ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tecentriq 840 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.
Tecentriq 1200 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Tecentriq 840 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Jedna 14 ml fiolka koncentratu zawiera 840 mg atezolizumabu*.

Tecentriq 1200 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Jedna 20 ml fiolka koncentratu zawiera 1200 mg atezolizumabu*.

Po rozcieńczeniu (patrz punkt 6.6) końcowe stężenie rozcieńczonego roztworu powinno wynosić pomiędzy 3,2 mg/ml a 16,8 mg/ml.

*Atezolizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1 o zmodyfikowanym regionie Fc, skierowanym przeciwko ligandowi receptora programowanej śmierci 1 (PD-L1), wytwarzanym przez komórki jajnika chomika chińskiego z zastosowaniem technologii rekombinacji DNA.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda fiolka 840 mg produktu leczniczego Tecentriq zawiera 5,6 mg polisorbatu 20.
Każda fiolka 1200 mg produktu leczniczego Tecentriq zawiera 8 mg polisorbatu 20.
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Przezroczysty płyn, bezbarwny do lekko żółtawego. pH roztworu mieści się w zakresie 5,5 - 6,1, a osmolalność wynosi 129 - 229 mOsm/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Rak urotelialny (ang. *urothelial carcinoma*, UC)

Produkt leczniczy Tecentriq w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami:

- po wcześniejszej chemioterapii zawierającej pochodne platyny lub
- u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do leczenia cisplatyną i u których ekspresja PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥5% (patrz punkt 5.1).

Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) we wczesnym stadium

Produkt leczniczy Tecentriq w monoterapii jest wskazany jako leczenie adiuwantowe po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance

nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi ≥50% na komórkach guza (ang. *tumour cells*, TC) oraz u których nie wykryto mutacji EGFR ani rearanżacji ALK (kryteria doboru, patrz punkt 5.1).

Zaawansowany niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP)

Produkt leczniczy Tecentriq, w skojarzeniu z bewacyzumabem, paklitakselem i karboplatyną, jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niepłaskonabłonkowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z przerzutami. U pacjentów z NDRP z mutacją EGFR lub z ALK-dodatnim NDRP produkt leczniczy Tecentriq w skojarzeniu z bewacyzumabem, paklitakselem i karboplatyną jest wskazany dopiero po niepowodzeniu odpowiednich terapii ukierunkowanych molekularnie (patrz punkt 5.1).

Produkt leczniczy Tecentriq w skojarzeniu z nab-paklitakselem i karboplatyną jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP z przerzutami, u których nie wykryto mutacji EGFR ani rearanżacji ALK (patrz punkt 5.1).

Produkt leczniczy Tecentriq w monoterapii jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z NDRP z przerzutami, z ekspresją PD-L1 ≥50% na komórkach guza (TC) lub ≥10% na komórkach immunologicznych naciekających guz (ang. *immune cells*, IC) oraz u których nie wykryto mutacji EGFR ani rearanżacji ALK (patrz punkt 5.1).

Produkt leczniczy Tecentriq w monoterapii jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym NDRP, którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny (kryteria doboru - patrz punkt 5.1).

Produkt leczniczy Tecentriq w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z NDRP miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, po wcześniejszej chemioterapii. Pacjenci z NDRP z mutacją EGFR lub ALK-dodatnim NDRP przed leczeniem produktem Tecentriq powinni otrzymać również terapie ukierunkowane molekularnie (patrz punkt 5.1).

Drobnokomórkowy rak płuca (DRP)

Produkt leczniczy Tecentriq, w skojarzeniu z karboplatyną i etopozydem jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w chorobie rozległej (ang. *extensive-stage small cell lung cancer*, ES-SCLC) (patrz punkt 5.1).

Potrójnie ujemny rak piersi (ang. *triple-negative breast cancer*, TNBC)

Produkt leczniczy Tecentriq w skojarzeniu z nab-paklitakselem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym potrójnie ujemnym rakiem piersi, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z ekspresją PD-L1 na komórkach immunologicznych naciekających guz (IC) ≥1%, którzy wcześniej nie otrzymywali chemioterapii z powodu choroby rozsianej.

Rak wątrobowokomórkowy (ang. *hepatocellular carcinoma*, HCC)

Produkt leczniczy Tecentriq, w skojarzeniu z bewacyzumabem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym lub nieresekcyjnym rakiem wątrobowokomórkowym, którzy wcześniej nie otrzymywali leczenia systemowego (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym Tecentriq musi być inicjowane i nadzorowane przez lekarzy mających doświadczenie w leczeniu chorób nowotworowych.

Oznaczanie ekspresji PD-L1 u pacjentów z rakiem urotelialnym (UC) z przerzutami, potrójnie ujemnym rakiem piersi (TNBC) oraz niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP)

Produkt leczniczy Tecentriq w monoterapii

Jeśli określono tak we wskazaniu, wybór pacjenta do leczenia produktem leczniczym Tecentriq dokonany na podstawie ekpresji PD-L1 w tkance nowotworowej należy potwierdzić zwalidowanym testem (patrz punkty 4.1 i 5.1).

Produkt leczniczy Tecentriq w leczeniu skojarzonym

Pacjenci z uprzednio nieleczonym TNBC powinni być kwalifikowani do leczenia na podstawie ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej potwierdzonej zwalidowanym testem (patrz punkt 5.1).

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego Tecentriq wynosi albo 840 mg podawana we wlewie dożylnym co dwa tygodnie, albo 1200 mg podawana we wlewie dożylnym co trzy tygodnie **lub** 1680 mg podawana we wlewie dożylnym co cztery tygodnie, jak przedstawiono w Tabeli 1.

W przypadku stosowania produktu leczniczego Tecentriq w leczeniu skojarzonym należy również zapoznać się z pełną informacją dotyczącą pozostałych produktów podawanych w leczeniu skojarzonym (patrz także punkt 5.1).

Tabela 1: Zalecane dawkowanie produktu leczniczego Tecentriq we wlewie dożylnym

Wskazanie	**Zalecana dawka i schemat dawkowania**	**Czas trwania leczenia**
Monoterapia produktem leczniczym Tecentriq		
Leczenie pierwszego rzutu w UC Leczenie pierwszego rzutu w NDRP z przerzutami Leczenie pierwszego rzutu w NDRP u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny	• 840 mg co 2 tygodnie lub • 1200 mg co 3 tygodnie lub • 1680 mg co 4 tygodnie	Do czasu wystąpienia progresji choroby lub niemożliwej do opanowania toksyczności
NDRP we wczesnym stadium	• 840 mg co 2 tygodnie lub • 1200 mg co 3 tygodnie lub • 1680 mg co 4 tygodnie	1 rok lub do czasu wystąpienia nawrotu choroby, lub niemożliwej do opanowania toksyczności. Nie badano czasu trwania leczenia dłuższego niż 1 rok.
Leczenie drugiego rzutu w UC Leczenie drugiego rzutu w NDRP	• 840 mg co 2 tygodnie lub • 1200 mg co 3 tygodnie lub • 1680 mg co 4 tygodnie	Do czasu utraty korzyści klinicznej lub do wystąpienia niemożliwej do opanowania toksyczności
Terapia skojarzona produktem leczniczym Tecentriq		
Leczenie pierwszego rzutu w niepłaskonabłonkowym NDRP w skojarzeniu z bewacyzumabem, paklitakselem i karboplatyną	Fazy leczenia indukcyjnego i podtrzymującego: • 840 mg co 2 tygodnie lub • 1200 mg co 3 tygodnie lub	Do czasu wystąpienia progresji choroby lub niemożliwej do opanowania toksyczności. Obserwowano nietypowe odpowiedzi (np. początkową progresję choroby, po której

Wskazanie	Zalecana dawka i schemat dawkowania	Czas trwania leczenia
	• 1680 mg co 4 tygodnie Produkt leczniczy Tecentriq powinien być podawany w pierwszej kolejności, jeśli jest podawany tego samego dnia. Faza leczenia indukcyjnego produktami leczniczymi stosowanymi w terapii skojarzonej (cztery lub sześć cykli): Bewacyzumab, paklitaksel, a następnie karboplatyna są podawane co 3 tygodnie. Faza leczenia podtrzymującego (bez chemioterapii): Bewacyzumab co 3 tygodnie.	nastąpiło zmniejszenie guza) podczas kontynuacji leczenia produktem leczniczym Tecentriq po wystąpieniu progresji choroby. O ewentualnej kontynuacji leczenia po wystąpieniu progresji decyduje lekarz.
Leczenie pierwszego rzutu w niepłaskonabłonkowym NDRP w skojarzeniu z nab-paklitakselem i karboplatyną	Fazy leczenia indukcyjnego i podtrzymującego: • 840 mg co 2 tygodnie lub • 1200 mg co 3 tygodnie lub • 1680 mg co 4 tygodnie Produkt leczniczy Tecentriq powinien być podawany w pierwszej kolejności, jeśli jest podawany tego samego dnia. Faza leczenia indukcyjnego produktami leczniczymi stosowanymi w terapii skojarzonej (cztery lub sześć cykli): Nab-paklitaksel lub karboplatyna są podawane w 1. dniu; dodatkowo nab-paklitaksel jest podawany w dniach 8. i 15. każdego 3-tygodniowego cyklu.	Do czasu wystąpienia progresji choroby lub niemożliwej do opanowania toksyczności. Obserwowano nietypowe odpowiedzi (np. początkową progresję choroby, po której nastąpiło zmniejszenie guza) podczas kontynuacji leczenia produktem leczniczym Tecentriq po wystąpieniu progresji choroby. O ewentualnej kontynuacji leczenia po wystąpieniu progresji decyduje lekarz.
Leczenie pierwszego rzutu w DRP w chorobie rozległej w skojarzeniu z karboplatyną i etopozydem	Fazy leczenia indukcyjnego i podtrzymującego: • 840 mg co 2 tygodnie lub • 1200 mg co 3 tygodnie lub • 1680 mg co 4 tygodnie Produkt leczniczy Tecentriq powinien być podawany w	Do czasu wystąpienia progresji choroby lub niemożliwej do opanowania toksyczności. Obserwowano nietypowe odpowiedzi (np. początkową progresję choroby, po której nastąpiło zmniejszenie guza) podczas kontynuacji leczenia produktem leczniczym Tecentriq po wystąpieniu

Wskazanie	Zalecana dawka i schemat dawkowania	Czas trwania leczenia
	pierwszej kolejności, jeśli jest podawany tego samego dnia. Faza leczenia indukcyjnego produktami leczniczymi stosowanymi w terapii skojarzonej (cztery cykle): Karboplatyna, a następnie etopozyd są podawane w 1. dniu; etopozyd jest także podawany w dniach 2. i 3. każdego 3-tygodniowego cyklu.	progresji choroby. O ewentualnej kontynuacji leczenia po wystąpieniu progresji decyduje lekarz.
Leczenie pierwszego rzutu w nieresekcyjnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym TNBC w skojarzeniu z nab-paklitakselem	• 840 mg co 2 tygodnie lub • 1200 mg co 3 tygodnie lub • 1680 mg co 4 tygodnie Produkt leczniczy Tecentriq powinien być podawany przed nab-paklitakselem, jeśli jest podawany tego samego dnia. Nab-paklitaksel powinien być podawany w dawce 100 mg/m^2 w dniach 1., 8. i 15. każdego 28-dniowego cyklu.	Do czasu wystąpienia progresji choroby lub niemożliwej do opanowania toksyczności.
Leczenie zaawansowanego lub nieresekcyjnego HCC w skojarzeniu z bewacyzumabem	• 840 mg co 2 tygodnie lub • 1200 mg co 3 tygodnie lub • 1680 mg co 4 tygodnie Produkt leczniczy Tecentriq powinien być podawany przed bewacyzymabem, jeśli jest podawany tego samego dnia. Bewacyzumab powinien być podawany w dawce 15 mg/kg masy ciała (mc.) co 3 tygodnie.	Do czasu utraty korzyści klinicznej lub do wystąpienia niemożliwej do opanowania toksyczności.

Opóźnienie lub pominięcie dawki

Jeśli doszło do pominięcia zaplanowanej dawki produktu leczniczego Tecentriq, należy podać ją tak szybko, jak to możliwe. Trzeba dostosować schemat podawania leku, aby zachować właściwe odstępy czasowe pomiędzy dawkami.

Modyfikacje dawki podczas leczenia

Zmniejszanie dawki produktu leczniczego Tecentriq nie jest zalecane.

Odłożenie podania dawki leku lub zakończenie leczenia (patrz także punkty 4.4 i 4.8)

Tabela 2: Wskazówki dotyczące modyfikacji dawkowania produktu leczniczego Tecentriq

Działanie niepożądane o podłożu immunologicznym	**Nasilenie**	**Modyfikacja leczenia**
Zapalenie płuc	Stopień 2	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Tecentriq Leczenie można wznowić, jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia 0 lub stopnia 1 w czasie 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do wielkości odpowiadającej ≤10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego steroidu
	Stopień 3 lub 4	Trwale odstawić produkt leczniczy Tecentriq
Zapalenie wątroby u pacjentów bez raka wątrobowokomórkowego (HCC)	Stopień 2: (AlAT lub AspAT >3 do 5 x górna granica normy [GGN] *lub* stężenie bilirubiny we krwi >1,5 do 3 x GGN)	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Tecentriq Leczenie można wznowić, jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia 0 lub stopnia 1 w czasie 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do wielkości odpowiadającej ≤10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego steroidu
	Stopień 3 lub 4: (AlAT lub AspAT >5 x GGN *lub* stężenie bilirubiny we krwi >3 x GGN)	Trwale odstawić produkt leczniczy Tecentriq
Zapalenie wątroby u pacjentów z HCC	Jeśli wartość AspAT/AlAT mieści się w granicach normy przed rozpoczęciem leczenia i wzrośnie do wartości od >3x do ≤10x GGN *lub* Jeśli wartość AspAT/AlAT wynosi przed rozpoczęciem leczenia od >1 do ≤3x GGN i wzrośnie do wartości od >5x do ≤10 x GGN *lub* Jeśli wartość AspAT/AlAT wynosi od 3 x do ≤5 x GGN przed rozpoczęciem leczenia i wzrośnie do wartości od >8 x do ≤10 x GGN	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Tecentriq Leczenie można wznowić, jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia 0 lub stopnia 1 w czasie 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do wielkości odpowiadającej ≤10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego steroidu

Działanie niepożądane o podłożu immunologicznym	**Nasilenie**	**Modyfikacja leczenia**
	Jeśli wartość AspAT/AlAT wzrośnie do wartości >10x GGN *lub* stężenie bilirubiny całkowitej wzrośnie do wartości >3x GGN	Trwale odstawić produkt leczniczy Tecentriq
Zapalenie jelita grubego	Biegunka stopnia 2 lub 3 (wzrost o ≥4 stolce/dobę względem stanu wyjściowego) *lub* objawowe zapalenie jelita grubego	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Tecentriq Leczenie można wznowić, jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia 0 lub stopnia 1 w czasie 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do wielkości odpowiadającej ≤10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego steroidu
	Biegunka stopnia 4 lub zapalenie jelita grubego (zagrażające życiu; wskazania do pilnej interwencji)	Trwale odstawić produkt leczniczy Tecentriq
Niedoczynność tarczycy lub nadczynność tarczycy	Objawowa	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Tecentriq <u>*Niedoczynność tarczycy:*</u> Leczenie można wznowić po opanowaniu objawów w wyniku terapii zastępczej hormonami tarczycy i zmniejszeniu stężenia TSH <u>*Nadczynność tarczycy:*</u> Leczenie można wznowić po opanowaniu objawów lekiem tyreostatycznym oraz uzyskaniu poprawy czynności tarczycy
Niedoczynność nadnerczy	Objawowa	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Tecentriq Leczenie można wznowić, jeśli nasilenie objawów zmniejszy się do stopnia 0 lub stopnia 1 w czasie 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do ≤10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego steroidu i stan pacjenta będzie stabilny w wyniku terapii zastępczej

Działanie niepożądane o podłożu immunologicznym	**Nasilenie**	**Modyfikacja leczenia**
Zapalenie przysadki	Stopnia 2 lub 3	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Tecentriq Leczenie można wznowić, jeśli nasilenie objawów zmniejszy się do stopnia 0 lub stopnia 1 w czasie 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do ≤10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego steroidu i stan pacjenta będzie stabilny w wyniku terapii zastępczej
	Stopnia 4	Trwale odstawić produkt leczniczy Tecentriq
Cukrzyca typu 1	Hiperglikemia stopnia 3 lub 4 (stężenie glukozy na czczo >250 mg/dl lub 13,9 mmol/l)	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Tecentriq Leczenie można wznowić po uzyskaniu kontroli metabolicznej w wyniku insulinoterapii
Wysypka/Ciężkie niepożądane reakcje skórne	Stopień 3 lub podejrzenie zespołu Stevensa-Johnsona (SJS) lub toksycznej nekrolizy naskórka (TEN)[1]	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Tecentriq Leczenie można wznowić, gdy nasilenie objawów zmniejszy się do stopnia 0 lub stopnia 1 w czasie 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do wielkości odpowiadającej ≤10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego steroidu
	Stopień 4 lub potwierdzony zespół Stevensa-Johnsona (SJS) lub toksycznej nekrolizy naskórka[1]	Trwale odstawić produkt leczniczy Tecentriq
Zespół miasteniczny /*myasthenia gravis*, zespół Guillaina-Barrégo, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu oraz porażenie nerwu twarzowego	Porażenie nerwu twarzowego Stopnia 1 lub 2	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Tecentriq Leczenie można wznowić po całkowitym ustąpieniu objawów. Jeśli pomimo wstrzymania podawania produktu leczniczego Tecentriq objawy nie ustąpią całkowicie, trwale odstawić produkt leczniczy Tecentriq
	Zespół miasteniczny /*myasthenia gravis*, zespół Guillaina-Barrégo oraz zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu we wszystkich stopniach lub porażenie nerwu twarzowego Stopnia 3 lub 4	Trwale odstawić produkt leczniczy Tecentriq
Zapalenie rdzenia kręgowego	Stopień 2, 3 lub 4	Trwale odstawić produkt leczniczy Tecentriq

Działanie niepożądane o podłożu immunologicznym	**Nasilenie**	**Modyfikacja leczenia**
Zapalenie trzustki	Wzrost aktywności amylazy lub lipazy w surowicy stopnia 3 lub 4 (>2 x GGN) lub zapalenie trzustki stopnia 2 lub 3	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Tecentriq Leczenie można wznowić, jeśli aktywność amylazy i lipazy w surowicy zmniejszy się do stopnia 0 lub stopnia 1 w czasie 12 tygodni, lub po ustąpieniu objawów zapalenia trzustki oraz zmniejszeniu dawki kortykosteroidów do wielkości odpowiadającej ≤10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego steroidu
	Stopień 4 lub nawracające zapalenie trzustki dowolnego stopnia	Trwale odstawić produkt leczniczy Tecentriq
Zapalenie mięśnia sercowego	Stopień 2 lub wyższy	Trwale odstawić produkt leczniczy Tecentriq
Zapalenie nerek	Stopień 2 (poziom kreatyniny >1,5 do 3,0x względem stanu wyjściowego lub >1,5 do 3,0x GGN)	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Tecentriq Leczenie można wznowić, gdy nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia 0 lub do stopnia 1 w ciągu 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do ≤10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego steroidu
	Stopień 3 lub 4: (poziom kreatyniny >3,0x względem stanu wyjściowego lub >3,0 x GGN)	Trwale odstawić produkt leczniczy Tecentriq
Zapalenie mięśni	Stopień 2 lub 3	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Tecentriq
	Stopień 4 lub nawracające zapalenie mięśni stopnia 3	Trwale odstawić produkt leczniczy Tecentriq

Działanie niepożądane o podłożu immunologicznym	**Nasilenie**	**Modyfikacja leczenia**
Choroby osierdzia	Zapalenie osierdzia stopnia 1	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Tecentriq[2]
	Stopień 2 lub wyższy	Trwale odstawić produkt leczniczy Tecentriq
Limfohistiocytoza hemofagocytarna	Podejrzenie limfohistiocytozy hemofagocytarnej[1]	Trwale odstawić produkt leczniczy Tecentriq
Inne działania niepożądane o podłożu immunologicznym	Stopień 2 lub stopień 3	Wstrzymać podawanie do czasu, gdy nasilenie działań niepożądanych zmniejszy się do stopnia 0-1 w ciągu 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do ≤ 10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego steroidu.
	Stopień 4 lub ponowne wystąpienie stopnia 3	Trwale odstawić produkt leczniczy Tecentriq (z wyjątkiem endokrynopatii kontrolowanych za pomocą hormonalnej terapii zastępczej)
Inne działania niepożądane	**Nasilenie**	**Modyfikacja leczenia**
Reakcje związane z infuzją	Stopień 1 lub 2	Zmniejszyć prędkość infuzji lub ją przerwać. Leczenie można wznowić po ustąpieniu objawów.
	Stopień 3 lub 4	Trwale odstawić produkt leczniczy Tecentriq

AlAT = aminotransferaza alaninowa; AspAT = aminotransferaza asparaginianowa; GGN = górna granica normy
Uwaga: Stopnie toksyczności należy wyznaczyć według aktualnie obowiązującej wersji Powszechnej Terminologii Zdarzeń Niepożądanych National Cancer Institute (ang. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Event*; NCI-CTCAE).
[1] Niezależnie od ciężkości
[2] Należy przeprowadzić szczegółową ocenę kardiologiczną w celu ustalenia etiologii i odpowiedniego postępowania

Szczególne populacje pacjentów

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Tecentriq u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Aktualne dane przedstawiono w punktach 4.8, 5.1 i 5.2, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Pacjenci w podeszłym wieku

Na podstawie analizy populacyjnej farmakokinetyki nie ma konieczności dostosowania dawki produktu leczniczego Tecentriq u pacjentów w wieku ≥65 lat (patrz punkt 4.8 i 5.1).

Pacjenci rasy azjatyckiej

Z uwagi na nasilenie hematologicznych działań toksycznych obserwowanych u pacjentów rasy azjatyckiej uczestniczących w badaniu IMpower150, zaleca się, by dawka początkowa paklitakselu wynosiła 175 mg/m^2 pc. co trzy tygodnie.

Zaburzenia czynności nerek

Na podstawie analizy populacyjnej farmakokinetyki nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (patrz punkt 5.2). Dane

dotyczące pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek są zbyt ograniczone, aby wyciągnąć wnioski dla tej populacji.

Zaburzenia czynności wątroby

Na podstawie analizy populacyjnej farmakokinetyki nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby. Produkt leczniczy Tecentriq nie był badany u pacjentów z umiarkowanym ani ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Stan sprawności w skali Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≥2

Pacjenci ze stanem sprawności w skali ECOG ≥2 byli wykluczeni z badań klinicznych w leczeniu TNBC, DRP w chorobie rozległej i w leczeniu drugiej linii UC i w HCC (patrz punkt 4.4 i 5.1).

Sposób podawania

Ważne, aby przed podaniem produktu leczniczego sprawdzić etykiety produktu w celu upewnienia się, że pacjentowi podawana jest właściwa postać leku (do podawania dożylnego albo do podawania podskórnego), zgodna z zaleceniami.

Produkt leczniczy Tecentriq w postaci do podawania dożylnego nie jest przeznaczony do podawania podskórnego i powinien być podawany wyłącznie w infuzji dożylnej. Infuzji nie wolno podawać w szybkim wstrzyknięciu dożylnym ani w bolusie.

Pacjenci otrzymujący obecnie produkt leczniczy Tecentriq w postaci infuzji dożylnej mogą go zmienić na atezolizumab w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych i na odwrót.

Początkowa dawka produktu leczniczego Tecentriq w postaci infuzji dożylnej musi być podana przez 60 minut. Jeśli pierwsza infuzja jest dobrze tolerowana, wszystkie kolejne infuzje można podawać przez 30 minut.

Instrukcja dotycząca rozcieńczania i przygotowania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na atezolizumab lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

Dla ułatwienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych, należy wyraźnie odnotować nazwę i numer serii produktu leczniczego podanego pacjentowi.

Działania niepożądane o podłożu immunologicznym

Większość działań niepożądanych o podłożu immunologicznym występujących podczas leczenia atezolizumabem przemijało po przerwaniu leczenia atezolizumabem i włączeniu kortykosteroidów oraz (lub) leczenia wspomagającego. Obserwowano działania niepożądane o podłożu immunologicznym dotyczące więcej niż jednego układu narządów wewnętrznych. Działania niepożądane o podłożu immunologicznym związane z atezolizumabem mogą wystąpić po podaniu ostatniej dawki atezolizumabu.

W razie podejrzenia działań niepożądanych o podłożu immunologicznym należy przeprowadzić gruntowną ocenę, w celu potwierdzenia etiologii zdarzenia lub wykluczenia innych przyczyn. W zależności od nasilenia działania niepożądanego podawanie atezolizumabu należy wstrzymać i rozpocząć podawanie kortykosteroidów. Po uzyskaniu poprawy do stopnia ≤1, należy stopniowo ograniczać podawanie kortykosteroidu w ciągu ≥1 miesiąca. Na podstawie ograniczonych danych z badań klinicznych, u pacjentów, u których działań niepożądanych o podłożu immunologicznym nie można było kontrolować za pomocą kortykosteroidów systemowych, można rozważyć podanie innych leków immunosupresyjnych o działaniu systemowym.

Leczenie atezolizumabem musi zostać trwale przerwane w razie nawrotu dowolnego działania niepożądanego o podłożu immunologicznym w stopniu 3 lub dowolnych działań niepożądanych o podłożu immunologicznym w stopniu 4, z wyjątkiem endokrynopatii kontrolowanych hormonalną terapią zastępczą (patrz punkt 4.2 i 4.8).

