

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 antivielas, kas iegūta Ķīnas kāmjū olnīcu šūnās, izmantojot rekombinantās DNS tehnoloģiju.

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 $\geq 5\%$ (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Nesīkšņu 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 $\geq 50\%$ audzēja šūnu (AŠ) un kuriem nav EGFR mutants vai ALK pozitīvs NSŠPV (skatīt 5.1. apakšpunktu par atlases kritērijiem).

Metastātisks 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 $\geq 50\%$ AŠ vai $\geq 10\%$ audzēju infiltrējošo imūno šūnu (IŠ) un kuriem nav EGFR mutants vai ALK pozitīvs NSŠPV (skatīt 5.1. apakšpunktu).

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 $\geq 1\%$ 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

Pacientiem UK pirmās izvēles (1L), agrīnas stadijas NSŠPV un metastātiska NSŠPV 1L terapija jāizvēlas, pamatojoties uz audzēja PD-L1 ekspresiju, kas noteikta izmantojot validētu testu (skatīt 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	<ul style="list-style-type: none"> • 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 NSSPV		
NSSPV agrīnā stadijā	<ul style="list-style-type: none"> • 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	<ul style="list-style-type: none"> • 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 NSSPV		
Tecentriq kombinētā terapija		
1L neplakanšūnu NSSPV ar bevacizumabu, paklitakselu un karboplatīnu	<p>Indukcijas un balstterapijas fāzes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 840 mg ik pēc 2 nedēļām vai • 1 200 mg ik pēc 3 nedēļām, vai • 1 680 mg ik pēc 4 nedēļām <p>Ievadot vienā dienā, Tecentriq ir jāievada vispirms.</p> <p>Indukcijas fāze kombinētām zālēm (četri vai seši cikli): Bevacizumabs, paklitaksels un tad karboplatīns ir jāievada ik pēc trim nedēļām.</p> <p>Balstterapijas fāze (bez ķīmijterapijas): bevacizumabs ik pēc 3 nedēļām.</p>	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 NSSPV, ar nab-paklitakselu un karboplatīnu	<p>Indukcijas un balstterapijas fāzes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 840 mg ik pēc 2 nedēļām vai • 1 200 mg ik pēc 3 nedēļām, vai • 1 680 mg ik pēc 4 nedēļām <p>Ievadot vienā dienā, Tecentriq ir jāievada vispirms.</p> <p>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.</p>	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.

Indikācija	Ieteicamā deva un shēma	Terapijas ilgums
1L PI-SŠPV, ar karboplatīnu un etopozīdu	<p>Indukcijas un balstterapijas fāzes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 840 mg ik pēc 2 nedēļām vai • 1 200 mg ik pēc 3 nedēļām, vai • 1 680 mg ik pēc 4 nedēļām <p>Ievadot vienā dienā, Tecentriq ir jāievada vispirms.</p> <p>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.</p>	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	<ul style="list-style-type: none"> • 840 mg ik pēc 2 nedēļām vai • 1 200 mg ik pēc 3 nedēļām, vai • 1 680 mg ik pēc 4 nedēļām <p>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</p>	Līdz slimības progresēšanai vai nekontrolējamai toksicitātei.
Progresējoša vai neoperējama HCC, ar bevacizumabu	<ul style="list-style-type: none"> • 840 mg ik pēc 2 nedēļām vai • 1 200 mg ik pēc 3 nedēļām, vai • 1 680 mg ik pēc 4 nedēļām <p>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.</p>	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 jākorrigē, lai saglabātu atbilstošu starplaiku starp devām.

Devas pielāgošana ārstēšanas laikā

Tecentriq devas samazināšana nav ieteicama.

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 $5 \times$ virs normas augšējās robežas [NAR]) <i>vai</i> bilirubīns asinīs no $> 1,5$ līdz $3 \times$ 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 $> 5 \times$ NAR) <i>vai</i> bilirubīns asinīs $> 3 \times$ NAR)	Pilnīgi pārtraukt Tecentriq lietošanu
Hepatīts pacientiem ar HCC	Ja ASAT/ALAT sākotnējā stāvoklī ir normas robežās un paaugstinās līdz > 3 līdz $\leq 10 \times$ NAR <i>vai</i> Ja ASAT/ALAT sākotnējā stāvoklī ir > 1 līdz $\leq 3 \times$ NAR un paaugstinās līdz > 5 līdz $\leq 10 \times$ NAR, <i>vai</i> Ja ASAT/ALAT sākotnējā stāvoklī ir > 3 līdz $\leq 5 \times$ NAR un paaugstinās līdz > 8 līdz $\leq 10 \times$ 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 $> 10 \times$ NAR <i>vai</i> kopējais bilirubīns paaugstinās līdz $> 3 \times$ NAR.	Pilnīgi pārtraukt Tecentriq lietošanu

Imūnmediēta nevēlamā blakusparādība	Smaguma pakāpe	Terapijas pielāgošana
Kolīts	2. vai 3. pakāpes caureja (palielinājums par ≥ 4 vēdera izejām dienā, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli) <i>vai</i> 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 <u>Hipotireoze:</u> ārstēšanu drīkst atsākt, kad simptomi ir novērsti ar vairogdziedzera aizstājterapiju un TSH līmenis pazeminās <u>Hipertireoze:</u> 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

Imūnmediēta nevēlamā blakusparādība	Smaguma pakāpe	Terapijas pielāgošana
Izsitumi/smagas ādas nevēlamās blakusparādības	3. pakāpe vai aizdomas par Stīvensa-Džonsona sindromu (<i>SJS</i>) vai toksisko epidermas nekrolīzi (<i>TEN</i>) 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 (<i>SJS</i>) vai toksiskā epidermas nekrolīze (<i>TEN</i>) ¹	Pilnīgi pārtraukt Tecentriq lietošanu
Miastēniskais sindroms/<i>myasthenia gravis</i>, Gijēna-Barē (<i>Guillain-Barré</i>) 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/ <i>myasthenia gravis</i> , 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

Imūnmediēta nevēlamā blakusparādība	Smaguma pakāpe	Terapijas pielāgošana
Miozīts	3. vai 4. pakāpe: (kreatinīna līmenis > 3,0 x no sākuma stāvokļa vai > 3,0 x NAR)	Pilnīgi pārtraukt Tecentriq lietošanu
	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 lietošanu ²
	2. vai augstāka pakāpe	Pilnīgi pārtraukt Tecentriq lietošanu
Hemofagocītiskā limfohistiocitoze	Aizdomas par hemofagocītisko limfohistiocitozi ¹	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

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

Pediātriskā 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 NSŠPV, 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 subkutānai, un tā jāievada tikai intravenozas infūzijas veidā.

Infūziju nedrīkst ievadīt straujas intravenozas injekcijas vai bolusa veidā.

Tecentriq pirmā 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 pārlicinātos, 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 $5 \times$ NAR vai bilirubīns asinīs no $>1,5$ līdz $3 \times$ 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 $>5,0 \times$ NAR vai bilirubīns asinīs $>3 \times$ 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 $\leq 10 \times$ NAR vai no >1 līdz $\leq 3 \times$ NAR sākotnējā stāvoklī līdz >5 līdz $\leq 10 \times$ NAR, vai no >3 līdz $\leq 5 \times$ NAR sākotnējā stāvoklī līdz >8 līdz $\leq 10 \times$ 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 endokrinopātijū 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 ($> 2 \times$ 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

Lietojoat 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 iespējamās 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 iespējamās imūnmediētas blakusparādības, tostarp neinfekciozs cistīts.

Novērtējiet visas iespējamās imūnmediētas 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 (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 pretvīrusu 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 kontraindikācijām 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 risks 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 risks.

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 vai 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.

Pacienta kartīte

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

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 4739 pacientiem ar dažādu veidu audzējiem. Biežākās nevēlamās blakusparādības (>10%) bija nogurums (29,9%), samazināta ēstgriba (20,0%), izsitumi (20,0%), slikta dūša (19,4%), caureja (18,4%), drudzis (18,3%), klepus (18,1%), artralģija (16,6%), aizdusa (16,4%), nieze (13,7%), astēnija (12,9%), muguras sāpes (12,5%), vemšana (11,9%), urīnceļu infekcija (11,1%) un galvassāpes (10,5%).

Atezolizumaba lietošanas drošums kombinācijā ar citām zālēm vērtēts 4535 pacientiem ar dažādiem audzēju veidiem. Biežākās nevēlamās blakusparādības ($\geq 20\%$) bija anēmija (36,8%), neitropēnija (36,6%), slikta dūša (35,5%), nogurums (33,1%), alopecija (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 progresējošu 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 proteīnūriju biežāk ($\geq 5\%$ atšķirība) ziņots pacientiem, kuri saņēma atezolizumabu kombinācijā ar bevacizumabu, paklitakselu un karboplatīnu. Citas klīniski nozīmīgas nevēlamās blakusparādības, kuras biežāk novēroja atezolizumaba, bevacizumaba, paklitaksela un karboplatīna grupā, bija epistakse, hemoptīze, cerebrāli 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 ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ 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 infekcijas ^a	plaušu infekcija ^b
Bieži		sepsē ^{aj}
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		
Ļoti bieži		anēmija, trombocitopēnija ^d , neitropēnija ^e , leukopēnija ^f
Bieži	trombocitopēnija ^d	limfopēnija ^g
Reti	hemofagocītiskā limfohistiocitoze	hemofagocītiskā limfohistiocitoze
Imūnās sistēmas traucējumi		
Bieži	ar infūziju saistīta reakcija ^h	ar infūziju saistīta reakcija ^h
Endokrīnās sistēmas traucējumi		
Ļoti bieži		hipotireoze ⁱ
Bieži	hipotireoze, ⁱ hipertireoze ^j	hipertireoze ^j
Retāk	cukura diabēts ^k , virsnieru mazspēja ^l	
Reti	hipofizīts ^m	
Vielmaiņas un uztures traucējumi		
Ļoti bieži	samazināta ēstgriba	samazināta ēstgriba
Bieži	hipokaliēmija ^{ae} , hiponatriēmija ^{af} , hiperglikēmija	hipokaliēmija ^{ae} , hiponatriēmija ^{af} , hipomagnēmija ⁿ
Nervu sistēmas traucējumi		
Ļoti bieži	galvassāpes	perifēriskā neiropātija ^o , galvassāpes
Bieži		ģībonis, reibonis
Retāk	Gijēna-Barē sindroms ^p , meningoencefalīts ^q	
Reti	miastēniskais sindroms ^r , sejas parēze, mielīts	sejas parēze
Acu bojājumi		
Reti	uveīts	
Sirds funkcijas traucējumi		
Bieži	perikarda slimības ^{ao}	

Atezolizumabs monoterapijā		Atezolizumabs kombinētajā terapijā
Retāk		perikarda slimības ^{ao}
Reti	miokardīts ^s	
Asinsvadu sistēmas traucējumi		
Ļoti bieži		hipertensija ^{ai}
Bieži	hipotensija	
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		
Ļoti bieži	aizdusa, klepus	aizdusa, klepus, nazofaringīts ^{am}
Bieži	pneimonijs ^t , hipoksija ^{ag} , nazofaringīts ^{am}	disfonija
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi		
Ļoti bieži	slikta dūša, vemšana, caureja ^u	slikta dūša, vemšana, caureja ^u , aizcietējums
Bieži	kolīts ^v , vēdera sāpes, disfāģija, orofaringeālas sāpes ^w , sausa mute	stomatīts, disgeizija
Retāk	pankreatīts ^x	
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi		
Bieži	paaugstināts ASAT līmenis, paaugstināts ALAT līmenis, hepatīts ^y	paaugstināts ASAT līmenis, paaugstināts ALAT līmenis
Ādas un zemādas audu bojājumi		
Ļoti bieži	izsitumi ^z , nieze	izsitumi ^z , nieze, alopēcija ^{ah}
Bieži	sausā āda	
Retāk	smagas ādas nevēlamās blakusparādības ^{ak} , psoriāze ^{an}	smagas ādas nevēlamās blakusparādības ^{ak} , psoriāze ^{an}
Reti	pemfigoīds	pemfigoīds
Skeleta un muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		
Ļoti bieži	artralģija, muguras sāpes	artralģija, skeleta un muskuļu sāpes ^{aa} , muguras sāpes
Bieži	skeleta un muskuļu sāpes ^{aa}	
Retāk	miozīts ^{ab}	
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi		
Bieži	paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs ^c	proteīnūrija ^{ac} , paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs ^c
Retāk	nefrīts ^{ad}	
Nav zināms	neinfekciozs cistīts ^{al}	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā		
Ļoti bieži	pireksija, nogurums, astēnija	pireksija, nogurums, astēnija, perifēriska tūska
Bieži	gripai līdzīga slimība, drebuļi	

Atezolizumabs monoterapijā		Atezolizumabs kombinētajā terapijā
Izmeklējumi		
Bieži		paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs

^a Ietver ziņojumus par urīnceļu infekciju, cistītu, pielonefrītu, *Escherichia* izraisītu urīnceļu infekciju, baktēriju izraisītu urīnceļu infekciju, nieru 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 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, izmainītu vairogdziedzeri stimulējošā hormona līmeni asinīs, pazeminātu vairogdziedzeri stimulējošā hormona līmeni asinīs, paaugstinātu vairogdziedzeri stimulējošā hormona līmeni asinīs, eitiroīdo saslimšanas sindromu, kāksli, hipotireozi, imūnmediētu hipotireozi, miksdedēmu, miksdedēmas izraisītu komu, 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, izmainītu brīvā trijodtironīna līmeni, pazeminātu brīvā trijodtironīna līmeni, paaugstinātu brīvā trijodtironīna līmeni, subakūtu tireoidītu, hronisku 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 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 un demielinizējošu polineiropātiju.

^q Ietver ziņojumus par encefalītu, autoimūnu encefalītu, 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, bronholītu, imūnmediētu pneimonītu, intersticiālu plaušu slimību, alveolītu, aizēnojumiem plaušās, toksisku ietekmi uz plaušām, starošanas izraisītu pneimonītu.

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

^v Ietver ziņojumus par kolītu, autoimūnu kolītu, išēmisku kolītu, mikroskopisku kolītu, čūlaino kolītu, diversijas 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.

^y Ietver ziņojumus par ascītu, autoimūnu hepatītu, hepatocelulāru bojājumu, hepatītu, akūtu hepatītu, toksisku hepatītu, hepatotoksicitāti, aknu darbības traucējumiem, zāļu izraisītu aknu bojājumu, aknu

mazspēju, aknu steatozi, aknu bojājumu, barības vada varikozām vēnām ar asiņošanu, barības vada varikozām vēnām.

^z Ietver ziņojumus par akni, pustulozu akni, pūšļiem, asins pūšļiem, dermatītu, aknes veida dermatītu, alerģisku dermatītu, eksfoliatīvu dermatītu, zāļu lietošanas izraisītiem izsitumiem, ekzēmu, infekciozu ekzēmu, eritēmu, plakstiņa eritēmu, izsitumiem uz plakstiņiem, fiksētiem izsitumiem, folikulītu, furunkulu, roku dermatītu, pūslī uz lūpas, asins pūslī mutes dobumā, palmāri-plantāras eritrodizestēzijas sindromu, pemfigoīdu, izsitumiem, eritematoziem izsitumiem, folikulāriem izsitumiem, ģeneralizētiem izsitumiem, makuloziem izsitumiem, makulopapuloziem izsitumiem, papuloziem izsitumiem, papuloskvamoziem izsitumiem, niezošiem izsitumiem, pustuloziem izsitumiem, vezikulāriem izsitumiem, sēklinieku maisiņa dermatītu, seborejisku dermatītu, ādas lobīšanas, ādas toksicitāti, ādas čūlu.

^{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.

^{ac} Ietver ziņojumus par proteinūriju, olbaltumvielām urīnā, hemoglobīnūriju, anomālām urīna izmeklējumam 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, 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, pilienvēda psoriāzi.

^{ao} Ietver ziņojumus par perikardītu, perikarda izvīdumu, sirds tamponādi un konstriktīvu perikardītu.

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 2,9% (138/4739) pacientu, kuri saņēma atezolizumabu monoterapijā. No 138 pacientiem diviem bija letāls iznākums. Laika mediāna līdz rašanās brīdim bija 4,0 mēneši (robežās no 3 dienām līdz 29,8 mēnešiem). Ilguma mediāna bija 1,8 mēneši (robežās no 1 dienas līdz 27,8+ mēnešiem; + apzīmē cenzētu vērtību). Pneimonīta dēļ atezolizumaba lietošanu pārtrauca 32 (0,7%) pacienti. Pneimonīts, kad bija jālieto kortikosteroīdi, radās 1,7 % (80/4739) pacientu, kuri saņēma atezolizumabu monoterapijā.

Imūnmediēts hepatīts

Hepatīts radās 1,7% (81/4739) pacientu, kuri saņēma atezolizumabu monoterapijā. Diviem no 81 pacientiem bija letāls iznākums. Laika mediāna līdz rašanās brīdim bija 1,9 mēneši (robežās no 6 dienām līdz 18,8 mēnešiem). Ilguma mediāna bija 1,9 mēneši (robežās no 1 dienas līdz 32,4+ mēnešiem; + apzīmē cenzētu vērtību). Hepatīta dēļ atezolizumaba lietošana bija jāpārtrauc 16 (0,3%) pacientiem. Hepatīts, kad bija jālieto kortikosteroīdi, radās 0,6% (27/4739) pacientu, kuri saņēma atezolizumabu monoterapijā.

Imūnmediēts kolīts

Kolīts radās 1,2% (59/4739) pacientu, kuri saņēma atezolizumabu monoterapijā. Laika mediāna līdz rašanās brīdim bija 4,9 mēneši (robežās no 15 dienām līdz 17,2 mēnešiem). Ilguma mediāna bija 1,4 mēneši (robežās no 3 dienām līdz 50,2+ mēnešiem; + apzīmē cenzētu vērtību). Kolīta dēļ atezolizumaba lietošanu pārtrauca 22 (0,5 %) pacienti. Kolīts, kad bija jālieto kortikosteroīdi, radās 0,6% (27/4739) pacientu, kuri saņēma atezolizumabu monoterapijā.

Imūnmediētas endokrinopātijas

Vairogdziedzera darbības traucējumi

Hipotireoze radās 8,4% (400/4739) pacientu, kuri saņēma atezolizumabu monoterapijā. Laika mediāna līdz rašanās brīdim bija 4,2 mēneši (robežās no 1 dienas līdz 34,5 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% (114/4739) pacientu, kuri saņēma atezolizumabu monoterapijā. Laika mediāna līdz rašanās brīdim bija 2,76 mēneši (robežās no 1 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% (23/4739) pacientu, kuri saņēma atezolizumabu monoterapijā. Laika mediāna līdz rašanās brīdim bija 6,3 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% (19/4739) pacientu, kuri saņēma atezolizumabu monoterapijā.

Hipofizīts

Hipofizīts radās 0,1% (5/4739) pacientu, kuri saņēma atezolizumabu monoterapijā. Laika mediāna līdz rašanās brīdim bija 6,9 mēneši (robežās no 24 dienām līdz 13,7 mēnešiem). Četriem (< 0,1%) pacientiem bija jālieto kortikosteroīdi, un ārstēšana ar atezolizumabu tika pārtraukta vienam (< 0,1%) pacientam.

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 0,5% (26/4739) pacientu, kuri saņēma atezolizumabu monoterapijā. Laika mediāna līdz rašanās brīdim bija 5,4 mēneši (robežās no 3 dienām līdz 29,0 mēnešiem). Cukura diabēta dēļ atezolizumaba lietošanu pārtrauca < 0,1% (3/4739) pacientu.

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 0,5% (22/4739) pacientu, kuri saņēma atezolizumabu monoterapijā. Laika mediāna līdz rašanās brīdim bija 16 dienas (robežās no 1 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 0,3 % (12/4739) 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% (6/4739) 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% (3/4739) pacientu, kuri saņēma atezolizumabu monoterapijā.

Imūnmediēta sejas parēze

Sejas parēze radās < 0,1% (1/4739) 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% (1/4739) 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% (1/4739) pacientu, kuri saņēma atezolizumabu monoterapijā. Laiks līdz rašanās brīdim bija 1,2 mēneši.

Imūnmediēts pankreatīts

Pankreatīts, tai skaitā paaugstināts amilāzes līmenis un paaugstināts lipāzes līmenis, radās 0,8% (37/4739) pacientu, kuri saņēma atezolizumabu monoterapijā. Laika mediāna līdz rašanās brīdim bija 5,5 mēneši (robežās no 1 dienas līdz 24,8 mēnešiem). Ilguma mediāna bija 1 mēnesis (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 0,1% (7/4739) pacientu, kuri saņēma atezolizumabu monoterapijā.

Imūnmediēts miokardīts

Miokardīts radās < 0,1% (4/4739) pacientu, kuri saņēma atezolizumabu monoterapijā. No šiem 4 pacientiem, vienam ar NSSPV saņemot adjuvantu terapiju bija letāls iznākums. Laika mediāna līdz rašanās brīdim bija 3,4 mēneši (robežās no 1,5 līdz 4,9 mēnešiem). Ilguma mediāna bija 15 dienas (robežās no 12 dienām līdz 2,8 mēnešiem). Miokardīta dēļ atezolizumaba lietošanu pārtrauca 3 (< 0,1%) pacienti. Diviem (< 0,1%) pacientiem bija jālieto kortikosteroīdi.

Imūnmediēts nefrīts

Nefrīts radās 0,2% pacientu (11/4739), 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 0,5% (25/4739) 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. Septiņiem (0,1%) pacientiem bija jālieto kortikosteroīdi.

Imūnmediētas smagas ādas nevēlamās blakusparādības

Smagas ādas nevēlamās blakusparādības (SCAR) radās 0,6% (30/4739) 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% (9/4739) pacientu, kuri saņēma atezolizumabu monoterapijā.

Imūnmediētas perikarda slimības

Perikarda slimības radās 1,0% (48/4739) 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 1,4 mēneši (robežās no 1 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 0,1% (7/4739) pacientu.

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=3460) un kombinēto terapiju (n=2285) 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.

Pediātriskā populācija

Atezolizumaba drošums bērniem un pusaudžiem nav pierādīts. Klīniskā pētījumā par 69 pediātriskiem 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 no 65 gadiem un gados jaunākiem pacientiem, kuri saņēma atezolizumaba monoterapiju, kopējais tā drošums neatšķiras. Pētījumā IMpower150 pacientiem, kuri atezolizumabu saņēma kombinācijā ar bevacizumabu, karboplatīnu un paklitakselu, vecums \geq 65 gadiem tika saistīts ar lielāku nevēlamo blakusparādību risku.

Pētījumos IMpower150, IMpower133 un IMpower110, dati par pacientiem \geq 75 gadu vecumā ir pārāk ierobežoti, lai izdarītu secinājumus par šo pacientu grupu (skatīt 5.1. apakšpunktu).

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 jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā 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 analizēm.

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). Saskaņā ar 12 mēnešu *OS* biežuma primārā analīzē novēroto tendenci ITT populācijā pacientiem atezolizumaba grupā tika novērots skaitliski lielāks 24 mēnešu un 30 mēnešu *OS* biežums nekā 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
Stratificētā [†] 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.

