratificētā riska attiecība‡ (95 % TI) | 0,59 (0,43–0,81) | | |
| 12 mēnešu PFS (%) | 39,2 | 19,2 | |
| ***PFS pētnieka vērtējumā (RECIST v1.1)*** | n = 107 | | n = 98 |
| Pacientu skaits ar atbildes reakciju (%) | 43 (40,2 %) | | 28 (28,6 %) |
| 95 % TI | (30,8; 50,1) | | (19,9; 38,6) |
| Pilnīgas atbildes reakcijas gadījumu skaits (%) | 1 (0,9 %) | | 2 (2,0 %) |
| Daļējas atbildes reakcijas gadījumu skaits (%) | 42 (39,3 %) | | 26 (26,5 %) |
| ***DOR pētnieka vērtējumā (RECIST v1.1)*** | n = 43 | | n = 28 |
| Mediāna mēnešos | 38,9 | | 8,3 |
| 95 % TI | (16,1; NN) | | (5,6; 11,0) |

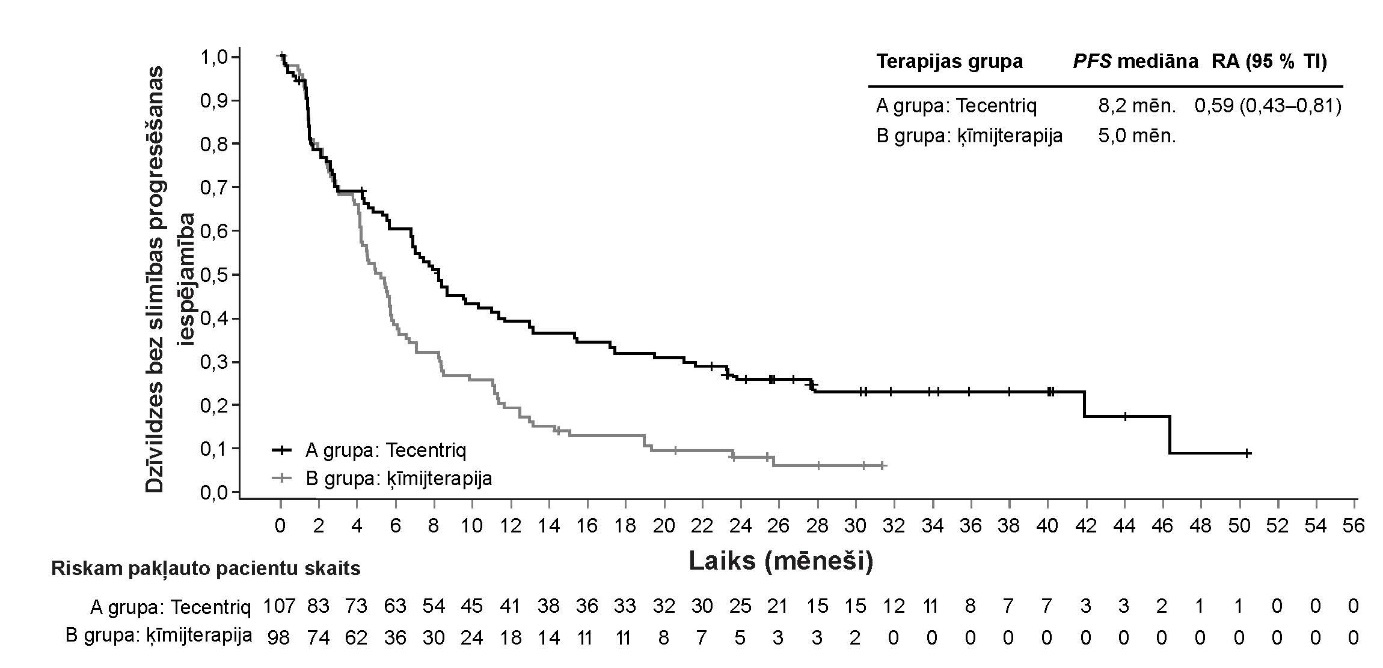
‡ Stratificēts pēc dzimuma un funkcionālo spēju statusa pēc ECOG klasifikācijas (0 salīdzinājumā ar 1).

*PFS* = dzīvildze bez slimības progresēšanas; RECIST = norobežoto audzēju atbildes reakcijas vērtēšanas kritēriju v1.1.; TI = ticamības intervāls; *ORR* = objektīvas atbildes reakcijas rādītājs; *DOR* = objektīvās atbildes reakcijas ilgums; *OS* = kopējā dzīvildze; NN = nav nosakāms.

**12. attēls. *Kaplan-Meier* kopējās dzīvildzes līkne pacientiem ar augstu PD-L1 ekspresiju: ≥ 50 % AŠ vai ≥ 10 % IŠ (IMpower110)**



**13. attēls. *Kaplan-Meier* dzīvildzes bez slimības progresēšanas līkne pacientiem ar augstu PD-L1 ekspresiju: ≥ 50 % AŠ vai ≥ 10 % IŠ (IMpower110)**



Atezolizumaba grupā novērotā *OS* uzlabošanās salīdzinājumā ar ķīmijterapijas grupu bija līdzīga visās pacientu apakšgrupās, kuriem ir augsta PD-L1 ekspresija, arī pacientiem ar neplakanšūnu NSŠPV (riska attiecība (RA) 0,62, 95 % TI 0,40–0,96, OS mediāna 20,2 pret 10,5 mēnešiem) un pacientiem ar plakanšūnu NSŠPV (RA = 0,56, 95 % TI 0,23–1,37, OS mediāna nav sasniegta pret 15,3 mēnešiem). Dati par ≥ 75 gadus veciem pacientiem un pacientiem, kuri nav smēķējuši, ir pārāk ierobežoti, lai par šīm apakšgrupām izdarītu kādus secinājumus.

*Pētījums IPSOS (MO29872): randomizēts 3. fāzes klīniskais pētījums pacientiem ar iepriekš neārstētu vietēji progresējušu, neoperējamu vai metastātisku NSŠPV, kuriem nav piemērota platīnu saturoša ķīmijterapija*

Lai novērtētu atezolizumaba efektivitāti un drošumu salīdzinājumā ar monoķīmijterapijas shēmu (vinorelbīnu vai gemcitabīnu pēc pētnieka izvēles) progresējoša vai recidivējoša (IIIB stadija [atbilstoši *AJCC* 7. izdevuma klasifikācijai], nav ārstējams ar multimodālu terapiju), vai metastātiska (IV stadija) NSŠPV ārstēšanai iepriekš neārstētiem pacientiem, kuriem platīnu saturoša ķīmijterapija nebija piemērota, tika veikts nemaskēts, randomizēts, kontrolēts 3. fāzes pētījums MO29872 (IPSOS).

Pacienti, kuriem nav piemērota platīnu saturoša ķīmijterapija un kuri ir ietverti terapeitiskajā indikācijā, atbilst šādiem atlases kritērijiem: > 80 gadus veci pacienti vai pacienti ar ECOG funkcionālo statusu 3, vai pacienti ar ECOG FS 2 kombinācijā ar būtiskām blakusslimībām, vai lielāks vecums (≥ 70 gadi) kombinācijā ar būtiskām blakusslimībām. Būtiskās blakusslimības ir sirds slimības, nervu sistēmas slimības, psihiski traucējumi, asinsvadu sistēmas traucējumi, nieru slimības, vielmaiņas un uztures traucējumi un plaušu slimības, kuru gadījumā atbilstoši ārstējošā ārsta atzinumam platīnu saturoša terapija ir kontrindicēta.

Pētījumā netika iekļauti pacienti līdz 70 gadu vecumam ar ECOG FS 0 vai 1; pacienti ar aktīvām vai neārstētām metastāzēm CNS; pacienti, kuri 4 nedēļu laikā pirms randomizētās iedalīšanas grupās bija saņēmuši dzīvu, novājinātu vakcīnu; pacienti, kuriem 4 nedēļu laikā pirms randomizētās iedalīšanas grupās bija ievadīti sistēmiski lietojami imūnsistēmu stimulējoši vai sistēmiski lietojami imūnsistēmu nomācoši līdzekļi. Pētījumā netika iekļauti arī pacienti ar *EGFR* mutācijām vai *ALK* aberācijām. Pacienti varēja piedalīties pētījumā neatkarīgi no PD-L1 statusa audzēja audos.

Pacienti tika randomizēti iedalīti grupās attiecībā 2:1 terapijai ar atezolizumabu (A grupa) vai ķīmijterapiju (B grupa). Atezolizumabs nemainīgā 1200 mg devā ar intravenozu infūziju tika ievadīts ik pēc 3 nedēļām. Ķīmijterapijas shēmas ir raksturotas 15. tabulā. Terapija tika ievadīta līdz brīdim, kad atbilstoši RECIST v1.1 kritērijiem slimība progresēja vai pacientam radās nepieņemama toksicitāte. Randomizētais iedalījums grupās bija stratificēts pēc histoloģiskā tipa (plakanšūnu/neplakanšūnu), PD-L1 ekspresijas (PD-L1 IHĶ statuss atbilstoši mērījumam ar VENTANA PD-L1 (SP142) testu: TC3 vai IC3 vai TC0/1/2 un IC0/1/2, vai nav zināms) un metastāzēm galvas smadzenēs (jā/nē).

**15. tabula. Terapijas shēmas (IPSOS)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Terapijas shēma** | |  |
| A | Atezolizumaba 1200 mg deva ar i.v. infūziju katra 21 dienas cikla 1. dienā. | |
| B | Vinorelbīns: 25-30 mg/m2 devas i.v. infūzija vai 60-80 mg/m2 devas iekšķīga lietošanai katra 21 dienas cikla 1. un 8. dienā vai katra 28 dienu cikla 1., 8. un 15. dienā, vai lietošana vienu reizi nedēļā vai  Gemcitabīns: 1000-1250 mg/m2 devas infūzija katra 21 dienas cikla 1. un 8. dienā vai katra 28 dienu cikla 1., 8. un 15. dienā. | |

Pētījumā tika iekļauti pavisam 453 pacienti (ITT populācija). Šo populāciju veidoja galvenokārt baltās rases pacienti (65,8 %) un vīrieši (72,4 %). Pacientu vecuma mediāna bija 75 gadi, un 72,8 % pacientu bija 70 gadus veci vai vecāki. To pacientu īpatsvars, kuri atbilda ECOG FS 0, 1, 2 un 3 kritērijiem, bija attiecīgi 1,5 %, 15,0 %, 75,9 % un 7,5 %. Visā grupā 13,7 % pacientu bija slimība IIIB stadijā, kas nav ārstējama ar multimodālu terapiju, bet 86,3 % pacientu – slimība IV stadijā. To pacientu īpatsvars, kuriem atbilstoši mērījumam ar VENTANA PD‑L1 (SP263) testu PD‑L1 ekspresija audzēja audos bija TC < 1 %, 1-49 % un ≥ 50 %, bija attiecīgi 46,8 %, 28,7 % un 16,6 %, savukārt 7,9 % pacientu

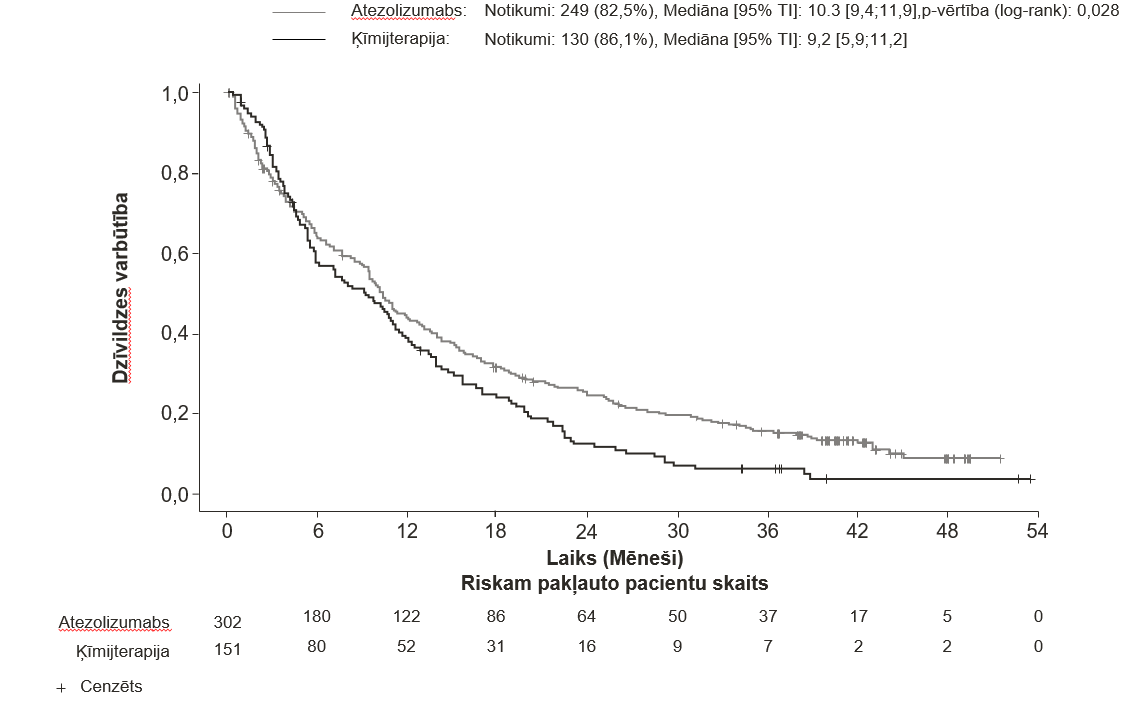
PD-L1 ekspresijas statuss nebija zināms.

Pētījuma primārais mērķa kritērijs bija kopējā dzīvildze (OS). Galīgās OS analīzes brīdī novērošanas mediāna bija 41,0 mēnesis. Efektivitātes rezultāti ir redzami 16. tabulā un 14. attēlā.

**16. tabula. Kopsavilkums par efektivitāti starp NSŠPV slimniekiem, kuriem platīnu saturoša ķīmijterapija nav piemērota (IPSOS)**

| **Efektivitātes mērķa kritērijs** | **Atezolizumabs**  **(N = 302)** | **Ķīmijterapija**  **(N = 151)** | |
| --- | --- | --- | --- |
| ***Primārais mērķa kritērijs*** | | | |
| ***OS*** | | | |
| Notikumu skaits (%) | 249 (82,5 %) | 130 (86,1 %) | |
| Laika mediāna līdz notikumiem (mēneši) (95 % TI) | 10,3 (9,4; 11,9) | 9,2 (5,9; 11,2) | |
| Stratificēta risku attiecība (95 % TI) ǂ  p-vērtība(Stratificēta Log-rank) | 0,78 (0,63; 0,97)  p = 0,028 | | |
| ***Sekundārie mērķa kritēriji*** | | | |
| ***PFS atbilstoši pētnieka vērtējumam (RECIST 1.1)*** | | | |
| Notikumu skaits (%) | 276 (91,4 %) | | 138 (91,4 %) |
| *PFS* ilguma mediāna (mēneši) (95 % TI) | 4,2 (3,7; 5,5) | | 4,0 (2,9; 5,4) |
| Stratificēta risku attiecība (95 % TI) ǂ | 0,87 (0,70; 1,07) | | |
| ***ORR (RECIST 1.1)*** |  | |  |
| To pacientu skaits, kuriem bija apstiprināta atbildes reakcija (%) | 51 (16,9 %) | | 12 (7,9 %) |
| ***DOR (RECIST 1.1)*** |  | |  |
| Mediāna mēnešos (95 % TI) | 14,0 (8,1; 20,3) | | 7,8 (4,8; 9,7) |
| TI = ticamības intervāls; *DOR* = atbildes reakcijas ilgums; *ORR* = objektīvās atbildes reakcijas rādītājs; *OS* = kopējā dzīvildze; *PFS* = dzīvildze bez slimības progresēšanas; RECIST = norobežotu audzēju atbildes reakcijas vērtēšanas kritēriju v1.1.  ǂ Aprēķinātā risku attiecība un 95 % TI iegūti *Cox* modelī, kurā par kovariātu izmantota terapijas grupa. Stratificētajai analīzei kā stratifikācijas faktori tika pievienots histoloģiskais apakštips, PD-L1 IHC statuss un metastāzes smadzenēs (jā/nē). | | | |

**14. attēls. Kopējās dzīvildzes *Kaplan-Meier* līknes NSŠPV slimniekiem, kuriem nav piemērota platīnu saturoša ķīmijterapija (IPSOS)**



*NSŠPV otrās izvēles terapija*

*OAK (GO28915):* *randomizēts III fāzes pētījums lokāli progresējoša vai metastātiska NSŠPV pacientiem, kuri iepriekš ārstēti ar ķīmijterapiju*

III fāzes, nemaskētu, daudzcentru, starptautisku, randomizētu klīnisku pētījumu OAK veica pacientiem ar lokāli progresējošu vai metastātisku NSŠPV, kuri bija progresējuši platīnu saturošas shēmas lietošanas laikā vai pēc tās, atezolizumaba efektivitātes un drošuma novērtēšanai salīdzinājumā ar docetakselu. Pētījumā netika iekļauti pacienti, kuriem anamnēzē bija autoimūna slimība, aktīvas vai no kortikosteroīdiem atkarīgas metastāzes galvas smadzenēs, 28 dienu laikā pirms iekļaušanas lietotas dzīvu, novājinātu mikroorganismu vakcīnas, iepriekšējo 4 nedēļu laikā lietoti sistēmiski imūnstimulējoši līdzekļi vai iepriekšējo 2 nedēļu laikā lietoti sistēmiski imūnsupresanti. Audzēja pārbaudes veica ik pēc 6 nedēļām pirmajās 36 nedēļās un ik pēc 9 nedēļām pēc tam. Audzēja paraugos prospektīvi pārbaudīja PD‑L1 ekspresiju uz audzēja šūnām (TC) un audzēju infiltrējošās imūnās sistēmas šūnas (IC).

Kopā bija iekļauti 1 225 pacienti, un atbilstoši analīzes plānam, pirmie 850 randomizētie pacienti tika iekļauti primārās efektivitātes analīzē. Randomizācija bija stratificēta atbilstoši PD‑L1 ekspresijas statusam IC, atbilstoši iepriekš veikto ķīmijterapijas shēmu skaitam un atbilstoši histoloģijai. Pacienti tika randomizēti (1:1) saņemt vai nu atezolizumabu, vai docetakselu.

Atezolizumabu ievadīja fiksētā 1 200 mg devā intravenozā infūzijā reizi 3 nedēļās. Devu nedrīkstēja samazināt. Pacientus ārstēja līdz klīniskā ieguvuma zudumam atbilstoši pētnieka vērtējumam. Docetakselu ievadīja 75 mg/m2 devā intravenozā infūzijā katra 3 nedēļu cikla 1. dienā līdz slimības progresēšanai. Visiem ārstētajiem pacientiem ārstēšanas ilguma mediāna bija 2,1 mēnesis docetaksela grupā un 3,4 mēneši atezolizumaba grupā.

Demogrāfiskie un sākotnējie slimības rādītāji primārās analīzes populācijā bija labi līdzsvaroti starp ārstēšanas grupām. Vecuma mediāna bija 64 gadi (robežas: no 33 līdz 85) un 61% pacientu bija vīrieši. Vairums pacientu bija baltās rasas pārstāvji (70%). Aptuveni trim ceturtdaļām pacientu bija neplakanšūnu histoloģiskā aina (74%), 10% bija zināma EGFR mutācija, 0,2% bija zināma ALK pārkārtošanās, 10% sākotnēji bija metastāzes CNS un vairums pacientu bija smēķētāji (pašreiz vai agrāk) (82%). Sākotnējais ECOG funkcionālais stāvoklis bija 0 (37%) vai 1 (63%). 75% pacientu bija iepriekš saņēmuši tikai vienu terapijas shēmu ar platīnu.

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija OS. Galvenie šī pētījuma rezultāti ar dzīvildzes novērošanas mediānu līdz 21 mēnesim apkopoti 17. tabulā. OS *Kaplan-Meier* līknes ITT populācijā parādītas 15. attēlā. 16. attēlā apkopoti OS rezultāti ITT un PD-L1 apakšgrupās, apliecinot OS ieguvumu, lietojot atezolizumabu, visas apakšgrupās, arī pacientiem ar PD-L1 ekspresiju < 1% TC un IC.

**17. tabula. Efektivitātes kopsavilkums primārās analīzes populācijā (visi dalībnieki)\* (OAK)**

| **Efektivitātes mērķa kritērijs** | | **Atezolizumabs**  **(n = 425)** | **Docetaksels**  **(n = 425)** |
| --- | --- | --- | --- |
| ***Primārais efektivitātes mērķa kritērijs*** | |  |  |
| ***OS*** | |  |  |
| Nāves gadījumu skaits (%) | | 271 (64%) | 298 (70%) |
| Laika mediāna līdz notikumam (mēneši) | | 13,8 | 9,6 |
| 95% TI | | (11,8; 15,7) | (8,6; 11,2) | |
| Stratificēta riska attiecība (95% TI) | | 0,73 (0,62, 0,87) | | |
| P vērtība\*\* | | 0,0003 | | |
| 12 mēnešu OS (%)\*\*\* | 218 (55%) | | 151 (41%) | |
| 18 mēnešu OS (%)\*\*\* | 157 (40%) | | 98 (27%) | |
| ***Sekundārie mērķa kritēriji*** | | | |
| ***PFS atbilstoši pētnieka vērtējumam (RECIST v1.1)*** | | | |
| Notikumu skaits (%) | | 380 (89%) | 375 (88%) |
| PFS ilguma mediāna (mēneši) | | 2,8 | 4,0 |
| 95% TI | | (2,6, 3,0) | (3,3; 4,2) |
| Stratificēta riska attiecība (95% TI) | | 0,95 (0,82; 1,10) | |
| ***ORR atbilstoši pētnieka vērtējumam (RECIST v1.1)*** | | | |
| Pacientu, kuriem bijis notikums, skaits(%) | | 58 (14%) | 57 (13%) |
| 95% TI | | (10,5; 17,3) | (10,3; 17,0) |
| ***DOR atbilstoši pētnieka vērtējumam (RECIST v1.1)*** | | n=58 | n=57 |
| Mediāna mēnešos | | 16,3 | 6,2 |
| 95% TI | | (10,0; NN) | (4,9; 7,6) |

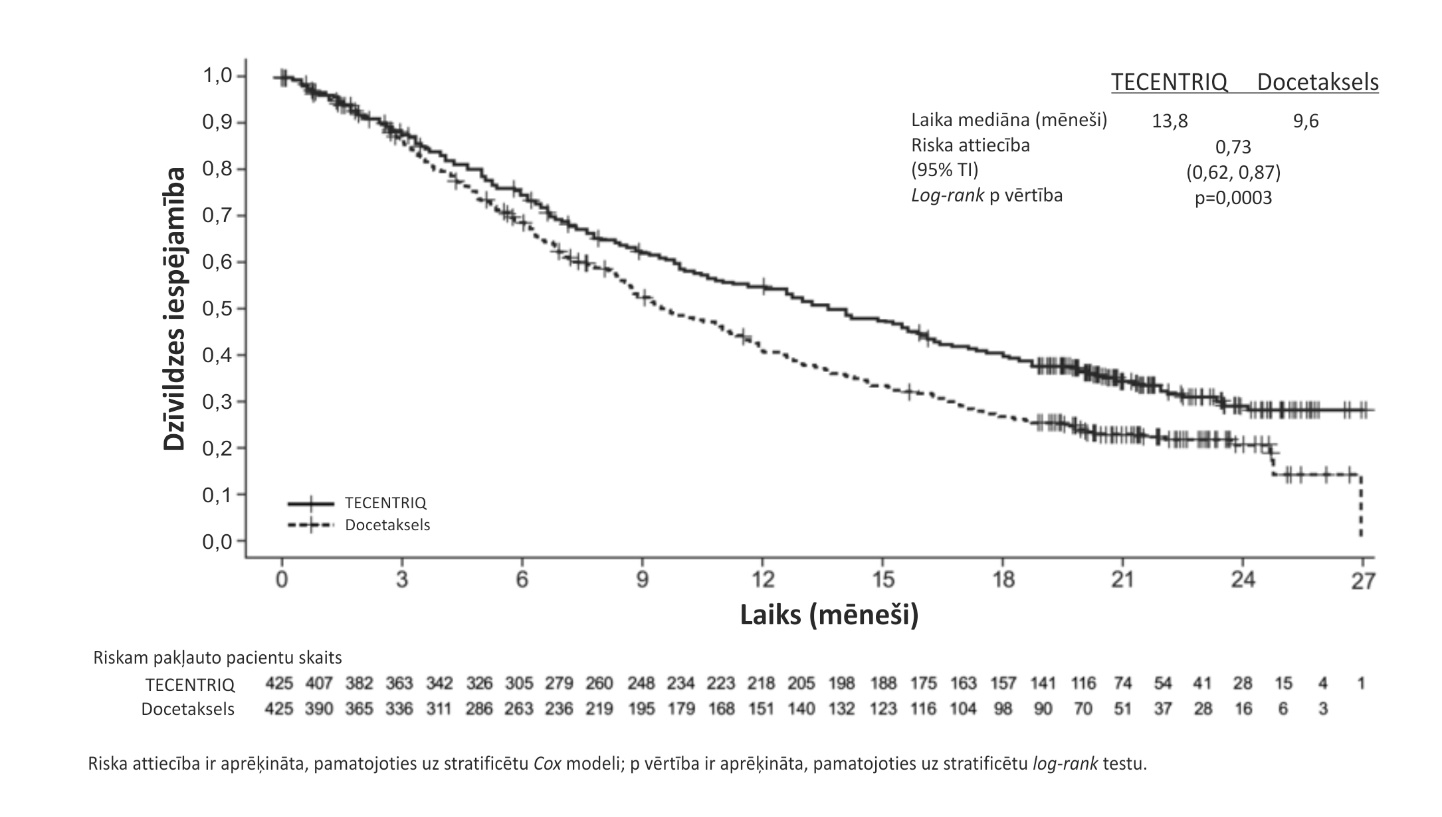
TI = ticamības intervāls; *DOR* = atbildes reakcijas ilgums; NN = nav nosakāms; *ORR* = objektīvās atbildes reakcijas rādītājs; *OS* = kopējā dzīvildze; *PFS* = dzīvildze bez progresēšanas; RECIST = *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* v1.1.

\*Primārās analīzes populācija, ko veido pirmie 850 randomizētie pacienti.  
ǂStratificēti atbilstoši PD-L1 ekspresijai audzēju infiltrējošās imūnās sistēmas šūnās, iepriekšējo ķīmijterapijas shēmu skaitam un histoloģijai

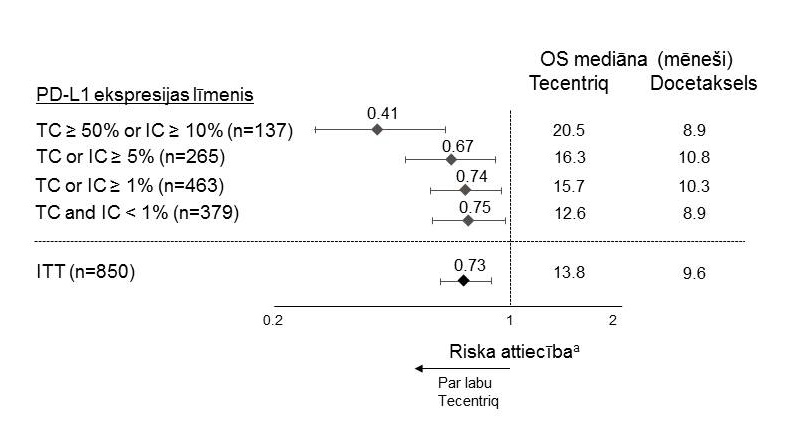
\*\* Pamatojas uz stratificētu *log-rank* testu.

\*\*\* Pamatojas uz *Kaplan-Meier* aprēķinu.

**15. attēls. Kopējās dzīvildzes *Kaplan-Meier* līkne primārās analīzes populācijā (visiem dalībniekiem) (OAK)**

****

**16. attēls. Kopējās dzīvildzes metaanalīzes diagramma atbilstoši PD-L1 ekspresijai primārās analīzes populācijā (OAK)**

****

aStratificēta RA ITT un TC vai IC ≥ 1%. Nestratificēta RA citās pētnieciskās apakšgrupās.

Lietojot atezolizumabu, novēroja OS uzlabošanos, salīdzinot ar docetaksela lietošanu, pacientiem gan ar neplakanšūnu NSŠPV (riska attiecība [RA] 0,73, 95% TI: 0,60; 0,89; OS mediāna 15,6, salīdzinot ar 11,2 mēnešiem, lietojot attiecīgi atezolizumabu un docetakselu), gan ar plakanšūnu NSŠPV (HR 0,73, 95% TI: 0,54; 0,98; OS mediāna 8,9, salīdzinot ar 7,7 mēnešiem, lietojot attiecīgi atezolizumabu un docetakselu). Novērotā OS palielināšanās bija nemainīga visās pacientu apakšgrupās, arī pacientiem ar metastāzēm galvas smadzenēs sākotnēji (RA 0,54, 95% TI: 0,31; 0,94; OS mediāna 20,1, salīdzinot ar 11,9 mēnešiem, lietojot attiecīgi atezolizumabu un docetakselu) un nekad nesmēķējušiem pacientiem (RA 0,71, 95% TI: 0,47; 1,08; OS mediāna 16,3, salīdzinot ar 12,6 mēnešiem, lietojot attiecīgi atezolizumabu un docetakselu). Taču pacientiem ar EGFR mutāciju nekonstatēja OS uzlabošanos, lietojot atezolizumabu, salīdzinājumā ar docetaksela lietošanu (RA 1,24, 95% TI: 0,71; 2,18; OS mediāna 10,5, salīdzinot ar 16,2 mēnešiem, lietojot attiecīgi atezolizumabu un docetakselu).

Lietojot atezolizumabu, novēroja ilgāku laiku līdz pacientu ziņoto sāpju pastiprināšanās brīdim krūšu kurvī atbilstoši EORTC QLQ-LC13, salīdzinot ar docetakselu (RA 0,71, 95% TI: 0,49; 1,05; mediāna nevienā grupā netika sasniegta). Laiks līdz citu plaušu vēža simptomu (t. i., klepus, aizdusas un roku/pleca sāpju) pastiprināšanās brīdim atbilstoši EORTC QLQ-LC13 atezolizumaba un docetaksela lietotājiem bija līdzīgs. Sakarā ar pētījuma atklāto dizainu šie rezultāti jāinterpretē piesardzīgi.

*POPLAR (GO28753):* *randomizēts II fāzes pētījums lokāli progresējošas vai metastātiskas NSŠPV pacientiem, kuri iepriekš ārstēti ar ķīmijterapiju*

II fāzes, daudzcentru, starptautisks, randomizēts, atklāts, kontrolēts pētījums POPLAR tika veikts pacientiem ar lokāli progresējošu vai metastātisku NSŠPV, kas platīnu saturošas shēmas lietošanas laikā vai pēc tam bija progresējuši neatkarīgi no PD-L1 ekspresijas. Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija kopējā dzīvildze. Kopā 287 pacientus randomizēja 1:1 vai nu atezolizumaba (1 200 mg intravenozā infūzijā reizi 3 nedēļās līdz klīniska ieguvuma zudumam), vai docetaksela (75 mg/m2 intravenozā infūzijā katra 3 nedēļu cikla 1. dienā līdz slimības progresēšanai) saņemšanai. Randomizācija bija stratificēta atbilstoši PD‑L1 ekspresijas statusam IC, atbilstoši iepriekš veikto ķīmijterapijas shēmu skaitam un atbilstoši histoloģijai. Papildināta analīze ar kopumā novērotiem 200 nāves gadījumiem un 22 mēnešu dzīvildzes novērošanas mediānu parādīja 12,6 mēnešu OS mediānu ar atezolizumabu ārstētiem pacientiem, salīdzinot ar 9,7 mēnešiem ar docetakselu ārstētiem pacientiem (RA 0,69, 95% TI: 0,52; 0,92). ORR bija 15,3%, salīdzinot ar 14,7%, un DOR mediāna bija 18,6 mēneši, salīdzinot ar 7,2 mēnešiem, lietojot attiecīgi atezolizumabu un docetakselu.

*Sīkšūnu plaušu vēzis*

*IMpower133 (GO30081): randomizēts I/III fāzes klīniskais pētījums par ķīmijterapiju iepriekš nesaņēmušiem pacientiem ar plaši izplatījušos SŠPV, kombinācijā ar karboplatīnu un etopozīdu*

I/III fāzes randomizēts, daudzcentru, dubultmaskēts, ar placebo kontrolēts pētījums IMpower133 tika veikts, lai atezolizumaba lietošanas efektivitāti un drošumu kombinācijā ar karboplatīnu un etopozīdu noteiktu ķīmijterapiju iepriekš nesaņēmušiem pacientiem ar PI-SŠPV.

Pacienti netika iekļauti pētījumā tad, ja viņiem bija aktīvas vai neārstētas metastāzes CNS, autoimūna slimība anamnēzē, 4 nedēļu laikā pirms randomizēšanas bija ievadīta dzīva, novājināta vakcīna, 1 nedēļas laikā pirms randomizēšanas bija ievadītas sistēmiskas imūnsupresīvas zāles. Audzēja novērtēšana pirmajās 48 nedēļās, sākot no 1. cikla 1. dienas, tika veikta ik pēc 6 nedēļām, bet turpmāk – ik pēc 9 nedēļām. Pacientiem, kuri atbilda iepriekš noteiktiem kritērijiem un kuri bija piekrituši turpināt terapiju arī pēc slimības progresēšanas, līdz terapijas pārtraukšanai audzējs tika novērtēts ik pēc 6 nedēļām.

Pētījumā iesaistīja pavisam 403 pacientus, ko randomizēja (1:1) ārstēšanai ar vienu no 18. tabulā aprakstītajām terapijas shēmām. Randomizēšana tika stratificēta pēc dzimuma, *ECOG* funkcionālā statusa un metastāžu esamības galvas smadzenēs.

**18. tabula. Intravenozās terapijas shēmas (IMpower133)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Terapijas shēma** | | **Indukcija (Četri 21 dienas cikli)** | **Uzturoša terapija (21 dienas cikli)** |
| A | atezolizumabs (1 200 mg)a + karboplatīns (AUC 5)b + etopozīds (100 mg/m2)b,c | | atezolizumabs (1 200 mg) a |
| B | placebo + karboplatīns (AUC 5)b + etopozīds (100 mg/m2)b,c | | placebo |

aAtezolizumaba ievadīšana tika turpināta līdz brīdim, kad atbilstoši pētnieka ieskatam zuda klīniskais ieguvums.

bKarboplatīns un etopozīds tika ievadīti līdz pirmajam no turpmāk norādītajiem notikumiem – četru terapijas ciklu pabeigšana, slimības progresēšana vai nepieņemama toksicitāte.

cEtopozīds tika ievadīts katra cikla 1., 2. un 3. dienā.

Pētījuma dalībnieku demogrāfiskās īpašības un sākotnējās slimības īpašības starp terapijas grupām bija labi līdzsvarotas. Vecuma mediāna bija 64 gadi (diapazons: no 26 līdz 90 gadiem), un 10 % pacientu bija vecumā no 75 gadiem. Vairums pacientu bija vīrieši (65 %) un baltās rases (80 %), 9 % pacientu bija metastāzes galvas smadzenēs, un vairums pacientu bija pašreizēji vai izbijuši smēķētāji (97 %). *ECOG* funkcionālais statuss pētījuma sākumā bija 0 (35 %) vai 1 (65 %).

Primārās analīzes laikā pacientu dzīvildzes novērošanas laika mediāna bija 13,9 mēneši. Salīdzinot ar kontrolgrupu, pacietiem, kuri lietoja atezolizumabu kombinācijā ar karboplatīnu un etopozīdu, novēroja statistiski ticamu *OS* uzlabošanos (RA 0,70; 95% TI: 0,54; 0,91; OS mediāna: 12,3 mēneši, salīdzinot ar 10,3 mēnešiem). Galīgajā *OS* pētnieciskajā analīzē ar ilgāku novērošanas laiku (mediāna: 22,9 mēneši) *OS* mediāna nevienā no grupām, salīdzinot ar primāro *OS* starpposma analīzi, nebija mainījusies. Primārās analīzes, kā arī galīgās *OS* pētnieciskās analīzes *PFS*, *ORR* un *DOR* rezultāti ir apkopoti 19. tabulā. *OS* un *PFS* *Kaplan-Meier* līknes ir attēlotas 17. un 18. attēlā. Dati par pacientiem ar metastāzēm smadzenēs ir pārāk ierobežoti, lai izdarītu secinājumus par šo populāciju.

**19. tabula. Efektivitātes kopsavilkums (IMpower133)**

| **Galvenie efektivitātes mērķa kritēriji** | **A grupa**  (Atezolizumabs + karboplatīns + etopozīds) | **B grupa**  (Placebo + karboplatīns + etopozīds) |
| --- | --- | --- |
| ***Kombinētie primārie mērķa kritēriji*** |  |  |
| ***OS analīze\**** | n=201 | n=202 |
| Nāves gadījumu skaits (%) | 142 (70,6 %) | 160 (79,2 %) |
| Laika mediāna līdz notikumam (mēneši) | 12,3 | 10,3 |
| 95 % TI | (10,8; 15,8) | (9,3; 11,3) |
| Stratificēta risku attiecība‡ (95 % TI) | 0,76 (0,60; 0,95) | |
| p vērtība | 0,0154\*\*\* | |
| 12 mēnešu *OS* (%) | 51,9 | 39,0 |
| ***PFS atbilstoši pētnieka vērtējumam (RECIST v1.1)\*\**** | n=201 | n=202 |
| Gadījumu skaits (%) | 171 (85,1 %) | 189 (93,6 %) |
| *PFS* ilguma mediāna (mēneši) | 5,2 | 4,3 |
| 95 % TI | (4,4; 5,6) | (4,2; 4,5) |
| Stratificēta risku attiecība‡ (95 % TI) | 0,77 (0,62; 0,96) | |
| p vērtība | 0,0170 | |
| 6 mēnešu *PFS* (%)  12 mēnešu *PFS* (%) | 30,9  12,6 | 22,4  5,4 |
| ***Citi mērķa kritēriji*** |  |  |
| ***ORR atbilstoši pētnieka vērtējumam (RECIST 1.1)\*\* ^*** | n=201 | n=202 |
| Pacientu, kuriem bijis notikums, skaits (%) | 121 (60,2 %) | 130 (64,4 %) |
| 95 % TI | (53,1; 67,0) | (57,3; 71,0,) |
| Pilnīgas atbildes reakcijas gadījumu skaits (%) | 5 (2,5 %) | 2 (1,0 %) |
| Daļējas atbildes reakcijas gadījumu skaits (%) | 116 (57,7 %) | 128 (63,4 %) |
| ***DOR atbilstoši pētnieka vērtējumam (RECIST 1.1)\*\* ^*** | n =121 | n = 130 |
| Mediāna mēnešos | 4,2 | 3,9 |
| 95 % TI | (4,1; 4,5) | (3,1; 4,2) |

*PFS* – dzīvildze bez slimības progresēšanas (*progression-free survival*); *RECIST* – atbildes reakcijas noteikšanas kritēriji norobežotos audzējos v 1.1. (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*); TI – ticamības intervāls; *ORR* – objektīvas atbildes reakcijas biežums (*objective response rate*); *DOR* – atbildes reakcijas ilgums (*duration of response*); *OS* – kopējā dzīvildze (*overall survival*).

‡ Stratificēts pēc dzimuma un *ECOG* funkcionālā statusa.

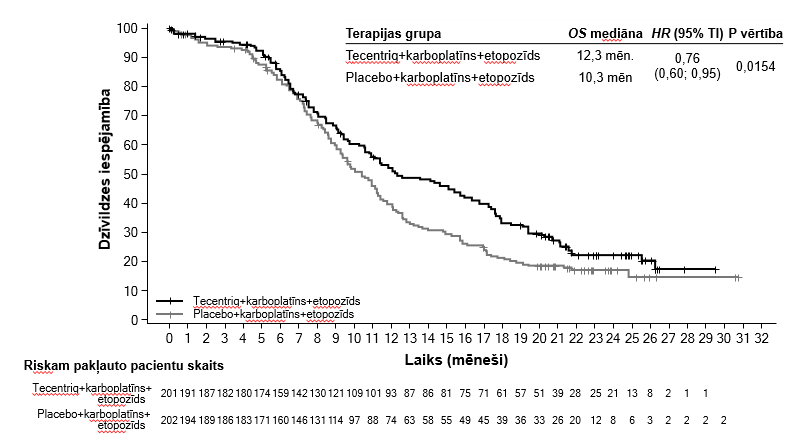
\* Galīgā *OS* pētnieciskā analīzes klīniskajā robežpunktā 2019. gada 24. janvārī.

\*\* *PFS, ORR* un *DOR* analīzes klīniskajā robežpunktā 2018. gada 24. aprīlī.

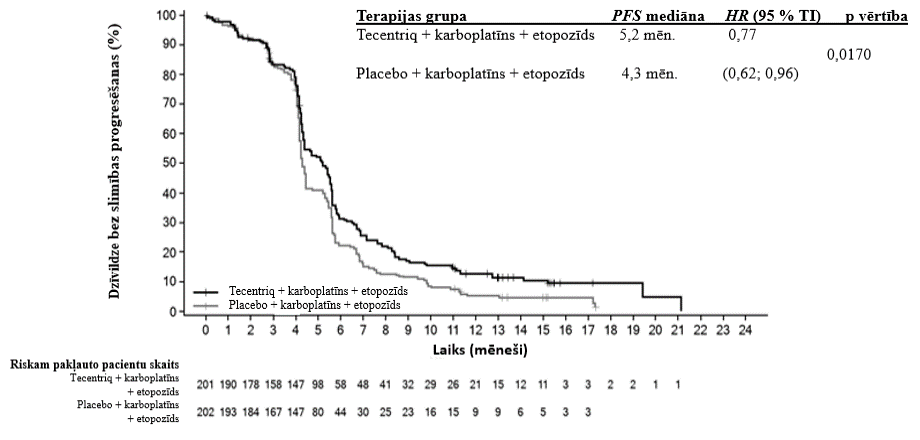
\*\*\*tikai aprakstošā nolūkā.

^ Apstiprināts ORR un DoR ir izpētes mērķa kritēriji

**17. attēls. Kopējās dzīvildzes *Kaplan-Meier*** **līknes (IMpower133)**



**18. attēls. *Kaplan-Meier*** **līknes dzīvildzei bez slimības progresēšanas (IMpower133)**



*Trīskārši negatīvs krūts vēzis*

*IMpassion130 (WO29522): randomizēts III fāzes klīniskais pētījums lokāli progresējoša vai metastātiska TNKV pacientiem, kuri iepriekš nav saņēmuši terapiju metastātiskas slimības ārstēšanai*

III fāzes, dubultmaskēts, divu grupu, daudzcentru, starptautisks, randomizēts, ar placebo kontrolēts pētījums IMpassion130 tika veikts, lai pacientiem ar neoperējamu lokāli progresējošu vai metastātisku TNKV, kuri iepriekš nebija saņēmuši ķīmijterapiju metastātiskas slimības ārstēšanai, noteiktu atezolizumaba efektivitāti un drošumu kombinācijā ar nab‑paklitakselu. Pacientiem bija jābūt piemērotiem monoterapijai ar taksānu (t.i., nav straujas klīniskas progresēšanas, nav dzīvībai bīstamu viscerālu metastāžu un nav nepieciešama strauja simptomu un/vai slimības kontrole), savukārt neiekļaušanas kritēriji bija šādi: neoadjuvanta vai adjuvanta ķīmijterapija iepriekšējo 12 mēnešu laikā; autoimūna slimība anamnēzē; 4 nedēļu laikā pirms randomizēšanas ievadīta dzīva, novājināta vakcīna; vispārējas darbības imūnstimulējošie līdzekļi ievadīti 4 nedēļu laikā vai sistēmiskas imūnsupresīvas zāles ievadītas 2 nedēļu laikā pirms randomizēšanas; neārstētas simptomātiskas vai no kortikosteroīdiem atkarīgas metastāzes galvas smadzenēs. Audzēju novērtēja ik pēc 8 nedēļām (± 1 nedēļa) pēc 1. cikla 1. dienas pirmajos 12 mēnešos, bet turpmāk – ik pēc 12 nedēļām (± 1 nedēļa).

Pētījumā tika iesaistīti pavisam 902 pacienti, stratificējot atkarībā no metastāzēm aknās, iepriekš veiktas ķīmijterapijas ar taksāniem un PD‑L1 ekspresijas uz audzēju infiltrējušām imūnās sistēmas šūnām (IC) (PD‑L1 pozitīvas audzēju infiltrējušas imūnās sistēmas šūnas [IC] < 1 % audzēja laukuma vai ≥ 1 % audzēja laukuma), ko noteica ar VENTANA PD‑L1 (SP142) testu.

Pacienti tika randomizēti atezolizumaba 840 mg vai placebo ievadīšanai ar intravenozu infūziju katra 28 dienu cikla 1. un 15. dienā kombinācijā ar nab‑paklitakselu (100 mg/m2), kas ar intravenozu infūziju tika ievadīts katra 28 dienu cikla 1., 8. un 15. dienā. Pacienti saņēma terapiju līdz brīdim, kad radioloģiski tika konstatēta slimības progresēšana atbilstoši RECIST v1.1 kritērijiem, vai līdz brīdim, kad radās nepieņemama toksicitāte. Ārstēšanas ciklu skaita mediāna katrā ārstēšanas grupā bija atezolizumaba grupā - 7 un nab-paklitaksela grupā – 6.

Pētījuma populācijas demogrāfiskās īpašības un slimības sākotnējais raksturojums bija labi līdzsvarots starp terapijas grupām. Vairums pacientu bija sievietes (99,6 %), 67,5 % pētījuma dalībnieku bija baltās rases pārstāvji, bet 17,8 % – Āzijas izcelsmes. Vecuma mediāna bija 55 gadi (diapazons: 20‑86). ECOG funkcionālais stāvoklis pētījuma sākumā bija 0 (58,4 %) vai 1 (41,3 %). Kopumā sākotnējā stāvoklī 41 % pētījumā iesaistīto pacientu PD‑L1 ekspresija bija ≥ 1 %, 27 % bija metastāzes aknās un 7 % ‑ asimptomātiskas metastāzes galvas smadzenēs. Aptuveni puse pacientu (neo)adjuvantā terapijā bija saņēmuši taksānu (51 %) vai antraciklīnu (54 %). Demogrāfiskās īpašības un audzēja sākotnējais raksturojums pacientiem ar PD‑L1 ekspresiju ≥ 1 % kopumā reprezentatīvi atspoguļoja visu pētījuma populāciju.

Kombinētie primārie efektivitātes mērķa kritēriji bija pētnieka novērtētā dzīvildze bez slimības progresēšanas (*PFS*) atbilstoši *RECIST* v1.1 kritērijiem ITT populācijā un pacientiem ar PD‑L1 ekspresiju ≥ 1 %, kā arī kopējā dzīvildze (*OS*) ITT populācijā un pacientiem ar PD‑L1 ekspresiju ≥ 1 %. Sekundārie mērķa kritēriji bija objektīvas atbildes reakcijas rādītājs (*ORR*) un atbildes reakcijas ilgums (*DOR*) atbilstoši *RECIST* v1.1 kritērijiem.

*PFS*, *ORR* un *DOR* rezultāti IMpassion130 pētījumā pacientiem ar PD‑L1 ekspresiju ≥ 1 % PFS galīgās analīzes laikā pēc dzīvildzes novērošanas perioda, kura mediāna bija 13 mēneši, ir apkopoti 20. tabulā, bet *PFS* *Kaplan-Meier* līknes ir attēlotas 19. attēlā. Atezolizumaba pievienošana nab‑paklitakselam pacientiem ar PD‑L1 ekspresiju < 1 % nepanāca *PFS* uzlabošanos (*RA* 0,94; 95 % TI: no 0,78 līdz 1,13).

Pēc 19,12 mēnešu (mediāna) novērošanas pacientiem ar PD‑L1 ekspresiju ≥ 1 % tika veikta galīgā *OS* analīze. *OS* rezultāti ir norādīti 20. tabulā, bet *Kaplan-Meier* līkne – 20. attēlā. Atezolizumaba pievienošana nab‑paklitakselam pacientiem ar PD‑L1 ekspresiju < 1 % nepanāca *OS* uzlabošanos (*RA* 1,02; 95 % TI: no 0,84 līdz 1,24).

Pētnieciskā apakšgrupas analīze tika veikta pacientiem ar PD‑L1 ekspresiju ≥ 1 %, pētot iepriekš saņemtu (neo)adjuvantu terapiju, BRCA1/2 mutācijas un asimptomātiskas metastāzes galvas smadzenēs sākotnējā stāvoklī.

Pacientiem, kuri iepriekš saņēmuši (neo)adjuvantu terapiju (n=242) primārā (galīgā) *PFS* riska attiecība bija 0,79 un galīgā *OS* riska attiecība 0,77, savukārt pacientiem, kuri iepriekš nebija saņēmuši (neo)adjuvantu terapiju (n=127) primārā (galīgā) *PFS* riska attiecība bija 0,44 un galīgā *OS* riska attiecība 0,54.

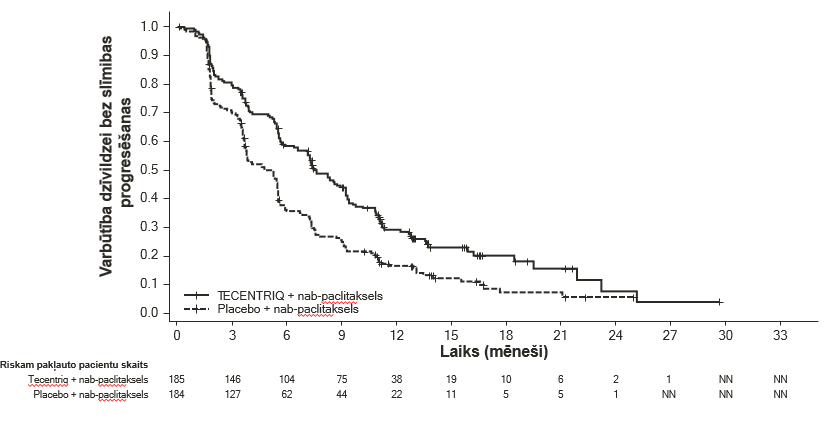
IMpassion130 pētījumā 89 (15%) no 614 pārbaudītajiem pacientiem bija patogēnas BRCA1/2 mutācijas. PD-L1+/BRCA1/2 mutāciju apakšgrupā 19 pacienti saņēma atezolizumabu un nab-paklitakselu un 26 pacienti saņēma placebo un nab-paklitakselu. Pamatojoties uz pētniecisko analīzi un ņemot vērā mazo izlases grupu, BRCA1/2 mutācijas klātbūtnei nebija ietekmes uz atezolizumaba un nab-paklitaksela *PFS* klīnisko ieguvumu.

Nebija pierādījumu par efektivitāti pacientiem ar asimptomātiskām metastāzēm galvas smadzenēs sākotnējā stāvoklī, lai gan ārstēto pacientu skaits bija mazs. Atezolizumaba un nab-paklitaksela grupā (n=15) *PFS* mediāna bija 2,2 mēneši, salīdzinot ar 5,6 mēnešiem placebo un nab-paklitaksela grupā (n=11) (*RA* 1,40; 95% TI 0,57 – 3,44).

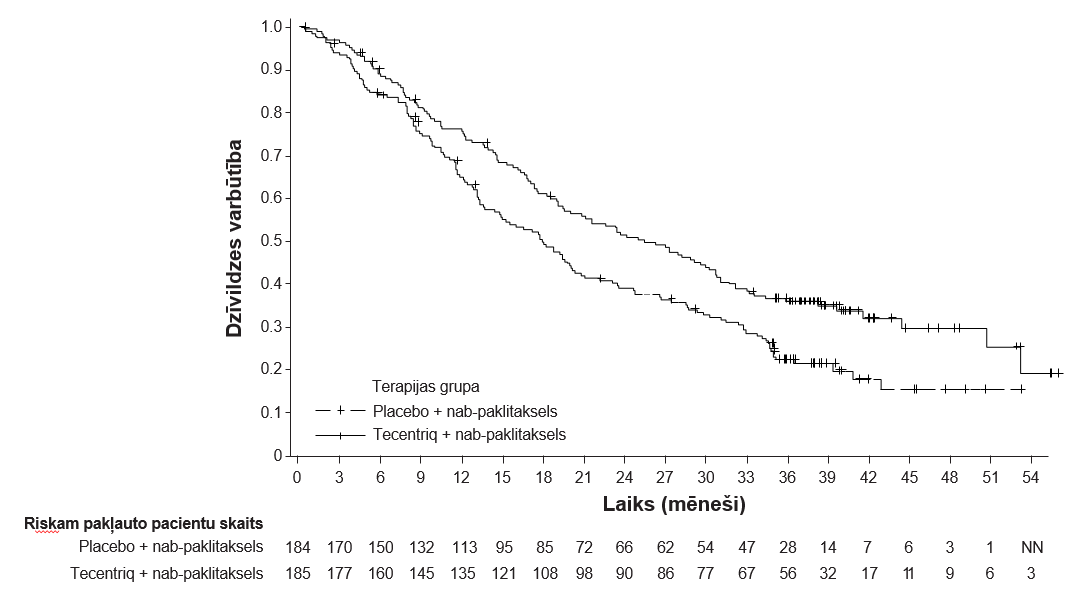
**20. tabula. Efektivitātes kopsavilkums pacientiem ar PD‑L1 ekspresiju ≥ 1 % (IMpassion130)**

| **Galvenie efektivitātes mērķa kritēriji** | **Atezolizumabs + nab‑paklitaksels** | **Placebo + nab‑paklitaksels** |
| --- | --- | --- |
| ***Primārie efektivitātes mērķa kritēriji*** | n=185 | n=184 |
| **Pētnieka noteiktā *PFS* (*RECIST* v1.1) – primārā analīze3** | | |
| Notikumu skaits (%) | 138 (74,6%) | 157 (85,3%) |
| *PFS* ilguma mediāna (mēneši) | 7,5 | 5,0 |
| 95 % TI | (6,7; 9,2) | (3,8; 5,6) |
| Stratificēta riska attiecība‡ (95 % TI) | 0,62 (0,49; 0,78) | |
| p vērtība1 | <0,0001 | |
| 12 mēnešu *PFS* (%) | 29,1 | 16,4 |
| **Pētnieka noteiktā *PFS* (*RECIST* v1.1) – atjaunota pētnieciskā analīze3** | | |
| Notikumu skaits (%) | 149 (80.5%) | 163 (88.6%) |
| *PFS* ilguma mediāna (mēneši) | 7.5 | 5.3 |
| 95 % TI | (6.7, 9.2) | (3.8, 5.6) |
| Stratificēta riska attiecība‡ (95 % TI) | 0.63 (0.50-0.80) | |
| p vērtība1 | <0.0001 | |
| 12 mēnešu *PFS* (%) | 30.3 | 17.3 |
| ***OS***1,2,5 |  |  |
| Nāves gadījumu skaits (%) | 120 (64,9%) | 139 (75,5%) |
| Laika mediāna līdz notikumam (mēneši) | 25,4 | 17,9 |
| 95 % TI | (19,6; 30,7) | (13,6; 20,3) |
| Stratificēta riska attiecība‡ (95 % TI) | 0,67 (0,53; 0,86) | |
| ***Sekundārie un pētnieciskie mērķa kritēriji*** | | |
| **Pētnieka noteikta *ORR* (*RECIST* 1.1) 3** | n=185 | n=183 |
| Notikumu skaits (%) | 109 (58,9%) | 78 (42,6%) |
| 95 % TI | (51,5; 66,1) | (35,4; 50,1) |
| Pilnīgas atbildes reakcijas gadījumu skaits (%) | 19 (10,3%) | 2 (1,1%) |
| Daļējas atbildes reakcijas gadījumu skaits (%) | 90 (48,6%) | 76 (41,5%) |
| Stabilas slimības gadījumu skaits (%) | 38 (20,5%) | 49 (26,8%) |
| **Pētnieka noteikts *DOR*3** | n=109 | n=78 |
| Mediāna, mēneši | 8,5 | 5,5 |
| 95 % TI | (7,3; 9,7) | (3,7; 7,1) |
| 1. Pamatojoties uz stratificētu *log‑rank* testu. 2. Atbilstoši iepriekš definētajai analīzes hierarhijai formāls *OS* salīdzinājums starp terapijas grupām pacientiem ar PD‑L1 ekspresiju ≥1% netika veikts. 3. Pēc *PFS, ORR, DOR* galīgās analīzes un *OS* pirmās starpposma analīzes klīnisko datu apkopošanas periodā līdz 2018. gada 17. aprīlim. 4. Pēc pētnieciskās *PFS* analīzes klīnisko datu apkopošanas periodā līdz 2019. gada 2. janvārim. 5. Pēc *OS* galīgās analīzes klīnisko datu apkopošanas periodā līdz 2020.gada 14. aprīlim   ‡ Stratificējot atkarībā no metastāžu klātbūtnes aknās un iepriekš saņemtas terapijas ar taksānu.  *PFS* – dzīvildze bez slimības progresēšanas (*progression‑free survival*); *RECIST* – Atbildes reakcijas noteikšanas kritēriji norobežotos audzējos, 1.1. redakcija (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v1.1.*); TI – ticamības intervāls; *ORR* – objektīvas atbildes reakcijas rādītājs (*objective response rate*); *DOR* – atbildes reakcijas ilgums (*duration of response*); *OS* – kopējā dzīvildze (*overall survival*), NN – nav nosakāms. | | |

**19. attēls. Dzīvildzes bez slimības progresēšanas *Kaplan-Meier*** **līknes pacientiem ar PD‑L1 ekspresiju ≥ 1 % (IMpassion130)**



**20. attēls. Kopējās dzīvildzes *Kaplan-Meier* līknes pacientiem ar PD‑L1 ekspresiju ≥ 1 % (IMpassion130)**



Laiks līdz pacienta ziņotā vispārējā veselības stāvokļa pasliktināšanās brīdim (pastāvīga ≥ 10 punktu samazināšanās salīdzinājumā ar sākotnējo rādītāju) ar veselības stāvokli saistītajai dzīves kvalitātei, ko noteica ar *EORTC QLQ-C30*, bija līdzīgs katrā terapijas grupā, kas liecināja, ka visi pacienti saglabāja sākotnējo HRQoL (vispārējais veselības stāvoklis/ar veselību saistītā dzīves kvalitāte) salīdzināmā laika periodā.