Dane pochodzące z badań obserwacyjnych sugerują, że ryzyko wystąpienia działań niepożądanych o podłożu immunologicznym po leczeniu inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych może być większe u pacjentów z istniejącą wcześniej chorobą autoimmunologiczną (ang. *autoimmune disease*, AID) niż u pacjentów bez istniejącej wcześniej AID. Dodatkowo zaostrzenia objawów współistniejącej AID były częste, ale większość przypadków miała przebieg łagodny i możliwy do opanowania.

Zapalenie płuc o podłożu immunologicznym

W badaniach klinicznych z atezolizumabem obserwowano przypadki zapalenia płuc, w tym przypadki zgonów (patrz punkt 4.8). Należy monitorować stan pacjentów w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów zapalenia płuc oraz wykluczyć przyczyny inne niż zapalenie płuc o podłożu immunologicznym.

W razie wystąpienia zapalenia płuc stopnia 2 leczenie atezolizumabem należy wstrzymać i rozpocząć podawanie prednizonu w dawce 1 do 2 mg/kg masy ciała (mc.)/dobę lub równoważnej dawki innego steroidu. Jeśli nasilenie objawów zmniejszy się do stopnia ≤1, dawkę kortykosteroidów należy stopniowo zmniejszać w czasie ≥1 miesiąca. Leczenie atezolizumabem można wznowić, jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia ≤1 w czasie 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do ≤10 mg prednizonu lub równoważnej dawki innego steroidu. Leczenie atezolizumabem musi zostać definitywnie zakończone u pacjentów z zapaleniem płuc stopnia 3 lub 4.

Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym

W badaniach klinicznych z atezolizumabem obserwowano przypadki zapalenia wątroby, z których część zakończyła się zgonem (patrz punkt 4.8). Należy monitorować stan pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów zapalenia wątroby.

Należy kontrolować aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), aminotransferazy alaninowej (AlAT) i stężenie bilirubiny przed rozpoczęciem leczenia, okresowo w trakcie leczenia atezolizumabem oraz jak wskazano w oparciu o ocenę kliniczną.

U pacjentów bez HCC leczenie atezolizumabem należy wstrzymać, jeśli zdarzenie stopnia 2 (AlAT lub AspAT >3 do 5 x GGN lub stężenie bilirubiny we krwi >1,5 do 3 x GGN) utrzymuje się dłużej niż przez 5 do 7 dni, i rozpocząć podawanie 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub równoważnej dawki innego steroidu. Jeśli nastąpi poprawa zdarzenia do stopnia ≤1, dawkę kortykosteroidów należy stopniowo zmniejszać w czasie ≥1 miesiąca.

Leczenie atezolizumabem można wznowić, jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia ≤1 w czasie 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do ≤10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego steroidu. Leczenie atezolizumabem musi zostać definitywnie zakończone u pacjentów ze zdarzeniami stopnia 3 lub stopnia 4 (AlAT lub AspAT >5,0 x GGN lub stężenie bilirubiny >3 x GGN).

U pacjentów z HCC leczenie atezolizumabem należy wstrzymać, jeśli aktywność AlAT lub AspAT wzrośnie do wartości od >3 do ≤10 x GGN aktywności mieszczącej się w granicach normy przed rozpoczęciem leczenia lub do wartości od >5 do ≤10 x GGN aktywności, która przed rozpoczęciem leczenia stanowiła >1 GGN do ≤3 x GGN, lub jeśli aktywność AlAT lub AspAT wzrośnie do wartości od >8 do ≤10 x GGN, jeśli przed rozpoczęciem leczenia wartość ta wynosiła >3 GGN do ≤5 x GGN i stan ten utrzymuje się przez ponad 5 do 7 dni. W takiej sytuacji należy rozpocząć podawanie prednizonu w dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub równoważnego steroidu. Jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia ≤1, dawkę kortykosteroidów należy stopniowo zmniejszyć w czasie ≥1 miesiąca, aż do całkowitego odstawienia.

Leczenie atezolizumabem można wznowić, jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia ≤1 w czasie 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów została zmniejszona do ≤10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego steroidu. Leczenie atezolizumabem należy definitywnie zakończyć, jeśli aktywność AlAT lub AspAT zwiększy się do >10 x GGN lub stężenie bilirubiny całkowitej zwiększy się >3 x GGN.

Zapalenie jelita grubego o podłożu immunologicznym

W badaniach klinicznych z atezolizumabem obserwowano przypadki biegunki lub zapalenia jelita grubego (patrz punkt 4.8). Należy monitorować stan pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów zapalenia jelita grubego.

Leczenie atezolizumabem należy wstrzymać w przypadku wystąpienia biegunki stopnia 2 lub 3 (wzrost o ≥4 stolce/dobę względem stanu wyjściowego) lub zapalenia jelita grubego (objawowe). W przypadku biegunki stopnia 2 lub zapalenia jelita grubego, jeśli objawy utrzymują się przez >5 dni lub nawracają, należy rozpocząć leczenie prednizonem w dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub równoważną dawką innego steroidu. W przypadku biegunki stopnia 3 lub zapalenia jelita grubego, należy rozpocząć dożylne podawanie kortykosteroidów (1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu lub równoważnej dawki innego steroidu). Po zmniejszeniu nasilenia objawów należy rozpocząć leczenie prednizonem w dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub równoważną dawką innego steroidu. Jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia ≤1, dawkę kortykosteroidów należy stopniowo zmniejszać w czasie ≥1 miesiąca. Leczenie atezolizumabem można wznowić, jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia ≤1 w czasie 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do ≤10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego steroidu. Leczenie atezolizumabem musi zostać definitywnie zakończone u pacjentów z biegunką lub zapaleniem jelita grubego stopnia 4 (zagrażające życiu; wskazana pilna interwencja). Należy wziąć pod uwagę potencjalne powikłanie w postaci perforacji żołądkowo-jelitowej związane z zapaleniem jelita grubego.

Choroby endokrynologiczne o podłożu immunologicznym

W badaniach klinicznych z atezolizumabem obserwowano występowanie niedoczynności tarczycy, nadczynności tarczycy, niedoczynności nadnerczy, zapalenia przysadki mózgowej oraz cukrzycy typu 1, w tym cukrzycowej kwasicy ketonowej (patrz punkt 4.8).

Należy monitorować stan pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów chorób endokrynologicznych. Czynność tarczycy należy kontrolować przed i okresowo w trakcie leczenia atezolizumabem. Należy rozważyć wdrożenie odpowiedniego postępowania u pacjentów z nieprawidłowymi wynikami prób czynnościowych tarczycy przed rozpoczęciem leczenia.

Pacjenci z nieprawidłowymi wynikami prób czynnościowych tarczycy, ale bez objawów tych zaburzeń, mogą otrzymywać atezolizumab. W przypadku objawowej niedoczynności tarczycy stosowanie atezolizumabu należy wstrzymać i w razie potrzeby rozpocząć terapię zastępczą hormonami tarczycy. Izolowaną niedoczynność tarczycy można leczyć hormonalną terapią zastępczą, bez podawania kortykosteroidów. W przypadku objawowej nadczynności tarczycy stosowanie atezolizumabu należy wstrzymać i w razie potrzeby włączyć lek tyreostatyczny. Leczenie atezolizumabem można wznowić po opanowaniu objawów i uzyskaniu poprawy czynności tarczycy.

W przypadku objawowej niedoczynności nadnerczy stosowanie atezolizumabu należy wstrzymać i rozpocząć leczenie dożylnymi kortykosteroidami (1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu lub równoważna dawka innego steroidu). Po złagodzeniu objawów należy kontynuować leczenie prednizonem w dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub równoważną dawką innego steroidu. Jeśli nasilenie objawów zmniejszy się do stopnia ≤1, należy stopniowo zmniejszać dawkę kortykosteroidów w czasie ≥1 miesiąca. Leczenie można wznowić, jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia ≤1 w czasie 12 tygodni, dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do ≤10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego steroidu, a stan pacjenta będzie stabilny w wyniku stosowania terapii zastępczej (jeśli będzie konieczna).

W przypadku zapalenia przysadki mózgowej w stopniu 2 lub 3 należy wstrzymać stosowanie atezolizumabu i rozpocząć leczenie dożylnymi kortykosteroidami (1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu lub równoważna dawka innego steroidu) i w razie potrzeby rozpocząć hormonalną terapię zastępczą. Po złagodzeniu objawów należy kontynuować leczenie prednizonem w dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub równoważną dawką innego steroidu. Jeśli nasilenie objawów zmniejszy się do stopnia ≤1, należy stopniowo zmniejszać dawkę kortykosteroidów w czasie ≥1 miesiąca. Leczenie może zostać wznowione, jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia ≤1 w czasie 12 tygodni, dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do ≤10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego steroidu, a stan pacjenta będzie stabilny w wyniku stosowania terapii zastępczej (jeśli będzie konieczna). W przypadku zapalenia przysadki mózgowej stopnia 4 leczenie atezolizumabem powinno być trwale przerwane.

W przypadku cukrzycy typu 1 należy rozpocząć leczenie insuliną. U pacjentów z hiperglikemią stopnia ≥3 (stężenie glukozy na czczo >250 mg/dl lub 13,9 mmol/l) podawanie atezolizumabu należy wstrzymać. Leczenie atezolizumabem można wznowić po uzyskaniu kontroli metabolicznej w wyniku insulinoterapii.

Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu o podłożu immunologicznym

W badaniach klinicznych z atezolizumabem obserwowano występowanie zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu (patrz punkt 4.8). Należy monitorować stan pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych lub zapalenia mózgu.

Leczenie atezolizumabem musi zostać definitywnie zakończone w przypadku zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych lub zapalenia mózgu dowolnego stopnia. Należy rozpocząć leczenie kortykosteroidami dożylnie (1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu lub równoważna dawka innego steroidu). Po ustąpieniu lub znacznym zmniejszeniu nasilenia objawów należy zastosować leczenie prednizonem w dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub równoważną dawką innego steroidu.

Neuropatie o podłożu immunologicznym

U pacjentów otrzymujących atezolizumab obserwowano zespół miasteniczny/*myasthenia gravis* lub zespół Guillaina-Barrégo, mogące zagrażać życiu oraz porażenie nerwu twarzowego. Należy monitorować pacjentów pod kątem objawów neuropatii ruchowej i czuciowej (patrz również „Zespół nakładania się zapalenia mięśnia sercowego-zapalenia mięśni-*myasthenia gravis* o podłożu immunologicznym” w tym punkcie).

W badaniach klinicznych z atezolizumabem obserwowano zapalenie rdzenia kręgowego (patrz punkt 4.8). Należy ściśle monitorować stan pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów sugerujących zapalenie rdzenia kręgowego.

Leczenie atezolizumabem należy definitywnie zakończyć w przypadku wystąpienia zespołu miastenicznego/*myasthenia gravis* lub zespołu Guillaina-Barrégo dowolnego stopnia. Należy rozważyć włączenie kortykosteroidów systemowych w dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub równoważnej dawki innego steroidu.

W przypadku wystąpienia porażenia nerwu twarzowego stopnia 1 lub 2 należy wstrzymać leczenie atezolizumabem i rozważyć podanie kortykosteroidów systemowych (w dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub równoważnej dawce innego steroidu). Leczenie można wznowić jedynie po całkowitym ustąpieniu objawów. Należy trwale zakończyć leczenie atezolizumabem w przypadku wystąpienia porażenia nerwu twarzowego stopnia 3 lub stopnia 4 lub jakiejkolwiek innej neuropatii, której objawy nie ustępują całkowicie pomimo wstrzymania leczenia atezolizumabem.

Leczenie atezolizumabem należy trwale zakończyć w przypadku wystąpienia zapalenia rdzenia kręgowego stopnia 2, 3 lub 4.

Zapalenie trzustki o podłożu immunologicznym

W badaniach klinicznych z atezolizumabem obserwowano zapalenie trzustki, w tym wzrost aktywności amylazy i lipazy w surowicy (patrz punkt 4.8). Należy ściśle monitorować stan pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów sugerujących ostre zapalenie trzustki.

Leczenie atezolizumabem należy wstrzymać u pacjentów ze wzrostem aktywności amylazy lub lipazy w surowicy stopnia ≥3 (>2 x GGN), lub z zapaleniem trzustki stopnia 2 lub 3, a następnie należy rozpocząć leczenie kortykosteroidami dożylnie (w dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu lub równoważna dawka innego steroidu). Po uzyskaniu poprawy, należy kontynuować leczenie prednizonem w dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub równoważną dawką innego steroidu. Leczenie atezolizumabem można wznowić, gdy aktywność amylazy i lipazy w surowicy zmniejszy się do stopnia ≤1 w czasie 12 tygodni lub po ustąpieniu objawów zapalenia trzustki i zmniejszeniu dawki kortykosteroidów do ≤10 mg na dobę prednizonu lub równoważnej dawki innego steroidu. Leczenie atezolizumabem należy definitywnie zakończyć w przypadku wystąpienia zapalenia trzustki stopnia 4 lub nawracającego zapalenia trzustki o dowolnym stopniu nasilenia.

Zapalenie mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym

Podczas stosowania atezolizumabu wystąpiły przypadki zapalenia mięśnia sercowego, w tym zakończone zgonem (patrz punkt 4.8). Należy monitorować stan pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów sugerujących zapalenie mięśnia sercowego (patrz również „Zespół nakładania się zapalenia mięśnia sercowego-zapalenia mięśni-*myasthenia gravis* o podłożu immunologicznym” w tym punkcie).

Pacjentów z objawami sercowymi lub krążeniowo-oddechowymi należy ocenić pod kątem potencjalnego zapalenia mięśnia sercowego, aby zapewnić podjęcie odpowiednich działań na wczesnym etapie. W razie podejrzenia zapalenia mięśnia sercowego należy wstrzymać leczenie atezolizumabem, niezwłocznie rozpocząć podawanie kortykosteroidów systemowych w dawce 1 do 2 mg/kg mc. na dobę prednizonu lub równoważnej dawki innego steroidu oraz przeprowadzić pilną konsultację kardiologiczną wraz z badaniami diagnostycznymi, zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi. Jeśli zostanie rozpoznane zapalenie mięśnia sercowego stopnia ≥2, leczenie atezolizumabem należy definitywnie zakończyć (patrz punkt 4.2).

Zapalenie nerek o podłożu immunologicznym

W badaniach klinicznych z atezolizumabem obserwowano zapalenie nerek (patrz punkt 4.8). Należy monitorować stan pacjentów pod kątem zmian w czynności nerek.

Leczenie atezolizumabem należy wstrzymać, jeśli wystąpi zapalenie nerek 2. stopnia i należy rozpocząć leczenie kortykosteroidami systemowymi w dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub równoważnej dawce innego steroidu. Leczenie atezolizumabem można wznowić, jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia ≤ 1. w ciągu 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do ≤ 10 mg na dobę w przypadku prednizonu lub równoważnej dawki innego steroidu. Leczenie atezolizumabem należy definitywnie zakończyć w razie wystąpienia zapalenia nerek stopnia 3 lub 4.

Zapalenie mięśni o podłożu immunologicznym

Podczas stosowania atezolizumabu stwierdzano przypadki zapalenia mięśni, w tym zakończone zgonem (patrz punkt 4.8). Należy monitorować pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów zapalenia mięśni (patrz również „Zespół nakładania się zapalenia mięśnia sercowego-zapalenia mięśni-*myasthenia gravis* o podłożu immunologicznym" w tym punkcie).

Jeśli u pacjenta wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe zapalenia mięśni, należy wdrożyć ścisłe monitorowanie pacjenta, a następnie niezwłocznie skierować go do specjalisty w celu oceny i leczenia. Leczenie atezolizumabem należy wstrzymać, jeśli wystąpi zapalenie mięśni 2 lub 3 stopnia i należy rozpocząć leczenie kortykosteroidami (w dawce od 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub równoważnej dawce innego steroidu). Jeśli nasilenie objawów zmniejszy się do stopnia ≤1., należy stopniowo zmniejszyć dawkę kortykosteroidów, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. atezolizumabem można wznowić, jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia ≤1. w ciągu 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do ≤10 mg na dobę w przypadku prednizonu podawanego doustnie lub równoważnej dawki innego steroidu. Leczenie atezolizumabem należy definitywnie zakończyć w razie wystąpienia zapalenia mięśni stopnia 4 lub nawracającego zapalenia mięśni stopnia 3, bądź w sytuacji, gdy niemożliwe jest zmniejszenie dawki kortykosteroidów do dawki odpowiadającej ≤10 mg prednizonu na dobę w ciągu 12 tygodni od wystąpienia zdarzenia.

Ciężkie niepożądane reakcje skórne o podłożu immunologicznym

U pacjentów, którzy otrzymywali atezolizumab, zgłaszano ciężkie niepożądane reakcje skórne o podłożu immunologicznym (ang. *severe cutaneous adverse reactions*, SCARs), w tym przypadki zespołu Stevensa-Johnsona (SJS) oraz toksycznej nekrolizy naskórka (TEN). Należy monitorować pacjentów pod kątem podejrzenia ciężkich reakcji skórnych i należy wykluczyć inne przyczyny. W razie podejrzenia SCARs należy skierować pacjenta do specjalisty w celu dalszej diagnostyki i postępowania.

Ze względu na nasilenie działania niepożądanego, należy wstrzymać podawanie atezolizumabu w przypadku reakcji skórnych stopnia 3 i rozpocząć leczenie systemowe kortykosteroidami w dawce od 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub równoważnej dawce innego steroidu. Leczenie atezolizumabem można wznowić, gdy nasilenie objawów zmniejszy się do stopnia ≤1 w ciągu 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do ≤10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego steroidu. W razie reakcji skórnych stopnia 4 leczenie atezolizumabem należy definitywnie zakończyć i podać kortykosteroidy.

Należy wstrzymać podawanie atezolizumabu u pacjentów z podejrzeniem SJS lub TEN. W przypadku potwierdzenia SJS i TEN podawanie atezolizumabu należy definitywnie zakończyć.

Należy zachować ostrożność, rozważając zastosowanie atezolizumabu u pacjenta, u którego w przeszłości wystąpiło ciężkie lub zagrażające życiu skórne działanie niepożądane w odpowiedzi na wcześniejsze leczenie innymi immunostymulującymi środkami przeciwnowotworowymi.

Choroby osierdzia o podłożu immunologicznym

U pacjentów, którzy otrzymywali atezolizumab, obserwowano choroby osierdzia, w tym zapalenie osierdzia, wysięk osierdziowy, tamponadę serca, niekiedy prowadzące do zgonu (patrz punkt 4.8). Należy monitorować pacjentów pod kątem objawów podmiotowych i przedmiotowych chorób osierdzia.

W razie podejrzenia zapalenia osierdzia stopnia 1 należy wstrzymać leczenie atezolizumabem i niezwłocznie przeprowadzić konsultację kardiologiczną z diagnostyką zgodną z aktualnymi wytycznymi klinicznymi. Podejrzewając choroby osierdzia stopnia ≥2, należy wstrzymać leczenie atezolizumabem, niezwłocznie rozpocząć leczenie kortykosteroidami systemowymi w dawce od 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizolonu lub równoważnej dawce innego steroidu oraz niezwłocznie przeprowadzić konsultację kardiologiczną z diagnostyką zgodną z aktualnymi wytycznymi klinicznymi. Po ustaleniu rozpoznania choroby osierdzia stopnia ≥2, leczenie atezolizumabem musi być trwale zakończone (patrz punkt 4.2).

Limfohistiocytoza hemofagocytarna

U pacjentów otrzymujących atezolizumab zgłaszano o przypadki limfohistiocytozy hemofagocytarnej (ang. *haemophagocytic lymphohistiocytosis*, HLH), w tym przypadki śmiertelne (patrz punkt 4.8). Jeśli przebieg zespołu uwalniania cytokin jest nietypowy lub przedłużony, należy rozważyć wystąpienie HLH. Należy monitorować pacjentów pod kątem klinicznych objawów podmiotowych i przedmiotowych HLH. W razie podejrzenia HLH należy trwale odstawić atezolizumab i skierować pacjenta do specjalisty w celu dalszej diagnostyki i ustalenia postępowania.

Zespół nakładania się zapalenia mięśnia sercowego-zapalenia mięśni-myasthenia gravis o podłożu immunologicznym

W okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu oraz w badaniach klinicznych z atezolizumabem zaobserwowano przypadki zespołu nakładania się zapalenia mięśnia sercowego, zapalenia mięśni i *myasthenia gravis* (manifestującego się jednoczesnymi objawami dwóch lub wszystkich trzech tych chorób), niektóre zakończone zgonem pacjenta. Niezbędne jest wczesne rozpoznanie oraz wdrożenie intensywnego leczenia, aby ograniczyć taką współchorobowość oraz ryzyko zgonu.

Ważne jest rozpoznawanie nakładających się objawów, które mogą utrudniać diagnostykę i leczenie oraz wiązać się z wyższym ryzykiem zgonu. Pacjenci wykazujący objawy przedmiotowe lub podmiotowe jednej z tych chorób powinni być również monitorowani pod kątem pozostałych dwóch i leczeni zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. Zalecane modyfikacje dawkowania w poszczególnych chorobach (zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie mięśni, *myasthenia gravis*) znajdują się w punkcie 4.2, w Tabeli 2. Należy stosować się do najbardziej rygorystycznych zaleceń.

Inne działania niepożądane o podłożu immunologicznym

Biorąc pod uwagę mechanizm działania atezolizumabu, mogą wystąpić inne działania niepożądane o podłożu immunologicznym, w tym niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego, zapalenie błony naczyniowej oka oraz niedokrwistość autoimmunohemolityczna.

Należy oceniać wszystkie działania niepożądane o podejrzewanym podłożu immunologicznym w celu wykluczenia innych przyczyn. Pacjentów należy monitorować w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów działań niepożądanych o podłożu immunologicznym oraz, w zależności od stopnia nasilenia działania, leczyć za pomocą modyfikacji leczenia i kortykosteroidów zgodnie ze wskazaniami klinicznymi (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Reakcje związane z wlewem

Podczas podawania atezolizumabu obserwowano reakcje związane z wlewem, w tym anafilaksję (patrz punkt 4.8). Szybkość wlewu należy zmniejszyć lub leczenie należy przerwać u pacjentów z reakcjami związanymi z wlewem o nasileniu w stopniu 1 lub 2. Należy trwale zakończyć leczenie atezolizumabem u pacjentów, u których wystąpią reakcje związane z wlewem stopnia 3 lub 4. Pacjenci z reakcjami związanymi z wlewem stopnia 1 lub 2 mogą kontynuować otrzymywanie atezolizumabu w warunkach ścisłego monitorowania; można rozważyć premedykację lekami przeciwgorączkowymi i lekami przeciwhistaminowymi.

Środki ostrożności specyficzne dla choroby

Stosowanie atezolizumabu w skojarzeniu z bewacyzumabem, paklitakselem i karboplatyną u pacjentów z niepłaskonabłonkowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z przerzutami

Przed rozpoczęciem leczenia lekarze powinni starannie rozważyć łączne ryzyko zastosowania schematu czterolekowego atezolizumabem, bewacyzumabem, paklitakselem i karboplatyną (patrz punkt 4.8).

Stosowanie atezolizumabu w skojarzeniu z nab-paklitakselem w leczeniu pacjentów z potrójnie ujemnym rakiem piersi z przerzutami

Neutropenia i neuropatie obwodowe występujące podczas leczenia atezolizumabem z nab-paklitakselem mogą być przemijające po przerwaniu podawania nab-paklitakselu. Lekarze powinni zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego nab-paclitakselu (ChPL) w celu uzyskania informacji o specyficznych środkach ostrożności i przeciwwskazaniach do przyjmowania tego leku.

Stosowanie atezolizumabu u uprzednio nieleczonych pacjentów z rakiem urotelialnym, których uznano za niekwalifikujących się do leczenia cisplatyną

Pierwotne i prognostyczne cechy choroby w Kohorcie 1 populacji badania IMvigor210 były ogólnie porównywalne do cech choroby u pacjentów z praktyki klinicznej, którzy byliby uznani za niekwalifikujących się do leczenia cisplatyną, ale zostaliby zakwalifikowani do chemioterapii skojarzonej na bazie karboplatyny. Brak wystarczających danych dla podgrupy pacjentów niekwalifikujących się do jakiejkolwiek chemioterapii; dlatego atezolizumab powinien być ostrożnie stosowany u tych pacjentów, po wcześniejszej indywidualnej dla każdego pacjenta dokładnej ocenie stosunku potencjalnej korzyści do ryzyka.

Stosowanie atezolizumabu w skojarzeniu z bewacyzumabem, paklitakselem i karboplatyną

Pacjenci z NDRP, u których w badaniach obrazowych stwierdzano wyraźne naciekanie dużych naczyń krwionośnych klatki piersiowej lub wyraźne powstawanie jam w zmianach płucnych byli wykluczani

z udziału w rejestracyjnym badaniu klinicznym IMpower150 po wystąpieniu kilku przypadków śmiertelnego krwotoku płucnego, który jest znanym czynnikiem ryzyka leczenia bewacyzumabem.

Z powodu braku danych należy zachować ostrożność stosując atezolizumab w tych populacjach po dokonaniu dokładnej oceny stosunku korzyści do ryzyka dla pacjenta.

Stosowanie atezolizumabu w skojarzeniu z bewacyzumabem, paklitakselem i karboplatyną u EGFR-dodatnich pacjentów z NDRP, u których doszło do progresji choroby podczas leczenia skojarzeniem erlotynibu z bewacyzumabem

W badaniu IMpower150 nie uzyskano danych dotyczących skuteczności atezolizumabu w skojarzeniu z bewacyzumabem, paklitakselem i karboplatyną u EGFR-dodatnich pacjentów, u których uprzednio doszło do progresji choroby podczas leczenia skojarzeniem erlotynibu z bewacyzumabem.