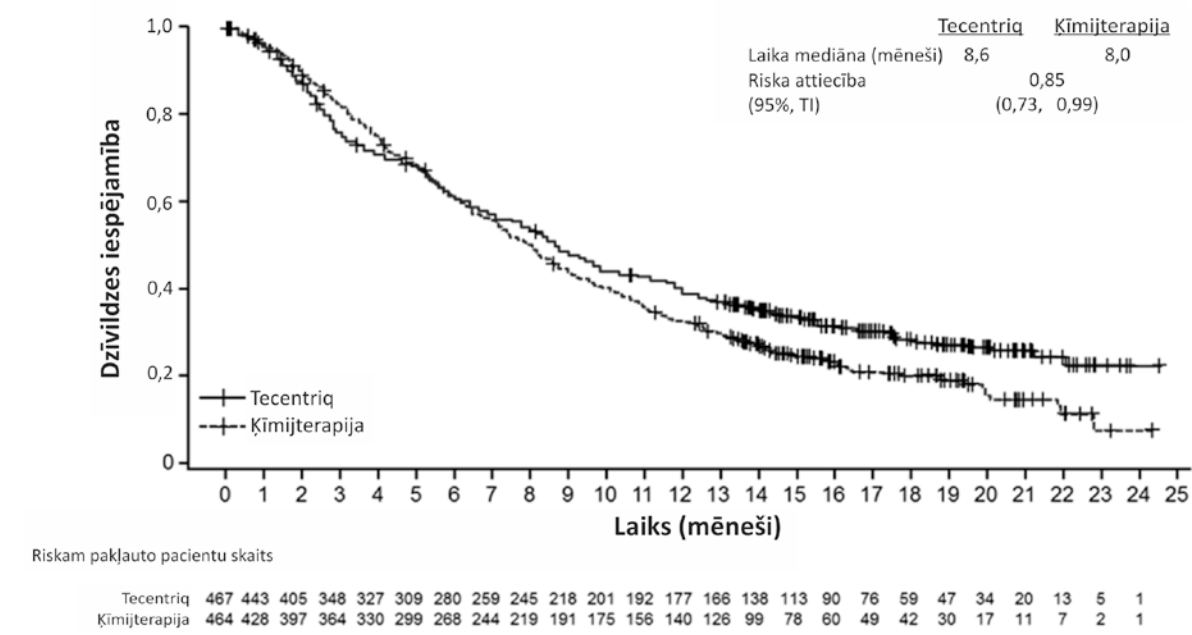
* Pamatojoties uz stratificēto *log-rank* testu tika veikta OS analīzes un rezultāts ir sniegts tikai aprakstošā nolūkā ($p = 0,0378$); saskaņā ar iepriekš noteiktu analīzes hierarhiju OS analīzes p vērtību visu dalībnieku populācijā nevar uzskatīt par statistiski nozīmīgu.

† 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 $\geq 5\%$, 18,8% (95% *TI*: 10,9, 29,0) pacientiem ar *PD-L1* ekspresiju $\geq 1\%$ 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 $\geq 5\%$ un $\geq 1\%$) 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 $\geq 5\%$ ekspresija IC	PD-L1 $\geq 1\%$ ekspresija IC	Visi dalībnieki
<i>ORR (IRF vērtēts; RECIST v1.1)</i>	n = 32	n = 80	n = 119
Atbildes reakcija (pacientu skaits (%))	9 (28,1%)	19 (23,8%)	27 (22,7%)
95% <i>TI</i>	13,8; 46,8	15,0; 34,6	15,5; 31,3
Pilnīgas atbildes reakcijas gadījumu skaits (%)	4 (12,5%)	8 (10,0%)	11 (9,2%)
95% <i>TI</i>	(3,5; 29,0)	(4,4; 18,8)	(4,7; 15,9)
Daļējas atbildes reakcijas gadījumu skaits (%)	5 (15,6%)	11 (13,8%)	16 (13,4%)
95% <i>TI</i>	(5,3; 32,8)	(7,1; 23,3)	(7,9; 20,9)
<i>DOR (IRF vērtēts; RECIST v1.1)</i>	n = 9	n = 19	n = 27
Pacientu, kuriem bijis notikums (%)	3 (33,3%)	5 (26,3%)	8 (29,6%)
Mediāna (mēneši) (95% <i>TI</i>)	NN (11,1; NN)	NN (NN)	NN (14,1; NN)
<i>PFS (IRF vērtēts; RECIST v1.1)</i>	n = 32	n = 80	n = 119
Pacientu, kuriem bijis notikums (%)	24 (75,0%)	59 (73,8%)	88 (73,9%)
Mediāna (mēneši) (95% <i>TI</i>)	4,1 (2,3; 11,8)	2,9 (2,1; 5,4)	2,7 (2,1; 4,2)
<i>OS</i>	n = 32	n = 80	n = 119
Pacientu, kuriem bijis notikums (%)	18 (56,3%)	42 (52,5%)	59 (49,6%)
Mediāna (mēneši) (95% <i>TI</i>)	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 $\geq 5\%$ (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 *RECIST v1.1* 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 $\geq 5\%$, 19,3% (95% TI: 14,2; 25,4) pacientiem, kuriem PD-L1 ekspresija bija $\geq 1\%$, 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 $\geq 5\%$, 23,7% (95% TI: 18,1; 30,1) pacientiem, kuriem PD-L1 ekspresija bija $\geq 1\%$, 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 $\geq 5\%$, 9,0 mēneši (95% TI: 7,1; 11,1) pacientiem ar PD-L1 ekspresiju $\geq 1\%$, un 7,9 mēneši (95% TI: 6,7; 9,3) visiem dalībniekiem.

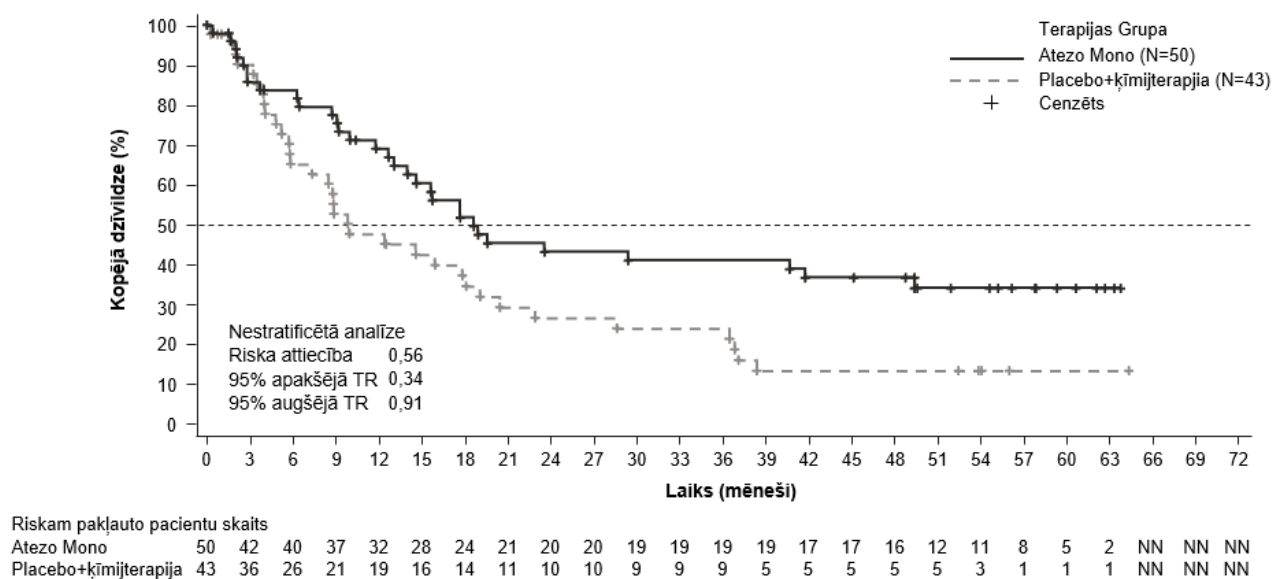
IMvigor130 (WO30070): III fāzes pētījums par atezolizumaba monoterapiju un lietošanu kombinācijā ar platīnu saturošu ķīmijterapiju pacientiem ar neārstētu lokāli progresējošu vai metastātisku urotēlija karcinomu

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 $\geq 5\%$ 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/m ² intravenozi katra 21 dienas cikla 1. dienā kopā ar vienu no norādītajām terapijas shēmām	Vinorelbīns 30 mg/m ² intravenozi, 1. un 8. dienā
	Docetaksels 75 mg/m ² intravenozi, 1. dienā
	Gemcitabīns 1250 mg/m ² intravenozi, 1. un 8. dienā
	Pemetrekseds 500 mg/m ² 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 $\geq 1\%$ un $\geq 50\%$ audzēja šūnu, ekspresiju nosakot pēc VENTANA PD-L1 (SP263) paneļa, attiecīgi bija 55% un 26%.

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija dzīvildze bez slimības (*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 $\geq 1\%$ audzēja šūnu pacientiem ar II–IIIA stadijas vēzi. Sekundārais efektivitātes mērķis bija izvērtēt DFS populācijā ar PD-L1 $\geq 50\%$ 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. Pacientu novērošanas ilguma mediāna bija aptuveni 32 mēneši. Analizējot pacientus ar PD-L1 ekspresiju $\geq 50\%$ audzēja šūnu, II–IIIA stadijas vēzi bez EGFR mutācijām vai ALK aberācijas (n=209), tika konstatēts klīniski nozīmīgu lielāku DFS atezolizumaba grupā, salīdzinot ar BSC grupu (7. tabula). DFS starpposma analīzes laikā OS dati nebija pilnīgi, uzrādot kopumā aptuveni 16,3% nāves gadījumu pacientu populācijā ar PD-L1 $\geq 50\%$ audzēja šūnu, II–IIIA stadijas vēzi bez EGFR mutācijām vai ALK aberācijas. OS pētnieciskā analīze uzrādīja labāku tendenci atezolizumaba grupā nekā BSC grupas pacientiem, proti, šajā pacientu populācijā stratificētā RA bija 0,39 (95% TI: 0,18; 0,82).

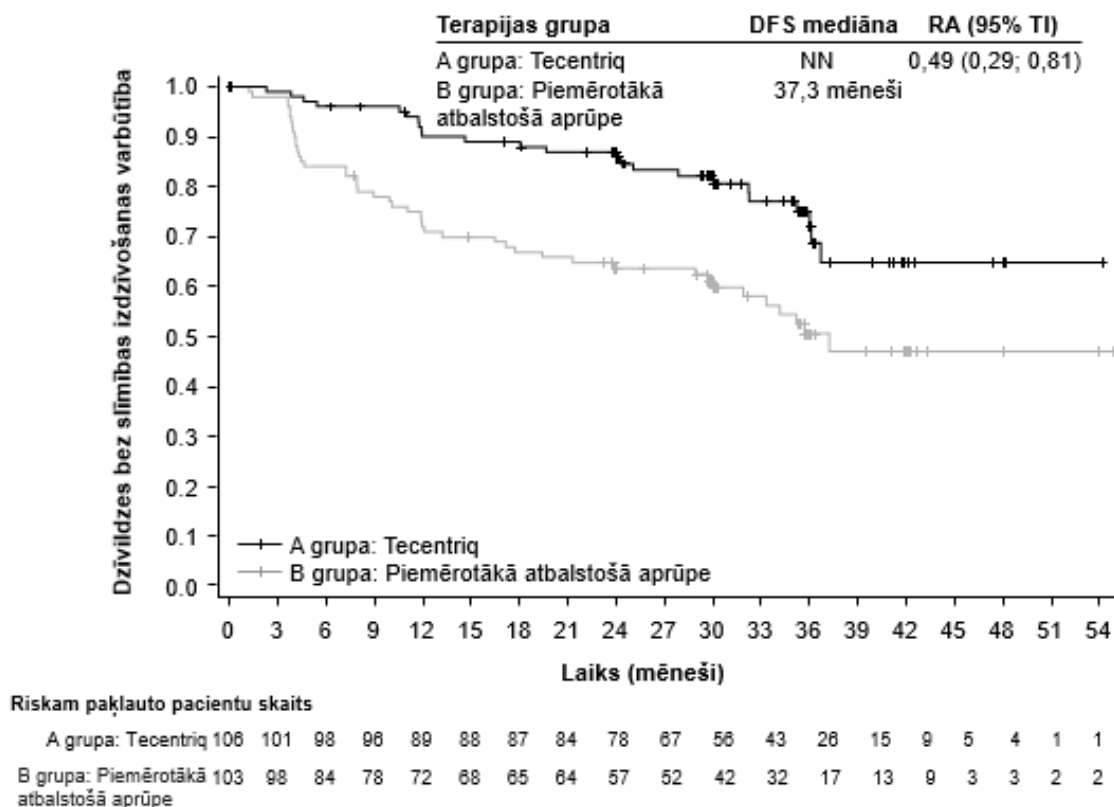
Galvenie efektivitātes rezultāti pacientu populācijā ar PD-L1 $\geq 50\%$ audzēja šūnu, ar II–IIIA stadijas vēzi bez EGFR mutācijām vai ALK aberācijas ir apkopoti 7. tabulā. *Kaplan-Meier* līkne attiecībā uz DFS ir redzama 3. attēlā.

7. tabula. Efektivitāte pacientu populācijā ar PD-L1 ekspresiju $\geq 50\%$ audzēja šūnu, ar II-III A stadijas vēzi bez EGFR mutācijām vai ALK aberācijas (IMpower010)

Efektivitātes mērķa kritērijs	A grupa (atezolizumabs)	B grupa (piemērotākā atbalstošā aprūpe)
<i>DFS atbilstoši pētnieka novērtējumam</i>	n = 106	n = 103
Notikumu skaits (%)	24 (22,6%)	45 (43,7%)
DFS ilguma mediāna (mēnešos)	NN	37,3
95% TI	NN; NN	30,1; NN
Stratificētā risku attiecība (95% TI)	0,49 (0,29; 0,81)	
3 gadu DFS rādītājs (%)	75,1	50,4

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

3. attēls. Kaplan-Meier dzīvildzes bez slimības likne pacientu populācijā ar PD-L1 ekspresiju $\geq 50\%$ audzēja šūnu, II-III A 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 $\geq 50\%$ audzēja šūnu, II-III A stadijas vēzi bez EGFR mutācijām vai ALK aberācijas, arī pacientiem ar neplakanšūnu NSSPV (nestratificētā RA 0,35; 95% TI: 0,18; 0,69; DFS mediāna NN pret 35,7 mēnešiem) un pacientiem ar plakanšūnu NSSPV (nestratificētā RA 0,60; 95% TI: 0,29; 1,26; DFS mediāna 36,7 salīdzinot ar NN mēnešiem).

Metastātiska 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 infiltrējošo 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 ilgām ciklām)	Uzturošas terapijas posms (21 dienu ilgi cikli)
A	Atezolizumabs ^a (1 200 mg) + paklitaksels (200 mg/m ²) ^{b,c} + karboplatīns ^c (AUC 6)	Atezolizumabs ^a (1 200 mg)
B	Atezolizumabs ^a (1 200 mg) + bevacizumabs ^d (15 mg/kg ķ.m.) + paklitaksels (200 mg/m ²) ^{b,c} + karboplatīns ^c (AUC 6)	Atezolizumabs ^a (1 200 mg) + bevacizumabs ^d (15 mg/kg ķ.m.)
C	Bevacizumabs ^d (15 mg/kg ķ.m.) + paklitaksels (200 mg/m ²) ^{b,c} + karboplatīns ^c (AUC 6)	Bevacizumabs ^d (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 iespējamajiem 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)	0,91 (0,78; 1,06)	0,59 (0,50; 0,69)	---
p vērtība ^{1,2}	0,2194	< 0,0001	
PFS biežums 12 mēnešos (%)	24	38	20
Starpposma OS analīze*	n = 402	n = 400	n = 400
Nāves gadījumu skaits (%)	206 (51,2 %)	192 (48,0 %)	230 (57,5 %)
Laika mediāna līdz notikumam (mēneši)	19,5	19,8	14,9
95 % TI	(16,3; 21,3)	(17,4; 24,2)	(13,4; 17,1)
Stratificēta risku attiecība ^{‡^} (95 % TI)	0,85 (0,71; 1,03)	0,76 (0,63; 0,93)	---
p vērtība ^{1,2}	0,0983	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.

² Informācijas 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)		0,67 (0,57; 0,79)
p vērtība ^{1,2}		< 0,0001
Starpposma OS analīze*	n = 402	n = 400
Nāves gadījumu skaits (%)	206 (51,2 %)	192 (48,0 %)
Laika mediāna līdz notikumam (mēneši)	19,5	19,8
95% TI	(16,3; 21,3)	(17,4; 24,2)
Stratificētā risku attiecība ^{‡^} (95% TI)		0,90 (0,74; 1,10)
p vērtība ^{1,2}		0,3000

¹ Pamatojoties uz stratificētu *log-rank* testu.

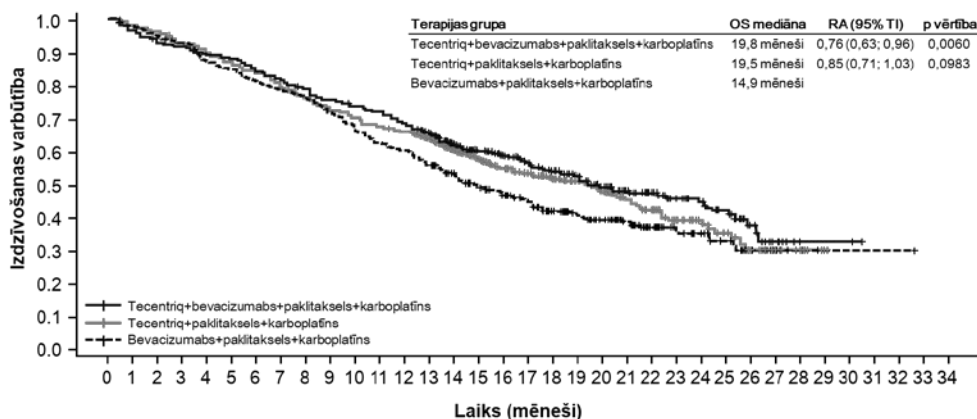
² Informācijas nolūkā; ITT populācijā salīdzinājumi starp A grupu un B grupu nebija iekļauti iepriekš definētā analīzes hierarhijā.

[‡] 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.

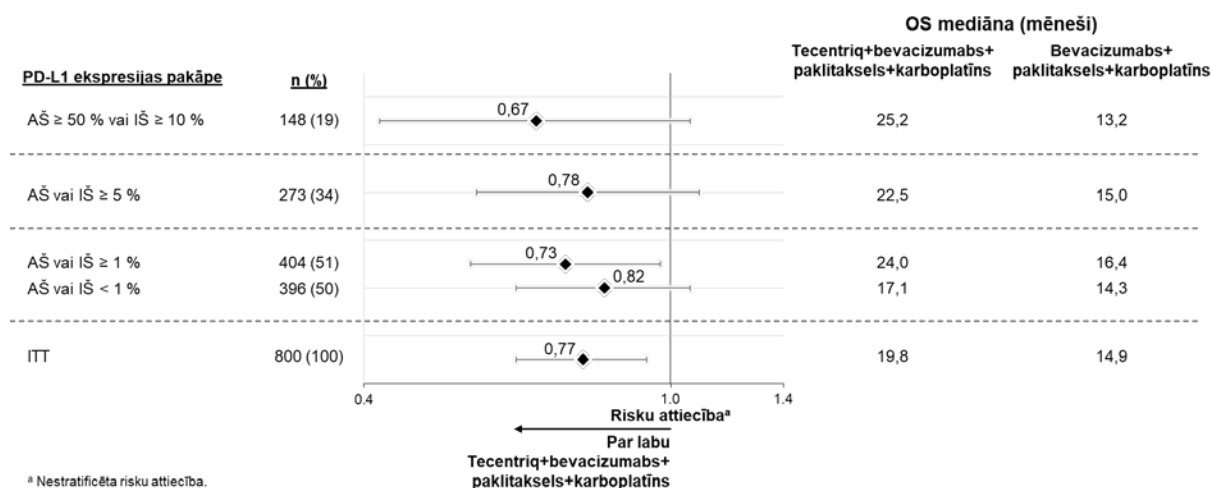
[^] Visos risku attiecības aprēķinos salīdzinājuma grupa ir A grupa.