*Hepatocelulāra karcinoma*

*IMbrave150 (YO40245) – randomizēts III fāzes klīniskais pētījums par lietošanu kombinācijā ar bevacizumabu nerezecējamas HCC ārstēšanai pacientiem, kuri iepriekš nebija saņēmuši sistēmisku terapiju*

III fāzes, randomizēts, daudzcentru, starptautisks, nemaskēts pētījums IMbrave150 tika veikts, lai atezolizumaba lietošanas efektivitāti un drošumu kombinācijā ar bevacizumabu noteiktu pacientiem ar vietēji progresējošas vai metastātiskas un/vai nerezecējamas HCC, kuri iepriekš nebija saņēmuši sistēmisku ārstēšanu. Pavisam 501 pacients tika randomizēts (2:1) vai nu atezolizumaba (1 200 mg) un 15 mg/kg ķ.m. bevacizumaba lietošanai ik pēc 3 nedēļām, zāles ievadot ar intravenozu infūziju, vai arī sorafeniba 400 mg iekšķīgai lietošanai divreiz dienā. Randomizēšana tika stratificēta pēc ģeogrāfiskā apgabala, pēc invāzijas lielajos asinsvados un/vai audzēja diseminācijas ārpus aknām, pēc sākotnējā α‑fetoproteīna (AFP) līmeņa un pēc ECOG funkcionālā statusa. Abu grupu pacienti terapiju turpināja saņemt līdz brīdim, kad vairs nebija klīniskā ieguvuma vai radās nepieņemama toksicitāte. Pacienti varēja pārtraukt atezolizumaba vai bevacizumaba lietošanu (piemēram, nevēlamu blakusparādību dēļ) un vienu no kombinācijas zālēm turpināt lietot līdz brīdim, kad vairs nebija klīniskā ieguvuma vai radās ar vienīgām zālēm saistīta nepieņemama toksicitāte.

Pētījumā tika iesaistīti pieauguši pacienti, kuru slimība nebija ārstējama ķirurģiski un/vai reģionāli, vai arī tā bija progresējusi pēc šādām manipulācijām, kuri atbilda A klasei pēc *Child‑Pugh* klasifikācijas, kuru ECOG funkcionālais statuss bija 0/1 un kuri iepriekš nebija saņēmuši sistēmisku terapiju. Asiņošana (tostarp gadījumi ar letālu iznākumu) ir bevacizumaba zināma blakusparādība, un kuņģa-zarnu trakta augšdaļas asiņošana ir bieži sastopama un dzīvībai bīstama komplikācija pacientiem ar HCC. Tādēļ pacientiem 6 mēnešu laikā pirms terapijas sākuma bija jābūt veiktiem gastroezofageālo vēnu varikozes izmeklējumiem, un pacienti netika iekļauti pētījumā, ja viņiem bija varikozas asiņošanas gadījumi 6 mēnešu laikā pirms terapijas sākuma, neārstēta vai nepilnīgi ārstēta varikoze ar asiņošanu vai augsts asiņošanas risks. Pacientiem ar aktīvu B hepatītu 28 dienas pirms pētījuma terapijas uzsākšanas B hepatīta vīrusa (HBV) DNS bija jābūt < 500 SV/ml, un viņiem bija jābūt lietojušiem standarta terapiju pret HBV vismaz 14 dienas pirms iestāšanās pētījumā un to vajadzēja turpināt lietot visu pētījumu.

Pacienti netika iekļauti pētījumā arī tad, ja viņiem bija vidēji smags vai smags ascīts; aknu encefalopātija anamnēzē; apstiprināta fibromedulāra HCC; sarkomatoīda HCC, jaukta holangiokarcinoma un HCC; vienlaicīgi aktīva infekcija ar HBV un HCV; autoimūna slimība anamnēzē; 4 nedēļu laikā pirms randomizēšanas ievadīta dzīva, novājināta vakcīna; 4 nedēļu laikā pirms randomizēšanas ievadīti sistēmiski imūnstimulējoši līdzekļi vai 2 nedēļu laikā pirms randomizēšanas ievadītas sistēmiskas imūnsupresīvas zāles; neārstētas vai kortikosteroīdatkarīgas metastāzes galvas smadzenēs. Audzēja izmeklējumi pirmo 54 nedēļu laikā tika veikti ik pēc 6 nedēļām, sākot no 1. cikla 1. dienas, bet turpmāk – ik pēc 9 nedēļām.

Demogrāfiskās un slimības sākotnējās īpašības pētījuma populācijā bija vienmērīgi sadalītas starp terapijas grupām. Vecuma mediāna bija 65 gadi (diapazons: no 26 līdz 88 gadiem), un 83 % pacientu bija vīrieši. Vairums pacientu bija aziāti (57 %) un baltās rases pārstāvji (35 %). 40 % pacientu bija no Āzijas (izņemot Japānu), bet 60 % – no pārējās pasaules. Aptuveni 75 % pacientu bija audzēja invāzija lielajos asinsvados un/vai diseminācija ārpus aknām, bet 37 % pacientu sākotnējais AFP bija ≥ 400 ng/ml. ECOG funkcionālais statuss pētījuma sākumā bija 0 (62 %) vai 1 (38 %). Primārie HCC rašanās riska faktori 48 % pacientu bija B hepatīta vīrusa infekcija, 22 % – C hepatīta vīrusa infekcija un 31 % – ar vīrusinfekciju nesaistīta slimība. Saskaņā ar Barselonas klīnikas aknu vēža (BCLC; *Barcelona Clinic Liver Cancer*) klasifikāciju 82 % pacientu HCC atbilda C stadijai, 16 % – B stadijai, bet 3 % – A stadijai.

Vienlīdz nozīmīgi primārie efektivitātes mērķa kritēriji bija *OS* un IRF noteiktā *PFS* saskaņā ar RECIST v1.1. kritērijiem. Primārās analīzes laikā pacientu dzīvildzes novērošanas ilguma mediāna bija 8,6 mēneši. Dati liecināja, ka atezolizumaba + bevacizumaba lietošana salīdzinājumā ar sorafenibu bija saistīta ar statistiski nozīmīgu *OS* un *PFS* palielināšanos atbilstoši IRF vērtējumam saskaņā ar RECIST v1.1. kritērijiem. Atbilstoši IRF vērtējumam saskaņā ar RECIST v1.1. un HCC modificētiem RECIST (mRECIST) kritērijiem statistiski nozīmīgi bija palielinājies arī apstiprinātas objektīvas atbildes reakcijas biežums (*ORR*). Galvenie primārās analīzes efektivitātes rezultāti apkopoti 21. tabulā.

Tika veikta aprakstoša, atjaunināta efektivitātes analīze, kurā dzīvildzes novērošanas ilguma mediāna bija 15,6 mēneši. *OS* mediāna atezolizumaba + bevacizumaba grupā bija 19,2 mēneši (95% TI: 17,0; 23,7), salīdzinot ar 13,4 mēnešiem (95 % TI: 11,4; 16,9) sorafeniba grupā, riska attiecība 0,66 (95% TI: 0,52; 0,85). *PFS* mediāna atbilstoši IRF vērtējumam saskaņā ar RECIST v1.1 atezolizumaba + bevacizumaba grupā bija 6,9 mēneši (95% TI: 5,8; 8,6), salīdzinot ar 4,3 mēnešiem (95 % TI: 4,0; 5,6) sorafeniba grupā, riska attiecība 0,65 (95% TI: 0,53; 0,81).

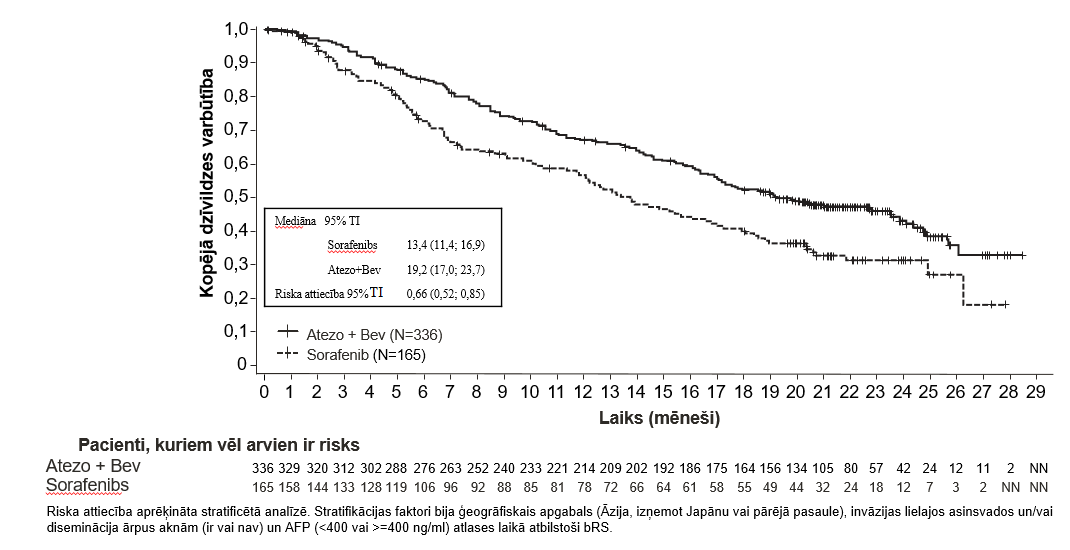
*ORR* atbilstoši IRF vērtējumam saskaņā ar RECIST v1.1 atezolizumaba + bevacizumaba grupā bija 29,8% (95% TI: 24,8; 35,0) un 11,3% (95% TI: 6,9; 17,3) sorafeniba grupā. Atbildes reakcijas ilguma (*DOR*) mediāna atbilstoši IRF vērtējumam saskaņā ar RECIST v1.1 pacientiem, kuriem bijis apstiprināts notikums, bija 18,1 mēneši (95% TI: 14,6; NN) atezolizumaba + bevacizumaba grupā salīdzinājumā ar 14,9 mēnešiem (95% TI: 4,9; 17,0) sorafeniba grupā.

*Kaplan-Meier* *OS* (atjaunotās analīzes) un *PFS* (primārās analīzes) līknes redzamas, attiecīgi, 21. un 22. attēlā.

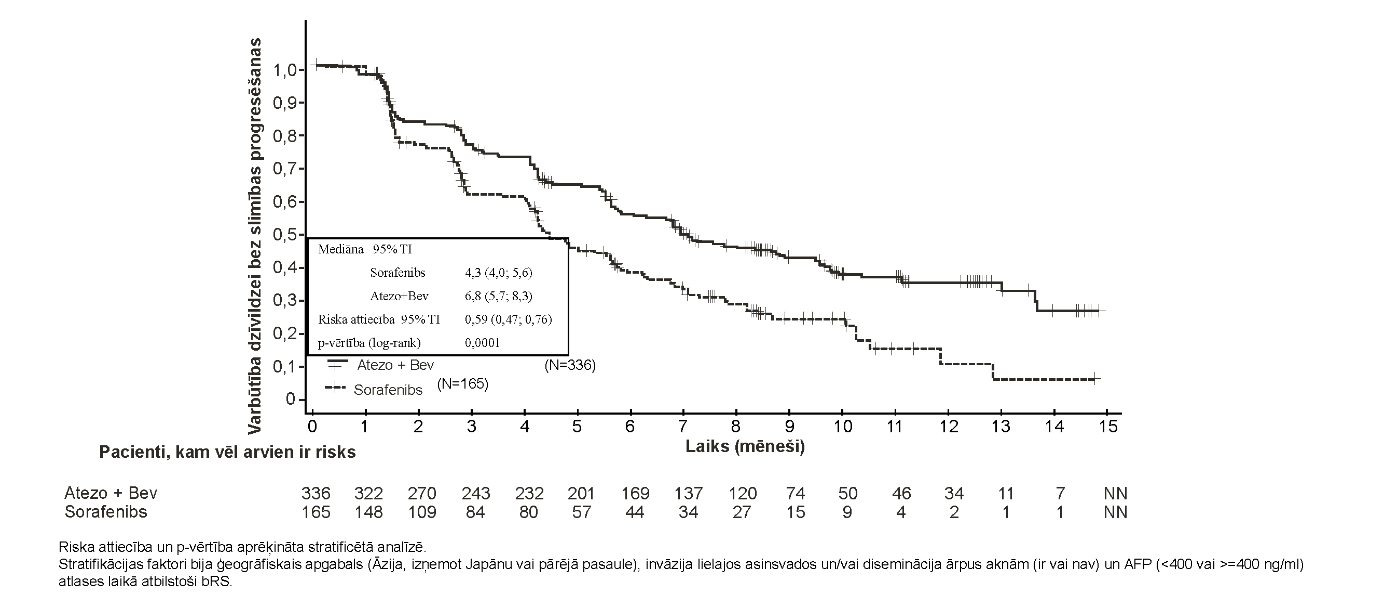
**21. tabula. Efektivitātes kopsavilkums (IMbrave150 primārā analīze)**

| **Galvenie efektivitātes mērķa kritēriji** | **Atezolizumabs +Bevacizumabs** | **Sorafenibs** |
| --- | --- | --- |
| ***OS*** | n=336 | n=165 |
| Nāves gadījumu skaits (%) | 96 (28,6%) | 65 (39,4%) |
| Laika mediāna līdz notikumam (mēneši) | NN | 13,2 |
| 95 % TI | (NN, NN) | (10,4, NN) |
| Stratificētā riska attiecība‡ (95 % TI) | 0,58 (0,42; 0,79) | |
| p vērtība1 | 0,0006 | |
| 6 mēnešu *OS* (%) | 84,8% | 72,3% |
| ***IRF* noteiktā *PFS*, RECIST 1.1** | n=336 | n=165 |
| Notikumu skaits (%) | 197 (58,6%) | 109 (66,1%) |
| *PFS* ilguma mediāna (mēneši) | 6,8 | 4,3 |
| 95 % TI | (5,8; 8,3) | (4,0; 5,6) |
| Stratificētā riska attiecība‡ (95 % TI) | 0,59 (0,47; 0,76) | |
| p vērtība1 | <0,0001 | |
| 6 mēnešu *PFS* | 54,5% | 37,2% |
| ***IRF* noteiktais *ORR*, RECIST 1.1** | n=326 | n=159 |
| Pacientu, kuriem bijis apstiprināts notikums, skaits (%) | 89 (27,3%) | 19 (11,9%) |
| 95 % TI | (22,5; 32,5) | (7,4; 18,0) |
| p vērtība2 | <0,0001 | |
| Pilnīgas atbildes reakcijas gadījumu skaits (%) | 18 (5,5%) | 0 |
| Daļējas atbildes reakcijas gadījumu skaits (%) | 71 (21,8%) | 19 (11,9%) |
| Stabilas slimības gadījumu skaits (%) | 151 (46,3%) | 69 (43,4%) |
| ***IRF* noteiktais *DOR*, RECIST 1.1** | n=89 | n=19 |
| Mediāna mēnešos | NN | 6,3 |
| 95 % TI | (NN, NN) | (4,7, NN) |
| Intervāls (mēneši) | (1,3+; 13,4+) | (1,4+; 9,1+) |
| ***IRF* noteiktais *ORR*, *HCC* mRECIST** | n=325 | n=158 |
| Pacientu, kuriem bijis apstiprināts notikums, skaits (%) | 108 (33,2 %) | 21 (13,3 %) |
| 95 % TI | (28,1; 38,6) | (8,4; 19,6) |
| p vērtība2 | <0,0001 | |
| Pilnīgas atbildes reakcijas gadījumu skaits (%) | 33 (10,2 %) | 3 (1,9 %) |
| Daļējas atbildes reakcijas gadījumu skaits (%) | 75 (23,1 %) | 18 (11,4 %) |
| Stabilas slimības gadījumu skaits (%) | 127 (39, 1%) | 66 (41,8 %) |
| ***IRF*noteiktais *DOR*, *HCC* mRECIST** | n=108 | n=21 |
| Mediāna mēnešos | NN | 6,3 |
| 95 % TI | (NN, NN) | (4,9; NN) |
| Intervāls (mēneši) | (1,3+; 13,4+) | (1,4+; 9,1+) |
| ‡ Stratificējot pēc ģeogrāfiskā apgabala (Āzija, izņemot Japānu, vai visa pārējā pasaule), pēc invāzijas lielajos asinsvados un/vai audzēja diseminācijas ārpus aknām (ir vai nav) un pēc sākotnējā α‑fetoproteīna (AFP) līmeņa (< 400 vai ≥ 400 ng/ml).  1. Pamatojoties uz abpusēju stratificētu *log‑rank* testu.  2. Nomināla p-vērtība pamatojoties uz abpusēju *Cochran-Mantel-Haenszel* testu.  + Norāda cenzētu vērtību.  *PFS -* dzīvildze bez slimības progresēšanas; *RECIST -* atbildes reakcijas noteikšanas kritēriji nehematoloģiskos audzējos, v1.1; HCC *mRECIST* = modificēts hepatocelulārās karcinomas *RECIST* novērtējums; TI - ticamības intervāls; ORR - objektīvas atbildes reakcijas biežums; *DOR -* atbildes reakcijas ilgums; *OS -* kopējā dzīvildze; NN - nav nosakāms. | | |

**21*.* attēls. Kopējās dzīvildzes *Kaplan-Meier* līknes ITT populācijā (IMbrave150 atjaunotā analīze)**



**22. attēls. *Kaplan‑Meier* līknes IRF noteiktai dzīvildzes bez slimības progresēšanas ITT populācijā saskaņā ar RECIST v1.1 kritērijiem (IMbrave150 primārā analīze)**



Efektivitāte gados vecākiem cilvēkiem

Pacientiem vecumā no 65 gadiem un gados jaunākiem pacientiem, kuri saņēma atezolizumaba monoterapiju, kopējā efektivitāte neatšķīrās. Pētījumā IMpower150 pacientiem, kuri atezolizumabu saņēma kombinācijā ar karboplatīnu un paklitakselu, vecums ≥ 65 gadiem tika saistīts ar vājāku atezolizumaba ietekmi.

Pētījumos IMpower150, IMpower133 un IMpower110 dati par pacientiem ≥ 75 gadu vecuma ir pārāk ierobežoti, lai izdarītu secinājumus par šo pacientu grupu.

Pediatriskā populācija

Lai noskaidrotu atezolizumaba drošumu un farmakokinētiku, tika veikts agrīnas fāzes, daudzcentru, nemaskēts pētījums, kurā piedalījās pediatriski (līdz 18 gadu vecumam, n=69) un jauni pieauguši pacienti (vecumā no 18 līdz 30 gadiem, n=18) ar recidivējošu vai progresējošu norobežotu audzēju, Hodžkina limfomu vai nehodžkina limfomu. Pacienti terapijā intravenozi saņēma atezolizumabu pa 15 mg/kg ķ.m. ik pēc 3 nedēļām (skatīt 5.2. apakšpunktu).

**5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

Atezolizumaba iedarbība palielinājās proporcionāli devu robežās no 1 mg/kg līdz 20 mg/kg ķ.m., tai skaitā lietojot fiksētu 1 200 mg devu ik pēc 3 nedēļām. Populācijas analīze, kas ietvēra 472 pacientus, raksturoja atezolizumaba farmakokinētiku 1 – 20 mg/kg ķ.m. devu robežās ar lineāru divu nodalījumu sadalījuma modeli ar pirmās izvēles elimināciju. Intravenozi ievadīta atezolizumaba farmakokinētiskās īpašības, lietojot 840 mg ik pēc 2 nedēļām, 1 200 mg ik pēc 3 nedēļām un 1 680 mg ik pēc 4 nedēļām, ir vienādas; lietojot šīs devas, tiek sasniegta līdzīga kopējā iedarbība. Populācijas farmakokinētikas analīze liecina, ka līdzsvara koncentrācija tiek sasniegta pēc vairāku devu lietošanas 6–9 nedēļas. Sistēmiskās uzkrāšanās zem līknes laukums, maksimālā koncentrācija un minimālā koncentrācija bija attiecīgi 1,91, 1,46 un 2,75 reizes lielāka.

Uzsūkšanās

Atezolizumabu ievada intravenozā infūzijā.

Izkliede

Populācijas farmakokinētikas analīze liecina, ka tipiskam pacientam izkliedes centrālā nodalījuma tilpums ir 3,28 l un tilpums līdzsvara koncentrācijā ir 6,91 l.

Biotransformācija

Atezolizumaba metabolisms nav tieši pētīts. Antivielas tiek izvadītas galvenokārt katabolismā.

Eliminācija

Populācijas farmakokinētikas analīze liecina, ka atezolizumaba klīrenss ir 0,200 l dienā un tipiskais terminālais eliminācijas pusperiods ir 27 dienas.

Īpašas pacientu grupas

Pamatojoties uz populācijas FK, kopējās iedarbības un atbildes reakcijas analīzes, vecums (21‑89 gadi), reģions, etniskā piederība, nieru darbības traucējumi, viegli aknu darbības traucējumi, PD-L1 ekspresijas līmenis un ECOG funkcionālais stāvoklis neietekmē atezolizumaba farmakokinētiku. Statistiski nozīmīga, bet ne klīniski nozīmīga ietekme uz atezolizumaba farmakokinētiku ir ķermeņa masai, dzimumam, pozitīvam ADA statusam, albumīnu līmenim un audzēja slodzei. Devas pielāgošana nav ieteicama.

*Gados vecāki cilvēki*

Īpaši atezolizumaba pētījumi gados vecākiem pacientiem nav veikti. Vecuma ietekmi uz atezolizumaba farmakokinētiku vērtēja populācijas farmakokinētikas analīzē. Netika atklāts, ka vecums būtu nozīmīgs mainīgais rādītājs, kas ietekmē atezolizumaba farmakokinētiku, ņemot vērā pacienta vecumu robežās no 21 līdz 89 gadiem (n472), mediānai esot 62 gadi. Pacientiem  65 g.v. (n274), pacientiem 6575 g.v. (n152) un pacientiem  75 g.v. (n46) nav novērota klīniski nozīmīga atezolizumaba farmakokinētikas atšķirība (skatīt 4.2. apakšpunktu).

*Pediatriskā populācija*

Vienā agrīnas fāzes, daudzcentru, nemaskētā pētījumā, kurā piedalījās pediatriski (līdz 18 gadu vecumam, n=69) un jauni pieauguši pacienti (vecumā no 18 līdz 30 gadiem, n=18), iegūtie farmakokinētikas rezultāti liecināja, ka, normalizējot pēc ķermeņa masas, pediatriskiem pacientiem, kuri atezolizumabu saņēma 15 mg/kg ķ.m. devā ik pēc 3 nedēļām, un jauniem pieaugušiem pacientiem, kuri atezolizumabu saņēma 1 200 mg devā ik pēc 3 nedēļām, atezolizumaba klīrenss un izkliedes tilpums bija līdzīgs, un pediatriskiem pacientiem tika novērota tendence uz samazinātu kopējo iedarbību, samazinoties ķermeņa masai. Šīs atšķirības nebija saistītas ar atezolizumaba koncentrācijas samazināšanos zemāk par līmeni, kas atbilst vēlamai terapeitiskai kopējai iedarbībai. Dati par bērniem līdz 2 gadu vecumam ir ierobežoti, tādēļ pārliecinošus secinājumus izdarīt nav iespējams.

*Nieru darbības traucējumi*

Īpaši atezolizumaba pētījumi pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav veikti. Populācijas farmakokinētikas analīzē nav atklātas klīniski nozīmīgas atezolizumaba klīrensa atšķirības pacientiem ar viegliem (aprēķinātais glomerulārās filtrācijas ātrums [aGFĀ] 60 – 89 ml/min/1,73 m2; n208) vai vidēji smagiem (aGFĀ 30 – 59 ml/min/1,73 m2; n116) nieru darbības traucējumiem salīdzinājumā ar pacientiem, kuriem ir normāla nieru darbība (aGFĀ pārsniedz vai ir vienāds ar 90 ml/min/1,73 m2; n140). Tikai dažiem pacientiem bija smagi nieru darbības traucējumi (aGFĀ 15 – 29 ml/min/1,73 m2; n8) (skatīt 4.2. apakšpunktu). Smagu nieru darbības traucējumu ietekme uz atezolizumaba farmakokinētiku nav zināma.

*Aknu darbības traucējumi*

Īpaši atezolizumaba pētījumi pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav veikti. Populācijas farmakokinētikas analīzē nebija novērotu klīniski nozīmīgu atezolizumaba klīrensa atšķirību pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (bilirubīns  NAR un ASAT  NAR vai bilirubīns  1,0 – 1,5  NAR un jebkāds ASAT) vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (bilirubīns > 1,5 līdz 3 x NAR un jebkāds ASAT līmenis), salīdzinot ar pacientiem, kuru aknu darbība bija normāla (bilirubīns ≤ NAR un ASAT  ≤ NAR). Dati par pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (bilirubīns > 3 x NAR un jebkāds ASAT līmenis) nav pieejami. Aknu darbības traucējumi tika definēti pēc Nacionālā Vēža institūta Orgānu darbības traucējumu darba grupas (*National Cancer Institute-Organ Dysfunction Working Group [NCI‑ODWG]*) aknu darbības traucējumu kritērijiem (skatīt 4.2. apakšpunktu). Smagu aknu darbības traucējumu (bilirubīns ≥ 3 × NAR un jebkāds ASAT līmenis) ietekme uz atezolizumaba farmakokinētiku nav zināma.

**5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Kancerogenitāte

Kancerogenitātes pētījumi, lai noskaidrotu atezolizumaba iespējamo kancerogenitāti, nav veikti.

Mutagenitāte

Mutagenitātes pētījumi, lai noskaidrotu atezolizumaba iespējamo mutagenitāti, nav veikti. Tomēr nav paredzams, ka monoklonālas antivielas varētu mainīt DNS vai hromosomas.

Fertilitāte

Ar atezolizumabu nav veikti fertilitātes pētījumi, taču *Macaca* sugas pērtiķu tēviņu un mātīšu reproduktīvo orgānu novērtējums bija iekļauts hroniskās toksicitātes pētījumā. Atezolizumaba lietošana vienu reizi nedēļā pērtiķu mātītēm, kad prognozējamā AUC vērtība aptuveni 6 reizes pārsniedza AUC pacientiem, kuri saņem ieteicamo devu, izraisīja neregulāru menstruālo ciklu un jaunizveidotā dzeltenā ķermeņa trūkumu olnīcās; šī ietekme bija atgriezeniska. Ietekmes uz tēviņu reproduktīviem orgāniem nebija.

Teratogenitāte

Atezolizumaba reproduktivitātes un teratogenitātes pētījumi ar dzīvniekiem nav veikti. Pētījumi ar dzīvniekiem liecina, ka PD‑L1/PD-1 ceļa inhibīcija var paaugstināt imūnmediētas augļa atgrūšanas risku, izraisot augļa bojāeju. Paredzams, ka atezolizumaba lietošana varētu kaitēt auglim, tai skaitā izraisīt embrija vai augļa bojāeju.

**6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

**6.1. Palīgvielu saraksts**

L-histidīns

Ledus etiķskābe

Saharoze

Polisorbāts 20 (E 432)

Ūdens injekcijām

**6.2. Nesaderība**

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 6.6. apakšpunktā minētās).

**6.3. Uzglabāšanas laiks**

Neatvērts flakons

3 gadi.

Atšķaidīts šķīdums

No šķīduma pagatavošanas brīža ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta līdz 24 stundām ≤ 30 °C temperatūrā un līdz 30 dienām 2 °C–8 °C temperatūrā.

No mikrobioloģiskā viedokļa pagatavotais infūziju šķīdums jāizlieto nekavējoties. Ja to nelieto nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas ir atbildīgs lietotājs, un tas parasti nedrīkst pārsniegt 24 stundas 2 °C–8 °C temperatūrā vai 8 stundas istabas temperatūrā (≤ 25 °C), ja vien atšķaidīšana nav veikta kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos.

**6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt ledusskapī (2 °C–8 °C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

**6.5. Iepakojuma veids un saturs**

I klases stikla flakons, kas satur 14 ml vai 20 ml koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai, ar butilgumijas aizbāzni un alumīnija pārklājumu ar noņemamu pelēku plastmasas vāciņu.

Iepakojumā viens flakons.

**6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos**

Tecentriq nesatur pretmikrobu konservantus vai bakteriostatiskus līdzekļus, tāpēc veselības aprūpes speciālistam šķīdums jāgatavo aseptiskos apstākļos, lai nodrošinātu sagatavoto šķīdumu sterilitāti. Jāizmanto sterila adata un šļirce, lai sagatavotu Tecentriq.

Aseptiskas pagatavošanas, rīkošanās un uzglabāšanas noteikumi:

Pagatavojot infūziju jāievēro atbilstoši aseptikas noteikumi. Pagatavošana:

• jāveic apmācītam personālam aseptiskos apstākļos, saskaņā ar labas prakses prasībām, īpaši attiecībā uz parenterālo zāļu aseptisku pagatavošanu.

• jāveic laminārās plūsmas skapī vai bioloģiskās drošības kabinetā, ievērojot standarta piesardzības pasākumus drošai rīcībai ar intravenozām zālēm.

• kam seko sagatavotā šķīduma intravenozai infūzijai atbilstoša uzglabāšana, lai nodrošinātu aseptisku apstākļu uzturēšanu.

Nekratīt.

Norādījumi par atšķaidīšanu

Ieteicamai 840 mg devai: no flakona jāatvelk 14 ml Tecentriq koncentrāta un jāatšķaida polivinilhlorīda (PVH), poliolefīna (PO), polietilēna (PE) vai polipropilēna (PP) infūzijas maisā ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām.

Ieteicamai 1 200 mg devai: no flakona jāatvelk 20 ml Tecentriq koncentrāta un jāatšķaida polivinilhlorīda (PVH), poliolefīna (PO), polietilēna (PE) vai polipropilēna (PP) infūzijas maisā ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām.

Ieteicamai 1 680 mg devai: no diviem Tecentriq 840 mg flakoniem jāatvelk 28 ml Tecentriq koncentrāta un jāatšķaida polivinilhlorīda (PVH), poliolefīna (PO), polietilēna (PE) vai polipropilēna (PP) infūzijas maisā ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām.

Pēc atšķaidīšanas, atšķaidītā šķīduma koncentrācijai jābūt starp 3,2 un 16,8 mg/ml.

Maiss lēnām jāapgriež, lai samaisītu šķīdumu un nepieļautu putošanos. Kad infūzijas šķīdums pagatavots, tas nekavējoties jāievada (skatīt 6.3. apakšpunktu).

Parenterāli lietojamās zāles pirms ievadīšanas vizuāli jāpārbauda, vai tās nesatur sīkas daļiņas un vai nav mainījusies to krāsa. Ja redzamas sīkas daļiņas, vai mainījusies krāsa, šķīdumu nedrīkst lietot.

Nav novērota nesaderība starp Tecentriq un intravenozo šķīdumu maisiem, kuru virsmas, kas saskaras ar zālēm, ir no PVH, PO, PE vai PP. Turklāt nav novērota nesaderība ar sistēmas filtra membrānām, kuru sastāvā ir poliētersulfons vai polisulfons, un infūziju komplektiem un citiem infūziju piederumiem, kuru sastāvā ir PVH, PE, polibutadiēns vai poliēteruretāns. Sistēmas filtra membrānas var lietot pēc izvēles.

Nedrīkst ievadīt vienā infūzijas sistēmā kopā ar citām zālēm.

Iznīcināšana

Pēc iespējas jāsamazina Tecentriq nonākšana apkārtējā vidē. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

**7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Vācija

**8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURSI**

EU/1/17/1220/001

EU/1/17/1220/002

**9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2017. gada 21. septembris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2022. gada 25. aprīlis

**10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē [http://www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu/).

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Tecentriq 1 875 mg šķīdums injekcijām

**2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS**

Viens flakons ar 15 ml šķīdumu injekcijām satur 1 875 mg atezolizumaba (*atezolizumab*).

Katrs šķīduma ml satur 125 mg atezolizumaba.

Atezolizumabs ir Fc-modificēta, humanizēta IgG1 anti-programmētās bojāejas liganda 1 (PD-L1) monoklonāla antiviela, kas iegūta Ķīnas kāmju olnīcu šūnās, izmantojot rekombinantās DNS tehnoloģiju.

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katrs 1 875 mg Tecentriq flakons satur 9 mg polisorbāta 20.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

**3. ZĀĻU FORMA**

Šķīdums injekcijām.

Dzidrs, bezkrāsains līdz nedaudz dzeltenīgs šķidrums. Šķīduma pH ir 5,5‑6,1, un osmolalitāte ir 359‑459 mOsm/kg.

**4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA**

**4.1. Terapeitiskās indikācijas**

Urotēlija karcinoma (UK)

Tecentriq monoterapijā indicēts lokāli progresējošas vai metastātiskas UK ārstēšanai pieaugušiem pacientiem:

• pēc iepriekš veiktas platīnu saturošas ķīmijterapijas vai

• gadījumos, kad nav piemērota cisplatīna lietošana un audzējā ir PD-L1 ekspresija ≥ 5% (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Nesīkšūnu plaušu vēzis agrīnā stadijā (NSŠPV)

Tecentriq monoterapijā indicēts adjuvantā terapijā pēc pilnīgas audzēja rezekcijas un platīnu saturošas ķīmijterapijas pieaugušiem pacientiem ar NSŠPV ar augstu recidīva risku, kuru audzējā PD‑L1 ekspresija ir ≥ 50% audzēja šūnu (AŠ) un kuriem nav EGFR mutants vai ALK pozitīvs NSŠPV (skatīt 5.1. apakšpunktu par atlases kritērijiem).

Progresējošs NSŠPV

Tecentriq kombinācijā ar bevacizumabu, paklitakselu un karboplatīnu indicēts pirmās izvēles terapijai pieaugušiem pacientiem ar metastātisku neplakanšūnu NSŠPV. Pacientiem ar EGFR mutantu vai ALK pozitīvu NSŠPV Tecentriq kombinācijā ar bevacizumabu, paklitakselu un karboplatīnu ir indicēts tikai tad, ja piemērotā mērķterapija nav bijusi veiksmīga (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Tecentriq kombinācijā ar nab-paklitakselu un karboplatīnu ir indicēts pirmās izvēles terapijai pieaugušiem pacientiem ar metastātisku neplakanšūnu NSŠPV, kuriem nav EGFR mutants vai ALK pozitīvs NSŠPV (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Tecentriq monoterapijā ir indicēts pirmās izvēles terapijai pieaugušiem pacientiem ar metastātisku NSŠPV, kuru audzējā PD-L1 ekspresija ir ≥ 50 % AŠ vai ≥ 10 % audzēju infiltrējošo imūno šūnu (IŠ) un kuriem nav EGFR mutants vai ALK pozitīvs NSŠPV (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Tecentriq monoterapijā ir indicēts pirmās izvēles terapijai pieaugušiem pacientiem ar progresējošu NSŠPV, kuriem nav piemērota platīnu saturoša ķīmijterapija (atlases kritērijus skatīt 5.1. apakšpunktā).

Tecentriq monoterapijā indicēts lokāli progresējoša vai metastātiska NSŠPV ārstēšanai pieaugušiem pacientiem pēc iepriekš veiktas ķīmijterapijas. Pacientiem ar EGFR mutantu vai ALK pozitīvu NSŠPV pirms Tecentriq lietošanas ir jābūt lietojušiem mērķterapijas (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Sīkšūnu plaušu vēzis (SŠPV)

Tecentriq kombinācijā ar karboplatīnu un etopozīdu ir indicēts pirmās izvēles terapijai pieaugušiem pacientiem ar plaši izplatījušos sīkšūnu plaušu vēzi (PI-SŠPV) (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Trīskārši negatīvs krūts vēzis (TNKV)

Tecentriq kombinācijā ar nab-paklitakselu indicēts neoperējama lokāli progresējoša vai metastātiska TNKV ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, ja PD‑L1 ekspresija audzējā ir ≥ 1 % un metastātiskas slimības ārstēšanai pacients iepriekš nav saņēmis ķīmijterapiju.

Hepatocelulāra karcinoma (HCC)

Tecentriq kombinācijā ar bevacizumabu ir indicēts progresējošas vai nerezecējamas HCC ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuri iepriekš nav saņēmuši sistēmisku terapiju (skatīt 5.1. apakšpunktu).

**4.2. Devas un lietošanas veids**

Tecentriq lietošana jāsāk un jāuzrauga ārstiem, kuriem ir pieredze vēža ārstēšanā.

Pacientiem, kuriem pašlaik atezolizumabs tiek ievadīts intravenozi, to ir iespējams aizstāt ar Tecentriq šķīdumu injekcijām un otrādi.

PD-L1 testēšana pacientiem ar UK, TNKV vai NSŠPV

*Tecentriq monoterapija*

Ja indikācijā norādīts, pacienta izvēle ārstēšanai ar Tecentriq, pamatojoties uz PD-L1 ekspresiju audzējā, jāapstiprina ar validētu testu (skatīt 4.1. un 5.1. apakšpunktu).

*Tecentriq kombinētā terapijā*

Pacientiem ar iepriekš neārstētu TNKV ārstēšana jāizvēlas, pamatojoties uz audzēja PD-L1 ekspresiju, kas noteikta, izmantojot validētu testu (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Devas

Ieteicamā Tecentriq šķīdums injekcijām deva ir 1 875 mg, ievadot ik pēc trīs nedēļām, kā redzams 1. tabulā.

Lietojot Tecentriq kombinētā terapijā, lūdzam skatīt arī pilnīgu zāļu informāciju par kombinācijā lietotajām zālēm (skatīt arī 5.1. apakšpunktu).

**1. tabula. Ieteicamās devas Tecentriq subkutānai ievadīšanai**

| **Indikācija** | **Ieteicamā deva un shēma** | **Terapijas ilgums** |
| --- | --- | --- |
| **Tecentriq monoterapija** | |  |
| 1L UK | 1 875 mg ik pēc 3 nedēļām | Līdz slimības progresēšanai vai nekontrolējamai toksicitātei |
| 1L metastātisks NSŠPV |
| 1L platīna ķīmijterapijai neatbilstošs NSŠPV |
| NSŠPV agrīnā stadijā | 1 875 mg ik pēc 3 nedēļām | 1 gadu, ja nenotiek slimības recidīvs vai nerodas nepieņemama toksicitāte. Ārstēšana ilgāk par 1 gadu netika pētīta. |
| 2L UK | 1 875 mg ik pēc 3 nedēļām | Līdz klīniskā ieguvuma izzušanai (skatīt 5.1. apakšpunktu) vai nekontrolējamai toksicitātei |
| 2L NSŠPV |
| **Tecentriq kombinētā terapija** | | |
| 1L neplakanšūnu NSŠPV  ar bevacizumabu, paklitakselu un karboplatīnu | Indukcijas un balstterapijas fāzes:  1 875 mg ik pēc 3 nedēļām  Ievadot vienā dienā, Tecentriq ir jāievada vispirms.  Indukcijas fāze kombinētām zālēm (četri vai seši cikli):  Bevacizumabs, paklitaksels un tad karboplatīns ir jāievada ik pēc trim nedēļām.    Balstterapijas fāze (bez ķīmijterapijas): bevacizumabs ik pēc 3 nedēļām. | Līdz slimības progresēšanai vai nekontrolējamai toksicitātei. Turpinot ārstēšanu ar Tecentriq pēc slimības progresēšanas, ir novērotas netipiskas atbildes reakcijas (t.i., sākotnējā slimības progresēšana, kam seko audzēja apjoma samazināšanās).Ārsts var apsvērt ārstēšanu pēc slimības progresēšanas. |
| 1L neplakanšūnu NSŠPV,  ar nab-paklitakselu un karboplatīnu | Indukcijas un balstterapijas fāzes:  1 875 mg ik pēc 3 nedēļām  Ievadot vienā dienā, Tecentriq ir jāievada vispirms.  Indukcijas fāze kombinētām zālēm (četri vai seši cikli): Nab-paklitakselu un karboplatīnu ievada 1. dienā; papildus tam nab-paklitakselu ievada katra 3 nedēļu cikla 8. un 15. dienā. | Līdz slimības progresēšanai vai nekontrolējamai toksicitātei. Turpinot ārstēšanu ar Tecentriq pēc slimības progresēšanas, ir novērotas netipiskas atbildes reakcijas (t.i., sākotnējā slimības progresēšana, kam sekoja audzēja apjoma samazināšanās). Ārsts var apsvērt ārstēšanu pēc slimības progresēšanas. |
| 1L PI-SŠPV, ar karboplatīnu un etopozīdu | Indukcijas un balstterapijas fāzes:  1 875 mg ik pēc 3 nedēļām  Ievadot vienā dienā, Tecentriq ir jāievada vispirms.  Indukcijas fāze kombinētām zālēm (četri vai seši cikli): Karboplatīnu un tad etopozīdu ievada 1. dienā; etopozīdu ievada arī katra 3 nedēļu cikla 2. un 3. dienā. | Līdz slimības progresēšanai vai nekontrolējamai toksicitātei. Turpinot ārstēšanu ar Tecentriq pēc slimības progresēšanas, ir novērotas netipiskas atbildes reakcijas (t.i., sākotnējā slimības progresēšana, kam sekoja audzēja apjoma samazināšanās). Ārsts var apsvērt ārstēšanu pēc slimības progresēšanas. |
| 1L neoperējams lokāli progresējošs vai metastātisks TNKV, ar nab-paklitakselu | 1 875 mg ik pēc 3 nedēļām  Ja Tecentriq ievada tajā pašā dienā, tas ir jāievada pirms nab‑paklitaksela. 100 mg/m2 nab‑paklitaksela jāievada katra 28 dienu cikla 1., 8. un 15. dienā | Līdz slimības progresēšanai vai nekontrolējamai toksicitātei. |
| Progresējoša vai neoperējama HCC, ar bevacizumabu | 1 875 mg ik pēc 3 nedēļām  Ja Tecentriq ievada tajā pašā dienā, tas ir jāievada pirms bevacizumaba. Bevacizumabu ievada devā 15 mg/kg ķermeņa masas (ķ.m.) ik pēc 3 nedēļām. | Līdz klīniskā ieguvuma izzušanai vai nekontrolējamai toksicitātei. |

*Atliktas vai izlaistas devas*

Ja Tecentriq plānotā deva nav ievadīta, tā jāievada pēc iespējas ātrāk. Zāļu ievadīšanas grafiks jākoriģē, lai saglabātu atbilstošu starplaiku starp devām.

*Devas pielāgošana ārstēšanas laikā*

Tecentriq devas samazināšana nav ieteicama.

*Devas ievadīšanas atlikšana vai lietošanas pārtraukšana (skatīt arī 4.4. un 4.8. apakšpunktu)*

**2. tabula. Tecentriq devas pielāgošanas ieteikumi**

| **Imūnmediēta nevēlamā blakusparādība** | **Smaguma pakāpe** | **Terapijas pielāgošana** |
| --- | --- | --- |
| **Pneimonīts** | 2. pakāpe | Uz laiku pārtraukt Tecentriq lietošanu  Ārstēšanu drīkst atsākt, kad traucējums mazinās līdz 0. vai 1. pakāpei 12 nedēļu laikā un kortikosteroīdu deva samazināta līdz ≤ 10 mg prednizona vai līdzvērtīgu zāļu dienā |
|  | 3. vai 4. pakāpe | Pilnīgi pārtraukt Tecentriq lietošanu |
| **Hepatīts (pacientiem, kuriem nav HCC)** | 2. pakāpe:  (ALAT vai ASAT no > 3 līdz 5 x virs normas augšējās robežas [NAR]  *vai*  bilirubīns asinīs no > 1,5 līdz 3 x NAR) | Uz laiku pārtraukt Tecentriq lietošanu  Ārstēšanu drīkst atsākt, kad traucējums mazinās līdz 0. vai 1. pakāpei 12 nedēļu laikā un kortikosteroīdu deva samazināta līdz ≤ 10 mg prednizona vai līdzvērtīgu zāļu dienā |
| 3. vai 4. pakāpe:  (ALAT vai ASAT > 5 x NAR  *vai*  bilirubīns asinīs > 3 x NAR) | Pilnīgi pārtraukt Tecentriq lietošanu |
| **Hepatīts pacientiem ar HCC** | Ja ASAT/ALAT sākotnējā stāvoklī ir normas robežās un paaugstinās līdz > 3 līdz ≤ 10 x NAR  *vai*  Ja ASAT/ALAT sākotnējā stāvoklī ir > 1 līdz ≤ 3 x NAR un paaugstinās līdz > 5 līdz ≤ 10 x NAR,  *vai*  Ja ASAT/ALAT sākotnējā stāvoklī ir > 3 līdz ≤ 5 x NAR un paaugstinās līdz > 8 līdz ≤ 10 x NAR. | Uz laiku pārtraukt Tecentriq lietošanu.  Ārstēšanu drīkst atsākt, kad blakusparādība 12 nedēļu laikā ir mazinājusies līdz 0. vai 1. pakāpei un kortikosteroīdu deva ir samazināta līdz ≤ 10 mg prednizona vai tā līdzvērtīgu zāļu dienā. |
| Ja ASAT/ALAT paaugstinās līdz > 10 x NAR  *vai*  kopējais bilirubīns paaugstinās līdz > 3 x NAR. | Pilnīgi pārtraukt Tecentriq lietošanu |
| **Kolīts** | 2. vai 3. pakāpes caureja (palielinājums par ≥ 4 vēdera izejām dienā, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli)  *vai*  simptomātisks kolīts | Uz laiku pārtraukt Tecentriq lietošanu  Ārstēšanu drīkst atsākt, kad traucējums mazinās līdz 0. vai 1. pakāpei 12 nedēļu laikā un kortikosteroīdu deva samazināta līdz ≤ 10 mg prednizona vai līdzvērtīgu zāļu dienā |
| 4. pakāpes caureja vai kolīts (dzīvībai bīstams; indicēta tūlītēja iejaukšanās) | Pilnīgi pārtraukt Tecentriq lietošanu |
| **Hipotireoze vai hipertireoze** | Simptomātiska | Uz laiku pārtraukt Tecentriq lietošanu  *Hipotireoze:*  ārstēšanu drīkst atsākt, kad simptomi ir novērsti ar vairogdziedzera aizstājterapiju un TSH līmenis pazeminās  *Hipertireoze:*  ārstēšanu drīkst atsākt, kad simptomi ir novērsti ar vairogdziedzera darbību nomācošām zālēm un vairogdziedzera darbība uzlabojas |
| **Virsnieru mazspēja** | Simptomātiska | Uz laiku pārtraukt Tecentriq lietošanu  Ārstēšanu drīkst atsākt, kad simptomi mazinās līdz 0. vai 1. pakāpei 12 nedēļu laikā un kortikosteroīdu deva samazināta līdz ≤ 10 mg prednizona vai līdzvērtīgu zāļu dienā, un pacienta stāvoklis, lietojot aizstājterapiju, ir stabils |
| **Hipofizīts** | 2. vai 3. pakāpe | Uz laiku pārtraukt Tecentriq lietošanu  Ārstēšanu drīkst atsākt, kad simptomi mazinās līdz 0. vai 1. pakāpei 12 nedēļu laikā un kortikosteroīdu deva samazināta līdz ≤ 10 mg prednizona vai līdzvērtīgu zāļu dienā, un pacienta stāvoklis, lietojot aizstājterapiju, ir stabils |
| 4. pakāpe | Pilnīgi pārtraukt Tecentriq lietošanu |
| **1. tipa cukura diabēts** | 3. vai 4. pakāpes hiperglikēmija (glikozes līmenis tukšā dūšā > 250 mg/dl vai 13,9 mmol/l) | Uz laiku pārtraukt Tecentriq lietošanu  Ārstēšanu drīkst atsākt, kad sasniegta vielmaiņas kompensācija ar insulīna aizstājterapiju |
| **Izsitumi/smagas ādas nevēlamās blakusparādības** | 3. pakāpe  vai aizdomas par Stīvensa-Džonsona sindromu (*SJS*) vai toksisko epidermas nekrolīzi (TEN)1 | Uz laiku pārtraukt Tecentriq lietošanu  Ārstēšanu drīkst atsākt, kad simptomi mazinās līdz 0. vai 1. pakāpei 12 nedēļu laikā un kortikosteroīdu deva samazināta līdz ≤ 10 mg prednizona vai līdzvērtīgu zāļu dienā |
| 4. pakāpe  vai apstiprināts Stīvensa-Džonsona sindroms (*SJS*) vai toksiskā epidermas nekrolīze (TEN)1 | Pilnīgi pārtraukt Tecentriq lietošanu |
| **Miastēniskais sindroms/*myasthenia gravis*, Gijēna-Barē (*Guillain-Barré*) sindroms, meningoencefalīts un sejas parēze** | 1. vai 2. pakāpes sejas parēze | Uz laiku pārtraukt Tecentriq lietošanu  Ārstēšanu drīkst atsākt, ja traucējums pilnīgi izzudis. Ja, pārtraucot lietot Tecentriq, traucējums pilnībā neizzūd, pilnīgi pārtraukt Tecentriq lietošanu. |
| Visas pakāpes miastēniskais sindroms/*myasthenia gravis*, Gijēna-Barē sindroms un meningoencefalīts  vai 3. vai 4. pakāpes sejas parēze | Pilnīgi pārtraukt Tecentriq lietošanu |
| **Mielīts** | 2., 3. vai 4. pakāpe | Pilnīgi pārtraukt Tecentriq lietošanu |
| **Pankreatīts** | 3. vai 4. pakāpes amilāzes vai lipāzes līmeņa paaugstināšanās serumā (> 2 x NAR)  vai 2. vai 3. pakāpes pankreatīts | Uz laiku pārtraukt Tecentriq lietošanu  Ārstēšanu drīkst atsākt, kad amilāzes un lipāzes līmenis serumā pazeminājies līdz 0. vai 1. pakāpei 12 nedēļu laikā vai pankreatīta simptomi izzuduši, un kortikosteroīdu deva samazināta līdz ≤ 10 mg prednizona vai līdzvērtīgu zāļu dienā |
| 4. pakāpe vai jebkuras pakāpes atkārtots pankreatīts | Pilnīgi pārtraukt Tecentriq lietošanu |
| **Miokardīts** | 2. vai smagāka pakāpe | Pilnīgi pārtraukt Tecentriq lietošanu |
| **Nefrīts** | 2. pakāpe:  (kreatinīna līmenis no > 1,5 līdz 3,0 x no sākotnējā stāvokļa vai no > 1,5 līdz 3,0 x NAR) | Uz laiku pārtraukt Tecentriq lietošanu  Ārstēšanu drīkst atsākt, kad simptomi mazinās līdz 0. vai 1. pakāpei 12 nedēļu laikā un kortikosteroīdu deva samazināta līdz ≤ 10 mg prednizona vai līdzvērtīgu zāļu dienā |
| 3. vai 4. pakāpe:  (kreatinīna līmenis > 3,0 x no sākuma stāvokļa vai > 3,0 x NAR) | Pilnīgi pārtraukt Tecentriq lietošanu |
| **Miozīts** | 2. vai 3. pakāpe | Uz laiku pārtraukt Tecentriq lietošanu |
| 4. pakāpe vai recidivējošs 3. pakāpes miozīts | Pilnīgi pārtraukt Tecentriq lietošanu |
| **Perikarda slimības** | 1. pakāpes perikardīts | Uz laiku pārtraukt Tecentriq lietošanu2 |
| 2. vai augstāka pakāpe | Pilnīgi pārtraukt Tecentriq lietošanu |
| **Hemofagocītiskā limfohistiocitoze** | Aizdomas par hemofagocītisko limfohistiocitozi1 | Pilnīgi pārtraukt Tecentriq lietošanu |
| **Citas imūnmediētas nevēlamās blakusparādības** | 2. vai 3. pakāpe | Ārstēšana jāpārtrauc, līdz stāvoklis 12 nedēļu laikā uzlabojas līdz 0.-1. pakāpei, un kortikosteroīdu deva ir samazināta līdz ≤ 10 mg prednizona vai līdzvērtīgu zāļu dienā |
| 4. pakāpe vai 3. pakāpe atkārtoti | Pilnīgi pārtraukt Tecentriq lietošanu (izņemot endokrinopātijas, kas tiek kontrolētas ar hormonu aizstājterapiju) |
| **Citas nevēlamās blakusparādības** | **Smaguma pakāpe** | **Terapijas pielāgošana** |
| **Ar infūziju saistītas reakcijas** | 1. vai 2. pakāpe | Samazināt injekcijas ātrumu vai uz laiku pārtraukt injekciju. Ārstēšanu var atsākt, kad traucējums izzudis |
| 3. vai 4. pakāpe | Pilnīgi pārtraukt Tecentriq lietošanu |

ALAT = alanīna aminotransferāze; ASAT = aspartāta aminotransferāze; NAR = normas augšējā robeža

Piezīme: toksicitātes pakāpes ir jānosaka atbilstoši pašreizējai Nacionālā Vēža institūta vispārējo nevēlamo blakusparādību terminoloģijas kritēriju (NCI-CTCAE) versijai.

1 Neatkarīgi no smaguma pakāpes.

2 Detalizēti izmeklēt sirdi, lai noteiktu etioloģiju un veiktu atbilstošu ārstēšanu.

Īpašas pacientu grupas

*Pediatriskā populācija*

Tecentriq drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Par intravenozi lietotu atezolizumabu pašlaik pieejamie dati ir aprakstīti 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktā, taču ieteikumus par devām nevar sniegt.

*Gados vecāki cilvēki*

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, pacientiem ≥ 65 gadu vecumā Tecentriq devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu).

*Āzijas izcelsmes pacienti*

Tā kā Āzijas izcelsmes pacientiem pētījumā IMpower150 tika novērota pastiprināta hematoloģiska toksicitāte, paklitaksela ieteicamā sākumdeva ir 175 mg/m2 ik pēc trīs nedēļām.

*Nieru darbības traucējumi*

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu). Datu par pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem ir pārāk maz, lai izdarītu secinājumus par šo pacientu grupu.

*Aknu darbības traucējumi*

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama. Tecentriq nav pētīts pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 5.2. apakšpunktu).

*Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) funkcionālā stāvokļa ≥ 2*

Pacienti ar ECOG funkcionālā stāvokļa indeksu ≥ 2 tika izslēgti no TNKV, PI-SŠPV, 2. izvēles UK un HCC klīniskajiem pētījumiem (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktus).

Lietošanas veids

Svarīgi pārbaudīt zāļu marķējumu, lai nodrošinātu, ka pacientam tiek ievadīta pareiza nozīmētā zāļu forma (intravenoza vai subkutāna).

Tecentriq šķīdums injekcijām nav paredzēts intravenozai ievadīšanai un to jāievada tikai subkutānas injekcijas veidā.