Stosowanie atezolizumabu w skojarzeniu z bewacyzumabem w leczeniu raka wątrobowokomórkowego

Dane dotyczące pacjentów z HCC i niewydolnością wątroby klasy B w skali Childa-Pugha leczonych atezolizumabem w skojarzeniu z bewacyzumabem są bardzo ograniczone. W przypadku pacjentów z HCC i niewydolnością wątroby klasy C w skali Childa-Pugha nie są dostępne żadne dane.

Pacjenci leczeni bewacyzumabem są obarczeni większym ryzykiem krwawienia, a u pacjentów z HCC leczonych atezolizumabem w skojarzeniu z bewacyzumabem zgłaszano poważne przypadki krwawienia z przewodu pokarmowego, w tym zdarzenia śmiertelne. U pacjentów z HCC przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego atezolizumabem i bewacyzumabem należy przeprowadzić badanie przesiewowe w kierunku żylaków przełyku, a następnie rozpocząć leczenie zgodnie z przyjętą praktyką kliniczną. U pacjentów, u których wystąpiło krwawienie stopnia 3 lub 4 po rozpoczęciu leczenia skojarzonego, należy całkowicie odstawić bewacyzumab. Należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla bewacyzumabu.

Podczas leczenia atezolizumabem w skojarzeniu z bewacyzumabem może wystąpić cukrzyca. Lekarz powinien monitorować poziom glukozy przed rozpoczęciem leczenia i okresowo w trakcie leczenia atezolizumabem w skojarzeniu z bewacyzumabem, jeśli jest to klinicznie wskazane.

Stosowanie atezolizumabu w monoterapii w leczeniu pierwszego rzutu rozsianego niedrobnokomórkowego raka płuca

Przed rozpoczęciem leczenia pierwszego rzutu w monoterapii lekarze powinni wziąć pod uwagę opóźniony początek działania atezolizumabu u pacjentów z NDRP. Przy stosowaniu atezolizumabu obserwowano większą liczbę zgonów w ciągu 2,5 miesiąca po randomizacji, a następnie długoterminową korzyść z przeżycia w porównaniu z chemioterapią. Nie udało się zidentyfikować żadnego swoistego czynnika (czynników) związanego z wczesnymi zgonami (patrz punkt 5.1).

Pacjenci wykluczeni z badań klinicznych

Pacjenci z następującymi chorobami byli wykluczeni z badań klinicznych: choroba autoimmunologiczna w wywiadzie, zapalenie płuc w wywiadzie, czynny przerzut do mózgu, stan sprawności ECOG ≥2 (z wyłączeniem pacjentów z zaawansowanym NDRP, którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny), HIV, wirusowe zapalenie wątroby typu B lub typu C (w przypadku pacjentów bez HCC), istotna choroba sercowo-naczyniowa. To samo dotyczyło pacjentów z niedostateczną czynnością hematologiczną i czynnością narządów. Pacjenci, którym podano żywą, atenuowaną szczepionkę w czasie 28 dni poprzedzających włączenie do badania, systemowe leki immunostymulujące w czasie 4 tygodni lub systemowe leki immunosupresyjne w czasie 2 tygodni przed rozpoczęciem udziału w badaniu, a także antybiotyki doustnie lub dożylnie w ciągu 2 tygodni przed terminem rozpoczęcia badania byli wykluczeni z badań klinicznych.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Ten produkt leczniczy zawiera polisorbat 20. Każda fiolka produktu leczniczego Tecentriq 840 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 5,6 mg polisorbatu 20, co odpowiada 0,4 mg/ml. Każda fiolka produktu leczniczego Tecentriq 1200 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 8 mg polisorbatu 20, co odpowiada 0,4 mg/ml. Polisorbat 20 może powodować reakcje alergiczne.

Karta dla pacjenta

Osoby przepisujące ten lek muszą omówić z pacjentem zagrożenia związane z leczeniem produktem Tecentriq. Pacjent otrzyma kartę dla pacjenta i zalecenie, by zawsze mieć ją przy sobie.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono formalnych farmakokinetycznych badań interakcji z atezolizumabem. Atezolizumab jest usuwany z krążenia na drodze katabolizmu, dlatego nie należy spodziewać się wystąpienia interakcji metabolicznych typu lek-lek.

Należy unikać stosowania systemowych kortykosteroidów lub leków immunosupresyjnych przed rozpoczęciem leczenia atezolizumabem, ponieważ mogą one zaburzać aktywność farmakodynamiczną i skuteczność atezolizumabu. Jednak systemowe kortykosteroidy lub inne leki immunosupresyjne można stosować w leczeniu działań niepożądanych o podłożu immunologicznym po rozpoczęciu leczenia atezolizumabem (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję podczas leczenia atezolizumabem oraz przez 5 miesięcy po jego zakończeniu.

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania atezolizumabu u kobiet w ciąży. Nie przeprowadzono badań z atezolizumabem dotyczących jego wpływu na rozwój płodu i reprodukcję. Badania na zwierzętach wykazały, że zahamowanie szlaku PD-L1/PD-1 na modelach ciężarnych myszy może prowadzić do odrzucenia przez układ immunologiczny rozwijającego się płodu, co skutkuje jego zgonem (patrz punkt 5.3). Na podstawie mechanizmu działania leku, wyniki te wskazują istnienie ryzyka, że podanie atezolizumabu podczas ciąży może powodować uszkodzenie płodu, w tym zwiększony odsetek poronień lub martwych urodzeń.

Wiadomo, że ludzkie immunoglobuliny G1 (IgG1) przenikają przez barierę łożyskową, a atezolizumab jest IgG1; dlatego atezolizumab może być przekazywany od matki do rozwijającego się płodu.

Atezolizumabu nie należy stosować podczas ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga leczenia atezolizumabem.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy atezolizumab przenika do mleka kobiet karmiących. Atezolizumab jest przeciwciałem monoklonalnym i należy się spodziewać, że będzie obecny w siarze oraz, w niskim stężeniu, także w pokarmie w późniejszym okresie. Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodków i niemowląt. Należy podjąć decyzję, czy zaprzestać karmienia piersią, czy przerwać leczenie produktem leczniczym Tecentriq, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści z leczenia dla kobiety.

Płodność

Brak danych klinicznych dotyczących możliwego wpływu atezolizumabu na płodność. Nie przeprowadzono badań nad toksycznym wpływem atezolizumabu na reprodukcję i rozwój potomstwa. Wyniki 26-tygodniowego badania toksyczności po podaniu wielokrotnym wykazały jednak, że atezolizumab miał wpływ na cykle menstruacyjne przy szacunkowej wielkości AUC stanowiącej około 6-krotność AUC u pacjentów otrzymujących rekomendowaną dawkę i wpływ ten był przemijający (patrz punkt 5.3). Nie stwierdzono wpływu na męskie narządy rozrodcze.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Produkt leczniczy Tecentriq wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Pacjentom, u których wystąpi uczucie zmęczenia należy doradzić, aby nie prowadzili pojazdów, ani nie obsługiwali maszyn dopóki objawy te nie ulegną zmniejszeniu (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania atezolizumabu w monoterapii określono w oparciu o zbiorcze dane pochodzące od 5 039 pacjentów z licznymi rodzajami guzów. Do najczęstszych działań niepożądanych (>10%) należało uczucie zmęczenia (29,3%), zmniejszony apetyt (20,1%), wysypka (19,7%), nudności (18,8%), kaszel (18,2%), biegunka (18,1%), gorączka (17,9%), duszność (16,6%), bóle stawów (16,2%), świąd (13,3%), osłabienie (13%), ból pleców (12,2%), wymioty (11,7%), zakażenie układu moczowego (11,0%) i ból głowy (10,2%).

Bezpieczeństwo stosowania atezolizumabu podawanego w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi było oceniane u 4 535 pacjentów z wieloma typami guzów. Do najczęstszych działań niepożądanych (≥20%) należały: niedokrwistość (36,8%), neutropenia (36,6%), nudności (35,5%), uczucie zmęczenia (33,1%), łysienie (28,1%), wysypka (27,8%), biegunka (27,6%), małopłytkowość (27,1%), zaparcie (25,8%), zmniejszony apetyt (24,7%), neuropatia obwodowa (24,4%).

Stosowanie atezolizumabu w leczeniu adiuwantowym niedrobnokomórkowego raka płuca

Profil bezpieczeństwa atezolizumabu w leczeniu adiuwantowym w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) (badanie IMpower010) był zasadniczo zgodny z ogólnym profilem bezpieczeństwa stosowania leku w monoterapii w leczeniu choroby zaawansowanej. Niemniej, częstość występowania działań niepożądanych o podłożu immunologicznym przy stosowaniu atezolizumabu w badaniu IMpower010 wynosiła 51,7% w porównaniu z 38,4% w zbiorczej populacji pacjentów z zaawansowaną chorobą stosujących

monoterapię. W badaniu nad stosowaniem w leczeniu adiuwantowym nie stwierdzono nowych działań niepożądanych o podłożu immunologicznym.

Stosowanie atezolizumabu w skojarzeniu z bewacyzumabem, paklitakselem i karboplatyną

W badaniu oceniającym leczenie pierwszego rzutu NDRP (IMpower150) zaobserwowano ogólną większą częstość zdarzeń niepożądanych podczas stosowania schematu czterolekowego obejmującego atezolizumab, bewacyzumab, paklitaksel i karboplatynę w porównaniu ze schematem obejmującym atezolizumab, paklitaksel i karboplatynę, w tym zdarzenia 3 i 4 stopnia (63,6% w porównaniu do 57,5%), zdarzenia 5 stopnia (6,1% w porównaniu do 2,5%), zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu dla atezolizumabu (52,4% w powównaniu do 48,0%), a także zdarzenia niepożądane prowadzące do wycofania jakiegokolwiek leczenia w badaniu (33,8% w porównaniu do 13,3%). Nudności, biegunkę, zapalenie jamy ustnej, zmęczenie, gorączkę, zapalenie błon śluzowych, zmniejszenie łaknienia, zmniejszenie masy ciała, nadciśnienie i białkomocz zgłaszano częściej (różnica ≥5%) u pacjentów otrzymujących atezolizumab w skojarzeniu z bewacyzumabem, paklitakselem i karboplatyną. Innymi zdarzeniami niepożądanymi o znaczeniu klinicznym, jakie występowały częściej podczas stosowania atezolizumabu z bewacyzumabem, paklitakselem i karboplatyną, było krwawienie z nosa, krwioplucie i zdarzenia naczyniowo-mózgowe, włącznie ze zdarzeniami zakończonymi zgonem.

Więcej szczegółowych informacji o ciężkich działaniach niepożądanych podano w punkcie 4.4.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane zostały przedstawione według klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz częstości występowania w Tabeli 3 dla atezolizumabu podawanego w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym. Działania niepożądane, o których wiadomo, że mogą wystąpić po stosowaniu atezolizumabu lub chemioterapii podawanych oddzielnie, mogą wystąpić podczas leczenia tymi produktami leczniczymi łącznie, nawet jeśli reakcji tych nie odnotowano w badaniach klinicznych z zastosowaniem leczenia skojarzonego. Przyjęto następujące kategorie częstości: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000), bardzo rzadko (<1/10 000), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Działania niepożądane w obrębie każdej kategorii częstości występowania wymieniono według malejącego stopnia ciężkości.

Tabela 3: Podsumowanie działań niepożądanych występujących u pacjentów leczonych atezolizumabem

Atezolizumab w monoterapii		**Atezolizumab w leczeniu skojarzonym**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		
Bardzo często	zakażenie układu moczowego[a]	zakażenie płuc[b]
Często		posocznica[aj]
Rzadko	zakażenie wywołane wirusem cytomegalii	zakażenie wywołane wirusem cytomegalii
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		
Bardzo często	niedokrwistość[aw]	niedokrwistość[aw], małopłytkowość[d], neutropenia[e], leukopenia[f]
Często	małopłytkowość[d], neutropenia[e]	limfopenia[g]
Rzadko	limfohistiocytoza hemofagocytarna, niedokrwistość autoimmunohemolityczna[av]	limfohistiocytoza hemofagocytarna, niedokrwistość autoimmunohemolityczna[av]

Atezolizumab w monoterapii		Atezolizumab w leczeniu skojarzonym
Zaburzenia układu immunologicznego		
Często	reakcja związana z wlewem[h]	reakcja związana z wlewem[h]
Rzadko	sarkoidoza[ar]	
Zaburzenia endokrynologiczne		
Bardzo często		niedoczynność tarczycy[i]
Często	niedoczynność tarczycy[i], nadczynność tarczycy[j]	nadczynność tarczycy[j]
Niezbyt często	cukrzyca[k], niedoczynność nadnerczy[l], zapalenie przysadki mózgowej[m]	zapalenie przysadki mózgowej[m]
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		
Bardzo często	zmniejszony apetyt	zmniejszony apetyt
Często	hipokaliemia[ae], hiponatremia[af], hiperglikemia, hipoalbuminemia, hipofosfatemia, hipokalcemia	hipokaliemia[ae], hiponatremia[af], hipomagnezemia[n], hipoalbuminemia, hipofosfatemia, hipokalcemia
Zaburzenia układu nerwowego		
Bardzo często	ból głowy	neuropatia obwodowa[o], ból głowy
Często	neuropatia obwodowa[o]	omdlenie, zawroty głowy
Niezbyt często	zespół Guillaina-Barrégo[p], zapalenie opon i mózgu[q]	
Rzadko	zespół miasteniczny[r], porażenie nerwu twarzowego, zapalenie rdzenia kręgowego	porażenie nerwu twarzowego
Zaburzenia oka		
Niezbyt często	zapalenie błony naczyniowej oka[as]	
Rzadko		zapalenie błony naczyniowej oka[as]
Zaburzenia serca		
Często	choroby osierdzia[ao]	
Niezbyt często		choroby osierdzia[ao]
Rzadko	zapalenie mięśnia sercowego[s]	
Zaburzenia naczyniowe		
Bardzo często		nadciśnienie[ai]
Często	hipotensja	

Atezolizumab w monoterapii		Atezolizumab w leczeniu skojarzonym
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		
Bardzo często	duszność, kaszel	duszność, kaszel, zapalenie nosogardzieli[am]
Często	zapalenie płuc[t], niedotlenienie narządów i tkanek[ag], zapalenie nosogardzieli[am]	dysfonia
Zaburzenia żołądka i jelit		
Bardzo często	nudności, wymioty, biegunka[u]	nudności, wymioty, biegunka[u], zaparcie
Często	zapalenie jelita grubego[v], ból brzucha, dysfagia, ból jamy ustnej i gardła[w], suchość w jamie ustnej	zapalenie jamy ustnej, zaburzenia smaku, zapalenie jelita grubego[v]
Niezbyt często	zapalenie trzustki[x]	
Rzadko	celiakia	celiakia
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		
Często	wzrost aktywność AspAT, wzrost aktywności AlAT, zapalenie wątroby[y]	zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności AlAT
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		
Bardzo często	wysypka[z], świąd	wysypka[z], świąd, łysienie[ah]
Często	suchość skóry[ap]	
Niezbyt często	ciężkie niepożądane reakcje skórne[ak], łuszczyca[an], zmiany liszajowe[aq]	ciężkie niepożądane reakcje skórne[ak], łuszczyca[an]
Rzadko	pemfigoid	pemfigoid, zmiany liszajowe[aq]
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		
Bardzo często	ból stawów, ból pleców	ból stawów, bóle mięśniowo-szkieletowe[aa], ból pleców
Często	bóle mięśniowo-szkieletowe[aa], zapalenie stawów[at]	zapalenie stawów[at]
Niezbyt często	zapalenie mięśni[ab], zapalenie pochewki ścięgnistej[au]	zapalenie pochewki ścięgnistej[au]
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		
Często	zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	białkomocz[ac], zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi[c]
Niezbyt często	zapalenie nerek[ad]	
Częstość nieznana	niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego[al]	

Atezolizumab w monoterapii		Atezolizumab w leczeniu skojarzonym
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		
Bardzo często	gorączka, uczucie zmęczenia, osłabienie	gorączka, uczucie zmęczenia, osłabienie, obrzęki obwodowe
Często	choroba grypopodobna, dreszcze	
Badania diagnostyczne		
Często	zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy	zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy
Niezbyt często	zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi	

[a] W tym zgłoszenia przypadków zakażenia układu moczowego, zapalenia pęcherza moczowego, odmiedniczkowego zapalenia nerek, zakażenia układu moczowego pałeczkami *Escherichia,* bakteryjnego zakażenia układu moczowego, zakażenia nerek, ostrego odmiedniczkowego zapalenia nerek, przewlekłego odmiedniczkowego zapalenia nerek, odmiedniczkowego zapalenia nerek, ropnia nerki, paciorkowcowego zakażenia układu moczowego, zapalenia cewki moczowej, grzybiczego zakażenia układu moczowego, zakażenia układu moczowego bakterią *Pseudomonas.*
[b] W tym zgłoszenia przypadków zapalenia płuc, zapalenia oskrzeli, zakażenia dolnych dróg oddechowych, infekcyjnego wysięku w jamie opłucnej, zapalenia tchawicy i drzewa oskrzelowego, atypowego zapalenia płuc, ropnia płuc, infekcyjnego zaostrzenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, paranowotworowego zapalenia płuc, zakażenia opłucnej i ropnia opłucnej z odmą, pozabiegowego zapalenia płuc.
[c] W tym zgłoszenia przypadków zwiększenia stężenia kreatyniny we krwi, hiperkreatyninemii.
[d] W tym zgłoszenia przypadków małopłytkowości immunologicznej (zgłoszone w badaniach poza zbiorczym zestawieniem danych), małopłytkowości, zmniejszonej liczby płytek krwi.
[e] W tym zgłoszenia przypadków neutropenii, zmniejszenia liczby neutrofili, gorączki neutropenicznej, posocznicy neutropenicznej, granulocytopenii.
[f] W tym zgłoszenia przypadków zmniejszenia liczby białych krwinek, leukopenii.
[g] W tym zgłoszenia przypadków limfopenii, zmniejszenia liczby limfocytów.
[h] W tym zgłoszenia przypadków reakcji związanej z wlewem, zespołu uwalniania cytokin, nadwrażliwości, anafilaksji.
[i] W tym zgłoszenia przypadków dodatniego wyniku w kierunku przeciwciał przeciwtarczycowych, autoimmunologicznej niedoczynności tarczycy, autoimmunologicznego zapalenia tarczycy, zmniejszenia stężenia tyreotropiny we krwi, wzrostu stężenia tyreotropiny we krwi, zespołu niskiej fT3 i fT4 (ang. *euthyroid sick syndrome*), wola, niedoczynności tarczycy, niedoczynności tarczycy o podłożu immunologicznym, zapalenia tarczycy o podłożu immunologicznym, obrzęku śluzowatego, pierwotnej niedoczynności tarczycy, choroby tarczycy, zmniejszonego stężenia hormonów tarczycy, nieprawidłowych wyników badań czynności tarczycy, zapalenia tarczycy, ostrego zapalenia tarczycy, zmniejszenia stężenia tyroksyny, zmniejszenia stężenia wolnej tyroksyny, wzrostu stężenia wolnej tyroksyny, wzrostu stężenia tyroksyny, zmniejszenia stężenia trijodotyroniny, wzrostu stężenia trijodotyroniny, nieprawidłowego stężenia wolnej trijodotyroniny, zmniejszenia stężenia wolnej trijodotyroniny, wzrostu stężenia wolnej trijodotyroniny, bezobjawowego zapalenia tarczycy.
[j] W tym zgłoszenia przypadków nadczynności tarczycy, choroby Basedowa, oftalmopatii endokrynnej, wytrzeszczu.
[k] W tym zgłoszenia cukrzycy, cukrzycy typu 1, cukrzycowej kwasicy ketonowej, kwasicy ketonowej.
[l] W tym zgłoszenia niedoczynności nadnerczy, zmniejszonego stężenia kortykotropiny, niedoboru glukokortykoidów, pierwotnej niedoczynności nadnerczy, wtórnej niewydolności kory nadnerczy.
[m] W tym zgłoszenia zapalenia przysadki mózgowej, niedoczynności przysadki mózgowej, wtórnej niedoczynności kory nadnerczy, zaburzenia regulacji termicznej.
[n] W tym zgłoszenia przypadków hipomagnezemii, zmniejszenia stężenia magnezu we krwi.

[o] W tym zgłoszenia przypadków neuropatii obwodowej, neuropatii autoimmunologicznej, obwodowej neuropatii czuciowej, polineuropatii, zakażenia *Herpes zoster*, obwodowej neuropatii ruchowej, neuralgii amiotroficznej, obwodowej neuropatii czuciowo-ruchowej, neuropatii toksycznej, neuropatii aksonalnej, pleksopatii lędźwiowo-krzyżowej, neuropatii artropatycznej, zakażenia nerwów obwodowych, zapalenia nerwów, neuropatii o podłożu immunologicznym.
[p] W tym zgłoszenia zespołu Guillaina-Barrégo, wstępującego porażenia wiotkiego, polineuropatii demielinizacyjnej.
[q] W tym przypadki zapalenia mózgu, autoimmunologicznego zapalenia mózgu, zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, światłowstrętu.
[r] W tym przypadki miastenii (ang. *myasthenia gravis*).
[s] W tym zgłoszenia zapalenia mięśnia sercowego, zapalenia mięśnia sercowego o podłożu autoimmunologicznym i zapalenia mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym.
[t] W tym zgłoszenia zapalenia płuc, nacieków w płucach, zapalenia oskrzelików, choroby płuc o podłożu immunologicznym, zapalenia płuc o podłożu immunologicznym, choroby śródmiąższowej płuc, zapalenia pęcherzyków płucnych, zagęszczenia o typie matowej szyby, zwłóknienia płuc, toksyczności płucnej, popromiennego zapalenia płuc.
[u] W tym zgłoszenia przypadków biegunki, konieczności nagłych wypróżnień, nadmiernej aktywności układu pokarmowego, przyspieszonej motoryki przewodu pokarmowego.
[v] W tym zgłoszenia zapalenia jelita grubego, autoimmunologicznego zapalenia jelita grubego, niedokrwiennego zapalenia jelita grubego, mikroskopowego zapalenia jelita grubego, wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, zapalenia błony śluzowej jelita grubego wyłączonego z pasażu jelitowego, eozynofilowego zapalenia okrężnicy, zapalenia jelit o podłożu immunologicznym.
[w] W tym zgłoszenia przypadków bólu jamy ustnej i gardła, uczucia dyskomfortu jamy ustnej i gardła, podrażnienia gardła.
[x] W tym zgłoszenia autoimmunologicznego zapalenia trzustki, zapalenia trzustki, ostrego zapalenia trzustki, zwiększenia aktywności lipazy, zwiększenia aktywności amylazy.
[y] W tym zgłoszenia przypadków wodobrzusza, autoimmunologicznego zapalenia wątroby, rozpadu komórek wątroby, zapalenia wątroby, ostrego zapalenia wątroby, toksycznego zapalenia wątroby, toksycznych działań na wątrobę, zapalenia wątroby o podłożu immunologicznym, zaburzeń czynności wątroby, polekowego uszkodzenia wątroby, niewydolności wątroby, stłuszczenia wątroby, zmian w wątrobie, uszkodzenia wątroby, krwotoku z żylaków przełyku, żylaków przełyku, samoistnego bakteryjnego zapalenia otrzewnej.
[z] W tym zgłoszenia przypadków trądziku, pęcherzy, zapalenia skóry, trądzikopodobnego zapalenia skóry, alergicznego zapalenia skóry, wysypki polekowej, wyprysku, zakażonego wyprysku, rumienia, rumienia powiek, wysypki powiek, utrwalonej wysypki, zapalenia mieszków włosowych, czyraków, zapalenia skóry dłoni, zapalenia skóry o podłożu immunologicznym, pęcherzy wargowych, pęcherzy jamy ustnej wypełnionych krwią, zespołu erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, pemfigoidu, wysypki, wysypki rumieniowej, wysypki plamkowej, wysypki plamkowo-grudkowej, wysypki odropodobnej, wysypki grudkowej, wysypki grudkowo-krostkowej, wysypki ze świądem, wysypki krostkowej, wysypki pęcherzowej, zapalenia skóry moszny, łojotokowego zapalenia skóry, złuszczania się skóry, toksyczności skórnej, owrzodzeń skóry, wysypki w miejscu dostępu naczyniowego.
[aa] W tym zgłoszenia bólów mięśniowo-szkieletowych, bólów mięśni, bólu kości.
[ab] W tym zgłoszenia przypadków zapalenia mięśni, rabdomiolizy, polimialgii reumatycznej, zapalenia skórno-mięśniowego, ropnia mięśni, obecności mioglobiny w moczu, miopatii, zapalenia wielomięśniowego.
[ac] W tym zgłoszenia przypadków białkomoczu, obecności białka w moczu, hemoglobinurii, nieprawidłowości w badaniach moczu, zespołu nerczycowego, albuminurii.
[ad] W tym zgłoszenia przypadków zapalenia nerek, zapalenia nerek o podłożu autoimmunologicznym, zapalenia nerek w przebiegu plamicy Schönleina-Henocha, glomerulopatii paranowotworowej, cewkowo-śródmiąższowego zapalenia nerek.
[ae] W tym zgłoszenia przypadków hipokaliemii, zmniejszenia stężenia potasu we krwi, zmniejszenia ciśnienia parcjalnego tlenu.
[af] W tym zgłoszenia przypadków hiponatremii, zmniejszenia stężenia sodu we krwi.
[ag] W tym zgłoszenia przypadków niedotlenienia narządów i tkanek, zmniejszonej saturacji tlenem.
[ah] W tym zgłoszenia przypadków łysienia,wypadania brwi lub rzęs, łysienia plackowatego, łysienia całkowitego, skąpego owłosienia.
[ai] W tym zgłoszenia przypadków nadciśnienia, zwiększonego ciśnienia krwi, przełomu nadciśnieniowego, zwiększonego ciśnienia skurczowego krwi, nadciśnienia rozkurczowego, niedostatecznie kontrolowanego ciśnienia krwi, retinopatii nadciśnieniowej, nefropatii nadciśnieniowej, nadciśnienia pierwotnego, nadciśnienia ortostatycznego.
[aj] W tym zgłoszenia przypadków posocznicy, wstrząsu septycznego, posocznicy moczopochodnej, posocznicy z neutropenią, posocznicy płucnej, posocznicy bakteryjnej, posocznicy wywołanej przez bakterie z rodzaju *Klebsiella*, posocznicy jamy brzusznej, posocznicy wywołanej przez: grzyby z rodzaju *Candida*, bakterie z rodzaju *Escherichia*, bakterie z rodzaju *Pseudomonas*, bakterie z rodzaju gronkowców.