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

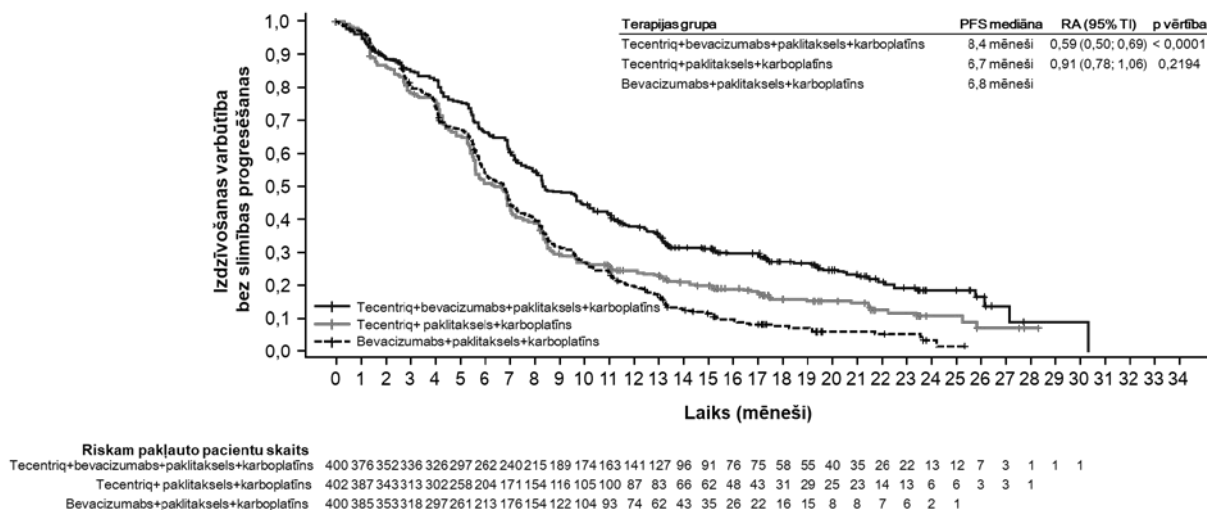


Riskam pakļauto pacientu skaits	400	380	367	361	351	347	333	320	308	297	288	281	265	244	208	185	162	147	130	112	93	73	62	45	38	32	18	10	2	2	2	
Tecentriq+bevacizumabs+paklitaksels+karboplatīns	402	391	382	369	357	343	332	314	301	287	275	266	258	237	204	176	153	136	120	107	93	76	59	44	31	25	15	10	7	1		
bevacizumabs+paklitaksels+karboplatīns	400	388	376	366	344	335	317	303	293	278	255	241	233	209	180	154	139	123	104	90	78	68	51	41	36	27	15	6	3	1	1	1

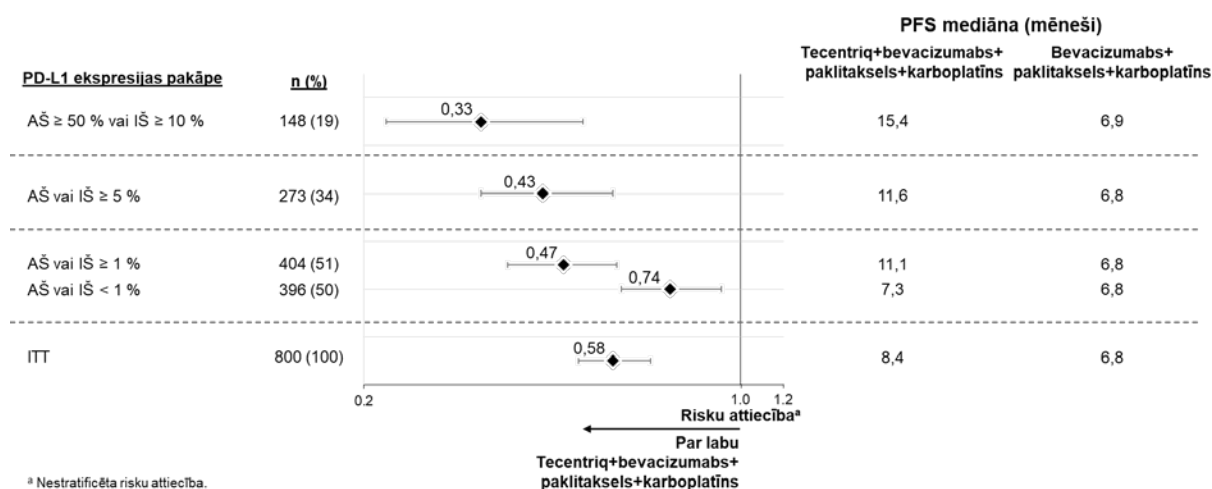
5. attēls. Kopējās dzīvildzes metaanalīzes diagramma atbilstoši PD-L1 ekspresijai ITT populācijā, B un C grupas salīdzinājums (IMpower150)



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 uzlabošanu 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 NSSPV, 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 NSSPV. 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 izmeklējumā 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/m ²) ^{b,c} + karboplatīns (AUC 6) ^c	Atezolizumabs (1 200 mg) ^a
B	Nab-paklitaksels (100 mg/m ²) ^{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 analizē (ITT-WT populācija)

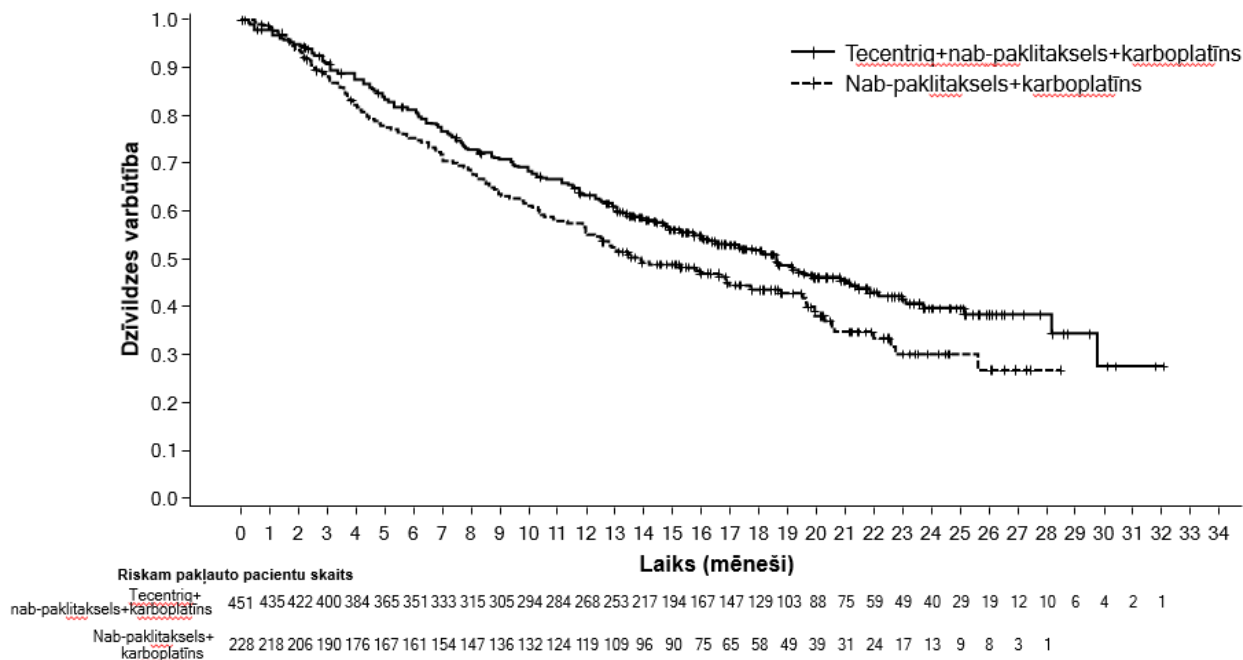
Efektivitātes mērķa kritēriji	A grupa Atezolizumabs + nab-paklitaksels + karboplatīns	B grupa Nab-paklitaksels+ karboplatīns
Kombinētie primārie mērķa kritēriji		
OS	n=451	n=228
Nāves gadījumu skaits (%)	226 (50,1 %)	131 (57,5 %)
Laika mediāna līdz notikumam (mēneši)	18,6	13,9
95 % TI	(16,0; 21,2)	(12,0; 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.

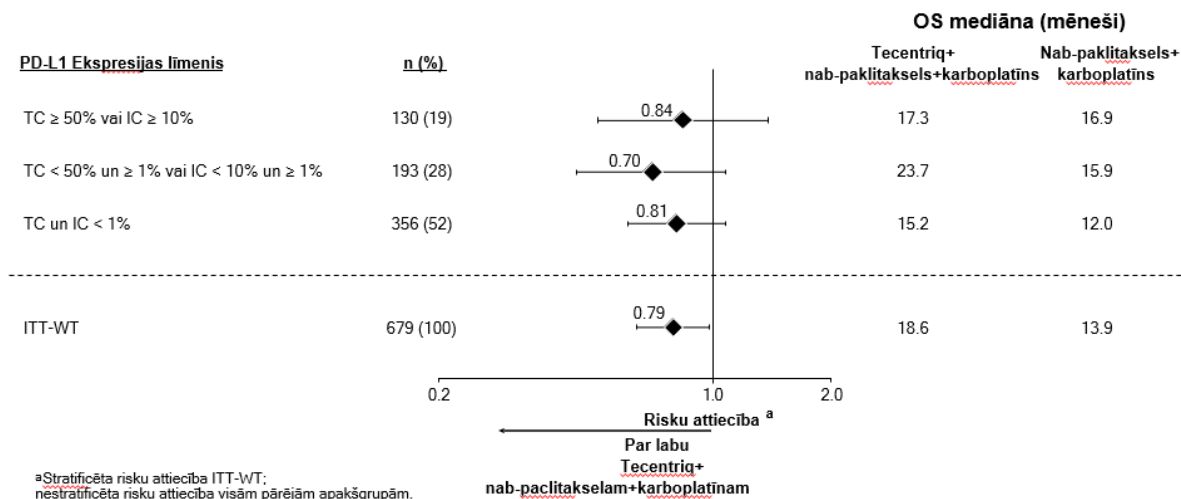
^ Apstiprināts ORR un DoR ir izpētes mērķa kritēriji.

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*).

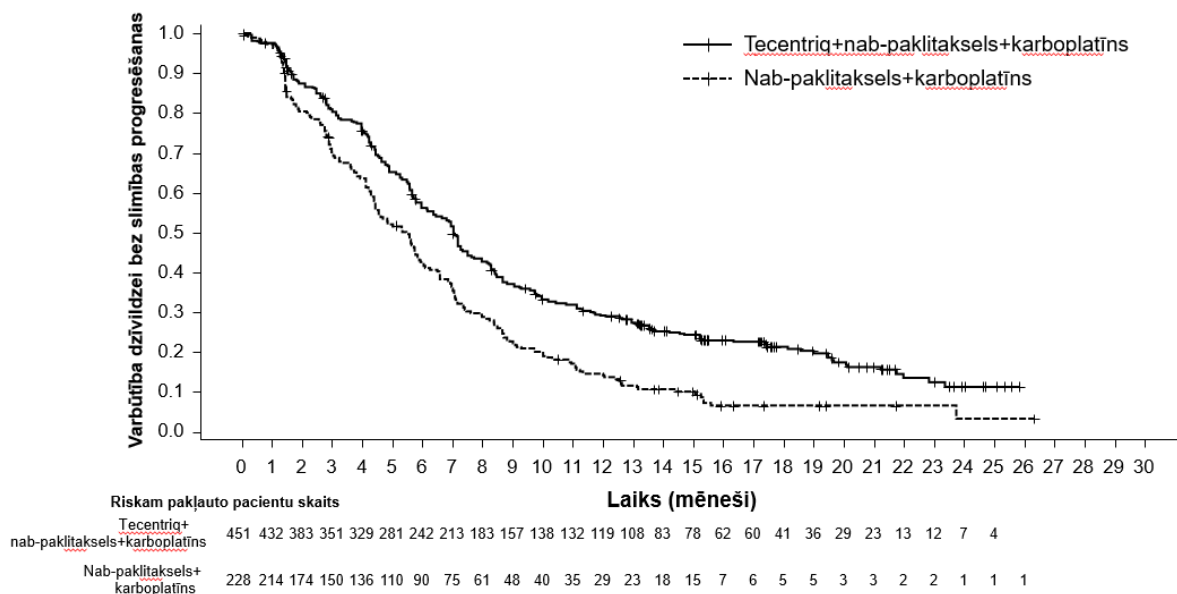
8. attēls. Kopējās dzīvildzes Kaplan-Meier likne (IMpower130)



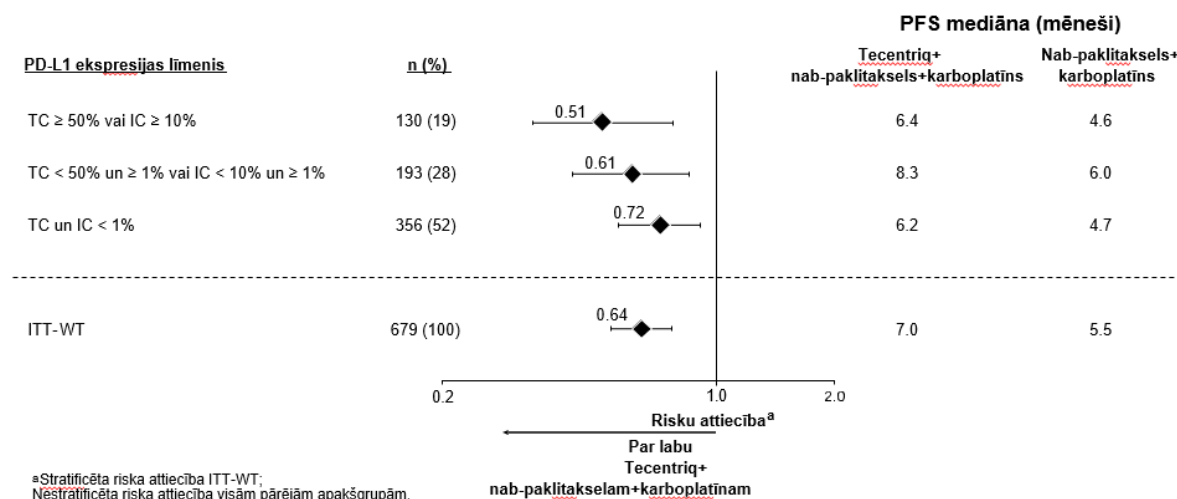
9. attēls. Kopējās dzīvildzes metaanalīzes diagramma atbilstoši PD-L1 ekspresijai (IMpower130)



10. attēls. Dzīvildzes bez slimības progresēšanas Kaplan-Meier likne (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 $\geq 1\%$ AŠ ($\geq 1\%$ PD-L1 krāsotu audzēja šūnu) vai $\geq 1\%$ IŠ (PD-L1 krāsotu audzēju infiltrējošo imūno šūnu $\geq 1\%$ 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)	Cisplatīns ^a (75 mg/m ²) + pemetrekseds ^a (500 mg/m ²) VAI karboplatīns ^a (AUC 6) + pemetrekseds ^a (500 mg/m ²)	Pemetrekseds ^{b, d} (500 mg/m ²)
B (plakanšūnu vēzis)	Cisplatīns ^a (75 mg/m ²) + gemcitabīns ^{a, c} (1 250 mg/m ²) VAI karboplatīns ^a (AUC 5) + gemcitabīns ^{a, c} (1 000 mg/m ²)	Vislabākā uzturošā aprūpe ^d

^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 $\geq 1\%$ AŠ vai $\geq 1\%$ 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 $\geq 50\%$ AŠ vai $\geq 10\%$ 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 mainījies 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.

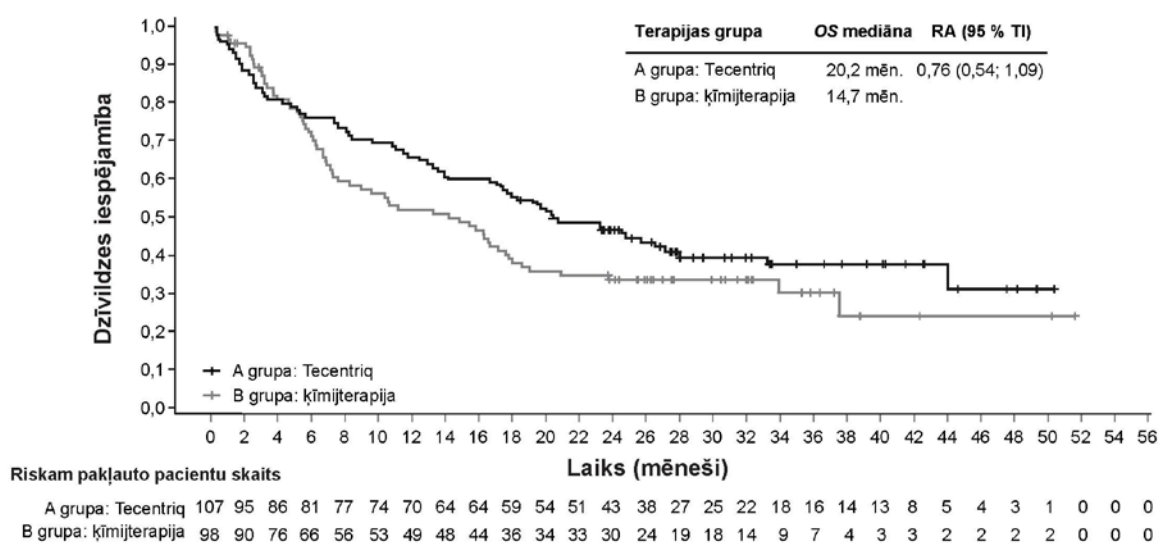
14. tabula. Kopsavilkums par efektivitāti pacientiem ar augstu PD-L1 ekspresiju: $\geq 50\%$ AŠ vai $\geq 10\%$ IŠ (IMpower110)

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)

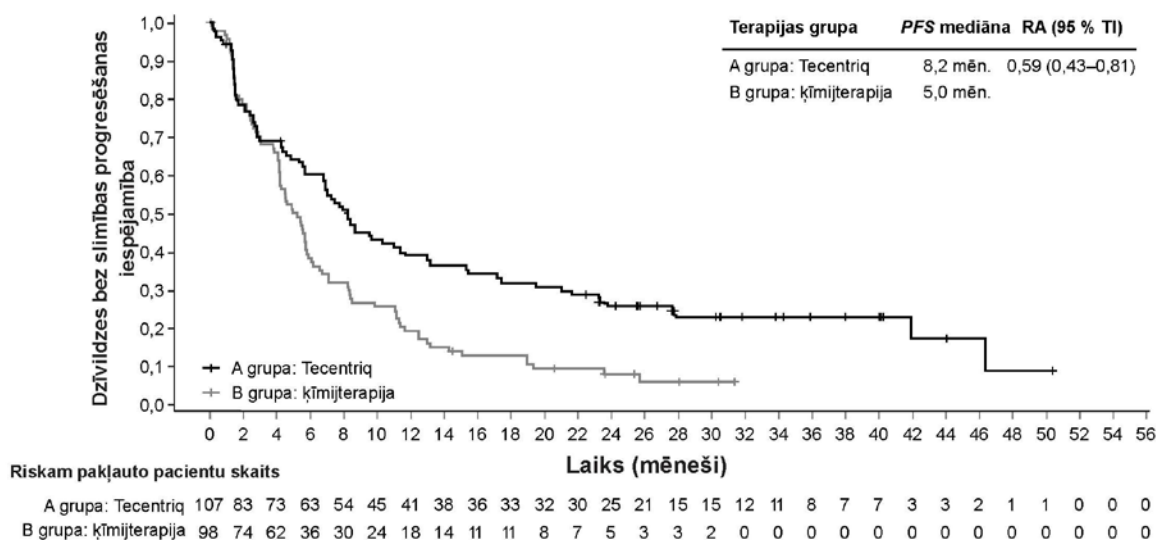
[‡] Stratificēts pēc dzimuma un funkcionālo spēju statusa pēc ECOG klasifikācijas (0 salīdzinājumā ar 1).

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: $\geq 50\%$ AŠ vai $\geq 10\%$ IŠ (IMpower110)



13. attēls. Kaplan-Meier dzīvildzes bez slimības progresēšanas līkne pacientiem ar augstu PD-L1 ekspresiju: $\geq 50\%$ AŠ vai $\geq 10\%$ 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 (risks 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.

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 šūnām (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 rases 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 15. tabulā. OS *Kaplan-Meier* līknes ITT populācijā parādītas 14. attēlā. 15. 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.

15. 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.

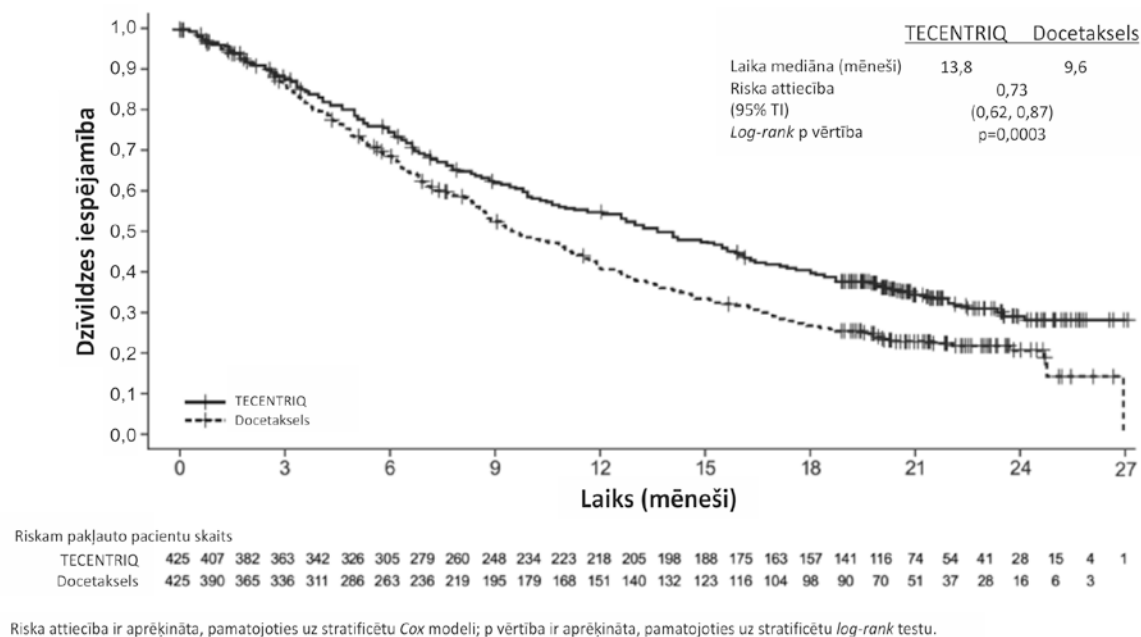
*Primārās analīzes populācija, ko veido pirmie 850 randomizētie pacienti.

‡Stratificēti atbilstoši PD-L1 ekspresijai audzēju infiltrējošās imūnās sistēmas šūnās, iepriekšējo ķīmijterapijas shēmu skaitam un histoloģijai

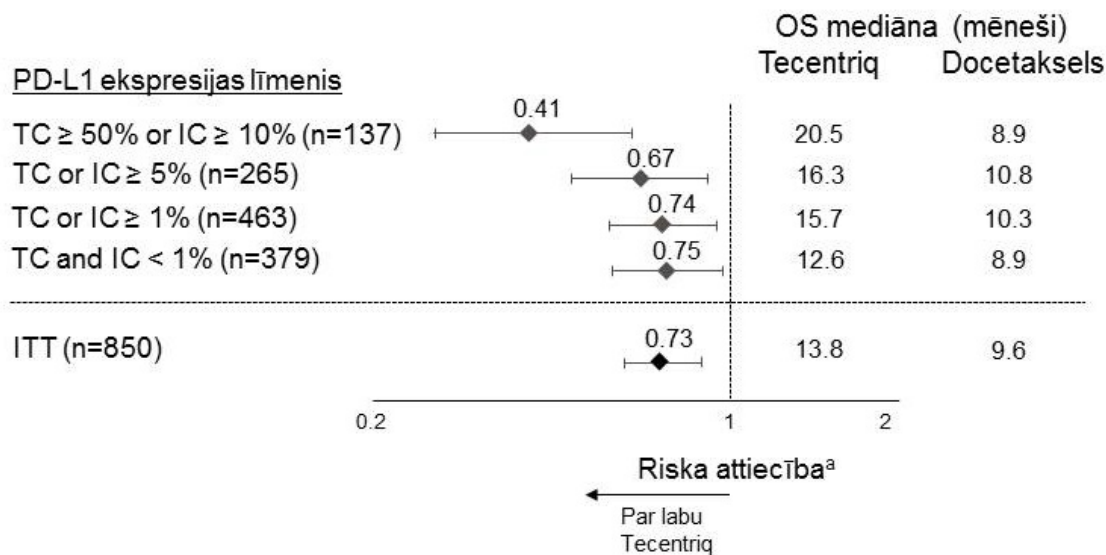
** Pamatojas uz stratificētu *log-rank* testu.

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

14. attēls. Kopējās dzīvildzes Kaplan-Meier likne primārās analīzes populācijā (visiem dalībniekiem) (OAK)



15. attēls. Kopējās dzīvildzes metaanalīzes diagramma atbilstoši PD-L1 ekspresijai primārās analīzes populācijā (OAK)^a



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

Lietojot atezolizumabu, novēroja OS uzlabošanu, salīdzinot ar docetaksela lietošanu, pacientiem gan ar neplakanšūnu NSŠPV (risks 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 uzlabošanu, 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).