Pirms ievadīšanas Tecentriq šķīdums injekcijām ir jāizņem no ledusskapja un šķīdumam jāļauj sasilt līdz istabas temperatūrai. Norādījumus par Tecentriq šķīdums injekcijām lietošanu un rīcību ar to pirms ievadīšanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

15 ml Tecentriq šķīdums injekcijām jāievada augšstilbā ar aptuveni 7 minūtes ilgu subkutānu injekciju. Ieteicams izmantot subkutānas infūzijas sistēmu (piemēram, katetru ar spārniņiem/tauriņkatetru). Katetrā palikušo atlieku šķīdumu NEDRĪKST ievadīt pacientam.

Injekcijas vietu jāmaina tikai starp kreiso un labo augšstilbu. Jaunas injekcijas jāievada vismaz 2,5 cm attālumā no iepriekšējās injekcijas vietas, un tās nedrīkst veikt apvidos, kur āda ir apsārtusi, ar asinsizplūdumu, jutīga vai cieta. Tecentriq šķīdums injekcijām terapijas kursa laikā citas subkutāni ievadāmās zāles vēlams injicēt citās vietās.

**4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret atezolizumabu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

**4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Imūnmediētas nevēlamās blakusparādības

Lielākā daļa imūnmediēto nevēlamo blakusparādību, kas radās atezolizumaba terapijas laikā, bija atgriezeniskas, pārtraucot atezolizumaba lietošanu un sākot lietot kortikosteroīdus un/vai saņemot atbalstošu aprūpi. Novērotas imūnmediētas nevēlamās blakusparādības, kas skar vairāk nekā vienu organisma sistēmu. Imūnmediētas atezolizumaba nevēlamās blakusparādības var rasties arī pēc pēdējās atezolizumaba devas lietošanas.

Ja ir aizdomas par imūnmediētām blakusparādībām, atbilstoši jāizvērtē, lai apstiprinātu attiecīgo etioloģiju vai pārliecinātos, ka nav citu cēloņu. Atkarībā no nevēlamās blakusparādības smaguma uz laiku jāpārtrauc atezolizumaba lietošana un jālieto kortikosteroīdi. Stāvoklim uzlabojoties līdz ≤ 1. pakāpei, kortikosteroīdu lietošana pakāpeniski jāsamazina ≥ 1 mēneša laikā. Pamatojoties uz ierobežotajiem datiem no klīniskajiem pētījumiem, kuros piedalījās pacienti, kuriem imūnmediētas nevēlamās blakusparādības nebija iespējams kontrolēt ar sistēmisku kortikosteroīdu lietošanu, var apsvērt citu sistēmisko imūnsupresantu lietošanu.

Atezolizumaba lietošana jāpārtrauc pilnīgi, ja kāda imūnmediēta 3. pakāpes nevēlamā blakusparādība rodas atkārtoti vai ja rodas jebkādas imūnmediētas 4. pakāpes nevēlamās blakusparādības, izņemot endokrinopātijas, kas tiek kontrolētas ar hormonu aizstājterapiju (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

Dati no novērošanas pētījumiem liecina, ka pacientiem, kuriem anamnēzē ir autoimūna slimība (AID; *autoimmune disease*) var būt paaugstināts imūnmediēto blakusparādību risks pēc imūnsistēmas kontrolpunktu inhibitoru terapijas, salīdzinot ar risku pacientiem, kuriem anamnēzē nav AID. Turklāt esošās AID paasinājumi bija bieži, bet lielākā daļa bija viegli un kontrolējami.

*Imūnmediēts pneimonīts*

Klīniskajos pētījumos lietojot atezolizumabu, novēroti pneimonīta gadījumi, tai skaitā letāli (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti jākontrolē vai nerodas pneimonīta pazīmes un simptomi, un jāizslēdz citi cēloņi, kas nav imūnmediēts pneimonīts.

Ārstēšana ar atezolizumabu uz laiku jāpārtrauc, ja rodas 2. pakāpes pneimonīts, un jāsāk lietot 1‑2 mg/kg ķermeņa masas (ķ.m.) prednizona vai līdzvērtīgu zāļu dienā. Ja simptomi mazinās līdz ≤ 1. pakāpei, kortikosteroīdu lietošana pakāpeniski jāsamazina ≥ 1 mēneša laikā. Ārstēšanu ar atezolizumabu drīkst atsākt, ja traucējums mazinās līdz ≤ 1. pakāpei 12 nedēļu laikā un kortikosteroīdu deva samazināta līdz ≤ 10 mg prednizona vai līdzvērtīgu zāļu dienā. Ārstēšana ar atezolizumabu jāpārtrauc pilnīgi, ja ir 3. vai 4. pakāpes pneimonīts.

*Imūnmediēts hepatīts*

Klīniskajos pētījumos lietojot atezolizumabu, novēroti hepatīta gadījumi, reizēm ar letālu iznākumu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti jākontrolē vai nerodas hepatīta pazīmes un simptomi.

Pirms ārstēšanas uzsākšanas, periodiski ārstēšanas ar atezolizumabu laikā un atbilstoši indikācijām pēc klīniska novērtējuma jāpārbauda aspartāta aminotransferāzes (ASAT), alanīna aminotransferāzes (ALAT) un bilirubīna līmenis.

Pacientiem, kuriem nav HCC, ārstēšana ar atezolizumabu uz laiku jāpārtrauc, ja 2. pakāpes traucējumi (ALAT vai ASAT no >3 līdz 5 x NAR vai bilirubīns asinīs no > 1,5 līdz 3 x NAR) saglabājas ilgāk nekā 5-7 dienas, un jāsāk lietot 1‑2 mg/kg ķ.m. prednizona vai līdzvērtīgu zāļu dienā. Ja stāvoklis uzlabojas līdz ≤ 1. pakāpei, kortikosteroīdu lietošana pakāpeniski jāsamazina ≥ 1 mēneša laikā.

Ārstēšanu ar atezolizumabu var atsākt, ja traucējums mazinās līdz ≤ 1. pakāpei 12 nedēļu laikā un kortikosteroīdu deva samazināta līdz ≤ 10 mg prednizona vai līdzvērtīgu zāļu dienā. Ārstēšana ar atezolizumabu jāpārtrauc pilnīgi, ja ir 3. vai 4. pakāpes traucējumi (ALAT vai ASAT > 5,0 x NAR vai bilirubīns asinīs > 3 x NAR).

Pacientiem ar HCC, ārstēšana ar atezolizumabu uz laiku jāpārtrauc un jāsāk lietot 1‑2 mg/kg ķ.m. prednizona vai līdzvērtīgu zāļu dienā, ja ALAT vai ASAT līmenis paaugstinās no normas sākotnējā stāvoklī līdz > 3 līdz ≤ 10 x NAR vai no > 1 līdz ≤ 3 x NAR sākotnējā stāvoklī līdz > 5 līdz ≤ 10 x NAR, vai no > 3 līdz ≤ 5 x NAR sākotnējā stāvoklī līdz > 8 līdz ≤ 10 x NAR un šādā līmenī saglabājas ilgāk par 5 līdz 7 dienām. Ja stāvoklis uzlabojas līdz ≤ 1. pakāpei, kortikosteroīdu lietošana pakāpeniski jāsamazina ≥ 1 mēneša laikā.

Ārstēšanu ar atezolizumabu var atsākt, ja traucējums mazinās līdz ≤ 1. pakāpei 12 nedēļu laikā un kortikosteroīdu deva samazināta līdz ≤ 10 mg prednizona vai līdzvērtīgu zāļu dienā. Ārstēšana ar atezolizumabu jāpārtrauc pilnīgi, ja ALAT vai ASAT līmenis paaugstinās līdz > 10 x NAR vai kopējais bilirubīna līmenis paaugstinās līdz > 3 x NAR.

*Imūnmediēts kolīts*

Klīniskajos pētījumos lietojot atezolizumabu, novēroti caurejas vai kolīta gadījumi (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti jākontrolē vai nerodas kolīta pazīmes un simptomi.

Ārstēšana ar atezolizumabu uz laiku jāpārtrauc, ja rodas 2. vai 3. pakāpes caureja (palielināšanās par ≥ 4 vēdera izejām dienā, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli) vai kolīts (simptomātisks). Ja ir 2. pakāpes caureja vai kolīts, ja simptomi saglabājas > 5 dienas vai atsākas, jāsāk lietot 1‑2 mg/kg ķ.m. prednizona vai līdzvērtīgu zāļu dienā. Ja ir 3. pakāpes caureja vai kolīts, jāsāk ārstēšana ar intravenoziem kortikosteroīdiem (1‑2 mg/kg ķ.m. dienā metilprednizolona vai līdzvērtīgu zāļu). Kad simptomi mazinājušies, jāsāk ārstēšana ar 1 – 2 mg/kg ķ.m. prednizona vai līdzvērtīgu zāļu dienā. Ja simptomi mazinās līdz ≤ 1. pakāpei, kortikosteroīdu lietošana pakāpeniski jāsamazina ≥ 1 mēneša laikā. Ārstēšanu ar atezolizumabu drīkst atsākt, ja traucējums mazinās līdz ≤ 1. pakāpei 12 nedēļu laikā un kortikosteroīdu deva samazināta līdz ≤ 10 mg prednizona vai līdzvērtīgu zāļu dienā. Ārstēšana ar atezolizumabu jāpārtrauc pilnīgi, ja ir 4. pakāpes traucējumi (dzīvībai bīstami; indicēta neatliekama iejaukšanās), caureja vai kolīts. Jāņem vērā, ka potenciāli var attīstīties ar kolītu saistītas kuņģa un zarnu trakta perforācijas komplikācijas.

*Imūnmediētas endokrinopātijas*

Klīniskajos pētījumos lietojot atezolizumabu, novērota hipotireoze, hipertireoze, virsnieru mazspēja, hipofizīts un 1. tipa cukura diabēts, tai skaitā diabētiskā ketoacidoze (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacienti jākontrolē vai nerodas endokrinopātiju klīniskas pazīmes un simptomi. Vairogdziedzera funkcija jāpārbauda pirms ārstēšanas ar atezolizumabu un periodiski tās laikā. Pacienti ar sākotnēji pastāvošām vairogdziedzera funkcionālo testu rezultātu novirzēm atbilstoši jāārstē.

Asimptomātiski pacienti, kuriem ir vairogdziedzera funkcionālo testu rezultātu novirzes, var saņemt atezolizumabu. Simptomātiskas hipotireozes gadījumā atezolizumabu lietošana uz laiku jāpārtrauc un atbilstoši nepieciešamībai jāuzsāk vairogdziedzera hormonu aizstājterapija. Izolētu hipotireozi var ārstēt ar aizstājterapiju un bez kortikosteroīdiem. Simptomātiskas hipertireozes gadījumā atezolizumabu lietošana uz laiku jāpārtrauc un atbilstoši nepieciešamībai jāsāk lietot vairogdziedzera darbību nomācošas zāles. Ārstēšanu ar atezolizumabu var atsākt, kad simptomi ir novērsti un vairogdziedzera darbība uzlabojas.

Simptomātiskas virsnieru mazspējas gadījumā atezolizumabu lietošana uz laiku jāpārtrauc un jāsāk ārstēšana ar intravenoziem kortikosteroīdiem (1‑2 mg/kg ķ.m. metilprednizolona vai līdzvērtīgu zāļu dienā). Kad simptomi mazinās, jāturpina ārstēšana ar 1 līdz 2 mg/kg ķ.m. prednizona vai līdzvērtīgu zāļu dienā. Ja simptomi mazinās līdz ≤ 1. pakāpei, kortikosteroīdu deva pakāpeniski jāsamazina ≥ 1 mēneša laikā. Ārstēšanu drīkst atsākt, ja traucējums mazinās līdz ≤ 1. pakāpei 12 nedēļu laikā un kortikosteroīdu deva samazināta līdz ≤ 10 mg prednizona vai līdzvērtīgu zāļu dienā, un pacienta stāvoklis, lietojot aizstājterapiju (ja nepieciešama), ir stabils.

2. vai 3. pakāpes hipofizīta gadījumā atezolizumaba terapija uz laiku jāpārtrauc, jāsāk ārstēšana ar intravenozi ievadītiem kortikosteroīdiem (no 1 līdz 2 mg metilprednizolona vai līdzvērtīgu zāļu/kg ķ.m. dienā) un pēc vajadzības jāsāk hormonu aizstājterapija. Tiklīdz simptomi mazinās, ārstēšana jāturpina ar 1 - 2 mg/kg ķ.m. prednizona vai līdzvērtīgu zāļu dienā. Simptomiem mazinoties līdz ≤ 1. pakāpei, kortikosteroīdu lietošana pakāpeniski jāsamazina ≥ 1 mēneša laikā. Ja 12 nedēļu laikā stāvoklis uzlabojas līdz ≤ 1. pakāpei, kortikosteroīdu deva ir samazināta līdz ≤ 10 mg prednizona vai līdzvērtīgu zāļu dienā un pacienta stāvoklis, saņemot aizstājterapiju (ja tāda nepieciešama), ir stabils, var atsākt šo zāļu lietošanu. 4. pakāpes hipofizīta gadījumā atezolizumaba lietošana pilnīgi jāpārtrauc.

Pacientiem ar 1. tipa cukura diabētu jāsāk insulīnterapija. Ja ir ≥ 3. pakāpes hiperglikēmija (glikozes līmenis tukšā dūšā > 250 mg/dl vai 13,9 mmol/l), atezolizumaba lietošana uz laiku jāpārtrauc. Ārstēšanu ar atezolizumabu drīkst atsākt, kad, lietojot insulīna aizstājterapiju, sasniegta vielmaiņas kontrole.

*Imūnmediēts meningoencefalīts*

Klīniskajos pētījumos lietojot atezolizumabu, novērots meningoencefalīts (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti jākontrolē vai nerodas meningīta vai encefalīta klīniskās pazīmes un simptomi.

Ārstēšana ar atezolizumabu pilnīgi jāpārtrauc, ja rodas jebkuras pakāpes meningīts vai encefalīts. Jāsāk ārstēšana ar intravenoziem kortikosteroīdiem (1‑2 mg/kg ķ.m. metilprednizolona vai līdzvērtīgu zāļu dienā). Kad simptomi mazinājušies, jāturpina ar 1‑2 mg/kg ķ.m. prednizona vai līdzvērtīgu zāļu dienā.

*Imūnmediētas neiropātijas*

Pacientiem, kuri saņēmuši atezolizumabu, novērots miastēniskais sindroms/*myasthenia gravis* vai Gijēna-Barē sindroms, kas var būt dzīvībai bīstams, un sejas parēze. Pacienti jākontrolē vai nerodas motoras vai sensoras neiropātijas simptomi.

Klīniskajos pētījumos lietojot atezolizumabu, novērots mielīts (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti rūpīgi jākontrolē, vai nerodas pazīmes un simptomi, kas liecina par mielītu.

Ārstēšana ar atezolizumabu pilnīgi jāpārtrauc, ja rodas jebkuras pakāpes miastēniskais sindroms/ *myasthenia gravis* vai Gijēna-Barē sindroms. Jāapsver ārstēšanas sākšana ar sistēmiskiem kortikosteroīdiem (1-2 mg/kg ķ.m. prednizona vai līdzvērtīgu zāļu devā dienā).

Ārstēšana ar atezolizumabu uz laiku jāpārtrauc, ja rodas 1. vai 2. pakāpes sejas parēze, un jāapsver ārstēšana ar sistēmiski lietojamiem kortikosteroīdiem (1 – 2 mg/kg ķ.m. prednizona vai līdzvērtīgu zāļu dienā). Ārstēšanu ar atezolizumabu drīkst atsākt tikai tad, ja traucējums pilnīgi izzudis. Ārstēšana ar atezolizumabu pilnīgi jāpārtrauc, ja rodas 3. vai 4. pakāpes sejas parēze vai jebkāda cita neiropātija, kas pilnībā neizzūd, pārtraucot atezolizumaba lietošanu.

Ārstēšana ar atezolizumabu pilnīgi jāpārtrauc, ja rodas 2., 3. vai 4. pakāpes mielīts.

*Imūnmediēts pankreatīts*

Klīniskajos pētījumos lietojot atezolizumabu, novērots pankreatīts, tai skaitā amilāzes un lipāzes līmeņa paaugstināšanās serumā (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti rūpīgi jākontrolē, vai nerodas pazīmes un simptomi, kas liecina par akūtu pankreatītu.

Ārstēšana ar atezolizumabu uz laiku jāpārtrauc, ja rodas ≥ 3. pakāpes amilāzes un lipāzes līmeņa paaugstināšanās serumā (> 2 x NAR) vai 2. vai 3. pakāpes pankreatīts, un jāsāk lietot intravenozi kortikosteroīdi (no 1 līdz 2 mg/kg ķ.m. metilprednizolona vai līdzvērtīgu zāļu dienā). Kad simptomi mazinās, jāturpina ar 1–2 mg/kg ķ.m. prednizona vai līdzvērtīgu zāļu dienā. Ārstēšanu ar atezolizumabu drīkst atsākt, ja amilāzes un lipāzes līmenis serumā pazeminās līdz ≤ 1. pakāpei 12 nedēļu laikā vai pankreatīta simptomi izzūd, un kortikosteroīdu deva samazināta līdz ≤ 10 mg prednizona vai līdzvērtīgu zāļu dienā. Ārstēšana ar atezolizumabu jāpārtrauc pilnīgi, ja ir 4. pakāpes traucējumi vai jebkuras pakāpes atkārtots pankreatīts.

*Imūnmediēts miokardīts*

Lietojot atezolizumabu ir novēroti miokardīta gadījumi, tai skaitā ar letālu iznākumu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti jākontrolē, vai nerodas miokardīta pazīmes un simptomi. Miokardīts var būt arī miozīta klīniskā izpausme, un tas ir attiecīgi jāārstē.

Pacientiem ar kardiāliem vai kardiopulmonāliem simptomiem jāizvērtē, vai nav radies iespējams miokardīts, lai varētu nodrošināt atbilstošu pasākumu uzsākšanu agrīnā stadijā. Ja ir aizdomas par miokardītu, uz laiku jāpārtrauc ārstēšana ar atezolizumabu, nekavējoties jāuzsāk ārstēšana ar sistēmiski lietojamiem kortikosteroīdiem, lietojot 1‑2 mg/kg ķermeņa masas prednizona vai līdzvērtīgu zāļu dienā, un ir jāveic tūlītēja kardioloģijas konsultācija ar diagnostiku saskaņā ar pašreizējām klīniskajām vadlīnijām. Ja ir apstiprināta miokardīta diagnoze, ārstēšana ar atezolizumabu jāpārtrauc pilnīgi, ja rodas ≥ 2. pakāpes miokardīts (skatīt 4.2. apakšpunktu).

*Imūnmediēts nefrīts*

Klīniskajos pētījumos, lietojot atezolizumabu, novērots nefrīts (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti jākontrolē, vai nemainās nieru darbības rādītāji.

Ārstēšana ar atezolizumabu uz laiku jāpārtrauc, ja rodas 2. pakāpes nefrīts, un jāuzsāk ārstēšana ar sistēmiski lietojamiem kortikosteroīdiem, lietojot 1–2 mg/kg ķ.m. prednizona vai līdzvērtīgu zāļu dienā. Ja 12 nedēļu laikā stāvoklis uzlabojas līdz ≤ 1. pakāpes traucējumam un kortikosteroīdu deva ir samazināta līdz ≤ 10 mg prednizona vai līdzvērtīgu zāļu dienā, var atsākt atezolizumaba lietošanu. Ārstēšana ar atezolizumabu jāpārtrauc pilnīgi, ja rodas 3. vai 4. pakāpes nefrīts.

*Imūnmediēts miozīts*

Lietojot atezolizumabu ir novēroti miozīta gadījumi, tai skaitā gadījumi ar letālu iznākumu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti ir jākontrolē, vai nerodas miozīta pazīmes un simptomi. Pacienti ar iespējamu miozītu ir jākontrolē, vai nerodas miokardīta pazīmes.

Ja pacientam rodas miozīta pazīmes un simptomi, jāveic rūpīga uzraudzība, un pacients ir nekavējoties jānosūta pie speciālista, lai veiktu novērtēšanu un ārstēšanu. Ja rodas 2. vai 3. pakāpes miozīts, ārstēšana ar atezolizumabu uz laiku jāpārtrauc un jāuzsāk kortikosteroīdu lietošana (1-2 mg/kg ķ.m. prednizona vai līdzvērtīgu zāļu dienā). Ja simptomi mazinās līdz ≤ 1. pakāpei, kortikosteroīdu deva pakāpeniski jāsamazina atbilstoši klīniskām indikācijām. Ārstēšanu ar atezolizumabu var atsākt, ja traucējums mazinās līdz ≤ 1. pakāpei 12 nedēļu laikā un kortikosteroīdu deva ir samazināta līdz ≤ 10 mg prednizona vai līdzvērtīgu zāļu iekšķīgi dienā. Ja rodas 4. pakāpes miozīts vai recidivējošs 3. pakāpes miozīts, vai arī ja kortikosteroīda devu nav iespējams samazināt līdz ≤ 10 mg prednizona vai līdzvērtīgu zāļu dienā 12 nedēļu laikā pēc traucējuma rašanās, ārstēšana ar atezolizumabu jāpārtrauc pilnīgi.

*Imūnmediētas smagas ādas nevēlamās blakusparādības*

Pacientiem, kuri lietoja atezolizumabu, novērotas imūnmediētas smagas ādas nevēlamās blakusparādības (*Severe cutaneous adverse reactions*, *SCAR*), tai skaitā ziņots par Stīvensa‑Džonsona sindroma (*SJS*) un toksiskās epidermas nekrolīzes (TEN) gadījumiem. Pacienti jānovēro, vai nerodas iespējamas smagas ādas reakcijas, un to gadījumā jāizslēdz citi cēloņi. Ja radušās aizdomas par *SCAR*, pacienti jānosūta pie speciālista diagnozes noteikšanai un aprūpei.

Pamatojoties uz nevēlamās blakusparādības smaguma pakāpi, 3. pakāpes ādas blakusparādību gadījumā atezolizumaba lietošana uz laiku jāpārtrauc un jāuzsāk sistēmiska terapija ar kortikosteroīdiem, lietojot devu 1-2 mg/kg ķ.m. prednizona vai līdzvērtīgu zāļu dienā. Ārstēšanu ar atezolizumabu var atsākt, ja traucējums mazinās līdz ≤ 1. pakāpei 12 nedēļu laikā un kortikosteroīdu deva ir samazināta līdz ≤ 10 mg prednizona vai līdzvērtīgu zāļu dienā. Ārstēšana ar atezolizumabu jāpārtrauc pilnīgi, ja rodas 4. pakāpes ādas reakcija un jāuzsāk ārstēšana ar kortikosteroīdiem.

Atezolizumaba lietošana uz laiku jāpārtrauc pacientiem ar aizdomām par *SJS* vai TEN. Apstiprināta *SJS* vai TEN gadījumā atezolizumaba lietošana jāpārtrauc pilnīgi.

Piesardzība ir jāievēro, ja atezolizumaba lietošana tiek apsvērta pacientam, kuram iepriekš, lietojot citu imūnstimulējošu pretvēža līdzekli, radusies smaga vai dzīvībai bīstama nevēlama ādas blakusparādība.

*Imūnmediētas perikarda slimības*

Lietojot atezolizumabu, ir novērotas perikarda slimības, tai skaitā perikardīts, perikarda izsvīdums un sirds tamponāde, kas dažkārt izraisīja letālu iznākumu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti jākontrolē, vai nerodas perikarda slimību klīniskās pazīmes un simptomi.

Ja ir aizdomas par 1. pakāpes perikardītu, uz laiku jāpārtrauc ārstēšana ar atezolizumabu, un ir jāveic tūlītēja kardioloģiska konsultācija ar diagnostiku saskaņā ar pašreizējām klīniskajām vadlīnijām. Ja ir aizdomas par ≥ 2. pakāpes perikarda slimību, ārstēšana ar atezolizumabu uz laiku jāpārtrauc, nekavējoties jāuzsāk ārstēšana ar sistēmiski lietojamiem kortikosteroīdiem, lietojot 1-2 mg/kg ķermeņa masas prednizonu vai līdzvērtīgu zāļu dienā, un ir jāveic tūlītēja kardioloģiska konsultācija ar diagnostiku saskaņā ar pašreizējām klīniskajām vadlīnijām. Ja ir apstiprināta perikarda slimības diagnoze, ārstēšana ar atezolizumabu pilnībā jāpārtrauc ≥ 2. pakāpes perikarda slimības gadījumā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

*Hemofagocītiskā limfohistiocitoze*

Pacientiem, kuri lietoja atezolizumabu, ir novērota hemofagocītiskā limfohistiocitoze (HLH), tai skaitā gadījumi ar letālu iznākumu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Jāapsver HLH iespējamība pacientiem, kuriem novēro netipisku vai ilgstošu citokīnu atbrīvošanās sindromu. Pacienti jānovēro, vai nerodas HLH klīniskas pazīmes un simptomi. Ja radušās aizdomas par HLH, pilnīgi jāpārtrauc atezolizumaba lietošana, un pacienti jānosūta pie speciālista diagnozes noteikšanai un aprūpei.

*Citas imūnmediētas nevēlamās blakusparādības*

Ņemot vērā atezolizumaba darbības mehānismu, var rasties citas iespējamas imūnmediētas blakusparādības, tostarp neinfekciozs cistīts.

Novērtējiet visas iespējamās imūnmediētās blakusparādības, lai izslēgtu citus cēloņus. Jānovēro, vai pacientiem nerodas imūnmediētu blakusparādību pazīmes un simptomi, un, ņemot vērā reakcijas smaguma pakāpi, pacientiem jāveic izmaiņas terapijā un tie jāārstē ar kortikosteroīdiem atbilstoši klīniskām indikācijām (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

Ar infūziju saistītas reakcijas

Lietojot atezolizumabu, novērotas ar infūziju saistītas reakcijas, tostarp anafilakse (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacientiem ar 1. vai 2. pakāpes ar infūziju saistītu reakciju jāsamazina injekcijas ātrums vai injekcija uz brīdi jāpārtrauc. Pacientiem ar 3. vai 4. pakāpes ar infūziju saistītu reakciju atezolizumaba lietošana pilnīgi jāpārtrauc. Pacienti ar 1. vai 2. pakāpes ar infūziju saistītu reakciju var turpināt saņemt atezolizumabu stingrā uzraudzībā; var apsvērt premedikāciju ar pretdrudža un antihistamīna līdzekļiem.

Slimībai specifiski piesardzības pasākumi

*Atezolizumaba lietošana kombinācijā ar bevacizumabu, paklitakselu un karboplatīnu metastātiska NSŠPV ārstēšanā*

Pirms terapijas uzsākšanas ārstiem rūpīgi jāapsver kopējie riski, kādi piemīt četru zāļu, atezolizumaba, bevacizumaba, paklitaksela un karboplatīna lietošanai kombinācijā (skatīt 4.8. apakšpunktu).

*Atezolizumaba lietošana kombinācijā ar nab-paklitakselu metastātiska TNKV gadījumā*

Neitropēnija un perifēriskā neiropātija, kas rodas ārstēšanas laikā ar atezolizumabu un nab-paklitakselu var būt pārejoša pēc nab-paklitaksela pārtraukšanas. Ārstiem jāiepazīstas ar šo zāļu īpašiem piesardzības pasākumiem un kontrindikācijām nab-paklitaksela zāļu aprakstā (ZA).

*Atezolizumaba lietošana UK gadījumā iepriekš neārstētiem pacientiem, kuriem cisplatīna terapiju uzskata par nepiemērotu*

Sākotnējie un prognostiskie slimības rādītāji pētījuma IMvigor210 1. paraugkopas populācijā kopumā bija līdzīgi kā pacientiem klīnikā, kuriem ārstēšanu ar cisplatīnu varētu uzskatīt par nepiemērotu, bet kuriem varētu būt piemērota kombinētā ķīmijterapija ar karboplatīnu saturošiem līdzekļiem. Nav pietiekamu datu par pacientu apakšgrupu, kuriem nepiemērota varētu būt jebkāda ķīmijterapija, tāpēc šādiem pacientiem atezolizumabs jālieto piesardzīgi un tikai pēc tam, kad individuāli novērtēts riska un ieguvuma potenciālais līdzsvars.

*Atezolizumaba lietošana kombinācijā ar bevacizumabu, paklitakselu un karboplatīnu*

Pacienti ar NSŠPV, kuriem radioloģiskos izmeklējumos tika konstatēta nepārprotama audzēja infiltrācija krūškurvja lielajos asinsvados vai nepārprotama plaušu bojājumu kavitācija, tika izslēgti no pivotālā klīniskā pētījuma IMpower150 pēc tam, kad tika novēroti vairāki letālas plaušu asiņošanas gadījumi, kas ir zināms bevacizumaba terapijas riska faktors.

Datu trūkuma dēļ atezolizumabs piesardzīgi jālieto šajā pacientu populācijā, un to drīkst darīt tikai pēc pacienta ieguvuma un riska rūpīgas izvērtēšanas.

*Atezolizumaba lietošana kombinācijā ar bevacizumabu, paklitakselu un karboplatīnu EGFR+ pacientiem ar NSŠPV, kuru slimība ir progresējusi, lietojot erlotinibu un bevacizumabu*

Pētījumā IMpower150 nav iegūti dati par atezolizumaba efektivitāti kombinācijā ar bevacizumabu, paklitakselu un karboplatīnu EGFR+ pacientiem, kuriem slimība ir iepriekš progresējusi, lietojot erlotinibu un bevacizumabu.

*Atezolizumaba lietošana kombinācijā ar bevacizumabu HCC ārstēšanai*

Dati par pacientiem ar HCC, kuru aknu slimība atbilda B klasei pēc *Child-Pugh* klasifikācijas un kuri tika ārstēti ar atezolizumabu kombinācijā ar bevacizumabu, ir ļoti ierobežoti, un šobrīd nav pieejami dati par pacientiem ar HCC, kuru aknu slimība atbilst C klasei pēc *Child-Pugh* klasifikācijas.

Pacientiem, kurus ārstē ar bevacizumabu, ir palielināts asiņošanas risks, un ir ziņots par smagu kuņģa-zarnu trakta asiņošanu, tai skaitā gadījumiem ar letālu iznākumu pacientiem ar HCC, kuri tika ārstēti ar atezolizumabu kombinācijā ar bevacizumabu. Pirms sākt ārstēšanu ar atezolizumabu kombinācijā ar bevacizumabu, pacientiem ar HCC jāveic barības vada vēnu varikozes izmeklējumi un turpmāka ārstēšana saskaņā ar klīnisko praksi. Bevacizumaba lietošana ir pilnībā jāpārtrauc pacientiem, kuriem kombinētās terapijas laikā attīstās 3. vai 4. pakāpes asiņošana. Skatīt bevacizumaba zāļu aprakstu.

Ārstēšanas laikā ar atezolizumabu kombinācijā ar bevacizumabu var rasties cukura diabēts. Ārstiem jākontrolē pacienta cukura līmeni asinīs pirms ārstēšanas ar atezolizumabu kombinācijā ar bevacizumabu uzsākšanas, kā arī periodiski ārstēšanas laikā, atbilstoši klīniskām indikācijām.

*Atezolizumaba lietošana metastātiska NSŠPV pirmās izvēles monoterapijai*

Pirms pirmās izvēles monoterapijas uzsākšanas pacientiem ar NSŠPV ārstiem jāņem vērā atezolizumaba iedarbības aizkavēšanās. Lietojot atezolizumabu, salīdzinājumā ar ķīmijterapiju, 2,5 mēnešu laikā pēc randomizācijas ir novērots lielāks nāves gadījumu skaits, kam seko ieguvums ilgtermiņa dzīvildzes ziņā. Specifisks(i) ar agrīnas nāves gadījumiem saistīts(i) faktors(i) nav identificēts(i) (skatīt 5.1. apakšpunktu).

No klīniskajiem pētījumiem izslēgtie pacienti

No klīniskajiem pētījumiem tika izslēgti pacienti ar šādām slimībām: autoimūna slimība anamnēzē, pneimonīts anamnēzē, aktīvas metastāzes galvas smadzenēs, ECOG PS ≥ 2 (izņemot pacientus ar progresējošu NSŠPV, kuriem nav piemērota platīnu saturoša terapija), HIV, B hepatīta vai C hepatīta infekcija (pacientiem, kuriem nav HCC), nozīmīga sirds un asinsvadu slimība un pacienti ar neadekvātu hematoloģisko un izvadorgānu funkciju. No klīniskajiem pētījumiem tika izslēgti pacienti, kuri bija saņēmuši dzīvu, novājinātu mikroorganismu vakcīnas 28 dienu laikā pirms iesaistīšanas pētījumā, sistēmiskus imūnitāti stimulējošus līdzekļus 4 nedēļu laikā vai sistēmiskus imūnsupresantus 2 nedēļu laikā pirms iekļaušanas pētījumā, kā arī terapeitiskas iekšķīgi lietojamas vai intravenozas antibiotikas 2 nedēļu laikā pirms iesaistīšanas pētījumā.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Šīs zāles satur polisorbātu 20. Katrs Tecentriq 1 875 mg šķīdums injekcijām flakons satur 9 mg polisorbāta 20, kas ir līdzvērtīgi 0,6 mg/ml. Polisorbāts 20 var izraisīt alerģiskas reakcijas.

Pacienta kartīte

Ārstam ar pacientu jāpārrunā ar Tecentriq terapiju saistītais risks. Pacientam tiks izsniegta Pacienta kartīte un tiks norādīts, ka tā visu laiku jānēsā līdzi.

**4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Oficiāli farmakokinētiskās mijiedarbības pētījumi ar atezolizumabu nav veikti. Atezolizumabs no asinsrites tiek izvadīts kataboliski, tāpēc metaboliska zāļu mijiedarbība nav paredzama.

Iespējamās mijiedarbības dēļ ar atezolizumaba farmakodinamisko darbību un efektivitāti jāizvairās no sistēmisku kortikosteroīdu vai imūnsupresantu lietošanas pirms atezolizumaba lietošanas uzsākšanas. Tomēr sistēmiskus kortikosteroīdus vai citus imūnsupresantus imūnmediētu blakusparādību ārstēšanai var lietot pēc atezolizumaba lietošanas uzsākšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

**4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

Sievietes ar reproduktīvo potenciālu

Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu ārstēšanas laikā ar atezolizumabu un vēl 5 mēnešus pēc tam jālieto efektīvi kontracepcijas līdzekļi.

Grūtniecība

Dati par atezolizumaba lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Attīstības un reproduktivitātes pētījumi ar atezolizumabu nav veikti. Pētījumi ar dzīvniekiem liecina, ka PD‑L1/PD-1 inhibīcija peļu grūsnības modeļos var izraisīt imūnmediētu augļa atgrūšanu, kā sekas ir augļa bojāeja (skatīt 5.3. apakšpunktu). Šie rezultāti liecina par iespējamu risku, pamatojoties uz darbības mehānismu, ka atezolizumaba lietošana grūtniecības laikā varētu kaitēt auglim, tai skaitā izraisīt abortu vai nedzīvi dzimušo rādītāja palielināšanos.

Zināms, ka cilvēka imūnglobulīni G1 (IgG1) šķērso placentāro barjeru, un atezolizumabs ir IgG1, tāpēc atezolizumabs var no mātes nonākt augļa organismā.

Atezolizumabu nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja vien atezolizumaba lietošana nav nepieciešama sievietes klīniskā stāvokļa dēļ.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai atezolizumabs izdalās cilvēka pienā. Atezolizumabs ir monoklonāla antiviela, un paredzams, ka tas nonāks pirmpienā un vēlāk pienā mazākā daudzumā. Risku jaundzimušajam/zīdainim nevar izslēgt. Lēmums pārtraukt bērna barošanu ar krūti vai pārtraukt terapiju ar Tecentriq, jāpieņem izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Klīniskie dati par atezolizumaba iespējamo ietekmi uz fertilitāti nav pieejami. Reproduktīvās toksicitātes un toksiskas ietekmes uz attīstību pētījumi ar atezolizumabu nav veikti, taču, pamatojoties uz 26 nedēļu atkārtotu devu toksicitātes pētījuma rezultātiem, atezolizumabs ietekmēja menstruālo ciklu, ja aprēķinātais AUC aptuveni 6 reizes pārsniedza AUC pacientiem, kuri saņēma ieteicamo devu, un iedarbība bija atgriezeniska (skatīt 5.3. apakšpunktu). Nebija nekādas ietekmes uz vīriešu reproduktīvajiem orgāniem.

**4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Tecentriq nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pacientiem, kuriem ir nogurums, jāiesaka nevadīt transportlīdzekli un neapkalpot mehānismus, līdz simptomi neizzūd (skatīt 4.8. apakšpunktu).

**4.8. Nevēlamās blakusparādības**

Drošuma profila kopsavilkums

Atezolizumaba lietošanas drošums monoterapijā pamatojas uz apkopotiem datiem par 5 039 pacientiem ar dažādu veidu audzējiem, kuriem atezolizumabs tika ievadīts intravenozi, un 247 NSŠPV pacientiem, kuriem atezolizumabs tika ievadīts subkutāni. Biežākās nevēlamās blakusparādības (> 10%) bija nogurums (29,3%), samazināta ēstgriba (20,1%), izsitumi (19,7%), slikta dūša (18,8%), klepus (18,2%), caureja (18,1%), drudzis (17,9%), aizdusa (16,6%), artralģija (16,2%), nieze (13,3%), astēnija (13%), muguras sāpes (12,2%), vemšana (11,7%), urīnceļu infekcija (11%) un galvassāpes (10,2%).

Intravenozi ievadīta atezolizumaba lietošanas drošums kombinācijā ar citām zālēm vērtēts 4535 pacientiem ar dažādiem audzēju veidiem. Biežākās nevēlamās blakusparādības (≥ 20%) bija anēmija (36,8%), neitropēnija (36,6%), slikta dūša (35,5%), nogurums (33,1%), alopēcija (28,1%), izsitumi (27,8%), caureja (27,6%), trombocitopēnija (27,1%), aizcietējums (25,8%), samazināta ēstgriba (24,7%) un perifēriska neiropātija (24,4%).

Tecentriq šķīdums injekcijām drošuma profils kopumā bija līdzīgs zināmajam intravenozi lietojamās zāļu formas drošuma profilam, vienīgi ar papildu nevēlamo blakusparādību – reakcija injekcijas vietā (4,5% subkutāni ievadītā Tecentriq grupā, salīdzinot ar 0% intravenozi ievadītā atezolizumaba grupā).

*Atezolizumaba lietošana NSŠPV adjuvantā terapijā*

Atezolizumaba drošuma profils, lietojot to adjuvantā terapijā nesīkšūnu plaušu vēža (NSŠPV) pacientu populācijā (IMpower010 pētījums), kopumā bija līdzīgs kopējam apkopotajam monoterapijas drošuma profilam pacientiem ar progrešējošu slimību. Tomēr, imūnmediētu nevēlamo blakusparādību sastopamība pētījumā Impower010 bija 51,7% salīdzinājumā ar 38,4% apkopotā monoterapijas populācijā ar progresējošu slimību. Lietojot adjuvanto terapiju netika konstatētas jaunas imūnmediētas nevēlamās blakusparādības.

*Atezolizumaba lietošana kombinācijā ar bevacizumabu, paklitakselu un karboplatīnu*

NSŠPV pirmās izvēles terapijas pētījumā (IMpower150), lietojot četru zāļu shēmu - atezolizumabu, bevacizumabu, paklitakselu un karboplatīnu, nevēlamās blakusparādības kopumā novēroja biežāk nekā lietojot atezolizumabu, paklitakselu un karboplatīnu, tai skaitā 3. un 4. pakāpes blakusparādības (63,6% salīdzinot ar 57,5%), 5. pakāpes blakusparādības (6,1% salīdzinot ar 2,5%), ar atezolizumabu saistītas blakusparādības (52,4% salīdzinot ar 48,0%), kā arī blakusparādības, kas rezultējās ar pētījuma terapijas pārtraukšanu (33,8% salīdzinot ar 13,3%). Par sliktu dūšu, caureju, stomatītu, nogurumu, pireksiju, gļotādu iekaisumu, pavājinātu ēstgribu, ķermeņa masas samazināšanos, hipertensiju un proteinūriju biežāk (≥ 5% atšķirība) ziņots pacientiem, kuri saņēma atezolizumabu kombinācijā ar bevacizumabu, paklitakselu un karboplatīnu. Citas klīniski nozīmīgas nevēlamas blakusparādības, kuras biežāk novēroja atezolizumaba, bevacizumaba, paklitaksela un karboplatīna grupā, bija epistakse, hemoptīze, cerebrovaskulāri traucējumi, ieskaitot letālus gadījumus.

Sīkāka informācija par nopietnām nevēlamām blakusparādībām norādīta 4.4. apakšpunktā.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības (NBP) norādītas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai (OSK) un biežuma kategorijai 3. tabulā atezolizumaba (intravenozās un subkutānās zāļu formas) monoterapijas vai kombinētās terapijas gadījumā. Nevēlamās blakusparādības, saistītas ar atezolizumaba vai ķīmijterapiju lietošanu monoterapijā var rasties, lietojot šīs zāles kombinācijā, kaut arī klīniskajos pētījumos par kombinēto terapiju par tādām blakusparādībām netika ziņots. Izmantotas šādas biežuma kategorijas: ļoti bieži (≥ 1/10), bieži (≥ 1/100 līdz < 1/10), retāk (≥ 1/1 000 līdz < 1/100), reti (≥ 1/10 000 līdz < 1/1 000), ļoti reti (< 1/10 000), nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

**3. tabula. Ar atezolizumabu ārstētiem pacientiem radušos nevēlamo blakusparādību kopsavilkums**

| **Atezolizumabs monoterapijā** | | **Atezolizumabs kombinētajā terapijā** |
| --- | --- | --- |
| **Infekcijas un infestācijas** | | |
| Ļoti bieži | urīnceļu infekcijasa | plaušu infekcijab |
| Bieži |  | sepseaj |
| **Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi** | | |
| Ļoti bieži |  | anēmija, trombocitopēnijad, neitropēnijae, leikopēnijaf |
| Bieži | trombocitopēnijad | limfopēnijag |
| Reti | hemofagocītiskā limfohistiocitoze | hemofagocītiskā limfohistiocitoze |
| **Imūnās sistēmas traucējumi** | | |
| Bieži | ar infūziju saistīta reakcijah | ar infūziju saistīta reakcijah |
| **Endokrīnās sistēmas traucējumi** | | |
| Ļoti bieži |  | hipotireozei |
| Bieži | hipotireoze,i hipertireozej | hipertireozej |
| Retāk | cukura diabētsk, virsnieru mazspējal, hipofizītsm | hipofizītsm |
| **Vielmaiņas un uztures traucējumi** | |  |
| Ļoti bieži | samazināta ēstgriba | samazināta ēstgriba |
| Bieži | hipokaliēmijaae, hiponatriēmijaaf, hiperglikēmija | hipokaliēmijaae, hiponatriēmijaaf, hipomagnēmijan |
| **Nervu sistēmas traucējumi** | |  |
| Ļoti bieži | galvassāpes | perifēriskā neiropātijao, galvassāpes |
| Bieži | perifēriskā neiropātijao | ģībonis, reibonis |
| Retāk | Gijēna-Barē sindromsp, meningoencefalītsq |  |
| Reti | miastēniskais sindromsr, sejas parēze, mielīts | sejas parēze |
| **Acu bojājumi** | | |
| Reti | uveīts |  |
| **Sirds funkcijas traucējumi** | | |
| Bieži | perikarda slimībasao |  |
| Retāk |  | perikarda slimībasao |
| Reti | miokardītss |  |
| **Asinsvadu sistēmas traucējumi** | | |
| Ļoti bieži |  | hipertensijaai |
| Bieži | hipotensija |  |
| **Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības** | | |
| Ļoti bieži | aizdusa, klepus | aizdusa, klepus, nazofaringītsam |
| Bieži | pneimonītst, hipoksijaag, nazofaringītsam | disfonija |
| **Kuņģa un zarnu trakta traucējumi** | | |
| Ļoti bieži | slikta dūša, vemšana, caurejau | slikta dūša, vemšana, caurejau, aizcietējums |
| Bieži | kolītsv, vēdera sāpes, disfāgija, orofaringeālas sāpesw, sausa mute | stomatīts, disgeizija, kolītsv |
| Retāk | pankreatītsx |  |
| Reti | celiakija | celiakija |
| **Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi** | | |
| Bieži | paaugstināts ASAT līmenis, paaugstināts ALAT līmenis, hepatītsy | paaugstināts ASAT līmenis, paaugstināts ALAT līmenis |
| **Ādas un zemādas audu bojājumi** | | |
| Ļoti bieži | izsitumiz, nieze | izsitumiz, nieze, alopēcijaah |
| Bieži | sausa ādaaq |  |
| Retāk | smagas ādas nevēlamās blakusparādībasak, psoriāzean*, lichen* veida bojājumiar | smagas ādas nevēlamās blakusparādībasak, psoriāzean |
| Reti | pemfigoīds | pemfigoīds, *lichen* veida bojājumiar |
| **Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi** | | |
| Ļoti bieži | artralģija, muguras sāpes | artralģija, skeleta un muskuļu sāpesaa, muguras sāpes |
| Bieži | skeleta un muskuļu sāpesaa |  |
| Retāk | miozītsab |  |
| **Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi** | | |
| Bieži | paaugstināts kreatinīna līmenis asinīsc | proteinūrijaac, paaugstināts kreatinīna līmenis asinīsc |
| Retāk | nefrītsad |  |
| Nav zināms | neinfekciozs cistītsal |  |
| **Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā** | | |
| Ļoti bieži | pireksija, nogurums, astēnija | pireksija, nogurums, astēnija, perifēriska tūska |
| Bieži | gripai līdzīga slimība, drebuļi, reakcija injekcijas vietāap |  |
| **Izmeklējumi** | | |
| Bieži |  | paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs |
| Retāk | paaugstināts kreatīnfosfokināzes līmenis asinīs |  |

a Ietver ziņojumus par urīnceļu infekciju, cistītu, pielonefrītu, *Escherichia* izraisītu urīnceļu infekciju, baktēriju izraisītu urīnceļu infekciju, nieres infekciju, akūtu pielonefrītu, hronisku pielonefrītu, pielītu, nieru abscesu, streptokoku izraisītu urīnceļu infekciju, uretrītu, sēnīšu izraisītu urīnceļu infekciju, pseidomonu izraisītu urīnceļu infekciju.

b Ietver ziņojumus par pneimoniju, bronhītu, apakšējo elpceļu infekciju, infekciozu pleiras izsvīdumu, traheobronhītu, atipisku pneimoniju, plaušu abscesu, infekcijas izraisītu hroniskas obstruktīvas elpceļu slimības saasināšanos, pneimoniju onkoloģiskās saslimšanas gadījumā, piopneimotoraksu, pleiras infekcijām, pneimoniju pēc manipulācijām.

c Ietver ziņojumus par paaugstinātu kreatinīna līmeni asinīs un hiperkreatinēmiju.

d Ietver ziņojumus par imūntrombocitopēniju, trombocitopēniju un samazinātu trombocītu skaitu.

e Ietver ziņojumus par neitropēniju, neitrofilo leikocītu skaita samazināšanos, febrilu neitropēniju, neitropēnisku sepsi, granulocitopēniju.

f Ietver ziņojumus par balto asinsķermenīšu skaita samazināšanos un leikopēniju.

g Ietver ziņojumus par limfopēniju, samazinātu limfocītu skaitu.

h Ietver ziņojumus par ar infūziju saistītu reakciju, citokīnu atbrīvošanās sindromu, paaugstinātu jutību, anafilaksi.

i Ietver ziņojumus par pozitīvām antivielām pret tireoperoksidāzi, autoimūnu hipotireozi, autoimūnu tireoidīts, pazeminātu vairogdziedzeri stimulējošā hormona līmeni asinīs, paaugstinātu vairogdziedzeri stimulējošā hormona līmeni asinīs, eitiroīdo saslimšanas sindromu, kāksli, hipotireozi, imūnmediētu hipotireozi, imūnmediētu tireoidītu, miksedēmu, primāru hipotireoīdismu, vairogdziedzera darbības traucējumiem, pazeminātu vairogdziedzera hormonu līmeni, vairogdziedzera funkcionālo testu rezultātu novirzēm, tireoidītu, akūtu tiroidītu, pazeminātu tiroksīna līmeni, pazeminātu brīvā tiroksīna līmeni, paaugstinātu brīvā tiroksīna līmeni, paaugstinātu tiroksīna līmeni, pazeminātu trijodtironīna līmeni, paaugstinātu trijodtironīna līmeni, izmainītu brīvā trijodtironīna līmeni, pazeminātu brīvā trijodtironīna līmeni, paaugstinātu brīvā trijodtironīna līmeni, subakūtu tireoidītu.

j Ietver ziņojumus par hipertireozi, Basedova slimība, endokrīnu oftalmopātiju, eksoftalmu.

k Ietver ziņojumus par cukura diabētu, 1. tipa cukura diabētu, diabētisko ketoacidozi, ketoacidozi.

l Ietver ziņojumus par virsnieru mazspēju, samazinātu kortikotropīnu līmeni asinīs, glikokortikoīdu deficītu un primāru virsnieru mazspēju, sekundāru adrenokortikālo mazspēju.

m Ietver ziņojumus par hipofizītu, hipopituitārismu, sekundāru adrenokortikālo mazspēju un termoregulācijas izmaiņām.

n Ietver ziņojumus par hipomagnēmiju, pazeminātu magnija līmeni asinīs.

o Ietver ziņojumus par perifērisku neiropātiju, autoimūnu neiropātiju, perifērisku sensoro neiropātiju, polineiropātiju, *herpes zoster*, perifērisku motoro neiropātiju, neiralģisku amiotrofiju, perifērisku sensorimotoro neiropātiju, toksisku neiropātiju, aksoniālu neiropātiju, lumbosakrālu pleksopātiju, neiropātisku artropātiju, perifēro nervu infekciju, neirītu, imūnmediētu neiropātiju.

p Ietver ziņojumus par Gijēna-Barē sindromu, augšupejošu šļaugano paralīzi, demielinizējošu polineiropātiju.

q Ietver ziņojumus par encefalītu, autoimūnu encefalītu, meningītu, aseptisku meningītu, fotofobiju.

r Ietver ziņojumus par *myasthenia gravis*.

s Ietver ziņojumus par miokardītu, autoimūnu miokardītu un imūnmediētu miokardītu.

t Ietver ziņojumus par pneimonītu, infiltrātiem plaušās, bronhiolītu, imūnmediētu plaušu slimību, imūnmediētu pneimonītu, intersticiālu plaušu slimību, alveolītu, aizēnojumiem plaušās, pulmonāru fibrozi, toksisku ietekmi uz plaušām, starošanas izraisītu pneimonītu.

u Ietver ziņojumus par caureju, tenesmiem, biežu vēdera izeju, kuņģa-zarnu trakta hipermotilitāti.

v Ietver ziņojumus par kolītu, autoimūnu kolītu, išēmisku kolītu, mikroskopisku kolītu, čūlaino kolītu, diversijas kolītu, eozinofīlo kolītu, imūnmediētu enterokolītu.

w Ietver ziņojumus par orofaringeālām sāpēm, orofaringeālu diskomfortu un kairinājumu rīklē.

x Ietver ziņojumus par autoimūnu pankreatītu, pankreatītu, akūtu pankreatītu, paaugstinātu lipāzes līmeni, paaugstinātu amilāzes līmeni.

yIetver ziņojumus par ascītu, autoimūnu hepatītu, aknu citolīzi, hepatītu, akūtu hepatītu, toksisku hepatītu, hepatotoksicitāti, imūnmediētu hepatītu, aknu darbības traucējumiem, zāļu izraisītu aknu bojājumu, aknu mazspēju, aknu steatozi, aknu bojājumu, aknu bojājumu, barības vada varikozām vēnām ar asiņošanu, barības vada varikozām vēnām, spontānu bakteriālu peritonītu.

z Ietver ziņojumus par akni, pūšļiem, dermatītu, aknes veida dermatītu, alerģisku dermatītu, zāļu lietošanas izraisītiem izsitumiem, ekzēmu, infekciozu ekzēmu, eritēmu, plakstiņa eritēmu, izsitumiem uz plakstiņiem, fiksētiem izsitumiem, folikulītu, furunkulu, roku dermatītu, imūnmediētu dermatītu, pūsli uz lūpas, asins pūsli mutes dobumā, palmāri-plantāras eritrodizestēzijas sindromu, pemfigoīdu, izsitumiem, eritematoziem izsitumiem, makuloziem izsitumiem, makulopapuloziem izsitumiem, morbiliformiem izsitumiem, papuloziem izsitumiem, papuloskvamoziem izsitumiem, niezošiem izsitumiem, pustuloziem izsitumiem, vezikulāriem izsitumiem, sēklinieku maisiņa dermatītu, seborejisku dermatītu, ādas lobīšanos, ādas toksicitāti, ādas čūlu, izsitumiem asinsvada piekļuves vietā.

aa Ietver arī ziņojumus par skeleta un muskuļu sāpēm, mialģiju, sāpēm kaulos.

ab Ietver ziņojumus par miozītu, rabdomiolīzi, reimatisko polimialģiju, dermatomiozītu, muskuļu abscesu, mioglobīnu urīnā, miopātiju, polimiozītu.

ac Ietver ziņojumus par proteinūriju, olbaltumvielām urīnā, hemoglobinūriju, anomālām urīna izmeklējumu atradēm, nefrotisko sindromu, albuminūriju.

ad Ietver ziņojumus par nefrītu, autoimūnu nefrītu, Henoha-Šēnleina purpuras nefrītu, paraneoplastisku glomerulonefrītu, tubulointersticiālu nefrītu.

ae Ietver ziņojumus par hipokaliēmiju, pazeminātu kālija līmeni asinīs.

af Ietver ziņojumus par hiponatrēmiju, pazeminātu nātrija līmeni asinīs.

ag Ietver ziņojumus par hipoksiju, samazinātu piesātinājumu ar skābekli, pazeminātu pO2.

ah Ietver ziņojumus par alopēciju, madarozi, plankumaino alopēciju, pilnīgu alopēciju, hipotrihozi.

ai Ietver ziņojumus par hipertensiju, paaugstinātu asinsspiedienu, hipertensīvām krīzēm, paaugstinātu sistolisko asinsspiedienu, diastolisku hipertensiju, nepietiekami kontrolētu asinsspiedienu, hipertensīvu retinopātiju, hipertensīvu nefropātiju, esenciālu hipertensiju, ortostatisku hipertensiju.

aj Ietver ziņojumus par sepsi, septisku šoku, urosepsi, neitropēnisku sepsi, pulmonālu sepsi, bakteriālu sepsi, klebsiellas sepsi, intra-abdominālu sepsi, kandidu sepsi, *escherichia* sepsi, pseudomonas sepsi, streptokoku sepsi.

ak Ietver ziņojumus par bullozu dermatītu, eksfoliatīviem izsitumiem, daudzformu eritēmu, eksfoliatīvu dermatītu, ģeneralizētu eksfoliatīvu dermatītu, toksiskiem ādas izsitumiem, Stīvensa-Džonsona sindromu, zāļu izraisītu reakciju ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem, toksisko epidermas nekrolīzi, ādas vaskulītu.

al Ietver ziņojumus par neinfekciozu cistītu un imūnmediētu cistītu.

am Ietver ziņojumus par nazofaringītu, aizliktu degunu un rinoreju.

an Ietver ziņojumus par psoriāzi, psoriaziformu dermatītu.

ao Ietver ziņojumus par perikardītu, perikarda izsvīdumu, sirds tamponādi un konstriktīvu perikardītu.

ap Ziņots pētījumā, kas nav ietverts apvienotajos datos (saistīts ar subkutāno ievadīšanu). Biežums ir balstīts uz novērojumiem par Tecentriq šķīdums injekcijām pētījumā IMscin001 un IMscin002 un ietver ziņojumus par reakciju injekcijas vietā, sāpēm injekcijas vietā, apsārtumu injekcijas vietā un izsitumiem injekcijas vietā.

aq Ietver ziņojumus par sausu ādu, kserozi.

ar Ietver ziņojumus par lihenoīdo keratozi, *lichen sclerosus* un *lichen planus*.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Tālāk sniegtie dati atspoguļo informāciju par nozīmīgām nevēlamām blakusparādībām, lietojot atezolizumabu monoterapijā klīniskajos pētījumos (skatīt 5.1. apakšpunktu). Sīkāka informācija par nozīmīgām nevēlamām blakusparādībām, lietojot atezolizumabu kombinācijā, norādīta tad, ja, salīdzinot ar atezolizumaba monoterapiju, novērotas klīniski nozīmīgas atšķirības. Norādījumi par šo nevēlamo blakusparādību ārstēšanu aprakstīti 4.2. un 4.4. apakšpunktā.