[ak] W tym zgłoszenia pęcherzowego zapalenia skóry, wysypki złuszczającej, rumienia wielopostaciowego, złuszczającego zapalenia skóry, uogólnionego złuszczającego zapalenia skóry, toksycznych zmian skórnych, zespołu Stevensa-Johnsona, reakcji na lek przebiegających z eozynofilią i objawami systemowymi, toksycznej nekrolizy naskórka, zapalenia naczyń skórnych.
[al] W tym zgłoszenia niezakaźnego zapalenia pęcherza moczowego i zapalenia pęcherza moczowego o podłożu immunologicznym.
[am] W tym zgłoszenia zapalenia nosogardzieli, przekrwienia błony śluzowej nosa i wycieku wydzieliny z nosa.
[an] W tym zgłoszenia łuszczycy, łuszczycopodobnego zapalenia skóry.
[ao] W tym zgłoszenia zapalenia osierdzia, wysięku osierdziowego, tamponady serca i zaciskającego zapalenia osierdzia.
[ap] W tym zgłoszenia suchości skóry, nadmiernego rogowacenia skóry.
[aq] W tym zgłoszenia rogowacenia liszajowatego, liszaja twardzinowego i liszaja płaskiego.
[ar] W tym zgłoszenia przypadków sarkoidozy, sarkoidozy płucnej i sarkoidozy węzłów chłonnych.
[as] W tym zgłoszenia przypadków zapalenia błony naczyniowej oka, zapalenia tęczówki i ciała rzęskowego oraz zapalenia tęczówki.
[at] W tym zgłoszenia przypadków zapalenia stawów, obrzęku stawów, choroby zwyrodnieniowej stawów, reumatoidalnego zapalenia stawów, zapalenia wielostawowego, choroby zwyrodnieniowej kręgosłupa, autoimmunologicznego zapalenia stawów, zapalenia stawów o podłożu immunologicznym, zapalenia stawów kręgosłupa, wysięku do stawów, artropatii, zapalenia skąpostawowego, choroby reumatycznej.
[au] W tym zgłoszenia przypadków zapalenia ścięgna, bólu ścięgna, zapalenia pochewki ścięgnistej i zapalenia błony maziowej.
[av] W tym zgłoszenia przypadków niedokrwistości autoimmunohemolitycznej, niedokrwistości hemolitycznej.
[aw] W tym zgłoszenia przypadków niedokrwistości, obniżonego stężenia hemoglobiny i zmniejszonej liczby czerwonych krwinek.

Opis wybranych działań niepożądanych

Poniższe dane odzwierciedlają informacje o istotnych działaniach niepożądanych występujących po zastosowaniu atezolizumabu w monoterapii w badaniach klinicznych (patrz punkt 5.1). Szczegółowe informacje o istotnych działaniach niepożądanych po podaniu atezolizumabu w leczeniu skojarzonym zostały przedstawione w sytuacji klinicznie istotnych różnic w porównaniu z monoterapią atezolizumabem. Wskazówki dotyczące postępowania w razie wystąpienia tych działań niepożądanych opisano w punktach 4.2 i 4.4.

Zapalenie płuc o podłożu immunologicznym

Zapalenie płuc występowało u 3,0% (151/5 039) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii. U tych pacjentów odnotowano trzy przypadki zgonów. Mediana czasu do wystąpienia objawów wyniosła 3,7 miesiąca (zakres: 3 dni do 29,8 miesiąca). Mediana czasu trwania wyniosła 1,7 miesiąca (zakres: 0 dni do 27,8+ miesiąca; + oznacza wartość odciętą). Zapalenie płuc było przyczyną przerwania leczenia atezolizumabem u 41 (0,8%) pacjentów. Zapalenie płuc wymagające podania kortykosteroidów wystąpiło u 1,8% (92/5 039) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii.

Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym

Zapalenie wątroby wystąpiło u 1,7% (88/5 039) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii. Trzech z 88 pacjentów zmarło. Mediana czasu do wystąpienia objawów wyniosła 1,4 miesiąca (zakres: 0 dni do 26,3 miesiąca). Mediana czasu trwania wyniosła 1 miesiąc (zakres: 0 dni do 52,1+ miesiąca; + oznacza wartość odciętą). Zapalenie wątroby prowadziło do przerwania leczenia atezolizumabem u 46 (0,9%) pacjentów. Zapalenie wątroby wymagające podania kortykosteroidów wystąpiło u 2,6% (130/5 039) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii.

Zapalenie jelita grubego o podłożu immunologicznym

Zapalenie jelita grubego wystąpiło u 1,2% (62/5 039) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii. Mediana czasu do wystąpienia objawów wyniosła 4,5 miesiąca (zakres: 15 dni do 36,4 miesiąca). Mediana czasu trwania wyniosła 1,4 miesiąca (zakres: 3 dni do 50,2+ miesiąca; + oznacza wartość odciętą). Zapalenie jelita grubego było przyczyną przerwania leczenia atezolizumabem u 24 (0,5%) pacjentów. Zapalenie jelita grubego wymagające podania kortykosteroidów wystąpiło u 0,6% (30/5 039) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii.

Choroby endokrynologiczne o podłożu immunologicznym

Zaburzenia tarczycy

Niedoczynność tarczycy wystąpiła u 8,5% (427/5 039) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii. Mediana czasu do wystąpienia objawów wyniosła 4,2 miesiąca (zakres 0 dni do 38,5 miesiąca). Niedoczynność tarczycy wystąpiła u 17,4% (86/495) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii w leczeniu adiuwantowym NDRP. Mediana czasu do wystąpienia objawów wyniosła 4,0 miesiące (zakres: 22 dni do 11,8 miesiąca).

Nadczynność tarczycy wystąpiła u 2,4% (121/5 039) pacjentów leczonych atezolizumabem w monoterapii. Mediana czasu do wystąpienia objawów wyniosła 2,7 miesiąca (zakres: 0 dni do 24,3 miesiąca). Nadczynność tarczycy wystąpiła u 6,5% (32/495) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii w leczeniu adiuwantowym NDRP. Mediana czasu do wystąpienia objawów wyniosła 2,8 miesiąca (zakres: 1 dzień do 9,9 miesiąca).

Niedoczynność nadnerczy

Niedoczynność nadnerczy wystąpiła u 0,5% (25/5 039) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii. Mediana czasu do wystąpienia objawów wyniosła 6,2 miesiąca (zakres: 3 dni do 21,4 miesięcy). Niedoczynność nadnerczy była przyczyną zakończenia leczenia atezolizumabem u 5 (0,1%) pacjentów. Niedoczynność nadnerczy wymagająca zastosowania kortykosteroidów wystąpiła u 0,4% (20/5 039) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii.

Zapalenie przysadki mózgowej

Zapalenie przysadki mózgowej wystąpiło u 0,2% (9/5 039) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii. Mediana czasu do wystąpienia objawów wyniosła 5,3 miesiąca (zakres: 21 dni do 13,7 miesiąca). Sześciu (0,1%) pacjentów wymagało zastosowania kortykosteroidów, a leczenie atezolizumabem zakończono u 1 (<0,1%) pacjenta.

Zapalenie przysadki mózgowej wystąpiło u 1,4% (15/1 093) pacjentów otrzymujących atezolizumab w skojarzeniu z paklitakselem, a następnie atezolizumab, doksorubicynę lub epirubicynę o podwyższonej gęstości dawki oraz cyklofosfamid. Mediana czasu do wystapienia objawów wyniosła 3,8 miesiąca (zakres: 2,4 do 10,7 miesiąca). Jedenastu pacjentów (1,0%) wymagało zastosowania kortykosteroidów. Leczenie atezolizumabem zakończono u 7 (0,6%) pacjentów.

Zapalenie przysadki mózgowej wystąpiło u 0,8 % (3/393) pacjentów otrzymujących atezolizumab z bewacyzumabem, paklitakselem i karboplatyną. Mediana czasu do wystąpienia objawów wyniosła 7,7 miesiąca (zakres: 5,0 do 8,8 miesiąca). Dwóch pacjentów wymagało zastosowania kortykosteroidów.

Zapalenie przysadki mózgowej wystąpiło u 0,4% (2/473) pacjentów otrzymujących atezolizumab w skojarzeniu z nab-paklitakselem i karboplatyną. Mediana czasu do wystąpienia objawów wyniosła 5,2 miesiąca (zakres: 5,1 do 5,3 miesiąca). Obaj pacjenci wymagali zastosowania kortykosteroidów.

Cukrzyca

Cukrzyca wystąpiła u 0,6% (30/5 039) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii. Mediana czasu do wystąpienia objawów wyniosła 5,5 miesiąca (zakres: 3 dni do 29,0 miesiąca). Cukrzyca była przyczyną przerwania leczenia atezolizumabem u <0,1% (3/5 039) pacjentów. Czterech (<0,1%) pacjentów wymagało zastosowania kortykosteroidów.

Cukrzyca wystąpiła u 2,0% (10/493) pacjentów z HCC otrzymujących atezolizumab w skojarzeniu z bewacyzumabem. Mediana czasu do wystąpienia objawów wynosiła 4,4 miesiąca (zakres: od 1,2 miesiąca do 8,3 miesiąca). W żadnym przypadku cukrzyca nie była przyczyną przerwania leczenia atezolizumabem.

Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu o podłożu immunologicznym

Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu wystąpiło u 0,4% (22/5 039) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii. Mediana czasu do wystąpienia objawów wyniosła 15 dni (zakres: 0 dni do 12,5 miesiąca). Mediana czasu trwania wyniosła 24 dni (zakres: 6 dni do 14,5+ miesiąca; + oznacza wartość odciętą).

Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu wymagające zastosowania kortykosteroidów wystąpiło u 0,2% (12/5 039) pacjentów otrzymujących atezolizumab i ośmiu (0,2%) pacjentów zakończyło leczenie atezolizumabem.

Neuropatie o podłożu immunologicznym

Zespół Guillaina-Barrégo i polineuropatia demielinizacyjna

Zespół Guillaina-Barrégo i polineuropatia demielinizacyjna wystąpiły u 0,1% (6/5 039) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii. Mediana czasu do wystąpienia objawów wyniosła 4,1 miesiąca (zakres: 18 dni do 8,1 miesiąca). Mediana czasu trwania wyniosła 8,0 miesięcy (zakres 18 dni do 24,5+ miesiąca; + oznacza wartość odciętą). Zespół Guillaina-Barrégo doprowadził do zakończenia leczenia atezolizumabem u 1 pacjenta (<0,1%). Zespół Guillaina-Barrégo wymagający zastosowania kortykosteroidów wystąpił u <0,1% (3/5 039) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii.

Porażenie nerwu twarzowego (niedowład twarzy) o podłożu immunologicznym

Niedowład twarzy wystąpił u <0,1% (1/5 039) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii. Czas do wystąpienia objawów wyniósł 29 dni. Czas trwania objawów wyniósł 1,1 miesiąca. Zdarzenie nie wymagało zastosowania kortykosteroidów ani nie prowadziło do zakończenia leczenia atezolizumabem.

Zapalenie rdzenia kręgowego o podłożu immunologicznym

Zapalenie rdzenia kręgowego wystąpiło u <0,1% (1/5 039) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii. Czas do wystąpienia objawów wyniósł 3 dni. Zdarzenie wymagało zastosowania kortykosteroidów, jednak nie prowadziło do zakończenia leczenia atezolizumabem.

Zespół miasteniczny

Myasthenia gravis wystąpiła u <0,1% (2/5 039) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii (w tym 1 przypadek miał charakter śmiertelny). Mediana czasu do wystąpienia objawów wyniosła 2,6 miesiąca (zakres: 1,2 miesiąca do 4 miesięcy).

Zapalenie trzustki o podłożu immunologicznym

Zapalenie trzustki, w tym wzrost aktywności amylazy i wzrost aktywności lipazy, wystąpiło u 0,8% (40/5 039) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii. Mediana czasu do wystąpienia objawów wyniosła 5 miesięcy (zakres: 0 dni do 24,8 miesiąca). Mediana czasu trwania wyniosła 24 dni (zakres: 3 dni do 40,4+ miesięca; + oznacza wartość odciętą). Zapalenie trzustki było przyczyną zakończenia leczenia atezolizumabem u 3 (<0,1%) pacjentów. Zapalenie trzustki wymagające zastosowania kortykosteroidów wystąpiło u 0,2% (8/5 039) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii.

Zapalenie mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym

Zapalenie mięśnia sercowego stwierdzono u <0,1% (5/5 039) pacjentów, którzy otrzymywali atezolizumab w monoterapii. Spośród 5 pacjentów otrzymujących leczenie adiuwantowe NDRP u jednego wystąpił zgon. Mediana czasu do wystąpienia objawów wyniosła 3,7 miesiąca (zakres 1,5 do 4,9 miesiąca). Mediana czasu trwania wyniosła 14 dni (zakres 12 dni do 2,8 miesiąca). Zapalenie mięśnia sercowego było przyczyną zakończenia leczenia atezolizumabem u 3 (<0,1%) pacjentów. Trzech (<0,1%) pacjentów wymagało podawania kortykosteroidów.

Zapalenie nerek o podłożu immunologicznym

Zapalenie nerek stwierdzono u 0,2% (11/5 039) pacjentów, którzy otrzymali atezolizumab. Mediana czasu do wystąpienia objawów wyniosła 5,1 miesiąca (zakres: 3 dni do 17,5 miesiąca). Zapalenie nerek było przyczyną zakończenia leczenia atezolizumabem u 5 (≤0,1%) pacjentów. Pięciu (0,1%) pacjentów wymagało podawania kortykosteroidów.

Zapalenie mięśni o podłożu immunologicznym

Zapalenie mięśni stwierdzono u 0,6% (32/5 039) pacjentów, którzy otrzymywali atezolizumab w monoterapii. Mediana czasu do wystąpienia objawów wyniosła 3,5 miesiąca (zakres: 12 dni do 11,5 miesięcy). Mediana czasu trwania wyniosła 3,2 miesiąca (zakres 9 dni do 51,1+ miesiąca; + oznacza wartość odciętą). Zapalenie mięśni było przyczyną zakończenia leczenia atezolizumabem u 6 (0,1%) pacjentów. Dziesięciu (0,2%) pacjentów wymagało podawania kortykosteroidów.

Ciężkie niepożądane reakcje skórne o podłożu immunologicznym

Ciężkie niepożądane reakcje skórne (SCARs) wystąpiły u 0,6% (30/5 039) pacjentów, którzy otrzymywali atezolizumab w monoterapii. Spośród 30 pacjentów, u jednego wystąpiło zdarzenie ze skutkiem śmiertelnym. Mediana czasu do wystąpienia objawów wynosiła 4,8 miesiąca (zakres 3 dni do 15,5 miesiąca). Mediana czasu trwania wynosiła 2,4 miesiąca (zakres 1 dzień do 37,5+ miesięcy; + oznacza wartość odciętą). SCARs doprowadziły do przerwania stosowania atezolizumabu u 3 (<0,1%) pacjentów. SCARs wymagające użycia systemowych kortykosteroidów wystąpiły u 0,2% (9/5 039) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii.

Choroby osierdzia o podłożu immunologicznym

Choroby osierdzia wystąpiły u 1% (49/5 039) pacjentów, którzy otrzymywali atezolizumab w monoterapii. Mediana czasu do wystąpienia objawów wynosiła 1,4 miesiąca (zakres: 6 dni do 17,5 miesiąca). Mediana czasu trwania objawów wynosiła 2,5 miesiąca (zakres: 0 dni do 51,5+ miesiąca; + oznacza wartość odciętą). U 3 (<0,1%) pacjentów choroby osierdzia prowadziły do zakończenia

leczenia produktem leczniczym Tecentriq. Choroby osierdzia wymagające zastosowania kortykosteroidów wystąpiły u 0,2% (7/5 039) pacjentów.

Skutki dla klasy inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych

Podczas leczenia innymi inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych notowano przypadki wystąpienia następującego działania niepożądanego, które może również wystąpić podczas leczenia atezolizumabem: zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki.

Immunogenność

W wielu badaniach II i III fazy u 13,1% do 54,1% pacjentów doszło do powstania przeciwciał przeciwlekowych (ADA) wywołanego leczeniem. U pacjentów tych występowała tendencja do ogólnie gorszego stanu zdrowia i gorszej wyjściowej charakterystyki choroby. Te dysproporcje w stanie zdrowia i wyjściowej charakterystyce choroby mogą zakłócać interpretację analiz farmakokinetycznych (PK), skuteczności i bezpieczeństwa. Aby ocenić wpływ ADA na skuteczność przeprowadzono analizy eksploracyjne z uwzględnieniem dysproporcji w wyjściowej charakterystyce zdrowia i choroby. Analizy te nie wykluczyły możliwego osłabienia korzyści w zakresie skuteczności u pacjentów, u których powstały ADA w porównaniu z pacjentami, u których nie doszło do ich wytworzenia. Mediana czasu do wystąpienia ADA wynosiła od 3 tygodni do 5 tygodni.

W danych zbiorczych obejmujących pacjentów leczonych atezolizumabem w monoterapii (N=3 460) oraz w terapii skojarzonej (N=2 285) odnotowano następujące odsetki zdarzeń niepożądanych (AE) odpowiednio w populacji pacjentów z ADA w porównaniu z populacją pacjentów bez ADA: AE w stopniu nasilenia 3.-4.: 46,2% w por. z 39,4%, ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE): 39,6% w por. z 33,3%, AE prowadzące do zakończenia leczenia: 8,5% w por. z 7,8% (w przypadku monoterapii); AE w stopniu nasilenia 3.-4.: 63,9% w por. z 60,9%, SAE: 43,9% w por. z 35,6%, AE prowadzące do zakończenia leczenia: 22,8% w por. z 18,4% (w przypadku leczenia skojarzonego). Dostępne dane nie pozwalają jednak na sformułowanie pewnych wniosków na temat możliwych wzorców występowania działań niepożądanych.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania atezolizumabu u dzieci i młodzieży nie zostało ustalone. W badaniu klinicznym z udziałem 69 dzieci i młodzieży (w wieku <18 lat) nie obserwowano nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa, a profil bezpieczeństwa był porównywalny z profilem bezpieczeństwa u dorosłych.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie obserwowano ogólnych różnic dotyczących bezpieczeństwa stosowania pomiędzy pacjentami w wieku <65, 65-74 i 75-84 lata, którzy otrzymywali atezolizumab w monoterapii. Dane dla pacjentów w wieku ≥85 lat są zbyt ograniczone, aby móc sformułować miarodajne wnioski dla tej populacji.

W badaniu IMpower150 wiek ≥65 lat wiązał się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych u pacjentów otrzymujących atezolizumab w skojarzeniu z bewacyzumabem, karboplatyną i paklitakselem.

W badaniach IMpower150, IMpower133 oraz IMpower110 dane dotyczące pacjentów w wieku ≥75 lat były zbyt ograniczone, by móc sformułować wnioski. W badaniu IPSOS dotyczącym leczenia pierwszego rzutu u pacjentów z NDRP, którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny, nie stwierdzono ogólnych różnic w profilu bezpieczeństwa między grupami wiekowymi pacjentów.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w Załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Brak informacji o przedawkowaniu atezolizumabu.

W razie przedawkowania należy ściśle monitorować stan pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych działań niepożądanych oraz wdrożyć odpowiednie leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne i koniugaty przeciwciał monoklonalnych, inhibitory PD-1/PD-L1 (białka programowanej śmierci komórki typu 1/liganda receptora programowanej śmierci komórki typu 1). Kod ATC: L01FF05.

Mechanizm działania

Ekspresja liganda receptora programowanej śmierci komórki typu 1 (PD-L1) może występować na komórkach guza i (lub) na komórkach układu immunologicznego naciekających guz, przyczyniając się do zahamowania przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej w mikrośrodowisku guza. Wiązanie PD-L1 z receptorami PD-1 i B7.1 znajdującymi się na komórkach T i komórkach prezentujących antygen hamuje cytotoksyczne działanie limfocytów T, proliferację limfocytów T i wytwarzanie cytokin.

Atezolizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym z klasy immunoglobulin G1 (IgG1), o zmodyfikowanym regionie Fc, które wiążąc się bezpośrednio z PD-L1 zapewnia podwójną blokadę dla receptorów PD-1 i B7.1 i uwalnia zahamowaną odpowiedź immunologiczną występującą za pośrednictwem PD-L1/PD-1, w tym reaktywację przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej bez wywoływania działań cytotoksycznych zależnych od przeciwciał. Atezolizumab nie wpływa na interakcję PD-L2/PD-1, co pozwala na utrzymywanie się sygnałów hamujących występujących za pośrednictwem PD-L2/PD-1.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Rak urotelialny

IMvigor211 (GO29294): Randomizowane badanie z udziałem uprzednio leczonych chemioterapią pacjentów z UC miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami

Przeprowadzono otwarte, wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane badanie III fazy (IMvigor211) w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania atezolizumabu w porównaniu z chemioterapią (winflunina, docetaksel lub paklitaksel zgodnie z wyborem badacza) u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym UC, u których doszło do progresji choroby podczas lub po zastosowaniu chemioterapii zawierającej pochodne platyny. Z badania wykluczono pacjentów z chorobą autoimmunologiczną w wywiadzie; czynnymi lub zależnymi od kortykosteroidów przerzutami do mózgu; pacjentów, którzy otrzymali żywą atenuowaną szczepionkę w okresie 28 dni przed włączeniem do badania; pacjentów po podaniu systemowych leków immunostymulujących w okresie 4 tygodni lub systemowych immunosupresyjnych produktów leczniczych w okresie 2 tygodni

przed włączeniem do badania. Oceny guza dokonywano co 9 tygodni podczas pierwszych 54 tygodni, a następnie co 12 tygodni. Tkanki nowotworu oceniano prospektywnie pod kątem ekspresji PD-L1 na komórkach układu immunologicznego naciekających guz (IC), a wyniki były wykorzystane do określenia podgrup ekspresji PD-L1 dla przeprowadzenia opisanych niżej analiz.

Do badania włączono w sumie 931 pacjentów. Pacjenci zostali randomizowani (1:1) do leczenia atezolizumabem lub chemioterapią. Randomizację stratyfikowano według rodzaju chemioterapii (winflunina vs taksan), poziomu ekspresji PD-L1 na IC (<5% vs z ≥5%), liczby prognostycznych czynników ryzyka (0 vs 1-3) i przerzutów do wątroby (tak vs nie). Prognostyczne czynniki ryzyka obejmowały czas od wcześniejszej chemioterapii wynoszący <3 miesiące, stan sprawności w skali ECOG (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*) >0 i stężenie hemoglobiny <10 g/dl.

Atezolizumab był stosowany w stałej dawce 1200 mg we wlewie dożylnym co 3 tygodnie. Zmniejszenie dawki atezolizumabu było niedozwolone. Pacjenci byli leczeni do momentu utraty korzyści klinicznej w ocenie badacza lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. Winfluninę podawano w dawce 320 mg/m^2 pc. we wlewie dożylnym w 1. dniu każdego 3-tygodniowego cyklu aż do progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. Paklitaksel podawano w dawce 175 mg/m^2 pc. we wlewie dożylnym w czasie powyżej 3 godzin w 1. dniu każdego 3-tygodniowego cyklu aż do progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. Docetaksel podawano w dawce 75 mg/m^2 pc. we wlewie dożylnym w 1. dniu każdego 3-tygodniowego cyklu aż do progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. Dla wszystkich leczonych pacjentów mediana czasu trwania leczenia wyniosła 2,8 miesiąca w grupie otrzymującej atezolizumab, 2,1 miesiąca w grupach otrzymujących winfluninę i paklitaksel oraz 1,6 miesiąca w grupie otrzymującej docetaksel.

Dane demograficzne i wyjściowa charakterystyka choroby populacji objętej analizą pierwotną były dobrze zrównoważone pomiędzy grupami leczenia. Mediana wieku wyniosła 67 lat (zakres: 31 do 88), a 77,1% pacjentów stanowili mężczyźni. Większość pacjentów była rasy białej (72,1%), 53,9% pacjentów w grupie chemioterapii otrzymywało winfluninę, 71,4% pacjentów miało co najmniej jeden niekorzystny prognostyczny czynnik ryzyka, a u 28,8% występowały przerzuty do wątroby w momencie włączenia do badania. Stan sprawności w skali ECOG przed włączeniem do badania oceniono na 0 (45,6%) lub 1 (54,4%). U 71,1% pacjentów guz pierwotny był zlokalizowany w pęcherzu, a u 25,4% pacjentów rozpoznano raka urotelialnego górnych dróg moczowych. U 24,2% pacjentów, którzy otrzymywali wcześniej jedynie terapię adiuwantową lub neoadiuwantową zawierającą pochodne platyny doszło do progresji w ciągu 12 miesięcy.

Pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności w badaniu IMvigor211 jest przeżycie całkowite (OS). Drugorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności ocenianymi przez badacza na podstawie kryteriów oceny odpowiedzi w guzach litych (RECIST) w 1.1 są: odsetek odpowiedzi obiektywnych (ORR), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) i czas trwania odpowiedzi (DOR). Porównania OS pomiędzy grupą badaną a grupą kontrolną w populacji IC2/3, IC1/2/3 i ITT (zgodna z intencją leczenia, tj. populacja ogólna) badano przy użyciu hierarchicznej procedury o stałej sekwencji w oparciu o stratyfikowany logarytmiczny test log-rank przy dwustronnym poziomie istotności wynoszącym 5% w następujący sposób: krok 1) populacja IC2/3; krok 2) populacja IC1/2/3; krok 3) populacja ogólna. Wyniki dotyczące OS dla kroku 2 i 3 mogły być formalnie badane pod kątem znamienności statystycznej tylko, jeśli wynik poprzedniego kroku był statystycznie znamienny.

Mediana obserwacji przeżycia wynosi 17 miesięcy. Analiza początkowa badania IMvigor211 nie osiągnęła założonego pierwszorzędowego punktu końcowego w odniesieniu do OS. Atezolizumab nie wykazał statystycznie znamiennej korzyści w zakresie przeżycia całkowitego w porównaniu z chemioterapią u pacjentów wcześniej leczonych, z rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami. Zgodnie z wcześniej ustalonym hierarchicznym porządkiem testowania, najpierw badano populację IC2/3 ze współczynnikiem ryzyka (HR) dla OS wynoszącym 0,87 (95% CI: 0,63; 1,21; mediana OS 11,1 vs. 10,6 miesiąca odpowiednio dla atezolizumabu i chemioterapii). Wartość p w stratyfikowanym teście log-rank wyniosła 0,41 i dlatego wyniki te są uznane za nieznamienne statystycznie w tej populacji. W konsekwencji, nie mogły być przeprowadzone formalne testy

znamienności statystycznej dla OS w populacji IC1/2/3 ani populacji ogólnej, a wyniki tych analiz zostały uznane za eksploracyjne. Najważniejsze wyniki uzyskane w populacji ogólnej podsumowano w Tabeli 4. Krzywą Kaplana-Meiera dla OS w populacji ogólnej przedstawiono na Rycinie 1.

Przeprowadzono aktualizację eksploracyjnej analizy przeżycia o medianie czasu trwania obserwacji przeżycia wynoszącej 34 miesiące w populacji ITT. Mediana OS wyniosła 8,6 miesiąca (95% CI: 7,8; 9,6) w grupie atezolizumabu oraz 8,0 miesiąca (95% CI: 7,2; 8,6) w grupie chemioterapii przy współczynniku ryzyka wynoszącym 0,82 (95% CI: 0,71; 0,94). Zgodnie z tendencją zaobserwowaną w analizie pierwotnej dla 12-miesięcznego OS, liczbowo większe odsetki 24-miesięcznego i 30-miesięcznego OS obserwowano u pacjentów w grupie atezolizumabu w porównaniu z grupą chemioterapii w populacji ITT. Odsetek pacjentów żyjących po 24 miesiącach (estymator KM) wyniósł 12,7% w grupie chemioterapii i 22,5% w grupie atezolizumabu; a po 30 miesiącach (estymator KM) odsetek ten wyniósł 9,8% w grupie chemioterapii oraz 18,1% w grupie atezolizumabu.

Tabela 4: Podsumowanie skuteczności u wszystkich pacjentów (IMvigor211)

Punkt końcowy oceny skuteczności	Atezolizumab (n = 467)	Chemioterapia (n = 464)
Pierwszorzędowy punkt końcowy oceny skuteczności		
OS *		
Liczba zgonów (%)	324 (69,4%)	350 (75,4%)
Mediana czasu do wystąpienia zdarzeń (miesiące)	8,6	8,0
95% CI	7,8; 9,6	7,2; 8,6
Stratyfikowany‡ współczynnik ryzyka (95% CI)	0,85 (0,73; 0,99)	
12-miesięczne OS (%)**	39,2%	32,4%
Drugorzędowe i eksploracyjne punkty końcowe		
PFS w ocenie badacza (RECIST w.1.1)		
Liczba zdarzeń (%)	407 (87,2%)	410 (88,4%)
Mediana czasu trwania PFS (miesiące)	2,1	4,0
95% CI	2,1; 2,2	3,4; 4,2
Stratyfikowany współczynnik ryzyka (95% CI)	1,10 (0,95; 1,26)	
ORR w ocenie badacza (RECIST w.1.1)	**n** = 462	**n** = 461
Liczba pacjentów z potwierdzoną odpowiedzią (%)	62 (13,4%)	62 (13,4%)
95% CI	10,45; 16,87	10,47; 16,91
Liczba odpowiedzi całkowitych (%)	16 (3,5%)	16 (3,5%)
Liczba odpowiedzi częściowych (%)	46 (10,0%)	46 (10,0%)
Liczba stabilizacji choroby (%)	92 (19,9%)	162 (35,1%)
DOR w ocenie badacza (RECIST w.1.1)	n = 62	n = 62
Mediana w miesiącach ***	21,7	7,4
95% CI	13,0; 21,7	6,1; 10,3

CI = przedział ufności; DOR = czas trwania odpowiedzi; ORR = odsetki odpowiedzi obiektywnych; OS = przeżycie całkowite; PFS = przeżycie wolne od progresji choroby; RECIST = kryteria oceny odpowiedzi w guzach litych w. 1.1.

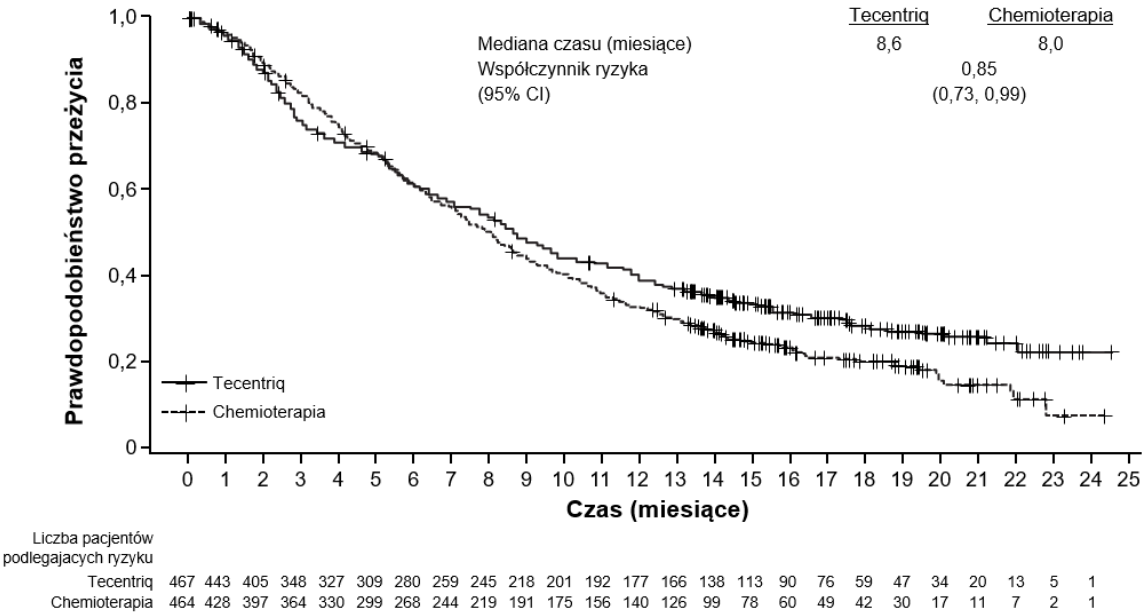
* Analizę OS w populacji wszystkich uczestników badania przeprowadzono na podstawie stratyfikowanego testu log-rank, a jej wynik przedstawiono tylko do celów opisowych (p=0,0378); zgodnie z wcześniej ustaloną hierarchią analizy wartość p dla analizy OS w populacji wszystkich uczestników badania nie może być uznana za statystycznie znamienną.

‡ Stratyfikowane według chemioterapii (winflunina vs taksan), ekspresji PD-L1 na IC (<5% vs ≥5%), liczby prognostycznych czynników ryzyka (0 vs z 1-3) i przerzutów do wątroby (tak vs nie).

** Na podstawie estymatora Kaplana-Meiera

*** Odpowiedzi utrzymywały się u 63% pacjentów odpowiadających na leczenie w grupie atezolizumabu i u 21% pacjentów odpowiadających na leczenie w grupie chemioterapii.

Rycina 1: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego (IMvigor211)



IMvigor210 (GO29293): Jednoramienne badanie z udziałem pacjentów z uprzednio nieleczonym rakiem urotelialnym, niekwalifikujących się do leczenia cisplatyną oraz pacjentów z rakiem urotelialnym leczonych uprzednio chemioterapią

U pacjentów z UC miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami (zwanym także rakiem urotelialnym pęcherza moczowego) przeprowadzono wieloośrodkowe, międzynarodowe, dwukohortowe, jednoramienne badanie kliniczne II fazy, IMvigor210.

Do badania włączono w sumie 438 pacjentów i utworzono dwie kohorty pacjentów. Do Kohorty 1 przydzielono uprzednio nieleczonych pacjentów z UC miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, niekwalifikujących się do chemioterapii opartej na cisplatynie lub pacjentów, u których wystąpiła progresja choroby co najmniej 12 miesięcy po leczeniu zgodnie ze schematem chemioterapii neoadiuwantowej lub adiuwantowej opartej na platynie. Do Kohorty 2 przydzielono pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jeden schemat chemioterapii oparty na platynie z powodu miejscowo zaawansowanego lub rozsianego UC lub wystąpiła u nich progresja choroby w czasie 12 miesięcy leczenia zgodnie ze schematem chemioterapii neoadiuwantowej lub adiuwantowej opartej na platynie.

W Kohorcie 1 119 pacjentów leczono atezolizumabem w dawce 1200 mg podawanym we wlewie dożylnym co 3 tygodnie, aż do progresji choroby. Mediana wieku wyniosła 73 lata. Większość pacjentów stanowili mężczyźni (81%) i pacjenci rasy białej (91%).

Kohorta 1 obejmowała 45 pacjentów (38%) w stanie sprawności 0 w skali ECOG, 50 pacjentów (42%) w stanie sprawności 1 w skali ECOG, u i 24 pacjentów (20%) w stanie sprawności 2 w skali ECOG, 35 pacjentów (29%) bez czynników ryzyka wg Bajorina (stan sprawności w skali ECOG ≥2 i obecność przerzutów do narządów trzewnych), 66 pacjentów (56%) z jednym czynnikiem ryzyka wg Bajorina i 18 pacjentów (15%) z dwoma czynnikami ryzyka wg Bajorina, 84 pacjentów (71%) z zaburzeniami czynności nerek (filtracja kłębuszkowa ang. *glomerular filtration rate* [GFR] <60 ml/min) i 25 pacjentów (21%) z przerzutami do wątroby.

Pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności w Kohorcie 1 był potwierdzony odsetek odpowiedzi obiektywnych (ORR), oceniany przez niezależny zespół oceniający (IRF, independent review facility) za pomocą kryteriów RECIST wersja 1.1.

Analizy początkowej dokonano, gdy wszyscy pacjenci ukończyli okres obserwacji trwający przynajmniej 24 tygodnie. Mediana czasu trwania leczenia wyniosła 15,0 tygodni, a mediana czasu trwania obserwacji przeżycia wyniosła 8,5 miesiąca u wszystkich włączonych do badania pacjentów. Przedstawiono klinicznie istotne wskaźniki ORR oceniane przez IRF według kryteriów RECIST w.1.1; porównanie z predefiniowanym wskaźnikiem odpowiedzi w historycznej grupie kontrolnej wynoszącym 10% wykazało jednak, że pierwszorzędowy punkt końcowy nie osiągnął istotności statystycznej. Potwierdzone wartości ORR według kryteriów RECIST w. 1.1 oceniane przez IRF wyniosły 21,9% (95% CI: 9,3; 40,0) u pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥5%, 18,8% (95% CI: 10,9; 29,0) u pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥1% i 19,3% (95% CI: 12,7; 27,6) u wszystkich włączonych do badania pacjentów. Mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR) nie została osiągnięta w żadnej podgrupie ekspresji PD-L1, ani w grupie wszystkich włączonych do badania pacjentów. Dane dla OS nie były dojrzałe z odsetkiem zdarzeń na poziomie około 40%. Mediana OS we wszystkich podgrupach pacjentów (ekspresja PD-L1 ≥5 % i ≥1 %) oraz u wszystkich włączonych pacjentów wyniosła 10,6 miesiąca.

Przeprowadzono aktualizację analizy przy medianie czasu trwania obserwacji przeżycia wynoszącej 17,2 miesiąca w Kohorcie 1, a jej wyniki podsumowano w Tabeli 5. Mediana DOR nie została osiągnięta w żadnej z podgrup ekspresji PD-L1, ani w grupie wszystkich włączonych do badania pacjentów.

Tabela 5: Podsumowanie zaktualizowanych wyników dotyczących skuteczności (IMvigor210 Kohorta 1)

Punkt końcowy oceny skuteczności	**Ekspresja PD-L1 ≥5% w IC**	**Ekspresja PD-L1 ≥1% w IC**	**Wszyscy uczestnicy**
ORR (oceniany przez IRF; RECIST w. 1.1)	n = 32	n = 80	n = 119
Liczba pacjentów z odpowiedzią (%)	9 (28,1%)	19 (23,8%)	27 (22,7%)
95% CI	13,8; 46,8	15,0; 34,6	15,5; 31,3
Liczba pacjentów z odpowiedzią całkowitą (%) 95% CI	4 (12,5%) (3,5; 29,0)	8 (10,0%) (4,4; 18,8)	11 (9,2%) (4,7; 15,9)
Liczba pacjentów z odpowiedzią częściową (%) 95% CI	5 (15,6%) (5,3; 32,8)	11 (13,8%) (7,1; 23,3)	16 (13,4%) (7,9; 20,9)
DOR (oceniany przez IRF; RECIST w. 1.1)	n = 9	n = 19	n = 27
Pacjenci ze zdarzeniem (%)	3 (33,3%)	5 (26,3%)	8 (29,6%)
Mediana (miesiące) (95% CI)	NE (11,1, NE)	NE (NE)	NE (14,1, NE)
PFS (oceniane przez IRF; RECIST w. 1.1)	n = 32	n = 80	n = 119
Pacjenci ze zdarzeniem (%)	24 (75,0%)	59 (73,8%)	88 (73,9%)
Mediana (miesiące) (95% CI)	4,1 (2,3; 11,8)	2,9 (2,1; 5,4)	2,7 (2,1; 4,2)
OS	n = 32	n = 80	n = 119
Pacjenci ze zdarzeniem (%)	18 (56,3%)	42 (52,5%)	59 (49,6%)
Mediana (miesiące) (95% CI)	12,3 (6,0, NE)	14,1 (9,2, NE)	15,9 (10,4, NE)
Wskaźnik 1-rocznego OS (%)	52,4%	54,8%	57,2%

CI = przedział ufności; DOR = czas trwania odpowiedzi; IC = komórki układu immunologicznego naciekające guz; IRF = niezależny zespół oceniający; NE = niemożliwe do oceny; ORR = odsetek odpowiedzi obiektywnych; OS = przeżycie całkowite; PFS = przeżycie wolne od progresji; RECIST = kryteria odpowiedzi na leczenie w przypadku guzów litych, w. 1.1.

W momencie przeprowadzania analizy końcowej Kohorty 1, mediana czasu trwania obserwacji przeżycia pacjentów wynosiła 96,4 miesiąca. Mediana OS u pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥5%

(pacjenci, których uwzględniono we wskazaniu terapeutycznym) wynosiła 12,3 miesiąca (95% CI: 6,0; 49,8).

W Kohorcie 2 równoważnymi pierwszorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były ORR potwierdzony w ocenie IRF za pomocą kryteriów RECIST w.1.1. i ORR oceniany przez badacza według zmodyfikowanych kryteriów RECIST (mRECIST). 310 pacjentów było leczonych atezolizumabem w dawce 1200 mg podawanej we wlewie dożylnym co 3 tygodnie do czasu utraty korzyści klinicznej. Wstępnej analizy Kohorty 2 dokonano, gdy wszyscy pacjenci ukończyli okres obserwacji trwający przynajmniej 24 tygodnie. Badanie osiągnęło równoważne pierwszorzędowe punkty końcowe w Kohorcie 2, wykazując statystycznie znamienne wskaźniki ORR oceniane przez IRF według kryteriów RECIST w.1.1 i oceniane przez badacza według mRECIST w porównaniu z predefiniowanym wskaźnikiem odpowiedzi w historycznej grupie kontrolnej wynoszącym 10%.

Przeprowadzono także analizę przy medianie czasu trwania obserwacji przeżycia wynoszącej 21,1 miesiąca dla Kohorty 2. Potwierdzone odsetki ORR wg IRF-RECIST w.1.1. wyniosły 28,0% (95% CI: 19,5; 37,9) u pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥5%, 19,3% (95% CI: 14,2; 25,4) u pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥1% i 15,8% (95% CI: 11,9; 20,4) w populacji ogólnej. Potwierdzony w ocenie badacza ORR według mRECIST wyniósł 29,0% (95% CI: 20,4; 38,9) u pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥5%, 23,7% (95% CI: 18,1; 30,1) u pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥1% i 19,7% (95% CI: 15,4; 24,6) w populacji ogólnej. Odsetek odpowiedzi całkowitych wg IRF-RECIST w.1.1. w populacji ogólnej wyniósł 6,1% (95% CI: 3,7; 9,4). W Kohorcie 2 mediana DOR nie została osiągnięta w żadnej z podgrup ekspresji PD-L1 ani w populacji ogólnej, chociaż została osiągnięta u pacjentów z ekspresją PD-L1 <1% (13,3 miesiąca; 95% CI 4,2, NE). Wskaźnik OS po 12 miesiącach wyniósł 37% u wszystkich włączonych pacjentów.

W momencie przeprowadzania analizy końcowej Kohorty 2, mediana czasu trwania obserwacji przeżycia pacjentów wynosiła 46,2 miesiąca. Mediana OS wynosiła 11,9 miesiąca (95% CI: 9,0; 22,8) u pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥5%, 9,0 miesiąca (95% CI: 7,1; 11,1) u pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥1% i 7,9 miesiąca (95% CI: 6,7; 9,3) u wszystkich włączonych pacjentów.

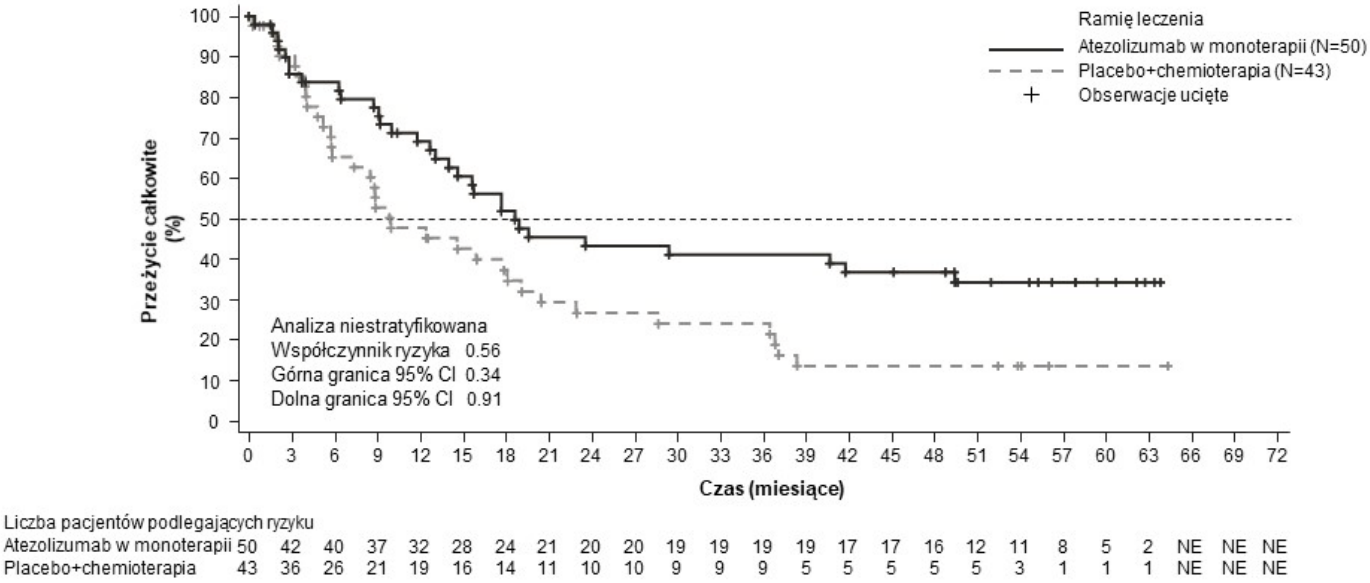
IMvigor130 (WO30070): badanie III fazy oceniające atezolizumab w monoterapii oraz w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny u pacjentów z uprzednio nieleczonym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym

W celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania atezolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie (tj. z cisplatyną lub karboplatyną w połączeniu z gemcytabiną - ramię A) lub atezolizumabu w monoterapii (ramię B, otwarte) w porównaniu z placebo i chemioterapią opartą na platynie (ramię C) u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym (UC), którzy nie otrzymali uprzednio leczenia systemowego choroby przerzutowej przeprowadzono częściowo zaślepione (wyłącznie ramiona A i C), wieloośrodkowe badanie fazy III z randomizacją, IMvigor130. Równoważnymi pierwszorzędowymi wynikami oceny skuteczności były: oceniany przez badacza, czas przeżycia wolnego od progresji (PFS) w ramieniu A w porównaniu z ramieniem C oraz przeżycie całkowite (OS) w ramieniu A w porównaniu z ramieniem C, a następnie w ramieniu B w porównaniu z ramieniem C, analizowane w sposób hierarchiczny. W ocenie przeżycia całkowitego nie osiągnięto istotności statystycznej pozwalającej na porównanie ramienia A z ramieniem C, w związku z czym nie można było przeprowadzić dalszych formalnych testów zgodnie z wcześniej zdefiniowaną hierarchiczną kolejnością testowania.

Zgodnie z zaleceniami niezależnego Komitetu Monitorującego Dane (iDMC), wynikającymi z wczesnego przeglądu danych dotyczących przeżycia, zaprzestano włączania do ramienia monoterapii atezolizumabem pacjentów, u których guzy wykazywały niską ekspresję PD-L1 (poniżej 5% komórek układu immunologicznego wybarwionych pozytywnie metodą immunohistochemiczną dla PD- L1 na podstawie oznaczenia testem VENTANA PD-L1 [SP142]), po zaobserwowaniu zmniejszenia czasu przeżycia całkowitego dla tej podgrupy w nieplanowanej wczesnej analizie, jednak nastąpiło to po włączeniu zdecydowanej większości pacjentów do badania.

Spośród 719 pacjentów włączonych do ramion monoterapii atezolizumabem (n=360) oraz wyłącznej chemioterapii (n=359), odpowiednio 50 i 43 pacjentów nie kwalifikowało się do podania cisplatyny według kryteriów Galsky'ego, a ich guzy cechowała wysoka ekspresja PD-L1 (≥5% komórek układu immunologicznego wybarwionych pozytywnie na obecność PD-L1 w oznaczeniu testem immunohistochemicznym VENTANA PD-L1 [SP142]). W analizie eksploracyjnej niestratyfikowany HR dla OS w tej grupie pacjentów wyniósł 0,56 (95% CI: 0,34; 0,91). Mediana OS wyniosła 18,6 miesiąca (95% CI: 14,0; 49,4) w ramieniu monoterapii atezolizumabem w porównaniu z 10,0 miesiącami (95% CI: 7,4; 18,1) w ramieniu samej chemioterapii (patrz Rycina 2).

Rycina 2: Krzywa Kaplana-Meiera przeżycia całkowitego u pacjentów niekwalifikujących się do podania cisplatyny, których guzy cechowała wysoka ekspresja PD-L1 (Ramię B w porównaniu z Ramieniem C)



Niedrobnokomórkowy rak płuca

Leczenie adiuwantowe niedrobnokomórkowego raka płuca we wczesnym stadium

IMpower010 (GO29527): Badanie III fazy z randomizacją z udziałem pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca poddanych resekcji po chemioterapii opartej na cisplatynie

Przeprowadzono otwarte, wieloośrodkowe badanie III fazy z randomizacją GO29527 (IMpower010), aby ocenić skuteczność i bezpieczeństwo stosowania atezolizumabu w leczeniu adiuwantowym u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB (guzy ≥4cm) – IIIA [według kryteriów klasyfikacji Międzynarodowej Unii Kontroli Raka, Amerykańskiego Wspólnego Komitetu ds. Raka (ang. *Union of International Cancer Control/American Joint Committee on Cancer*), wydanie 7].

Poniższe kryteria doboru definiują pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu, którzy są objęci wskazaniami terapeutycznymi i odzwierciedlają populację pacjentów w stadium II - IIIA zgodnie z siódmą edycją systemu klasyfikacji TNM raka płuca:

Guz o wielkości ≥5 cm; lub guzy dowolnej wielkości, którym towarzyszy status N1 lub N2; lub guzy inwazyjne dla struktur klatki piersiowej (bezpośrednio naciekające opłucną ścienną, ścianę klatki piersiowej, przeponę, nerw przeponowy, opłucną śródpiersiową, osierdzie ścienne, śródpiersie, serce, wielkie naczynia, tchawicę, nerw krtaniowy wsteczny, przełyk, trzon kręgu, ostrogę tchawicy); lub guzy obejmujące oskrzele główne <2 cm dystalnie od ostrogi tchawicy, ale bez zajęcia ostrogi

tchawicy; lub guzy, które są związane z niedodmą lub obturacyjnym zapaleniem pęcherzyków płucnych całego płuca; lub guzy z guzkiem (guzkami) satelitarnym w tym samym płacie lub innym płacie po tej samej stronie co pierwotny.