Lietojojot 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 NSSPV pacientiem, kuri iepriekš ārstēti ar ķīmijterapiju

II fāzes, daudzcentru, starptautisks, randomizēts, atklāts, kontrolēts pētījums POPLAR tika veikts pacientiem ar lokāli progresējošu vai metastātisku NSSPV, 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 katrā 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 16. tabulā aprakstītajām terapijas shēmām. Randomizēšana tika stratificēta pēc dzimuma, ECOG funkcionālā statusa un metastāžu esamības galvas smadzenēs.

16. 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/m ²) ^{b,c}	atezolizumabs (1 200 mg) ^a
B	placebo + karboplatīns (AUC 5) ^b + etopozīds (100 mg/m ²) ^{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* uzlabošanu (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 mainījies. Primārās analīzes, kā arī galīgās *OS* pētnieciskās analīzes *PFS*, *ORR* un *DOR* rezultāti ir apkopoti 17. tabulā. *OS* un *PFS Kaplan-Meier* līknes ir attēlotas 16. un 17. attēlā. Dati par pacientiem ar metastāzēm smadzenēs ir pārāk ierobežoti, lai izdarītu secinājumus par šo populāciju.

17. 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)**		
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 (%)	30,9	22,4
12 mēnešu PFS (%)	12,6	5,4
Citi mērķa kritēriji		
ORR atbilstoši pētnieka vērtējumam (RECIST 1.1)** ^		
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)** ^		
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.

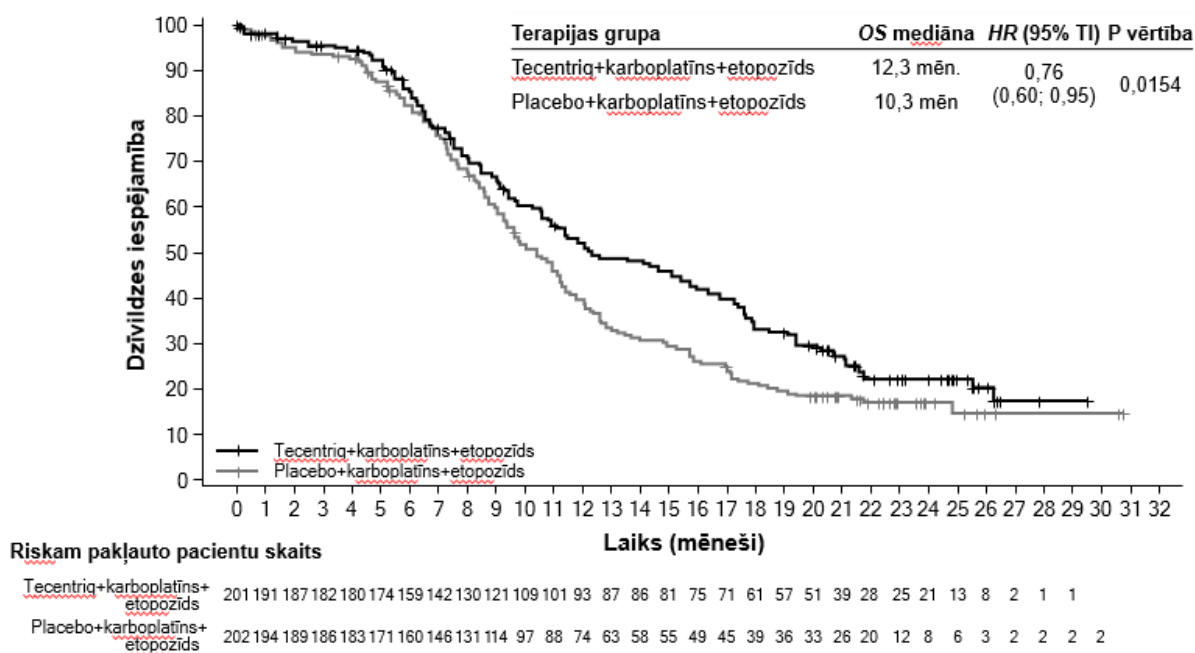
* Galīgā OS pētnieciskā analīzes klīniskajā robežpunktā 2019. gada 24. janvārī.

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

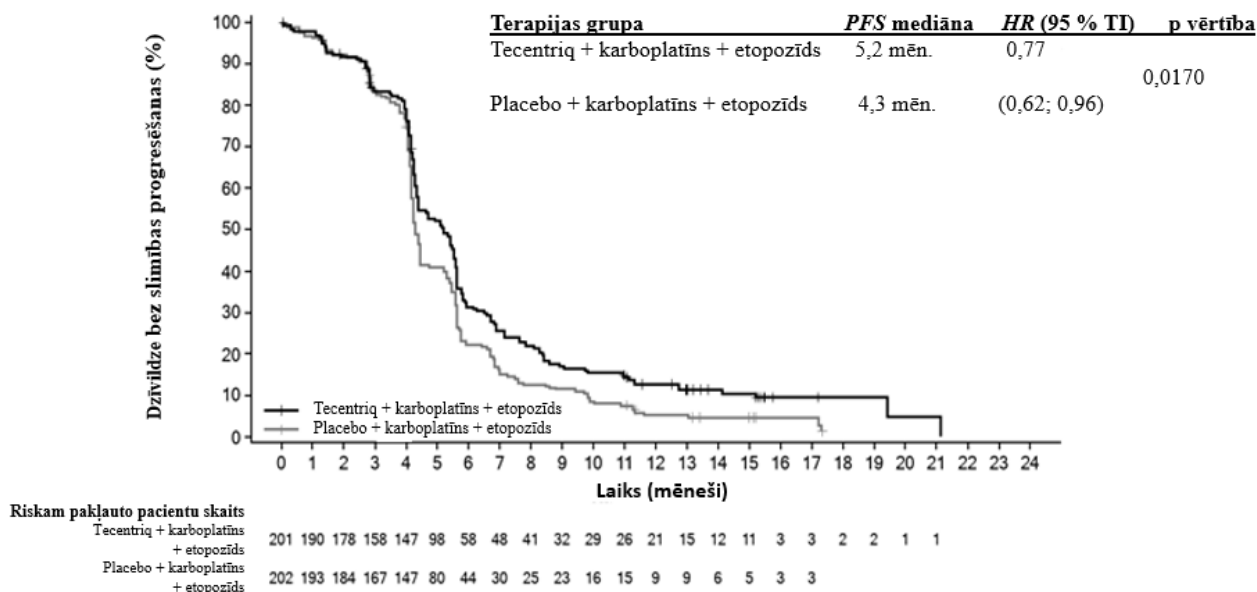
***tikai aprakstošā nolūkā.

^ Apstiprināts ORR un DoR ir izpētes mērķa kritēriji

16. attēls. Kopējās dzīvildzes Kaplan-Meier liknes (IMpower133)



17. attēls. Kaplan-Meier liknes 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 katrā 28 dienu cikla 1. un 15. dienā kombinācijā ar nab-paklitakselu (100 mg/m²), kas ar intravenozu infūziju tika ievadīts katrā 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 18. tabulā, bet PFS Kaplan-Meier līknes ir attēlotas 18. attēlā. Atezolizumaba pievienošana nab-paklitakselam pacientiem ar PD-L1 ekspresiju < 1 % nepanāca PFS uzlabošanu (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 18. tabulā, bet Kaplan-Meier līkne – 19. attēlā. Atezolizumaba pievienošana nab-paklitakselam pacientiem ar PD-L1 ekspresiju < 1 % nepanāca OS uzlabošanu (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).

18. tabula. Efektivitātes kopsavilkums pacientiem ar PD-L1 ekspresiju $\geq 1\%$ (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 vērtība ¹		<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 vērtība ¹		<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 DOR³		
	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 $\geq 1\%$ netika veikts.

³ Pēc PFS, ORR, DOR galīgās analīzes un OS pirmās starpposma analīzes klīnisko datu apkopošanas periodā līdz 2018. gada 17. aprīlim.

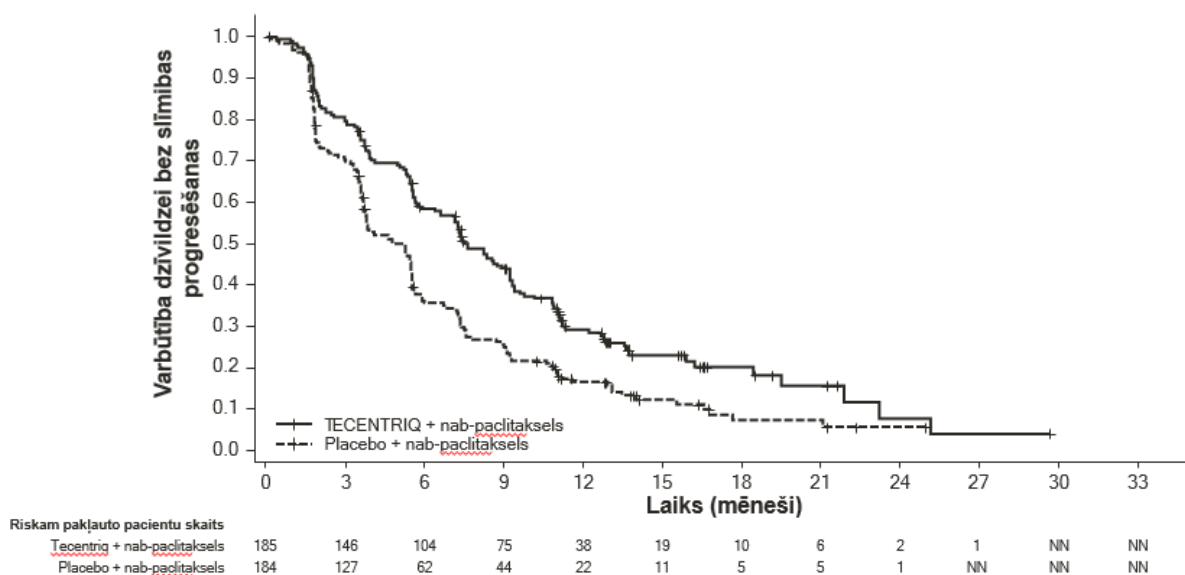
⁴ Pēc pētnieciskās PFS analīzes klīnisko datu apkopošanas periodā līdz 2019. gada 2. janvārim.

⁵ Pēc OS galīgās analīzes klīnisko datu apkopošanas periodā līdz 2020. gada 14. aprīlim

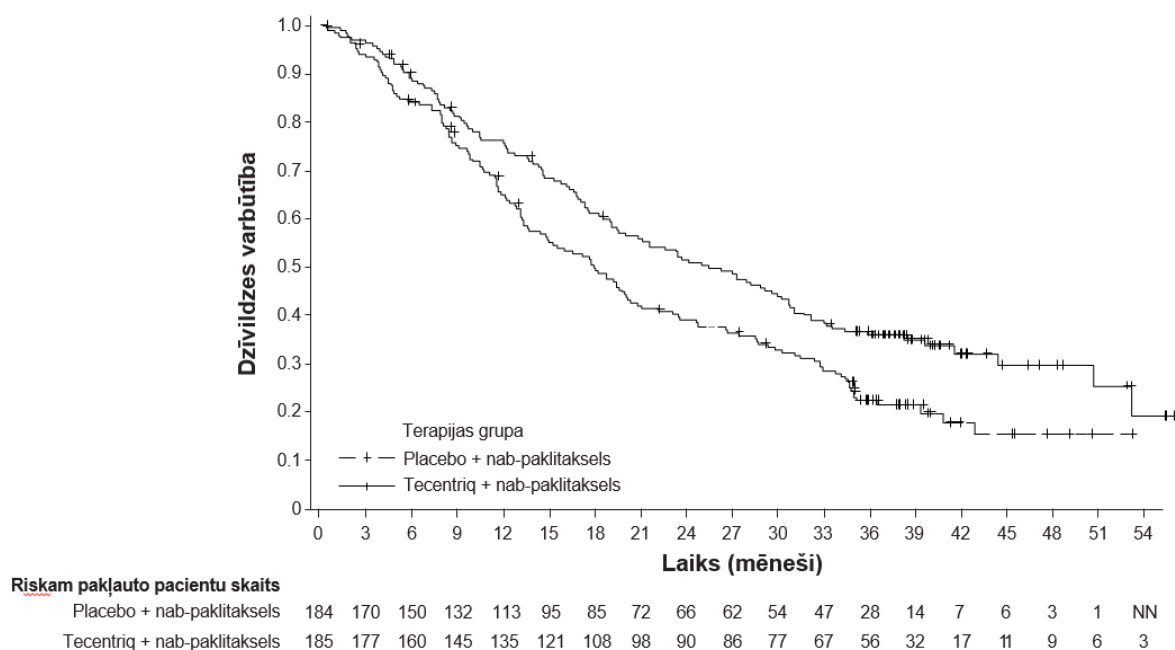
[‡] Stratificējot atkarībā no metastāžu klātbūtnes aknās un iepriekš saņemtas terapijas ar taksānu.

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.

18. attēls. Dzīvildzes bez slimības progresēšanas Kaplan-Meier līknes pacientiem ar PD-L1 ekspresiju $\geq 1\%$ (IMpassion130)



19. attēls. Kopējās dzīvildzes Kaplan-Meier līknes pacientiem ar PD-L1 ekspresiju $\geq 1\%$ (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.

Hepatoceļulāra karcinoma

IMbrave150 (YO40245) – randomizēts III fāzes klīniskais pētījums par lietošanu kombinācijā ar bevacizumabu nerezecējamās 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 nerezecējamās 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 19. 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, 20. un 21. attēlā.

19. 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) p vērtība ¹		0,58 (0,42; 0,79) 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) p vērtība ¹		0,59 (0,47; 0,76) <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 vērtība ²		<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 vērtība ²		<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 \geq 400 ng/ml).

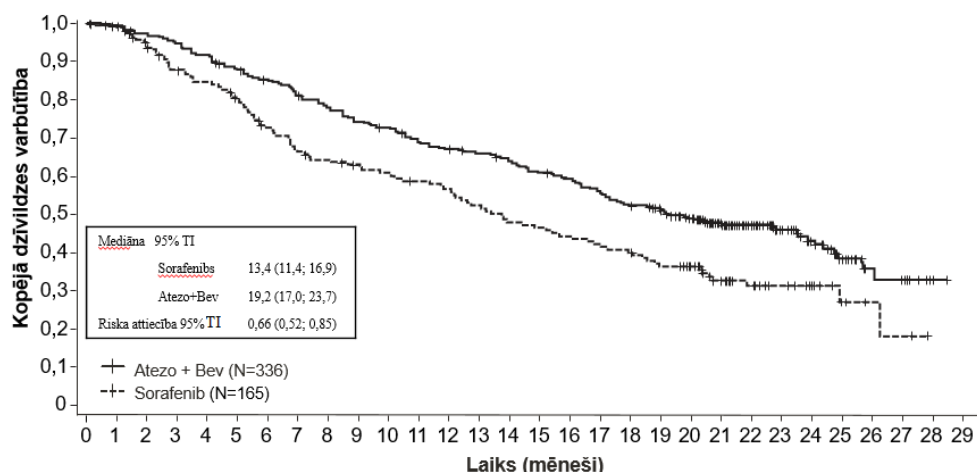
1. Pamatojoties uz abpusēju stratificētu *log-rank* testu.

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.

20. attēls. Kopējās dzīvildzes Kaplan-Meier liknes ITT populācijā (IMBrave150 atjaunotā analīze)

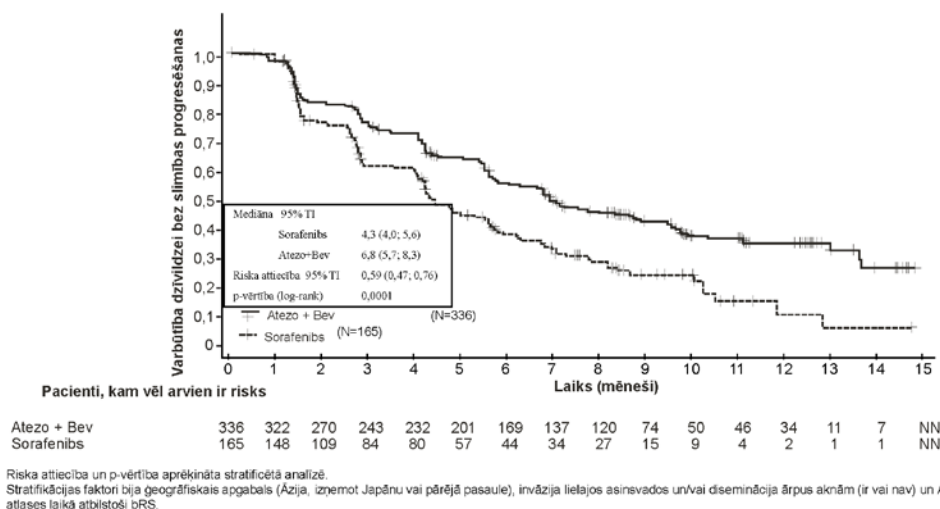


Pacienti, kuriem vēl arvien ir risks

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

Riska attiecība aprēķināta stratificētā analīzē. Stratifikācijas faktori bija ģeogrāfiskais apgabals (Āzija, izņemot Japānu vai pārējā pasaule), invāzijas lielajos asinsvados un/vai diseminācija ārpus aknām (ir vai nav) un AFP (<400 vai >=400 ng/ml) atlases laikā atbilstoši bRS.

21. attēls. Kaplan-Meier liknes 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.

Pediatrikā populācija

Lai noskaidrotu atezolizumaba drošumu un farmakokinētiku, tika veikts agrīnas fāzes, daudzcentru, nemaskēts pētījums, kurā piedalījās pediatriki (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 izklijes 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).

Pediātriskā populācija

Vienā agrīnas fāzes, daudzcentru, nemaskētā pētījumā, kurā piedalījās pediātriski (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, pediātriskiem pacientiem, kuri atezolizumabu saņēma 15 mg/kg ķ.m. devā ik pēc 3 nedēļām, un jauniem pieaugušiem

pacienti, kuri atezolizumabu saņēma 1 200 mg devā ik pēc 3 nedēļām, atezolizumaba klīrenss un izkļiedes tilpums bija līdzīgs, un pediatriem pacientiem tika novērota tendence uz samazinātu kopējo iedarbību, samazinoties ķermeņa masai. Šīs atšķirības nebija saistītas ar atezolizumaba koncentrācijas samazināšanos zemāk par līmeni, kas atbilst vēlami terapeitiskai kopējai iedarbībai. Dati par bērniem līdz 2 gadu vecumam ir ierobežoti, tādēļ pārlicinošus 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 × 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 × 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
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 $\leq 30\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūrā un līdz 30 dienām $2\text{ }^{\circ}\text{C} - 8\text{ }^{\circ}\text{C}$ 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 $2\text{ }^{\circ}\text{C} - 8\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūrā vai 8 stundas istabas temperatūrā ($\leq 25\text{ }^{\circ}\text{C}$), ja vien atšķaidīšana nav veikta kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī ($2\text{ }^{\circ}\text{C} - 8\text{ }^{\circ}\text{C}$).

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. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REGISTRĀCIJAS 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>.

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 antivielas, kas iegūta Ķīnas kāmju olnīcu šūnās, izmantojot rekombinantās DNS tehnoloģiju.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām.

Dzidrs, bezkrāsains līdz nedaudz dzeltenīgs šķīdums. 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 $\geq 5\%$ (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Nesīkšņu 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 $\geq 50\%$ audzēja šūnu (AŠ) un kuriem nav EGFR mutants vai ALK pozitīvs NSŠPV (skatīt 5.1. apakšpunktu par atlases kritērijiem).

Metastātisks 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 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 nerezecējamās 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, terapiju drīkst aizstāt ar Tecentriq šķīdumu injekcijām.

PD-L1 testēšana pacientiem ar UK, TNKV vai NSŠPV

Tecentriq monoterapija

Pacientiem UK pirmās izvēles (1L), agrīnas stadijas NSŠPV un metastātiska NSŠPV 1L terapija jāizvēlas, pamatojoties uz audzēja PD-L1 ekspresiju, kas noteikta izmantojot validētu testu (skatīt 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 NSSPV		
NSSPV 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 NSSPV		
Tecentriq kombinētā terapija		
1L neplakanšūnu NSSPV ar bevacizumabu, paklitakselu un karboplatīnu	<p>Indukcijas un balstterapijas fāzes: 1 875 mg ik pēc 3 nedēļām</p> <p>Ievadot vienā dienā, Tecentriq ir jāievada vispirms.</p> <p>Indukcijas fāze kombinētām zālēm (četri vai seši cikli): Bevacizumabs, paklitaksels un tad karboplatīns ir jāievada ik pēc trim nedēļām.</p> <p>Balstterapijas fāze (bez ķīmijterapijas): bevacizumabs ik pēc 3 nedēļām.</p>	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 NSSPV, ar nab-paklitakselu un karboplatīnu	<p>Indukcijas un balstterapijas fāzes: 1 875 mg ik pēc 3 nedēļām</p> <p>Ievadot vienā dienā, Tecentriq ir jāievada vispirms.</p> <p>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.</p>	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.

Indikācija	Ieteicamā deva un shēma	Terapijas ilgums
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/m ² 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 jākorģē, 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

Imūnmediēta nevēlamā blakusparādība	Smaguma pakāpe	Terapijas pielāgošana
Hepatīts (pacientiem, kuriem nav HCC)	2. pakāpe: (ALAT vai ASAT no > 3 līdz 5 x virs normas augšējās robežas [NAR]) <i>vai</i> 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) <i>vai</i> 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 <i>vai</i> Ja ASAT/ALAT sākotnējā stāvoklī ir > 1 līdz ≤ 3 x NAR un paaugstinās līdz > 5 līdz ≤ 10 x NAR, <i>vai</i> 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 <i>vai</i> 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) <i>vai</i> simptomātisks kolīts
	4. pakāpes caureja vai kolīts (dzīvībai bīstams; indicēta tūlītēja iejaukšanās)	Pilnīgi pārtraukt Tecentriq lietošanu

Imūnmediēta nevēlamā blakusparādība	Smaguma pakāpe	Terapijas pielāgošana
Hipotireoze vai hipertireoze	Simptomātiska	<p>Uz laiku pārtraukt Tecentriq lietošanu</p> <p><i>Hipotireoze:</i> ārstēšanu drīkst atsākt, kad simptomi ir novērsti ar vairogdziedzera aizstājterapiju un TSH līmenis pazeminās</p> <p><i>Hipertireoze:</i> ārstēšanu drīkst atsākt, kad simptomi ir novērsti ar vairogdziedzera darbību nomācošām zālēm un vairogdziedzera darbība uzlabojas</p>
Virsnieru mazspēja	Simptomātiska	<p>Uz laiku pārtraukt Tecentriq lietošanu</p> <p>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</p>
Hipofizīts	2. vai 3. pakāpe	<p>Uz laiku pārtraukt Tecentriq lietošanu</p> <p>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</p>
	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)	<p>Uz laiku pārtraukt Tecentriq lietošanu</p> <p>Ārstēšanu drīkst atsākt, kad sasniegta vielmaiņas kompensācija ar insulīna aizstājterapiju</p>

Imūnmediēta nevēlamā blakusparādība	Smaguma pakāpe	Terapijas pielāgošana
Izsitumi/smagas ādas nevēlamās blakusparādības	3. pakāpe vai aizdomas par Stīvensa-Džonsona sindromu (<i>SJS</i>) vai toksisko epidermas nekrolīzi (<i>TEN</i>) 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 (<i>SJS</i>) vai toksiskā epidermas nekrolīze (<i>TEN</i>) ¹	Pilnīgi pārtraukt Tecentriq lietošanu
Miastēniskais sindroms/<i>myasthenia gravis</i>, Gijēna-Barē (<i>Guillain-Barré</i>) 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/ <i>myasthenia gravis</i> , 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

Imūnmediēta nevēlamā blakusparādība	Smaguma pakāpe	Terapijas pielāgošana
	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 lietošanu ²
	2. vai augstāka pakāpe	Pilnīgi pārtraukt Tecentriq lietošanu
Hemofagocītiskā limfohistiocitoze	Aizdomas par hemofagocītisko limfohistiocitozi ¹	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

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

Pediātriskā 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 NSŠPV, 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 $5 \times$ NAR vai bilirubīns asinīs no $>1,5$ līdz $3 \times$ 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 $>5,0 \times$ NAR vai bilirubīns asinīs $>3 \times$ 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 $\leq 10 \times$ NAR vai no > 1 līdz $\leq 3 \times$ NAR sākotnējā stāvoklī līdz > 5 līdz $\leq 10 \times$ NAR, vai no > 3 līdz $\leq 5 \times$ NAR sākotnējā stāvoklī līdz > 8 līdz $\leq 10 \times$ 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 $> 10 \times \text{NAR}$ vai kopējais bilirubīna līmenis paaugstinās līdz $> 3 \times \text{NAR}$.