*Imūnmediēts pneimonīts*

Pneimonīts radās 3,0% (151/5 039 ) pacientu, kuri saņēma atezolizumabu monoterapijā. Trim no šiem pacientiem bija letāls iznākums. Laika mediāna līdz rašanās brīdim bija 3,7 mēneši (robežās no 3 dienām līdz 29,8 mēnešiem). Ilguma mediāna bija 1,7 mēneši (robežās no 0 dienas līdz 27,8+ mēnešiem; + apzīmē cenzētu vērtību). Pneimonīta dēļ atezolizumaba lietošanu pārtrauca 41 (0,8%) pacients. Pneimonīts, kad bija jālieto kortikosteroīdi, radās 1,8 % (92/5 039) pacientu, kuri saņēma atezolizumabu monoterapijā.

*Imūnmediēts hepatīts*

Hepatīts radās 1,7% (88/5 039) pacientu, kuri saņēma atezolizumabu monoterapijā. Trim no 88 pacientiem bija letāls iznākums. Laika mediāna līdz rašanās brīdim bija1,4 mēneši (robežās no 0 dienām līdz 26,3 mēnešiem). Ilguma mediāna bija 1 mēnesis (robežās no 0 dienas līdz 52,1+ mēnešiem; + apzīmē cenzētu vērtību). Hepatīta dēļ atezolizumaba lietošana bija jāpārtrauc46 (0,9%) pacientiem. Hepatīts, kad bija jālieto kortikosteroīdi, radās 2,6% (130/ 5 039) pacientu, kuri saņēma atezolizumabu monoterapijā.

*Imūnmediēts kolīts*

Kolīts radās 1,2% (62/5 039) pacientu, kuri saņēma atezolizumabu monoterapijā. Laika mediāna līdz rašanās brīdim bija 4,5 mēneši (robežās no 15 dienām līdz 36,4 mēnešiem). Ilguma mediāna bija 1,4 mēneši (robežās no 3 dienām līdz 50,2+ mēnešiem; + apzīmē cenzētu vērtību). Kolīta dēļ atezolizumaba lietošanu pārtrauca 24 (0,5 %) pacienti. Kolīts, kad bija jālieto kortikosteroīdi, radās 0,6% (30/5 039) pacientu, kuri saņēma atezolizumabu monoterapijā.

*Imūnmediētas endokrinopātijas*

*Vairogdziedzera darbības traucējumi*

Hipotireoze radās 8, 5% (427/5 039) pacientu, kuri saņēma atezolizumabu monoterapijā. Laika mediāna līdz rašanās brīdim bija 4,2 mēneši (robežās no 0 dienas līdz 38,5 mēnešiem). Hipotireoze radās 17,4% (86/495) pacientu, kuri saņēma atezolizumabu monoterapijā NSŠPV adjuvantajai terapijai. Laika mediāna līdz rašanās brīdim bija 4,0 mēneši (robežās no 22 dienām līdz 11,8 mēnešiem).

Hipertireoze radās 2,4% (121/5 039) pacientu, kuri saņēma atezolizumabu monoterapijā. Laika mediāna līdz rašanās brīdim bija 2,7 mēneši (robežās no 0 dienas līdz 24,3 mēnešiem). Hipertireoze radās 6,5% (32/495) pacientu, kuri saņēma atezolizumabu monoterapijā NSŠPV adjuvantajai terapijai. Laika mediāna līdz rašanās brīdim bija 2,8 mēneši (robežās no 1 dienas līdz 9,9 mēnešiem).

*Virsnieru mazspēja*

Virsnieru mazspēja radās 0,5% (25/5 039) pacientu, kuri saņēma atezolizumabu monoterapijā. Laika mediāna līdz rašanās brīdim bija 6,2 mēneši (robežās no 3 dienām līdz 21,4 mēnešiem). Virsnieru mazspējas dēļ atezolizumaba lietošanu pārtrauca 5 (0,1 %) pacienti. Virsnieru mazspēja, kad bija jālieto kortikosteroīdi, radās 0,4% (20/5 039) pacientu, kuri saņēma atezolizumabu monoterapijā.

*Hipofizīts*

Hipofizīts radās 0,2% (9/5 039) pacientu, kuri saņēma atezolizumabu monoterapijā. Laika mediāna līdz rašanās brīdim bija 5,3 mēneši (robežās no 21 dienas līdz 13,7 mēnešiem). Sešiem (0,1%) pacientiem bija jālieto kortikosteroīdi, un ārstēšana ar atezolizumabu tika pārtraukta vienam (< 0,1%) pacientam.

Hipofizīts radās 1,4% (15/1 093) pacientu, kuri saņēma atezolizumabu kombinācijā ar paklitakselu un pēc tam atezolizumabu, doksorubicīnu vai epirubicīnu ar samazinātu intervālu starp devām, un ciklofosfamīdu. Laika mediāna līdz rašanās brīdim bija 3,8 mēneši (robežās no 2,4 līdz 10,7 mēnešiem). Vienpadsmit pacientiem (1,0%) bija jālieto kortikosteroīdi. Ārstēšana ar atezolizumabu tika pārtraukta 7 (0,6%) pacientiem.

Hipofizīts radās 0,8% (3/393) pacientu, kuri saņēma atezolizumabu kombinācijā ar bevacizumabu, paklitakselu un karboplatīnu. Laika mediāna līdz rašanās brīdim bija 7,7 mēneši (robežās no 5,0 līdz 8,8 mēnešiem). Diviem pacientiem bija jālieto kortikosteroīdi.

Hipofizīts radās 0,4% (2/473) pacientu, kuri saņēma atezolizumabu kombinācijā ar nab-paklitakselu un karboplatīnu. Laika mediāna līdz rašanās brīdim bija 5,2 mēneši (robežās no 5,1 līdz 5,3 mēnešiem). Abiem pacientiem bija jālieto kortikosteroīdi.

*Cukura diabēts*

Cukura diabēts radās 0,6 % (30/5 039) pacientu, kuri saņēma atezolizumabu monoterapijā. Laika mediāna līdz rašanās brīdim bija 5,5 mēneši (robežās no 3 dienām līdz 29,0 mēnešiem). Cukura diabēta dēļ atezolizumaba lietošanu pārtrauca < 0,1% (3/5 039) pacientu. Četriem (< 0,1%) pacientiem bija nepieciešama kortikosteroīdu lietošana.

Cukura diabēts radās 2,0% (10/493) HCC pacientu, kuri saņēma atezolizumabu kombinācijā ar bevacizumabu. Laika mediāna līdz rašanās brīdim bija 4,4 mēneši (robežās no 1,2 mēnešiem līdz 8,3 mēnešiem). Nevienā cukura diabēta gadījumā nebija jāpārtrauc atezolizumaba lietošana.

*Imūnmediēts meningoencefalīts*

Meningoencefalīts radās 0,4% (22/5 039) pacientu, kuri saņēma atezolizumabu monoterapijā. Laika mediāna līdz rašanās brīdim bija 15 dienas (robežās no0 dienas līdz 12,5 mēnešiem). Ilguma mediāna bija 24 dienas (robežās no 6 dienām līdz 14,5+ mēnešiem; + apzīmē cenzētu vērtību).

Meningoencefalīts, kad bija jālieto kortikosteroīdi, radās 0,2 % (12/5 039) pacientu, kuri saņēma atezolizumabu, un astoņi pacienti (0,2%) pārtrauca atezolizumaba lietošanu.

*Imūnmediētas neiropātijas*

*Gijēna-Barē sindroms un demielinizējoša neiropātija*

Gijēna-Barē sindroms un demielinizējoša neiropātija radās 0,1% (6/5 039) pacientu, kuri saņēma atezolizumabu monoterapijā. Laika mediāna līdz rašanās brīdim bija 4,1 mēneši (robežās no 18 dienām līdz 8,1 mēnesim). Ilguma mediāna bija 8,0 mēneši (robežās no 18 dienām līdz 24,5+ mēnešiem; + apzīmē cenzētu vērtību). Gijēna-Barē sindroma dēļ atezolizumaba lietošana bija jāpārtrauc 1 pacientam (< 0,1%). Gijēna-Barē sindroms, kad bija jālieto kortikosteroīdi, radās < 0,1% (3/5 039) pacientu, kuri saņēma atezolizumabu monoterapijā.

*Imūnmediēta sejas parēze*

Sejas parēze radās < 0,1% (1/5 039) pacientu, kuri saņēma atezolizumabu monoterapijā. Laiks līdz rašanās brīdim bija 29 dienas. Ilgums bija 1,1 mēnesis. Traucējuma dēļ nebija jālieto kortikosteroīdi, un ārstēšana ar atezolizumabu nebija jāpārtrauc.

*Imūnmediēts mielīts*

Mielīts radās < 0,1% (1/5 039) pacientu, kuri saņēma atezolizumabu monoterapijā. Laiks līdz rašanās brīdim bija 3 dienas. Traucējuma dēļ bija jālieto kortikosteroīdi, bet ārstēšana ar atezolizumabu nebija jāpārtrauc.

*Miastēniskais sindroms*

*Myasthenia gravis* radās < 0,1% (2/5 039) pacientu (tostarp 1 letāls gadījums), kuri saņēma atezolizumabu monoterapijā. Laika mediāna līdz rašanās brīdim bija 2,6 mēneši (robežās no 1,2 mēnešiem līdz 4 mēnešiem.

*Imūnmediēts pankreatīts*

Pankreatīts, tai skaitā paaugstināts amilāzes līmenis un paaugstināts lipāzes līmenis, radās 0,8% (40/5 039) pacientu, kuri saņēma atezolizumabu monoterapijā. Laika mediāna līdz rašanās brīdim bija 5 mēneši (robežās no 0 dienas līdz 24,8 mēnešiem). Ilguma mediāna bija 24 dienas (robežās no 3 dienām līdz 40,4+ mēnešiem; + apzīmē cenzētu vērtību). Pankreatīta dēļ atezolizumaba lietošana bija jāpārtrauc 3 (< 0,1%) pacientiem. Pankreatīts, kad bija jālieto kortikosteroīdi, radās 0,2% (8/5 039) pacientu, kuri saņēma atezolizumabu monoterapijā.

*Imūnmediēts miokardīts*

Miokardīts radās < 0,1% (5/5 039) pacientu, kuri saņēma atezolizumabu monoterapijā. No šiem 5 pacientiem, vienam ar NSŠPV saņemot adjuvantu terapiju bija letāls iznākums. Laika mediāna līdz rašanās brīdim bija 3,7 mēneši (robežās no 1,5 līdz 4,9 mēnešiem). Ilguma mediāna bija 14 dienas (robežās no 12 dienām līdz 2,8 mēnešiem). Miokardīta dēļ atezolizumaba lietošanu pārtrauca 3 (< 0,1%) pacienti. Trim (< 0,1%) pacientiem bija jālieto kortikosteroīdi.

*Imūnmediēts nefrīts*

Nefrīts radās 0,2% pacientu (11/5 039), kuri saņēma atezolizumabu. Laika mediāna līdz rašanās brīdim bija 5,1 mēnesis (robežās no 3 dienām līdz 17,5 mēnešiem). Nefrīta dēļ atezolizumaba lietošanu pārtrauca 5 (≤ 0,1%) pacienti. Pieciem (0,1%) pacientiem bija jālieto kortikosteroīdi.

*Imūnmediēts miozīts*

Miozīts radās 0,6% (32/5 039) pacientu, kuri saņēma atezolizumabu monoterapijā. Laika mediāna līdz rašanās brīdim bija 3,5 mēneši (robežās no 12 dienām līdz 11,5 mēnešiem). Ilguma mediāna bija 3,2 mēneši (robežās no 9 dienām līdz 51,1+ mēnesim; + apzīmē cenzētu vērtību). Miozīta dēļ atezolizumaba lietošanu pārtrauca 6 (0,1%) pacienti. Desmit (0,2%) pacientiem bija jālieto kortikosteroīdi.

*Imūnmediētas smagas ādas nevēlamās blakusparādības*

Smagas ādas nevēlamās blakusparādības (*SCAR*) radās 0,6% (30/5 039) pacientu, kuri saņēma atezolizumabu monoterapijā. No 30 pacientiem vienā gadījumā bija letāls iznākums. Laika mediāna līdz rašanās brīdim bija 4,8 mēneši (robežās no 3 dienām līdz 15,5 mēnešiem). Ilguma mediāna bija 2,4 mēneši (robežās no 1 dienas līdz 37,5+ mēnešiem; + apzīmē cenzētu vērtību). *SCAR* dēļ atezolizumaba lietošanu pārtrauca 3 (< 0,1 %) pacienti. *SCAR*, kuru dēļ bija nepieciešama kortikosteroīdu lietošana, radās 0,2% (9/5 039) pacientu, kuri saņēma atezolizumabu monoterapijā.

*Imūnmediētas perikarda slimības*

Perikarda slimības radās 1% (49/5 039) pacientu, kuri saņēma atezolizumabu monoterapijā. Laika mediāna līdz rašanās brīdim bija 1,4 mēneši (robežās no 6 dienām līdz 17,5 mēnešiem). Ilguma mediāna bija 2,5 mēneši (robežās no0 dienas līdz 51,5+ mēnešiem; + apzīmē cenzētu vērtību). Perikarda slimību dēļ Tecentriq lietošana bija jāpārtrauc 3 (< 0,1%) pacientiem. Perikarda slimības, kuru dēļ bija nepieciešama kortikosteroīdu lietošana, radās 0,2% (7/5 039) pacientu.

*Imūnsistēmas kontrolpunkta inhibitoru grupas ietekme*

Ārstēšanas laikā ar citiem imūnsistēmas kontrolpunkta inhibitoriem, kas var rasties arī ārstēšanas laikā ar atezolizumabu, ir ziņots par šādu nevēlamo blakusparādību gadījumiem: aizkuņģa dziedzera eksokrīna mazspēja.

*Imūngenitāte*

Subkutāni lietojamā zāļu forma

Pētījumā IMscin001, pēc terapijas ar ilguma mediānu 2,8 mēneši, terapijas ierosinātā antivielu pret atezolizumabu sastopamība pacientiem, kuri ārstēti ar Tecentriq subkutānu un intravenozu zāļu formu bija līdzīga (attiecīgi 19,5% [43/221] un 13,9% [15/108]). Terapijas ierosinātā anti‑rHuPH20 antivielu sastopamība pacientiem, kuri ārstēti ar Tecentriq subkutāni bija 5,4% (12/224). Anti‑rHuPH20 antivielu rašanās klīniskā nozīme, lietojot Tecentriq šķīdums injekcijām, nav zināma.

Intravenozi lietojamā zāļu forma

Vairākos II un III fāzes klīniskajos pētījumos terapijas ierosinātās antivielas pret atezolizumabu (ADA) radās no 13,1% līdz 54,1% pacientu. Pacientiem, kuriem radās terapijas ierosinātās ADA, kopumā bija sliktāki sākotnējie veselības un slimības rādītāji. Šī sākotnējo veselības un slimības rādītāju nelīdzsvarotība var apgrūtināt FK, efektivitātes un drošuma analīzes interpretāciju. Lai novērtētu ADA ietekmi uz efektivitāti, tika veiktas pētnieciskās analīzes, kas pielāgotas sākotnējo veselības un slimības rādītāju nelīdzsvarotībai. Šīs analīzes neizslēdza iespējamu efektivitātes ieguvuma pavājināšanos pacientiem, kuriem radās ADA, salīdzinot ar pacientiem, kuriem ADA neradās. Laika mediāna līdz ADA rašanās brīdim bija no 3 nedēļām līdz 5 nedēļām.

Apkopotajā datnē par pacientiem, kuri saņēma atezolizumaba monoterapiju (n=3 460) un kombinēto terapiju (n=2 285) ADA pozitīvi pacientu populācijā, salīdzinot ar ADA negatīvi pacientu populāciju, attiecīgi novēroti šādi nevēlamo notikumu (NN) rādītāji: 3.- 4. pakāpes NN 46,2% *vs*. 39,4%, nopietns nevēlams notikums (NNN) 39,6% *vs*. 33,3%, NN, kas rezultējās ar terapijas pārtraukšanu 8,5% *vs*. 7,8% (monoterapijā); 3.- 4. pakāpes NN 63,9% *vs*. 60,9%, NNN 43,9% *vs*. 35,6%, NN, kas rezultējās ar terapijas pārtraukšanu 22,8% *vs*. 18,4% (kombinētā terapijā). Tomēr pieejamie dati neļauj izdarīt precīzus secinājumus par iespējamām nevēlamo blakusparādību tendencēm.

*Pediatriskā populācija*

Atezolizumaba drošums bērniem un pusaudžiem nav pierādīts. Klīniskā pētījumā par 69 pediatriskiem pacientiem (vecumā līdz 18 gadiem) jauni drošuma signāli netika atklāti un drošuma profils bija līdzīgs tam, kāds novērots pieaugušo populācijā.

*Gados vecāki cilvēki*

Pacientiem vecumā līdz 65 gadiem, 65–74 un 75–84 gadus veciem pacientiem, kuri saņēma atezolizumaba monoterapiju, kopējais tā drošums neatšķīrās. Dati par ≥ 85 gadus veciem pacientiem ir pārāk ierobežoti, lai izdarītu nozīmīgus secinājumus par šo populāciju.

Pētījumā IMpower150 pacientiem, kuri atezolizumabu saņēma kombinācijā ar bevacizumabu, karboplatīnu un paklitakselu, vecums ≥ 65 gadiem tika saistīts ar lielāku nevēlamo blakusparādību risku. Pētījumos IMpower150, IMpower133, IMpower110 un IMscin001 dati par pacientiem ≥ 75 gadu vecumā bija pārāk ierobežoti, lai izdarītu secinājumus. IPSOS pētījumā 1 L platīnu saturošai ķīmjterapijai nepiemērotiem NSŠPV pacientiem nebija vispārēju atšķirību 1 L atezolizumaba monoterapijas drošuma profilā starp pacientu vecuma apakšgrupām.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

**4.9. Pārdozēšana**

Informācijas par atezolizumaba pārdozēšanu nav.

Pārdozēšanas gadījumā pacienti rūpīgi jākontrolē vai nerodas nevēlamo blakusparādību pazīmes vai simptomi, un jāsāk atbilstoša simptomātiska terapija.

**5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

**5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, monoklonālās antivielas un antivielas‑zāļu konjugāti, PD-1/PDL‑1 (programmētās šūnu nāves proteīns 1/nāves ligands 1) inhibitori. ATĶ kods: L01FF05.

Tecentriq šķīdums injekcijām satur aktīvo vielu atezolizumabu, kas nodrošina šo zāļu terapeitisko iedarbību, un rekombinantu cilvēka hialuronidāzi (rHuPH20), enzīmu, ko lieto zāļu sastāvā esošo vielu dispersijas un uzsūkšanās veicināšanai pēc subkutānas ievadīšanas.

Darbības mehānisms

Uz audzēja šūnām un/vai uz audzēju infiltrējošām imūnās sistēmas šūnām var būt ekspresēts programmētās bojāejas ligands 1 (PD-L1), kas var veicināt imūnās sistēmas pretaudzēja atbildes reakcijas inhibīciju audzēja mikrovidē. PD‑L1 saistīšanās pie PD-1 un B7.1 receptoriem, kas atrodas uz T šūnām un antigēnprezentējošām šūnām, nomāc citotoksisko T šūnu aktivitāti, T šūnu proliferāciju un citokīnu veidošanos.

Atezolizumabs ir Fc-modificēta, humanizēta imūnglobulīna G1 (IgG1) monoklonāla antiviela, kas tieši saistās pie PD-L1 un nodrošina dubultu PD-1 un B7.1 receptoru blokādi, atbrīvojot PD‑L1/PD-1 mediētu imūnās sistēmas atbildes reakcijas inhibīciju, tai skaitā imūnās sistēmas pretaudzēja atbildes reakcijas reaktivāciju, neinducējot no antivielām atkarīgo šūnu citotoksicitāti. Atezolizumabs saglabā PD-L2/PD-1 mijiedarbību, ļaujot saglabāties PD-L2/PD-1 mediētajiem inhibējošajiem signāliem.

Klīniskā efektivitāte un drošums

*Urotēlija karcinoma*

*Intravenozā zāļu forma*

*IMvigor211 (GO29294): randomizēts pētījums lokāli progresējošas vai metastātiskas UK pacientiem, kuri iepriekš ārstēti ar ķīmijterapiju*

Atklāts, starptautisks, randomizēts daudzcentru III fāzes pētījums (IMvigor211), tika veikts lai vērtētu atezolizumaba efektivitāti un drošumu salīdzinājumā ar ķīmijterapiju (vinflunīns, docetaksels vai paklitaksels pēc pētnieka izvēles) pacientiem ar lokāli progresējošu vai metastātisku UK, kas progresējusi platīnu saturošas shēmas lietošanas laikā vai pēc tās. Šajā pētījumā netika iekļauti pacienti, kuriem bija autoimūna slimība anamnēzē; aktīvas vai no kortikosteroīdiem atkarīgas metastāzes galvas smadzenēs; novājinātas dzīvas vakcīnas ievadīšana 28 dienu laikā pirms iesaistīšanas pētījumā; sistēmisku imūnstimulējošu līdzekļu lietošana 4 nedēļu laikā vai sistēmisku imūno sistēmu nomācošu līdzekļu lietošana 2 nedēļu laikā pirms iesaistīšanas pētījumā. Audzēju novērtēja ik pēc 9 nedēļām pirmo 54 nedēļu laikā un ik pēc 12 nedēļām pēc tam. Audzēja paraugiem prospektīvi vērtēja PD-L1 ekspresiju uz audzēju infiltrējošām imūnās sistēmas šūnām (*IC*), un šos rezultātus izmantoja, lai definētu PD-L1 ekspresijas apakšgrupas turpmāk aprakstītajām analīzēm.

Kopumā pētījumā iesaistīja 931  pacientu. Pacienti tika randomizēti (1:1), lai saņemtu vai nu atezolizumabu, vai ķīmijterapiju. Randomizācija tika stratificēta pēc ķīmijterapijas (vinflunīns *vs*. taksāns), PD-L1 ekspresijas statusa uz *IC* (< 5% *vs*. ≥ 5%), prognostisko riska faktoru skaita (0 *vs*. 1-3) un metastāzēm aknās (jā *vs*. nē). Prognostiskie riska faktori ietvēra < 3 mēnešu laiku kopš iepriekšējās ķīmijterapijas, ECOG funkcionālā stāvokļa vērtību > 0 un hemoglobīna koncentrāciju < 10 g/dl.

Atezolizumabu ievadīja 1 200 mg fiksētā devā intravenozas infūzijas veidā ik pēc 3 nedēļām. Atezolizumaba devas samazināšana nebija atļauta. Pacienti tika ārstēti līdz klīniskā ieguvuma zudumam, ko novērtēja pētnieks, vai nepieņemamai toksicitātei. Vinflunīnu ievadīja devā 320 mg/m2 intravenozas infūzijas veidā katra 3 nedēļas cikla 1. dienā līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamas toksicitātes rašanās brīdim. Paklitakselu ievadīja devā 175 mg/m2 3 stundas ilgas intravenozas infūzijas veidā katra 3 nedēļas cikla 1. dienā līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamas toksicitātes rašanās brīdim. Docetakselu ievadīja devā 75 mg/m2 intravenozas infūzijas veidā katra 3 nedēļas cikla 1. dienā līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamas toksicitātes rašanās brīdim. Visiem ārstētajiem pacientiem ārstēšanas ilguma mediāna bija 2,8 mēneši atezolizumaba grupā, 2,1 mēnesis vinflunīna un paklitaksela grupā un 1,6 mēneši docetaksela grupā.

Demogrāfiskie un sākotnējie slimības rādītāji primārās analīzes populācijā bija labi sabalansēti starp ārstēšanas grupām. Vecuma mediāna bija 67 gadi (diapazons: no 31 līdz 88), un 77,1 % pacientu bija vīrieši. Lielākā daļa pacientu bija ar baltu ādas krāsu (72,1 %), 53,9% pacientu ķīmijterapijas grupā saņēma vinflunīnu, 71,4 % pacientu bija vismaz viens sliktas prognozes riska faktors, un 28,8 % pētījuma sākumā bija metastāzes aknās. Sākotnējais *ECOG* funkcionālais stāvoklis bija 0 (45,6 %) vai 1 (54,4 %). 71,1% pacientu primārā audzēja vieta bija urīnpūslis, un 25,4 % pacientu bija augšējās urīnceļu daļas UK. 24,2 % pacientu iepriekš bija saņēmuši tikai platīnu saturošu adjuvantu vai neoadjuvantu terapiju un slimība bija progresējusi 12 mēnešu laikā.

IMvigor211 primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija kopējā dzīvildze (*OS*; *overall survival*). Sekundārie efektivitātes mērķa kritēriji, ko vērtē pētnieks atbilstoši *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) v1.1, ir objektīvās atbildes reakcijas rādītājs (*ORR*; *objective response rate*), dzīvildze bez slimības progresēšanas (*PFS: progression-free survival*) un atbildes reakcijas ilgums (*DOR; duration of response*). *OS* salīdzinājums starp ārstēšanas grupu un kontroles grupu IC2/3, IC1/2/3 un ITT (ārstēt paredzēto pacientu jeb visu dalībnieku) populācijā, izmantojot hierarhisku fiksētas secības procedūru, pamatojās uz stratificētu *log-rank* testu divpusējā 5% līmenī pēc šādas shēmas: 1. solis - IC2/3 populācija; 2. solis - IC1/2/3 populācija; 3. solis - visu dalībnieku populācija. *OS* rezultātu statistisko nozīmīgumu 2. un 3. solī formāli varēja pārbaudīt tikai tad, ja iepriekšējā solī iegūtais rezultāts bija statistiski nozīmīgs.

Dzīvildzes novērošanas mediāna ir 17 mēneši. Pētījuma IMvigor211 primārajā analīzē primārais mērķa kritērijs (*OS*) netika izpildīts. Pacientiem ar iepriekš ārstētu lokāli progresējošu vai metastātisku UK atezolizumabs salīdzinājumā ar ķīmijterapiju neuzrādīja statistiski nozīmīgu ieguvumu dzīvildzes ziņā. Saskaņā ar iepriekš noteikto hierarhisko pārbaužu secību vispirms tika pārbaudīta IC2/3 populācija, un *OS* riska attiecība (*RA*) bija 0,87 (95% TI: 0,63; 1,21; OS mediāna 11,1 vs. 10,6 mēneši, attiecīgi atezolizumabam un ķīmijterapijai). Stratificētā *log-rank* p vērtība bija 0,41, tāpēc šajā populācijā iegūtos rezultātus uzskatīja par statistiski nenozīmīgiem. Šī iemesla dēļ nebija iespējams veikt formālus statistiskā nozīmīguma testus par *OS* IC1/2/3 vai visu dalībnieku populācijā, un šo analīžu rezultāti uzskatāmi par pētnieciskiem. Svarīgākie visu dalībnieku populācijā iegūtie rezultāti ir apkopoti 4. tabulā. *Kaplan-Meier* *OS* līkne visu dalībnieku populācijā ir prezentēta 1. attēlā.

ITT populācijā tika veikta pētnieciska aktualizēta dzīvildzes analīze, kurā dzīvildzes novērošanas ilguma mediāna bija 34 mēneši. *OS* mediāna atezolizumaba grupā bija 8,6 mēneši (95 % TI: 7,8; 9,6), bet ķīmijterapijas grupā – 8,0 mēneši (95 % TI: 7,2; 8,6), un attiecīgā riska attiecība bija 0,82 (95 % TI: 0,71; 0,94). Saskanīgi ar 12 mēnešu *OS* biežuma primārā analīzē novēroto tendenci ITT populācijā pacientiem atezolizumaba grupā tika novērots skaitliski lielāks 24 mēnešu un 30 mēnešu *OS* biežumsnekā ķīmijterapijas grupā. Pēc 24 mēnešiem dzīvo pacientu procentuālais skaits (*Kaplan-Meier* aprēķins) bija 12,7 % ķīmijterapijas grupā un 22,5 % atezolizumaba grupā; bet pēc 30 mēnešiem (KM aprēķins) tas bija 9,8 % ķīmijterapijas grupā un 18,1 % atezolizumaba grupā.

**4. tabula. Efektivitātes kopsavilkums visiem dalībniekiem pētījumā IMvigor211**

| **Efektivitātes mērķa kritērijs** | **Atezolizumabs**  **(n = 467)** | **Ķīmijterapija**  **(n = 464)** |
| --- | --- | --- |
| ***Primārais efektivitātes mērķa kritērijs*** |  |  |
| ***OS\**** |  |  |
| Nāves gadījumu skaits (%) | 324 (69,4%) | 350 (75,4%) |
| Laika mediāna līdz notikumiem (mēneši) | 8,6 | 8,0 |
| 95% TI | 7,8; 9,6 | 7,2; 8,6 |
| Stratificētāǂ riska attiecība (95% TI) | 0,85 (0,73; 0,99) | |
| 12 mēnešu *OS* (%)\*\* | 39,2% | 32,4% |
| ***Sekundārie un pētnieciskie mērķa kritēriji*** | | |
| ***PFS pētnieka vērtējumā (RECIST v1.1)*** | | |
| Notikumu skaits (%) | 407 (87,2%) | 410 (88,4%) |
| PFS ilguma mediāna (mēneši) | 2,1 | 4,0 |
| 95% TI | 2,1; 2,2 | 3,4; 4,2 |
| Stratificētā riska attiecība (95% TI) | 1,10 (0,95, 1,26) | |
| ***ORR pētnieka vērtējumā (RECIST v1.1)*** | n=462 | n=461 |
| Pacientu skaits ar apstiprinātu atbildes reakciju (%) | 62 (13,4%) | 62 (13,4%) |
| 95% TI | 10,45; 16,87 | 10,47; 16,91 |
| Pilnīgas atbildes reakcijas gadījumu skaits (%) | 16 (3,5%) | 16 (3,5%) |
| Daļējas atbildes reakcijas gadījumu skaits (%) | 46 (10,0%) | 46 (10,0%) |
| Stabilas slimības gadījumu skaits (%) | 92 (19,9%) | 162 (35,1%) |
| ***DOR pētnieka vērtējumā (RECIST v1.1)*** | n=62 | n=62 |
| Mediāna mēnešos\*\*\* | 21,7 | 7,4 |
| 95% TI | 13,0; 21,7 | 6,1; 10,3 |

TI = ticamības intervāls; *DOR (duration of response)* = atbildes reakcijas ilgums; *ORR* (*objective response rate*) = objektīvās atbildes reakcijas rādītājs; *OS* (*overall survival*) = kopējā dzīvildze; *PFS* (*progression-free survival*) = dzīvildze bez slimības progresēšanas; RECIST = *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* v1.1.

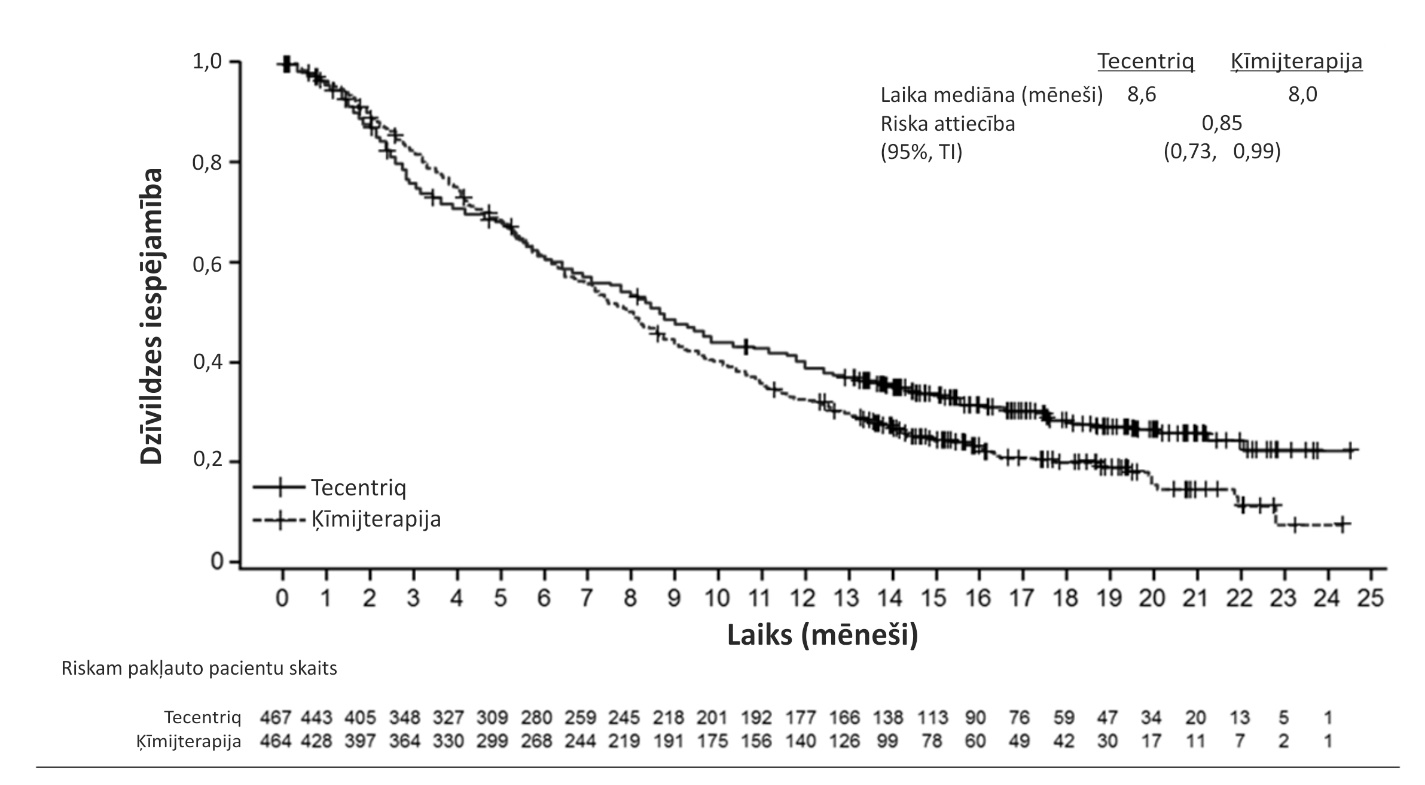
\* Pamatojoties uz stratificēto *log-rank* testu tika veikta *OS* analīzes un rezultāts ir sniegts tikai aprakstošā nolūkā (p = 0,0378); saskaņā ar iepriekš noteiktu analīzes hierarhiju *OS* analīzes p vērtību visu dalībnieku populācijā nevar uzskatīt par statistiski nozīmīgu.

ǂ Stratifikācija pēc ķīmijterapijas (vinflunīns *vs*. taksāns), statusa uz *IC* (< 5% *vs*. ≥ 5%), prognostisko riska faktoru skaita (0 *vs*. 1-3) un metastāzēm aknās (jā *vs*. nē).

\*\* Pamatojoties uz *Kaplan-Meier* aprēķinu.

\*\*\* Atbildes reakcija turpinājās 63% pacientu, kuriem bija atbildes reakcija, atezolizumaba grupā, un 21% pacientu, kuriem bija atbildes reakcija, ķīmijterapijas grupā.

**1.  attēls. *Kaplan-Meier* kopējās dzīvildzes līkne (IMvigor211)**



*IMvigor210 (GO29293): vienas grupas pētījums, kurā piedalījās iepriekš neārstēti pacienti ar urotēlija karcinomu, kuriem nebija piemērota cisplatīna terapija, un iepriekš ar ķīmijterapiju ārstēti pacienti ar urotēlija karcinomu*

Pacientiem ar lokāli progresējošu vai metastātisku UK (sauc arī par urotēlija vēzi) veica II fāzes, daudzcentru, starptautisku, divu paraugkopu, vienas grupas klīnisku pētījumu IMvigor210.

Pētījumā kopā piedalījās 438 pacienti, un tajā bija divas pacientu paraugkopas. Pirmajā paraugkopā bija iepriekš neārstēti pacienti ar lokāli progresējošu vai metastātisku UK, kuriem nebija piemērota cisplatīnu saturoša ķīmijterapija vai slimība bija progresējusi ne agrāk kā 12 mēnešus pēc ārstēšanas ar platīnu saturošu neoadjuvantu vai adjuvantu ķīmijterapijas shēmu. Otrajā paraugkopā bija pacienti, kuri bija saņēmuši vismaz vienu platīnu saturošu ķīmijterapijas shēmu lokāli progresējošas vai metastātiskas UK ārstēšanai vai kuriem slimība bija progresējusi 12 mēnešu laikā pēc ārstēšanas ar platīnu saturošu neoadjuvantu vai adjuvantu ķīmijterapijas shēmu.

1. paraugkopā 119 pacienti tika ārstēti ar atezolizumabu 1 200 mg devā intravenozas infūzijas veidā ik pēc 3 nedēļām līdz slimības progresēšanai. Vecuma mediāna bija 73 gadi. Vairums pacientu bija vīrieši (81%) un pārsvarā baltās rases pārstāvji (91%).

1. paraugkopā bija iekļauti 45 pacienti (38%), kuru ECOG funkcionālais stāvoklis spēju statuss bija 0, 50 pacienti (42%), kuru ECOG funkcionālais stāvoklis bija 1, un 24 pacienti (20%), kuru ECOG funkcionālais stāvoklis bija 2, kā arī 35 pacienti (29%) bez *Bajorin* riska faktoriem (ECOG funkcionālais stāvoklis ≥ 2 un viscerālas metastāzes), 66 pacienti (56%) ar vienu *Bajorin* riska faktoru un 18 pacienti (15%) ar diviem *Bajorin* riska faktoriem, 84 pacienti (71%) ar nieru darbības traucējumiem (glomerulārās filtrācijas ātrums [GFĀ] < 60 ml/min) un 25 pacienti (21%) ar metastāzēm aknās.

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs 1. paraugkopā bija apstiprinātas objektīvas atbildes reakcijas rādītājs (*ORR; objective response rate*) atbilstoši neatkarīgam pārskatam (*IRF; independent review facility*), izmantojot RECIST v1.1.

Primāro analīzi veica, kad visi pacienti bija novēroti vismaz 24 nedēļas. Ārstēšanas ilguma mediāna bija 15,0 nedēļas un dzīvildzes novērošanas ilguma mediāna visiem dalībniekiem bija 8,5 mēneši. Tika pierādīts klīniski nozīmīgs *IRF* vērtēts *ORR* atbilstoši RECISTv1.1, taču, salīdzinot ar iepriekš noteikto vēsturisko 10% atbildes reakciju biežumu kontrolgrupā, primārā mērķa kritērija statistisks nozīmīgums netika sasniegts. Apstiprinātais *ORR* atbilstoši IRF-RECIST v1.1 bija 21,9% (95% TI: 9,3; 40,0) pacientiem ar PD-L1 ekspresiju ≥ 5%, 18,8% (95% TI: 10,9; 29,0) pacientiem ar PD-L1 ekspresiju ≥ 1% un 19,3% (95% TI: 12,7; 27,6) visiem dalībniekiem. Nevienā PD-L1 ekspresijas apakšgrupā, kā arī visiem dalībniekiem netika sasniegta atbildes reakcijas ilguma (*DOR)* mediāna. OS dati nebija pilnvērtīgi ar aptuveni 40% pacientu ar notikumu attiecību. OS mediāna visās pacientu apakšgrupās (PD-L1 ekspresija  5% un  1%) un visiem dalībniekiem bija 10,6 mēneši.

Pirmajai paraugkopai tika veikta papildināta analīze ar dzīvildzes novērošanas ilguma mediānu 17,2 mēneši, kas apkopota 5. tabulā. *DOR* mediāna netika sasniegta nevienā PD-L1 ekspresijas apakšgrupā, kā arī visiem dalībniekiem.

**5. tabula. Papildināts efektivitātes kopsavilkums (IMvigor210 pētījuma 1. paraugkopa)**

| **Efektivitātes mērķa kritērijs** | **PD-L1 > 5% ekspresija**  **IC** | | **PD-L1 > 1% ekspresija**  **IC** | | **Visi dalībnieki** | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| ***ORR (IRF vērtēts; RECIST v1.1)*** | n = 32 | | n = 80 | | n = 119 | |
| Atbildes reakcija (pacientu skaits (%)) | 9 (28,1%) | | 19 (23,8%) | | 27 (22,7%) | |
| 95% TI | 13,8; 46,8 | | 15,0; 34,6 | | 15,5; 31,3 | |
| Pilnīgas atbildes reakcijas gadījumu skaits (%)  95% TI | | 4 (12,5%)  (3,5; 29,0) | | 8 (10,0%)  (4,4; 18,8) | | 11 (9,2%)  (4,7; 15,9) |
| Daļējas atbildes reakcijas gadījumu skaits (%)  95% TI | | 5 (15,6%)  (5,3; 32,8) | | 11 (13,8%)  (7,1; 23,3) | | 16 (13,4%)  (7,9; 20,9) |
| ***DOR (IRF vērtēts; RECIST v1.1)*** | n = 9 | | n = 19 | | n = 27 | |
| Pacientu, kuriem bijis notikums (%) | 3 (33,3%) | | 5 (26,3%) | | 8 (29,6%) | |
| Mediāna (mēneši) (95% TI) | NN (11,1; NN) | | NN (NN) | | NN (14,1; NN) | |
| ***PFS (IRF vērtēts; RECIST v1.1)*** | n = 32 | | n = 80 | | n = 119 | |
| Pacientu, kuriem bijis notikums (%) | 24 (75,0%) | | 59 (73,8%) | | 88 (73,9%) | |
| Mediāna (mēneši) (95% TI) | 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 | |
| Pacientu, kuriem bijis notikums (%) | 18 (56,3%) | | 42 (52,5%) | | 59 (49,6%) | |
| Mediāna (mēneši) (95% TI) | 12,3 (6,0; NN) | | 14,1 (9,2; NN) | | 15,9 (10,4; NN) | |
| 1 gada OS rādītājs (%) | 52,4% | | 54,8% | | 57,2% | |

TI = ticamības intervāls; *DOR* (*duration of response*) = objektīvās atbildes reakcijas ilgums; *IC* = audzēju infiltrējošās imūnās sistēmas šūnas; *IRF* *(independent review facility)* = neatkarīgs pārskats; NN = nav nosakāms; *ORR* = objektīvās atbildes reakcijas rādītājs; *OS* (*overall survival*) = kopējā dzīvildze; *PFS* (*progression-free survival*) = dzīvildze bez progresēšanas; RECIST = *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* v1.1.

1. paraugkopas galīgās analīzes laikā pacientiem dzīvildzes novērošanas ilguma mediāna bija 96,4 mēneši. Pacientiem ar PD-L1 ekspresiju ≥ 5% (terapeitiskajā indikācijā iekļautie pacienti), *OS*mediāna bija 12,3 mēneši (95% TI: 6,0; 49,8).

2. paraugkopā kombinētie primārie efektivitātes mērķa kritēriji bija apstiprināti *ORR IRF* vērtējumā saskaņā ar RECIST v1.1 un *ORR* pētnieka vērtējumā atbilstoši modificētajiem RECIST (mRECIST) kritērijiem. 310 pacienti saņēma atezolizumabu 1 200 mg devā intravenozas infūzijas veidā ik pēc 3 nedēļām līdz klīniska ieguvuma zaudēšanai. Otrās paraugkopas primāro analīzi veica, kad visi pacienti bija novēroti vismaz 24 nedēļas. Pētījumā tika sasniegti tā papildu primārie mērķa kritēriji 2. paraugkopā, apliecinot statistiski nozīmīgu *IRF* vērtēts *ORR* atbilstoši RECISTv1.1 un pētnieka vērtētam mRECIST, salīdzinot ar iepriekš noteikto vēsturisko 10% atbildes reakciju biežumu kontrolgrupā.

Otrajai paraugkopai tika veikta arī analīze ar dzīvildzes novērošanas ilguma mediānu 21,1 mēnesis. Apstiprinātais *ORR* saskaņā ar *IRF-RECIST v1.1* bija 28,0% (95% TI: 19,5; 37,9) pacientiem, kuriem PD-L1 ekspresija bija ≥ 5%, 19,3% (95% TI: 14,2; 25,4) pacientiem, kuriem PD-L1 ekspresija bija ≥ 1%, un 15,8% (95% TI: 11,9; 20,4) visiem dalībniekiem. Apstiprinātais *ORR* saskaņā ar mRECIST kritērijiem pētnieka vērtējumā bija 29,0% (95% TI: 20,4; 38,9) pacientiem, kuriem PD-L1 ekspresija bija ≥ 5%, 23,7% (95% TI: 18,1; 30,1) pacientiem, kuriem PD-L1 ekspresija bija ≥ 1%, un 19,7% (95% TI: 15,4; 24,6) visiem dalībniekiem. Pilnīgas atbildes reakcijas rādītājs saskaņā ar *IRF-RECIST v1.1* visā dalībnieku populācijā bija 6,1% (95% TI: 3,7; 9,4). Otrajai paraugkopai *DOR* mediāna netika sasniegta PD-L1 ekspresijas apakšgrupā vai visiem dalībniekiem, taču tika sasniegta pacientiem ar PD-L1 ekspresiju < 1% (13,3 mēneši; 95% TI 4,2; NN). OS biežums pēc 12 mēnešiem visiem dalībniekiem bija 37%.

2. paraugkopas galīgās analīzes laikā pacientiem dzīvildzes novērošanas ilguma mediāna bija 46,2 mēneši. *OS* mediāna bija 11,9 mēneši (95% TI: 9,0; 22,8) pacientiem ar PD-L1 ekspresiju ≥ 5%, 9,0 mēneši (95% TI: 7,1; 11,1) pacientiem ar PD-L1 ekspresiju ≥ 1%, un 7,9 mēneši (95% TI: 6,7; 9,3) visiem dalībniekiem.

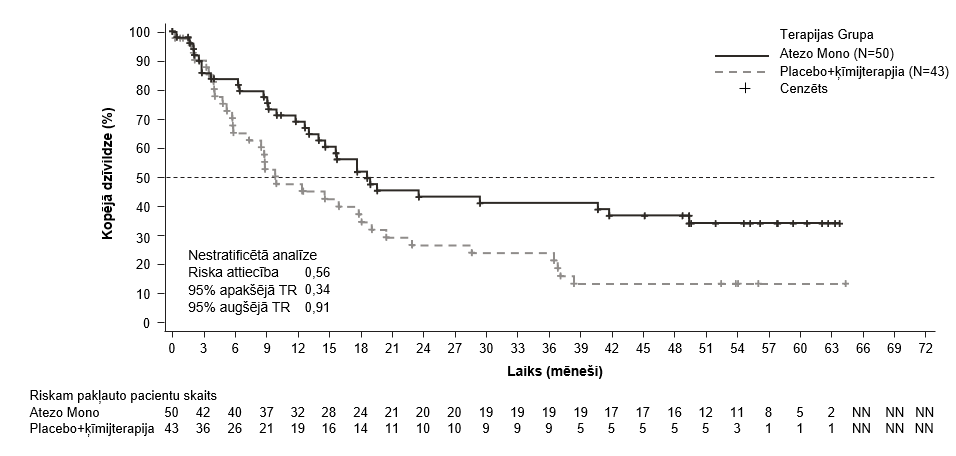
*IMvigor130 (WO30070): III fāzes pētījums par atezolizumaba monoterapiju un lietošanu kombinācijā ar platīnu saturošu ķīmijterapiju pacientiem ar neārstētu lokāli progresējošu vai metastātisku urotēlija karcinomu*

Pacientiem ar lokāli progresējošu vai metastātisku UK, kuri iepriekš nebija saņēmuši sistēmisku terapiju metastātiskas slimības ārstēšanai, tika veikts III fāzes, daudzcentru, randomizēts, placebo kontrolēts, daļēji maskēts (tikai A un C grupa) pētījums IMvigor130, lai novērtētu atezolizumaba + platīnu saturošu kombinētās ķīmijterapijas (t.i., vai nu cisplatīns, vai karboplatīna un gemcitabīna kombinācija), A grupa, un atezolizumaba monoterapijas (B grupa, nemaskēta grupa) efektivitāti un drošumu salīdzinājumā ar placebo + platīnu saturošu kombinēto ķīmijterapiju (C grupa). Kombinētie primārie efektivitātes mērķa kritēriji bija dzīvildze bez slimības progresēšanas (*PFS*) A grupā salīdzinājumā ar C grupu atbilstoši pētnieka novērtējumam un kopējā dzīvildze (*OS*) A grupā salīdzinājumā ar C grupu un tad B grupā salīdzinājumā ar C grupu, analīzi veicot hierarhiskā secībā. Kopējās dzīvildzes atšķirības starp A un B grupām nebija statistiski nozīmīgas, tādēļ, saskaņā ar iepriekš noteikto hierarhisku testēšanas secību, nevarēja veikt turpmāku formālu testēšanu.

Pamatojoties uz neatkarīgās Datu monitorēšanas komitejas (nDMK) ieteikumu pēc dzīvildzes datu agrīnas pārskatīšanas, atezolizumaba monoterapijas grupā tika pārtraukta tādu pacientu iekļaušana, kuriem audzējā bija zema PD-L1 ekspresija (imūnhistoķīmiskajā VENTANA PD‑L1 [SP142] testā mazāk nekā 5% imūnkompetento šūnu bija PD-L1-pozitīvas), jo neplānotā agrīnā analīzē šajā apakšgrupā novēroja mazāku kopējo dzīvildzi, taču tas notika pēc tam, kad lielākā daļa pacientu jau bija iesaistīti pētījumā.

No 719 pacientiem, kuri bija iekļauti atezolizumaba monoterapijas (n=360) un tikai ķīmijterapijas (n=359) grupās, atbilstoši *Galsky* kritērijiem cisplatīna lietošana nebija piemērota attiecīgi 50 un 43 pacientiem, un šiem pacientiem bija audzējs ar augstu PD‑L1 ekspresiju (imūnhistoķīmiskajā VENTANA PD‑L1 [SP142] testā ≥ 5% imūnkompetento šūnu bija PD‑L1 pozitīvas). Šīs pacientu apakšgrupas pētnieciskā analīzē nestratificētā *OS RA* bija 0,56 (95% TI: 0,34; 0,91). *OS* mediāna atezolizumaba monoterapijas grupā bija 18,6 mēneši (95% TI: 14,0; 49,4), un 10,0 mēneši (95% TI: 7,4; 18,1) tikai ķīmijterapijas grupā (skatīt 2. attēlu).

**2. attēls. *Kaplan-Meier* kopējās dzīvildzes līkne pacientiem, kuriem cisplatīna lietošana nebija piemērota un kuriem bija audzējs ar augstu PD-L1 ekspresiju (B un C grupas salīdzinājums)**



*Nesīkšūnu plaušu vēzis*

*Adjuvantā terapija pacientiem ar NSŠPV agrīnā stadijā*

*Intravenozā zāļu forma*

*IMpower010 (GO29527): randomizēts III fāzes klīniskais pētījums pacientiem, kuriem pēc cisplatīnu saturošas ķīmijterapijas ir rezecēts NSŠPV*

III fāzes, atklāts, daudzcentru, randomizēts GO29527 (IMpower010) pētījums tika veikts, lai pacientiem ar IB (audzēju izmērs ≥ 4 cm) – IIIA stadijas NSŠPV (saskaņā ar Starptautiskā Vēža ierobežošanas apvienību *(Union for International Cancer Control)*/Amerikas Apvienotās vēža komitejas *(American Joint Committee on Cancer* – *AJCC)* 7. izdevumu) novērtētu atezolizumaba efektivitāti un drošumu adjuvantā terapijā.

Pacientus ar augstu recidīva risku, kuri ir iekļauti terapeitiskajā indikācijā un kuriem ir II–IIIA stadijas audzējs saskaņā ar 7. izdevuma stadiju klasifikācijas sistēmu, nosaka pēc šādiem atlases kritērijiem:

Audzēja izmērs ≥ 5 cm; vai jebkura izmēra audzēji ar N1 vai N2 statusu; vai audzēji ar invāziju krūškurvja struktūrās (tieša invāzija parietālajā pleirā, krūškurvja sienā, diafragmā, freniskajā nervā, videnes pleirā, parietālajā perikardā, videnē, sirdī, lielajos asinsvados, trahejā, atgriezeniskajā balsenes nervā, barības vadā, skriemeļa ķermenī); vai audzēji, kas skar galveno bronhu < 2 cm distāli no trahejas ķīļa, bet neskarot trahejas ķīli; vai audzēji, kas ir saistīti ar atelektāzi vai visas plaušas obstruktīvu pneimonītu; vai audzēji ar atsevišķu(-iem) mezgliņu(-iem) tajā pašā daivā vai citā ipsilaterālajā daivā kā primārajā vietā.

Pētījumā netika iekļauti pacienti ar N2 statusa audzējiem ar invāziju videnē, sirdī, lielajos asinsvados, trahejā, atgriezeniskajā balsenes nervā, barības vadā, skriemeļa ķermenī, trahejas ķīlī vai ar atsevišķu(‑iem) audzēja mezgliņu(‑iem) citā ipsilaterālajā daivā.

Kopumā 1 280 pētījumā iekļautajiem pacientiem tika veikta pilnīga audzēja rezekcija, un viņi varēja saņemt līdz pat 4 cisplatīnu saturošas ķīmijterapijas cikliem. Cisplatīnu saturošas ķīmijterapijas shēmas ir aprakstītas 6. tabulā.

**6. tabula. Adjuvantās ķīmijterapijas shēmas (IMpower010)**

|  |  |
| --- | --- |
| **Adjuvantā cisplatīnu saturoša ķīmijterapija:**  Cisplatīns 75 mg/m2 intravenozi katra 21 dienas cikla 1. dienā kopā ar vienu no norādītajām terapijas shēmām | Vinorelbīns 30 mg/m2 intravenozi, 1. un 8. dienā |
| Docetaksels 75 mg/m2 intravenozi, 1. dienā |
| Gemcitabīns 1 250 mg/m2 intravenozi, 1. un 8. dienā |
| Pemetrekseds 500 mg/m2 intravenozi, 1. dienā (neplakanšūnu) |

Pēc cisplatīnu saturošas terapijas (līdz 4 cikliem) pabeigšanas, kopumā 1 005 pacienti tika randomizēti grupās (1:1), lai saņemtu atezolizumabu (A grupa) vai piemērotāko atbalstošo aprūpi (*best supportive care – BSC*) (B grupa). Ievadīja vienu fiksētu 1 200 mg atezolizumaba devu i.v. infūzijas veidā ik pēc 3 nedēļām 16 ciklus, izņemot, ja bija slimības recidīvs vai ja konstatēja nepieņemamu toksicitāti. Randomizācija tika stratificēta pēc dzimuma, slimības stadijas, histoloģijas un audzēja PD-L1 ekspresijas.

Pacienti no pētījuma tika izslēgti, ja viņiem anamnēzē bija autoimūna slimība, ja viņiem 28 dienu laikā pirms randomizācijas bija ievadītas dzīvas novājinātas vakcīnas, četru nedēļu laikā pirms randomizācijas bija lietoti sistēmiski imūnsistēmu stimulējoši līdzekļi, vai divu nedēļu laikā pirms randomizācijas bija lietotas sistēmiskas imūnsupresīvas zāles. Audzēji tika vērtēti randomizācijas posma sākumā un ik pēc 4 mēnešiem pirmajā gadā pēc 1. cikla 1. dienas un turpmāk ik pēc 6 mēnešiem līdz piektajam gadam, bet pēc tam reizi gadā.

Demogrāfiskie rādītāji un slimības sākotnējās īpašības ITT populācijā abās terapijas grupās bija labi līdzsvarotas. Pacientu vecuma mediāna bija 62 gadi (diapazons: 26–84), un 67% pacientu bija vīrieši. Vairums pacientu bija baltādaini (73%) un aziāti (24%). Vairums pacientu bija smēķētāji vai bijušie smēķētāji (78%), un viņu sākotnējais funkcionālo spēju statuss pēc ECOG klasifikācijas bija 0 (55%) vai 1 (44%). Kopumā 12% pacientu bija IB stadijas, 47% bija II stadijas un 41% bija IIIA stadijas audzējs. Pacientu īpatsvars, kuriem bija audzējs ar PD-L1 ekspresiju ≥ 1% un ≥ 50% audzēja šūnu, ekspresiju nosakot pēc VENTANA PD-L1 (SP263) paneļa, attiecīgi bija 55% un 26%.