Z badania wyłączono pacjentów o statusie N2 z guzami naciekającymi śródpiersie, serce, wielkie naczynia, tchawicę, nerw krtaniowy wsteczny, przełyk, trzon kręgu, ostrogę tchawicy lub z guzkiem (guzkami) satelitarnymi w innym płacie po tej samej stronie.

Ogółem 1 280 pacjentów włączonych do badania poddano całkowitej resekcji guza i zakwalifikowano do podania maksymalnie 4 cykli chemioterapii opartej na cisplatynie. Schemat podawania chemioterapii opartej na cisplatynie opisano w Tabeli 6.

Tabela 6: Schemat podawania chemioterapii adiuwantowej (IMpower010)

Chemioterapia adiuwantowa oparta na cisplatynie: Cisplatyna 75 mg/m^2 dożylnie w Dniu 1. każdego 21-dniowego cyklu z jednym z następujących schematów leczenia	Winorelbina 30 mg/m^2 dożylnie, Dzień 1. i 8.
	Docetaksel 75 mg/m^2 dożylnie, Dzień 1.
	Gemcytabina 1250 mg/m^2 dożylnie, Dzień 1. i 8.
	Pemetrekset 500 mg/m^2 dożylnie, Dzień 1. (rak niepłaskonabłonkowy)

Po zakończeniu chemioterapii opartej na cisplatynie (maksymalnie do 4 cykli), do badania włączono ogółem 1005 pacjentów przydzielonych losowo w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej atezolizumab (Ramię A) lub najlepszą opiekę wspomagającą (ang. *best supportive care*, BSC) (Ramię B). Atezolizumab podawano w stałej dawce 1200 mg we wlewie dożylnym co 3 tygodnie przez 16 cykli, o ile nie wystąpiła progresja choroby lub niemożliwa do zaakceptowania toksyczność. Przydział losowy do grup stratyfikowano według płci, stadium choroby, obrazu histologicznego i ekspresji PD-L1.

Z badania wykluczono pacjentów z chorobą autoimmunologiczną w wywiadzie; osoby, którym w ciągu 28 dni poprzedzających przydział do grup podano żywą, atenuowaną szczepionkę; osoby, którym w ciągu 4 tygodni poprzedzających przydział do grup podano systemowe leki immunostymulujące lub w ciągu 2 tygodni poprzedzających randomizację podano systemowe leki immunosupresyjne. Oceny guza przeprowadzano w stanie wyjściowym na etapie randomizacji i co 4 miesiące przez pierwszy rok po zakończeniu Cyklu 1. w Dniu 1., a następnie co 6 miesięcy do piątego roku i dalej corocznie.

Dane demograficzne i wyjściowa charakterystyka choroby w badanej populacji były dobrze wyważone pomiędzy grupami terapeutycznymi. Mediana wieku wyniosła 62 lata (zakres: 26 do 84), mężczyźni stanowili 67%. Większość pacjentów była rasy białej (73%), 24% stanowili Azjaci (rasa żółta). Większość pacjentów stanowiły osoby palące obecnie lub w przeszłości (78%), a wyjściowy stan sprawności według ECOG wynosił 0 (55%) lub 1 (44%). Ogólnie, u 12% pacjentów występowała choroba w stadium IB, u 47% w stadium II i u 41% w stadium IIIA. Odsetek pacjentów, u których guzy wykazywały ekspresję PD-L1 ≥1% i ≥50% na komórkach guza, mierzoną testem VENTANA PD-L1 (SP263), wynosił odpowiednio 55% i 26%.

Pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności było przeżycie wolne od choroby (ang. *disease-free survival*, DFS) oceniane przez badacza. DFS określano jako czas od daty randomizacji do daty wystąpienia któregokolwiek z następujących zdarzeń: pierwszego udokumentowanego nawrotu choroby, nowego pierwotnego ogniska NDRP lub zgonu z jakiejkolwiek przyczyny, w zależności od tego, które ze zdarzeń nastąpiło wcześniej. Pierwszorzędowym celem oceny skuteczności było określenie DFS w populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥1% na komórkach guza w stadium II-IIIA. Kluczowymi drugorzędowymi celami oceny skuteczności było określenie DFS w populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥50% na komórkach guza w stadium II-IIIA oraz przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*, OS) w badanej populacji.

W momencie przeprowadzania śródokresowej analizy DFS badanie osiągnęło swój pierwszorzędowy punkt końcowy. W analizie wyników pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥50% na komórkach guza w stadium II-IIIA bez mutacji *EGFR* lub rearanżacji *ALK* (n=209) zaobserwowano poprawę DFS w grupie otrzymującej atezolizumab w porównaniu z grupą otrzymującą BSC. Wyniki były spójne w momencie końcowej analizy DFS, a mediana czasu obserwacji wyniosła 65 miesięcy.

Najważniejsze wyniki skuteczności DFS i OS dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥50% na komórkach guza w stadium II-IIIA bez mutacji *EGFR* i rearanżacji *ALK* podsumowano w Tabeli 7. Krzywą Kaplana-Meiera dla DFS przedstawiono na rycinie 3.

Tabela 7: Podsumowanie skuteczności w populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥50% na komórkach guza w stadium II-IIIA bez mutacji *EGFR* lub rearanżacji *ALK* (IMpower010)

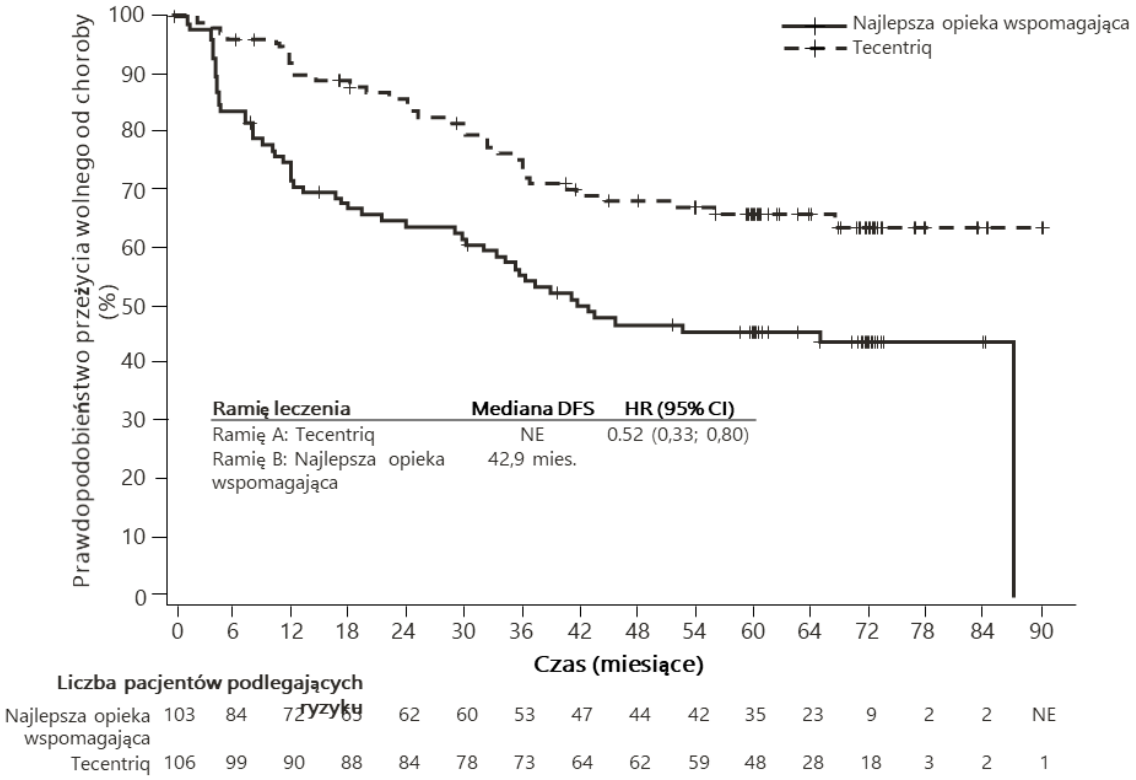
Punkt końcowy oceny skuteczności	**Ramię A** (Atezolizumab)	**Ramię B** (Najlepsza opieka wspomagająca)
DFS oceniany przez badacza*	n=106	n=103
Liczba zdarzeń (%)	34 (32,1%)	55 (53,4%)
Mediana czasu trwania DFS (miesiące)	NE	42,9
95% CI	(NE)	(32,0; NE)
Stratyfikowany współczynnik ryzyka (95% CI)‡	0,52 (0,33; 0,80)	
OS*	n=106	n=103
Liczba zdarzeń (%)	22 (20,8%)	41 (39,8%)
Mediana OS (miesiące)	NE	87,1
95% CI	(NE)	(72,0; NE)
Stratyfikowany współczynnik ryzyka (95% CI)‡	0,47 (0,28; 0,80)	

DFS – przeżycie wolne od choroby; CI – przedział ufności; NE – nie oszacowano

* Zaktualizowana analiza DFS i OS w punkcie odcięcia danych klinicznych 26 stycznia 2024

‡ Stratyfikowany według stadium choroby, płci i typu histologicznego.

Rycina 3: Krzywa Kaplana-Meiera przeżycia wolnego od choroby w populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥50% na komórkach guza w stadium II-IIIA bez mutacji *EGFR* lub rearanżacji *ALK* (IMpower010)



Obserwowana poprawa DFS w grupie otrzymującej atezolizumab w porównaniu z grupą otrzymującą BSC była konsekwentnie wykazywana w większości wstępnie określonych podgrup w populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥50% na komórkach guza w stadium II-IIIA bez mutacji *EGFR* lub rearanżacji *ALK*, w tym zarówno u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP (nieustalony HR 0,40, 95% CI: 0,23; 0,70; mediana DFS nieoszacowana vs. 36,8 miesiąca) jak u pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP (niestratyfikowany HR 0,67, 95% CI: 0,34; 1,32; mediana DFS nie mogła zostać oszacowana).

Leczenie pierwszego rzutu w zaawansowanym niedrobnokomórkowym raku płuca

IMpower150 (GO29436): Badanie III fazy z randomizacją z udziałem pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP z przerzutami nieotrzymujących wcześniej chemioterapii, w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatyną z bewacyzumabem lub bez.

Przeprowadzono otwarte, wieloośrodkowe, międzynarodowe badanie III fazy z randomizacją, IMpower150, aby ocenić skuteczność i bezpieczeństwo stosowania atezolizumabu w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatyną z bewacyzumabem lub bez, u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP z przerzutami, którzy nie otrzymywali wcześniej chemioterapii.

Pacjenci byli wykluczeni z badania, jeśli w wywiadzie występowała u nich choroba autoimmunologiczna, podanie żywej atenuowanej szczepionki w ciągu 28 dni przed randomizacją, podanie systemowych leków immunostymulujących w ciągu 4 tygodni lub systemowego leku immunosupresyjnego w ciągu 2 tygodni przed randomizacją, wykazywali aktywne lub nieleczone przerzuty do OUN, wyraźnie naciekanie guza na duże naczynia krwionośne klatki piersiowej lub wyraźne powstawanie jam w zmianach płucnych, widoczne w badaniach obrazowych. Oceny guza dokonywano co 6 tygodni przez pierwsze 48 tygodni licząc od dnia 1. cyklu 1., a później co 9 tygodni.

Próbki guza oceniano pod kątem ekspresji PD-L1 na komórkach guza (TC) i komórkach układu immunologicznego (IC) naciekających guz, a na podstawie tych oznaczeń wyodrębniono podgrupy o różnej ekspresji PD-L1 w celu przeprowadzenia opisanych niżej analiz.

Do badania włączono ogółem 1202 pacjentów, którzy zostali losowo przydzieleni (w stosunku 1:1:1) do leczenia schematami opisanymi w Tabeli 8. Randomizację stratyfikowano ze względu na płeć, obecność przerzutów do wątroby oraz ekspresję PD-L1 na TC i IC.

Tabela 8: Schematy leczenia dożylnego (IMpower150)

Schemat leczenia	Indukcja (cztery do sześciu 21-dniowych cykli)	Leczenie podtrzymujące (cykle 21-dniowe)
A	Atezolizumab[a] (1200 mg) + paklitaksel (200 mg/m^2 pc.)[b,c] + karboplatyna[c] (AUC 6)	Atezolizumab[a] (1200 mg)
B	Atezolizumab[a] (1200 mg) + bewacyzumab[d] (15 mg/kg mc.) + paklitaksel (200 mg/m^2 pc.)[b,c] + karboplatyna[c] (AUC 6)	Atezolizumab[a] (1200 mg) + bewacyzumab[d] (15 mg/kg mc.)
C	Bewacyzumab[d] (15 mg/kg mc.) + paklitaksel (200 mg/m^2 pc.)[b,c] + karboplatyna[c] (AUC 6)	Bewacyzumab[d] (15 mg/kg mc.)

[a] Atezolizumab jest podawany do momentu utraty korzyści klinicznej według oceny badacza
[b] Dawka początkowa paklitakselu u pacjentów rasy żółtej/pochodzenia azjatyckiego wynosiła 175 mg/m^2 pc. z uwagi na wyższy całkowity poziom hematologicznych działań toksycznych u pacjentów z krajów azjatyckich w porównaniu z pacjentami z krajów nieazjatyckich
[c] Paklitaksel i karboplatyna są podawane do zakończenia 4 lub 6 cykli bądź progresji choroby, wystąpienia nietolerowanej toksyczności, w zależności od tego, które tych zdarzeń wystąpi wcześniej
[d] Bewacyzumab jest podawany do momentu progresji choroby lub nietolerowanej toksyczności

Dane demograficzne i wyjściowa charakterystyka choroby w badanej populacji były dobrze wyważone pomiędzy grupami terapeutycznymi. Mediana wieku wyniosła 63 lata (zakres: 31 do 90), mężczyźni stanowili 60%. Większość pacjentów była rasy białej (82%). U około 10% pacjentów występowała potwierdzona mutacja EGFR, u 4% wykazano rearanżacje ALK, u 14% przerzut do wątroby przed rozpoczęciem badania, i większość pacjentów stanowiły osoby palące obecnie lub w przeszłości (80%). Wyjściowy stan sprawności wg ECOG wynosił 0 (43%) lub 1 (57%). W 51% guzów występujących u pacjentów stwierdzono ekspresję PD-L1 ≥1% TC lub ≥1% IC, a w 49% guzów występowała ekspresja PD-L1 <1% TC i <1% IC.

W chwili przeprowadzania końcowej analizy PFS mediana czasu obserwacji pacjentów wynosiła 15,3 miesiąca. Populacja ITT, w tym pacjenci z mutacjami EGFR lub rearanżacjami ALK, którzy powinni byli wcześniej otrzymać leczenie inhibitorami kinazy tyrozynowej, wykazywała klinicznie znaczącą poprawę PFS w grupie B w porównaniu z grupą C (HR = 0,61, 95% CI: 0,52; 0,72; mediana PFS 8,3 w por. z 6,8 miesiąca).

W chwili przeprowadzania etapowej analizy OS mediana czasu obserwacji pacjentów wynosiła 19,7 miesiąca. Najważniejsze wyniki tej analizy, a także zaktualizowanej analizy PFS w populacji ITT podsumowano w Tabelach 9 i 10. Krzywą Kaplana-Meiera dla OS w populacji ITT przedstawiono na Rycinie 4. Rycina 5 przedstawia wynik OS w populacji ITT w podgrupach wyodrębnionych ze względu na ekspresję PD-L1. Aktualizację wyników dotyczących PFS przedstawiono także na Rycinach 6 i 7.

Tabela 9: Podsumowanie zaktualizowanych wyników dotyczących skuteczności w populacji ITT (IMpower150)

Punkt końcowy oceny skuteczności	Grupa A (atezolizumab + paklitaksel + karboplatyna)	Grupa B (atezolizumab + bewacyzumab + paklitaksel + karboplatyna)	Grupa C (bewacyzumab + paklitaksel + karboplatyna)
Drugorzędowe punkty końcowe[#]			
PFS oceniane przez badacza (wg RECIST w. 1.1)*	n = 402	n = 400	n = 400
Liczba zdarzeń (%)	330 (82,1%)	291 (72,8%)	355 (88,8%)
Mediana czasu trwania PFS (miesiące)	6,7	8,4	6,8
95% CI	(5,7; 6,9)	(8,0; 9,9)	(6,0; 7,0)
Stratyfikowany współczynnik ryzyka [‡^] (95% CI)	0,91 (0,78; 1,06)	0,59 (0,50; 0,69)	---
Wartość p[1,2]	0,2194	<0,0001	
12-miesięczne PFS (%)	24	38	20
Analiza etapowa OS*	n = 402	n = 400	n = 400
Liczba zgonów (%)	206 (51,2%)	192 (48,0%)	230 (57,5%)
Mediana czasu do wystąpienia zdarzeń (miesiące)	19,5	19,8	14,9
95% CI	(16,3; 21,3)	(17,4; 24,2)	(13,4; 17,1)
Stratyfikowany współczynnik ryzyka[‡^] (95% CI)	0,85 (0,71; 1,03)	0,76 (0,63; 0,93)	---
wartość p[1,2]	0,0983	0,006	
6-miesięczne OS (%)	84	85	81
12-miesięczne OS (%)	66	68	61
Najlepsza całkowita odpowiedź w ocenie badacza[3]* (w. RECIST 1.1)	n = 401	n = 397	n = 393
Liczba pacjentów z odpowiedzią (%)	163 (40,6%)	224 (56,4%)	158 (40,2%)
95% CI	(35,8; 45,6)	(51,4; 61,4)	(35,3; 45,2)
Liczba odpowiedzi całkowitych (%)	8 (2,0%)	11 (2,8%)	3 (0,8%)
Liczba odpowiedzi częściowych (%)	155 (38,7%)	213 (53,7%)	155 (39,4%)
DOR w ocenie badacza* (RECIST w. 1.1)	n = 163	n = 224	n = 158
Mediana w miesiącach	8,3	11,5	6,0
95% CI	(7,1; 11,8)	(8,9; 15,7)	(5,5; 6,9)

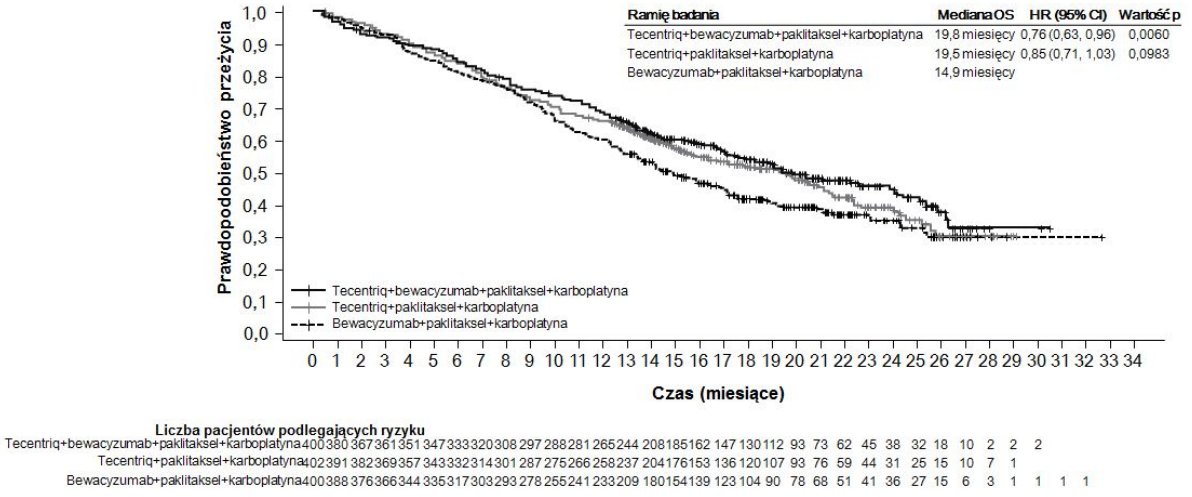
[#] Pierwszorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były PFS i OS, które były analizowane w populacji ITT-typu dzikiego (WT), tj. z wykluczeniem pacjentów z mutacjami EGFR lub rearanżacjami ALK
[1]Na podstawie stratyfikowanego logarytmicznego testu rang
[2] Do celów informacyjnych; w populacji ITT porównania pomiędzy Grupą B a Grupą C, a także pomiędzy Grupą A a Grupą C nie były jeszcze formalnie badane zgodnie z określoną wcześniej hierarchią analizy
[3]Najlepsza całkowita odpowiedź na leczenie w odniesieniu do odpowiedzi całkowitej i odpowiedzi częściowej
[‡] Stratyfikacja ze względu na płeć, obecność przerzutów do wątroby i ekspresję PD-L1 na TC i IC
^ Grupa C jest grupą porównawczą dla wszystkich współczynników ryzyka
* Zaktualizowana analiza PFS i etapowa analiza OS w punkcie odcięcia danych klinicznych 22 stycznia 2018
PFS = przeżycie wolne od progresji; RECIST = Kryteria odpowiedzi na leczenie w guzach litych w. 1.1 (ang. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v. 1.1*).
CI = przedział ufności; DOR = czas trwania odpowiedzi; OS = przeżycie całkowite.

Tabela 10: Podsumowanie zaktualizowanych wyników dotyczących skuteczności dla Grupy A w porównaniu z Grupą B w populacji ITT (IMpower150)

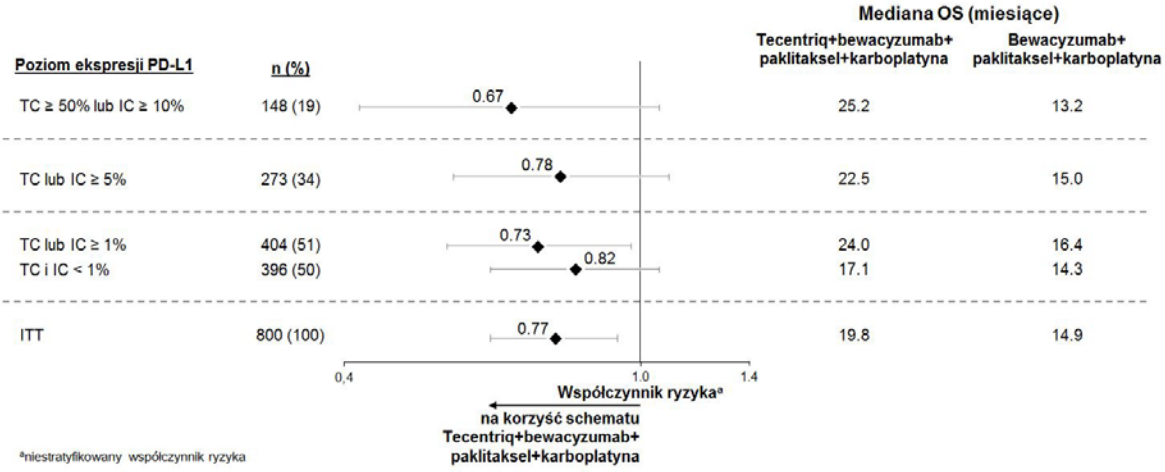
Punkt końcowy oceny skuteczności	Grupa A (Atezolizumab + Paklitaksel + Karboplatyna)	Grupa B (Atezolizumab + Bewacyzumab + Paklitaksel + Karboplatyna)
PFS oceniane przez badacza (wg RECIST w. 1.1)*	n = 402	n = 400
Liczba zdarzeń (%)	330 (82,1%)	291 (72,8%)
Mediana czasu trwania PFS (miesiące)	6,7	8,4
95% CI	(5,7; 6,9)	(8,0; 9,9)
Stratyfikowany współczynnik ryzyka ‡^ (95% CI)	0,67 (0,57; 0,79)	
Wartość p[1,2]	<0,0001	
Analiza etapowa OS *	n = 402	n = 400
Liczba zgonów (%)	206 (51,2%)	192 (48,0%)
Mediana czasu do wystąpienia zdarzeń (miesiące)	19,5	19,8
95% CI	(16,3; 21,3)	(17,4, 24,2)
Stratyfikowany współczynnik ryzyka ‡^ (95% CI)	0,90 (0,74; 1,10)	
Wartość p[1,2]	0,3000	

[1] Na podstawie stratyfikowanego logarytmicznego testu rang
[2] Do celów informacyjnych; w populacji ITT porównania pomiędzy Grupą A a Grupą B nie były uwzględnione w predefiniowanej hierarchii analizy
‡ Stratyfikacja ze względu na płeć, obecność przerzutów do wątroby i ekspresję PD-L1 na TC i IC
* Zaktualizowana analiza PFS i analiza etapowa OS w punkcie odcięcia danych klinicznych 22 stycznia 2018
^ Grupa A jest grupą porównawczą dla wszystkich współczynników ryzyka