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 endokrinopātijū 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 ($> 2 \times$ 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

Lietojoat 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 iespējamās 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 pretvīža 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 iespējamās 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 (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 pretardzīvi 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 NSSPV pirmās izvēles monoterapijai

Pirms pirmās izvēles monoterapijas uzsākšanas pacientiem ar NSSPV 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 vai 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.

Pacienta kartīte

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

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 antivielas, un paredzams, ka tas nonāks pirmpienā un vēlāk pienā mazākā daudzumā. Risku jaundzimušajam/zīdaiņim 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. Reproductīvās 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 reproductīvajiem 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 4739 pacientiem ar dažādu veidu audzējiem, kuriem atezolizumabs tika ievadīts intravenozi, un 247 NSSPV pacientiem, kuriem atezolizumabs tika ievadīts subkutāni. Biežākās nevēlamās blakusparādības (>10%) bija nogurums (29,9%), samazināta ēstgriba (20,0%), izsitumi (20,0%), slikta dūša (19,4%), caureja (18,4%), drudzis (18,3%), klepus (18,1%), artralģija (16,6%), aizdusa (16,4%), nieze (13,7%), astēnija (12,9%), muguras sāpes (12,5%), vemšana (11,9%), urīnceļu infekcija (11,1%) un galvassāpes (10,5%).

Intravenozi ievadīta atezolizumaba lietošanas drošums kombinācijā ar citām zālēm vērtēts 4535 pacientiem ar dažādiem audzēju veidiem. Biežākās nevēlamās blakusparādības ($\geq 20\%$) bija anēmija (36,8%), neitropēnija (36,6%), slikta dūša (35,5%), nogurums (33,1%), alopecija (28,1%), izsitumi (27,8%), caureja (27,6%), trombocitopēnija (27,1%), aizcietējums (25,8%), samazināta ēstgriba (24,7%) un perifēriskā 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 NSSPV adjuvantā terapijā

Atezolizumaba drošuma profils, lietojot to adjuvantā terapijā nesīksūnu plaušu vēža (NSSPV) pacientu populācijā (IMpower010 pētījums), kopumā bija līdzīgs kopējam apkopotajam monoterapijas drošuma profilam pacientiem ar progresējošu 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 proteīnūriju biežāk ($\geq 5\%$ atšķirība) ziņots pacientiem, kuri saņēma atezolizumabu kombinācijā ar bevacizumabu, paklitakselu un karboplatīnu. Citas klīniski nozīmīgas nevēlamās 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 ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ 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 infekcijas ^a	plaušu infekcija ^b
Bieži		sepsē ^{aj}
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		
Ļoti bieži		anēmija, trombocitopēnija ^d , neutropēnija ^e , leukopēnija ^f
Bieži	trombocitopēnija ^d	limfopēnija ^g
Reti	hemofagocītiskā limfohistiocitoze	hemofagocītiskā limfohistiocitoze
Imūnās sistēmas traucējumi		
Bieži	ar infūziju saistīta reakcija ^h	ar infūziju saistīta reakcija ^h
Endokrīnās sistēmas traucējumi		
Ļoti bieži		hipotireoze ⁱ
Bieži	hipotireoze, ⁱ hipertireoze ^j	hipertireoze ^j
Retāk	cukura diabēts ^k , virsnieru mazspēja ^l	
Reti	hipofizīts ^m	
Vielmaiņas un uztures traucējumi		
Ļoti bieži	samazināta ēstgriba	samazināta ēstgriba
Bieži	hipokaliēmija ^{ae} , hiponatriēmija ^{af} , hiperglikēmija	hipokaliēmija ^{ae} , hiponatriēmija ^{af} , hipomagnēmija ⁿ
Nervu sistēmas traucējumi		
Ļoti bieži	galvassāpes	perifēriskā neiropātija ^o , galvassāpes
Bieži		ģībonis, reibonis
Retāk	Gijēna-Barē sindroms ^p , meningoencefalīts ^q	
Reti	miastēniskais sindroms ^r , sejas parēze, mielīts	sejas parēze
Acu bojājumi		
Reti	uveīts	
Sirds funkcijas traucējumi		
Bieži	perikarda slimības ^{ao}	
Retāk		perikarda slimības ^{ao}
Reti	miokardīts ^s	
Asinsvadu sistēmas traucējumi		
Ļoti bieži		hipertensija ^{ai}
Bieži	hipotensija	
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		
Ļoti bieži	aizdusa, klepus	aizdusa, klepus, nazofaringīts ^{am}

Atezolizumabs monoterapijā		Atezolizumabs kombinētajā terapijā
Bieži	pneimonīts ^t , hipoksija ^{ag} , nazofaringīts ^{am}	disfonija
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi		
Ļoti bieži	slikta dūša, vemšana, caureja ^u	slikta dūša, vemšana, caureja ^u , aizcietējums
Bieži	kolīts ^v , vēdera sāpes, disfāģija, orofaringeālas sāpes ^w , sausa mute	stomatīts, disgeizija
Retāk	pankreatīts ^x	
Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi		
Bieži	paaugstināts ASAT līmenis, paaugstināts ALAT līmenis, hepatīts ^y	paaugstināts ASAT līmenis, paaugstināts ALAT līmenis
Ādas un zemādas audu bojājumi		
Ļoti bieži	izsitumi ^z , nieze	izsitumi ^z , nieze, alopēcija ^{ah}
Bieži	sausā āda	
Retāk	smagas ādas nevēlamās blakusparādības ^{ak} , psoriāze ^{an}	smagas ādas nevēlamās blakusparādības ^{ak} , psoriāze ^{an}
Reti	pemfigoīds	pemfigoīds
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		
Ļoti bieži	artralģija, muguras sāpes	artralģija, skeleta un muskuļu sāpes ^{aa} , muguras sāpes
Bieži	skeleta un muskuļu sāpes ^{aa}	
Retāk	miozīts ^{ab}	
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi		
Bieži	paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs ^c	proteinūrija ^{ac} , paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs ^c
Retāk	nefrīts ^{ad}	
Nav zināms	neinfekciозs cistīts ^{al}	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā		
Ļoti bieži	pireksija, nogurums, astēnija	pireksija, nogurums, astēnija, perifēriskā tūska
Bieži	gripai līdzīga slimība, drebuļi, reakcija injekcijas vietā ^{ap}	
Izmeklējumi		
Bieži		paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs

^a Ietver ziņojumus par urīnceļu infekciju, cistītu, pielonefrītu, *Escherichia* izraisītu urīnceļu infekciju, baktēriju izraisītu urīnceļu infekciju, nieru 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 izvīdumu, 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 trombocitopēniju un samazinātu trombocītu skaitu.

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

^f Ietver ziņojumus par balto asinsķermenīšu skaita samazināšanos un leukopēniju.

^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, izmainītu vairogdziedzeri stimulējošā hormona līmeni asinīs, pazeminātu vairogdziedzeri stimulējošā hormona līmeni asinīs, paaugstinātu vairogdziedzeri stimulējošā hormona līmeni asinīs, eitiroīdo saslimšanas sindromu, kāksli, hipotireozi, imūnmediētu hipotireozi, miksedēmu, miksedēmas izraisītu komu, 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, izmainītu brīvā trijodtironīna līmeni, pazeminātu brīvā trijodtironīna līmeni, paaugstinātu brīvā trijodtironīna līmeni, subakūtu tireoidītu, hronisku 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 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 un demielinizējošu polineiropātiju.

^q Ietver ziņojumus par encefalītu, autoimūnu encefalītu, 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 pneimonītu, intersticiālu plaušu slimību, alveolītu, aizēnojumiem plaušās, toksisku ietekmi uz plaušām, starošanas izraisītu pneimonītu.

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

^v Ietver ziņojumus par kolītu, autoimūnu kolītu, išēmisku kolītu, mikroskopisku kolītu, čūlaino kolītu, diversijas 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.

^y Ietver ziņojumus par ascītu, autoimūnu hepatītu, hepatocelulāru bojājumu, hepatītu, akūtu hepatītu, toksisku hepatītu, hepatotoksicitāti, aknu darbības traucējumiem, zāļu izraisītu aknu bojājumu, aknu mazspēju, aknu steatozi, aknu bojājumu, barības vada varikozām vēnām ar asiņošanu, barības vada varikozām vēnām.

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

- ^{aa} Ietver arī ziņojumus par skeleta un muskuļu sāpēm, mialģiju, sāpēm kaulos.
- ^{ab} Ietver ziņojumus par miozītu, rbdomiolīzi, reimatisko polimialģiju, dermatomiozītu, muskuļu abscesu, mioglobīnu urīnā.
- ^{ac} Ietver ziņojumus par proteinūriju, olbaltumvielām urīnā, hemoglobīnūriju, 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, 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, pilielveida psoriāzi.
- ^{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 ietver ziņojumus par reakciju injekcijas vietā, sāpēm injekcijas vietā, apsārtumu injekcijas vietā un izsitumiem injekcijas vietā.

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 2,9% (138/4739) pacientu, kuri saņēma atezolizumabu monoterapijā. No 138 pacientiem diviem bija letāls iznākums. Laika mediāna līdz rašanās brīdim bija 4,0 mēneši (robežās no 3 dienām līdz 29,8 mēnešiem). Ilguma mediāna bija 1,8 mēneši (robežās no 1 dienas līdz 27,8+ mēnešiem; + apzīmē cenzētu vērtību). Pneimonīta dēļ atezolizumaba lietošanu pārtrauca 32 (0,7%) pacienti. Pneimonīts, kad bija jālieto kortikosteroīdi, radās 1,7 % (80/4739) pacientu, kuri saņēma atezolizumabu monoterapijā.

Imūnmediēts hepatīts

Hepatīts radās 1,7% (81/4739) pacientu, kuri saņēma atezolizumabu monoterapijā. Diviem no 81 pacientiem bija letāls iznākums. Laika mediāna līdz rašanās brīdim bija 1,9 mēneši (robežās no 6 dienām līdz 18,8 mēnešiem). Ilguma mediāna bija 1,9 mēneši (robežās no 1 dienas līdz 32,4+ mēnešiem; + apzīmē cenzētu vērtību). Hepatīta dēļ atezolizumaba lietošana bija jāpārtrauc 16 (0,3%) pacientiem. Hepatīts, kad bija jālieto kortikosteroīdi, radās 0,6% (27/4739) pacientu, kuri saņēma atezolizumabu monoterapijā.

Imūnmediēts kolīts

Kolīts radās 1,2% (59/4739) pacientu, kuri saņēma atezolizumabu monoterapijā. Laika mediāna līdz rašanās brīdim bija 4,9 mēneši (robežās no 15 dienām līdz 17,2 mēnešiem). Ilguma mediāna bija 1,4 mēneši (robežās no 3 dienām līdz 50,2+ mēnešiem; + apzīmē cenzētu vērtību). Kolīta dēļ atezolizumaba lietošanu pārtrauca 22 (0,5 %) pacienti. Kolīts, kad bija jālieto kortikosteroīdi, radās 0,6% (27/4739) pacientu, kuri saņēma atezolizumabu monoterapijā.

Imūnmediētas endokrinopātijas

Vairogdziedzera darbības traucējumi

Hipotireoze radās 8,4% (400/4739) pacientu, kuri saņēma atezolizumabu monoterapijā. Laika mediāna līdz rašanās brīdim bija 4,2 mēneši (robežās no 1 dienas līdz 34,5 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% (114/4739) pacientu, kuri saņēma atezolizumabu monoterapijā. Laika mediāna līdz rašanās brīdim bija 2,76 mēneši (robežās no 1 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% (23/4739) pacientu, kuri saņēma atezolizumabu monoterapijā. Laika mediāna līdz rašanās brīdim bija 6,3 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% (19/4739) pacientu, kuri saņēma atezolizumabu monoterapijā.

Hipofizīts

Hipofizīts radās 0,1% (5/4739) pacientu, kuri saņēma atezolizumabu monoterapijā. Laika mediāna līdz rašanās brīdim bija 6,9 mēneši (robežās no 24 dienām līdz 13,7 mēnešiem). Četriem (< 0,1%) pacientiem bija jālieto kortikosteroīdi, un ārstēšana ar atezolizumabu tika pārtraukta vienam (< 0,1%) pacientam.

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 0,5% (26/4739) pacientu, kuri saņēma atezolizumabu monoterapijā. Laika mediāna līdz rašanās brīdim bija 5,4 mēneši (robežās no 3 dienām līdz 29,0 mēnešiem). Cukura diabēta dēļ atezolizumaba lietošanu pārtrauca < 0,1% (3/4739) pacientu.

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 0,5% (22/4739) pacientu, kuri saņēma atezolizumabu monoterapijā. Laika mediāna līdz rašanās brīdim bija 16 dienas (robežās no 1 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 0,3 % (12/4739) 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% (6/4739) 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% (3/4739) pacientu, kuri saņēma atezolizumabu monoterapijā.

Imūnmediēta sejas parēze

Sejas parēze radās < 0,1% (1/4739) 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% (1/4739) 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% (1/4739) pacientu, kuri saņēma atezolizumabu monoterapijā. Laiks līdz rašanās brīdim bija 1,2 mēneši.

Imūnmediēts pankreatīts

Pankreatīts, tai skaitā paaugstināts amilāzes līmenis un paaugstināts lipāzes līmenis, radās 0,8% (37/4739) pacientu, kuri saņēma atezolizumabu monoterapijā. Laika mediāna līdz rašanās brīdim bija 5,5 mēneši (robežās no 1 dienas līdz 24,8 mēnešiem). Ilguma mediāna bija 1 mēnesis (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 0,1% (7/4739) pacientu, kuri saņēma atezolizumabu monoterapijā.

Imūnmediēts miokardīts

Miokardīts radās < 0,1% (4/4739) pacientu, kuri saņēma atezolizumabu monoterapijā. No šiem 4 pacientiem, vienam ar NSSPV saņemot adjuvantu terapiju bija letāls iznākums. Laika mediāna līdz rašanās brīdim bija 3,4 mēneši (robežās no 1,5 līdz 4,9 mēnešiem). Ilguma mediāna bija 15 dienas (robežās no 12 dienām līdz 2,8 mēnešiem). Miokardīta dēļ atezolizumaba lietošanu pārtrauca 3 (< 0,1%) pacienti. Diviem (<0,1%) pacientiem bija jālieto kortikosteroīdi.

Imūnmediēts nefrīts

Nefrīts radās 0,2% pacientu (11/4739), 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 0,5% (25/4739) 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. Septiņiem (0,1%) pacientiem bija jālieto kortikosteroīdi.

Imūnmediētas smagas ādas nevēlamās blakusparādības

Smagas ādas nevēlamās blakusparādības (SCAR) radās 0,6% (30/4739) 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% (9/4739) pacientu, kuri saņēma atezolizumabu monoterapijā.

Imūnmediētas perikarda slimības

Perikarda slimības radās 1,0% (48/4739) 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 1,4 mēneši (robežās no 1 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 0,1% (7/4739) pacientu.

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=3460) un kombinēto terapiju (n=2285) 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.

Pediātriskā populācija

Atezolizumaba drošums bērniem un pusaudžiem nav pierādīts. Klīniskā pētījumā par 69 pediātriskiem 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 no 65 gadiem un gados jaunākiem pacientiem, kuri saņēma atezolizumaba (intravenozu vai subkutānu) monoterapiju, kopējais tā drošums neatšķīrās. Pētījumā IMpower150 pacientiem, kuri atezolizumabu saņēma kombinācijā ar bevacizumabu, karboplatīnu un paklitakselu, vecums \geq 65 gadiem tika saistīts ar lielāku nevēlamo blakusparādību risku.

Pētījumos IMpower150, IMpower133, IMpower110 un IMscin001 dati par pacientiem \geq 75 gadu vecumā ir pārāk ierobežoti, lai izdarītu secinājumus par šo pacientu grupu (skatīt 5.1. apakšpunktu).

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 jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā 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 antiviēlām 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 analizē primārais mērķa kritērijs (OS) netika izpildīts. Pacienti ar iepriekš ārstētu lokāli progresējošu vai metastātisku UK atezolizumabs salīdzinājumā ar ķīmijterapiju neuzrādīja statistiski nozīmīgu ieguvumu dzīvildzes ziņā. Saskaņā ar iepriekš noteikto hierarhisko pārbaudu 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). Saskaņā ar 12 mēnešu OS biežuma primārā analizē novēroto tendenci ITT populācijā pacientiem atezolizumaba grupā tika novērots skaitliski lielāks 24 mēnešu un 30 mēnešu OS biežums nekā 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
Stratificētā [†] 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.

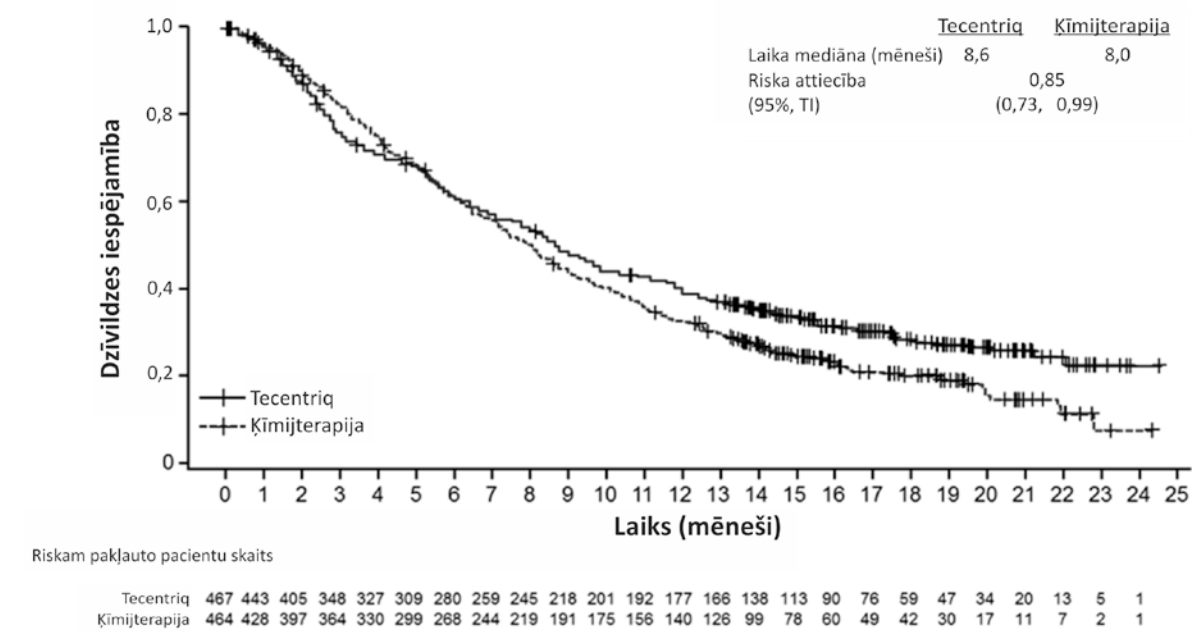
* Pamatojoties uz stratificēto *log-rank* testu tika veikta OS analīzes un rezultāts ir sniegts tikai aprakstošā nolūkā ($p = 0,0378$); saskaņā ar iepriekš noteiktu analīzes hierarhiju OS analīzes p vērtību visu dalībnieku populācijā nevar uzskatīt par statistiski nozīmīgu.

† 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 likne (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 cisplatīna 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 $\geq 5\%$, 18,8% (95% TI: 10,9; 29,0) pacientiem ar PD-L1 ekspresiju $\geq 1\%$ 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 $\geq 5\%$ un $\geq 1\%$) 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 $\geq 5\%$ ekspresija IC	PD-L1 $\geq 1\%$ ekspresija IC	Visi dalībnieki
<i>ORR (IRF vērtēts; RECIST v1.1)</i>	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 (%)	4 (12,5%)	8 (10,0%)	11 (9,2%)
95% TI	(3,5; 29,0)	(4,4; 18,8)	(4,7; 15,9)
Daļējas atbildes reakcijas gadījumu skaits (%)	5 (15,6%)	11 (13,8%)	16 (13,4%)
95% TI	(5,3; 32,8)	(7,1; 23,3)	(7,9; 20,9)
<i>DOR (IRF vērtēts; RECIST v1.1)</i>	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)
<i>PFS (IRF vērtēts; RECIST v1.1)</i>	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)
<i>OS</i>	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 $\geq 5\%$ (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 *RECIST v1.1* 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 $\geq 5\%$, 19,3% (95% TI: 14,2; 25,4) pacientiem, kuriem PD-L1 ekspresija bija $\geq 1\%$, 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 $\geq 5\%$, 23,7% (95% TI: 18,1; 30,1) pacientiem, kuriem PD-L1 ekspresija bija $\geq 1\%$, 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 $\geq 5\%$, 9,0 mēneši (95% TI: 7,1; 11,1) pacientiem ar PD-L1 ekspresiju $\geq 1\%$, un 7,9 mēneši (95% TI: 6,7; 9,3) visiem dalībniekiem.