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija dzīvildze bez slimības izpausmēm *(DFS: disease-free survival)*, kā to novērtēja pētnieks. DFS definēja kā laiku no randomizācijas brīža, līdz radās pirmais no šādiem notikumiem: pirmreizēji fiksētais slimības recidīvs, jauns primārs NSŠPV, nāve jebkādu iemeslu dēļ. Primārais efektivitātes mērķis bija izvērtēt DFS populācijā ar PD-L1 ≥ 1% audzēja šūnu pacientiem ar II–IIIA stadijas vēzi. Sekundārais efektivitātes mērķis bija izvērtēt DFS populācijā ar PD-L1 ≥ 50% audzēja šūnu pacientiem ar II–IIIA stadijas vēzi un kopējo dzīvildzi (OS) ITT populācijā.

Pirmā DFS starpposma analīze liecināja, ka pētījums ir sasniedzis savu primāro efektivitātes mērķi. Analizējot pacientus ar PD‑L1 ekspresiju ≥ 50% audzēja šūnu, II–IIIA stadijas vēzi bez EGFR mutācijām vai ALK aberācijas (n=209), tika konstatēta DFS uzlabošanās atezolizumaba grupā, salīdzinot ar *BSC* grupu. Galīgās DFS analīzes laikā rezultāti bija konsekventi, un novērošanas laika mediāna bija 65 mēneši.

Galvenie DFS un OS efektivitātes rezultāti pacientu populācijā ar PD-L1 ≥ 50% audzēja šūnu, ar II–IIIA stadijas vēzi bez EGFR mutācijām vai ALK aberācijas ir apkopoti 7. tabulā. *Kaplan-Meier* līkne attiecībā uz DFS ir redzama 3. attēlā.

**7. tabula. Efektivitāte pacientu populācijā ar PD-L1 ekspresiju ≥ 50% audzēja šūnu, ar II‑IIIA stadijas vēzi** **bez EGFR mutācijām vai ALK aberācijas (IMpower010)**

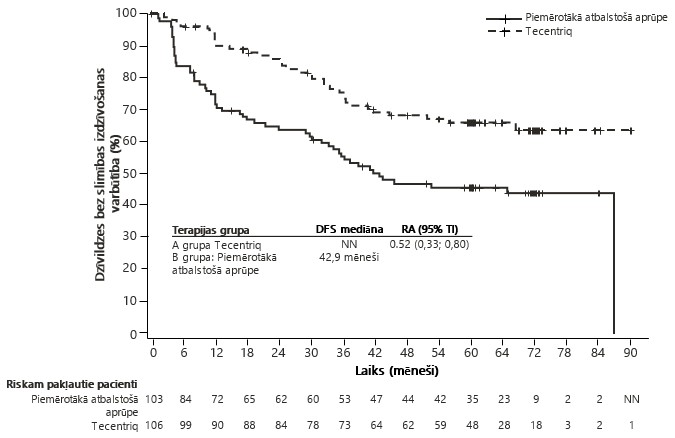
| **Efektivitātes mērķa kritērijs** | **A grupa**  (atezolizumabs) | **B grupa**  (piemērotākā atbalstošā aprūpe) |
| --- | --- | --- |
| ***DFS atbilstoši pētnieka novērtējumam\**** | n=106 | n=103 |
| Notikumu skaits (%) | 34 (32,1%) | 55 (53,4%) |
| DFS ilguma mediāna (mēnešos) | NN | 42,9 |
| 95% TI | (NN) | (32,0; NN) |
| Stratificētāǂ risku attiecība (95% TI) | 0,52 (0,33; 0,80) | |
| ***OS\**** | n=106 | n=103 |
| Notikumu skaits (%) | 22 (20,8%) | 41 (39,8%) |
| OS ilguma mediāna (mēnešos) | NN | 87,1 |
| 95% TI | (NN) | (72,0; NN) |
| Stratificētāǂ risku attiecība (95% TI) | 0,47 (0,28; 0,80) | |

DFS = dzīvildze bez slimības izpausmēm *(disease-free survival)*; TI = ticamības intervāls; NN = nav nosakāms

\* Aktualizēta DFS un OS analīze klīnisko datu nolasīšanas brīdī 2024. gada 26. janvārī.

ǂ Stratificēts pēc stadijas, dzimuma un histoloģijas.

**3. attēls. *Kaplan-Meier* dzīvildzes bez slimības izpausmēm līkne pacientu populācijā ar PD-L1 ekspresiju ≥ 50% audzēja šūnu, II–IIIA stadijas vēzi bez EGFR mutācijām vai ALK aberācijas (IMpower010)**



Atezolizumaba grupā novērotā DFS uzlabošanās salīdzinājumā ar *BSC* grupu bija līdzīga lielākajā daļā iepriekš definēto apakšgrupu, pacientu populācijā ar PD-L1 ≥ 50% audzēja šūnu, II–IIIA stadijas vēzi bez EGFR mutācijām vai ALK aberācijas, arī pacientiem ar neplakanšūnu NSŠPV (nestratificētā RA 0,40; 95% TI: 0,23; 0,70; DFS mediāna NN pret 36,8 mēnešiem) un pacientiem ar plakanšūnu NSŠPV (nestratificētā RA 0,67; 95% TI: 0,34; 1,32; DFS mediāna nebija nosakāma.

*Progresējoša NSŠPV pirmās izvēles terapija*

*Intravenozā zāļu forma*

*IMpower150 (GO29436): randomizēts III fāzes klīniskais pētījums par ķīmijterapiju iepriekš nesaņēmušiem pacientiem ar metastātisku neplakanšūnu NSŠPV, kombinācijā ar paklitakselu un karboplatīnu, kopā ar bevacizumabu vai bez tā*

III fāzes, atklāts, daudzcentru, starptautisks, randomizēts pētījums IMpower150 tika veikts, lai ķīmijterapiju iepriekš nesaņēmušiem pacientiem ar metastātisku neplakanšūnu NSŠPV novērtētu atezolizumaba efektivitāti un drošumu kombinācijā ar paklitakselu un karboplatīnu, kopā ar bevacizumabu vai bez tā.

Pacienti netika iekļauti pētījumā, ja viņiem anamnēzē bija autoimūna slimība, dzīva, novājināta vakcīna ievadīta 28 dienu laikā pirms randomizācijas, sistēmiski imūnstimulējoši līdzekļi ievadīti 4 nedēļu laikā pirms vai sistēmiski imūnsupresīvi līdzekļi ievadīti 2 nedēļu laikā pirms randomizācijas, aktīvas vai neārstētas metastāzes CNS, radioloģiski konstatēta nepārprotama audzēja infiltrācija krūškurvja lielajos asinsvados vai nepārprotama plaušu bojājumu kavitācija. Audzējs tika izmeklēts ik pēc 6 nedēļām pirmajās 48 nedēļās pēc 1. cikla 1. dienas un turpmāk – ik pēc 9 nedēļām. Audzēja audu paraugos tika noteikta PD‑L1 ekspresija uz audzēju šūnu (AŠ) un audzēju infiltrējušo imūnsistēmas šūnu (IŠ) virsmas, un šī izmeklējuma rezultāti tika izmantoti, lai definētu PD‑L1 ekspresijas apakšgrupas turpmāk aprakstītajai analīzei.

Pētījumā tika iekļauti pavisam 1 202 pacienti, kuri tika randomizēti grupās (1:1:1), lai saņemtu vienu no 8. tabulā aprakstītajām terapijas shēmām. Randomizācija tika stratificēta pēc dzimuma, aknu metastāžu esamības un audzēja PD‑L1 ekspresijas uz AŠ un IŠ virsmas.

**8. tabula. Intravenozi ievadītās terapijas shēmas (IMpower150)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Terapijas shēma** | **Indukcijas posms**  **(No četriem līdz sešiem 21 dienu ilgiem cikliem)** | **Uzturošas terapijas posms**  **(21 dienu ilgi cikli)** |
| A | Atezolizumabsa (1 200 mg) + paklitaksels (200 mg/m2)b,c + karboplatīnsc (AUC 6) | Atezolizumabsa (1 200 mg) |
| B | Atezolizumabsa (1 200 mg) + bevacizumabsd (15 mg/kg ķ.m.) + paklitaksels (200 mg/m2)b,c + karboplatīnsc (AUC 6) | Atezolizumabsa (1 200 mg) + bevacizumabsd (15 mg/kg ķ.m.) |
| C | Bevacizumabsd (15 mg/kg ķ.m.) + paklitaksels (200 mg/m2)b,c + karboplatīnsc (AUC 6) | Bevacizumabsd (15 mg/kg ķ.m.) |

a Atezolizumabs tika ievadīts līdz brīdim, kad atbilstoši pētnieka novērtējumam zuda klīniskais ieguvums.

b Paklitaksela sākumdeva aziātu rases/etniskās grupas pacientiem bija 175 mg/m2, jo pacientiem no Āzijas valstīm ir augstāks kopējais hematoloģisko toksisko izpausmju līmenis nekā pacientiem no citām valstīm.

c Paklitaksels un karboplatīns tika ievadīti, līdz radās pirmais no šādiem iespējamiem notikumiem – 4 vai 6 terapijas ciklu pabeigšana, slimības progresēšana vai nepieņemamas toksicitātes rašanās.

d. Bevacizumabs tika ievadīts līdz brīdim, kad slimība progresēja vai radās nepieņemama toksicitāte.

Pacientu demogrāfiskais raksturojums un slimības raksturojums sākotnējā stāvoklī pētījuma populācijā bija labi līdzsvarotas starp terapijas grupām. Vecuma mediāna bija 63 gadi (diapazons no 31 līdz 90), un 60 % pacientu bija vīrieši. Vairums pacientu bija baltās rases pārstāvji (82 %). Aptuveni 10 % pacientu bija zināma EGFR mutācija, 4 % pacientu bija zināmas ALK aberācijas, 14 % pacientu pētījuma sākumā bija metastāzes aknās, un vairums pacientu pētījuma laikā bija vai iepriekš bija bijuši smēķētāji (80 %). ECOG funkcionālais stāvoklis pētījuma sākumā bija 0 (43 %) vai 1 (57 %). 51 % pacientu audzējā PD‑L1 ekspresija bija ≥ 1 % AŠ vai ≥ 1 % IŠ, un 49 % pacientu audzējā PD‑L1 ekspresija bija < 1 % AŠ un < 1 % IŠ.

PFS galīgās analīzes laikā pacientu novērošanas ilguma mediāna bija 15,3 mēneši. ITT populācijā, kurā tika iekļauti arī pacienti ar EGFR mutācijām vai ALK aberācijām, kuriem iepriekš būtu jābūt ārstētiem ar tirozīnkināzes inhibitoriem, B terapijas grupā tika novērota klīniski nozīmīgi lielāka PFS nekā C terapijas grupā (RA bija 0,61, 95 %TI: 0,52; 0,72; PFS mediāna attiecīgi 8,3 un 6,8 mēneši).

OS starpposma analīzes laikā pacientu novērošanas ilguma mediāna bija 19,7 mēneši. Galvenie šīs analīzes, kā arī aktualizētas PFS analīzes rezultāti ITT populācijā ir apkopoti 9. un 10. tabulā. *Kaplan‑Meier* OS līkne ITT populācijā redzama 4. attēlā. 5. attēlā apkopoti OS rezultāti ITT un PD‑L1 apakšgrupās. Aktualizēti PFS rezultāti redzami arī 6. un 7. attēlā.

**9. tabula. Aktualizēts apkopojums par efektivitāti ITT populācijā (IMpower150)**

| **Efektivitātes mērķa kritērijs** | **A grupa**  **(Atezolizumabs + paklitaksels + karboplatīns)** | **B grupa**  **(Atezolizumabs + bevacizumabs + paklitaksels + karboplatīns)** | **C grupa**  **(Bevacizumabs + paklitaksels + karboplatīns)** |
| --- | --- | --- | --- |
| **Sekundārie mērķa kritēriji#** |  |  |  |
| ***PFS atbilstoši pētnieka novērtējumam (RECIST v1.1)\**** | n = 402 | n = 400 | n = 400 |
| Notikumu skaits (%) | 330 (82,1 %) | 291 (72,8 %) | 355 (88,8 %) |
| PFS ilguma mediāna (mēneši) | 6,7 | 8,4 | 6,8 |
| 95 % TI | (5,7; 6,9) | (8,0; 9,9) | (6,0; 7,0) |
| Stratificēta risku attiecība‡^ (95 % TI)  p vērtība1,2 | 0,91 (0,78; 1,06)  0,2194 | 0,59 (0,50; 0,69)  < 0,0001 | --- |
| PFS biežums 12 mēnešos (%) | 24 | 38 | 20 |
| ***Starpposma OS analīze\**** | n = 402 | n = 400 | n = 400 |
| Nāves gadījumu skaits (%)  Laika mediāna līdz notikumam (mēneši)  95 % TI | 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) |
| Stratificēta risku attiecība‡^ (95 % TI)  p vērtība1,2 | 0,85 (0,71; 1,03)  0,0983 | 0,76 (0,63; 0,93)  0,006 | --- |
| 6 mēnešu OS sastopamība (%) | 84 | 85 | 81 |
| 12 mēnešu OS sastopamība (%) | 66 | 68 | 61 |
| ***Kopējā labākā atbildes reakcija3 atbilstoši pētnieka novērtējumam\* (RECIST 1.1)*** | n = 401 | n = 397 | n = 393 |
| Pacientu skaits (%) | 163 (40,6 %) | 224 (56,4 %) | 158 (40,2 %) |
| 95 % TI | (35,8; 45,6) | (51,4; 61,4) | (35,3; 45,2) |
| Pilnīgas atbildes reakcijas gadījumu skaits (%) | 8 (2,0 %) | 11 (2,8 %) | 3 (0,8 %) |
| Daļējas atbildes reakcijas gadījumu skaits (%) | 155 (38,7 %) | 213 (53,7 %) | 155 (39,4 %) |
| ***DOR atbilstoši pētnieka novērtējumam\* (RECIST v1.1)*** | n = 163 | n = 224 | n = 158 |
| Mediāna mēnešos | 8,3 | 11,5 | 6,0 |
| 95 % TI | (7,1; 11,8) | (8,9; 15,7) | (5,5; 6,9) |

# Primārie efektivitātes mērķa kritēriji bija PFS un OS un tie tika analizēti ITT pirmatnējā tipa (*wild-type –* WT) populācijā, t.i. neiekļaujot pacientus ar EGPR mutācijām vai ALK aberācijām.

1 Pamatojoties uz stratificētu *log-rank* testu.

2Informācijas nolūkā; ITT populācijā salīdzinājumi starp B grupu un C grupu, kā arī starp A grupu un C grupu formāli netika noteikti atbilstoši iepriekš definētai analīzes hierarhijai.

3 Kopējā labākā atbildes reakcija pilnīgai atbildes reakcijai un daļējai atbildes reakcijai.

‡ Stratificēts pēc dzimuma, metastāžu esamības aknās un PD‑L1 ekspresijas audzējā uz AŠ un IŠ virsmas.

^ Visos risku attiecības aprēķinos salīdzinājuma grupa ir C grupa.

\* Aktualizēta PFS analīze un starpposma OS analīze klīniskā robežpunktā – 2018. gada 22. janvārī. PFS = dzīvildze bez slimības progresēšanas; RECIST = Atbildes reakcijas novērtējuma kritēriji norobežotos audzējos, 1.1. redakcija (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*);

TI = ticamības intervāls; DOR = atbildes reakcijas ilgums; OS = kopējā dzīvildze.

**10. tabula. Aktualizēts apkopojums par efektivitāti A grupā salīdzinot ar B grupu ITT populācijā (IMpower150)**

| **Efektivitātes mērķa kritērijs** | **A grupa**  **(Atezolizumabs + paklitaksels + karboplatīns)** | **B grupa**  **(Atezolizumabs + bevacizumabs + paklitaksels + karboplatīns)** |
| --- | --- | --- |
| ***PFS atbilstoši pētnieka novērtējumam (RECIST v1.1)\**** | n = 402 | n = 400 |
| Notikumu skaits (%) | 330 (82,1 %) | 291 (72,8 %) |
| PFS ilguma mediāna (mēneši) | 6,7 | 8,4 |
| 95% TI | (5,7; 6,9) | (8,0; 9,9) |
| Stratificētā risku attiecība‡^(95% TI)  p vērtība1,2 | 0,67 (0,57; 0,79)  < 0,0001 | |
| ***Starpposma OS analīze\**** | n = 402 | n = 400 |
| Nāves gadījumu skaits (%)  Laika mediāna līdz notikumam (mēneši)  95% TI | 206 (51,2 %)  19,5  (16,3; 21,3) | 192 (48,0 %)  19,8  (17,4; 24,2) |
| Stratificētā risku attiecība‡^ (95% TI)  p vērtība1,2 | 0,90 (0,74; 1,10)  0,3000 | |

1 Pamatojoties uz stratificētu *log-rank* testu.

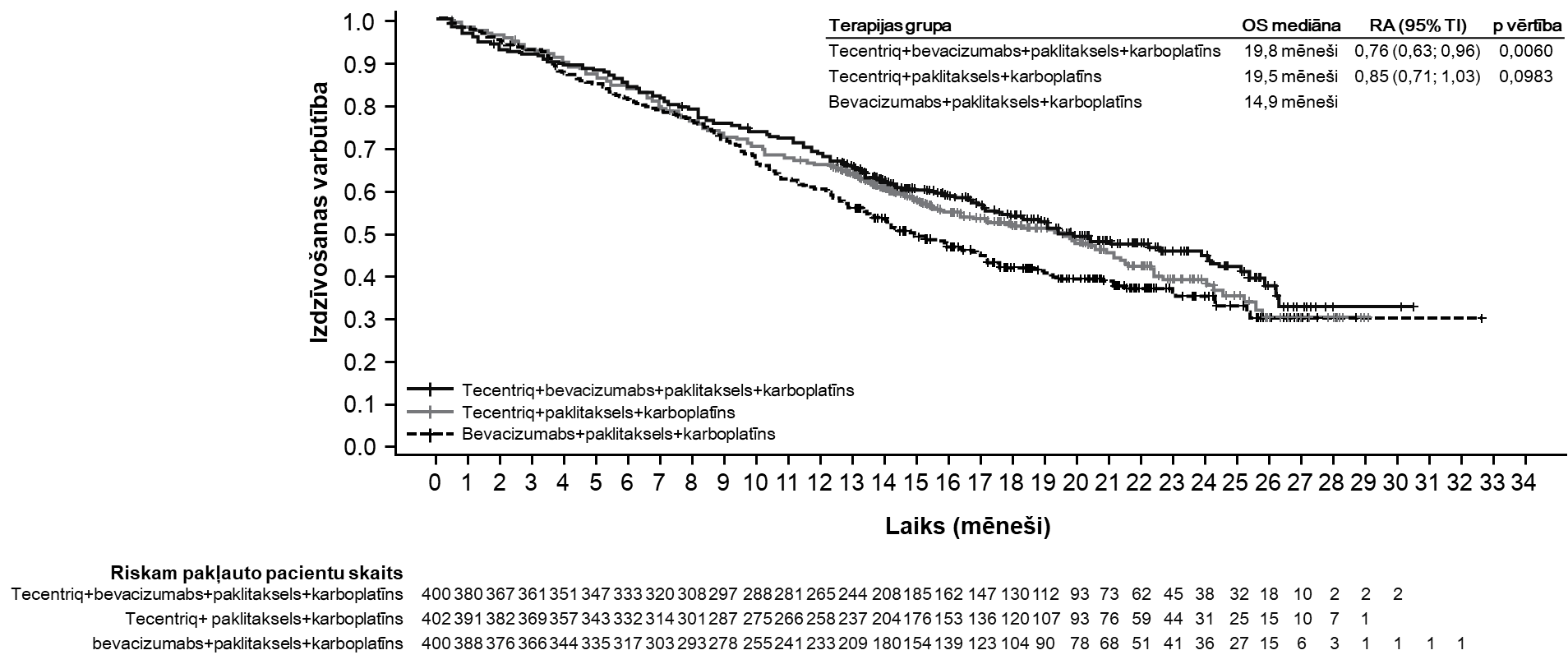
2 Informācijas nolūkā; ITT populācijā salīdzinājumi starp A grupu un B grupu nebija iekļauti iepriekš definētā analīzes hierarhijā.

‡ Stratificēts pēc dzimuma, metastāžu esamības aknās un PD‑L1 ekspresijas uz AŠ un IŠ virsmas.

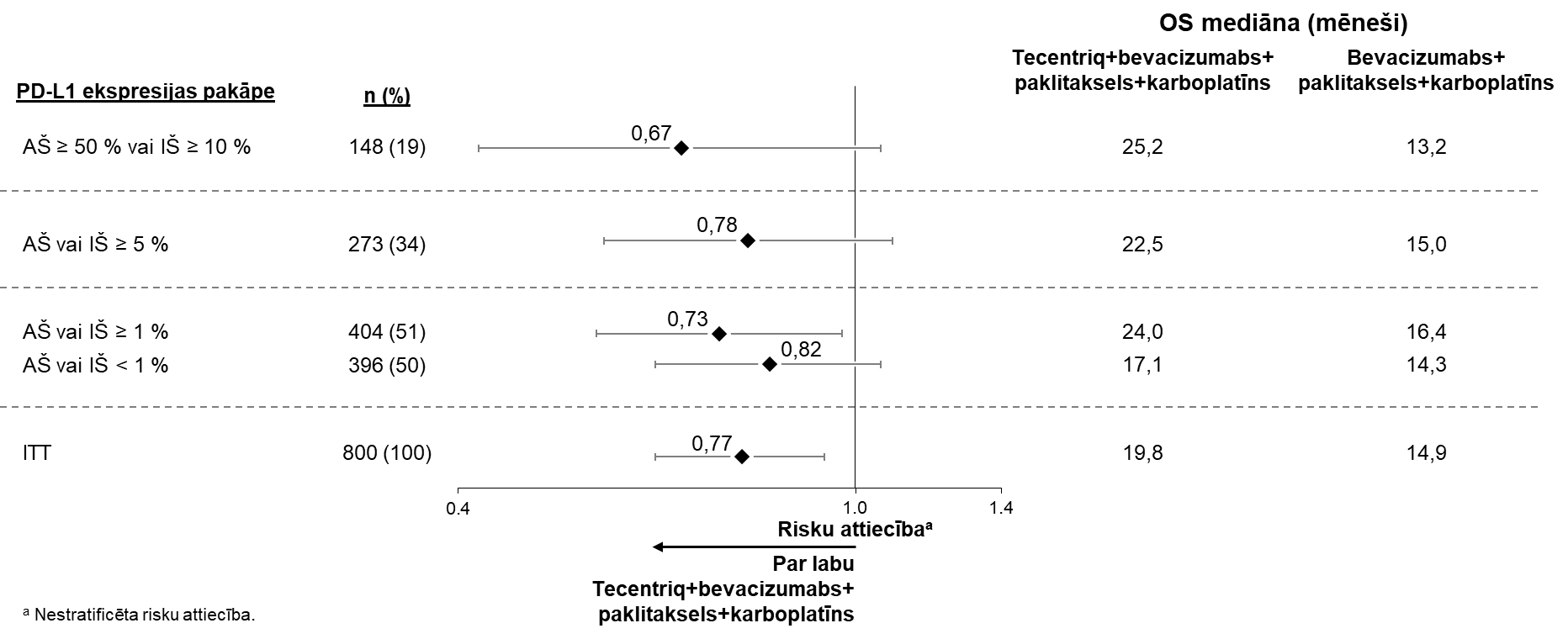
\* Aktualizēta PFS analīze un starpposma OS analīze klīniskā robežpunktā – 2018. gada 22. janvārī.

^ Visos risku attiecības aprēķinos salīdzinājuma grupa ir A grupa.

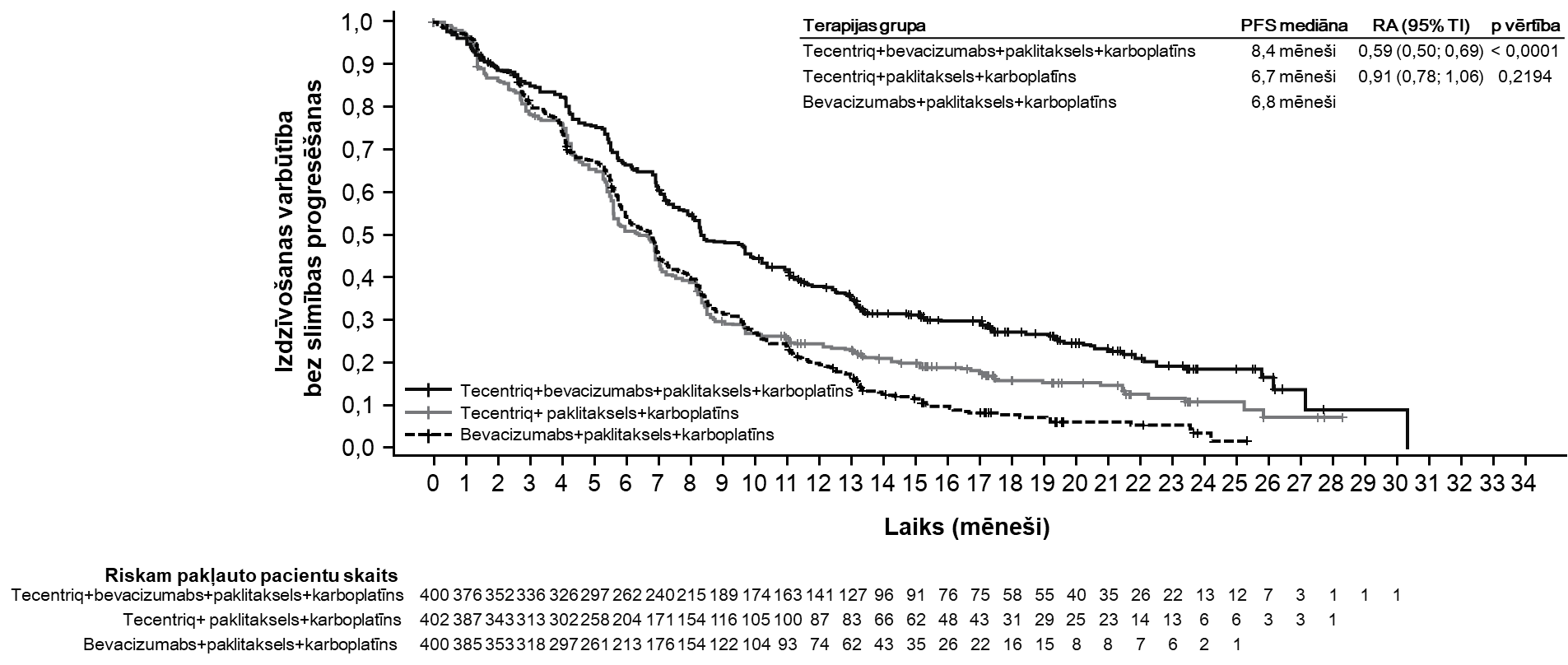
**4. attēls. Kopējās dzīvildzes *Kaplan-Meier* līkne ITT populācijā (IMpower150)**



**5. attēls. Kopējās dzīvildzes metaanalīzes diagramma atbilstoši PD‑L1 ekspresijai ITT populācijā, B un C grupas salīdzinājums (IMpower150)**



**6. attēls. PFS *Kaplan-Meier* līkne ITT populācijā (IMpower150)**



**7. attēls. Dzīvildzes bez slimības progresēšanas metaanalīzes diagramma atbilstoši PD‑L1 ekspresijai ITT populācijā, B un C grupas salīdzinājums (IMpower150)**



B grupā salīdzinājumā ar C grupu iepriekš definētā apakšgrupu analīze no starpposma OS analīzes liecināja par OS uzlabošanos pacientiem ar EGFR mutācijām vai ALK aberācijām (risku attiecība [RA] 0,54, 95 % TI: 0,29; 1,03; OS mediāna attiecīgi nav sasniegta un 17,5 mēneši) un ar metastāzēm aknās (RA: 0,52; 95 % TI: 0,33; 0,82; OS mediāna attiecīgi 13,3 un 9,4 mēneši). PFS uzlabošanās tika pierādīta arī pacientiem ar EGFR mutācijām vai ALK aberācijām (RA: 0,55; 95 % TI: 0,35; 0,87; PFS mediāna attiecīgi 10,0 un 6,1 mēneši) un ar metastāzēm aknās (RA: 0,41; 95 % TI: 0,26; 0,62; PFS mediāna attiecīgi 8,2 un 5,4 mēneši). Pacientu apakšgrupās vecumā līdz 65 gadiem un no 65 gadu vecuma OS rezultāti bija līdzīgi. Dati par pacientiem no 75 gadu vecuma ir pārāk ierobežoti, lai varētu izdarīt secinājumus par šo pacientu grupu. Visās apakšgrupu analīzēs formāla statistiska analīze nebija plānota.

*IMpower130 (GO29537): randomizēts III fāzes klīniskais pētījums par ķīmijterapiju iepriekš nesaņēmušiem pacientiem ar metastātisku neplakanšūnu NSŠPV, kombinācijā ar nab‑paklitakselu un karboplatīnu*

III fāzes, nemaskēts, randomizēts pētījums GO29537 (IMpower130) tika veikts, lai noteiktu atezolizumaba efektivitāti un drošumu, lietojot kombinācijā ar nab‑paklitakselu un karboplatīnu, ķīmijterapiju iepriekš nesaņēmušiem pacientiem ar metastātisku neplakanšūnu NSŠPV. Pacientiem ar EGFR mutācijām vai ALK aberācijām iepriekš bija jābūt saņēmušiem terapiju ar tirozīnkināzes inhibitoriem.

Pacientu slimības stadija tika noteikta atbilstoši Amerikas Apvienotās Vēža komitejas (*American Joint Committee on Cancer* – *AJCC*) 7. izdevumam. Pacienti netika iekļauti pētījumā tad, ja viņiem anamnēzē bija autoimūna slimība, ja 28 dienu laikā pirms randomizēšanas viņi bija imunizēti ar dzīvu, novājinātu vakcīnu, ja 4 iepriekšējo nedēļu laikā viņiem bija ievadīts imunstimulējošs līdzeklis vai 2 iepriekšējo nedēļu laikā pirms randomizēšanas – sistēmiskas imūnsupresīvas zāles, un tad, ja pacientiem bija aktīvas vai neārstētas metastāzes CNS. Pacienti, kuri iepriekš bija saņēmuši terapiju ar CD137 agonistu vai imūnsistēmas kontrolpunktu blokatoru (anti‑PD‑1 vai anti‑PD‑L1 terapeitiskās antivielas), nebija piemēroti dalībai pētījumā. Taču pacientus, kuri iepriekš bija saņēmuši anti‑CTLA‑4 terapiju, varēja iesaistīt pētījumā, ja vien pēdējā deva bija ievadīta vismaz 6 nedēļas pirms randomizēšanas un anamnēzē nebija smagu, anti‑CTLA‑4 līdzekļa izraisītu, imūnmediētu blakusparādību (NCI *CTCAE* 3. un 4. pakāpe). 48 nedēļu laikā pēc 1. cikla audzējs tika izmeklēts ik pēc 6 nedēļām, bet turpmāk – ik pēc 9 nedēļām. Audzēja paraugos tika noteikta PD‑L1 ekspresija uz audzēja šūnām (TC) un audzēju infiltrējošām imūnsistēmas šūnām (IC), un šī izmeklējuma rezultātus izmantoja, lai zemāk aprakstītajai analīzei definētu PD‑L1 ekspresijas apakšgrupas.

Pacienti, tostarp pacienti ar EGFR mutācijām vai ALK aberācijām, tika iesaistīti pētījumā un attiecībā 2:1 randomizēti vienas 11. tabulā aprakstītās terapijas shēmas saņemšanai. Randomizēšana tika stratificēta pēc dzimuma, metastāzēm aknās un PD‑L1 ekspresijas uz TC un IC virsmas. Pacienti, kuri saņēma B terapijas shēmu, pēc slimības progresēšanas varēja mainīt grupu un saņemt atezolizumaba monoterapiju.

**11. tabula. Intravenozās terapijas shēmas (IMpower130)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Terapijas  shēma** | | **Indukcijas terapija  (Četri vai seši 21 dienu ilgi cikli)** | **Uzturoša terapija  (21 dienu ilgi cikli)** |
| A | Atezolizumabs (1 200 mg)a + nab‑paklitaksels (100 mg/m2)b,c + karboplatīns (AUC 6)c | | Atezolizumabs (1 200 mg)a |
| B | Nab‑paklitaksels (100 mg/m2)b,c + karboplatīns (AUC 6)c | | Labākā uzturošā terapija vai pemetrekseds |

a Atezolizumabs tiek ievadīts līdz brīdim, kad atbilstoši pētnieka novērtējumam zudis klīniskais ieguvums.

b Nab‑paklitaksels tiek ievadīts katra cikla 1., 8. un 15. dienā.

c Nab‑paklitaksels un karboplatīns tiek ievadīti līdz brīdim, kad bija pabeigti 4‑6 cikli, slimība progresēja vai radās nepieņemama toksicitāte (atkarībā no tā, kurš iestājās pirmais).

Pētījuma populācijas (n=679) demogrāfiskās un slimības sākotnējās īpašības starp terapijas grupām bija labi līdzsvarotas. Vecuma mediāna bija 64 gadi (diapazons no 18 līdz 86 gadiem). Vairums pacientu bija vīrieši (59 %) un baltās rases pārstāvji (90 %). Pētījuma sākumā metastāzes aknās bija 14,7 % pacientu, un vairums pacientu pētījuma sākumā bija pašreizēji smēķētāji vai iepriekš bijuši smēķētāji (88 %). Vairumam pacientu pētījuma sākumā *ECOG* funkcionālais statuss atbilda 1. pakāpei (59 %), bet PD‑L1 ekspresija bija < 1% (aptuveni 52 %). No 107 pacientiem B grupā, kuriem pēc indukcijas terapijas bija atbildes reakcija kā stabila slimība, daļēja atbildes reakcija vai pilnīga atbildes reakcija, 40 saņēma pemetreksedu, kā papildu balstterapiju.

Primārā analīze tika veikta par visiem pacientiem, izņemot pacientus ar EGFR mutācijām vai ALK aberācijām, definēta kā ārstēšanai paredzēta-pirmatnējā tipa (ITT-WT) populācija (n=679). Pacientu dzīvildzes novērošanas laika mediāna bija 18,6 mēneši, un pacientiem atezolizumaba, nab‑paklitaksela un karboplatīna grupā bija labāka OS un PFS nekā kontrolgrupā. Galvenie rezultāti ir apkopoti 12. tabulā, bet OS un PFS *Kaplan‑Meier* līknes redzamas attiecīgi 8. un 10. attēlā. OS un PFS pētnieciskie rezultāti atbilstoši PD-L1 ekspresijai ir apkopoti attiecīgi 9. un 11. attēlā. Atezolizumaba, nab‑paklitaksela un karboplatīna grupas pacientiem ar metastāzēm aknās PFS vai OS nebija lielāka par pacientiem nab‑paklitaksela un karboplatīna grupā (attiecīgi, PFS - RA 0,93, 95% TI:0,59; 1,47 un OS - RA 1,04, 95 % TI: 0,63; 1,72).

Pēc slimības progresēšanas jebkādu pretvēža imūnterapiju, tostarp arī atezolizumabu kā terapijas maiņas līdzekli (41 % visu pacientu), saņēma 59 % pacientu nab‑paklitaksela un karboplatīna grupā un 7,3 % pacientu atezolizumaba, nab‑paklitaksela un karboplatīna grupā.

Pētnieciskā analīzē ar ilgāku novērošanas laiku (mediāna: 24,1 mēneši), OS mediāna abās grupās bija nemainīga salīdzinot ar primāro analīzi, proti, RA = 0,82 (95% TI: 0,67; 1,01).

**12. tabula. Efektivitātes kopsavilkums pētījuma IMpower130 primārā analīzē (ITT-WT populācija)**

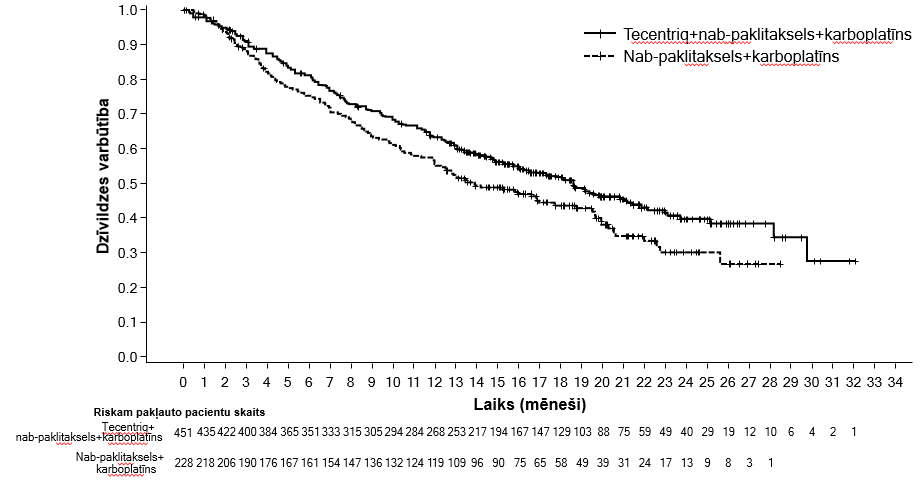
| **Efektivitātes mērķa kritēriji** | **A grupa**  **Atezolizumabs + nab‑paklitaksels + karboplatīns** | **B grupa**  **Nab‑paklitaksels+ karboplatīns** |
| --- | --- | --- |
| **Kombinētie primārie mērķa kritēriji** |  |  |
| ***OS*** | n=451 | n=228 |
| Nāves gadījumu skaits (%) | 226 (50,1 %) | 131 (57,5 %) |
| Laika mediāna līdz notikumam (mēneši) | 18,6 | 13,9 |
| 95 % TI | (16,0; 21,2) | (12,0; 18,7) |
| Stratificēta risku attiecība ‡ (95 % TI) | 0,79 (0,64; 0,98) | |
| p vērtība | 0,033 | |
| 12 mēnešu *OS* (%) | 63 | 56 |
| ***PFS atbilstoši pētnieka vērtējumam (RECIST v1.1***) | n=451 | n=228 |
| Gadījumu skaits (%) | 347 (76,9 %) | 198 (86,8 %) |
| *PFS* ilguma mediāna (mēneši) | 7,0 | 5,5 |
| 95 % TI | (6,2; 7,3) | (4,4; 5,9) |
| Stratificēta risku attiecība ‡ (95 % TI) | 0,64 (0,54; 0,77) | |
| p vērtība | < 0,0001 | |
| 12 mēnešu *PFS* (%) | 29 % | 14 % |
| **Citi mērķa kritēriji** |  |  |
| ***ORR atbilstoši pētnieka vērtējumam (RECIST v1.1)*** ***^*** | n=447 | n=226 |
| Pacientu, kuriem bijis notikums, skaits (%) | 220 (49,2 %) | 72 (31,9 %) |
| 95 % TI | (44,5; 54,0) | (25,8; 38,4) |
| Pilnīgas atbildes reakcijas gadījumu skaits (%) | 11 (2,5 %) | 3 (1,3 %) |
| Daļējas atbildes reakcijas gadījumu skaits (%) | 209 (46,8 %) | 69 (30,5 %) |
| ***DOR atbilstoši pētnieka vērtējumam (RECIST 1.1)*** ***^*** | n=220 | n=72 |
| Mediāna mēnešos | 8,4 | 6,1 |
| 95 % TI | (6,9; 11,8) | (5,5; 7,9) |

‡ Stratificējot pēc dzimuma un PD‑L1 ekspresijas uz TC un IC.

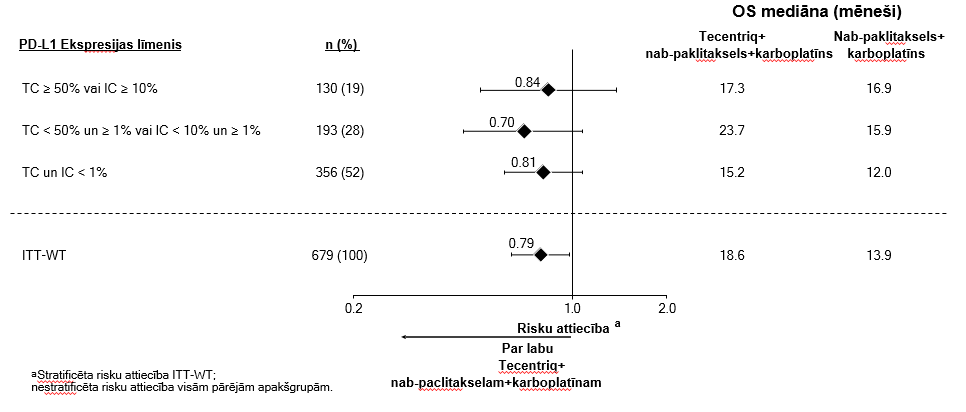
^ Apstiprināts ORR un DoR ir izpētes mērķa kritēriji.

PFS – dzīvildze bez slimības progresēšanas (*progression-free survival*); RECIST – atbildes reakcijas noteikšanas kritēriji norobežotos audzējos v 1.1. (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*); TI – ticamības intervāls; ORR – objektīvas atbildes reakcijas biežums (*objective response rate*); *DOR* – atbildes reakcijas ilgums (*duration of response*); OS – kopējā dzīvildze (*overall survival*).

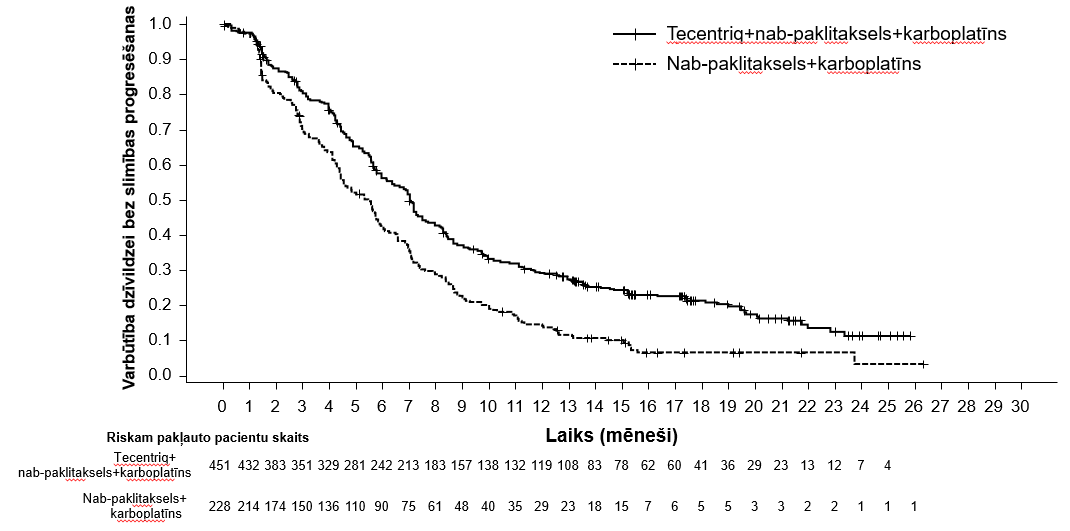
**8. attēls. Kopējās dzīvildzes *Kaplan-Meier* līkne (IMpower130)**



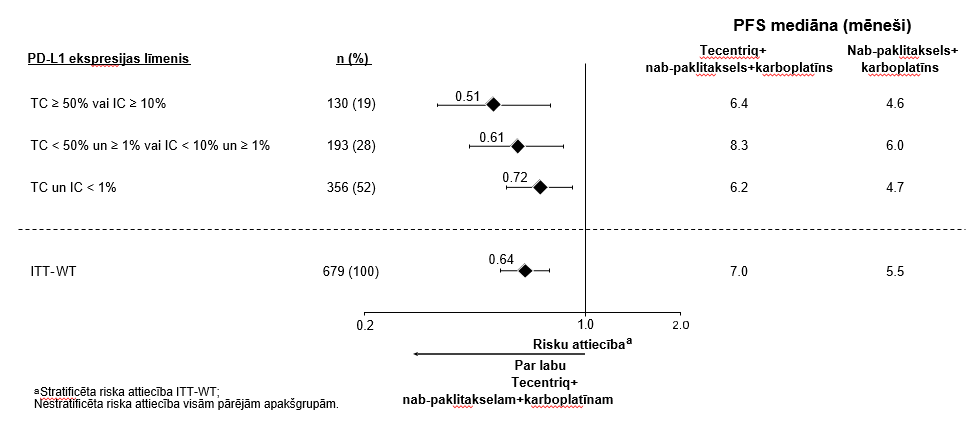
**9. attēls. Kopējās dzīvildzes metaanalīzes diagramma atbilstoši PD‑L1 ekspresijai (IMpower130)**



**10. attēls. Dzīvildzes bez slimības progresēšanas *Kaplan-Meier* līkne (IMpower130)**



**11. attēls. Dzīvildzes bez slimības progresēšanas metaanalīzes diagramma atbilstoši PD‑L1 ekspresijai (IMpower130)**



*IMpower110 (GO29431): randomizēts III fāzes pētījums ķīmijterapiju iepriekš nesaņēmušiem pacientiem ar metastātisku NSŠPV*

III fāzes, nemaskēts, daudzcentru, randomizēts pētījums IMpower110 tika veikts, lai novērtētu atezolizumaba efektivitāti un drošumu ķīmijterapiju iepriekš nesaņēmušiem pacientiem ar metastātisku NSŠPV. Pacientiem bija PD-L1 ekspresija ≥ 1 % AŠ (≥ 1 % PD-L1 krāsotu audzēja šūnu) vai ≥ 1 % IŠ (PD-L1 krāsotu audzēju infiltrējošo imūno šūnu ≥ 1 % audzēja laukuma, pamatojoties uz VENTANA PD-L1 (SP142) analīzi).

Pavisam tika randomizēti 572 pacienti attiecībā 1:1 atezolizumaba (A grupa) vai ķīmijterapijas (B grupa) saņemšanai. Atezolizumabs tika ievadīts kā fiksēta 1 200 mg deva intravenozas infūzijas veidā ik pēc trim nedēļām līdz klīniskā ieguvuma zudumam saskaņā ar pētnieka vērtējumu vai nepieņemamai toksicitātei. Ķīmijterapijas shēmas ir aprakstītas 13. tabulā. Randomizācija tika stratificēta pēc dzimuma, funkcionālo spēju statusa saskaņā ar ECOG klasifikāciju, histoloģiskajiem rādītājiem un audzēja PD‑L1 ekspresijas AŠ un IŠ.

**13. tabula. Intravenozo ķīmijterapijas līdzekļu shēmas (IMpower110)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Terapijas shēma** | **Indukcija**  **Četri vai seši 21 dienas cikli** | **Balstterapija**  **(21 dienas cikli)** |
| B (neplakanšūnu vēzis) | Cisplatīnsa (75 mg/m²) + pemetreksedsa (500 mg/m²) VAI karboplatīnsa(AUC 6) + pemetreksedsa (500 mg/m²) | Pemetreksedsb, d (500 mg/m²) |
| B (plakanšūnu vēzis) | Cisplatīnsa (75 mg/m²) + gemcitabīnsa, c (1 250 mg/m2) VAI karboplatīnsa (AUC 5) + gemcitabīnsa, c (1 000 mg/m2) | Vislabākā uzturošā aprūped |

a Cisplatīns, karboplatīns, pemetrekseds un gemcitabīns jāievada līdz 4 vai 6 ciklu pabeigšanai, slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei.

b Pemetrekseds balstterapijai jāievada ik pēc 21 dienas līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei.

c Gemcitabīns jāievada katra cikla 1. un 8. dienā.

d Pāreja no kontroles grupas, kas saņēma ķīmijterapiju uz platīna bāzes, uz atezolizumaba grupu (A grupu) nebija atļauta.

Pacienti no pētījuma tika izslēgti, ja viņiem anamnēzē bija autoimūna slimība, ja viņiem 28 dienu laikā pirms randomizācijas bija ievadītas dzīvas novājinātas vakcīnas, četru nedēļu laikā pirms randomizācijas bija lietoti sistēmiski imūnsistēmu stimulējoši līdzekļi, divu nedēļu laikā pirms randomizācijas bija lietotas sistēmiskas imūnsupresīvas zāles vai ja pacientiem bija aktīvas vai neārstētas metastāzes CNS. Audzēji tika vērtēti ik pēc sešām nedēļām pirmajās 48 nedēļās pēc 1. cikla 1. dienas un vēlāk ik pēc 9 nedēļām.

Demogrāfiskie rādītāji un slimības sākotnējās īpašības pacientiem ar PD-L1 ekspresiju ≥ 1 % AŠ vai ≥ 1 % IŠ, kuriem nebija EGFR mutāciju vai ALK gēna pārkārtojumu (n = 554) abās terapijas grupās bija labi līdzsvarotas. Pacientu vecuma mediāna bija 64,5 gadi (30–87), un 70 % pacientu bija vīrieši. Vairums pacientu bija baltādaini (84 %) un aziāti (14 %). Vairums pacientu bija smēķētāji vai bijušie smēķētāji (87 %), un viņu sākotnējais funkcionālo spēju statuss pēc ECOG klasifikācijas bija 0 (36 %) vai 1 (64 %). Kopumā 69 % pacientu bija neplakanšūnu audzējs, un 31 % pacientu bija plakanšūnu audzējs. Demogrāfiskie rādītāji un slimības sākotnējās īpašības pacientiem ar augstu PD-L1 ekspresiju (PD-L1 ≥ 50 % AŠ vai ≥ 10 % IŠ), kuriem nebija EGFR mutāciju vai ALK gēna pārkārtojumu (n = 205), kopumā bija reprezentatīvas salīdzinājumā ar pētījuma plašāko populāciju un abās terapijas grupās bija līdzsvarotas.

Primārais mērķa kritērijs bija *OS*. *OS* starpposma analīzes laikā pacientiem ar augstu PD‑L1 ekspresiju, izņemot pacientus ar EGFR mutācijām vai ALK gēna pārkārtojumiem (n = 205), tika novērota statistiski ticama OS pagarināšanās atezolizumaba grupā (A grupā) randomizētajiem pacientiem salīdzinājumā ar ķīmijterapijas grupas (B grupas) pacientiem (RA = 0,59, 95 % TI 0,40–0,89; *OS* mediāna 20,2 mēneši salīdzinājumā ar 13,1 mēnesi, divpusējā p vērtība = 0,0106). Pacientiem, ar augstu PD-L1 ekspresiju, dzīvildzes novērošanas ilguma mediāna bija 15,7 mēneši.

*OS* pētnieciskās analīzes rezultāti par šiem pacientiem pēc ilgākas novērošanas (mediāna – 31,3 mēneši) liecina, ka atezolizumaba grupā *OS* mediāna nebija mainījusies salīdzinājumā ar primārās *OS* starpposma analīzes rezultātu (20,2 mēneši), un ķīmijterapijas grupā tā bija 14,7 mēneši (RA = 0,76, 95 % TI 0,54–1,09). Pētnieciskās analīzes galvenie rezultāti ir apkopoti 14. tabulā. *OS* un *PFS* *Kaplan-Meier* līknes pacientiem ar augstu PD-L1 ekspresiju ir parādītas 12. un 13. attēlā. Pirmajos 2,5 mēnešos mirušo pacientu daļa atezolizumaba grupā bija lielāka (16/107 jeb 15,0 %) nekā ķīmijterapijas grupā (10/98 jeb 10,2 %). Specifisku(-us) ar agrīnas nāves gadījumiem saistītu(-us) faktoru(-us) identificēt nav bijis iespējams.

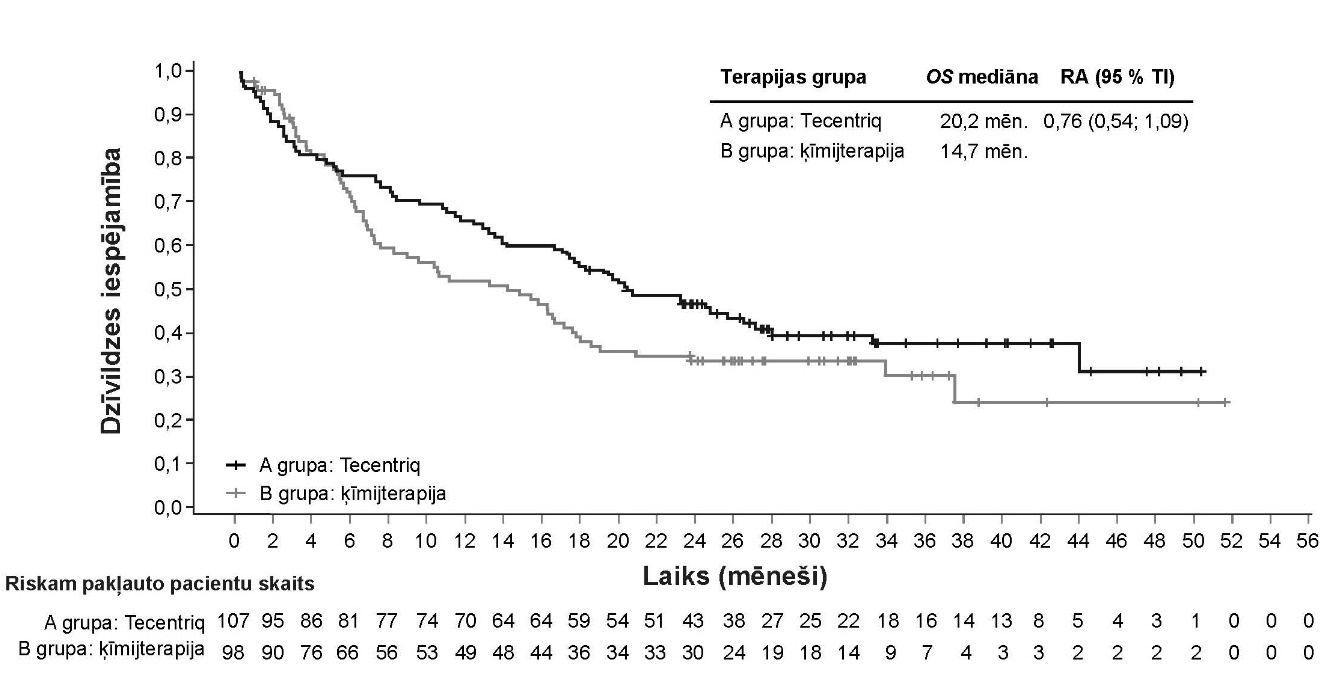
**14. tabula. Kopsavilkums par efektivitāti pacientiem ar augstu PD-L1 ekspresiju: ≥ 50 % AŠ vai ≥ 10 % IŠ (IMpower110)**

| **Efektivitātes mērķa kritēriji** | **A grupa**  (atezolizumabs) | | **B grupa**  (ķīmijterapija) |
| --- | --- | --- | --- |
| ***Primārais mērķa kritērijs*** |  | |  |
| ***Kopējā dzīvildze*** | n = 107 | | n = 98 |
| Nāves gadījumu skaits (%) | 64 (59,8 %) | | 64 (65,3 %) |
| Laika mediāna līdz notikumiem (mēneši) | 20,2 | | 14,7 |
| 95 % TI | (17,2; 27,9) | | (7,4; 17,7) |
| Stratificētā riska attiecība‡ (95 % TI) | 0,76 (0,54; 1,09) | | |
| 12 mēnešu OS (%) | 66,1 | | 52,3 |
| ***Sekundārie mērķa kritēriji*** |  | |  |
| ***PFS pētnieka vērtējumā (RECIST v1.1)*** | n = 107 | | n = 98 |
| Notikumu skaits (%) | 82 (76,6 %) | | 87 (88,8 %) |
| *PFS* ilguma mediāna (mēneši) | 8,2 | | 5,0 |
| 95 % TI | (6,8; 11,4) | | (4,2; 5,7) |
| Stratificētā riska attiecība‡ (95 % TI) | 0,59 (0,43–0,81) | | |
| 12 mēnešu PFS (%) | 39,2 | 19,2 | |
| ***PFS pētnieka vērtējumā (RECIST v1.1)*** | n = 107 | | n = 98 |
| Pacientu skaits ar atbildes reakciju (%) | 43 (40,2 %) | | 28 (28,6 %) |
| 95 % TI | (30,8; 50,1) | | (19,9; 38,6) |
| Pilnīgas atbildes reakcijas gadījumu skaits (%) | 1 (0,9 %) | | 2 (2,0 %) |
| Daļējas atbildes reakcijas gadījumu skaits (%) | 42 (39,3 %) | | 26 (26,5 %) |
| ***DOR pētnieka vērtējumā (RECIST v1.1)*** | n = 43 | | n = 28 |
| Mediāna mēnešos | 38,9 | | 8,3 |
| 95 % TI | (16,1; NN) | | (5,6; 11,0) |

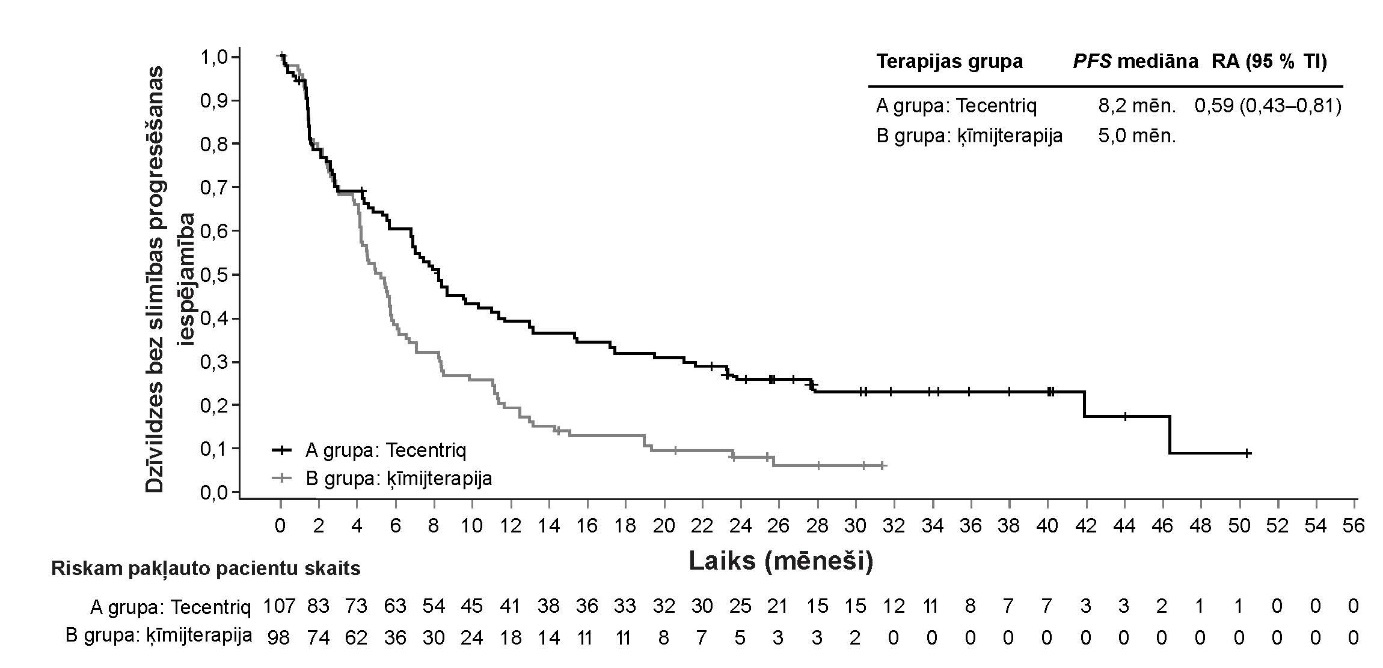
‡ Stratificēts pēc dzimuma un funkcionālo spēju statusa pēc ECOG klasifikācijas (0 salīdzinājumā ar 1).