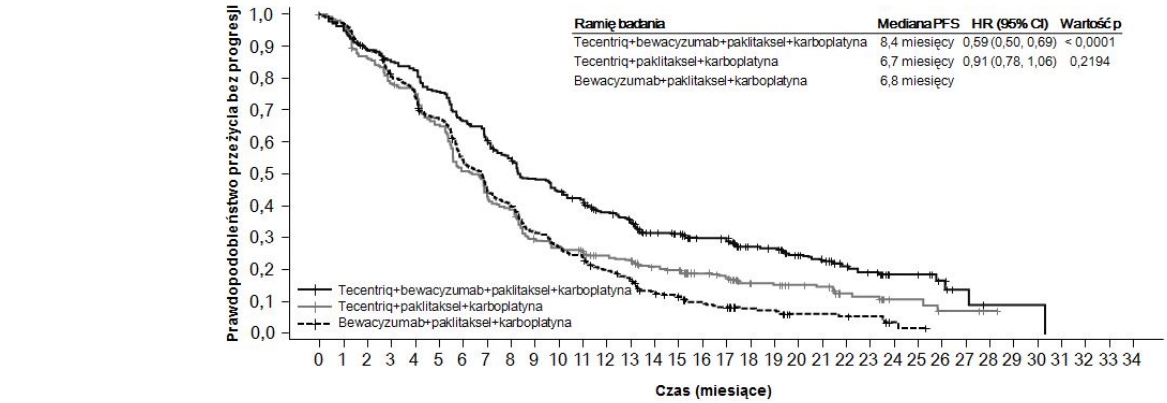
Rycina 4: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego w populacji ITT (IMpower150)



Rycina 5: Wykres drzewiasty (forest plot) przeżycia całkowitego z uwzględnieniem ekspresji PD-L1 w populacji ITT, grupa B w porównaniu z grupą C (IMpower150)



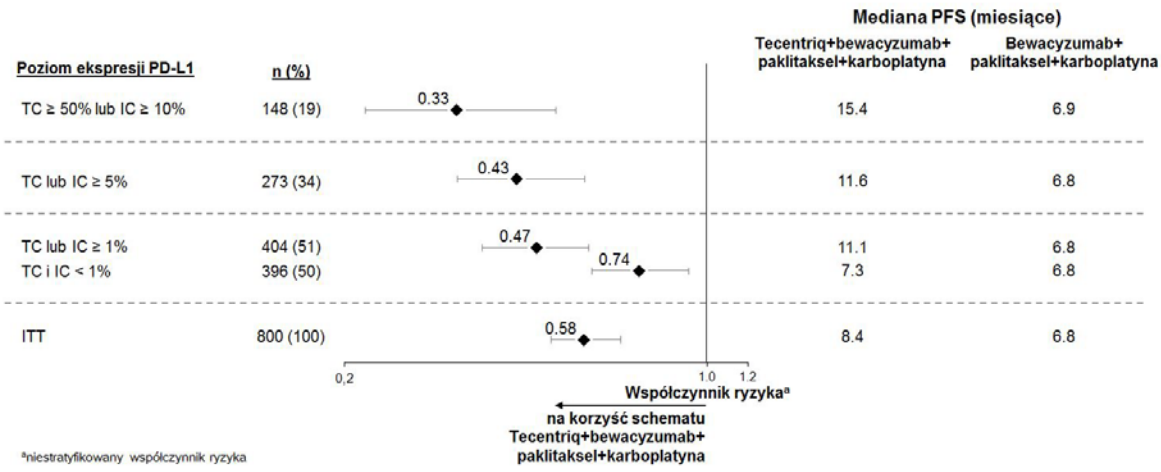
Rycina 6: Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS w populacji ITT (IMpower150)



Liczba pacjentów podlegających ryzyku

Tecentriq+bewacyzumab+paklitaksel+karboplatyna	400	376	352	336	326	297	262	240	215	189	174	163	141	127	96	91	76	75	58	55	40	35	26	22	13	12	7	3	1	1	1
Tecentriq+paklitaksel+karboplatyna	402	387	343	313	302	258	204	171	154	116	105	100	87	83	66	62	48	43	31	29	25	23	14	13	6	6	3	3	1		
Bewacyzumab+paklitaksel+karboplatyna	400	385	353	318	297	261	213	176	154	122	104	93	74	62	43	35	26	22	16	15	8	8	7	6	2	1					

Rycina 7: Wykres drzewiasty (forest plot) przeżycia wolnego od progresji choroby z uwzględnieniem ekspresji PD-L1 w populacji ITT, grupa B w por. z grupą C (IMpower150)



W Grupie B w porównaniu z Grupą C analizy predefiniowanych podgrup z etapowej analizy OS wykazały poprawę OS u pacjentów z mutacjami EGFR lub rearanżacjami ALK (współczynnik ryzyka [HR] = 0,54, 95% CI: 0,29; 1,03; mediana OS = nie została osiągnięta wobec 17,5 miesiąca) i przerzutami do wątroby (HR = 0,52, 95% CI: 0,33; 0,82; mediana OS = 13,3 wobec 9,4 miesiąca). Poprawę PFS wykazano także u pacjentów z mutacjami EGFR lub rearanżacjami ALK (HR = 0,55, 95% CI: 0,35; 0,87; mediana PFS = 10,0 wobec 6,1 miesiąca) i przerzutami do wątroby (HR = 0,41, 95% CI: 0,26; 0,62; mediana PFS = 8,2 wobec 5,4 miesiąca). Wyniki dotyczące OS były podobne w podgrupach pacjentów w wieku <65 lat i ≥65 lat. Dane dotyczące pacjentów w wieku ≥75 lat są zbyt ograniczone, aby sformułować wnioski dla tej populacji. W przypadku analiz wszystkich podgrup nie planowano przeprowadzenia formalnych testów statystycznych.

Badanie IMpower130 (GO29537): Randomizowane badanie III fazy z udziałem pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP z przerzutami nieotrzymujących wcześniej chemioterapii, w skojarzeniu z nab-paklitakselem i karboplatyną

Przeprowadzono otwarte, randomizowane badanie III fazy GO29537 (IMpower130), w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania atezolizumabu w skojarzeniu z nab-paklitakselem i karboplatyną u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP z przerzutami nieotrzymujących wcześniej chemioterapii. Pacjenci z mutacjami EGFR lub rearanżacjami ALK musieli być wcześniej leczeni inhibitorami kinazy tyrozynowej.

Stopień zaawansowania choroby u pacjentów oceniano według klasyfikacji Amerykańskiego Wspólnego Komitetu Raka (ang. *American Joint Committee on Cancer*, AJCC), wydanie 7. Pacjentów wykluczano z udziału w badaniu, jeśli: w wywiadzie stwierdzono u nich chorobę autoimmunologiczną, otrzymali żywą, atenuowaną szczepionkę w okresie 28 dni przed randomizacją, otrzymali leki immunostymulujące w okresie 4 tygodni lub systemowe leki immunosupresyjne w okresie 2 tygodni przed randomizacją oraz występowały u nich aktywne lub nieleczone przerzuty do OUN. Pacjenci, którzy wcześniej byli leczeni agonistami CD137 lub lekami powodującymi blokadę immunologicznych punktów kontrolnych (anty-PD-1 i przeciwciała terapeutyczne anty-PD-L1) nie byli kwalifikowani do badania. Jednak pacjenci wcześniej otrzymujący leczenie anty-CTLA-4 mogli być włączani do badania, o ile ostatnią dawkę tego leku przyjęli co najmniej 6 tygodni przed randomizacją i nie występowały u nich w wywiadzie ciężkie immunologiczne zdarzenia niepożądane leku anty-CTLA-4 (stopnia 3 i 4 wg NCI CTCAE). Oceny guza przeprowadzano co 6 tygodni w pierwszych 48 tygodniach po cyklu 1., a następnie co 9 tygodni. Wycinki guza były oceniane pod kątem ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych (TC) i na komórkach immunologicznych naciekających guz (IC), a wyniki wykorzystano do wyodrębnienia podgrup o różnej ekspresji PD-L1 w celu przeprowadzenia niżej opisanych analiz.

Pacjenci, w tym także pacjenci z mutacjami EGFR lub rearanżacjami ALK byli włączani do badania i losowo przydzielani w stosunku 2:1 do leczenia według jednego ze schematów opisanych w Tabeli 11. Randomizację stratyfikowano z uwzględnieniem płci, obecności przerzutów do wątroby i ekspresji PD-L1 w TC i IC. Pacjenci stosujący schemat leczenia B mogli zmienić leczenie i otrzymywać atezolizumab w monoterapii po wystąpieniu progresji choroby.

Tabela 11: Schematy leczenia dożylnego (badanie IMpower130)

Schemat leczenia	**Indukcja (Cztery do sześciu 21-dniowych cykli)**	**Leczenie podtrzymujące (cykle 21-dniowe)**
A	Atezolizumab (1200 mg)[a] + nab-paklitaksel (100 mg/m^2 pc.)[b,c] + karboplatyna (AUC 6)[c]	Atezolizumab (1200 mg)[a]
B	Nab-paklitaksel (100 mg/m^2 pc.)[b,c] + karboplatyna (AUC 6)[c]	Najlepsza terapia wspomagająca lub pemetreksed

[a] Atezolizumab jest podawany do momentu utraty korzyści klinicznej, ocenianej przez badacza
[b] Nab-paklitaksel jest podawany w 1., 8. i 15. dniu każdego cyklu
[c] Nab-paklitaksel i karboplatyna są podawane do ukończenia cykli 4-6 lub do progresji choroby bądź wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych, w zależności od tego, które z tych zdarzeń wystąpi wcześniej

Dane demograficzne i wyjściowa charakterystyka choroby w populacji ITT-WT (n=679) były dobrze wyważone pomiędzy grupami terapeutycznymi. Mediana wieku wyniosła 64 lata (zakres: od 18 do 86 lat). Większość pacjentów stanowili mężczyźni (59%) i osoby rasy białej (90%). U 14,7% pacjentów występowały przerzuty do wątroby w chwili przystępowania do badania i większość pacjentów stanowiły osoby palące obecnie lub w przeszłości (90%). U większości pacjentów wyjściowy stan sprawności wg ECOG wyniósł 1 (59%) i ekspresja PD-L1 <1% (około 52%). Spośród 107 pacjentów z ramienia B, u których po fazie indukcji uzyskano stabilizację choroby (SD), odpowiedź częściową (PR) lub odpowiedź całkowitą (CR), 40 chorych otrzymało pemetreksed w leczeniu podtrzymującym.

Analizę pierwotną przeprowadzono u wszystkich pacjentów, z wyjątkiem pacjentów z mutacjami EGFR lub rearanżacjami ALK, których zdefiniowano jako populację ITT-WT (n=679). Mediana czasu obserwacji przeżycia pacjentów wyniosła 18,6 miesiąca i wykazywała ona poprawę OS i PFS po zastosowaniu atezolizumabu, nab-paklitakselu i karboplatyny w porównaniu z grupą kontrolną. Najważniejsze wyniki podsumowano w Tabeli 12, a krzywe Kaplana-Meiera dla OS i PFS przedstawiono odpowiednio na Rycinie 8 i 10. Wyniki eksploratoryjne dla OS i PFS względem ekspresji PD-L1 zostały podsumowane na rycinie 9 i 11, odpowiednio. Pacjenci z przerzutami do wątroby nie wykazywali poprawy w zakresie PFS ani OS po leczeniu atezolizumabem, nab-paklitakselem i karboplatyną w porównaniu z leczeniem nab-paklitakselem i karboplatyną (HR=0,93, 95% CI: 0,59; 1,47 w zakresie PFS i HR=1,04, 95% CI: 0,63; 1,72 dla OS).

Pięćdziesiąt dziewięć procent pacjentów z grupy leczonej nab-paklitakselem i karboplatyną otrzymało jakąś immunoterapię przeciwnowotworową po progresji choroby, obejmującą atezolizumab stosowany po zmianie leczenia (41% wszystkich pacjentów) w porównaniu z 7,3% pacjentów z grupy leczonej atezolizumabem, nab-paklitakselem i karboplatyną.

W analizie eksploracyjnej po dłuższym okresie obserwacji (mediana: 24,1 miesiąca), mediana OS dla obu ramion nie uległa zmianie w stosunku do analizy pierwotnej, HR=0,82 (95% CI: 0,67; 1,01)

Tabela 12: Podsumowanie skuteczności w badaniu IMpower130 w analizie pierwotnej (populacja ITT-WT)

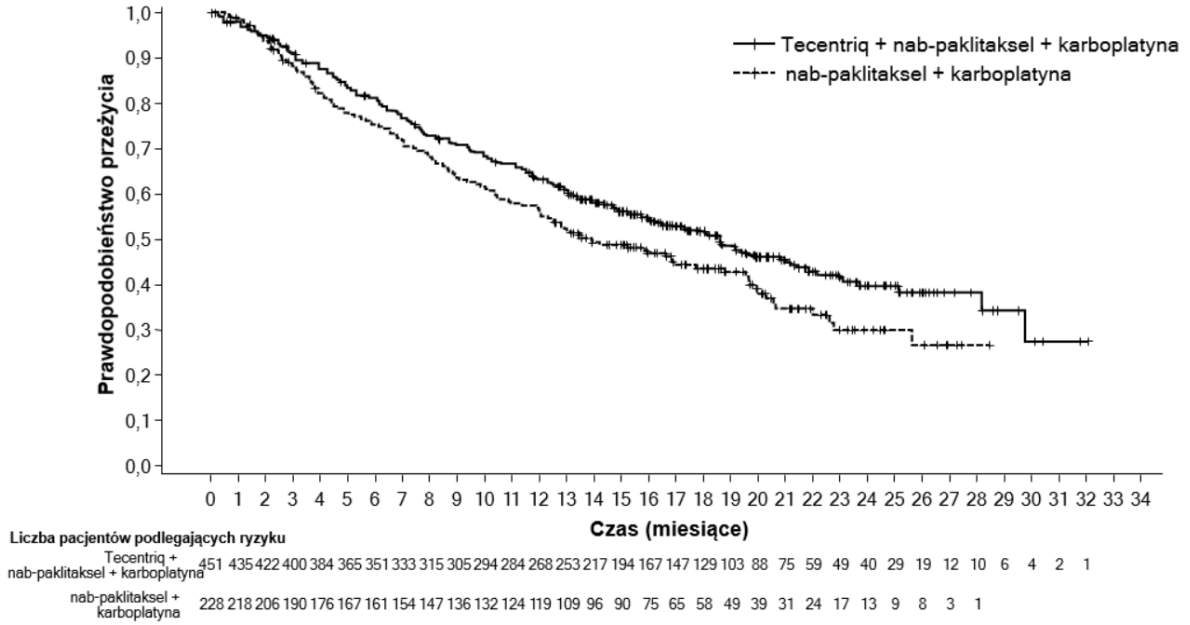
Punkty końcowe oceny skuteczności	**Grupa A** **Atezolizumab + nab-paklitaksel + karboplatyna**	**Grupa B** **Nab-paklitaksel + karboplatyna**
Równorzędne pierwszorzędowe punkty końcowe		
OS	n=451	n=228
Liczba zgonów (%)	226 (50,1%)	131 (57,5%)
Mediana czasu do wystąpienia zdarzeń (miesiące)	18,6	13,9
95% CI	(16,0; 21,2)	(12,0; 18,7)
Stratyfikowany współczynnik ryzyka ‡ (95% CI)	0,79 (0,64; 0,98)	
wartość p	0,033	
12-miesięczne OS (%)	63	56
PFS w ocenie badacza (RECIST w. 1.1)	n=451	n=228
Liczba zdarzeń (%)	347 (76,9%)	198 (86,8%)
Mediana czasu trwania PFS (miesiące)	7,0	5,5
95% CI	(6,2; 7,3)	(4,4; 5,9)
Stratyfikowany współczynnik ryzyka ‡ (95% CI)	0,64 (0,54; 0,77)	
Wartość p	<0,0001	
12-miesięczne PFS (%)	29%	14%
Inne punkty końcowe		
ORR w ocenie badacza (RECIST w. 1.1)^	n=447	n=226
Liczba pacjentów z potwierdzoną odpowiedzią (%)	220 (49,2%)	72 (31,9%)
95% CI	(44,5; 54,0)	(25,8; 38,4)
Liczba odpowiedzi całkowitych (%)	11 (2,5%)	3 (1,3%)
Liczba odpowiedzi częściowych (%)	209 (46,8%)	69 (30,5%)
Potwierdzony DOR w ocenie badacza (RECIST 1.1)^	n=220	n=72
Mediana w miesiącach	8,4	6,1
95% CI	(6,9; 11,8)	(5,5; 7,9)

‡ Stratyfikacja z uwzględnieniem płci i ekspresji PD-L1 w TC i IC

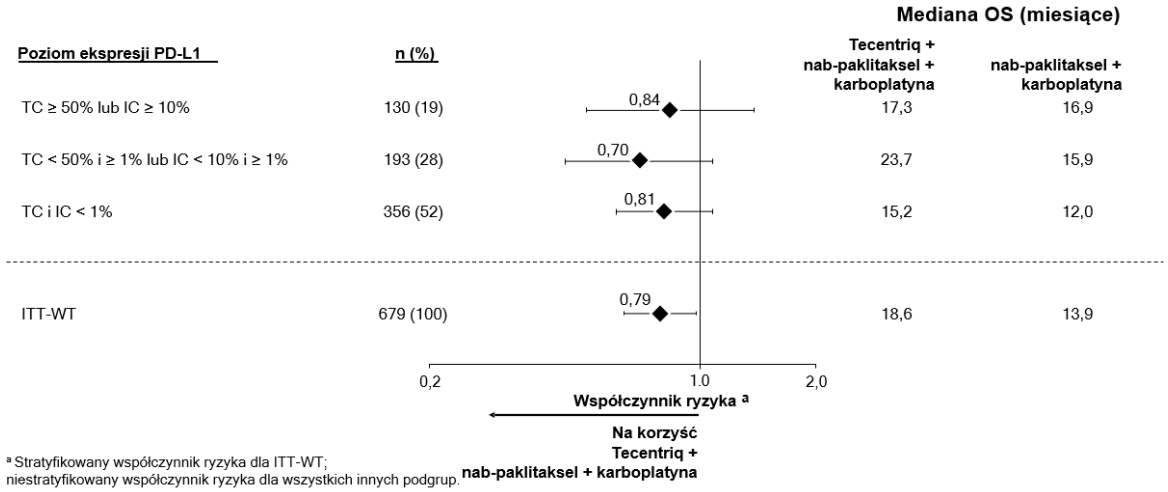
^ Potwierdzony ORR i DOR są eksploracyjnymi punktami końcowymi

PFS = przeżycie bez progresji choroby; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (Kryteria oceny odpowiedzi w guzach litych) w. 1.1.; CI = przedział ufności; ORR = wskaźnik obiektywnych odpowiedzi; DOR = czas trwania odpowiedzi; OS = przeżycie całkowite

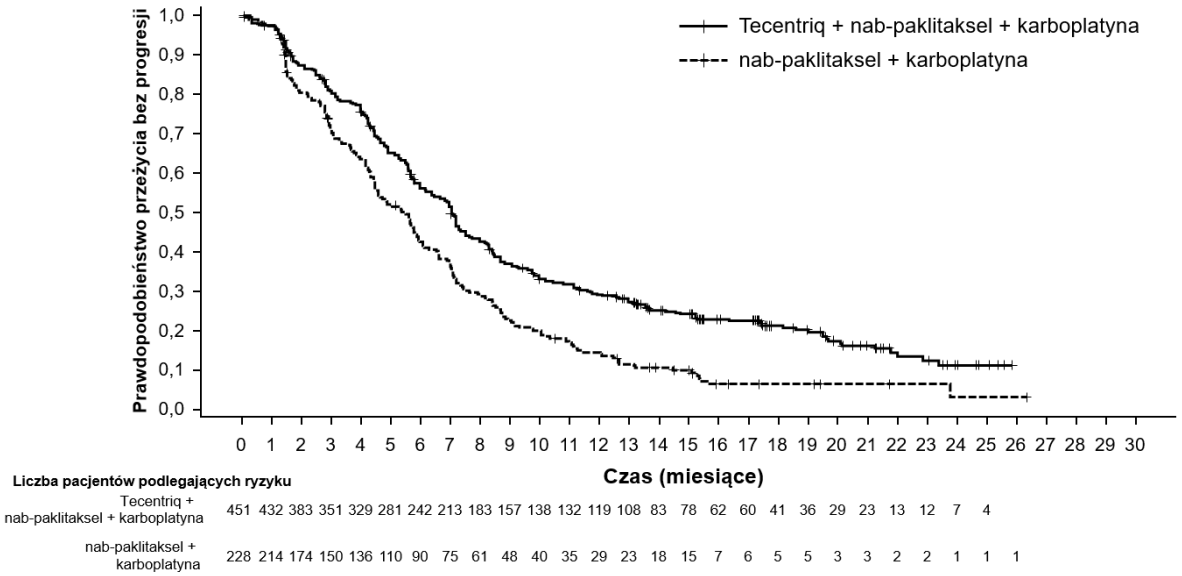
Rycina 8: Krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego (badanie IMpower130)



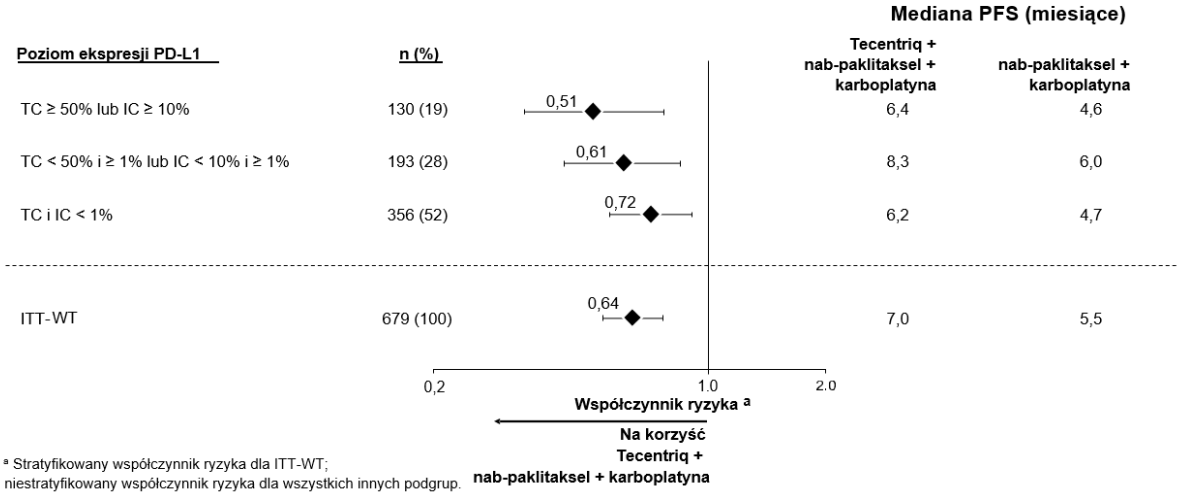
Rycina 9: Wykres drzewiasty dla przeżycia całkowitego z uwzględnieniem ekspresji PD-L1 (badanie IMpower130)



Rycina 10: Krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia bez progresji choroby (badanie IMpower130)



Rycina 11: Wykres drzewiasty dla przeżycia bez progresji choroby z uwzględnieniem ekspresji PD-L1 (IMpower130)



IMpower110 (GO29431): badanie III fazy z randomizacją u pacjentów z NDRP z przerzutami niepoddanych chemioterapii

Otwarte, wieloośrodkowe badanie III fazy z randomizacją IMpower110 prowadzono w celu określenia skuteczności i bezpieczeństwa stosowania atezolizumabu u pacjentów z NDRP z przerzutami niepoddanych chemioterapii. U pacjentów stwierdzano ekspresję PD-L1 ≥1% na komórkach guza (≥1% komórek wybarwionych pozytywnie dla PD-L1) lub ≥1% na komórkach immunologicznych naciekających guz (komórki immunologiczne naciekające guz pokrywające ≥1% powierzchni guza wybarwione pozytywnie dla PD-L1) na podstawie oznaczenia testem VENTANA PD-L1 (SP142).

Ogółem 572 pacjentów zostało poddanych randomizacji w stosunku 1:1 do grup otrzymujących atezolizumab (ramię A) lub chemioterapię (ramię B). Atezolizumab podawano w stałej dawce 1200 mg we wlewie dożylnym co 3 tygodnie do czasu utraty korzyści klinicznej według oceny badacza lub do wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności. Schematy chemioterapii przedstawiono

w Tabeli 13. Randomizacja była stratyfikowana według płci, stanu sprawności ECOG, histologii i ekspresji guza PD-L1 na komórkach guza i komórkach immunologicznych naciekających guz.

Tabela 13: Schematy leczenia chemioterapii podawanej dożylnie (IMpower110)

Schemat leczenia	**Leczenie indukcyjne (cztery lub sześć cykli 21-dniowych)**	**Leczenie podtrzymujące (cykle 21-dniowe)**
B (Niepłaskonabłonkowy)	Cisplatyna[a] (75 mg/m^2) + pemetreksed[a] (500 mg/m^2) LUB karboplatyna[a] (AUC 6) + pemetreksed[a] (500 mg/m^2)	Pemetreksed[b,d]
B (Płaskonabłonkowy)	Cisplatyna[a] (75 mg/m^2) + gemcytabina[a,c] (1250 mg/m^2) LUB karboplatyna[a] (AUC 5) + gemcytabina[a,c] (1000 mg/m^2)	Najlepsza opieka wspomagająca[d]

[a] Cisplatyna, karboplatyna, pemetreksed i gemcytabina podawane do czasu zakończenia 4 lub 6 cykli lub progresji choroby lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności
[b] Pemetreksed podawany w schemacie leczenia podtrzymującego co 21 dni do czasu progresji choroby lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności
[c] Gemcytabina podawana w dniach 1. i 8. każdego cyklu
[d] Nie zezwolono na przejście z ramienia kontrolnego (chemioterapia oparta na platynie) do ramienia atezolizumabu (ramię A)

Wykluczono pacjentów, u których w wywiadzie występowała choroba autoimmunologiczna; którym podawano żywą, atenuowaną szczepionkę w ciągu 28 dni przed randomizacją, którym podawano systemowe leki immunostymulujące w ciągu 4 tygodni lub systemowe leki immunosupresyjne w ciągu 2 tygodni przed randomizacją, u których stwierdzono aktywne lub nieleczone przerzuty do OUN. Oceny stanu guza przeprowadzano co 6 tygodni przez pierwsze 48 tygodni po dniu 1. cyklu 1, a następnie co 9 tygodni.