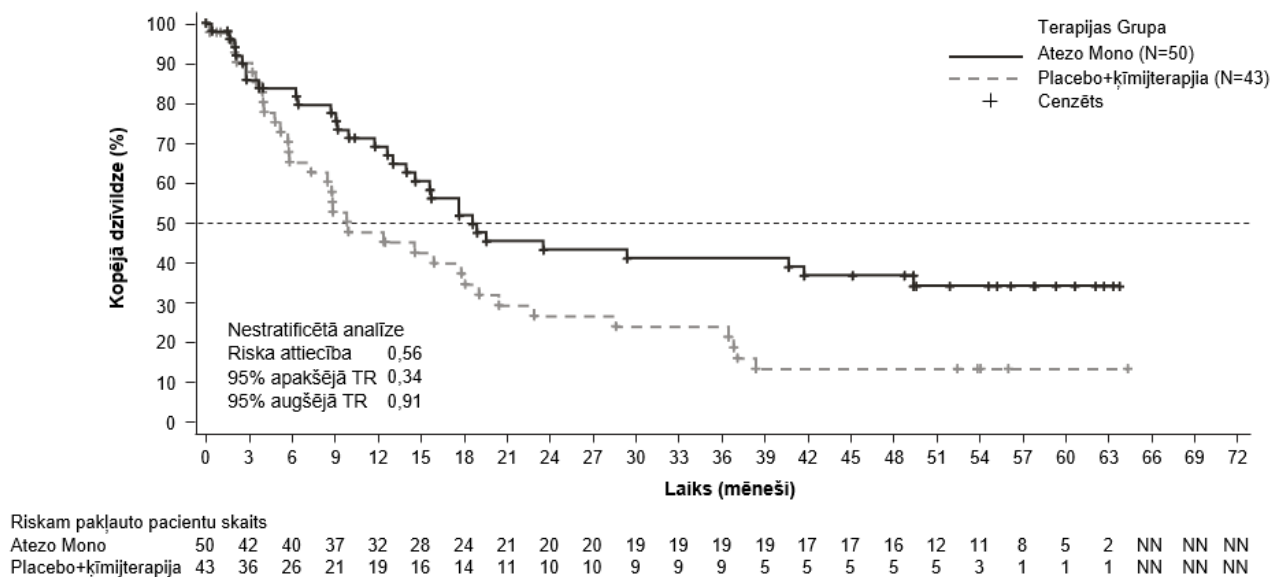
IMvigor130 (WO30070): III fāzes pētījums par atezolizumaba monoterapiju un lietošanu kombinācijā ar platīnu saturošu ķīmijterapiju pacientiem ar neārstētu lokāli progresējošu vai metastātisku urotēlija karcinomu

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 $\geq 5\%$ 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/m ² intravenozi katra 21 dienas cikla 1. dienā kopā ar vienu no norādītajām terapijas shēmām	Vinorelbīns 30 mg/m ² intravenozi, 1. un 8. dienā
	Docetaksels 75 mg/m ² intravenozi, 1. dienā
	Gemcitabīns 1250 mg/m ² intravenozi, 1. un 8. dienā
	Pemetrekseds 500 mg/m ² 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 $\geq 1\%$ un $\geq 50\%$ audzēja šūnu, ekspresiju nosakot pēc VENTANA PD-L1 (SP263) paneļa, attiecīgi bija 55% un 26%.

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija dzīvildze bez slimības (*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 $\geq 1\%$ audzēja šūnu pacientiem ar II–IIIA stadijas vēzi. Sekundārais efektivitātes mērķis bija izvērtēt DFS populācijā ar PD-L1 $\geq 50\%$ 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. Pacientu novērošanas ilguma mediāna bija aptuveni 32 mēneši. Analizējot pacientus ar PD-L1 ekspresiju $\geq 50\%$ audzēja šūnu, II–IIIA stadijas vēzi bez EGFR mutācijām vai ALK aberācijas (n=209), tika konstatēts klīniski nozīmīgu lielāku DFS atezolizumaba grupā, salīdzinot ar BSC grupu (7. tabula). DFS starpposma analīzes laikā OS dati nebija pilnīgi, uzrādot kopumā aptuveni 16,3% nāves gadījumu pacientu populācijā ar PD-L1 $\geq 50\%$ audzēja šūnu, II–IIIA stadijas vēzi bez EGFR mutācijām vai ALK aberācijas. OS pētnieciskā analīze uzrādīja labāku tendenci atezolizumaba grupā nekā BSC grupas pacientiem, proti, šajā pacientu populācijā stratificētā RA bija 0,39 (95% TI: 0,18; 0,82).

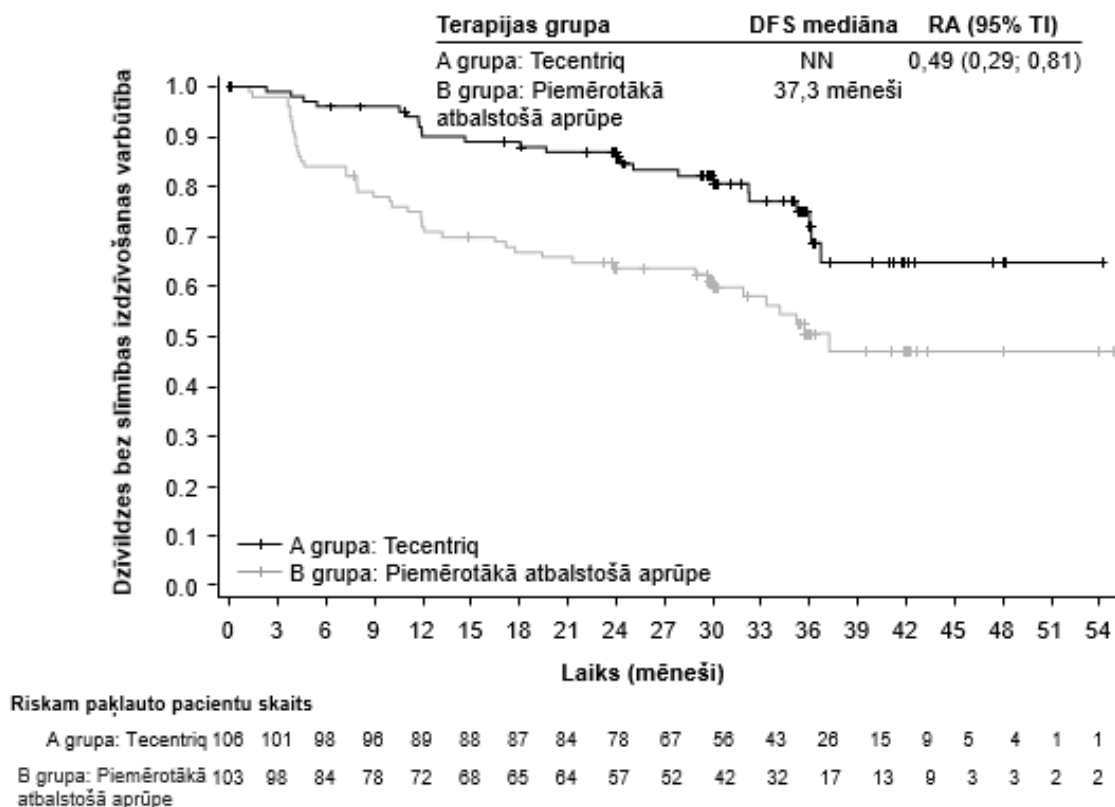
Galvenie efektivitātes rezultāti pacientu populācijā ar PD-L1 $\geq 50\%$ audzēja šūnu, ar II–IIIA stadijas vēzi bez EGFR mutācijām vai ALK aberācijas ir apkopoti 7. tabulā. *Kaplan-Meier* līkne attiecībā uz DFS ir redzama 3. attēlā.

7. tabula. Efektivitāte pacientu populācijā ar PD-L1 ekspresiju $\geq 50\%$ audzēja šūnu, ar II-III A stadijas vēzi bez EGFR mutācijām vai ALK aberācijas (IMpower010)

Efektivitātes mērķa kritērijs	A grupa (atezolizumabs)	B grupa (piemērotākā atbalstošā aprūpe)
<i>DFS atbilstoši pētnieka novērtējumam</i>	n = 106	n = 103
Notikumu skaits (%)	24 (22,6%)	45 (43,7%)
DFS ilguma mediāna (mēnešos)	NN	37,3
95% TI	NN; NN	30,1; NN
Stratificētā risku attiecība (95% TI)	0,49 (0,29; 0,81)	
3 gadu DFS rādītājs (%)	75,1	50,4

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

3. attēls. Kaplan-Meier dzīvildzes bez slimības likne pacientu populācijā ar PD-L1 ekspresiju $\geq 50\%$ audzēja šūnu, II-III A 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 $\geq 50\%$ audzēja šūnu, II-III A stadijas vēzi bez EGFR mutācijām vai ALK aberācijas, arī pacientiem ar neplakanšūnu NSSPV (nestratificētā RA 0,35; 95% TI: 0,18; 0,69; DFS mediāna NN pret 35,7 mēnešiem) un pacientiem ar plakanšūnu NSSPV (nestratificētā RA 0,60; 95% TI: 0,29; 1,26; DFS mediāna 36,7 salīdzinot ar NN mēnešiem).

Metastātiska NSSPV pirmās izvēles terapija

Intravenozā zāļu forma

IMpower150 (GO29436): randomizēts III fāzes klīniskais pētījums par ķīmijterapiju iepriekš nesaņēmušiem pacientiem ar metastātisku neplakanšūnu NSSPV, 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 NSSPV 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 infiltrējošo imūnsistēmas šūnu (IŠ) virsmas, un šī izmeklējumā 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 ilgām ciklām)	Uzturošas terapijas posms (21 dienu ilgi cikli)
A	Atezolizumabs ^a (1 200 mg) + paklitaksels (200 mg/m ²) ^{b,c} + karboplatīns ^c (AUC 6)	Atezolizumabs ^a (1 200 mg)
B	Atezolizumabs ^a (1 200 mg) + bevacizumabs ^d (15 mg/kg ķ.m.) + paklitaksels (200 mg/m ²) ^{b,c} + karboplatīns ^c (AUC 6)	Atezolizumabs ^a (1 200 mg) + bevacizumabs ^d (15 mg/kg ķ.m.)
C	Bevacizumabs ^d (15 mg/kg ķ.m.) + paklitaksels (200 mg/m ²) ^{b,c} + karboplatīns ^c (AUC 6)	Bevacizumabs ^d (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)	0,91 (0,78; 1,06)	0,59 (0,50; 0,69)	---
p vērtība ^{1,2}	0,2194	< 0,0001	
PFS biežums 12 mēnešos (%)	24	38	20
Starpposma OS analīze*	n = 402	n = 400	n = 400
Nāves gadījumu skaits (%)	206 (51,2 %)	192 (48,0 %)	230 (57,5 %)
Laika mediāna līdz notikumam (mēneši)	19,5	19,8	14,9
95 % TI	(16,3; 21,3)	(17,4; 24,2)	(13,4; 17,1)
Stratificēta risku attiecība ^{‡^} (95 % TI)	0,85 (0,71; 1,03)	0,76 (0,63; 0,93)	---
p vērtība ^{1,2}	0,0983	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 EGFR mutācijām vai ALK aberācijām.

¹ Pamatojoties uz stratificētu *log-rank* testu.

² Informācijas 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)		0,67 (0,57; 0,79)
p vērtība ^{1,2}		< 0,0001
Starpposma OS analīze*	n = 402	n = 400
Nāves gadījumu skaits (%)	206 (51,2 %)	192 (48,0 %)
Laika mediāna līdz notikumam (mēneši)	19,5	19,8
95% TI	(16,3; 21,3)	(17,4; 24,2)
Stratificētā risku attiecība ^{‡^} (95% TI)		0,90 (0,74; 1,10)
p vērtība ^{1,2}		0,3000

¹ Pamatojoties uz stratificētu *log-rank* testu.

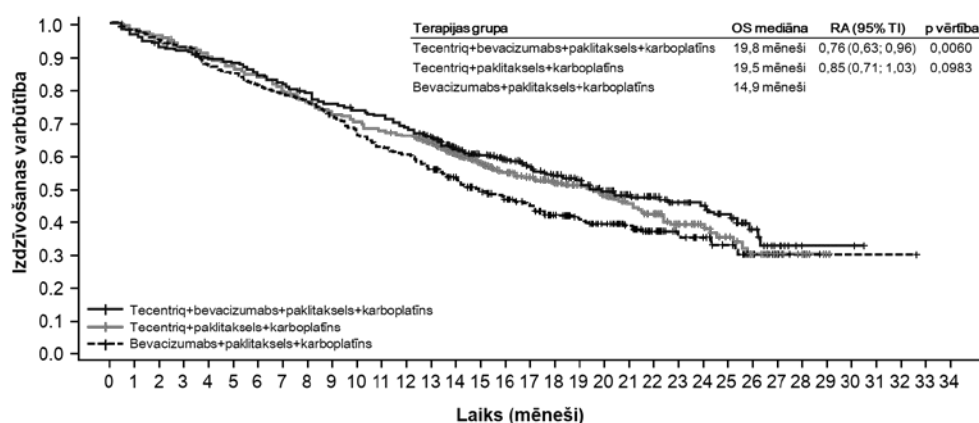
² Informācijas nolūkā; ITT populācijā salīdzinājumi starp A grupu un B grupu nebija iekļauti iepriekš definētā analīzes hierarhijā.

[‡] 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.

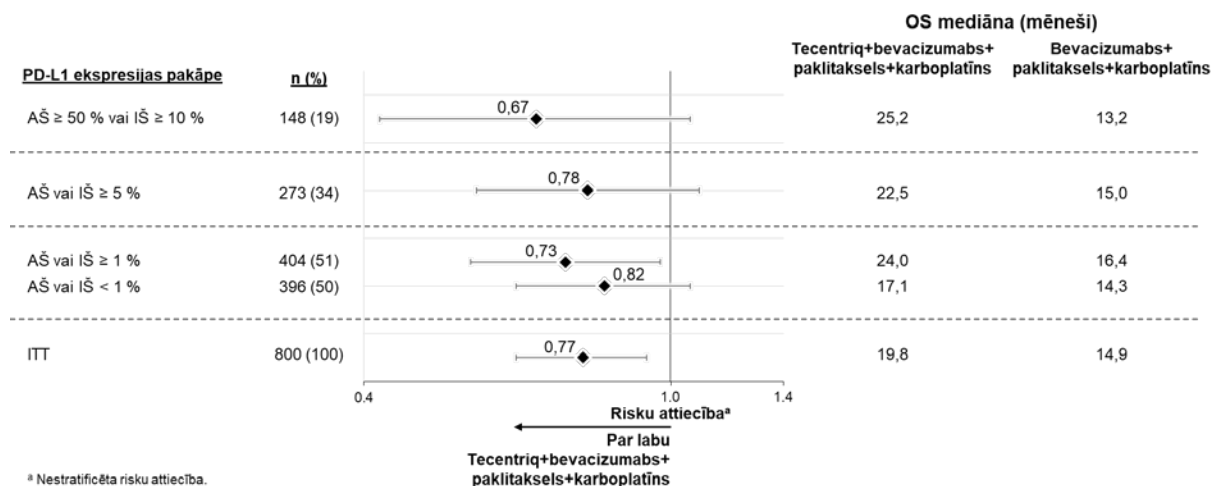
[^] Visos risku attiecības aprēķinos salīdzinājuma grupa ir A grupa.

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

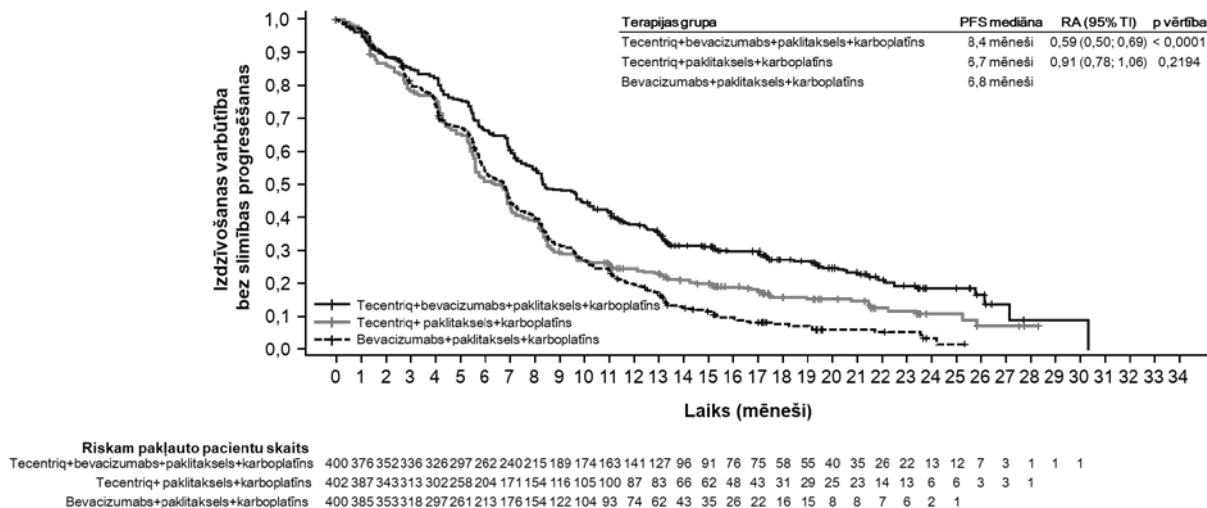


Riskam pakļauto pacientu skaits	400	380	367	361	351	347	333	320	308	297	288	281	265	244	208	185	162	147	130	112	93	73	62	45	38	32	18	10	2	2	2	
Tecentriq+bevacizumabs+paklitaksels+karboplatīns	402	391	382	369	357	343	332	314	301	287	275	266	258	237	204	176	153	136	120	107	93	76	59	44	31	25	15	10	7	1		
bevacizumabs+paklitaksels+karboplatīns	400	388	376	366	344	335	317	303	293	278	255	241	233	209	180	154	139	123	104	90	78	68	51	41	36	27	15	6	3	1	1	1

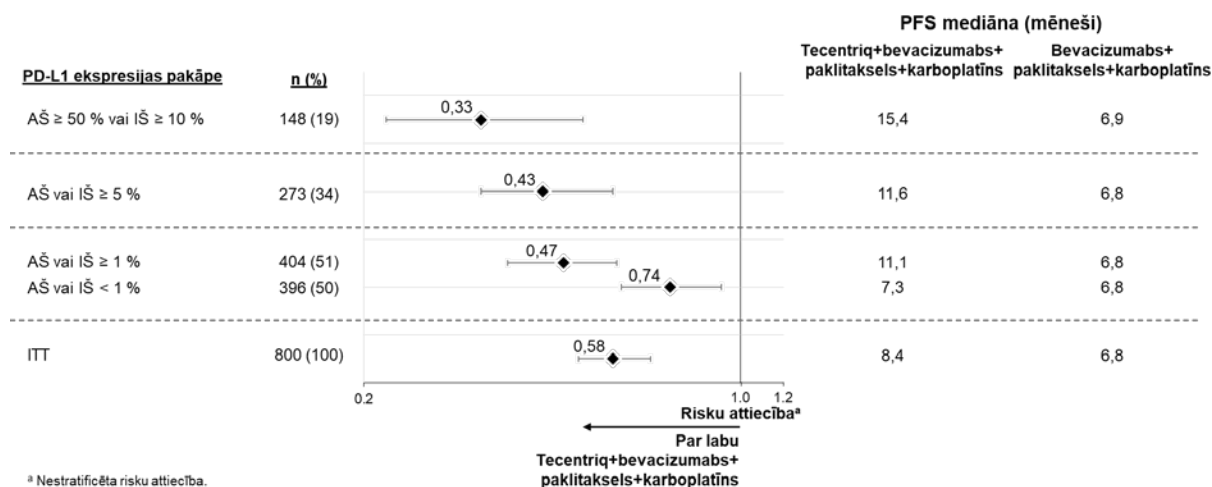
5. attēls. Kopējās dzīvildzes metaanalīzes diagramma atbilstoši PD-L1 ekspresijai ITT populācijā, B un C grupas salīdzinājums (IMpower150)



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 uzlabošanu 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 NSSPV, 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 NSSPV. 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 imunostimulējošs 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/m ²) ^{b,c} + karboplatīns (AUC 6) ^c	Atezolizumabs (1 200 mg) ^a
B	Nab-paklitaksels (100 mg/m ²) ^{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 analizē (ITT-WT populācija)

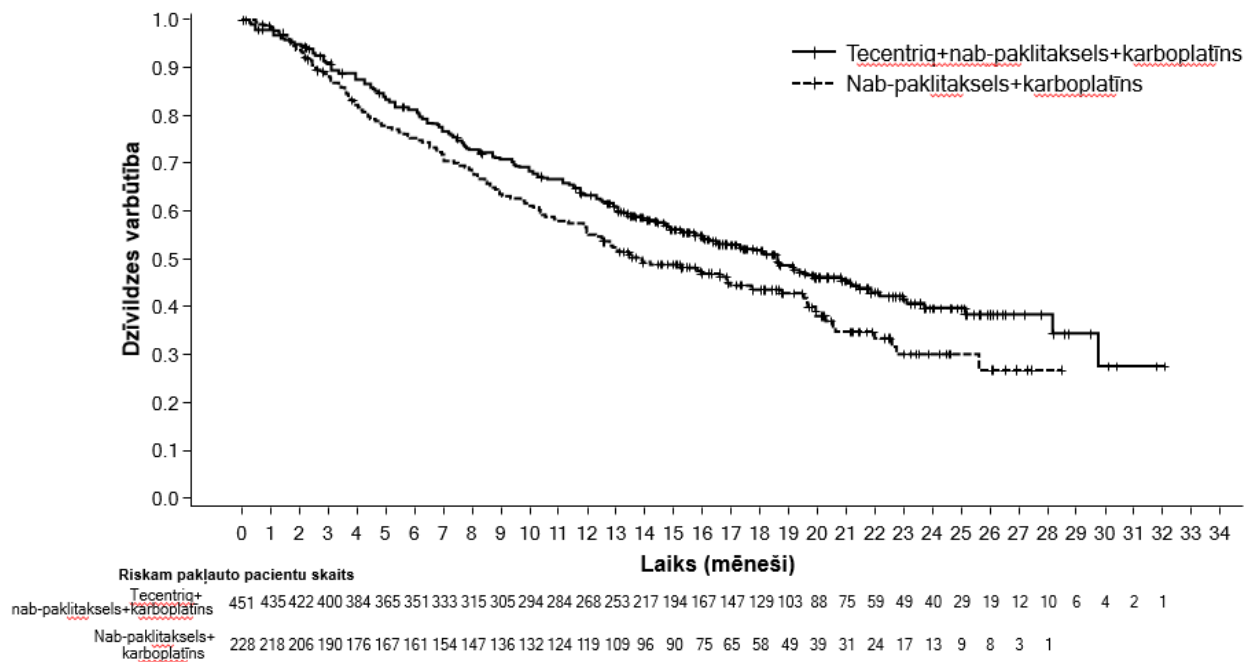
Efektivitātes mērķa kritēriji	A grupa Atezolizumabs + nab-paklitaksels + karboplatīns	B grupa Nab-paklitaksels+ karboplatīns
Kombinētie primārie mērķa kritēriji		
OS	n=451	n=228
Nāves gadījumu skaits (%)	226 (50,1 %)	131 (57,5 %)
Laika mediāna līdz notikumam (mēneši)	18,6	13,9
95 % TI	(16,0; 21,2)	(12,0; 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.