*PFS* = dzīvildze bez slimības progresēšanas; RECIST = norobežoto audzēju atbildes reakcijas vērtēšanas kritēriju v1.1.; TI = ticamības intervāls; *ORR* = objektīvas atbildes reakcijas rādītājs; *DOR* = objektīvās atbildes reakcijas ilgums; *OS* = kopējā dzīvildze; NN = nav nosakāms.

**12. attēls. *Kaplan-Meier* kopējās dzīvildzes līkne pacientiem ar augstu PD-L1 ekspresiju: ≥ 50 % AŠ vai ≥ 10 % IŠ (IMpower110)**



**13. attēls. *Kaplan-Meier* dzīvildzes bez slimības progresēšanas līkne pacientiem ar augstu PD-L1 ekspresiju: ≥ 50 % AŠ vai ≥ 10 % IŠ (IMpower110)**



Atezolizumaba grupā novērotā *OS* uzlabošanās salīdzinājumā ar ķīmijterapijas grupu bija līdzīga visās pacientu apakšgrupās, kuriem ir augsta PD-L1 ekspresija, arī pacientiem ar neplakanšūnu NSŠPV (riska attiecība (RA) 0,62, 95 % TI 0,40–0,96, OS mediāna 20,2 pret 10,5 mēnešiem) un pacientiem ar plakanšūnu NSŠPV (RA = 0,56, 95 % TI 0,23–1,37, OS mediāna nav sasniegta pret 15,3 mēnešiem). Dati par ≥ 75 gadus veciem pacientiem un pacientiem, kuri nav smēķējuši, ir pārāk ierobežoti, lai par šīm apakšgrupām izdarītu kādus secinājumus.

*Pētījums IPSOS (MO29872): randomizēts 3. fāzes klīniskais pētījums pacientiem ar iepriekš neārstētu vietēji progresējušu, neoperējamu vai metastātisku NSŠPV, kuriem nav piemērota platīnu saturoša ķīmijterapija*

Lai novērtētu atezolizumaba efektivitāti un drošumu salīdzinājumā ar monoķīmijterapijas shēmu (vinorelbīnu vai gemcitabīnu pēc pētnieka izvēles) progresējoša vai recidivējoša (IIIB stadija [atbilstoši AJCC 7. izdevuma klasifikācijai], nav ārstējams ar multimodālu terapiju), vai metastātiska (IV stadija) NSŠPV ārstēšanai iepriekš neārstētiem pacientiem, kuriem platīnu saturoša ķīmijterapija nebija piemērota, tika veikts nemaskēts, randomizēts, kontrolēts 3. fāzes pētījums MO29872 (IPSOS).

Pacienti, kuriem nav piemērota platīnu saturoša ķīmijterapija un kuri ir ietverti terapeitiskajā indikācijā, atbilst šādiem atlases kritērijiem: > 80 gadus veci pacienti vai pacienti ar ECOG funkcionālo statusu 3, vai pacienti ar ECOG FS 2 kombinācijā ar būtiskām blakusslimībām, vai lielāks vecums (≥ 70 gadi) kombinācijā ar būtiskām blakusslimībām. Būtiskās blakusslimības ir sirds slimības, nervu sistēmas slimības, psihiski traucējumi, asinsvadu sistēmas traucējumi, nieru slimības, vielmaiņas un uztures traucējumi un plaušu slimības, kuru gadījumā atbilstoši ārstējošā ārsta atzinumam platīnu saturoša terapija ir kontrindicēta.

Pētījumā netika iekļauti pacienti līdz 70 gadu vecumam ar ECOG FS 0 vai 1; pacienti ar aktīvām vai neārstētām metastāzēm CNS; pacienti, kuri 4 nedēļu laikā pirms randomizētās iedalīšanas grupās bija saņēmuši dzīvu, novājinātu vakcīnu; pacienti, kuriem 4 nedēļu laikā pirms randomizētās iedalīšanas grupās bija ievadīti sistēmiski lietojami imūnsistēmu stimulējoši vai sistēmiski lietojami imūnsistēmu nomācoši līdzekļi. Pētījumā netika iekļauti arī pacienti ar EGFR mutācijām vai ALK aberācijām. Pacienti varēja piedalīties pētījumā neatkarīgi no PD-L1 statusa audzēja audos.

Pacienti tika randomizēti iedalīti grupās attiecībā 2:1 terapijai ar atezolizumabu (A grupa) vai ķīmijterapiju (B grupa). Atezolizumabs nemainīgā 1200 mg devā ar intravenozu infūziju tika ievadīts ik pēc 3 nedēļām. Ķīmijterapijas shēmas ir raksturotas 15. tabulā. Terapija tika ievadīta līdz brīdim, kad atbilstoši RECIST v1.1 kritērijiem slimība progresēja vai pacientam radās nepieņemama toksicitāte. Randomizētais iedalījums grupās bija stratificēts pēc histoloģiskā tipa (plakanšūnu/neplakanšūnu), PD-L1 ekspresijas (PD-L1 IHĶ statuss atbilstoši mērījumam ar VENTANA PD-L1 (SP142) testu: TC3 vai IC3 vai TC0/1/2 un IC0/1/2, vai nav zināms) un metastāzēm galvas smadzenēs (jā/nē).

**15. tabula. Terapijas shēmas (IPSOS)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Terapijas shēma** | |  |
| A | Atezolizumaba 1 200 mg deva ar i.v. infūziju katra 21 dienas cikla 1. dienā. | |
| B | Vinorelbīns: 25-30 mg/m2 devas i.v. infūzija vai 60-80 mg/m2 devas iekšķīga lietošanai katra 21 dienas cikla 1. un 8. dienā vai katra 28 dienu cikla 1., 8. un 15. dienā, vai lietošana vienu reizi nedēļā vai  Gemcitabīns: 1 000-1 250 mg/m2 devas infūzija katra 21 dienas cikla 1. un 8. dienā vai katra 28 dienu cikla 1., 8. un 15. dienā. | |

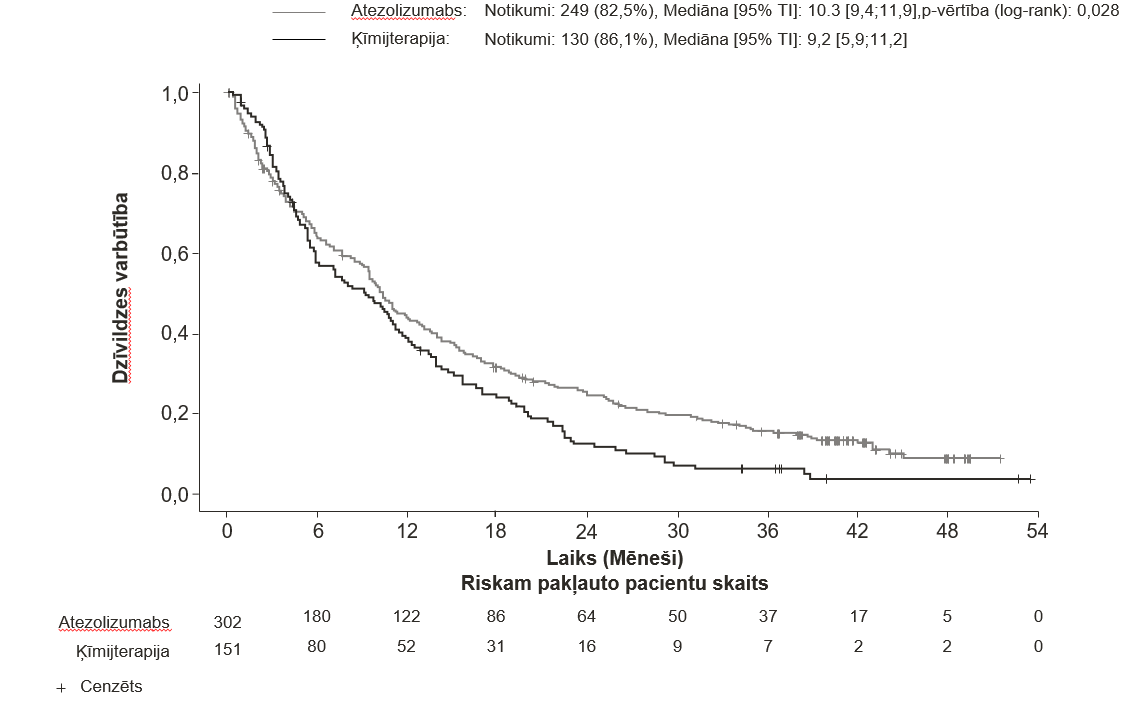
Pētījumā tika iekļauti pavisam 453 pacienti (ITT populācija). Šo populāciju veidoja galvenokārt baltās rases pacienti (65,8 %) un vīrieši (72,4 %). Pacientu vecuma mediāna bija 75 gadi, un 72,8 % pacientu bija 70 gadus veci vai vecāki. To pacientu īpatsvars, kuri atbilda ECOG FS 0, 1, 2 un 3 kritērijiem, bija attiecīgi 1,5 %, 15,0 %, 75,9 % un 7,5 %. Visā grupā 13,7 % pacientu bija slimība IIIB stadijā, kas nav ārstējama ar multimodālu terapiju, bet 86,3 % pacientu – slimība IV stadijā. To pacientu īpatsvars, kuriem atbilstoši mērījumam ar VENTANA PD‑L1 (SP263) testu PD‑L1 ekspresija audzēja audos bija TC < 1 %, 1-49 % un ≥ 50 %, bija attiecīgi 46,8 %, 28,7 % un 16,6 %, savukārt 7,9 % pacientu PD-L1 ekspresijas statuss nebija zināms.

Pētījuma primārais mērķa kritērijs bija kopējā dzīvildze (OS). Galīgās OS analīzes brīdī novērošanas mediāna bija 41,0 mēnesis. Efektivitātes rezultāti ir redzami 16. tabulā un 14. attēlā.

**16. tabula. Kopsavilkums par efektivitāti starp NSŠPV slimniekiem, kuriem platīnu saturoša ķīmijterapija nav piemērota (IPSOS)**

| **Efektivitātes mērķa kritērijs** | **Atezolizumabs**  **(N = 302)** | **Ķīmijterapija**  **(N = 151)** | |
| --- | --- | --- | --- |
| ***Primārais mērķa kritērijs*** | | | |
| ***OS*** | | | |
| Notikumu skaits (%) | 249 (82,5 %) | 130 (86,1 %) | |
| Laika mediāna līdz notikumiem (mēneši) (95 % TI) | 10,3 (9,4; 11,9) | 9,2 (5,9; 11,2) | |
| Stratificēta risku attiecība (95 % TI) ǂ  p-vērtība(Stratificēta Log-rank) | 0,78 (0,63; 0,97)  p = 0,028 | | |
| ***Sekundārie mērķa kritēriji*** | | | |
| ***PFS atbilstoši pētnieka vērtējumam (RECIST 1.1)*** | | | |
| Notikumu skaits (%) | 276 (91,4 %) | | 138 (91,4 %) |
| *PFS* ilguma mediāna (mēneši) (95 % TI) | 4,2 (3,7; 5,5) | | 4,0 (2,9; 5,4) |
| Stratificēta risku attiecība (95 % TI) ǂ | 0,87 (0,70; 1,07) | | |
| ***ORR (RECIST 1.1)*** |  | |  |
| To pacientu skaits, kuriem bija apstiprināta atbildes reakcija (%) | 51 (16,9 %) | | 12 (7,9 %) |
| ***DOR (RECIST 1.1)*** |  | |  |
| Mediāna mēnešos (95 % TI) | 14,0 (8,1; 20,3) | | 7,8 (4,8; 9,7) |
| TI = ticamības intervāls; *DOR* = atbildes reakcijas ilgums; *ORR* = objektīvās atbildes reakcijas rādītājs; *OS* = kopējā dzīvildze; *PFS* = dzīvildze bez slimības progresēšanas; RECIST = norobežotu audzēju atbildes reakcijas vērtēšanas kritēriju v1.1.  ǂ Aprēķinātā risku attiecība un 95 % TI iegūti *Cox* modelī, kurā par kovariātu izmantota terapijas grupa. Stratificētajai analīzei kā stratifikācijas faktori tika pievienots histoloģiskais apakštips, PD-L1 IHC statuss un metastāzes smadzenēs (jā/nē). | | | |

**14. attēls. Kopējās dzīvildzes *Kaplan-Meier* līknes NSŠPV slimniekiem, kuriem nav piemērota platīnu saturoša ķīmijterapija (IPSOS)**



*NSŠPV otrās izvēles terapija*

*Subkutānā zāļu forma*

*IMscin001 (BP40657): randomizēts Ib/III fāzes klīniskais pētījums lokāli progresējoša vai metastātiska NSŠPV pacientiem, kuri iepriekš ārstēti ar platīnu saturošu ķīmijterapiju*

Ib/III fāzes, atklāts, daudzcentru, starptautisks, randomizēts pētījums BP40657 (IMscin001) tika veikts, lai novērtētu Tecentriq subkutānas zāļu formas farmakokinētiku, efektivitāti un drošumu, salīdzinājumā ar intravenozu atezolizumabu, lietojot pacientiem ar lokāli progresējošu vai metastātisku NSŠPV, kuri iepriekš nebija saņēmuši pretvēža imūnterapiju (PVIT) un kuriem iepriekšēja platīnu saturoša ķīmijterapija bijusi neveiksmīga. IMscin001 tika plānots, lai pierādītu to, ka subkutāni ievadīta atezolizumaba Ctrough serumā 1. cikla beigās (pirms 2. cikla devas) un saskaņā ar modeli prognozētais AUC laikā no 1. cikla 0. līdz 21. dienai ir līdzvērtīgs šiem rādītājiem pēc intravenozas atezolizumaba lietošanas (kombinētie primārie mērķa kritēriji). Sekundārie mērķa kritēriji bija efektivitāte [*PFS*, *ORR*, *OS*, *DOR*] un drošums.

Pētījuma 2. daļā (III fāze) tika iekļauts pavisam 371 pacients, kurš tika randomizēts grupās 2:1 terapijai ar 1 875 mg Tecentriq subkutāni ik pēc 3 nedēļām, vai 1 200 mg intravenozi lietota atezolizumaba ik pēc 3 nedēļām. Devas samazināšana nebija atļauta.

Pacienti netika iekļauti pētījumā, ja anamnēzē bija autoimūna slimība; aktīvas vai no kortikosteroīdiem atkarīgas metastāzes galvas smadzenēs; 4 nedēļu laikā pirms randomizēšanas ievadīta dzīva, novājināta vakcīna; 4 nedēļu laikā pirms randomizēšanas ievadīti sistēmiski imūnsistēmu stimulējoši līdzekļi vai 2 nedēļu laikā pirms randomizēšanas - sistēmiski imūnsistēmu nomācoši līdzekļi.

Vecuma mediāna bija 64 gadi (diapazons: no 27 līdz 85 gadiem), un 69% pacientu bija vīrieši. Vairums pacientu bija baltās rases pārstāvji (67%). Aptuveni divām trešdaļām pacientu (65%) bija neplakanšūnu audzējs, 5% bija zināma *EGFR* mutācija, 2% bija zināmas ALK aberācijas, 40% bija PD-L1 pozitīvi (TC≥ 1% un/vai IC≥ 1%), 16% sākotnēji bija neaktīvas metastāzes CNS, 26% *ECOG* FS bija 0, 74% *ECOG* FS bija 1, un vairums pacientu bija smēķētāji vai bijušie smēķētāji (70%). 80% iepriekš bija saņēmuši vienu terapijas shēmu.

Primārās analīzes brīdī dzīvildzes novērošanas mediāna bija 4,7 mēneši un *OS* rezultāti vēl nebija sasnieguši gatavību. Subkutāni ievadītā Tecentriq grupā bija 86 (35%) nāves gadījumi, bet intravenozi lietota atezolizumaba grupā ‑ 37 (30%) nāves gadījumi. Deviņus mēnešus pēc primārās analīzes tika veikta *post hoc* aktualizētā analīze, un tās brīdī dzīvildzes novērošanas mediāna bija 9,5 mēneši. Aktualizētajās analīzēs iegūtie efektivitātes rezultāti ir apkopoti17. tabulā.

**17. tabula. Kopsavilkums par aktualizēto efektivitātes analīžu rezultātiem (IMscin001)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Efektivitātes mērķa kritērijs** | **Tecentriq subkutāni** | **Tecentriq intravenozi** |
| ***ORR pēc pētnieka novērtējuma (RECIST v1.1)\**** | n = 245 | n = 124 |
| Pacientu skaits ar apstiprinātu atbildes reakciju (%) | 27 (11,0%) | 13 (10,5%) |
| 95% TI | (7,39; 15,63) | (5,70; 17,26) |
| ***PFS pēc pētnieka novērtējuma (RECIST v1.1)\**** | n = 247 | n = 124 |
| Notikumu skaits (%) | 219 (88,7%) | 107 (86,3%) |
| Mediāna (mēneši) (95% TI) | 2,8 (2,7; 4,1) | 2,9 (1,8; 4,2) |
| ***OS*\*** | n = 247 | n = 124 |
| Notikumu skaits (%) | 144 (58,3%) | 79 (63,7%) |
| Mediāna (mēneši) (95% TI) | 10,7 (8,5; 13,8) | 10,1 (7,5; 12,1) |

TI = ticamības intervāls; *ORR* = objektīvas atbildes reakcijas rādītājs; *OS* = kopējā dzīvildze; *PFS* = dzīvildze bez slimības progresēšanas; *RECIST* = norobežoto audzēju atbildes reakcijas vērtēšanas kritēriju v1.1.

\* aprakstošas analīzes.

*Intravenozi lietotā zāļu forma*

*OAK (GO28915):* *randomizēts III fāzes pētījums lokāli progresējoša vai metastātiska NSŠPV pacientiem, kuri iepriekš ārstēti ar ķīmijterapiju*

III fāzes, nemaskētu, daudzcentru, starptautisku, randomizētu klīnisku pētījumu OAK veica pacientiem ar lokāli progresējošu vai metastātisku NSŠPV, kuri bija progresējuši platīnu saturošas shēmas lietošanas laikā vai pēc tās, atezolizumaba efektivitātes un drošuma novērtēšanai salīdzinājumā ar docetakselu. Pētījumā netika iekļauti pacienti, kuriem anamnēzē bija autoimūna slimība, aktīvas vai no kortikosteroīdiem atkarīgas metastāzes galvas smadzenēs, 28 dienu laikā pirms iekļaušanas lietotas dzīvu, novājinātu mikroorganismu vakcīnas, iepriekšējo 4 nedēļu laikā lietoti sistēmiski imūnstimulējoši līdzekļi vai iepriekšējo 2 nedēļu laikā lietoti sistēmiski imūnsupresanti. Audzēja pārbaudes veica ik pēc 6 nedēļām pirmajās 36 nedēļās un ik pēc 9 nedēļām pēc tam. Audzēja paraugos prospektīvi pārbaudīja PD‑L1 ekspresiju uz audzēja šūnām (TC) un audzēju infiltrējošās imūnās sistēmas šūnas (IC).

Kopā bija iekļauti 1 225 pacienti, un atbilstoši analīzes plānam, pirmie 850 randomizētie pacienti tika iekļauti primārās efektivitātes analīzē. Randomizācija bija stratificēta atbilstoši PD‑L1 ekspresijas statusam IC, atbilstoši iepriekš veikto ķīmijterapijas shēmu skaitam un atbilstoši histoloģijai. Pacienti tika randomizēti (1:1) saņemt vai nu atezolizumabu, vai docetakselu.

Atezolizumabu ievadīja fiksētā 1 200 mg devā intravenozā infūzijā reizi 3 nedēļās. Devu nedrīkstēja samazināt. Pacientus ārstēja līdz klīniskā ieguvuma zudumam atbilstoši pētnieka vērtējumam. Docetakselu ievadīja 75 mg/m2 devā intravenozā infūzijā katra 3 nedēļu cikla 1. dienā līdz slimības progresēšanai. Visiem ārstētajiem pacientiem ārstēšanas ilguma mediāna bija 2,1 mēnesis docetaksela grupā un 3,4 mēneši atezolizumaba grupā.

Demogrāfiskie un sākotnējie slimības rādītāji primārās analīzes populācijā bija labi līdzsvaroti starp ārstēšanas grupām. Vecuma mediāna bija 64 gadi (robežas: no 33 līdz 85) un 61% pacientu bija vīrieši. Vairums pacientu bija baltās rasas pārstāvji (70%). Aptuveni trim ceturtdaļām pacientu bija neplakanšūnu histoloģiskā aina (74%), 10% bija zināma EGFR mutācija, 0,2% bija zināma ALK pārkārtošanās, 10% sākotnēji bija metastāzes CNS un vairums pacientu bija smēķētāji (pašreiz vai agrāk) (82%). Sākotnējais ECOG funkcionālais stāvoklis bija 0 (37%) vai 1 (63%). 75% pacientu bija iepriekš saņēmuši tikai vienu terapijas shēmu ar platīnu.

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija OS. Galvenie šī pētījuma rezultāti ar dzīvildzes novērošanas mediānu līdz 21 mēnesim apkopoti18. tabulā. OS *Kaplan-Meier* līknes ITT populācijā parādītas15. attēlā. 16. attēlā apkopoti OS rezultāti ITT un PD-L1 apakšgrupās, apliecinot OS ieguvumu, lietojot atezolizumabu, visas apakšgrupās, arī pacientiem ar PD-L1 ekspresiju < 1% TC un IC.

**18. tabula. Efektivitātes kopsavilkums primārās analīzes populācijā (visi dalībnieki)\* (OAK)**

| **Efektivitātes mērķa kritērijs** | | **Atezolizumabs**  **(n = 425)** | **Docetaksels**  **(n = 425)** |
| --- | --- | --- | --- |
| ***Primārais efektivitātes mērķa kritērijs*** | |  |  |
| ***OS*** | |  |  |
| Nāves gadījumu skaits (%) | | 271 (64%) | 298 (70%) |
| Laika mediāna līdz notikumam (mēneši) | | 13,8 | 9,6 |
| 95% TI | | (11,8; 15,7) | (8,6; 11,2) | |
| Stratificēta riska attiecība (95% TI) | | 0,73 (0,62; 0,87) | | |
| P vērtība\*\* | | 0,0003 | | |
| 12 mēnešu OS (%)\*\*\* | 218 (55%) | | 151 (41%) | |
| 18 mēnešu OS (%)\*\*\* | 157 (40%) | | 98 (27%) | |
| ***Sekundārie mērķa kritēriji*** | | | |
| ***PFS atbilstoši pētnieka vērtējumam (RECIST v1.1)*** | | | |
| Notikumu skaits (%) | | 380 (89%) | 375 (88%) |
| PFS ilguma mediāna (mēneši) | | 2,8 | 4,0 |
| 95% TI | | (2,6; 3,0) | (3,3; 4,2) |
| Stratificēta riska attiecība (95% TI) | | 0,95 (0,82, 1,10) | |
| ***ORR atbilstoši pētnieka vērtējumam (RECIST v1.1)*** | | | |
| Pacientu, kuriem bijis notikums, skaits(%) | | 58 (14%) | 57 (13%) |
| 95% TI | | (10,5; 17,3) | (10,3; 17,0) |
| ***DOR atbilstoši pētnieka vērtējumam (RECIST v1.1)*** | | n=58 | n=57 |
| Mediāna mēnešos | | 16,3 | 6,2 |
| 95% TI | | (10,0; NN) | (4,9; 7,6) |

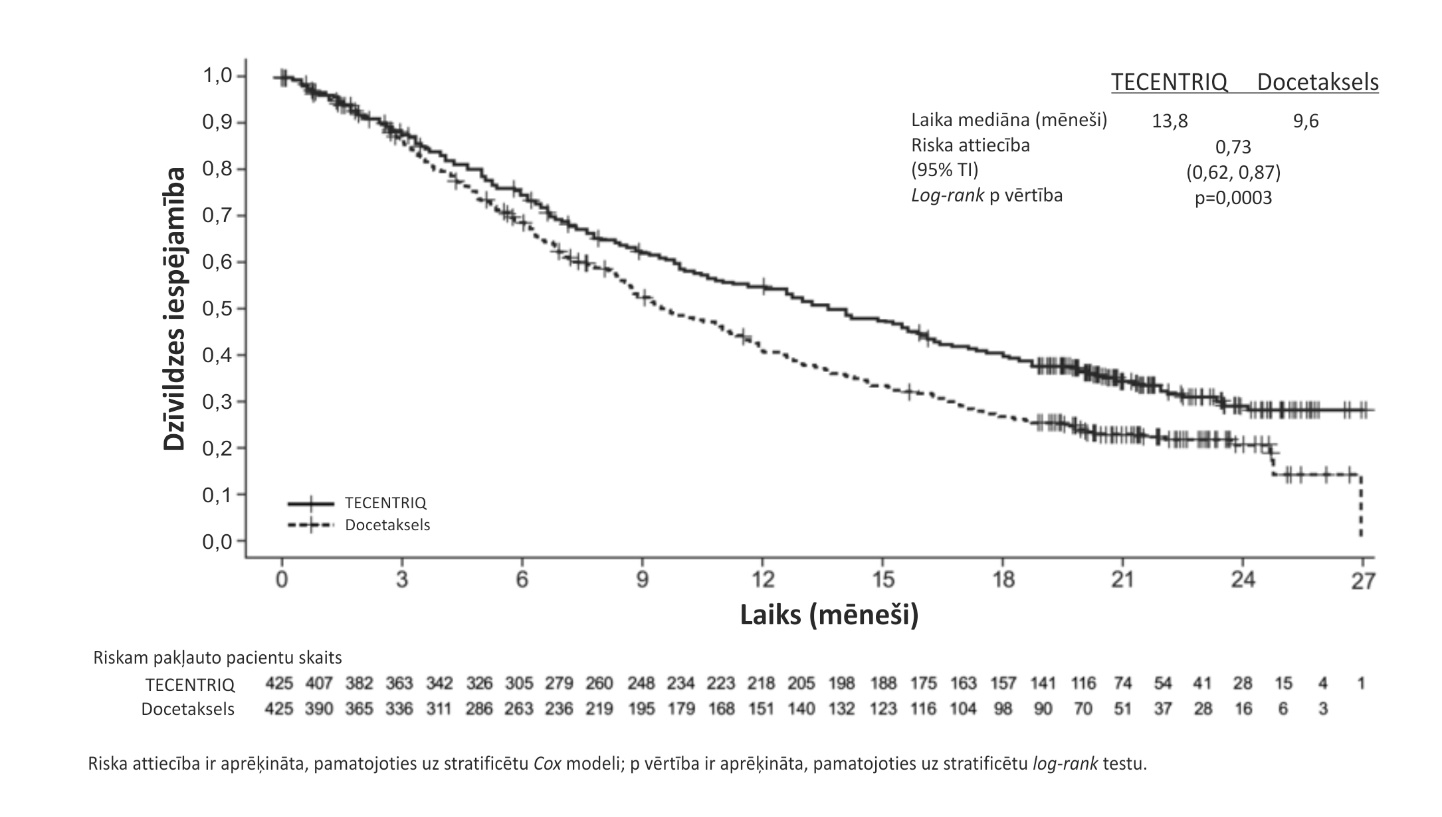
TI = ticamības intervāls; *DOR* = atbildes reakcijas ilgums; NN = nav nosakāms; *ORR* = objektīvās atbildes reakcijas rādītājs; *OS* = kopējā dzīvildze; *PFS* = dzīvildze bez progresēšanas; RECIST = *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* v1.1.

\*Primārās analīzes populācija, ko veido pirmie 850 randomizētie pacienti.  
ǂStratificēti atbilstoši PD-L1 ekspresijai audzēju infiltrējošās imūnās sistēmas šūnās, iepriekšējo ķīmijterapijas shēmu skaitam un histoloģijai

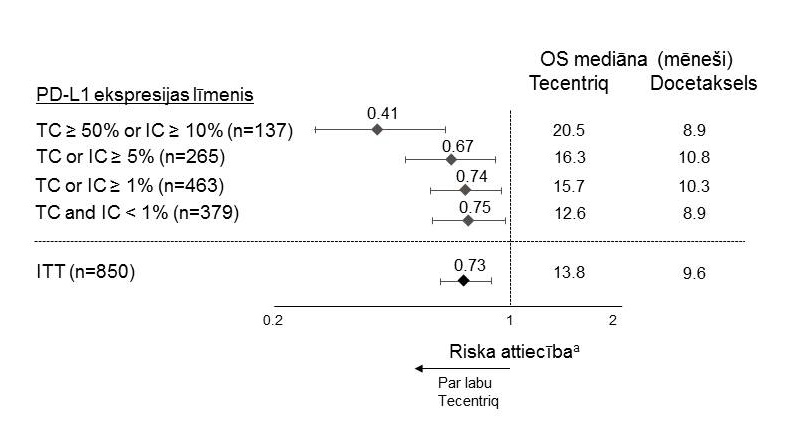
\*\* Pamatojas uz stratificētu *log-rank* testu.

\*\*\* Pamatojas uz *Kaplan-Meier* aprēķinu.

**15. attēls. Kopējās dzīvildzes *Kaplan-Meier* līkne primārās analīzes populācijā (visiem dalībniekiem) (OAK)**

****

**16. attēls. Kopējās dzīvildzes metaanalīzes diagramma atbilstoši PD-L1 ekspresijai primārās analīzes populācijā (OAK)**

****

aStratificēta RA ITT un TC vai IC ≥ 1%. Nestratificēta RA citās pētnieciskās apakšgrupās.

Lietojot atezolizumabu, novēroja OS uzlabošanos, salīdzinot ar docetaksela lietošanu, pacientiem gan ar neplakanšūnu NSŠPV (riska attiecība [RA] 0,73, 95% TI: 0,60; 0,89; OS mediāna 15,6, salīdzinot ar 11,2 mēnešiem, lietojot attiecīgi atezolizumabu un docetakselu), gan ar plakanšūnu NSŠPV (RA 0,73, 95% TI: 0,54; 0,98; OS mediāna 8,9, salīdzinot ar 7,7 mēnešiem, lietojot attiecīgi atezolizumabu un docetakselu). Novērotā OS palielināšanās bija nemainīga visās pacientu apakšgrupās, arī pacientiem ar metastāzēm galvas smadzenēs sākotnēji (RA 0,54, 95% TI: 0,31; 0,94; OS mediāna 20,1, salīdzinot ar 11,9 mēnešiem, lietojot attiecīgi atezolizumabu un docetakselu) un nekad nesmēķējušiem pacientiem (RA 0,71, 95% TI: 0,47; 1,08; OS mediāna 16,3, salīdzinot ar 12,6 mēnešiem, lietojot attiecīgi atezolizumabu un docetakselu). Taču pacientiem ar EGFR mutāciju nekonstatēja OS uzlabošanos, lietojot atezolizumabu, salīdzinājumā ar docetaksela lietošanu (RA 1,24, 95% TI: 0,71; 2,18; OS mediāna 10,5, salīdzinot ar 16,2 mēnešiem, lietojot attiecīgi atezolizumabu un docetakselu).

Lietojot atezolizumabu, novēroja ilgāku laiku līdz pacientu ziņoto sāpju pastiprināšanās brīdim krūšu kurvī atbilstoši EORTC QLQ-LC13, salīdzinot ar docetakselu (RA 0,71, 95% TI: 0,49; 1,05; mediāna nevienā grupā netika sasniegta). Laiks līdz citu plaušu vēža simptomu (t. i., klepus, aizdusas un roku/pleca sāpju) pastiprināšanās brīdim atbilstoši EORTC QLQ-LC13 atezolizumaba un docetaksela lietotājiem bija līdzīgs. Sakarā ar pētījuma atklāto dizainu šie rezultāti jāinterpretē piesardzīgi.

*POPLAR (GO28753):* *randomizēts II fāzes pētījums lokāli progresējošas vai metastātiskas NSŠPV pacientiem, kuri iepriekš ārstēti ar ķīmijterapiju*

II fāzes, daudzcentru, starptautisks, randomizēts, atklāts, kontrolēts pētījums POPLAR tika veikts pacientiem ar lokāli progresējošu vai metastātisku NSŠPV, kas platīnu saturošas shēmas lietošanas laikā vai pēc tam bija progresējuši neatkarīgi no PD-L1 ekspresijas. Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija kopējā dzīvildze. Kopā 287 pacientus randomizēja 1:1 vai nu atezolizumaba (1 200 mg intravenozā infūzijā reizi 3 nedēļās līdz klīniska ieguvuma zudumam), vai docetaksela (75 mg/m2 intravenozā infūzijā katra 3 nedēļu cikla 1. dienā līdz slimības progresēšanai) saņemšanai. Randomizācija bija stratificēta atbilstoši PD‑L1 ekspresijas statusam IC, atbilstoši iepriekš veikto ķīmijterapijas shēmu skaitam un atbilstoši histoloģijai. Papildināta analīze ar kopumā novērotiem 200 nāves gadījumiem un 22 mēnešu dzīvildzes novērošanas mediānu parādīja 12,6 mēnešu OS mediānu ar atezolizumabu ārstētiem pacientiem, salīdzinot ar 9,7 mēnešiem ar docetakselu ārstētiem pacientiem (RA 0,69, 95% TI: 0,52; 0,92). ORR bija 15,3%, salīdzinot ar 14,7%, un DOR mediāna bija 18,6 mēneši, salīdzinot ar 7,2 mēnešiem, lietojot attiecīgi atezolizumabu un docetakselu.

*Sīkšūnu plaušu vēzis*

*Intravenozā zāļu forma*

*IMpower133 (GO30081): randomizēts I/III fāzes klīniskais pētījums par ķīmijterapiju iepriekš nesaņēmušiem pacientiem ar plaši izplatījušos SŠPV, kombinācijā ar karboplatīnu un etopozīdu*

I/III fāzes randomizēts, daudzcentru, dubultmaskēts, ar placebo kontrolēts pētījums IMpower133 tika veikts, lai atezolizumaba lietošanas efektivitāti un drošumu kombinācijā ar karboplatīnu un etopozīdu noteiktu ķīmijterapiju iepriekš nesaņēmušiem pacientiem ar PI-SŠPV.

Pacienti netika iekļauti pētījumā tad, ja viņiem bija aktīvas vai neārstētas metastāzes CNS, autoimūna slimība anamnēzē, 4 nedēļu laikā pirms randomizēšanas bija ievadīta dzīva, novājināta vakcīna, 1 nedēļas laikā pirms randomizēšanas bija ievadītas sistēmiskas imūnsupresīvas zāles. Audzēja novērtēšana pirmajās 48 nedēļās, sākot no 1. cikla 1. dienas, tika veikta ik pēc 6 nedēļām, bet turpmāk – ik pēc 9 nedēļām. Pacientiem, kuri atbilda iepriekš noteiktiem kritērijiem un kuri bija piekrituši turpināt terapiju arī pēc slimības progresēšanas, līdz terapijas pārtraukšanai audzējs tika novērtēts ik pēc 6 nedēļām.

Pētījumā iesaistīja pavisam 403 pacientus, ko randomizēja (1:1) ārstēšanai ar vienu no19. tabulā aprakstītajām terapijas shēmām. Randomizēšana tika stratificēta pēc dzimuma, *ECOG* funkcionālā statusa un metastāžu esamības galvas smadzenēs.

**19. tabula. Intravenozās terapijas shēmas (IMpower133)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Terapijas shēma** | | **Indukcija (Četri 21 dienas cikli)** | **Uzturoša terapija (21 dienas cikli)** |
| A | atezolizumabs (1 200 mg)a + karboplatīns (AUC 5)b + etopozīds (100 mg/m2)b,c | | atezolizumabs (1 200 mg) a |
| B | placebo + karboplatīns (AUC 5)b + etopozīds (100 mg/m2)b,c | | placebo |

aAtezolizumaba ievadīšana tika turpināta līdz brīdim, kad atbilstoši pētnieka ieskatam zuda klīniskais ieguvums.

bKarboplatīns un etopozīds tika ievadīti līdz pirmajam no turpmāk norādītajiem notikumiem – četru terapijas ciklu pabeigšana, slimības progresēšana vai nepieņemama toksicitāte.

cEtopozīds tika ievadīts katra cikla 1., 2. un 3. dienā.

Pētījuma dalībnieku demogrāfiskās īpašības un sākotnējās slimības īpašības starp terapijas grupām bija labi līdzsvarotas. Vecuma mediāna bija 64 gadi (diapazons: no 26 līdz 90 gadiem), un 10 % pacientu bija vecumā no 75 gadiem. Vairums pacientu bija vīrieši (65 %) un baltās rases (80 %), 9 % pacientu bija metastāzes galvas smadzenēs, un vairums pacientu bija pašreizēji vai izbijuši smēķētāji (97 %). *ECOG* funkcionālais statuss pētījuma sākumā bija 0 (35 %) vai 1 (65 %).

Primārās analīzes laikā pacientu dzīvildzes novērošanas laika mediāna bija 13,9 mēneši. Salīdzinot ar kontrolgrupu, pacietiem, kuri lietoja atezolizumabu kombinācijā ar karboplatīnu un etopozīdu, novēroja statistiski ticamu *OS* uzlabošanos (RA 0,70; 95% TI: 0,54; 0,91; OS mediāna: 12,3 mēneši, salīdzinot ar 10,3 mēnešiem). Galīgajā *OS* pētnieciskajā analīzē ar ilgāku novērošanas laiku (mediāna: 22,9 mēneši) *OS* mediāna nevienā no grupām, salīdzinot ar primāro *OS* starpposma analīzi, nebija mainījusies. Primārās analīzes, kā arī galīgās *OS* pētnieciskās analīzes *PFS*, *ORR* un *DOR* rezultāti ir apkopoti 20. tabulā. *OS* un *PFS* *Kaplan-Meier* līknes ir attēlotas17. un18. attēlā. Dati par pacientiem ar metastāzēm smadzenēs ir pārāk ierobežoti, lai izdarītu secinājumus par šo populāciju.

**20. tabula. Efektivitātes kopsavilkums (IMpower133)**

| **Galvenie efektivitātes mērķa kritēriji** | **A grupa**  (Atezolizumabs + karboplatīns + etopozīds) | **B grupa**  (Placebo + karboplatīns + etopozīds) |
| --- | --- | --- |
| ***Kombinētie primārie mērķa kritēriji*** |  |  |
| ***OS analīze\**** | n=201 | n=202 |
| Nāves gadījumu skaits (%) | 142 (70,6 %) | 160 (79,2 %) |
| Laika mediāna līdz notikumam (mēneši) | 12,3 | 10,3 |
| 95 % TI | (10,8; 15,8) | (9,3; 11,3) |
| Stratificēta risku attiecība‡ (95 % TI) | 0,76 (0,60; 0,95) | |
| p vērtība | 0,0154\*\*\* | |
| 12 mēnešu *OS* (%) | 51,9 | 39,0 |
| ***PFS atbilstoši pētnieka vērtējumam (RECIST v1.1)\*\**** | n=201 | n=202 |
| Gadījumu skaits (%) | 171 (85,1 %) | 189 (93,6 %) |
| *PFS* ilguma mediāna (mēneši) | 5,2 | 4,3 |
| 95 % TI | (4,4; 5,6) | (4,2; 4,5) |
| Stratificēta risku attiecība‡ (95 % TI) | 0,77 (0,62; 0,96) | |
| p vērtība | 0,0170 | |
| 6 mēnešu *PFS* (%)  12 mēnešu *PFS* (%) | 30,9  12,6 | 22,4  5,4 |
| ***Citi mērķa kritēriji*** |  |  |
| ***ORR atbilstoši pētnieka vērtējumam (RECIST 1.1)\*\* ^*** | n=201 | n=202 |
| Pacientu, kuriem bijis notikums, skaits (%) | 121 (60,2 %) | 130 (64,4 %) |
| 95 % TI | (53,1; 67,0) | (57,3; 71,0,) |
| Pilnīgas atbildes reakcijas gadījumu skaits (%) | 5 (2,5 %) | 2 (1,0 %) |
| Daļējas atbildes reakcijas gadījumu skaits (%) | 116 (57,7 %) | 128 (63,4 %) |
| ***DOR atbilstoši pētnieka vērtējumam (RECIST 1.1)\*\* ^*** | n =121 | n = 130 |
| Mediāna mēnešos | 4,2 | 3,9 |
| 95 % TI | (4,1; 4,5) | (3,1; 4,2) |

*PFS* – dzīvildze bez slimības progresēšanas (*progression-free survival*); *RECIST* – atbildes reakcijas noteikšanas kritēriji norobežotos audzējos v 1.1. (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*); TI – ticamības intervāls; *ORR* – objektīvas atbildes reakcijas biežums (*objective response rate*); *DOR* – atbildes reakcijas ilgums (*duration of response*); *OS* – kopējā dzīvildze (*overall survival*).

‡ Stratificēts pēc dzimuma un *ECOG* funkcionālā statusa.

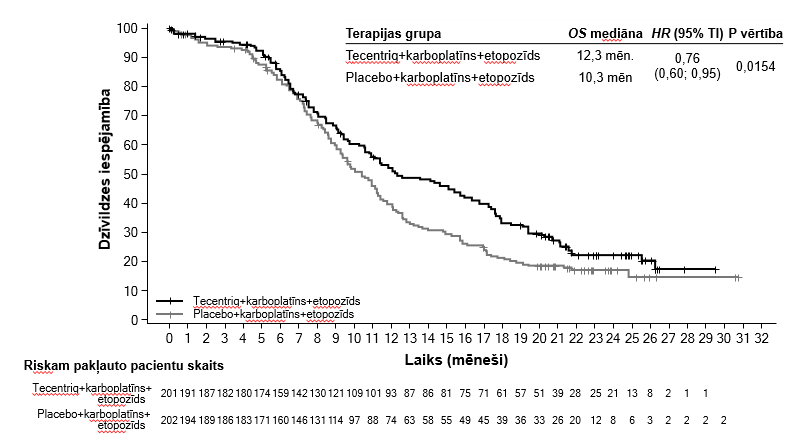
\* Galīgā *OS* pētnieciskā analīzes klīniskajā robežpunktā 2019. gada 24. janvārī.

\*\* *PFS, ORR* un *DOR* analīzes klīniskajā robežpunktā 2018. gada 24. aprīlī.

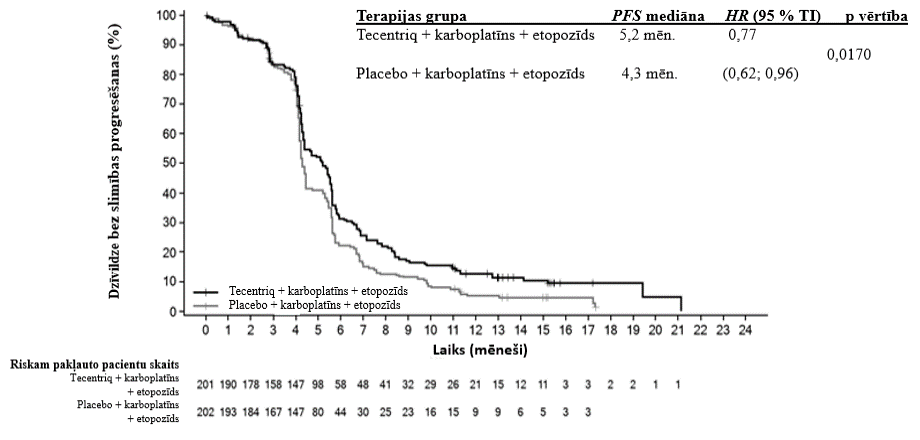
\*\*\*tikai aprakstošā nolūkā.

^ Apstiprināts ORR un DoR ir izpētes mērķa kritēriji

**17. attēls. Kopējās dzīvildzes *Kaplan-Meier*** **līknes (IMpower133)**



**18. attēls. *Kaplan-Meier*** **līknes dzīvildzei bez slimības progresēšanas (IMpower133)**



*Trīskārši negatīvs krūts vēzis*

*Intravenozā zāļu forma*

*IMpassion130 (WO29522): randomizēts III fāzes klīniskais pētījums lokāli progresējoša vai metastātiska TNKV pacientiem, kuri iepriekš nav saņēmuši terapiju metastātiskas slimības ārstēšanai*

III fāzes, dubultmaskēts, divu grupu, daudzcentru, starptautisks, randomizēts, ar placebo kontrolēts pētījums IMpassion130 tika veikts, lai pacientiem ar neoperējamu lokāli progresējošu vai metastātisku TNKV, kuri iepriekš nebija saņēmuši ķīmijterapiju metastātiskas slimības ārstēšanai, noteiktu atezolizumaba efektivitāti un drošumu kombinācijā ar nab‑paklitakselu. Pacientiem bija jābūt piemērotiem monoterapijai ar taksānu (t.i., nav straujas klīniskas progresēšanas, nav dzīvībai bīstamu viscerālu metastāžu un nav nepieciešama strauja simptomu un/vai slimības kontrole), savukārt neiekļaušanas kritēriji bija šādi: neoadjuvanta vai adjuvanta ķīmijterapija iepriekšējo 12 mēnešu laikā; autoimūna slimība anamnēzē; 4 nedēļu laikā pirms randomizēšanas ievadīta dzīva, novājināta vakcīna; vispārējas darbības imūnstimulējošie līdzekļi ievadīti 4 nedēļu laikā vai sistēmiskas imūnsupresīvas zāles ievadītas 2 nedēļu laikā pirms randomizēšanas; neārstētas simptomātiskas vai no kortikosteroīdiem atkarīgas metastāzes galvas smadzenēs. Audzēju novērtēja ik pēc 8 nedēļām (± 1 nedēļa) pēc 1. cikla 1. dienas pirmajos 12 mēnešos, bet turpmāk – ik pēc 12 nedēļām (± 1 nedēļa).

Pētījumā tika iesaistīti pavisam 902 pacienti, stratificējot atkarībā no metastāzēm aknās, iepriekš veiktas ķīmijterapijas ar taksāniem un PD‑L1 ekspresijas uz audzēju infiltrējušām imūnās sistēmas šūnām (IC) (PD‑L1 pozitīvas audzēju infiltrējušas imūnās sistēmas šūnas [IC] < 1 % audzēja laukuma vai ≥ 1 % audzēja laukuma), ko noteica ar VENTANA PD‑L1 (SP142) testu.

Pacienti tika randomizēti atezolizumaba 840 mg vai placebo ievadīšanai ar intravenozu infūziju katra 28 dienu cikla 1. un 15. dienā kombinācijā ar nab‑paklitakselu (100 mg/m2), kas ar intravenozu infūziju tika ievadīts katra 28 dienu cikla 1., 8. un 15. dienā. Pacienti saņēma terapiju līdz brīdim, kad radioloģiski tika konstatēta slimības progresēšana atbilstoši RECIST v1.1 kritērijiem, vai līdz brīdim, kad radās nepieņemama toksicitāte. Ārstēšanas ciklu skaita mediāna katrā ārstēšanas grupā bija atezolizumaba grupā - 7 un nab-paklitaksela grupā – 6.

Pētījuma populācijas demogrāfiskās īpašības un slimības sākotnējais raksturojums bija labi līdzsvarots starp terapijas grupām. Vairums pacientu bija sievietes (99,6 %), 67,5 % pētījuma dalībnieku bija baltās rases pārstāvji, bet 17,8 % – Āzijas izcelsmes. Vecuma mediāna bija 55 gadi (diapazons: 20‑86). ECOG funkcionālais stāvoklis pētījuma sākumā bija 0 (58,4 %) vai 1 (41,3 %). Kopumā sākotnējā stāvoklī 41 % pētījumā iesaistīto pacientu PD‑L1 ekspresija bija ≥ 1 %, 27 % bija metastāzes aknās un 7 % ‑ asimptomātiskas metastāzes galvas smadzenēs. Aptuveni puse pacientu (neo)adjuvantā terapijā bija saņēmuši taksānu (51 %) vai antraciklīnu (54 %). Demogrāfiskās īpašības un audzēja sākotnējais raksturojums pacientiem ar PD‑L1 ekspresiju ≥ 1 % kopumā reprezentatīvi atspoguļoja visu pētījuma populāciju.

Kombinētie primārie efektivitātes mērķa kritēriji bija pētnieka novērtētā dzīvildze bez slimības progresēšanas (*PFS*) atbilstoši *RECIST* v1.1 kritērijiem ITT populācijā un pacientiem ar PD‑L1 ekspresiju ≥ 1 %, kā arī kopējā dzīvildze (*OS*) ITT populācijā un pacientiem ar PD‑L1 ekspresiju ≥ 1 %. Sekundārie mērķa kritēriji bija objektīvas atbildes reakcijas rādītājs (*ORR*) un atbildes reakcijas ilgums (*DOR*) atbilstoši *RECIST* v1.1 kritērijiem.

*PFS*, *ORR* un *DOR* rezultāti IMpassion130 pētījumā pacientiem ar PD‑L1 ekspresiju ≥ 1 % PFS galīgās analīzes laikā pēc dzīvildzes novērošanas perioda, kura mediāna bija 13 mēneši, ir apkopoti 21. tabulā, bet *PFS* *Kaplan-Meier* līknes ir attēlotas 19. attēlā. Atezolizumaba pievienošana nab‑paklitakselam pacientiem ar PD‑L1 ekspresiju < 1 % nepanāca *PFS* uzlabošanos (*RA* 0,94; 95 % TI: no 0,78 līdz 1,13).

Pēc 19,12 mēnešu (mediāna) novērošanas pacientiem ar PD‑L1 ekspresiju ≥ 1 % tika veikta galīgā *OS* analīze. *OS* rezultāti ir norādīti 21. tabulā, bet *Kaplan-Meier* līkne – 20. attēlā. Atezolizumaba pievienošana nab‑paklitakselam pacientiem ar PD‑L1 ekspresiju < 1 % nepanāca *OS* uzlabošanos (*RA* 1,02; 95 % TI: no 0,84 līdz 1,24).

Pētnieciskā apakšgrupas analīze tika veikta pacientiem ar PD‑L1 ekspresiju ≥ 1 %, pētot iepriekš saņemtu (neo)adjuvantu terapiju, BRCA1/2 mutācijas un asimptomātiskas metastāzes galvas smadzenēs sākotnējā stāvoklī.

Pacientiem, kuri iepriekš saņēmuši (neo)adjuvantu terapiju (n=242) primārā (galīgā) *PFS* riska attiecība bija 0,79 un galīgā *OS* riska attiecība 0,77, savukārt pacientiem, kuri iepriekš nebija saņēmuši (neo)adjuvantu terapiju (n=127) primārā (galīgā) *PFS* riska attiecība bija 0,44 un galīgā *OS* riska attiecība 0,54.

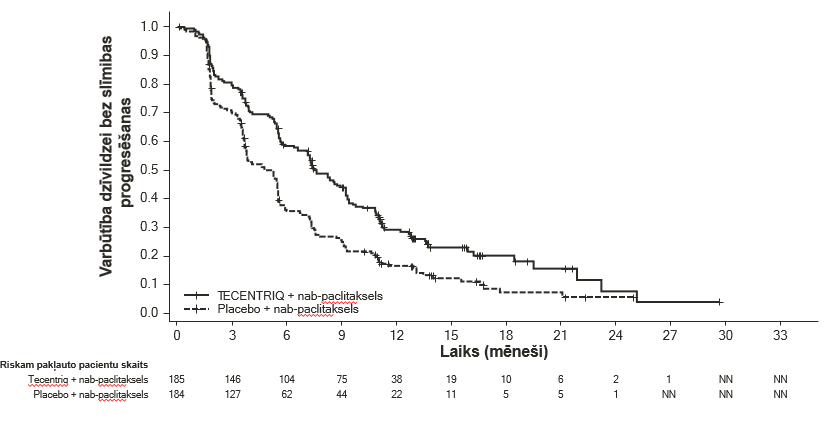
IMpassion130 pētījumā 89 (15%) no 614 pārbaudītajiem pacientiem bija patogēnas BRCA1/2 mutācijas. PD-L1+/BRCA1/2 mutāciju apakšgrupā 19 pacienti saņēma atezolizumabu un nab‑paklitakselu un 26 pacienti saņēma placebo un nab-paklitakselu. Pamatojoties uz pētniecisko analīzi un ņemot vērā mazo izlases grupu, BRCA1/2 mutācijas klātbūtnei nebija ietekmes uz atezolizumaba un nab-paklitaksela *PFS* klīnisko ieguvumu.

Nebija pierādījumu par efektivitāti pacientiem ar asimptomātiskām metastāzēm galvas smadzenēs sākotnējā stāvoklī, lai gan ārstēto pacientu skaits bija mazs. Atezolizumaba un nab-paklitaksela grupā (n=15) *PFS* mediāna bija 2,2 mēneši, salīdzinot ar 5,6 mēnešiem placebo un nab-paklitaksela grupā (n=11) (*RA* 1,40; 95% TI 0,57 – 3,44).