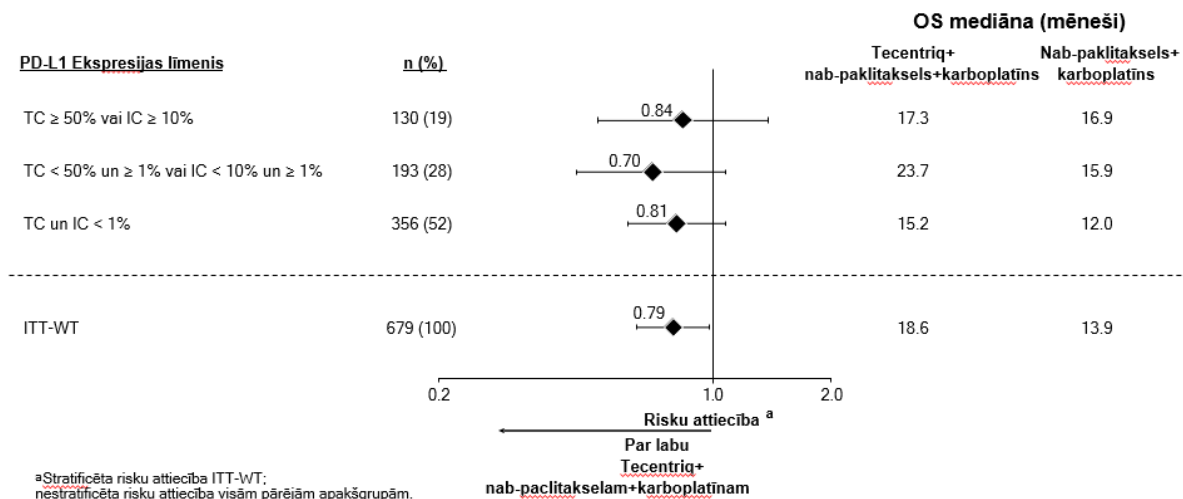
^ Apstiprināts ORR un DoR ir izpētes mērķa kritēriji.

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*).

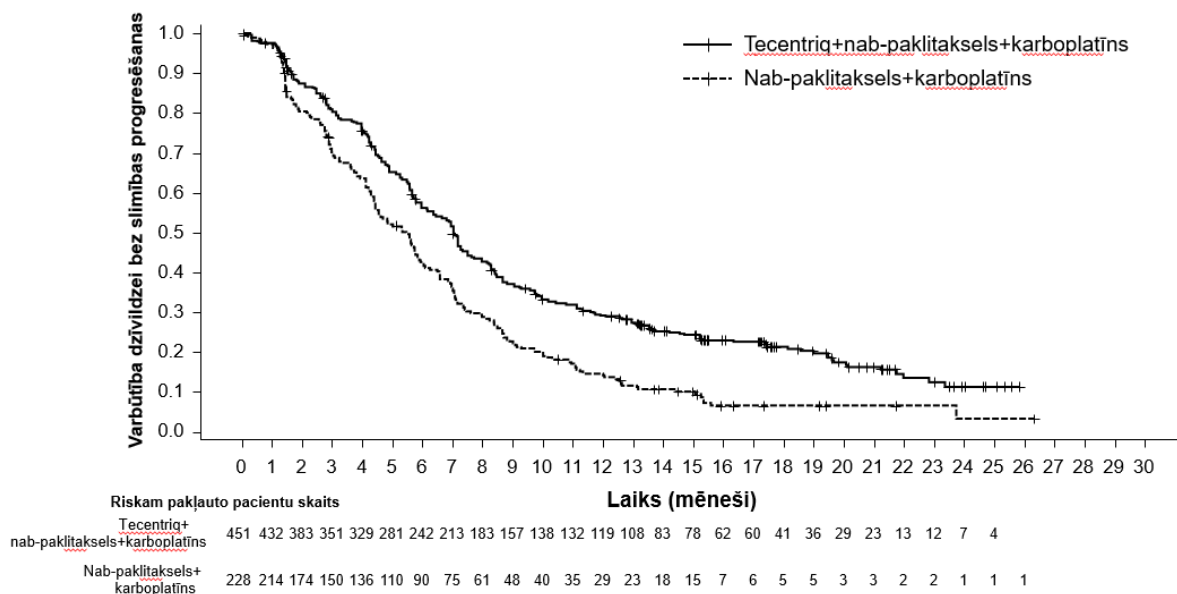
8. attēls. Kopējās dzīvildzes Kaplan-Meier likne (IMpower130)



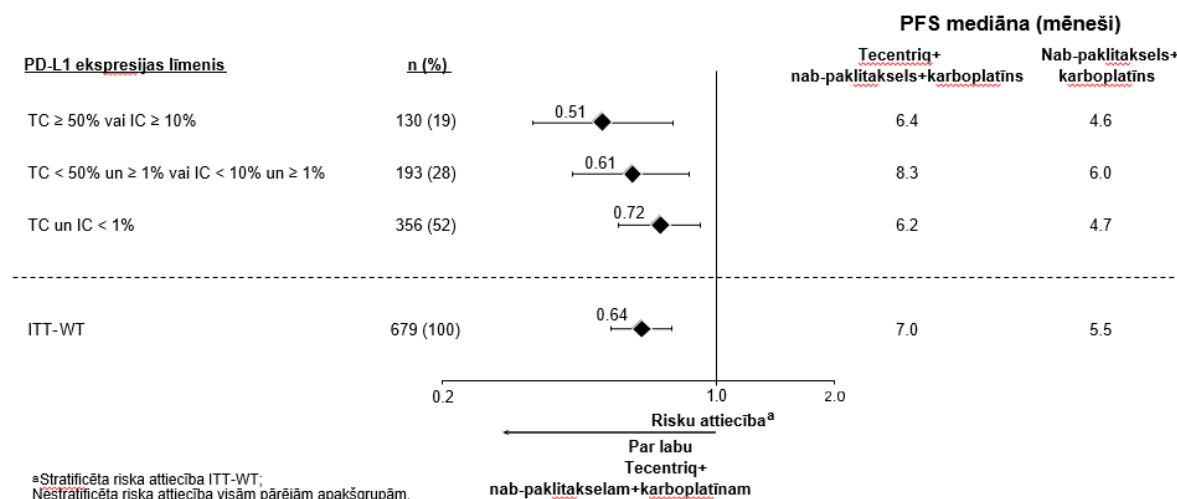
9. attēls. Kopējās dzīvildzes metaanalīzes diagramma atbilstoši PD-L1 ekspresijai (IMpower130)



10. attēls. Dzīvildzes bez slimības progresēšanas Kaplan-Meier likne (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 $\geq 1\%$ AŠ ($\geq 1\%$ PD-L1 krāsotu audzēja šūnu) vai $\geq 1\%$ IŠ (PD-L1 krāsotu audzēja infiltrējošo imūno šūnu $\geq 1\%$ 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)	Cisplatīns ^a (75 mg/m ²) + pemetrekseds ^a (500 mg/m ²) VAI karboplatīns ^a (AUC 6) + pemetrekseds ^a (500 mg/m ²)	Pemetrekseds ^{b, d} (500 mg/m ²)
B (plakanšūnu vēzis)	Cisplatīns ^a (75 mg/m ²) + gemcitabīns ^{a, c} (1 250 mg/m ²) VAI karboplatīns ^a (AUC 5) + gemcitabīns ^{a, c} (1 000 mg/m ²)	Vislabākā uzturošā aprūpe ^d

^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 $\geq 1\%$ AŠ vai $\geq 1\%$ 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 $\geq 50\%$ AŠ vai $\geq 10\%$ 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 mainījies 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.

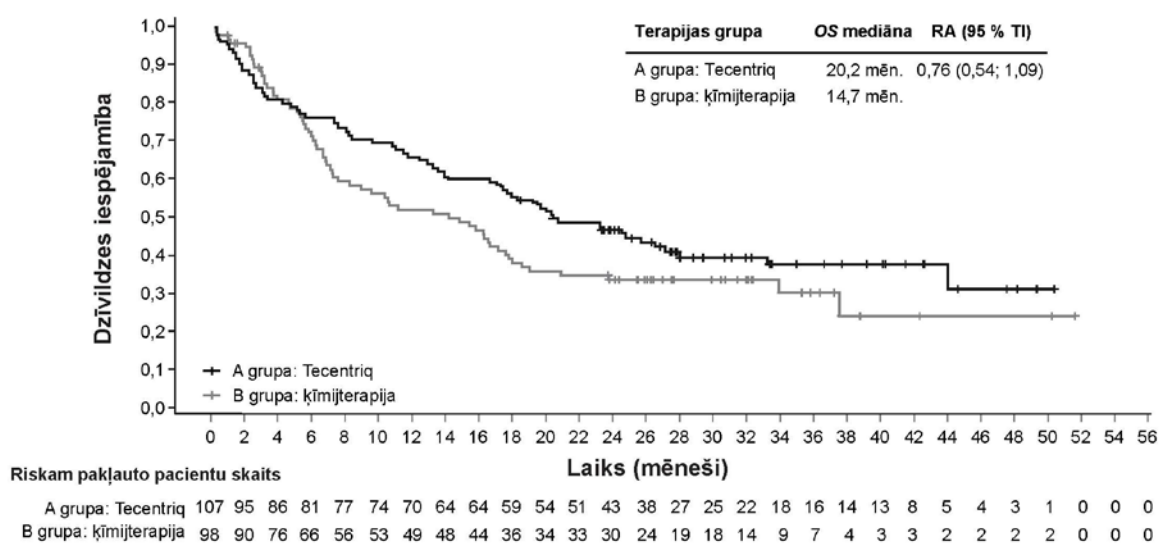
14. tabula. Kopsavilkums par efektivitāti pacientiem ar augstu PD-L1 ekspresiju: $\geq 50\%$ AŠ vai $\geq 10\%$ IŠ (IMpower110)

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)

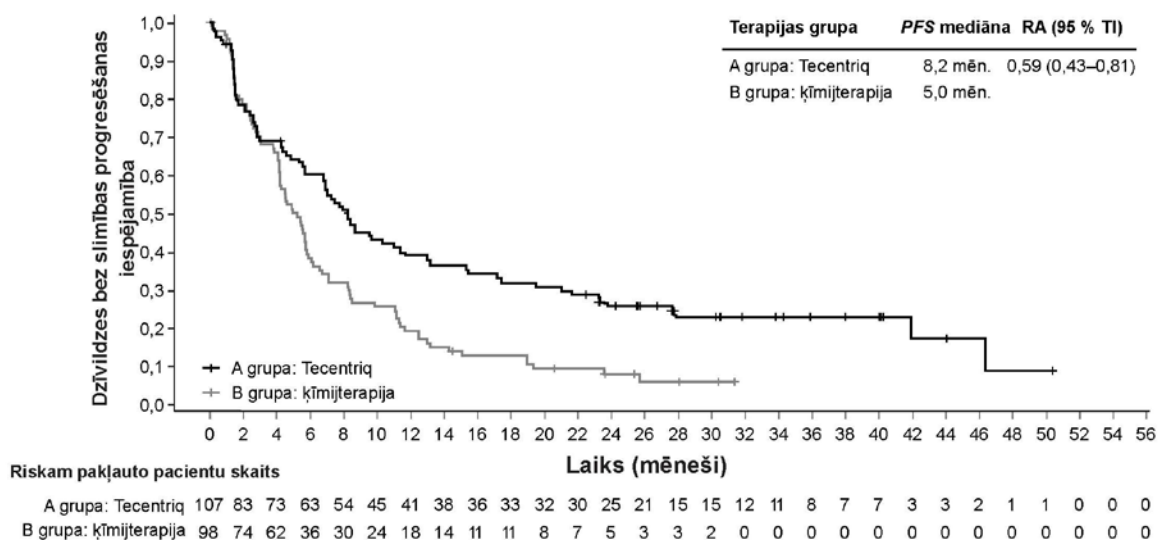
[‡] Stratificēts pēc dzimuma un funkcionālo spēju statusa pēc ECOG klasifikācijas (0 salīdzinājumā ar 1).

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: $\geq 50\%$ AŠ vai $\geq 10\%$ IŠ (IMpower110)



13. attēls. Kaplan-Meier dzīvildzes bez slimības progresēšanas līkne pacientiem ar augstu PD-L1 ekspresiju: $\geq 50\%$ AŠ vai $\geq 10\%$ 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 (risika 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.

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 C_{trough} 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 \geq 1% un/vai IC \geq 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 apkopoti 15. tabulā.

15. tabula. Kopsavilkums par aktualizēto efektivitātes analīžu rezultātiem (IMscin001)

Efektivitātes mērķa kritērijs	Tecentriq subkutāni	Tecentriq intravenozi
<i>ORR pēc pētnieka novērtējuma (RECIST v1.1)*</i>	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)
<i>PFS pēc pētnieka novērtējuma (RECIST v1.1)*</i>	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)
<i>OS*</i>	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; *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 NSSPV pacientiem, kuri iepriekš ārstēti ar ķīmijterapiju

III fāzes, nemaskētu, daudzcentru, starptautisku, randomizētu klīnisku pētījumu OAK veica pacientiem ar lokāli progresējošu vai metastātisku NSSPV, 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 rases 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 16. tabulā. OS *Kaplan-Meier* līknes ITT populācijā parādītas 14. attēlā. 15. 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.

16. 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.

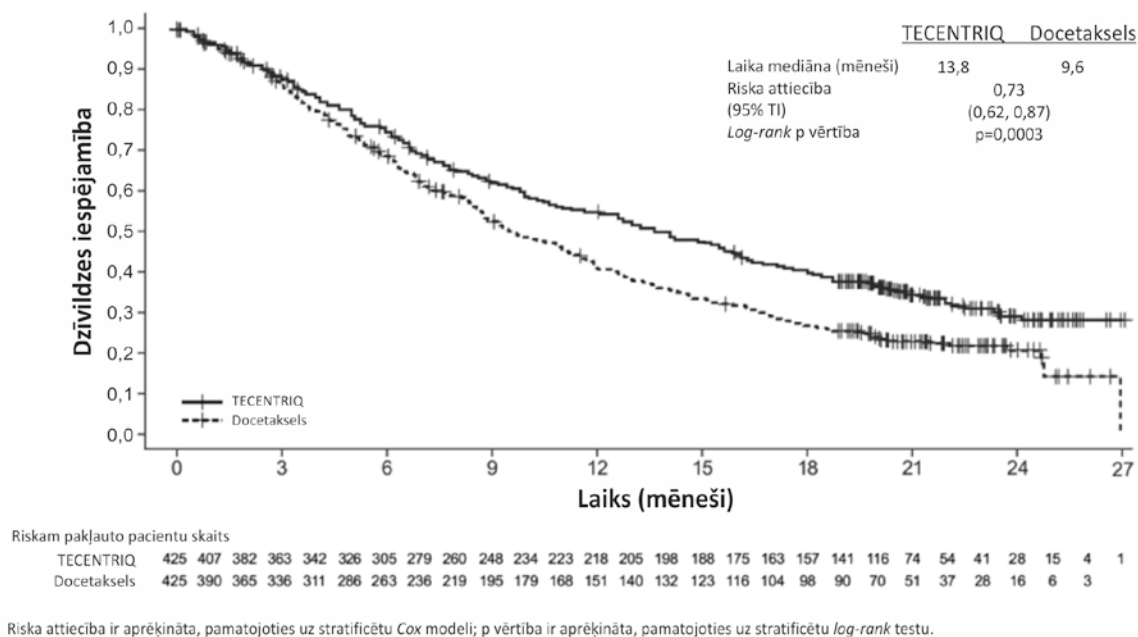
*Primārās analīzes populācija, ko veido pirmie 850 randomizētie pacienti.

‡Stratificēti atbilstoši PD-L1 ekspresijai audzēju infiltrējošās imūnās sistēmas šūnās, iepriekšējo ķīmijterapijas shēmu skaitam un histoloģijai

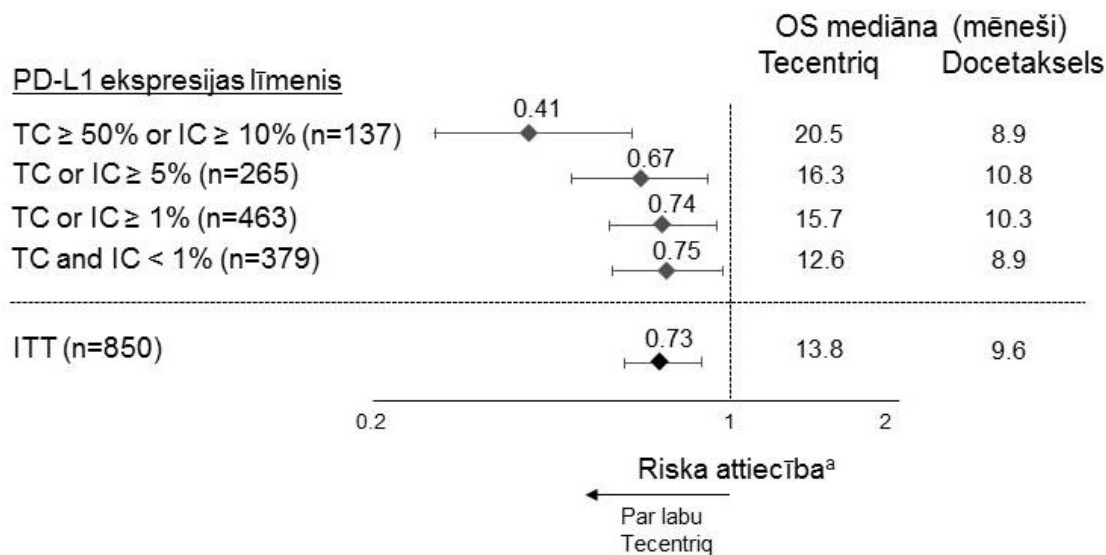
** Pamatojas uz stratificētu *log-rank* testu.

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

14. attēls. Kopējās dzīvildzes Kaplan-Meier likne primārās analīzes populācijā (visiem dalībniekiem) (OAK)



15. attēls. Kopējās dzīvildzes metaanalīzes diagramma atbilstoši PD-L1 ekspresijai primārās analīzes populācijā (OAK)^a



Lietojot atezolizumabu, novēroja OS uzlabošanu, 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 uzlabošanu, 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 NSSPV pacientiem, kuri iepriekš ārstēti ar ķīmijterapiju

II fāzes, daudzcentru, starptautisks, randomizēts, atklāts, kontrolēts pētījums POPLAR tika veikts pacientiem ar lokāli progresējošu vai metastātisku NSSPV, 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 katrā 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 no 17. tabulā aprakstītajām terapijas shēmām. Randomizēšana tika stratificēta pēc dzimuma, ECOG funkcionālā statusa un metastāžu esamības galvas smadzenēs.

17. 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/m ²) ^{b,c}	atezolizumabs (1 200 mg) ^a
B	placebo + karboplatīns (AUC 5) ^b + etopozīds (100 mg/m ²) ^{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, pacientiem, kuri lietoja atezolizumabu kombinācijā ar karboplatīnu un etopozīdu, novēroja statistiski ticamu *OS* uzlabošanu (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 mainījies. Primārās analīzes, kā arī galīgās *OS* pētnieciskās analīzes *PFS*, *ORR* un *DOR* rezultāti ir apkopoti 18. tabulā. *OS* un *PFS Kaplan-Meier* līknes ir attēlotas 16. un 17. attēlā. Dati par pacientiem ar metastāzēm smadzenēs ir pārāk ierobežoti, lai izdarītu secinājumus par šo populāciju.

18. 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)**		
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 (%)	30,9	22,4
12 mēnešu PFS (%)	12,6	5,4
Citi mērķa kritēriji		
ORR atbilstoši pētnieka vērtējumam (RECIST 1.1)** ^		
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)** ^		
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.

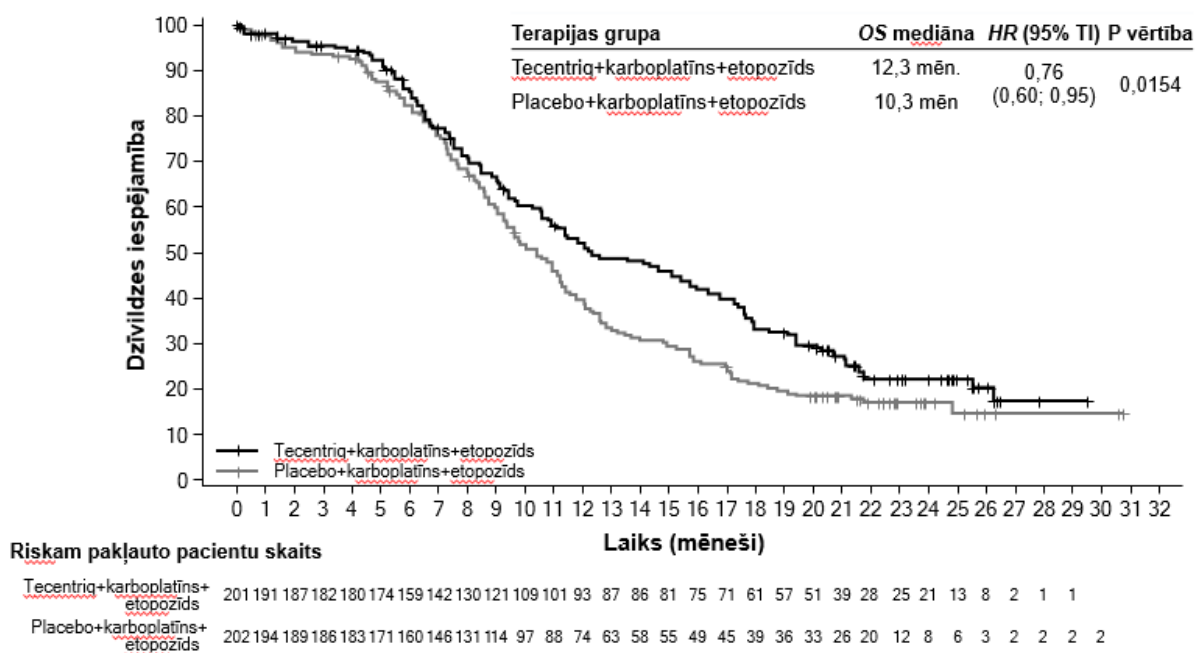
* Galīgā OS pētnieciskā analīzes klīniskajā robežpunktā 2019. gada 24. janvārī.

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

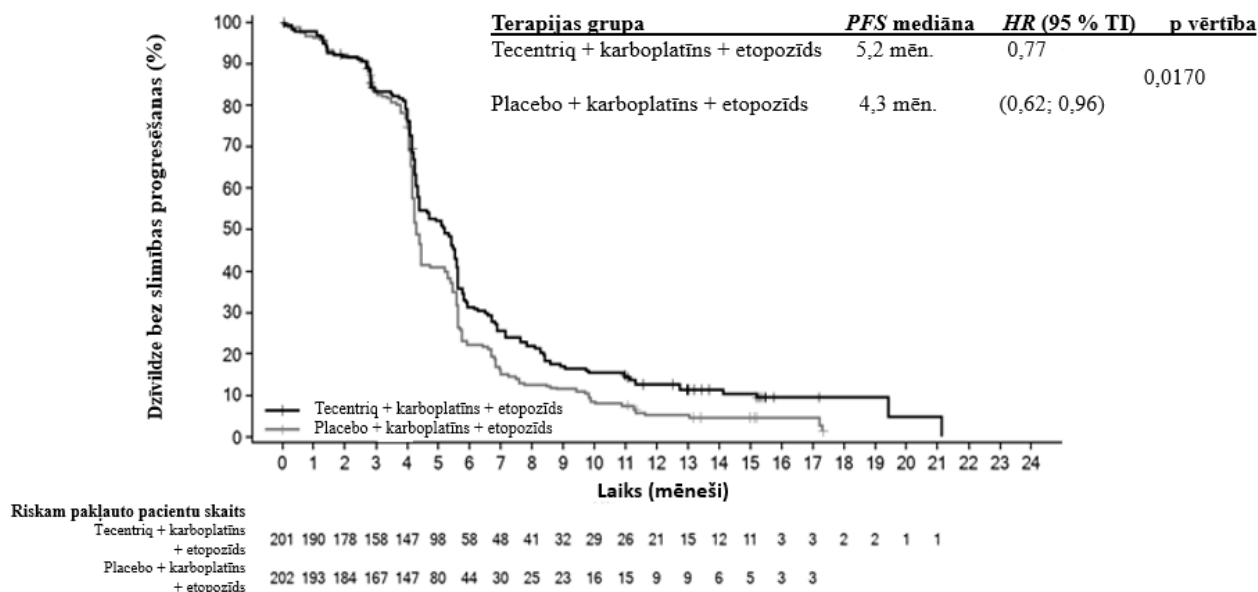
***tikai aprakstošā nolūkā.

^ Apstiprināts ORR un DoR ir izpētes mērķa kritēriji

16. attēls. Kopējās dzīvildzes Kaplan-Meier liknes (IMpower133)



17. attēls. Kaplan-Meier liknes 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 katrā 28 dienu cikla 1. un 15. dienā kombinācijā ar nab-paklitakselu (100 mg/m²), kas ar intravenozu infūziju tika ievadīts katrā 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 19. tabulā, bet PFS Kaplan-Meier līknes ir attēlotas 18. 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 19. tabulā, bet Kaplan-Meier līkne – 19. 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).

19. tabula. Efektivitātes kopsavilkums pacientiem ar PD-L1 ekspresiju $\geq 1\%$ (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 vērtība ¹		<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 vērtība ¹		<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 DOR³		
	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 $\geq 1\%$ netika veikts.

³ Pēc PFS, ORR, DOR galīgās analīzes un OS pirmās starpposma analīzes klīnisko datu apkopošanas periodā līdz 2018. gada 17. aprīlim.

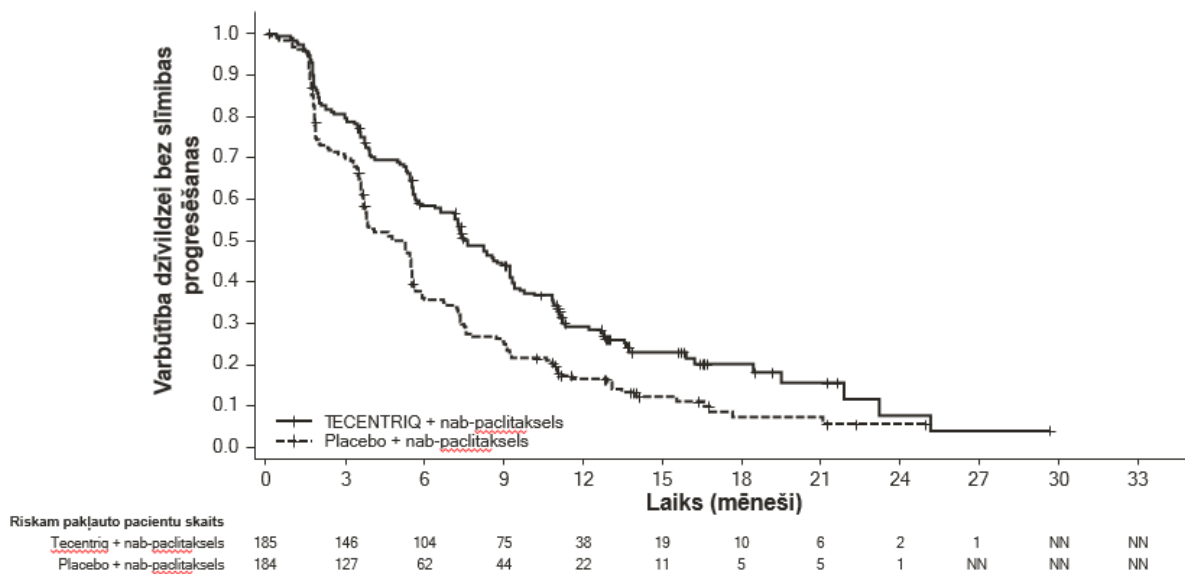
⁴ Pēc pētnieciskās PFS analīzes klīnisko datu apkopošanas periodā līdz 2019. gada 2. janvārim.

⁵ Pēc OS galīgās analīzes klīnisko datu apkopošanas periodā līdz 2020. gada 14. aprīlim

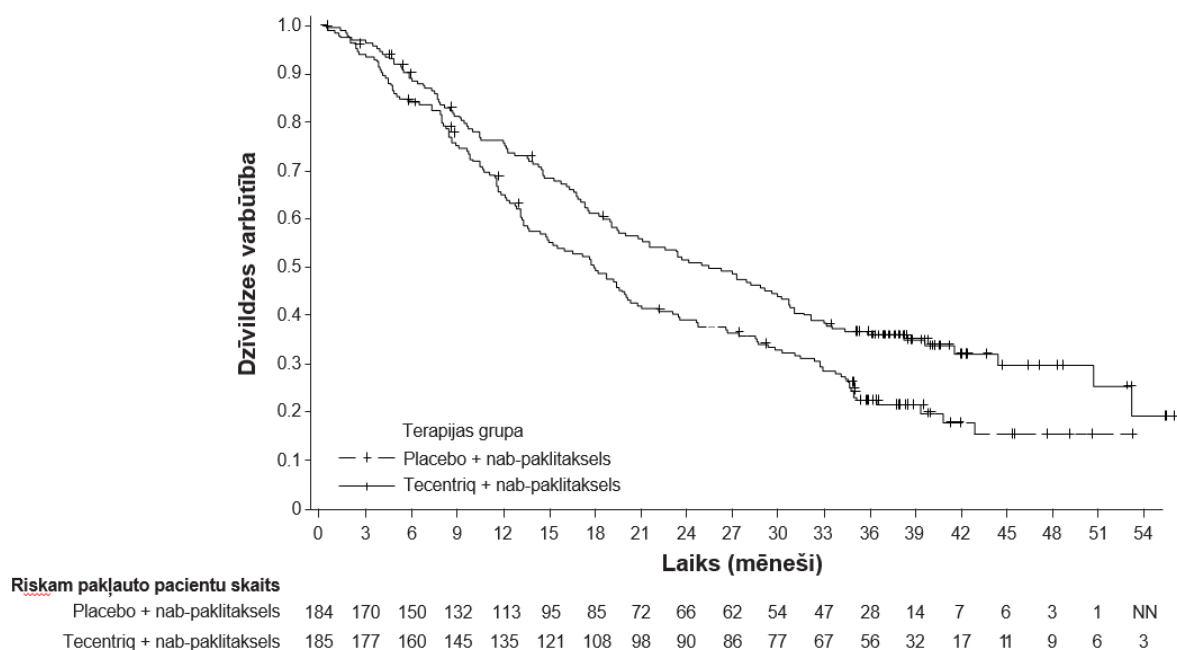
[‡] Stratificējot atkarībā no metastāžu klātbūtnes aknās un iepriekš saņemtas terapijas ar taksānu.

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.

18. attēls. Dzīvildzes bez slimības progresēšanas Kaplan-Meier liknes pacientiem ar PD-L1 ekspresiju $\geq 1\%$ (IMpassion130)



19. attēls. Kopējās dzīvildzes Kaplan-Meier liknes pacientiem ar PD-L1 ekspresiju $\geq 1\%$ (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.

Hepatoceļulāra karcinoma

Intravenozā zāļu forma

IMbrave150 (YO40245) – randomizēts III fāzes klīniskais pētījums par lietošanu kombinācijā ar bevacizumabu nerezecējamās 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 nerezecējamās 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 20. 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, 20. un 21. attēlā.

20. 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) p vērtība ¹		0,58 (0,42; 0,79) 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) p vērtība ¹		0,59 (0,47; 0,76) <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 vērtība ²		<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 vērtība ²		<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 \geq 400 ng/ml).

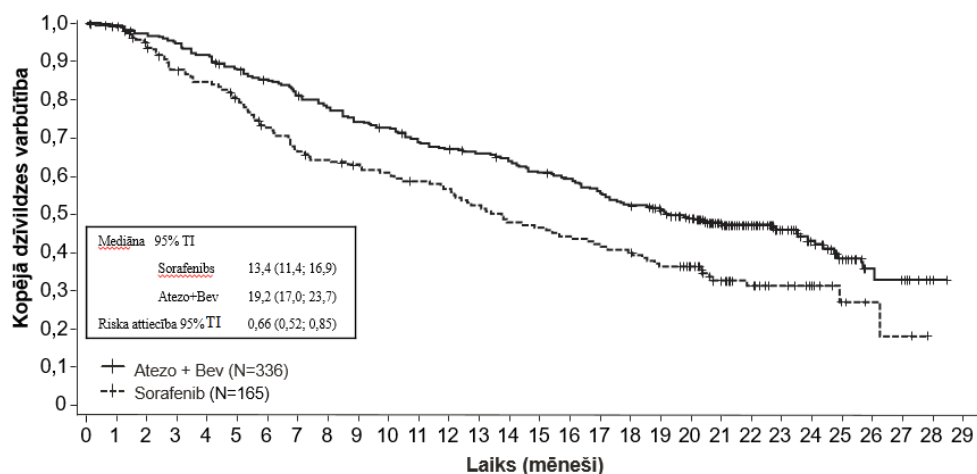
1. Pamatojoties uz abpusēju stratificētu *log-rank* testu.

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.

20. attēls. Kopējās dzīvildzes Kaplan-Meier liknes ITT populācijā (IMBrave150 atjaunotā analīze)

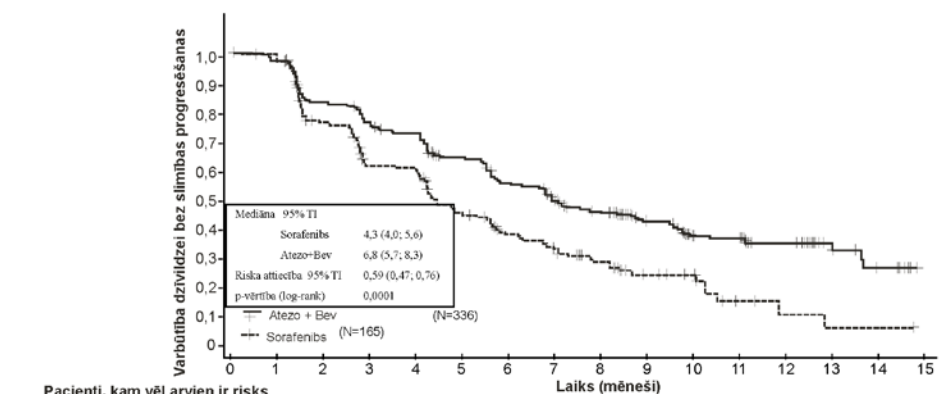


Pacienti, kuriem vēl arvien ir risks

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

Riska attiecība aprēķināta stratificētā analīzē. Stratifikācijas faktori bija ģeogrāfiskais apgabals (Āzija, izņemot Japānu vai pārējā pasaule), invāzijas lielajos asinsvados un/vai diseminācija ārpus aknām (ir vai nav) un AFP (<400 vai >=400 ng/ml) atlases laikā atbilstoši bRS.

21. attēls. Kaplan-Meier liknes IRF noteiktai dzīvildzes bez slimības progresēšanas ITT populācijā saskaņā ar RECIST v1.1 kritērijiem (IMBrave150 primārā analīze)



Pacienti, kam vēl arvien ir risks

Atezo + Bev	336	322	270	243	232	201	169	137	120	74	50	46	34	11	7	NN
Sorafenibs	165	148	109	84	80	57	44	34	27	15	9	4	2	1	1	NN

Riska attiecība un p-vērtība aprēķināta stratificētā analīzē. Stratifikācijas faktori bija ģeogrāfiskais apgabals (Āzija, izņemot Japānu vai pārējā pasaule), invāzija lielajos asinsvados un/vai diseminācija ārpus aknām (ir vai nav) un AFP (<400 vai >=400 ng/ml) atlases laikā atbilstoši bRS.

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 pediatriki (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 pediatrikiem 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 21. tabulā.

Atezolizumaba C_{trough} 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 (AUC_{0-21d}) 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 C_{trough} un *AUC* līdzsvara stāvoklī starp Tecentriq subkutāni un intravenozi lietotu atezolizumabu bija salīdzināmi (skatīt 21. tabulu). Farmakokinētikas analīze liecina, ka līdzsvara stāvoklis iestājas pēc 6-9 nedēļu ilgas vairākkārtējas dozēšanas.

21. 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
C_{trough} līdzsvara stāvoklī ^a ($\mu\text{g/ml}$)	205 (70,3 – 427)	179 (98,4 – 313)
<i>AUC</i> līdzsvara stāvoklī ^a ($\mu\text{g/ml}\cdot\text{diena}$)	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 (K_a) bija 0,37 (1 dienā).

Atezolizumaba maksimālās koncentrācijas serumā (C_{max}) ģeometriskā vidējā vērtība bija 189 $\mu\text{g/ml}$ un laika mediāna līdz maksimālajai koncentrācijai serumā (T_{max}) bija 4,5 dienas.

Izkliede

Populācijas farmakokinētikas analīze liecina, ka tipiskam pacientam izklijes 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.

Pediātriskā populācija

Vienā agrīnas fāzes, daudzcentru, nemaskētā pētījumā, kurā piedalījās pediātriski (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, pediātriskiem 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 izklijes tilpums bija līdzīgs, un pediātriskiem 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 pediātriskiem 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 analizē 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 × 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 × 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 pētiķu tēviņu un mātīšu reproduktīvo orgānu novērtējums bija iekļauts hroniskās toksicitātes pētījumā. Intravenoza atezolizumaba lietošana vienu reizi nedēļā pētiķu 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

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

2 gadi.

Lietošanai sagatavota šļirce

Pēc pārvešanas 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 pārvešanas 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 pārlicinātos, 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 pārnesei adatu (ieteicamais izmērs 18G).
- Noņemiet pārnesei 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 subkutānās infūzijas sistēmu ar zāļu šķīdumu, lai atbrīvotos no sistēmā esošā gaisa, un pārtrauciet sistēmas pildīšanu, tiklīdz šķīdums sasniedz adatu.
- Pārlicinieties, 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 pārnesei adatu aizstājiet ar šļirces vāciņu. Ja šļirce tiks uzglabāta, NEPIEVIENOJIET to pie subkutānās infūzijas sistēmas.
- Ja šļirce ir uzglabāta ledusskapī, pirms zāļu ievadīšanas ļaujiet tai sasilt līdz istabas temperatūrai.

Iznīcināšana

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

7. REGISTRĀCIJAS 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>.

II PIELIKUMS

- A. BIOĻĢISKI 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
4070 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 biežuma sarakstā (*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, vai nozīmīgu (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 jebkākus 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 jāsaturs 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 neiroopātijas (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 līdz un to parādīt visiem veselības aprūpes speciālistiem, kuri ir iesaistīti viņu ārstēšanā.
- Jāatgādina par nepieciešamību kartē ierakstīt ārsta kontaktinformāciju un tai jāsaturs brīdinājuma ziņa veselības aprūpes speciālistiem, kuri ir iesaistīti pacienta ārstēšanā, ieskaitot neatliekamās gadījumos, ka pacients lieto Tecentriq.

fv

MARKĒJUMA 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

Derīgs līdz

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

Sērija

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

Derīgs līdz

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

Sērija

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 1200 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.
- 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 antiroma ir tāds olbaltumvielu veids, kas izstrādāts, lai atpazītu un piestiprinātos pie specifiska mērķa organismā.
- Šī antiroma 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 dzīvju, 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 (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 šķidrums 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 tiek 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 neapkalpoiet iekārtas vai mehānismus, kamēr nejūtaties labāk.

3. Kā lietot Tecentriq

Tecentriq Jums ievadīs ārsts, kuram ir pieredze vēža ārstēšanā, slimnīcā vai klīnikā.

Cik daudz Tecentriq ievada

Ieteicamā deva ir vai nu:

- 840 miligramu (mg) ik pēc divām nedēļām, vai
- 1200 miligramu (mg) ik pēc trijām nedēļām, vai
- 1680 miligramu (mg) ik pēc četrām nedēļām.

Kā 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 jā dara 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.

Par turpmāk minētajām blakusparādībām ziņots, lietojot tikai Tecentriq klīniskajos pētījumos.

Lietojot tikai Tecentriq

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),
- alerģiska reakcija (ar infūziju saistīta reakcija, paaugstināta jutība vai anafilakse),
- gripai līdzīga slimība,
- drebuļi,
- zarnu iekaisums,

- mazs trombocītu skaits, kas var palielināt zilumu vai asiņošanas rašanās biežumu,
- 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).

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 būt smagas (smaga ādas reakcija).

Reti: var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem

- sirds muskuļa iekaisums,
- *myasthenia gravis* – slimība, kas var izraisīt muskuļu vājumu,
- hipofīzes, dziedzera kas atrodas galvas smadzeņu pamatnes daļā, iekaisums,
- acu iekaisums (uveīts);
- hemofagocītiskā limfocitocitoze – 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).

Citas ziņotās blakusparādības (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.

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, leukopēnija),
- 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 (proteīnūrija),
- gļibonis,
- 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 pārbaūžu rezultāts (iespējams nieru bojājums),
- pārāk aktīva vairogdziedzera darbība (hipertireoze),
- reibonis,
- ar infūziju saistītas reakcijas,
- smaga asins infekcija (sepsē).

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 būt smagas (smaga ādas reakcija),
- sirds somiņas iekaisums ar šķidrums uzkrāšanos sirds somiņā (dažos gadījumos) (perikarda slimības).

Reti: var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem

- hemofagocītiskā limfocitocītoze – slimība, kuras gadījumā imūnsistēma ražo pārmērīgi daudz imūnšūnu jeb histiocītu un limfocītu, kas var izraisīt dažādus simptomus,
- sejas nervu un muskuļu vājums (sejas parēze).

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 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 “Derīgs līdz” un “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 1200 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 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
D-79639
Grenzach-Wyhlen
Vācija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvēniecību:

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.

Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

България

Рош България ЕООД

Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika

Roche s. r. o.

Tel: +420 - 2 20382111

Danmark

Roche Pharmaceuticals A/S

Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland

Roche Pharma AG

Tel: +49 (0) 7624 140

Eesti

Roche Eesti OÜ

Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.

Τηλ: +30 210 61 66 100

España

Roche Farma S.A.

Tel: +34 - 91 324 81 00

France

Roche

Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.

Tel: +385 1 4722 333

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"

Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.

Tel: +36 - 1 279 4500

Malta

(see Ireland)

Nederland

Roche Nederland B.V.

Tel: +31 (0) 348 438050

Norge

Roche Norge AS

Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich

Roche Austria GmbH

Tel: +43 (0) 1 27739

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.

Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda

Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy

Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

United Kingdom (Northern Ireland)

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

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>

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 1200 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 1680 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 1875 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.
- 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 dzīvju, 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 (traucējumi, kas rodas injekcijas laikā vai vienas dienas laikā pēc injekcijas) var būt drudzis, drebuļi, elpas trūkums un pietūkums;
- 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 šķidrums 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 tiek 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 neapkalpoiet iekārtas vai mehānismus, kamēr nejūtaties labāk.

3. Kā lietot Tecentriq

Tecentriq Jums ievadīs ārsts, kuram ir pieredze vēža ārstēšanā.

Cik daudz Tecentriq ievada

Tecentriq šķīduma injekcijām ieteicamā deva ir 1875 mg ik pēc trīs nedēļām.

Kā 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 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.

Par turpmāk minētajām blakusparādībām ziņots, lietojot tikai Tecentriq klīniskajos pētījumos.

Lietojot tikai Tecentriq

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),
- alerģiska reakcija (ar infūziju saistīta reakcija, paaugstināta jutība vai anafilakse),
- gripai līdzīga slimība,
- drebuļi,
- zarnu iekaisums,
- mazs trombocītu skaits, kas var palielināt zilumu vai asiņošanas rašanās biežumu,
- paaugstināts cukura līmenis asinīs,
- saaukstēšanās (nazofaringīts),
- mutes un rīkles sāpes, vai sausa mute,
- sausa āda,

- patoloģisks rezultāts nieru izmeklējumā (iespējams nieru bojājums),
- pastiprināta vairogdziedzeru darbība (hipertireoze),
- sirds somiņas iekaisums ar šķidrums uzkrāšanos sirds somiņā (dažos gadījumos) (perikarda slimības),
- lokāla reakcija injekcijas vietā.

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 būt smagas (smaga ādas reakcija).

Reti (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem):

- sirds muskuļa iekaisums,
- *myasthenia gravis* – slimība, kas var izraisīt muskuļu vājumu,
- hipofīzes, dziedzera kas atrodas galvas smadzeņu pamatnes daļā, iekaisums,
- acu iekaisums (uveīts),
- hemofagocītiskā limfocitocitoze – 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).

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.

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, leukopēnija),
- 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),
- 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 pārbažu rezultāts (iespējams nieru bojājums),
- pārāk aktīva vairogdziedzera darbība (hipertireoze),
- reibonis,
- ar infūziju saistītas reakcijas,
- smaga asins infekcija (sepsē).

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 būt smagas (smaga ādas reakcija),
- sirds somiņas iekaisums ar šķidrums uzkrāšanos sirds somiņā (dažos gadījumos) (perikarda slimības).

Reti (var rasties līdz 1 no 1000 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).

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 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 1875 mg atezolizumaba.
- Citas sastāvdaļas ir L-histidīns, L-metionīns, etiķskābe, saharoze, polisorbāts 20, 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
D-79639
Grenzach-Wyhlen
Vācija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 – 1 279 4500

Danmark

Roche Pharmaceuticals A/S
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland

Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.
Tel: +385 1 4722 333

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Malta

(see Ireland)

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Norge

Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich

Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom (Northern Ireland)

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

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>

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 pārlicinātos, ka tas nesatur sīkas daļiņas un ka nav mainījies 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).

Šļircis sagatavošana lietošanai

No mikrobioloģiskā viedokļa Tecentriq šķīdums injekcijām ir jāizlieto nekavējoties pēc pārņemšanas 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 subkutānās infūzijas 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.
- Pārlicinieties, 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 “Šļircis uzglabāšana”.

Šļircis 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 subkutānās infūzijas 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 izklaidētā 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 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.