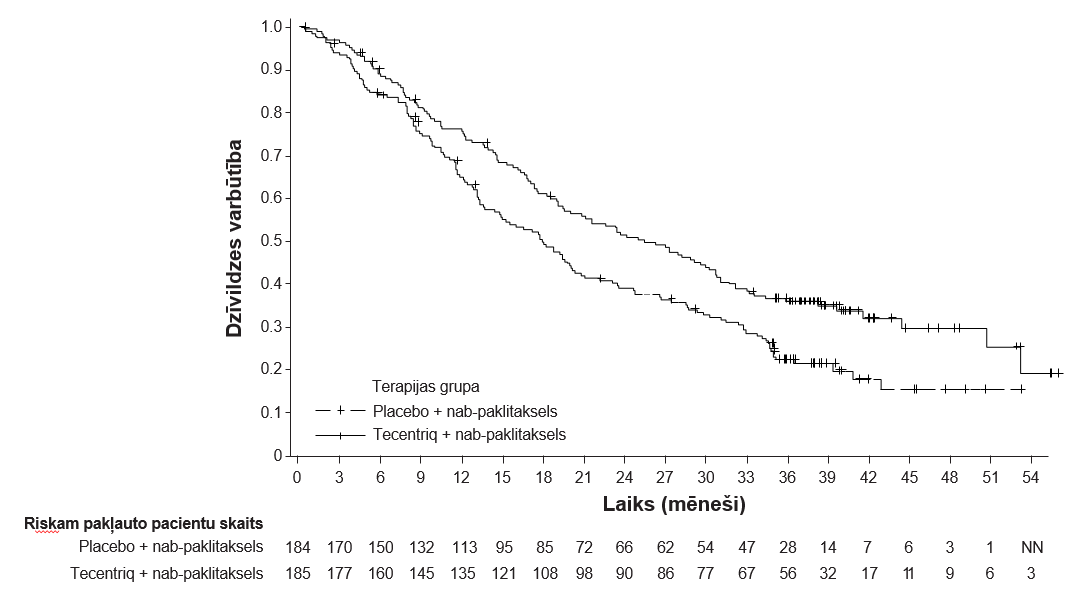
**21. tabula. Efektivitātes kopsavilkums pacientiem ar PD‑L1 ekspresiju ≥ 1 % (IMpassion130)**

| **Galvenie efektivitātes mērķa kritēriji** | **Atezolizumabs + nab‑paklitaksels** | **Placebo + nab‑paklitaksels** |
| --- | --- | --- |
| ***Primārie efektivitātes mērķa kritēriji*** | n=185 | n=184 |
| **Pētnieka noteiktā *PFS* (*RECIST* v1.1) – primārā analīze3** | | |
| Notikumu skaits (%) | 138 (74,6%) | 157 (85,3%) |
| *PFS* ilguma mediāna (mēneši) | 7,5 | 5,0 |
| 95 % TI | (6,7; 9,2) | (3,8; 5,6) |
| Stratificēta riska attiecība‡ (95 % TI) | 0,62 (0,49; 0,78) | |
| p vērtība1 | <0,0001 | |
| 12 mēnešu *PFS* (%) | 29,1 | 16,4 |
| **Pētnieka noteiktā *PFS* (*RECIST* v1.1) – atjaunota pētnieciskā analīze3** | | |
| Notikumu skaits (%) | 149 (80.5%) | 163 (88.6%) |
| *PFS* ilguma mediāna (mēneši) | 7.5 | 5.3 |
| 95 % TI | (6,7; 9.2) | (3,8; 5.6) |
| Stratificēta riska attiecība‡ (95 % TI) | 0.63 (0.50-0.80) | |
| p vērtība1 | <0.0001 | |
| 12 mēnešu *PFS* (%) | 30.3 | 17.3 |
| ***OS***1,2,5 |  |  |
| Nāves gadījumu skaits (%) | 120 (64,9%) | 139 (75,5%) |
| Laika mediāna līdz notikumam (mēneši) | 25,4 | 17,9 |
| 95 % TI | (19,6; 30,7) | (13,6; 20,3) |
| Stratificēta riska attiecība‡ (95 % TI) | 0,67 (0,53; 0,86) | |
| ***Sekundārie un pētnieciskie mērķa kritēriji*** | | |
| **Pētnieka noteikta *ORR* (*RECIST* 1.1) 3** | n=185 | n=183 |
| Notikumu skaits (%) | 109 (58,9%) | 78 (42,6%) |
| 95 % TI | (51,5; 66,1) | (35,4; 50,1) |
| Pilnīgas atbildes reakcijas gadījumu skaits (%) | 19 (10,3%) | 2 (1,1%) |
| Daļējas atbildes reakcijas gadījumu skaits (%) | 90 (48,6%) | 76 (41,5%) |
| Stabilas slimības gadījumu skaits (%) | 38 (20,5%) | 49 (26,8%) |
| **Pētnieka noteikts *DOR*3** | n=109 | n=78 |
| Mediāna, mēneši | 8,5 | 5,5 |
| 95 % TI | (7,3; 9,7) | (3,7; 7,1) |
| 1. Pamatojoties uz stratificētu *log‑rank* testu. 2. Atbilstoši iepriekš definētajai analīzes hierarhijai formāls *OS* salīdzinājums starp terapijas grupām pacientiem ar PD‑L1 ekspresiju ≥ 1% netika veikts. 3. Pēc *PFS, ORR, DOR* galīgās analīzes un *OS* pirmās starpposma analīzes klīnisko datu apkopošanas periodā līdz 2018. gada 17. aprīlim. 4. Pēc pētnieciskās *PFS* analīzes klīnisko datu apkopošanas periodā līdz 2019. gada 2. janvārim. 5. Pēc *OS* galīgās analīzes klīnisko datu apkopošanas periodā līdz 2020.gada 14. aprīlim   ‡ Stratificējot atkarībā no metastāžu klātbūtnes aknās un iepriekš saņemtas terapijas ar taksānu.  *PFS* – dzīvildze bez slimības progresēšanas (*progression‑free survival*); *RECIST* – Atbildes reakcijas noteikšanas kritēriji norobežotos audzējos, 1.1. redakcija (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v1.1.*); TI – ticamības intervāls; *ORR* – objektīvas atbildes reakcijas rādītājs (*objective response rate*); *DOR* – atbildes reakcijas ilgums (*duration of response*); *OS* – kopējā dzīvildze (*overall survival*), NN – nav nosakāms. | | |

**19. attēls. Dzīvildzes bez slimības progresēšanas *Kaplan-Meier*** **līknes pacientiem ar PD‑L1 ekspresiju ≥ 1 % (IMpassion130)**



**20. attēls. Kopējās dzīvildzes *Kaplan-Meier* līknes pacientiem ar PD‑L1 ekspresiju ≥ 1 % (IMpassion130)**



Laiks līdz pacienta ziņotā vispārējā veselības stāvokļa pasliktināšanās brīdim (pastāvīga ≥ 10 punktu samazināšanās salīdzinājumā ar sākotnējo rādītāju) ar veselības stāvokli saistītajai dzīves kvalitātei, ko noteica ar *EORTC QLQ-C30*, bija līdzīgs katrā terapijas grupā, kas liecināja, ka visi pacienti saglabāja sākotnējo HRQoL (vispārējais veselības stāvoklis/ar veselību saistītā dzīves kvalitāte) salīdzināmā laika periodā.

*Hepatocelulāra karcinoma*

*Intravenozā zāļu forma*

*IMbrave150 (YO40245) – randomizēts III fāzes klīniskais pētījums par lietošanu kombinācijā ar bevacizumabu nerezecējamas HCC ārstēšanai pacientiem, kuri iepriekš nebija saņēmuši sistēmisku terapiju*

III fāzes, randomizēts, daudzcentru, starptautisks, nemaskēts pētījums IMbrave150 tika veikts, lai atezolizumaba lietošanas efektivitāti un drošumu kombinācijā ar bevacizumabu noteiktu pacientiem ar vietēji progresējošas vai metastātiskas un/vai nerezecējamas HCC, kuri iepriekš nebija saņēmuši sistēmisku ārstēšanu. Pavisam 501 pacients tika randomizēts (2:1) vai nu atezolizumaba (1 200 mg) un 15 mg/kg ķ.m. bevacizumaba lietošanai ik pēc 3 nedēļām, zāles ievadot ar intravenozu infūziju, vai arī sorafeniba 400 mg iekšķīgai lietošanai divreiz dienā. Randomizēšana tika stratificēta pēc ģeogrāfiskā apgabala, pēc invāzijas lielajos asinsvados un/vai audzēja diseminācijas ārpus aknām, pēc sākotnējā α‑fetoproteīna (AFP) līmeņa un pēc ECOG funkcionālā statusa. Abu grupu pacienti terapiju turpināja saņemt līdz brīdim, kad vairs nebija klīniskā ieguvuma vai radās nepieņemama toksicitāte. Pacienti varēja pārtraukt atezolizumaba vai bevacizumaba lietošanu (piemēram, nevēlamu blakusparādību dēļ) un vienu no kombinācijas zālēm turpināt lietot līdz brīdim, kad vairs nebija klīniskā ieguvuma vai radās ar vienīgām zālēm saistīta nepieņemama toksicitāte.

Pētījumā tika iesaistīti pieauguši pacienti, kuru slimība nebija ārstējama ķirurģiski un/vai reģionāli, vai arī tā bija progresējusi pēc šādām manipulācijām, kuri atbilda A klasei pēc *Child‑Pugh* klasifikācijas, kuru ECOG funkcionālais statuss bija 0/1 un kuri iepriekš nebija saņēmuši sistēmisku terapiju. Asiņošana (tostarp gadījumi ar letālu iznākumu) ir bevacizumaba zināma blakusparādība, un kuņģa-zarnu trakta augšdaļas asiņošana ir bieži sastopama un dzīvībai bīstama komplikācija pacientiem ar HCC. Tādēļ pacientiem 6 mēnešu laikā pirms terapijas sākuma bija jābūt veiktiem gastroezofageālo vēnu varikozes izmeklējumiem, un pacienti netika iekļauti pētījumā, ja viņiem bija varikozas asiņošanas gadījumi 6 mēnešu laikā pirms terapijas sākuma, neārstēta vai nepilnīgi ārstēta varikoze ar asiņošanu vai augsts asiņošanas risks. Pacientiem ar aktīvu B hepatītu 28 dienas pirms pētījuma terapijas uzsākšanas B hepatīta vīrusa (HBV) DNS bija jābūt < 500 SV/ml, un viņiem bija jābūt lietojušiem standarta terapiju pret HBV vismaz 14 dienas pirms iestāšanās pētījumā un to vajadzēja turpināt lietot visu pētījumu.

Pacienti netika iekļauti pētījumā arī tad, ja viņiem bija vidēji smags vai smags ascīts; aknu encefalopātija anamnēzē; apstiprināta fibromedulāra HCC; sarkomatoīda HCC, jaukta holangiokarcinoma un HCC; vienlaicīgi aktīva infekcija ar HBV un HCV; autoimūna slimība anamnēzē; 4 nedēļu laikā pirms randomizēšanas ievadīta dzīva, novājināta vakcīna; 4 nedēļu laikā pirms randomizēšanas ievadīti sistēmiski imūnstimulējoši līdzekļi vai 2 nedēļu laikā pirms randomizēšanas ievadītas sistēmiskas imūnsupresīvas zāles; neārstētas vai kortikosteroīdatkarīgas metastāzes galvas smadzenēs. Audzēja izmeklējumi pirmo 54 nedēļu laikā tika veikti ik pēc 6 nedēļām, sākot no 1. cikla 1. dienas, bet turpmāk – ik pēc 9 nedēļām.

Demogrāfiskās un slimības sākotnējās īpašības pētījuma populācijā bija vienmērīgi sadalītas starp terapijas grupām. Vecuma mediāna bija 65 gadi (diapazons: no 26 līdz 88 gadiem), un 83 % pacientu bija vīrieši. Vairums pacientu bija aziāti (57 %) un baltās rases pārstāvji (35 %). 40 % pacientu bija no Āzijas (izņemot Japānu), bet 60 % – no pārējās pasaules. Aptuveni 75 % pacientu bija audzēja invāzija lielajos asinsvados un/vai diseminācija ārpus aknām, bet 37 % pacientu sākotnējais AFP bija ≥ 400 ng/ml. ECOG funkcionālais statuss pētījuma sākumā bija 0 (62 %) vai 1 (38 %). Primārie HCC rašanās riska faktori 48 % pacientu bija B hepatīta vīrusa infekcija, 22 % – C hepatīta vīrusa infekcija un 31 % – ar vīrusinfekciju nesaistīta slimība. Saskaņā ar Barselonas klīnikas aknu vēža (BCLC; *Barcelona Clinic Liver Cancer*) klasifikāciju 82 % pacientu HCC atbilda C stadijai, 16 % – B stadijai, bet 3 % – A stadijai.

Vienlīdz nozīmīgi primārie efektivitātes mērķa kritēriji bija *OS* un IRF noteiktā *PFS* saskaņā ar RECIST v1.1. kritērijiem. Primārās analīzes laikā pacientu dzīvildzes novērošanas ilguma mediāna bija 8,6 mēneši. Dati liecināja, ka atezolizumaba + bevacizumaba lietošana salīdzinājumā ar sorafenibu bija saistīta ar statistiski nozīmīgu *OS* un *PFS* palielināšanos atbilstoši IRF vērtējumam saskaņā ar RECIST v1.1. kritērijiem. Atbilstoši IRF vērtējumam saskaņā ar RECIST v1.1. un HCC modificētiem RECIST (mRECIST) kritērijiem statistiski nozīmīgi bija palielinājies arī apstiprinātas objektīvas atbildes reakcijas biežums (*ORR*). Galvenie primārās analīzes efektivitātes rezultāti apkopoti 22. tabulā.

Tika veikta aprakstoša, atjaunināta efektivitātes analīze, kurā dzīvildzes novērošanas ilguma mediāna bija 15,6 mēneši. *OS* mediāna atezolizumaba + bevacizumaba grupā bija 19,2 mēneši (95% TI: 17,0; 23,7), salīdzinot ar 13,4 mēnešiem (95 % TI: 11,4; 16,9) sorafeniba grupā, riska attiecība 0,66 (95% TI: 0,52; 0,85). *PFS* mediāna atbilstoši IRF vērtējumam saskaņā ar RECIST v1.1 atezolizumaba + bevacizumaba grupā bija 6,9 mēneši (95% TI: 5,8; 8,6), salīdzinot ar 4,3 mēnešiem (95 % TI: 4,0; 5,6) sorafeniba grupā, riska attiecība 0,65 (95% TI: 0,53; 0,81).

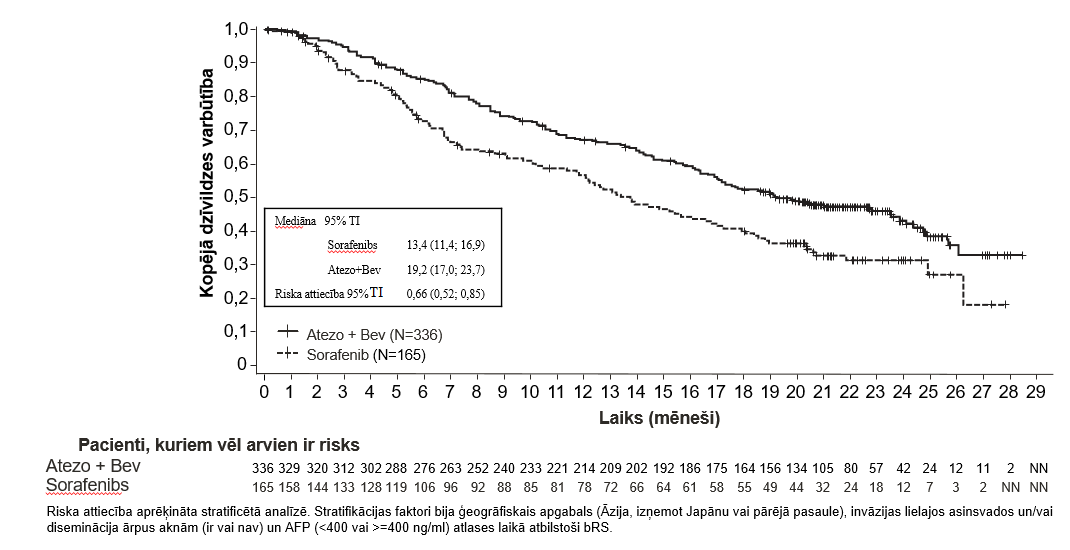
*ORR* atbilstoši IRF vērtējumam saskaņā ar RECIST v1.1 atezolizumaba + bevacizumaba grupā bija 29,8% (95% TI: 24,8; 35,0) un 11,3% (95% TI: 6,9; 17,3) sorafeniba grupā. Atbildes reakcijas ilguma (*DOR*) mediāna atbilstoši IRF vērtējumam saskaņā ar RECIST v1.1 pacientiem, kuriem bijis apstiprināts notikums, bija 18,1 mēneši (95% TI: 14,6; NN) atezolizumaba + bevacizumaba grupā salīdzinājumā ar 14,9 mēnešiem (95% TI: 4,9; 17,0) sorafeniba grupā.

*Kaplan-Meier* *OS* (atjaunotās analīzes) un *PFS* (primārās analīzes) līknes redzamas, attiecīgi, 21. un 22. attēlā.

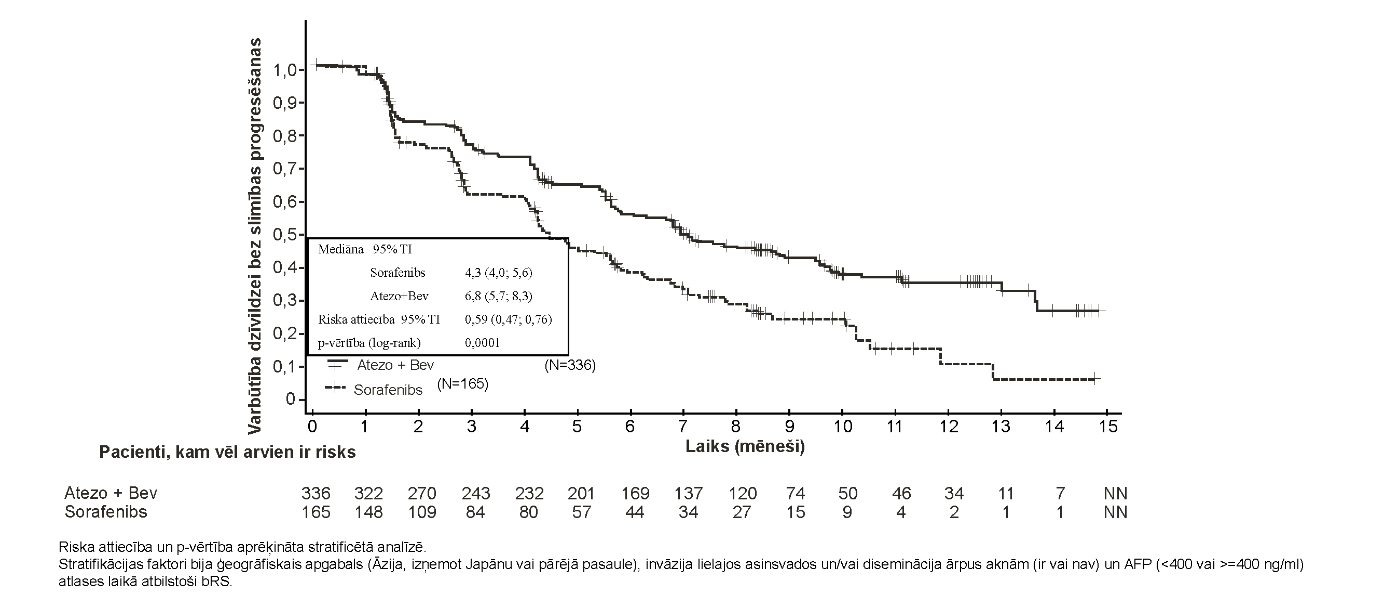
**22. tabula. Efektivitātes kopsavilkums (IMbrave150 primārā analīze)**

| **Galvenie efektivitātes mērķa kritēriji** | **Atezolizumabs +Bevacizumabs** | **Sorafenibs** |
| --- | --- | --- |
| ***OS*** | n=336 | n=165 |
| Nāves gadījumu skaits (%) | 96 (28,6%) | 65 (39,4%) |
| Laika mediāna līdz notikumam (mēneši) | NN | 13,2 |
| 95 % TI | (NN, NN) | (10,4, NN) |
| Stratificētā riska attiecība‡ (95 % TI) | 0,58 (0,42; 0,79) | |
| p vērtība1 | 0,0006 | |
| 6 mēnešu *OS* (%) | 84,8% | 72,3% |
| ***IRF noteiktā PFS, RECIST 1.1*** | n=336 | n=165 |
| Notikumu skaits (%) | 197 (58,6%) | 109 (66,1%) |
| *PFS* ilguma mediāna (mēneši) | 6,8 | 4,3 |
| 95 % TI | (5,8; 8,3) | (4,0; 5,6) |
| Stratificētā riska attiecība‡ (95 % TI) | 0,59 (0,47; 0,76) | |
| p vērtība1 | <0,0001 | |
| 6 mēnešu *PFS* | 54,5% | 37,2% |
| ***IRF noteiktais ORR, RECIST 1.1*** | n=326 | n=159 |
| Pacientu, kuriem bijis apstiprināts notikums, skaits (%) | 89 (27,3%) | 19 (11,9%) |
| 95 % TI | (22,5; 32,5) | (7,4; 18,0) |
| p vērtība2 | <0,0001 | |
| Pilnīgas atbildes reakcijas gadījumu skaits (%) | 18 (5,5%) | 0 |
| Daļējas atbildes reakcijas gadījumu skaits (%) | 71 (21,8%) | 19 (11,9%) |
| Stabilas slimības gadījumu skaits (%) | 151 (46,3%) | 69 (43,4%) |
| ***IRF noteiktais DOR, RECIST 1.1*** | n=89 | n=19 |
| Mediāna mēnešos | NN | 6,3 |
| 95 % TI | (NN, NN) | (4,7, NN) |
| Intervāls (mēneši) | (1,3+; 13,4+) | (1,4+; 9,1+) |
| ***IRF noteiktais ORR, HCC mRECIST*** | n=325 | n=158 |
| Pacientu, kuriem bijis apstiprināts notikums, skaits (%) | 108 (33,2 %) | 21 (13,3 %) |
| 95 % TI | (28,1; 38,6) | (8,4; 19,6) |
| p vērtība2 | <0,0001 | |
| Pilnīgas atbildes reakcijas gadījumu skaits (%) | 33 (10,2 %) | 3 (1,9 %) |
| Daļējas atbildes reakcijas gadījumu skaits (%) | 75 (23,1 %) | 18 (11,4 %) |
| Stabilas slimības gadījumu skaits (%) | 127 (39, 1%) | 66 (41,8 %) |
| ***IRFnoteiktais DOR, HCC mRECIST*** | n=108 | n=21 |
| Mediāna mēnešos | NN | 6,3 |
| 95 % TI | (NN, NN) | (4,9; NN) |
| Intervāls (mēneši) | (1,3+; 13,4+) | (1,4+; 9,1+) |
| ‡ Stratificējot pēc ģeogrāfiskā apgabala (Āzija, izņemot Japānu, vai visa pārējā pasaule), pēc invāzijas lielajos asinsvados un/vai audzēja diseminācijas ārpus aknām (ir vai nav) un pēc sākotnējā α‑fetoproteīna (AFP) līmeņa (< 400 vai ≥ 400 ng/ml).  1. Pamatojoties uz abpusēju stratificētu *log‑rank* testu.  2. Nomināla p-vērtība pamatojoties uz abpusēju *Cochran-Mantel-Haenszel* testu.  + Norāda cenzētu vērtību.  *PFS -* dzīvildze bez slimības progresēšanas; *RECIST -* atbildes reakcijas noteikšanas kritēriji nehematoloģiskos audzējos, v1.1; HCC *mRECIST* = modificēts hepatocelulārās karcinomas *RECIST* novērtējums; TI - ticamības intervāls; ORR - objektīvas atbildes reakcijas biežums; *DOR -* atbildes reakcijas ilgums; *OS -* kopējā dzīvildze; NN - nav nosakāms. | | |

**21*.* attēls. Kopējās dzīvildzes *Kaplan-Meier* līknes ITT populācijā (IMbrave150 atjaunotā analīze)**



**22. attēls. *Kaplan‑Meier* līknes IRF noteiktai dzīvildzes bez slimības progresēšanas ITT populācijā saskaņā ar RECIST v1.1 kritērijiem (IMbrave150 primārā analīze)**



Efektivitāte gados vecākiem cilvēkiem

Pacientiem vecumā no 65 gadiem un gados jaunākiem pacientiem, kuri saņēma atezolizumaba monoterapiju, kopējā efektivitāte neatšķīrās. Pētījumā IMpower150 pacientiem, kuri atezolizumabu saņēma kombinācijā ar karboplatīnu un paklitakselu, vecums ≥ 65 gadiem tika saistīts ar vājāku atezolizumaba ietekmi.

Pētījumos IMpower150, IMpower133, IMpower110 un IMscin001 dati par pacientiem ≥ 75 gadu vecuma ir pārāk ierobežoti, lai izdarītu secinājumus par šo pacientu grupu.

Pediatriskā populācija

*Intravenozā zāļu forma*

Lai noskaidrotu atezolizumaba drošumu un farmakokinētiku, tika veikts agrīnas fāzes, daudzcentru, nemaskēts pētījums, kurā piedalījās pediatriski (līdz 18 gadu vecumam, n=69) un jauni pieauguši pacienti (vecumā no 18 līdz 30 gadiem, n=18) ar recidivējošu vai progresējošu norobežotu audzēju, Hodžkina limfomu vai nehodžkina limfomu. Pacienti terapijā intravenozi saņēma atezolizumabu pa 15 mg/kg ķ.m. ik pēc 3 nedēļām (skatīt 5.2. apakšpunktu).

*Subkutānā zāļu forma*

Par Tecentriq šķīdums injekcijām lietošanu pediatriskiem pacientiem īpaši pētījumi nav veikti.

**5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

Saskaņā ar modeli pētījumā IMscin001 prognozētie atezolizumaba iedarbības rādītāji pēc Tecentriq 1 875 mg subkutānas lietošanas Q3W un pēc intravenozi lietota atezolizumaba (1 200 mg Q3W) ir raksturoti 23. tabulā.

Atezolizumaba Ctrough 1. cikla beigās (t.i., pirms 2. cikla devas) liecināja par to, ka atezolizumabs Tecentriq šķīdums injekcijām ir līdzvērtīgs intravenozi lietotam atezolizumabam, ar ģeometrisko vidējo vērtību attiecību (*GMR*) 1,05 (90% TI: 0,88–1,24).

Atbilstoši modelim prognozētā 1. cikla AUC vērtību *GMR* laikā no 0. līdz 21. dienai (AUC0‑21d) bija 0,87 (90% TI: 0,83–0,92).

Maksimālā sistēmiskās akumulācijas attiecība pēc Tecentriq šķīdums injekcijām 1 875 mg devas lietošanas Q3W ir 2,2.

Saskaņā ar modeli prognozētā Ctrough un AUC līdzsvara stāvoklī starp Tecentriq subkutāni un intravenozi lietotu atezolizumabu bija salīdzināmi (skatīt 23. tabulu). Farmakokinētikas analīze liecina, ka līdzsvara stāvoklis iestājas pēc 6–9 nedēļu ilgas vairākkārtējas dozēšanas.

**23. tabula.** **Saskaņā ar modeli prognozētā atezolizumaba iedarbība (ģeometriskā vidējā vērtība ar 5.-95. percentili) pēc subkutānas vai intravenozas atezolizumaba ievadīšanas**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Rādītājs** | **Tecentriq subkutāni** | **Atezolizumabs intravenozi** |
| Ctrough līdzsvara stāvoklīa  (μg/ml) | 205  (70,3 – 427) | 179  (98,4 – 313) |
| AUC līdzsvara stāvoklīa  (μg/ml•diena) | 6 163  (2 561 – 11 340) | 6 107  (3 890 – 9 334) |

a Saskaņā ar modeli prognozētā iedarbība, pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi.

Uzsūkšanās

Tecentriq šķīdums injekcijām ievada subkutānas injekcijas veidā.

Pamatojoties uz populācijas FK analīzi par 1. cikla datiem no pētījuma IMscin001 randomizētās daļas, absolūtā biopieejamība bija 61% un pirmās kārtas uzsūkšanās ātrums (Ka) bija 0,37 (1 dienā).

Atezolizumaba maksimālās koncentrācijas serumā (Cmax) ģeometriskā vidējā vērtība bija 189 μg/ml un laika mediāna līdz maksimālajai koncentrācijai serumā (Tmax) bija 4,5 dienas.

Izkliede

Populācijas farmakokinētikas analīze liecina, ka tipiskam pacientam izkliedes centrālā nodalījuma tilpums ir 3,28 l un tilpums līdzsvara koncentrācijā ir 6,91 l.

Biotransformācija

Atezolizumaba metabolisms nav tieši pētīts. Antivielas tiek izvadītas galvenokārt katabolismā.

Eliminācija

Populācijas farmakokinētikas analīze liecina, ka atezolizumaba klīrenss ir 0,200 l dienā un tipiskais terminālais eliminācijas pusperiods ir 27 dienas.

Īpašas pacientu grupas

Pamatojoties uz populācijas FK, kopējās iedarbības un atbildes reakcijas analīzes, vecums (21‑89 gadi), reģions, etniskā piederība, nieru darbības traucējumi, viegli aknu darbības traucējumi, PD-L1 ekspresijas līmenis un ECOG funkcionālais stāvoklis neietekmē atezolizumaba farmakokinētiku. Statistiski nozīmīga, bet ne klīniski nozīmīga ietekme uz atezolizumaba farmakokinētiku ir ķermeņa masai, dzimumam, pozitīvam ADA statusam, albumīnu līmenim un audzēja slodzei. Devas pielāgošana nav ieteicama.

*Gados vecāki cilvēki*

Īpaši atezolizumaba pētījumi gados vecākiem pacientiem nav veikti. Vecuma ietekmi uz atezolizumaba farmakokinētiku vērtēja populācijas FK analīzē. Netika atklāts, ka vecums būtu nozīmīgs mainīgais rādītājs, kas ietekmē intravenozi ievadīta atezolizumaba FK, ņemot vērā pacienta vecumu robežās no 21 līdz 89 gadiem (n472), mediānai esot 62 gadi. Pacientiem  65 g.v. (n274), pacientiem 6575 g.v. (n152) un pacientiem  75 g.v. (n46) nav novērota klīniski nozīmīga atezolizumaba farmakokinētikas atšķirība (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Starp pacientiem vecumā līdz 65 gadiem (n = 138), pacientiem vecumā no 65 līdz 75 gadiem (n = 89), un pacientiem > 75 gadu vecumā (n = 19) klīniski nozīmīgas subkutāni lietota atezolizumaba FK atšķirības netika novērotas.

*Pediatriskā populācija*

Vienā agrīnas fāzes, daudzcentru, nemaskētā pētījumā, kurā piedalījās pediatriski (līdz 18 gadu vecumam, n=69) un jauni pieauguši pacienti (vecumā no 18 līdz 30 gadiem, n=18), iegūtie farmakokinētikas rezultāti liecināja, ka, normalizējot pēc ķermeņa masas, pediatriskiem pacientiem, kuri atezolizumabu saņēma 15 mg/kg ķ.m. devā ik pēc 3 nedēļām, un jauniem pieaugušiem pacientiem, kuri intravenozi lietotu atezolizumabu saņēma 1 200 mg devā ik pēc 3 nedēļām, intravenozi lietota atezolizumaba klīrenss un izkliedes tilpums bija līdzīgs, un pediatriskiem pacientiem tika novērota tendence uz samazinātu kopējo iedarbību, samazinoties ķermeņa masai. Šīs atšķirības nebija saistītas ar atezolizumaba koncentrācijas samazināšanos zemāk par līmeni, kas atbilst vēlamai terapeitiskai kopējai iedarbībai. Dati par bērniem līdz 2 gadu vecumam ir ierobežoti, tādēļ pārliecinošus secinājumus izdarīt nav iespējams.

Par Tecentriq šķīdums injekcijām lietošanu pediatriskiem pacientiem īpaši pētījumi nav veikti.

*Nieru darbības traucējumi*

Īpaši atezolizumaba pētījumi pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav veikti. Populācijas farmakokinētikas analīzē nav atklātas klīniski nozīmīgas intravenozi lietota atezolizumaba klīrensa atšķirības pacientiem ar viegliem (aprēķinātais glomerulārās filtrācijas ātrums [aGFĀ] 60‑89 ml/min/1,73 m2; n208) vai vidēji smagiem (aGFĀ 30‑59 ml/min/1,73 m2; n116) nieru darbības traucējumiem salīdzinājumā ar pacientiem, kuriem ir normāla nieru darbība (aGFĀ pārsniedz vai ir vienāds ar 90 ml/min/1,73 m2; n140). Tikai dažiem pacientiem bija smagi nieru darbības traucējumi (aGFĀ 15‑29 ml/min/1,73 m2; n8) (skatīt 4.2. apakšpunktu). Smagu nieru darbības traucējumu ietekme uz atezolizumaba farmakokinētiku nav zināma.

Pacientiem ar viegliem (aGFĀ 60‑89 ml/min/1,73 m2; n = 111) vai vidēji smagiem (aGFĀ 30‑59 ml/min/1,73 m2; n = 32) nieru darbības traucējumiem netika novērotas klīniski nozīmīgas subkutāni lietota atezolizumaba klīrensa atšķirības salīdzinājumā ar pacientiem ar normālu (aGFĀ ir lielāks par vai vienāds ar 90 ml/min/1,73 m2; n = 103) nieru darbību.

*Aknu darbības traucējumi*

Īpaši atezolizumaba pētījumi pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav veikti. Populācijas farmakokinētikas analīzē nebija novērotu klīniski nozīmīgu intravenozi vai subkutāni ievadīta atezolizumaba klīrensa atšķirību pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (bilirubīns  NAR un ASAT  NAR vai bilirubīns  1,0 – 1,5  NAR un jebkāds ASAT) vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (bilirubīns > 1,5 līdz 3 x NAR un jebkāds ASAT līmenis), salīdzinot ar pacientiem, kuru aknu darbība bija normāla (bilirubīns ≤ NAR un ASAT  ≤ NAR). Dati par pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (bilirubīns > 3 x NAR un jebkāds ASAT līmenis) nav pieejami. Aknu darbības traucējumi tika definēti pēc Nacionālā Vēža institūta Orgānu darbības traucējumu darba grupas (*National Cancer Institute-Organ Dysfunction Working Group [NCI‑ODWG]*) aknu darbības traucējumu kritērijiem (skatīt 4.2. apakšpunktu). Smagu aknu darbības traucējumu (bilirubīns ≥ 3 × NAR un jebkāds ASAT līmenis) ietekme uz atezolizumaba farmakokinētiku nav zināma.

**5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Kancerogenitāte

Kancerogenitātes pētījumi, lai noskaidrotu atezolizumaba iespējamo kancerogenitāti, nav veikti.

Mutagenitāte

Mutagenitātes pētījumi, lai noskaidrotu atezolizumaba iespējamo mutagenitāti, nav veikti. Tomēr nav paredzams, ka monoklonālas antivielas varētu mainīt DNS vai hromosomas.

Fertilitāte

Ar atezolizumabu nav veikti fertilitātes pētījumi, taču *Macaca* sugas pērtiķu tēviņu un mātīšu reproduktīvo orgānu novērtējums bija iekļauts hroniskās toksicitātes pētījumā. Intravenoza atezolizumaba lietošana vienu reizi nedēļā pērtiķu mātītēm, kad prognozējamā AUC vērtība aptuveni 6 reizes pārsniedza AUC pacientiem, kuri saņem ieteicamo devu, izraisīja neregulāru menstruālo ciklu un jaunizveidotā dzeltenā ķermeņa trūkumu olnīcās; šī ietekme bija atgriezeniska. Ietekmes uz tēviņu reproduktīviem orgāniem nebija.

Teratogenitāte

Atezolizumaba reproduktivitātes un teratogenitātes pētījumi ar dzīvniekiem nav veikti. Pētījumi ar dzīvniekiem liecina, ka PD‑L1/PD-1 ceļa inhibīcija var paaugstināt imūnmediētas augļa atgrūšanas risku, izraisot augļa bojāeju. Paredzams, ka atezolizumaba lietošana varētu kaitēt auglim, tai skaitā izraisīt embrija vai augļa bojāeju.

Subkutānā zāļu forma

Hialuronidāzi atrod vairumā cilvēka organisma audu. Neklīniskie dati par rekombinanto cilvēka hialuronidāzi neatklāj īpašu bīstamību cilvēkam, ņemot vērā standarta atkārtotas devas toksicitātes pētījumu rezultātus, tai skaitā drošuma farmakoloģiskos mērķa kritērijus. rHuPH20 reproduktīvās toksikoloģijas pētījumi liecināja par embriofetotoksicitāti pelēm pie augstas sistēmiskās iedarbības, bet neliecināja par teratogēnas ietekmi.

**6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

**6.1. Palīgvielu saraksts**

Rekombinanta cilvēka hialuronidāze (rHuPH20)

L-histidīns

Etiķskābe

L-metionīns

Polisorbāts 20 (E 432)

Saharoze

Ūdens injekcijām

**6.2. Nesaderība**

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

**6.3. Uzglabāšanas laiks**

Neatvērts flakons

3 gadi.

Lietošanai sagatavota šļirce

Pēc pārnešanas no flakona uz šļirci Tecentriq šķīdums injekcijām ir fizikāli un ķīmiski stabils no sagatavošanas brīža līdz 30 dienām temperatūrā no 2 °C līdz 8 °C un līdz 8 stundām temperatūrā līdz ≤ 30 °C izkliedētā dienasgaismā.

No mikrobioloģiskā viedokļa šķīdums ir jāizlieto nekavējoties pēc pārnešanas no flakona uz šļirci, jo šīs zāles nesatur pretmikrobu konservantus vai bakteriostatiskus līdzekļus. Ja šķīdums netiek lietots nekavējoties, par uzglabāšanas ilgumu un apstākļiem līdz lietošanai ir atbildīgs zāļu lietotājs, un tas parasti nedrīkst pārsniegt 24 stundas temperatūrā no 2 °C līdz 8 °C, izņemot gadījumus, kad šķīdums ir sagatavots kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos.

**6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt ledusskapī (2 °C–8 °C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc šļirces sagatavošanas lietošanai skatīt 6.3. apakšpunktā.

**6.5. Iepakojuma veids un saturs**

I klases stikla flakons, kas satur 15 ml šķīduma injekcijām, ar butilgumijas aizbāzni un alumīnija pārklājumu ar noņemamu violetu plastmasas vāciņu.

Iepakojumā viens flakons.

**6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos**

Šļirces sagatavošana lietošanai

Pirms ievadīšanas Tecentriq šķīdums injekcijām ir vizuāli jāpārbauda, lai pārliecinātos, ka tas nesatur sīkas daļiņas un ka nav mainījusies tā krāsa.

Tecentriq šķīdums injekcijām ir lietošanai gatavs šķīdums, ko NEDRĪKST atšķaidīt vai lietot maisījumā ar citām zālēm. Nekratīt.

Tecentriq šķīdums injekcijām ir paredzēts tikai vienreizējai lietošanai, un sagatavot lietošanai to drīkst veselības aprūpes speciālists.

Nav novērota Tecentriq šķīdums injekcijām nesaderība ar polipropilēnu (PP), polikarbonātu (PK), nerūsējošo tēraudu (NT), polivinilhlorīdu (PVH) un poliuretāniem (PU).

Tecentriq šķīdums injekcijām nesatur pretmikrobu konservantus vai bakteriostatiskus līdzekļus.

• Izņemiet flakonu no ledusskapja un ļaujiet šķīdumam sasilt līdz istabas temperatūrai.

• Visu flakonā esošo Tecentriq šķīdumu injekcijām atvelciet sterilā šļircē ar pārneses adatu (ieteicamais izmērs 18G).

• Noņemiet pārneses adatu un pievienojiet pie subkutānās infūzijas sistēmas (piemēram, katetru ar spārniņiem/tauriņkatetru) ar 23-25G nerūsējošā tērauda adatu injekcijai. Ievadīšanai izmantojiet s.c.infūzijas sistēmu, kuras atlieku tilpums NEPĀRSNIEDZ 0,5 ml.

• Uzpildiet subkutānāsinfūzijas sistēmu ar zāļu šķīdumu, lai atbrīvotos no sistēmā esošā gaisa, un pārtrauciet sistēmas pildīšanu, tiklīdz šķīdums sasniedz adatu.

• Pārliecinieties, ka pēc sistēmas uzpildīšanas šļircē ir precīzi 15 ml šķīduma, un visu lieko tilpumu izspiediet no šļirces.

• Nekavējoties ievadiet zāles, lai izvairītos no adatas nosprostošanās. NEUZGLABĀJIET lietošanai sagatavotu šļirci, kas ir jau piestiprināta pie lietošanai sagatavotas s.c*.* infūzijas sistēmas.

Ja deva netiek ievadīta nekavējoties, norādījumus par šļirces uzglabāšanu skatīt turpmāk sadaļā “Šļirces uzglabāšana”.

Šļirces uzglabāšana

• Ja deva netiks ievadīta nekavējoties, izmantojot aseptiskas darba metodes, visu Tecentriq šķīdumu injekcijām no flakona atvelciet šļircē tā, lai tajā būtu gan devas tilpums (15 ml), gan subkutānās infūzijas sistēmas uzpildīšanas tilpums. Šķīduma pārneses adatu aizstājiet ar šļirces vāciņu. Ja šļirce tiks uzglabāta, NEPIEVIENOJIET to pie subkutānāsinfūzijas sistēmas.

• Ja šļirce ir uzglabāta ledusskapī, pirms zāļu ievadīšanas ļaujiet tai sasilt līdz istabas temperatūrai.

Iznīcināšana

Pēc iespējas jāsamazina Tecentriq nonākšana apkārtējā vidē. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

**7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Vācija

**8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS**

EU/1/17/1220/003

**9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2017. gada 21. septembris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2022. gada 25. aprīlis

**10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē [http://www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu/).

**II PIELIKUMS**

**A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJI UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

**B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

**C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

**D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJI UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāju nosaukums un adrese

F. Hoffmann-La Roche AG  
Grenzacherstrasse 124  
4058 Basel  
ŠVEICE

un

Roche Diagnostics GmbH

Nonnenwald 2

82377 Penzberg

VĀCIJA

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Roche Pharma AG  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
VĀCIJA

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežumasarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

• pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;

• ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vainozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā*.*

• **Papildu riska mazināšanas pasākumi**

Pirms Tecentriq tirdzniecības uzsākšanas katrā dalībvalstī, Reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) jāvienojas ar nacionālo kompetento iestādi par izglītojošās programmas formātu un saturu, ieskaitot komunikācijas veidu, izplatīšanas veidus, un jebkādus citus ar programmu saistītus jautājumus.

Izglītojošās programmas mērķis ir lai informētu un sniegtu papildu informāciju par ar atezolizumaba lietošanu saistītu, nozīmīgu, identificētu risku pazīmēm un simptomiem, ieskaitot noteiktas imūnmediētas blakusparādības, un ar infūziju saistītas reakcijas, un to ārstēšana.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jānodrošina, ka katrā dalībvalstī kur izplata Tecentriq, visiem veselības aprūpes speciālistiem un pacientiem/aprūpētājiem, kuri varētu nozīmēt un lietot Tecentriq, ir pieejami/tiek piegādāti šādi izglītojošie materiāli:

• pacienta kartīte.

**Pacienta kartītei** jāsatur sekojošā galvenā informācija:

• Īsa ievadinformācija par atezolizumabu (indikācija un kartītes pielietojums)

• Informācija, ka atezolizumabs var izraisīt nopietnas blakusparādības pirms un pēc ārstēšanas, kas nekavējoties ir jāārstē.

• Sekojošo drošuma riska galveno pazīmju un simptomu apraksts, un atgādinājums nekavējoties informēt ārstu, ja ievēro šādus simptomus, vai tie nepāriet vai pasliktinās:

- imūnmediēts hepatīts;

- imūnmediēts pneimonīts;

- imūnmediēts kolīts;

- imūnmediēts pankreatīts;

- imūnmediētas endokrinopātijas (1. tipa cukura diabēts, hipotireoze, hipertireoze, virsnieru mazspēja un hipofizīts );

- imūnmediētas neiropātijas (Gijēna-Barē sindroms, miastēnisks sindroms / *myasthenia gravis*, sejas parēze);

- imūnmediēts mielīts;

- imūnmediēts meningoencefalīts;

- imūnmediēts miokardīts;

- imūnmediēts nefrīts;

- imūnmediēts miozīts;

- imūnmediētas perikarda slimības;

- hemofagocītiskā limfohistiocitoze;

- ar infūziju saistītas reakcijas.

• Brīdinājums pacientiem nekavējoties konsultēties ar ārstu, ja ievēro jebkādu no uzskaitītām pazīmēm vai simptomiem, un uzsvērt to, ka nedrīkst nodarboties ar pašārstēšanos.

• Atgādinājums pacienta kartīti visu laiku nēsāt līdzi un to parādīt visiem veselības aprūpes speciālistiem, kuri ir iesaistīti viņu ārstēšanā.

• Jāatgādina par nepieciešamību kartē ierakstīt ārsta kontaktinformāciju un tai jāsatur brīdinājuma ziņa veselības aprūpes speciālistiem, kuri ir iesaistīti pacienta ārstēšanā, ieskaitot neatliekamos gadījumos, ka pacients lieto Tecentriq.

**III PIELIKUMS**

**MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**ĀRĒJĀ KASTĪTE**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Tecentriq 840 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

atezolizumab

**2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS**

Katrs 14 ml koncentrāta flakons satur 840 mg atezolizumaba

Pēc atšķaidīšanas, atšķaidītā šķīduma gala koncentrācijai jābūt starp 3,2 un 16,8 mg/ml.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Palīgvielas: L-histidīns, ledus etiķskābe, saharoze, polisorbāts 20, ūdens injekcijām

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

840 mg/14 ml

1 flakons

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju

Intravenozai lietošanai pēc atšķaidīšanas

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

Nekratiet flakonu

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Vācija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/17/1220/002

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC

SN

NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA**

**FLAKONS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Tecentriq 840 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

atezolizumab

Intravenozai lietošanai

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

Intravenozai lietošanai pēc atšķaidīšanas

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

840 mg/14 ml

**6. CITA**

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**ĀRĒJĀ KASTĪTE**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Tecentriq 1 200 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

atezolizumab

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS**

Katrs 20 ml koncentrāta flakons satur 1 200 mg atezolizumaba

Pēc atšķaidīšanas, atšķaidītā šķīduma gala koncentrācijai jābūt starp 3,2 un 16,8 mg/ml.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Palīgvielas: L-histidīns, ledus etiķskābe, saharoze, polisorbāts 20, ūdens injekcijām

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

1 200 mg/20 ml

1 flakons

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju

Intravenozai lietošanai pēc atšķaidīšanas

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

Nekratiet flakonu

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Vācija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS**

EU/1/17/1220/001

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC

SN

NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA**

**FLAKONS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Tecentriq 1 200 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

atezolizumab

Intravenozai lietošanai

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

Intravenozai lietošanai pēc atšķaidīšanas

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

1 200 mg/20 ml

**6. CITA**

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**ĀRĒJĀ KASTĪTE**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Tecentriq 1 875 mg šķīdums injekcijām

atezolizumab

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS**

Vienā flakonā ir 15 ml šķīduma, kas satur 1 875 mg atezolizumaba.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Palīgvielas: rekombinanta cilvēka hialuronidāze (rHuPH20), L-histidīns, etiķskābe, L-metionīns, polisorbāts 20, saharoze, ūdens injekcijām.

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Šķīdums injekcijām

1 875 mg/15 ml

1 flakons

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju

Tikai subkutānai lietošanai

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

Nekratiet flakonu

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Vācija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS**

EU/1/17/1220/003

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC

SN

NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA**

**FLAKONS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Tecentriq 1 875 mg šķīdums injekcijām

atezolizumab

Tikai subkutānai lietošanai

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

Tikai subkutānai lietošanai

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

1 875 mg/15 ml

**6. CITA**

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

**Lietošanas instrukcija: informācija pacientam**

**Tecentriq 840 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai**

**Tecentriq 1 200 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai**

atezolizumab

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

• Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.

• Ārstēšanas laikā ir svarīgi nēsāt līdzi pacienta kartīti.

• Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai medmāsai.

• Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt**:

1. Kas ir Tecentriq un kādam nolūkam to lieto

2. Kas Jums jāzina, pirms Jums ievada Tecentriq

3. Kā lietot Tecentriq

4. Iespējamās blakusparādības

5 Kā uzglabāt Tecentriq

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

**1. Kas ir Tecentriq un kādam nolūkam to lieto**

**Kas ir Tecentriq**

Tecentriq ir pretvēža zāles, kas satur aktīvo vielu atezolizumabu.

• Tās pieder pie tā saukto „monoklonālo antivielu” zāļu grupas.

• Monoklonālā antiviela ir tāds olbaltumvielu veids, kas izstrādāts, lai atpazītu un piestiprinātos pie specifiska mērķa organismā.

• Šī antiviela var palīdzēt Jūsu imūnsistēmai cīnīties ar Jūsu vēzi.

**Kādam nolūkam Tecentriq lieto**

Tecentriq lieto, lai ārstētu pieaugušos ar:

• urīnpūšļa vēzi, ko sauc par urotēlija karcinomu,

• plaušu vēzi, ko sauc par nesīkšūnu plaušu vēzi,

• plaušu vēzi, ko sauc par sīkšūnu plaušu vēzi,

• krūts vēzi, ko sauc par trīskārši negatīvu krūts vēzi,

• aknu vēzi, ko sauc par hepatocelulāru karcinomu.

Pacienti var saņemt Tecentriq, ja viņu audzējs ir izplatījies uz citām ķermeņa daļām vai arī pēc iepriekš veiktas ārstēšanas radies atkārtoti.

Pacienti var saņemt Tecentriq, ja viņu audzējs nav izplatījies uz citām ķermeņa vietām, un terapiju uzsāks pēc operācijas un ķīmijterapijas. Ārstēšanu pēc operācijas dēvē par adjuvanto terapiju.

Tecentriq, iespējams, tiks lietots kopā ar citām pretvēža zālēm. Ir svarīgi, lai Jūs izlasītu arī pārējo pretvēža zāļu, ja tādas saņemsit, lietošanas instrukcijas. Ja Jums ir jautājumi par šīm zālēm, jautājiet savam ārstam.

**Kā Tecentriq darbojas**

Tecentriq darbojas, piestiprinoties specifiskai olbaltumvielai Jūsu organismā, ko sauc par programmētās bojāejas ligandu 1 (PD-L1). Šī olbaltumviela nomāc organisma imūnās (aizsardzības) sistēmas darbību, tādējādi neļaujot imūnās sistēmas šūnām uzbrukt vēža šūnām. Piestiprinoties pie olbaltumvielas, Tecentriq palīdz imūnai sistēmai cīnīties ar vēzi.

**2. Kas Jums jāzina, pirms Jums ievada** **Tecentriq**

**Jums nedrīkst ievadīt Tecentriq šādos gadījumos**

• ja Jums ir alerģija pret atezolizumabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Ja neesat pārliecināts, pirms Tecentriq lietošanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu.

**Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms Tecentriq lietošanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu, ja:

• Jums ir autoimūna slimība (stāvoklis, kad organisms uzbrūk paša šūnām);

• Jums teikts, ka Jums vēzis izplatījies galvas smadzenēs;

• Jums iepriekš ir bijis plaušu iekaisums (ko sauc par pneimonītu);

• Jums ir vai iepriekš ir bijusi hroniska aknu vīrusinfekcija, tai skaitā B hepatīts (HBV) vai C hepatīts (HCV);

• Jums ir cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV) infekcija vai iegūts imūndeficīta sindroms (AIDS);

• Jums ir nozīmīga kardiovaskulāra (sirds) slimība vai asins sistēmas traucējumi, vai orgānu bojājumi nepietiekamas asins plūsmas dēļ;

• Jums bijušas smagas blakusparādības citas antivielu terapijas, kas palīdz imūnai sistēmai cīnīties ar vēzi, lietošanas gadījumā;

• Jūs esat lietojis zāles imūnās sistēmas stimulēšanai;

• Jūs esat lietojis zāles imūnās sistēmas nomākšanai;

• Jums ievadītas dzīvu, novājinātu mikroorganismu vakcīnas;

• Jūs pēdējo divu nedēļu laikā esat lietojis zāles infekcijas ārstēšanai (antibiotikas).

Tecentriq iedarbojas uz Jūsu imūno sistēmu. Tas var izraisīt iekaisumu Jūsu ķermeņa daļās. Šo blakusparādību risks var būt paaugstināts, ja Jums anamnēzē ir autoimūna slimība (stāvoklis, kad organisms uzbrūk paša šūnām). Jums bieži var rasties arī autoimūnās slimības paasinājumi, kas vairumā gadījumu ir vieglas pakāpes.

Ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums (vai neesat par to pārliecināts), pirms Tecentriq lietošanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu.

Tecentriq var izraisīt dažas blakusparādības, par ko Jums nekavējoties jāizstāsta ārstam. Tās var parādīties nedēļas vai mēnešus pēc pēdējās devas lietošanas. Nekavējoties izstāstiet ārstam, ja ievērojat kādu turpmāk minēto simptomu:

• plaušu iekaisums (pneimonīts): iespējamie simptomi ir iepriekš nebijis klepus vai tā pastiprināšanās, elpas trūkums un sāpes krūškurvī;

• aknu iekaisums (hepatīts): iespējamie simptomi ir ādas vai acu dzelte, slikta dūša, vemšana, asiņošana vai zilumu veidošanās, tumšs urīns un sāpes vēderā;

• zarnu iekaisums (kolīts): iespējamie simptomi ir caureja (ūdeņaini, šķidri vai mīksti izkārnījumi), asinis izkārnījumos un sāpes vēderā;

• vairogdziedzera, virsnieru dziedzeru vai hipofīzes iekaisums (hipotireoze, hipertireoze, virsnieru mazspēja vai hipofizīts): iespējamie simptomi ir nogurums, ķermeņa masas samazināšanās, ķermeņa masas palielināšanās, garastāvokļa izmaiņas, matu izkrišana, aizcietējums, reibonis, galvassāpes, pastiprinātas slāpes, pastiprināta urinēšana un redzes izmaiņas;

• 1. tipa diabēts, tai skaitā nopietns, dažkārt dzīvībai bīstams traucējums, asiņu paskābināšanās diabēta dēļ (diabētiskā ketoacidoze): iespējamie simptomi ir lielāks izsalkums vai slāpes nekā parasti, vajadzība biežāk urinēt, ķermeņa masas samazināšanās, nogurums vai grūtības domāt, salda vai augļu smarža elpā, salda vai metāliska garša mutē, vai neparasts urīna vai sviedru aromāts, slikta dūša vai vemšana, sāpes vēderā, un dziļa vai paātrināta elpošana;

• galvas smadzeņu iekaisums (encefalīts) vai muguras un galvas smadzeņu apvalku iekaisums (meningīts): iespējamie simptomi ir sprandas stīvums, galvassāpes, drudzis, drebuļi, vemšana, acu jutīgums pret gaismu, apjukums un miegainība;

• nervu iekaisums vai darbības traucējumi (neiropātija): iespējamie simptomi ir roku un kāju muskuļu vai sejas muskuļu vājums, redzes dubultošanās, runas vai košļāšanas grūtības, nejutīgums, un plaukstu un pēdu tirpšana;

• muguras smadzeņu iekaisums (mielīts): iespējamie simptomi ir sāpes, patoloģiskas sajūtas, piemēram, nejutīgums, tirpšana, aukstums vai dedzināšana, vājums rokās vai kājās, un urīnpūšļa un zarnu darbības traucējumi;

• aizkuņģa dziedzera iekaisums (pankreatīts): iespējamie simptomi ir sāpes vēderā, slikta dūša un vemšana;

• sirds muskuļa iekaisums (miokardīts): iespējamie simptomi ir elpas trūkums, samazināta slodzes izturība, nogurums, sāpes krūškurvī, pietūkušas potītes vai kājas, neregulāra sirdsdarbība, un samaņas zudums;

• nieru iekaisums (nefrīts): simptomi ir urīna daudzuma un krāsas izmaiņas, sāpes iegurnī un ķermeņa pietūkums, un tā rezultātā var rasties nieru mazspēja;

• muskuļu iekaisums (miozīts): iespējamie simptomi ir muskuļu vājums, nogurums pēc iešanas vai stāvēšanas, klupšana vai krišana un apgrūtināta rīšana vai elpošana;

• smagas ar infūziju saistītas reakcijas, tai skaitā nopietnas alerģiskas reakcijas (traucējumi, kas rodas infūzijas laikā vai vienas dienas laikā pēc infūzijas) var būt drudzis, drebuļi, elpas trūkums un pietvīkums;

 • smagas ādas nevēlamās blakusparādības (*SCAR*), kas var izpausties ar izsitumiem, niezi, ādas pūšļu veidošanos, ādas lobīšanos vai čūlām un/vai čūlām mutes dobumā vai deguna, rīkles vai dzimumorgānu gļotādā;

 • sirds somiņas iekaisums ar šķidruma uzkrāšanos sirds somiņā (dažos gadījumos) (perikarda slimības): simptomi ir līdzīgi kā miokardīta gadījumā un var ietvert sāpes krūtīs (parasti asas sāpes krūškurvja priekšpusē, kas pastiprinās, dziļi ieelpojot, un mazinās, apsēžoties un noliecoties uz priekšu, ja ir sirds somiņas iekaisums), klepus, neritmiska sirdsdarbība, potīšu, kāju vai vēdera pietūkums, elpas trūkums, nespēks un ģībonis;

• slimība, kuras gadījumā imūnsistēma ražo pārmērīgi daudz imūnšūnu jeb histiocītu un limfocītu, kas var izraisīt dažādus simptomus (hemofagocītiskā limfohistiocitoze): iespējamie simptomi ir palielinātas aknas un/vai liesa, ādas izsitumi, palielināti limfmezgli, elpošanas grūtības, pastiprināta asinsizplūdumu veidošanās, traucēta nieru darbība vai sirdsdarbības traucējumi.

Ja ievērojat kādu no iepriekš minētajiem simptomiem, nekavējoties izstāstiet to ārstam.

Nemēģiniet sevi ārstēt ar citām zālēm. Ārsts var:

• iedot Jums citas zāles komplikāciju novēršanai un simptomu mazināšanai;

• atlikt nākamās Tecentriq devas ievadīšanu;

• pārtraukt ārstēšanu ar Tecentriq.

**Analīzes un pārbaudes**

Pirms ārstēšanas ārsts pārbaudīs Jūsu vispārējo veselības stāvokli. Arī ārstēšanas laikā Jums veiks asins analīzes.

**Bērni un pusaudži**

Šīs zāles nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam. Tas ir tādēļ, ka Tecentriq drošums un efektivitāte šīs vecuma grupas pacientiem nav pierādīta.

**Citas zāles un Tecentriq**

Pastāstiet ārstam vai medmāsai par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Tas attiecas arī uz zālēm, kas iegādātas bez receptes, piemēram, ārstniecības augu līdzekļiem.

**Grūtniecība un kontracepcija**

• Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

• Jums nelietos Tecentriq, ja esat grūtniece, ja vien ārsts to neuzskatīs par nepieciešamu. Tas ir tādēļ, ka Tecentriq iedarbība grūtniecēm nav zināma – iespējams, ka tas varētu kaitēt vēl nedzimušajam bērnam.

• Ja Jums var iestāties grūtniecība, Jums jālieto efektīva kontracepcija:

- kamēr tiekat ārstēta ar Tecentriq un

- 5 mēnešus pēc pēdējās devas lietošanas.

• Ja Jums ārstēšanas laikā ar Tecentriq iestājas grūtniecība, pasakiet to ārstam.

**Barošana ar krūti**

Nav zināms, vai Tecentriq izdalās mātes pienā. Konsultējieties ar ārstu, vai Jums jāpārtrauc bērna barošana ar krūti vai ārstēšana ar Tecentriq.

**Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Tecentriq nedaudz ietekmē Jūsu spēju vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus. Taču, ja jūtaties noguris, nevadiet transportlīdzekli un neapkalpojiet iekārtas vai mehānismus, kamēr nejūtaties labāk.

**Tecentriq satur polisorbātus (E 432)**

Tecentriq 840 mg satur 5,6 mg polisorbāta 20 katrā 14 ml devā, kas ir līdzvērtīgi 0,4 mg/ml. Tecentriq 1 200 mg satur 8,0 mg polisorbāta 20 katrā 20 ml devā, kas ir līdzvērtīgi 0,4 mg/ml. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas. Pastāstiet ārstam, ja Jums ir alerģija.

**Pacienta kartīte**

Svarīga informācija no šīs lietošanas instrukcijas ir atrodama Jūsu ārsta izsniegtajā pacienta kartītē. Ir svarīgi, lai Jūs paturētu šo pacienta kartīti un parādītu to savam partnerim vai aprūpētājiem.

**3. Kā lietot Tecentriq**

Tecentriq Jums ievadīs ārsts, kuram ir pieredze vēža ārstēšanā, slimnīcā vai klīnikā.

Tecentriq ir divi zāļu veidi (formas):

• viens tiek ievadīts, kā infūzija vēnā (intravenozā infūzija);

• otru ievada zem ādas injekcijas veidā (subkutānā injekcija).

Jūsu ārsts var apsvērt pāreju no terapijas ar intravenozu Tecentriq uz terapiju ar subkutānu Tecentriq (vai otrādi), ja uzskata to par Jums piemērotu.

**Cik daudz intravenozu Tecentriq ievada**

Ieteicamā deva ir vai nu:

• 840 miligramu (mg) ik pēc divām nedēļām, vai

• 1 200 miligramu (mg) ik pēc trijām nedēļām, vai

• 1 680 miligramu (mg) ik pēc četrām nedēļām.

**Kā intravenozu Tecentriq ievada**

Tecentriq ievada “ar sistēmu” vēnā (intravenoza infūzija).

Pirmo infūziju ievada 60 minūtēs.

• Ārsts pirmās infūzijas laikā Jūs rūpīgi uzraudzīs.

• Ja pirmās infūzijas laikā Jums nebūs infūzijas izraisītas reakcijas, nākamās infūzijas tiks ievadītas 30 minūtēs.

**Cik ilga ir ārstēšana**

Ārsts turpinās Jums ievadīt Tecentriq, kamēr Jums zāles vairs nesniegs labumu. Taču zāļu lietošanu var pārtraukt, ja blakusparādības kļūst pārāk traucējošas.

**Ja Jums nav ievadīta Tecentriq deva**

Ja neesat ieradies uz zāļu ievadīšanu, nekavējoties vienojieties par citu laiku. Lai ārstēšana būtu pilnīgi efektīva, ļoti svarīgi ir turpināt saņemt infūzijas.

**Ja pārtraucat lietot Tecentriq**

Nepārtrauciet ārstēšanu ar Tecentriq, ja vien neesat to apspriedis ar ārstu. Tas jādara tādēļ, ka ārstēšanas pārtraukšana var apturēt zāļu iedarbību.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai medmāsai.

**4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, arī šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

**Nekavējoties konsultējieties ar ārstu,** ja ievērojat kādas no turpmāk minētajām blakusparādībām vai ja tās pastiprinās. Blakusparādības var rasties nedēļas vai mēnešus pēc pēdējās devas lietošanas. Nemēģiniet sevi ārstēt ar citām zālēm.

**Lietojot tikai Tecentriq**

Par turpmāk minētajām blakusparādībām ziņots, lietojot tikai Tecentriq klīniskajos pētījumos.

**Ļoti bieži:** var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem

• drudzis,

• slikta dūša,

• vemšana,

• stipra noguruma sajūta ar enerģijas izsīkumu (nogurums),

• enerģijas trūkums,

• ādas nieze,

• caureja,

• locītavu sāpes,

• izsitumi,

• ēstgribas zudums,

• elpas trūkums,

• urīnceļu infekcija,

• muguras sāpes,

• klepus,

• galvassāpes.

**Bieži:** var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem

• plaušu iekaisums (pneimonīts),

• zems skābekļa līmenis, kas var izraisīt elpas trūkumu, kā sekas plaušu iekaisumam (hipoksija),

• vēdera sāpes,

• sāpes muskuļos un kaulos,

• aknu iekaisums,

• paaugstināts aknu enzīmu līmenis (apstiprināts analīzēs), kas var būt aknu iekaisuma pazīme,

• apgrūtināta rīšana,

• zems kālija līmenis (hipokaliēmija) vai nātrija līmenis asinīs (hiponatriēmija) asinsanalīzēs,

• pazemināts asinsspiediens (hipotensija),

• pavājināta vairogdziedzera darbība (hipotireoze),

• ar zāļu infūziju saistītas reakcijas (ar infūziju saistīta reakcija, hipersensitivitāte, citokīnu atbrīvošanās sindroms vai anafilakse);,

• gripai līdzīga slimība,

• drebuļi,

• zarnu iekaisums,

• mazs trombocītu skaits, kas var palielināt zilumu vai asiņošanas rašanās biežumu (trombocitopēnija),

• paaugstināts cukura līmenis asinīs,

• saaukstēšanās (nazofaringīts),

• mutes un rīkles sāpes, vai sausa mute,

• sausa āda,

• patoloģisks rezultāts nieru izmeklējumā (iespējams nieru bojājums),

• pastiprināta vairogdziedzera darbība (hipertireoze),

• sirds somiņas iekaisums ar šķidruma uzkrāšanos sirds somiņā (dažos gadījumos) (perikarda slimības),

• nerva bojājums, kas var izpausties ar nejutību, sāpēm un/vai kustību funkcijas zudumu (perifēriska neiropātija).

**Retāk:** var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem

• aizkuņģa dziedzera iekaisums,

• nejutīgums vai paralīze, kas var būt Gijēna-Barē sindroma pazīmes,

• muguras smadzenes vai galvas smadzenes aptverošās membrānas iekaisums,

• zems virsnieru hormonu līmenis,

• 1. tipa cukura diabēts (tai skaitā diabētiskā ketoacidoze),

• muskuļu iekaisums (miozīts),

• sarkani, sausi, zvīņaini, sabiezējuši ādas plankumi (psoriāze),

• nieru iekaisums,

• nieze, ādas pūšļu veidošanās, ādas lobīšanās vai čūlas un/vai čūlas mutes dobumā vai deguna, rīkles vai dzimumorgānu gļotādā, un šīs izpausmes var būs smagas (smaga ādas reakcija),

• hipofīzes, dziedzera kas atrodas galvas smadzeņu pamatnes daļā, iekaisums,

• paaugstināts kreatīnfosfokināzes līmenis asinīs (apstiprināts analīzēs), kas var būt muskuļu vai sirds iekaisuma pazīme,

• izmaiņas jebkurā ādas un/vai dzimumorgānu apvidū, kas saistītas ar ādas izžūšanu, sabiezēšanu, niezi un sāpēm (*lichen* veida bojājumi).

**Reti:** var rasties līdz 1 no 1 000 cilvēkiem

• sirds muskuļa iekaisums,

• *myasthenia gravis* – slimība, kas var izraisīt muskuļu vājumu,

• acu iekaisums (uveīts);

• hemofagocītiskā limfohistiocitoze – slimība, kuras gadījumā imūnsistēma ražo pārmērīgi daudz imūnšūnu jeb histiocītu un limfocītu, kas var izraisīt dažādus simptomus,

• muguras smadzeņu iekaisums (mielīts),

• sejas nervu un muskuļu vājums (sejas parēze),

• celiakija (kam raksturīgi tādi simptomi kā, piemēram, sāpes vēderā, caureja un vēdera uzpūšanās pēc glutēnu saturošu pārtikas produktu lietošanas uzturā).

**Citas ziņotās blakusparādības kuru biežums nav zināms** (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem)

• urīnpūšļa iekaisums. Pazīmes un simptomi var ietvert biežu un/vai sāpīgu urinēšanu, nepieciešamību urinēt, asinis urīnā, sāpes vai spiedienu vēdera lejasdaļā,

• aizkuņģa dziedzera gremošanas fermentu trūkums vai samazināts daudzums (aizkuņģa dziedzera eksokrīna mazspēja).

**Lietojot Tecentriq kombinācijā ar pretvēža zālēm**

Par šīm blakusparādībām ir ziņots klīniskajos pētījumos, kuros Tecentriq lietoja kombinācijā ar pretvēža zālēm.

**Ļoti bieži:** var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem

• mazs sarkano asins šūnu skaits, kas var izraisīt nogurumu un aizdusu,

• mazs balto asins šūnu skaits ar drudzi vai bez tā – kas var paaugstināt infekcijas risku (neitropēnija, leikopēnija),

• mazs trombocītu skaits, kas var palielināt noslieci uz zilumu rašanos vai asiņošanu (trombocitopēnija),

• aizcietējums,

• nerva bojājums, kas var izpausties ar nejutību, sāpēm un/vai kustību funkcijas zudumu (perifēriska neiropātija),

• nepietiekami aktīvs vairogdziedzeris (hipotireoze),

• ēstgribas zudums,

• elpas trūkums,

• caureja,

• slikta dūša,

• ādas nieze,

• izsitumi,

• locītavu sāpes,

• stipra noguruma sajūta (nespēks),

• drudzis,

• galvassāpes,

• klepus,

• sāpes muskuļos un kaulos,

• vemšana,

• muguras sāpes,

• enerģijas izsīkums,

• plaušu infekcijas,

• saaukstēšanās (nazofaringīts),

• matu izkrišana,

• paaugstināts asinsspiediens (hipertensija),

• roku vai kāju pietūkums.

**Bieži:** var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem

• zems kālija līmenis (hipokaliēmija) vai nātrija līmenis asinīs (hiponatriēmija) asins analīzēs,

• mutes dobuma vai lūpu iekaisums,

• balss aizsmakums (disfonija),

• zems magnija līmenis (hipomagnēmija), kas var izraisīt vājumu un muskuļu krampjus, nejutību un sāpes rokās un kājās,

• olbaltumvielas urīnā (proteinūrija),

• zarnu iekaisums,

• ģībonis,

• paaugstināts aknu enzīmu līmenis (apstiprināts analīzēs), kas var būt aknu iekaisuma pazīme,

• garšas sajūtas izmaiņas (disgeizija),

• samazināts limfocītu (balto asins šūnu veids) skaits, kas ir saistīts ar palielinātu infekciju risku,

• normai neatbilstošs nieru pārbaužu rezultāts (iespējams nieru bojājums),

• pārāk aktīva vairogdziedzera darbība (hipertireoze),

• reibonis,

• ar zāļu infūziju saistītas reakcijas (ar infūziju saistīta reakcija, hipersensitivitāte, citokīnu atbrīvošanās sindroms vai anafilakse),

• smaga asins infekcija (sepse).

**Retāk:** var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem

• sarkani, sausi, zvīņaini, sabiezējuši ādas plankumi (psoriāze),

• nieze, ādas pūšļu veidošanās, ādas lobīšanās vai čūlas un/vai čūlas mutes dobumā vai deguna, rīkles vai dzimumorgānu gļotādā, un šīs izpausmes var būs smagas (smaga ādas reakcija),

• sirds somiņas iekaisums ar šķidruma uzkrāšanos sirds somiņā (dažos gadījumos) (perikarda slimības),

• hipofīzes, dziedzera kas atrodas galvas smadzeņu pamatnes daļā, iekaisums.

**Reti:** var rasties līdz 1 no 1 000 cilvēkiem

• hemofagocītiskā limfohistiocitoze – slimība, kuras gadījumā imūnsistēma ražo pārmērīgi daudz imūnšūnu jeb histiocītu un limfocītu, kas var izraisīt dažādus simptomus,

• sejas nervu un muskuļu vājums (sejas parēze),

• celiakija (kam raksturīgi tādi simptomi kā, piemēram, sāpes vēderā, caureja un vēdera uzpūšanās pēc glutēnu saturošu pārtikas produktu lietošanas uzturā),

• izmaiņas jebkurā ādas un/vai dzimumorgānu apvidū, kas saistītas ar ādas izžūšanu, sabiezēšanu, niezi un sāpēm (*lichen* veida bojājumi).

**Citas ziņotās blakusparādības kuru biežums nav zināms** (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem)

• aizkuņģa dziedzera gremošanas fermentu trūkums vai samazināts daudzums (aizkuņģa dziedzera eksokrīna mazspēja).

Ja ievērojat kādas iepriekš minētās blakusparādības vai tās pastiprinās, nekavējoties konsultējieties ar ārstu.

**Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

**5. Kā uzglabāt Tecentriq**

Tecentriq uzglabās veselības aprūpes speciālisti slimnīcā vai klīnikā. Uzglabāšanas nosacījumi ir šādi:

• Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un flakona etiķetes pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

• Uzglabāt ledusskapī (2 °C–8 °C). Nesasaldēt.

• Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

• Atšķaidīto šķīdumu nedrīkst glabāt ilgāk par 24 stundām 2 °C–8 °C temperatūrā vai 8 stundas istabas temperatūrā (≤ 25 °C), ja vien atšķaidīšana nav veikta kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos.

• Nelietot šīs zāles, ja tās ir duļķainas, mainījušas krāsu vai satur daļiņas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

**6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

**Ko Tecentriq satur**

• Aktīvā viela ir atezolizumabs. Katrs ml satur 60 mg atezolizumaba.   
Katrs 14  ml flakons satur 840 mg atezolizumaba.

Katrs 20 ml flakons satur 1 200 mg atezolizumaba.

• Pēc atšķaidīšanas, atšķaidītā šķīduma gala koncentrācijai jābūt starp 3,2 un 16,8 mg/ml.

• Citas sastāvdaļas ir L-histidīns, ledus etiķskābe, saharoze, polisorbāts 20 (E 432) (skatīt 2. sadaļu “Tecentriq satur polisorbātus”) un ūdens injekcijām.

**Tecentriq ārējais izskats un iepakojums**

Tecentriq ir koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai. Tas ir dzidrs, bezkrāsains līdz nedaudz dzeltenīgs šķidrums.

Tecentriq ir pieejams iepakojumā ar 1 stikla flakonu.

**Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Vācija

**Ražotājs**

Roche Pharma AG

Emil-Barell-Strasse 1

79639

Grenzach-Wyhlen

Vācija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg**  N.V. Roche S.A.  België/Belgique/Belgien  Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11 | **Lietuva**  UAB “Roche Lietuva”  Tel: +370 5 2546799 |
| **България**  Рош България ЕООД  Тел: +359 2 818 44 44 | **Magyarország**  Roche (Magyarország) Kft.  Tel: +36 – 1 279 4500 |
| **Česká republika**  Roche s. r. O.  Tel: +420 - 2 20382111 | **Nederland**  Roche Nederland B.V.  Tel: +31 (0) 348 438050 |
| **Danmark**  Roche Pharmaceuticals A/S  Tlf: +45 - 36 39 99 99 | **Norge**  Roche Norge AS  Tlf: +47 - 22 78 90 00 |
| **Deutschland**  Roche Pharma AG  Tel: +49 (0) 7624 140 | **Österreich**  Roche Austria GmbH  Tel: +43 (0) 1 27739 |
| **Eesti**  Roche Eesti OÜ  Tel: + 372 - 6 177 380 | **Polska**  Roche Polska Sp.z o.o.  Tel: +48 - 22 345 18 88 |
| **Ελλάδα, Κύπρος**  Roche (Hellas) A.E.  **Ελλάδα**  Τηλ: +30 210 61 66 100 | **Portugal**  Roche Farmacêutica Química, Lda  Tel: +351 - 21 425 70 00 |
| **España**  Roche Farma S.A.  Tel: +34 - 91 324 81 00 | **România**  Roche România S.R.L.  Tel: +40 21 206 47 01 |
| **France**  Roche  Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00 | **Slovenija**  Roche farmacevtska družba d.o.o.  Tel: +386 - 1 360 26 00 |
| **Hrvatska**  Roche d.o.o.  Tel: +385 1 4722 333 | **Slovenská republika**  Roche Slovensko, s.r.o.  Tel: +421 - 2 52638201 |
| **Ireland, Malta**  Roche Products (Ireland) Ltd.  Ireland/L-Irlanda  Tel: +353 (0) 1 469 0700 | **Suomi/Finland**  Roche Oy  Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500 |
| **Ísland**  Roche Pharmaceuticals A/S  c/o Icepharma hf  Sími: +354 540 8000 | **Sverige**  Roche AB  Tel: +46 (0) 8 726 1200 |
| **Italia**  Roche S.p.A.  Tel: +39 - 039 2471 |  |
| **Latvija**  Roche Latvija SIA  Tel: +371 - 6 7039831 |  |

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

**Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē [http://www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu/)

---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

**Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.**

Norādījumi par atšķaidīšanu

Ieteicamai 840 mg devai: no flakona jāatvelk 14 ml Tecentriq koncentrāta un jāatšķaida polivinilhlorīda (PVH), poliolefīna (PO), polietilēna (PE) vai polipropilēna (PP) infūzijas maisā ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām.

Ieteicamai 1 200 mg devai: no flakona jāatvelk 20 ml Tecentriq koncentrāta un jāatšķaida polivinilhlorīda (PVH), poliolefīna (PO), polietilēna (PE) vai polipropilēna (PP) infūzijas maisā ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām.

Ieteicamai 1 680 mg devai: no diviem Tecentriq 840 mg flakoniem jāatvelk 28 ml Tecentriq koncentrāta un jāatšķaida polivinilhlorīda (PVH), poliolefīna (PO), polietilēna (PE) vai polipropilēna (PP) infūzijas maisā ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām.

Pēc atšķaidīšanas, atšķaidītā šķīduma gala koncentrācijai jābūt starp 3,2 un 16,8 mg/ml. Maiss lēnām jāapgriež, lai samaisītu šķīdumu un nepieļautu putošanos. Kad infūzijas šķīdums pagatavots, tas nekavējoties jāievada.

Parenterāli lietojamās zāles pirms ievadīšanas vizuāli jāpārbauda, vai tās nesatur sīkas daļiņas un vai nav mainījusies to krāsa. Ja redzamas sīkas daļiņas, vai mainījusies krāsa, šķīdumu nedrīkst lietot.

Nav novērota nesaderība starp Tecentriq un intravenozo šķīdumu maisiem, kuru virsmas, kas saskaras ar zālēm, ir no PVH, PO, PE vai PP. Turklāt nav novērota nesaderība ar sistēmas filtra membrānām, kuru sastāvā ir poliētersulfons vai polisulfons, un infūziju komplektiem un citiem infūziju piederumiem, kuru sastāvā ir PVH, PE, polibutadiēns vai poliēteruretāns. Sistēmas filtra membrānas var lietot pēc izvēles.

Atšķaidīts šķīdums

No šķīduma pagatavošanas brīža ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta līdz 24 stundām ≤ 30 °C temperatūrā un līdz 30 dienām 2 °C–8 °C temperatūrā.

No mikrobioloģiskā viedokļa pagatavotais infūziju šķīdums jāizlieto nekavējoties. Ja to nelieto nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas ir atbildīgs lietotājs, un tas parasti nedrīkst pārsniegt 24 stundas 2 °C‑8 °C temperatūrā vai 8 stundas istabas temperatūrā (≤ 25 °C), ja vien atšķaidīšana nav veikta kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos.

Lietošanas veids

Tecentriq paredzēts intravenozai lietošanai. Infūzijas šķīdumu nedrīkst ievadīt straujā intravenozā injekcijā vai bolusa veidā.

Tecentriq pirmā deva jāievada 60 minūtēs. Ja pirmajai infūzijai ir laba panesamība, visas turpmākās infūzijas var ievadīt 30 minūtēs.

Nedrīkst ievadīt vienā infūzijas sistēmā kopā ar citām zālēm.

Likvidēšana

Pēc iespējas jāsamazina Tecentriq nonākšana apkārtējā vidē. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

**Lietošanas instrukcija: informācija pacientam**

**Tecentriq 1 875 mg šķīdums injekcijām**

atezolizumab

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

• Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.

• Ārstēšanas laikā ir svarīgi nēsāt līdzi pacienta kartīti.

• Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai medmāsai.

• Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt**:

1. Kas ir Tecentriq un kādam nolūkam to lieto

2. Kas Jums jāzina, pirms Jums ievada Tecentriq

3. Kā lietot Tecentriq

4. Iespējamās blakusparādības

5 Kā uzglabāt Tecentriq

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

**1. Kas ir Tecentriq un kādam nolūkam to lieto**

**Kas ir Tecentriq**

Tecentriq ir pretvēža zāles, kas satur aktīvo vielu atezolizumabu.

• Tās pieder pie tā saukto „monoklonālo antivielu” zāļu grupas.

• Monoklonālā antiviela ir tāds olbaltumvielu veids, kas izstrādāts, lai atpazītu un piestiprinātos pie specifiska mērķa organismā.

• Šī antiviela var palīdzēt Jūsu imūnsistēmai cīnīties ar Jūsu vēzi.

**Kādam nolūkam Tecentriq lieto**

Tecentriq lieto, lai ārstētu pieaugušos ar:

• urīnpūšļa vēzi, ko sauc par urotēlija karcinomu,

• plaušu vēzi, ko sauc par nesīkšūnu plaušu vēzi,

• plaušu vēzi, ko sauc par sīkšūnu plaušu vēzi,

• krūts vēzi, ko sauc par trīskārši negatīvu krūts vēzi,

• aknu vēzi, ko sauc par hepatocelulāru karcinomu.

Pacienti var saņemt Tecentriq, ja viņu audzējs ir izplatījies uz citām ķermeņa daļām vai arī pēc iepriekš veiktas ārstēšanas radies atkārtoti.

Pacienti var saņemt Tecentriq, ja viņu audzējs nav izplatījies uz citām ķermeņa vietām, un terapiju uzsāks pēc operācijas un ķīmijterapijas. Ārstēšanu pēc operācijas dēvē par adjuvanto terapiju.

Tecentriq, iespējams, tiks lietots kopā ar citām pretvēža zālēm. Ir svarīgi, lai Jūs izlasītu arī pārējo pretvēža zāļu, ja tādas saņemsit, lietošanas instrukcijas. Ja Jums ir jautājumi par šīm zālēm, jautājiet savam ārstam.

**Kā Tecentriq darbojas**

Tecentriq darbojas, piestiprinoties specifiskai olbaltumvielai Jūsu organismā, ko sauc par programmētās bojāejas ligandu 1 (PD-L1). Šī olbaltumviela nomāc organisma imūnās (aizsardzības) sistēmas darbību, tādējādi neļaujot imūnās sistēmas šūnām uzbrukt vēža šūnām. Piestiprinoties pie olbaltumvielas, Tecentriq palīdz imūnai sistēmai cīnīties ar vēzi.

**2. Kas Jums jāzina, pirms Jums ievada** **Tecentriq**

**Jums nedrīkst ievadīt Tecentriq šādos gadījumos**

• ja Jums ir alerģija pret atezolizumabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Ja neesat pārliecināts, pirms Tecentriq lietošanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu.

**Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms Tecentriq lietošanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu, ja:

• Jums ir autoimūna slimība (stāvoklis, kad organisms uzbrūk paša šūnām);

• Jums teikts, ka Jums vēzis izplatījies galvas smadzenēs;

• Jums iepriekš ir bijis plaušu iekaisums (ko sauc par pneimonītu);

• Jums ir vai iepriekš ir bijusi hroniska aknu vīrusinfekcija, tai skaitā B hepatīts (HBV) vai C hepatīts (HCV);

• Jums ir cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV) infekcija vai iegūts imūndeficīta sindroms (AIDS);

• Jums ir nozīmīga kardiovaskulāra (sirds) slimība vai asins sistēmas traucējumi, vai orgānu bojājumi nepietiekamas asins plūsmas dēļ;

• Jums bijušas smagas blakusparādības citas antivielu terapijas, kas palīdz imūnai sistēmai cīnīties ar vēzi, lietošanas gadījumā;

• Jūs esat lietojis zāles imūnās sistēmas stimulēšanai;

• Jūs esat lietojis zāles imūnās sistēmas nomākšanai;

• Jums ievadītas dzīvu, novājinātu mikroorganismu vakcīnas;

• Jūs pēdējo divu nedēļu laikā esat lietojis zāles infekcijas ārstēšanai (antibiotikas).

Tecentriq iedarbojas uz Jūsu imūno sistēmu. Tas var izraisīt iekaisumu Jūsu ķermeņa daļās. Šo blakusparādību risks var būt paaugstināts, ja Jums anamnēzē ir autoimūna slimība (stāvoklis, kad organisms uzbrūk paša šūnām). Jums bieži var rasties arī autoimūnās slimības paasinājumi, kas vairumā gadījumu ir vieglas pakāpes.

Ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums (vai neesat par to pārliecināts), pirms Tecentriq lietošanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu.

Tecentriq var izraisīt dažas blakusparādības, par ko Jums nekavējoties jāizstāsta ārstam. Tās var parādīties nedēļas vai mēnešus pēc pēdējās devas lietošanas. Nekavējoties izstāstiet ārstam, ja ievērojat kādu turpmāk minēto simptomu:

• plaušu iekaisums (pneimonīts): iespējamie simptomi ir iepriekš nebijis klepus vai tā pastiprināšanās, elpas trūkums un sāpes krūškurvī;

• aknu iekaisums (hepatīts): iespējamie simptomi ir ādas vai acu dzelte, slikta dūša, vemšana, asiņošana vai zilumu veidošanās, tumšs urīns un sāpes vēderā;

• zarnu iekaisums (kolīts): iespējamie simptomi ir caureja (ūdeņaini, šķidri vai mīksti izkārnījumi), asinis izkārnījumos un sāpes vēderā;

• vairogdziedzera, virsnieru dziedzeru vai hipofīzes iekaisums (hipotireoze, hipertireoze, virsnieru mazspēja vai hipofizīts): iespējamie simptomi ir nogurums, ķermeņa masas samazināšanās, ķermeņa masas palielināšanās, garastāvokļa izmaiņas, matu izkrišana, aizcietējums, reibonis, galvassāpes, pastiprinātas slāpes, pastiprināta urinēšana un redzes izmaiņas;

• 1. tipa diabēts, tai skaitā nopietns, dažkārt dzīvībai bīstams traucējums, asiņu paskābināšanās diabēta dēļ (diabētiskā ketoacidoze): iespējamie simptomi ir lielāks izsalkums vai slāpes nekā parasti, vajadzība biežāk urinēt, ķermeņa masas samazināšanās, nogurums vai grūtības domāt, salda vai augļu smarža elpā, salda vai metāliska garša mutē, vai neparasts urīna vai sviedru aromāts, slikta dūša vai vemšana, sāpes vēderā, un dziļa vai paātrināta elpošana;

• galvas smadzeņu iekaisums (encefalīts) vai muguras un galvas smadzeņu apvalku iekaisums (meningīts): iespējamie simptomi ir sprandas stīvums, galvassāpes, drudzis, drebuļi, vemšana, acu jutīgums pret gaismu, apjukums un miegainība;

• nervu iekaisums vai darbības traucējumi (neiropātija): iespējamie simptomi ir roku un kāju muskuļu vai sejas muskuļu vājums, redzes dubultošanās, runas vai košļāšanas grūtības, nejutīgums, un plaukstu un pēdu tirpšana;

• muguras smadzeņu iekaisums (mielīts): iespējamie simptomi ir sāpes, patoloģiskas sajūtas, piemēram, nejutīgums, tirpšana, aukstums vai dedzināšana, vājums rokās vai kājās, un urīnpūšļa un zarnu darbības traucējumi;

• aizkuņģa dziedzera iekaisums (pankreatīts): iespējamie simptomi ir sāpes vēderā, slikta dūša un vemšana;

• sirds muskuļa iekaisums (miokardīts): iespējamie simptomi ir elpas trūkums, samazināta slodzes izturība, nogurums, sāpes krūškurvī, pietūkušas potītes vai kājas, neregulāra sirdsdarbība, un samaņas zudums;

• nieru iekaisums (nefrīts): simptomi ir urīna daudzuma un krāsas izmaiņas, sāpes iegurnī un ķermeņa pietūkums, un tā rezultātā var rasties nieru mazspēja;

• muskuļu iekaisums (miozīts): iespējamie simptomi ir muskuļu vājums, nogurums pēc iešanas vai stāvēšanas, klupšana vai krišana un apgrūtināta rīšana vai elpošana;

• smagas ar injekciju saistītas reakcijas, tai skaitā alerģiskas reakcijas (traucējumi, kas rodas injekcijas laikā vai vienas dienas laikā pēc injekcijas) var būt drudzis, drebuļi, elpas trūkums un pietvīkums;

 • smagas ādas nevēlamās blakusparādības (*SCAR*), kas var izpausties ar izsitumiem, niezi, ādas pūšļu veidošanos, ādas lobīšanos vai čūlām un/vai čūlām mutes dobumā vai deguna, rīkles vai dzimumorgānu gļotādā;

 • sirds somiņas iekaisums ar šķidruma uzkrāšanos sirds somiņā (dažos gadījumos) (perikarda slimības): simptomi ir līdzīgi kā miokardīta gadījumā un var ietvert sāpes krūtīs (parasti asas sāpes krūškurvja priekšpusē, kas pastiprinās, dziļi ieelpojot, un mazinās, apsēžoties un noliecoties uz priekšu, ja ir sirds somiņas iekaisums), klepus, neritmiska sirdsdarbība, potīšu, kāju vai vēdera pietūkums, elpas trūkums, nespēks un ģībonis;

• slimība, kuras gadījumā imūnsistēma ražo pārmērīgi daudz imūnšūnu jeb histiocītu un limfocītu, kas var izraisīt dažādus simptomus (hemofagocītiskā limfohistiocitoze): iespējamie simptomi ir palielinātas aknas un/vai liesa, ādas izsitumi, palielināti limfmezgli, elpošanas grūtības, pastiprināta asinsizplūdumu veidošanās, traucēta nieru darbība vai sirdsdarbības traucējumi.

Ja ievērojat kādu no iepriekš minētajiem simptomiem, nekavējoties izstāstiet to ārstam.

Nemēģiniet sevi ārstēt ar citām zālēm. Ārsts var:

• iedot Jums citas zāles komplikāciju novēršanai un simptomu mazināšanai;

• atlikt nākamās Tecentriq devas ievadīšanu;

• pārtraukt ārstēšanu ar Tecentriq.

**Analīzes un pārbaudes**

Pirms ārstēšanas ārsts pārbaudīs Jūsu vispārējo veselības stāvokli. Arī ārstēšanas laikā Jums veiks asins analīzes.

**Bērni un pusaudži**

Šīs zāles nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam. Tas ir tādēļ, ka Tecentriq drošums un efektivitāte šīs vecuma grupas pacientiem nav pierādīta.

**Citas zāles un Tecentriq**

Pastāstiet ārstam vai medmāsai par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Tas attiecas arī uz zālēm, kas iegādātas bez receptes, piemēram, ārstniecības augu līdzekļiem.

**Grūtniecība un kontracepcija**

• Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

• Jums nelietos Tecentriq, ja esat grūtniece, ja vien ārsts to neuzskatīs par nepieciešamu. Tas ir tādēļ, ka Tecentriq iedarbība grūtniecēm nav zināma – iespējams, ka tas varētu kaitēt vēl nedzimušajam bērnam.

• Ja Jums var iestāties grūtniecība, Jums jālieto efektīva kontracepcija:

- kamēr tiekat ārstēta ar Tecentriq un

- 5 mēnešus pēc pēdējās devas lietošanas.

• Ja Jums ārstēšanas laikā ar Tecentriq iestājas grūtniecība, pasakiet to ārstam.

**Barošana ar krūti**

Nav zināms, vai Tecentriq izdalās mātes pienā. Konsultējieties ar ārstu, vai Jums jāpārtrauc bērna barošana ar krūti vai ārstēšana ar Tecentriq.

**Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Tecentriq nedaudz ietekmē Jūsu spēju vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus. Taču, ja jūtaties noguris, nevadiet transportlīdzekli un neapkalpojiet iekārtas vai mehānismus, kamēr nejūtaties labāk.

**Tecentriq satur polisorbātus (E 432)**

Šīs zāles satur 9 mg polisorbāta 20 katrā 15 ml devā, kas ir līdzvērtīgi 0,6 mg/ml. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas. Pastāstiet ārstam, ja Jums ir alerģija.

**Pacienta kartīte**

Svarīga informācija no šīs lietošanas instrukcijas ir atrodama Jūsu ārsta izsniegtajā pacienta kartītē. Ir svarīgi, lai Jūs paturētu šo pacienta kartīti un parādītu to savam partnerim vai aprūpētājiem.

**3. Kā lietot Tecentriq**

Tecentriq Jums ievadīs ārsts, kuram ir pieredze vēža ārstēšanā.

Tecentriq ir divi zāļu veidi (formas):

• viens tiek ievadīts, kā infūzija vēnā (intravenozā infūzija);

• otru ievada zem ādas injekcijas veidā (subkutānā injekcija).

Jūsu ārsts var apsvērt pāreju no terapijas ar subkutānu Tecentriq uz terapiju ar intravenozu Tecentriq (vai otrādi), ja uzskata to par Jums piemērotu.

**Cik daudz subkutānu Tecentriq ievada**

Tecentriq šķīduma injekcijām ieteicamā deva ir 1 875 mg ik pēc trīs nedēļām.

**Kā subkutānu Tecentriq ievada**

Tecentriq Jums ievadīs zemādas injekcijas (subkutānas injekcijas) veidā.

• Injekcija tiks veikta augšstilbā un ilgs aptuveni 7 minūtes.

• Injekcijas vieta tiks mainīta starp kreiso un labo augšstilbu.

• Ārsts vai medmāsa nākamās injekcijas ievadīs jaunā vietā (vismaz 2,5 cm attālumā no iepriekšējās injekcijas vietas), kur āda nav sarkana, ar asinsizplūdumu, jutīga vai cieta.

• Citu zāļu ievadīšanai jāizmanto citas injekcijas vietas.

**Cik ilga ir ārstēšana**

Ārsts turpinās Jums ievadīt Tecentriq, kamēr Jums zāles vairs nesniegs labumu. Taču zāļu lietošanu var pārtraukt, ja blakusparādības kļūst pārāk traucējošas.

**Ja Jums nav ievadīta Tecentriq deva**

Ja neesat ieradies uz zāļu ievadīšanu, nekavējoties vienojieties par citu laiku. Lai ārstēšana būtu pilnīgi efektīva, ļoti svarīgi ir turpināt saņemt injekcijas.

**Ja pārtraucat lietot Tecentriq**

Nepārtrauciet ārstēšanu ar Tecentriq, ja vien neesat to apspriedis ar ārstu. Tas jādara tādēļ, ka ārstēšanas pārtraukšana var apturēt zāļu iedarbību.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai medmāsai.

**4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, arī šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

**Nekavējoties konsultējieties ar ārstu,** ja ievērojat kādas no turpmāk minētajām blakusparādībām vai ja tās pastiprinās. Blakusparādības var rasties nedēļas vai mēnešus pēc pēdējās devas lietošanas. Nemēģiniet sevi ārstēt ar citām zālēm.

**Lietojot tikai Tecentriq**

Par turpmāk minētajām blakusparādībām ziņots, lietojot tikai Tecentriq klīniskajos pētījumos.

**Ļoti bieži** (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

• drudzis,

• slikta dūša,

• vemšana,

• stipra noguruma sajūta ar enerģijas izsīkumu (nogurums),

• enerģijas trūkums,

• ādas nieze,

• caureja,

• locītavu sāpes,

• izsitumi,

• ēstgribas zudums,

• elpas trūkums,

• urīnceļu infekcija,

• muguras sāpes,

• klepus,

• galvassāpes.

**Bieži** (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

• plaušu iekaisums (pneimonīts),

• zems skābekļa līmenis, kas var izraisīt elpas trūkumu, kā sekas plaušu iekaisumam (hipoksija),

• vēdera sāpes,

• sāpes muskuļos un kaulos,

• aknu iekaisums,

• paaugstināts aknu enzīmu līmenis (apstiprināts analīzēs), kas var būt aknu iekaisuma pazīme,

• apgrūtināta rīšana,

• zems kālija līmenis (hipokaliēmija) vai nātrija līmenis asinīs (hiponatriēmija) asinsanalīzēs,

• pazemināts asinsspiediens (hipotensija),

• pavājināta vairogdziedzera darbība (hipotireoze),

• ar zāļu infūziju saistītas reakcijas (ar infūziju saistīta reakcija, hipersensitivitāte, citokīnu atbrīvošanās sindroms vai anafilakse),

• gripai līdzīga slimība,

• drebuļi,

• zarnu iekaisums,

• mazs trombocītu skaits, kas var palielināt zilumu vai asiņošanas rašanās biežumu (trombocitopēnija),

• paaugstināts cukura līmenis asinīs,

• saaukstēšanās (nazofaringīts),

• mutes un rīkles sāpes, vai sausa mute,

• sausa āda,

• patoloģisks rezultāts nieru izmeklējumā (iespējams nieru bojājums),

• pastiprināta vairogdziedzera darbība (hipertireoze),

• sirds somiņas iekaisums ar šķidruma uzkrāšanos sirds somiņā (dažos gadījumos) (perikarda slimības),

• lokāla reakcija injekcijas vietā,

• nerva bojājums, kas var izpausties ar nejutību, sāpēm un/vai kustību funkcijas zudumu (perifēriska neiropātija).

**Retāk** (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

• aizkuņģa dziedzera iekaisums,

• nejutīgums vai paralīze, kas var būt Gijēna-Barē sindroma pazīmes,

• muguras smadzenes vai galvas smadzenes aptverošās membrānas iekaisums,

• zems virsnieru hormonu līmenis,

• 1. tipa cukura diabēts (tai skaitā diabētiskā ketoacidoze),

• muskuļu iekaisums (miozīts),

• sarkani, sausi, zvīņaini, sabiezējuši ādas plankumi (psoriāze),

• nieru iekaisums,

• nieze, ādas pūšļu veidošanās, ādas lobīšanās vai čūlas un/vai čūlas mutes dobumā vai deguna, rīkles vai dzimumorgānu gļotādā, un šīs izpausmes var būs smagas (smaga ādas reakcija),

• hipofīzes, dziedzera kas atrodas galvas smadzeņu pamatnes daļā, iekaisums,

• paaugstināts kreatīnfosfokināzes līmenis asinīs (apstiprināts analīzēs), kas var būt muskuļu vai sirds iekaisuma pazīme

• izmaiņas jebkurā ādas un/vai dzimumorgānu apvidū, kas saistītas ar ādas izžūšanu, sabiezēšanu, niezi un sāpēm (*lichen* veida bojājumi).

**Reti** (var rasties līdz 1 no 1 000 cilvēkiem):

• sirds muskuļa iekaisums,

• *myasthenia gravis* – slimība, kas var izraisīt muskuļu vājumu,

• acu iekaisums (uveīts),

• hemofagocītiskā limfohistiocitoze – slimība, kuras gadījumā imūnsistēma ražo pārmērīgi daudz imūnšūnu jeb histiocītu un limfocītu, kas var izraisīt dažādus simptomus,

• muguras smadzeņu iekaisums (mielīts),

• sejas nervu un muskuļu vājums (sejas parēze),

• celiakija (kam raksturīgi tādi simptomi kā, piemēram, sāpes vēderā, caureja un vēdera uzpūšanās pēc glutēnu saturošu pārtikas produktu lietošanas uzturā).

**Citas ziņotās blakusparādības kuru biežums nav zināms** (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem):

• urīnpūšļa iekaisums. Pazīmes un simptomi var ietvert biežu un/vai sāpīgu urinēšanu, nepieciešamību urinēt, asinis urīnā, sāpes vai spiedienu vēdera lejasdaļā,

• aizkuņģa dziedzera gremošanas fermentu trūkums vai samazināts daudzums (aizkuņģa dziedzera eksokrīna mazspēja).

**Lietojot Tecentriq kombinācijā ar pretvēža zālēm**

Par šīm blakusparādībām ir ziņots klīniskajos pētījumos, kuros Tecentriq lietoja kombinācijā ar pretvēža zālēm.

**Ļoti bieži** (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

• mazs sarkano asins šūnu skaits, kas var izraisīt nogurumu un aizdusu,

• mazs balto asins šūnu skaits ar drudzi vai bez tā – kas var paaugstināt infekcijas risku (neitropēnija, leikopēnija),

• mazs trombocītu skaits, kas var palielināt noslieci uz zilumu rašanos vai asiņošanu (trombocitopēnija),

• aizcietējums,

• nerva bojājums, kas var izpausties ar nejutību, sāpēm un/vai kustību funkcijas zudumu (perifēriska neiropātija),

• nepietiekami aktīvs vairogdziedzeris (hipotireoze),

• ēstgribas zudums,

• elpas trūkums,

• caureja,

• slikta dūša,

• ādas nieze,

• izsitumi,

• locītavu sāpes,

• stipra noguruma sajūta (nespēks),

• drudzis,

• galvassāpes,

• klepus,

• sāpes muskuļos un kaulos,

• vemšana,

• muguras sāpes,

• enerģijas izsīkums,

• plaušu infekcijas,

• saaukstēšanās (nazofaringīts),

• matu izkrišana,

• paaugstināts asinsspiediens (hipertensija),

• roku vai kāju pietūkums.

**Bieži** (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

• zems kālija līmenis (hipokaliēmija) vai nātrija līmenis asinīs (hiponatriēmija) asins analīzēs,

• mutes dobuma vai lūpu iekaisums,

• balss aizsmakums (disfonija),

• zems magnija līmenis (hipomagnēmija), kas var izraisīt vājumu un muskuļu krampjus, nejutību un sāpes rokās un kājās,

• olbaltumvielas urīnā (proteinūrija),

• zarnu iekaisums,

• ģībonis,

• paaugstināts aknu enzīmu līmenis (apstiprināts analīzēs), kas var būt aknu iekaisuma pazīme,

• garšas sajūtas izmaiņas (disgeizija),

• samazināts limfocītu (balto asins šūnu veids) skaits, kas ir saistīts ar palielinātu infekciju risku,

• normai neatbilstošs nieru pārbaužu rezultāts (iespējams nieru bojājums),

• pārāk aktīva vairogdziedzera darbība (hipertireoze),

• reibonis,

• ar zāļu infūziju saistītas reakcijas (ar infūziju saistīta reakcija, hipersensitivitāte, citokīnu atbrīvošanās sindroms vai anafilakse),

• smaga asins infekcija (sepse).

**Retāk** (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

• sarkani, sausi, zvīņaini, sabiezējuši ādas plankumi (psoriāze),

• nieze, ādas pūšļu veidošanās, ādas lobīšanās vai čūlas un/vai čūlas mutes dobumā vai deguna, rīkles vai dzimumorgānu gļotādā, un šīs izpausmes var būs smagas (smaga ādas reakcija),

• sirds somiņas iekaisums ar šķidruma uzkrāšanos sirds somiņā (dažos gadījumos) (perikarda slimības),

• hipofīzes, dziedzera kas atrodas galvas smadzeņu pamatnes daļā, iekaisums.

**Reti** (var rasties līdz 1 no 1 000 cilvēkiem):

• hemofagocītiskā limfohistiocitoze – slimība, kuras gadījumā imūnsistēma ražo pārmērīgi daudz imūnšūnu jeb histiocītu un limfocītu, kas var izraisīt dažādus simptomus,

• sejas nervu un muskuļu vājums (sejas parēze),

• celiakija (kam raksturīgi tādi simptomi kā, piemēram, sāpes vēderā, caureja un vēdera uzpūšanās pēc glutēnu saturošu pārtikas produktu lietošanas uzturā),

• izmaiņas jebkurā ādas un/vai dzimumorgānu apvidū, kas saistītas ar ādas izžūšanu, sabiezēšanu, niezi un sāpēm (*lichen* veida bojājumi).

**Citas ziņotās blakusparādības kuru biežums nav zināms** (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem)

• aizkuņģa dziedzera gremošanas fermentu trūkums vai samazināts daudzums (aizkuņģa dziedzera eksokrīna mazspēja).

Ja ievērojat kādas iepriekš minētās blakusparādības vai tās pastiprinās, nekavējoties konsultējieties ar ārstu.

**Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

**5. Kā uzglabāt Tecentriq**

Tecentriq uzglabās veselības aprūpes speciālisti slimnīcā vai klīnikā. Uzglabāšanas nosacījumi ir šādi:

• Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un flakona etiķetes pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

• Uzglabāt ledusskapī (2 °C–8 °C). Nesasaldēt.

• Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

• Nelietot šīs zāles, ja tās ir duļķainas, mainījušas krāsu vai satur daļiņas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

**6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

**Ko Tecentriq satur**

• Aktīvā viela ir atezolizumabs. Katrs ml satur 125 mg atezolizumaba.  
Vienā flakonā ir 15 ml šķīduma, kas satur 1 875 mg atezolizumaba.

• Citas sastāvdaļas ir L‑histidīns, L-metionīns, etiķskābe, saharoze, polisorbāts 20 (E 432) (skatīt 2. sadaļu “Tecentriq satur polisorbātus”), rekombinanta cilvēka hialuronidāze (rHuPH20) un ūdens injekcijām.

**Tecentriq ārējais izskats un iepakojums**

Tecentriq ir šķīdums injekcijām. Tas ir dzidrs, bezkrāsains līdz nedaudz dzeltenīgs šķidrums.

Tecentriq ir pieejams iepakojumā ar 1 stikla flakonu.

**Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Vācija

**Ražotājs**

Roche Pharma AG

Emil-Barell-Strasse 1

79639

Grenzach-Wyhlen

Vācija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg**  N.V. Roche S.A.  België/Belgique/Belgien  Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11 | **Lietuva**  UAB “Roche Lietuva”  Tel: +370 5 2546799 |
| **България**  Рош България ЕООД  Тел: +359 2 818 44 44 | **Magyarország**  Roche (Magyarország) Kft.  Tel: +36 – 1 279 4500 |
| **Česká republika**  Roche s. r. O.  Tel: +420 - 2 20382111 | **Nederland**  Roche Nederland B.V.  Tel: +31 (0) 348 438050 |
| **Danmark**  Roche Pharmaceuticals A/S  Tlf: +45 - 36 39 99 99 | **Norge**  Roche Norge AS  Tlf: +47 - 22 78 90 00 |
| **Deutschland**  Roche Pharma AG  Tel: +49 (0) 7624 140 | **Österreich**  Roche Austria GmbH  Tel: +43 (0) 1 27739 |
| **Eesti**  Roche Eesti OÜ  Tel: + 372 - 6 177 380 | **Polska**  Roche Polska Sp.z o.o.  Tel: +48 - 22 345 18 88 |
| **Ελλάδα, Κύπρος**  Roche (Hellas) A.E.  **Ελλάδα**  Τηλ: +30 210 61 66 100 | **Portugal**  Roche Farmacêutica Química, Lda  Tel: +351 - 21 425 70 00 |
| **España**  Roche Farma S.A.  Tel: +34 - 91 324 81 00 | **România**  Roche România S.R.L.  Tel: +40 21 206 47 01 |
| **France**  Roche  Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00 | **Slovenija**  Roche farmacevtska družba d.o.o.  Tel: +386 - 1 360 26 00 |
| **Hrvatska**  Roche d.o.o.  Tel: +385 1 4722 333 | **Slovenská republika**  Roche Slovensko, s.r.o.  Tel: +421 - 2 52638201 |
| **Ireland, Malta**  Roche Products (Ireland) Ltd.  Ireland/L-Irlanda  Tel: +353 (0) 1 469 0700 | **Suomi/Finland**  Roche Oy  Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500 |
| **Ísland**  Roche Pharmaceuticals A/S  c/o Icepharma hf  Sími: +354 540 8000 | **Sverige**  Roche AB  Tel: +46 (0) 8 726 1200 |
| **Italia**  Roche S.p.A.  Tel: +39 - 039 2471 |  |
| **Latvija**  Roche Latvija SIA  Tel: +371 - 6 7039831 |  |

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

**Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē [http://www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu/)

---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

**Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.**

Lai novērstu ar zāļu lietošanu saistītas kļūdas, ir svarīgi pārbaudīt zāļu flakona marķējumu, lai nodrošinātu, ka pacientam tiek ievadīta pareiza nozīmētā zāļu forma (intravenoza vai subkutāna).

Pirms ievadīšanas Tecentriq šķīdums injekcijām ir vizuāli jāpārbauda, lai pārliecinātos, ka tas nesatur sīkas daļiņas un ka nav mainījusies tā krāsa.

Tecentriq šķīdums injekcijām ir lietošanai gatavs šķīdums, ko NEDRĪKST atšķaidīt vai lietot maisījumā ar citām zālēm.

Tecentriq šķīdums injekcijām ir paredzēts tikai vienreizējai lietošanai, un sagatavot lietošanai to drīkst veselības aprūpes speciālists.

Nav novērota Tecentriq šķīdums injekcijām nesaderība ar polipropilēnu (PP), polikarbonātu (PK), nerūsējošo tēraudu (NT), polivinilhlorīdu (PVH) un poliuretāniem (PU).

Šļirces sagatavošana lietošanai

No mikrobioloģiskā viedokļa Tecemtriq šķīdums injekcijām ir jāizlieto nekavējoties pēc pārnešanas no flakona uz šļirci, jo šīs zāles nesatur pretmikrobu konservantus vai bakteriostatiskus līdzekļus.

• Izņemiet flakonu no ledusskapja un ļaujiet šķīdumam sasilt līdz istabas temperatūrai.

• Visu flakonā esošo Tecentriq šķīdumu injekcijām atvelciet sterilā šļircē ar pārneses adatu (ieteicamais izmērs 18G).

• Noņemiet pārneses adatu un pievienojiet pie s.c. infūzijas sistēmas (piemēram, katetra ar spārniņiem/tauriņkatetra) ar 23-25G nerūsējošā tērauda adatu injekcijai. Ievadīšanai izmantojiet subkutānāsinfūzijas sistēmu, kuras sistēmas atlieku tilpums NEPĀRSNIEDZ 0,5 ml.

• Uzpildiet subkutānās*.*infūzijas sistēmu ar zāļu šķīdumu, lai atbrīvotos no sistēmā esošā gaisa, un pārtrauciet sistēmas pildīšanu, tiklīdz šķīdums ir sasniedzis adatu.

• Pārliecinieties, ka pēc sistēmas uzpildīšanas šļircē ir precīzi 15 ml šķīduma, un visu lieko tilpumu izspiediet no šļirces.

• Nekavējoties ievadiet zāles, lai izvairītos no adatas nosprostošanās. NEUZGLABĀJIET lietošanai sagatavotu šļirci, kas ir jau piestiprināta pie lietošanai sagatavotas s.c*.* infūzijas sistēmas.

Ja deva netiek ievadīta nekavējoties, norādījumus par šļirces uzglabāšanu skatīt turpmāk sadaļā “Šļirces uzglabāšana”.

Šļirces uzglabāšana

• Ja šķīdums netiek lietots nekavējoties, par uzglabāšanas ilgumu un apstākļiem līdz lietošanai ir atbildīgs zāļu lietotājs, un tas parasti nedrīkst pārsniegt 24 stundas temperatūrā no 2 °C līdz 8 °C, izņemot gadījumus, kad šķīdums ir sagatavots kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos.

• Ja deva netiks ievadīta nekavējoties, izmantojot aseptiskas darba metodes, visu Tecentriq šķīdumu injekcijām no flakona atvelciet šļircē tā, lai tajā būtu gan devas tilpums (15 ml), gan subkutānās infūzijas sistēmas uzpildīšanas tilpums. Šķīduma pārneses adatu aizstājiet ar šļirces vāciņu. Ja šļirce tiks uzglabāta, NEPIEVIENOJIET to pie subkutānāsinfūzijas sistēmas.

• Lietošanai sagatavoto šļirci no sagatavošanas brīža var uzglabāt līdz 30 dienām no 2 °C līdz 8 °C temperatūrā un līdz 8 stundām temperatūrā līdz ≤ 30 °C izkliedētā dienasgaismā.

• Ja šļirce ir uzglabāta ledusskapī, pirms zāļu ievadīšanas ļaujiet tai sasilt līdz istabas temperatūrai.

Ievadīšanas veids

Tecentriq šķīdums injekcijām nav paredzēts intravenozai ievadīšanai un to jāievada tikai subkutānas injekcijas veidā.

Pirms ievadīšanas Tecentriq šķīdums injekcijām ir jāizņem no ledusskapja un šķīdumam jāļauj sasilt līdz istabas temperatūrai. Norādījumus par Tecentriq šķīdums injekcijām lietošanu un rīcību ar to pirms ievadīšanas skatīt zāļu apraksta 6.6. apakšpunktā.

15 ml Tecentriq šķīduma injekcijām jāievada augšstilbā ar aptuveni 7 minūtes ilgu subkutānu injekciju. Ieteicams izmantot subkutānās infūzijas sistēmu (piemēram, katetru ar spārniņiem/tauriņkatetru). Katetrā palikušo atlieku šķīdumu NEDRĪKST ievadīt pacientam.

Injekcijas vietu jāmaina tikai starp kreiso un labo augšstilbu. Jaunas injekcijas jāievada vismaz 2,5 cm attālumā no iepriekšējās injekcijas vietas, un tās nedrīkst veikt apvidos, kur āda ir apsārtusi, ar asinsizplūdumu, jutīga vai cieta. Tecentriq šķīdums injekcijām terapijas kursa laikā citas subkutāni ievadāmās zāles vēlams injicēt citās vietās.

Likvidēšana

Pēc iespējas jāsamazina Tecentriq nonākšana apkārtējā vidē. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.