Dane demograficzne i wyjściowa charakterystyka choroby u pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥1% na komórkach guza lub ≥1% na komórkach immunologicznych naciekających guz, u których nie stwierdzono mutacji EGFR lub rearanżacji ALK (n=554) były dobrze zrównoważone pomiędzy ramionami leczenia. Mediana wieku wynosiła 64,5 lat (zakres: 30 do 87 lat), 70% pacjentów stanowili mężczyźni. Większość pacjentów była rasy białej (84%) i azjatyckiej (14%). Większość pacjentów to obecni lub byli palacze tytoniu (87%), wyjściowy stan sprawności ECOG u pacjentów wynosił 0 (36%) lub 1 (64%). Ogółem u 69% pacjentów rozpoznano raka niepłaskonabłonkowego, a u 31% raka płaskonabłonkowego. Dane demograficzne i wyjściowa charakterystyka choroby u pacjentów z wysoką ekspresją PD-L1 (PD-L1 ≥50% na komórkach guza lub ≥10% na komórkach immunologicznych naciekających guz), u których nie stwierdzono mutacji EGFR lub rearanżacji ALK (n=205), były ogólnie reprezentatywne dla szerszej populacji badanej i były zrównoważone pomiędzy ramionami leczenia.

Pierwszorzędowym punktem końcowym było przeżycie całkowite (OS). W czasie śródokresowej analizy OS u pacjentów z wysoką ekspresją PD-L1, z wyłączeniem pacjentów z mutacją EGFR lub rearanżacją ALK (n=205), wykazano istotną statystycznie poprawę OS u pacjentów randomizowanych do grupy atezolizumabu (ramię A) w porównaniu z grupą chemioterapii (ramię B) (HR 0,59, 95% CI: 0,40, 0,89; mediana OS 20,2 miesiąca w por. do 13,1 miesiąca) z dwustronną wartością p=0,0106. Mediana czasu obserwacji u chorych z wysoką ekspresją PD-L1 wyniosła 15,7 miesiąca.

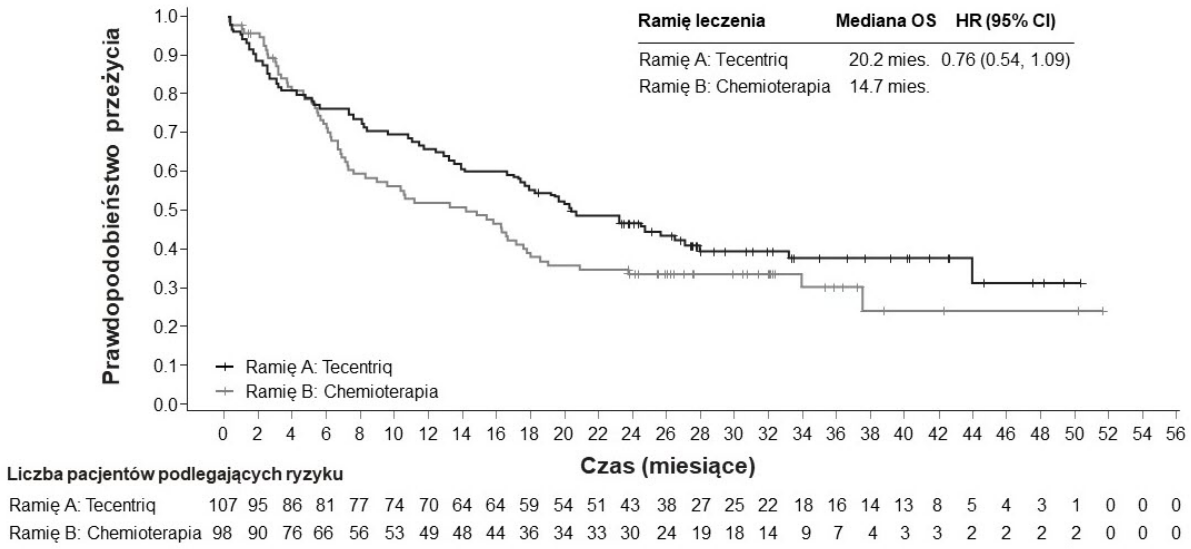
W eksploracyjnej analizie OS z dłuższym okresem obserwacji (mediana: 31,3 miesiąca) dla tych pacjentów, mediana OS dla ramienia atezolizumabu była niezmieniona w stosunku do pierwotnej analizy okresowej OS (20,2 miesiąca), a dla ramienia chemioterapii wynosiła 14,7 miesiąca (HR 0,76, 95% CI: 0,54, 1,09). Najważniejsze wyniki w analizie eksploracyjnej podsumowano w Tabeli 14. Krzywe Kaplana-Meiera dla OS i PFS u pacjentów z wysoką ekspresją PD-L1 przedstawiono na rycinach 12 i 13. Zgon w ciągu pierwszych 2,5 miesiąca wystąpił u większego odsetka pacjentów w ramieniu atezolizumabu (16/107, 15,0%) w porównaniu z ramieniem chemioterapii (10/98, 10,2%). Nie udało się zidentyfikować żadnego swoistego czynnika (czynników) związanego z wczesnymi zgonami.

Tabela 14: Podsumowanie skuteczności u pacjentów z wysoką ekspresją PD-L1 ≥50% na komórkach guza lub ≥10% na komórkach immunologicznych naciekających guz (IMpower110)

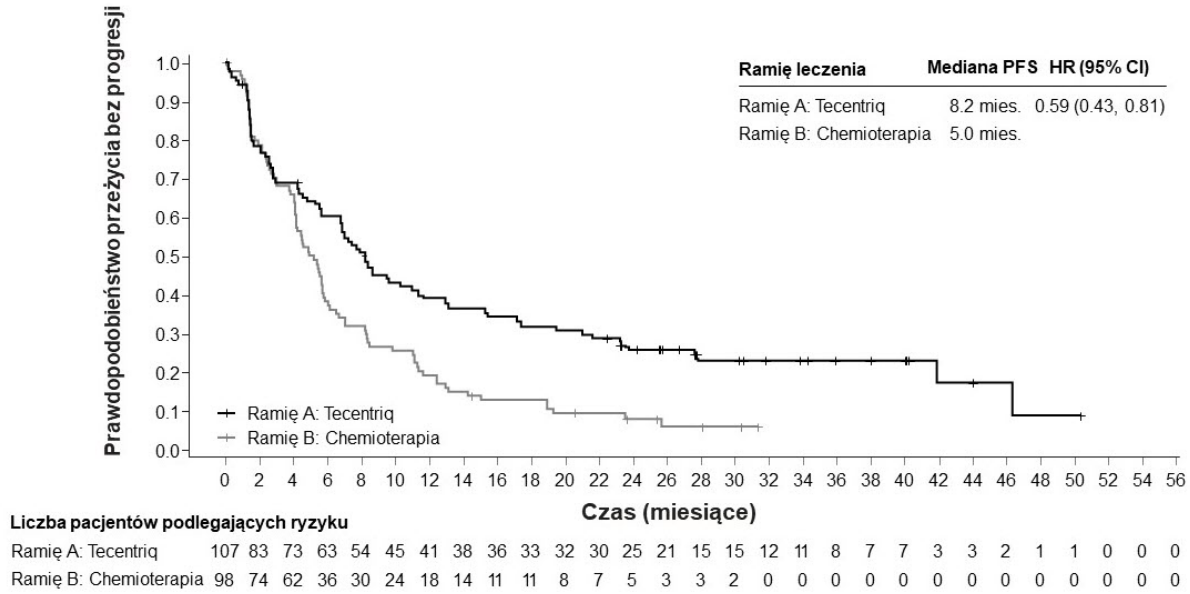
Punkty końcowe oceny skuteczności	Ramię A (Atezolizumab)	Ramię B (Chemioterapia)
Pierwszorzędowy punkt końcowy		
Przeżycie całkowite	n = 107	n = 98
Liczba zgonów (%)	64 (59,8%)	64 (65,3%
Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia (miesiące)	20,2	14,7
95% CI	(17,2; 27,9)	(7,4; 17,7)
Stratyfikowany współczynnik ryzyka ‡ (95% CI)	0,76 (0,54; 1,09)	
12-miesięczne OS	66,1	52,3
Drugorzędowe punkty końcowe		
PFS w ocenie badacza (RECIST w. 1.1)	n = 107	n = 98
Liczba zdarzeń (%)	82 (76,6%)	87 (88,8%)
Mediana czasu trwania PFS (miesiące)	8,2	5,0
95% CI	(6,8; 11,4)	(4,2; 5,7)
Stratyfikowany współczynnik ryzyka ‡ (95% CI)	0,59 (0,43; 0,81)	
12-miesięczny PFS (%)	39,2	19,2
ORR w ocenie badacza (RECIST w. 1.1)	n = 107	n = 98
Liczba odpowiedzi (%)	43 (40,2%)	28 (28,6%)
95% CI	(30,8; 50,1)	(19,9; 38,6)
Liczba odpowiedzi całkowitych (%)	1 (0,9%)	2 (2,0%)
Liczba odpowiedzi częściowych (%)	42 (39,3%)	26 (26,5%)
DOR w ocenie badacza (RECIST w. 1.1)	n = 43	n = 28
Mediana w miesiącach	38,9	8,3
95% CI	(16,1; NE)	(5,6; 11,0)

‡ Stratyfikowany pod względem płci i stanu sprawności ECOG (0 w por. do 1)
PFS = czas przeżycia wolny od progresji; RECIST = kryteria odpowiedzi na leczenie w przypadku guzów litych, w. 1.1; CI = przedział ufności; ORR = wskaźnik obiektywnej odpowiedzi; DOR = czas trwania odpowiedzi; OS = przeżycie całkowite; NE = niemożliwe do oceny.

Rycina 12: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego u pacjentów z wysoką ekspresją PD-L1 ≥50% na komórkach guza lub ≥10% na komórkach immunologicznych naciekających guz (IMpower110)



Rycina 13: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji u pacjentów z wysoką ekspresją PD-L1 ≥50% na komórkach guza lub ≥10% na komórkach immunologicznych naciekających guz (IMpower110)



Poprawa OS obserwowana w ramieniu atezolizumabu w porównaniu z ramieniem chemioterapii została konsekwentnie wykazana we wszystkich podgrupach pacjentów z wysoką ekspresją PD-L1, w tym zarówno u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP (współczynnik ryzyka [HR] 0,62, 95% CI: 0,40, 0,96; mediana OS 20,2 w por. z 10,5 miesiąca), jak i u pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP (HR 0,56, 95% CI: 0,23, 1,37; mediana OS nieosiągnięta w por. z 15,3 miesiąca). Dane dotyczące pacjentów w wieku ≥75 lat i pacjentów, którzy nigdy nie palili, są zbyt ograniczone, aby wyciągnąć wnioski dla tych podgrup.

Badanie IPSOS (MO29872): Badanie kliniczne III fazy z randomizacją, prowadzone u pacjentów z NDRP lokalnie zaawansowanym, nieresekcyjnym lub z przerzutami, którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny i którzy nie zostali poddani wcześniejszemu leczeniu

Przeprowadzono otwarte, kontrolowane, badanie III fazy z randomizacją, MO29872 (IPSOS), w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa atezolizumabu w porównaniu z chemioterapią jednoskładnikową (winorelbina lub gemcytabina, w zależności od wyboru badacza) u wcześniej nieleczonych pacjentów z zaawansowanym lub nawrotowym (stopień IIIB [na podstawie 7. edycji AJCC] niepodlegającym leczeniu skojarzonemu) NDRP lub NDRP z przerzutami (stopień IV), którzy nie kwalifikują się do chemioterapii opartej na pochodnych platyny.

Następujące kryteria wyboru definiują pacjentów niekwalifikujących się do chemioterapii opartej na pochodnych platyny, którzy są objęci wskazaniem terapeutycznym: pacjenci w wieku >80 lat lub ze stanem sprawności 3 w skali ECOG lub pacjenci ze stanem sprawności ECOG wynoszącym 2, u których występują określone choroby współistniejące lub pacjenci w podeszłym wieku (≥70 lat), u których występują określone choroby współistniejące. Te określone choroby współistniejące są związane z zaburzeniami serca, zaburzeniami układu nerwowego, zaburzeniami psychicznymi, zaburzeniami naczyniowymi, zaburzeniami nerek, zaburzeniami metabolizmu i odżywiania lub zaburzeniami płuc, które stanowią przeciwwskazanie do leczenia opartego na pochodnych platyny w ocenie lekarza prowadzącego.

Z badania wykluczono pacjentów w wieku poniżej 70 lat, u których stan sprawności w skali ECOG wynosił 0 lub 1; pacjentów z aktywnymi lub nieleczonymi przerzutami do OUN; pacjentów, którzy otrzymali żywą atenuowaną szczepionkę w okresie 4 tygodni przed randomizacją; pacjentów, którzy otrzymali systemowe leki immunostymulujące lub systemowe leki immunosupresyjne w okresie 4 tygodni przed randomizacją. Z badania wykluczono również pacjentów z mutacjami EGFR lub rearanżacjami ALK. Pacjenci kwalifikowali się do badania niezależnie od statusu PD-L1 na komórkach guza.

Pacjenci zostali losowo przydzieleni w stosunku 2:1 do grup otrzymujących atezolizumab (ramię A) lub chemioterapię (ramię B). Atezolizumab podawano w stałej dawce 1200 mg we wlewie dożylnym co 3 tygodnie. Schematy chemioterapii przedstawiono w Tabeli 15. Leczenie prowadzono do wystąpienia progresji choroby według kryteriów RECIST w.1.1 lub nieakceptowalnej toksyczności. Przydzielenie losowe stratyfikowano według typu histologicznego (płaskonabłonkowy/niepłaskonabłonkowy), ekspresji PD-L1 (status IHC PD-L1 mierzony testem VENTANA PD-L1 (SP142): TC3 lub IC3 w por. z TC0/1/2 i IC0/1/2 w porównaniu z nieznaną czynnością) i przerzutów do mózgu (tak/nie).

Tabela 15: Schematy leczenia (IPSOS)

Schemat leczenia	
A	Atezolizumab 1200 mg w infuzji dożylnej w Dniu 1 każdego 21-dniowego cyklu.
B	Winorelbina: infuzja dożylna w dawce 25-30 mg/m^2 lub podanie doustne w dawce 60-80 mg/m^2 w Dniach 1 i 8 każdego 21-dniowego cyklu lub w Dniach 1, 8 i 15 każdego 28-dniowego cyklu lub podanie cotygodniowe lub Gemcytabina: infuzja dożylna w dawce 1000-1250 mg/m^2 w Dniach 1 i 8 każdego 21-dniowego cyklu lub w Dniach 1, 8 i 15 każdego 28-dniowego cyklu.

Do badania włączono ogółem 453 pacjentów (populacja z intencją leczenia - ITT). Populacja obejmowała głównie pacjentów rasy białej (65,8%) i mężczyzn (72,4%). Mediana wieku pacjentów wyniosła 75 lat, a 72,8% pacjentów było w wieku 70 lat lub starszych. Odsetek pacjentów ze stanem sprawności w skali ECOG wynoszącym 0, 1, 2 i 3 wynosił, odpowiednio, 1,5%, 15,0%, 75,9% i 7,5%. Ogółem u 13,7% pacjentów choroba była w stopniu IIIB niekwalifikującym się do leczenia skojarzonego, a u 86,3% choroba była w stopniu IV. Odsetek pacjentów, ze statusem ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej TC<1%, 1-49% i ≥ 50% oznaczoną testem VENTANA PD-L1 (SP263), wynosił odpowiednio 46,8%, 28,7% i 16,6%, podczas gdy u 7,9% pacjentów status ekspresji PD-L1 był nieznany.

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania było przeżycie całkowite (OS). W czasie przeprowadzania końcowej analizy OS mediana czasu obserwacji wynosiła 41,0 miesięcy. Wyniki oceny skuteczności przedstawiono w Tabeli 16 i na Rycinie 14.

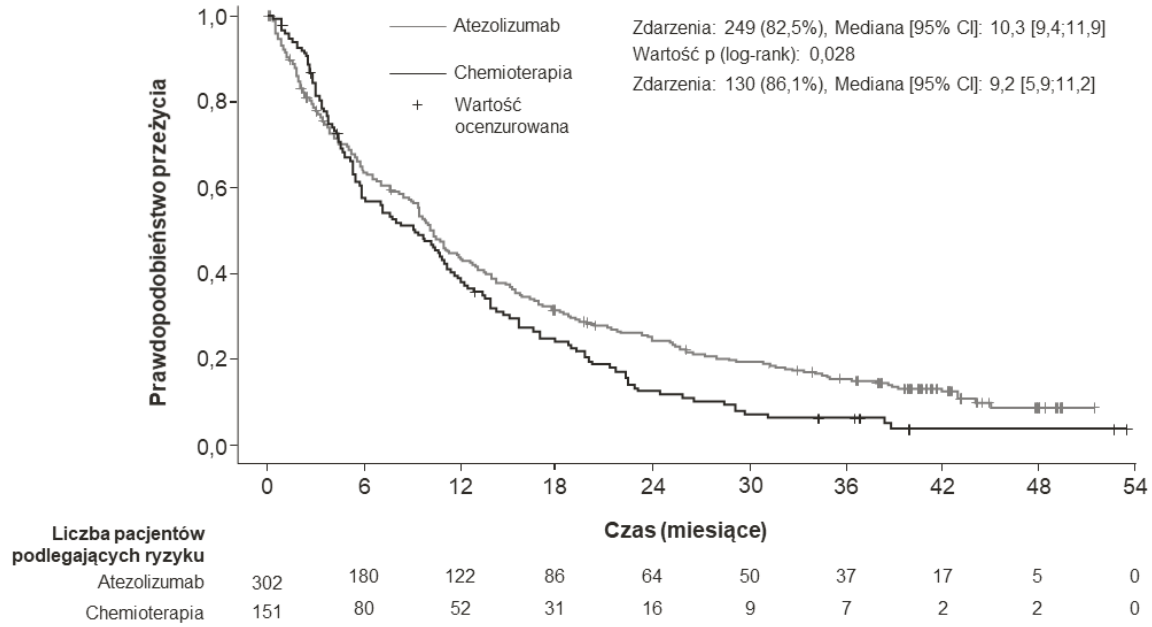
Tabela 16: Podsumowanie wyników skuteczności dla pacjentów z NDRP, którzy nie kwalifikują się do terapii opartej na pochodnych platyny (IPSOS)

Punkt końcowy oceny skuteczności	**Atezolizumab (N = 302)**	**Chemioterapia (N = 151)**
Pierwoszorzędowy punkt końcowy		
OS		
Liczba zdarzeń (%)	249 (82,5%)	130 (86,1%)
Mediana czasu do zdarzenia (miesiące) (95% CI)	10,3 (9,4; 11,9)	9,2 (5,9; 11,2)
Stratyfikowany współczynnik ryzyka (95% CI) ǂ	0,78 (0,63; 0,97)	
Wartość-p (stratyfikowany long-rank)	p = 0,028	
Drugorzędowe punkty końcowe		
PFS w ocenie badacza (RECIST 1.1)		
Liczba zdarzeń (%)	276 (91,4%)	138 (91,4%)
Mediana czasu trwania PFS (miesiące) (95% CI)	4,2 (3,7; 5,5)	4,0 (2,9; 5,4)
Stratyfikowany współczynnik ryzyka (95% CI) ǂ	0,87 (0,70; 1,07)	
ORR (RECIST 1.1)		
Liczba potwierdzonych pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź (%)	51 (16,9%)	12 (7,9%)
DOR (RECIST 1.1)		
Mediana w miesiącach (95% CI)	14,0 (8,1; 20,3)	7,8 (4,8; 9,7)

CI = przedział ufności; DOR = czas trwania odpowiedzi; ORR = odsetek obektywnych odpowiedzi; OS = przeżycie całkowite; PFS = przeżycie wolne od progresji; RECIST = kryteria odpowiedzi na leczenie w przypadku guzów litych, w. 1.1.

ǂ Oszacowany współczynnik ryzyka i 95% przedział ufności uzyskany w modelu Cox z grupą leczoną jako zmienną towarzyszącą. Jako czynniki stratyfikacji do analizy stratyfikowanej dodano: podtyp histologiczny, status IHC PD-L1 i przerzuty do mózgu (tak/nie).

Rycina 14: Krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego u pacjentów z NDRP, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii opartej na pochodnych platyny



<u>*Leczenie drugiego rzutu w niedrobnokomórkowym raku płuca*</u>

OAK (GO28915): Randomizowane badanie III fazy u pacjentów z NDRP miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami leczonych wcześniej chemioterapią

Przeprowadzono otwarte, wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane badanie III fazy, OAK, w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania atezolizumabu w porównaniu z docetakselem u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP, u których doszło do progresji choroby podczas lub po zastosowaniu schematu chemioterapii zawierającego pochodne platyny. Z badania wykluczono pacjentów z chorobą autoimmunologiczną w wywiadzie, czynnymi lub zależnymi od kortykosteroidów przerzutami do mózgu, pacjentów, którzy otrzymali żywą atenuowaną szczepionkę w okresie 28 dni przed włączeniem do badania, pacjentów, którzy otrzymali systemowe leki immunostymulujące w okresie do 4 tygodni przed włączeniem do badania lub systemowe leki immunosupresyjne w okresie do 2 tygodni przed włączeniem do badania. Oceny guza przeprowadzano co 6 tygodni w pierwszych 36 tygodniach, a następnie co 9 tygodni. W wycinkach guza oceniano prospektywnie ekspresję PD-L1 na komórkach guza (TC) i na komórkach układu immunologicznego naciekających guz (IC).

Badanie objęło ogółem 1225 pacjentów i zgodnie z planem analizy pierwszych 850 zrandomizowanych pacjentów włączono do pierwotnej analizy skuteczności. Randomizacja była stratyfikowana na podstawie ekspresji PD-L1 na komórkach układu immunologicznego (IC) naciekających guz, na podstawie liczby wcześniejszych schematów chemioterapii i na podstawie oceny histologicznej. Pacjenci zostali losowo przydzieleni (1:1) do grupy otrzymującej atezolizumab lub docetaksel.

Atezolizumab podawano w stałej dawce wynoszącej 1200 mg we wlewie dożylnym co 3 tygodnie. Zmniejszanie dawki nie było dozwolone. Leczenie kontynuowano do utraty korzyści klinicznej w ocenie badacza. Docetaksel podawano w dawce 75 mg/m^2 pc. we wlewie dożylnym w 1. dniu każdego 3-tygodniowego cyklu, aż do progresji choroby. U wszystkich leczonych pacjentów mediana czasu trwania leczenia wyniosła 2,1 miesiąca w grupie docetakselu i 3,4 miesiąca w grupie atezolizumabu.

Dane demograficzne i wyjściowa charakterystyka choroby dla populacji objętej pierwotną analizą były dobrze zrównoważone pomiędzy grupami leczenia. Mediana wieku wyniosła 64 lata (zakres: 33 do 85), a mężczyźni stanowili 61% pacjentów. Większość pacjentów była rasy białej (70%). U około trzech czwartych pacjentów rozpoznano typ niepłaskonabłonkowy (74%), u 10% występowała potwierdzona mutacja EGFR, u 0,2% występowały potwierdzone rearanżacje ALK, 10% pacjentów miało przerzuty do OUN przed przystąpieniem do badania i większość pacjentów stanowiły osoby palące tytoń obecnie lub w przeszłości (82%). Wyjściowy stan sprawności w skali ECOG wyniósł 0 (37%) lub 1 (63%). Siedemdziesiąt pięć procent pacjentów otrzymało wcześniej tylko jeden schemat leczenia oparty na pochodnych platyny.

Pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności było OS. Najważniejsze wyniki tego badania przy medianie obserwacji przeżycia wynoszącej 21 miesięcy podsumowano w Tabeli 17. Krzywe Kaplana-Meiera dla OS w populacji ITT przedstawiono na Rycinie 15.
Rycina 16. przedstawia podsumowanie wyników OS w ITT i w podgrupach PD-L1, wykazując korzystny wpływ atezolizumabu na OS we wszystkich podgrupach, w tym w podgrupach z ekspresją PD-L1 <1% w TC i IC.

Tabela 17: Podsumowanie wyników skuteczności w populacji (wszyscy pacjenci)* (OAK)

Punkt końcowy oceny skuteczności	Atezolizumab (n = 425)	Docetaksel (n = 425)
Pierwszorzędowy punkt końcowy oceny skuteczności		
OS		
Liczba zgonów (%)	271 (64%)	298 (70%)
Mediana czasu do wystąpienia zdarzeń (miesiące)	13,8	9,6
95% CI	(11,8; 15,7)	(8,6; 11,2)
Stratyfikowany‡ współczynnik ryzyka (95% CI)	0,73 (0,62; 0,87)	
Wartość p**	0,0003	
12-miesięczne OS (%)*	218 (55%)	151 (41%)
18-miesięczne OS (%)*	157 (40%)	98 (27%)
Drugorzędowe punkty końcowe		
PFS w ocenie badacza (RECIST w. 1.1)		
Liczba zdarzeń (%)	380 (89%)	375 (88%)
Mediana trwania PFS (miesiące)	2,8	4,0
95% CI	(2,6; 3,0)	(3,3; 4,2)
Stratyfikowany współczynnik ryzyka (95% CI)	0,95 (0,82; 1,10)	
ORR w ocenie badacza (RECIST w. 1.1)		
Liczba pacjentów z odpowiedzią (%)	58 (14%)	57 (13%)
95% CI	(10,5; 17,3)	(10,3; 17,0)
DOR w ocenie badacza (RECIST w. 1.1)	n = 58	n = 57
Mediana w miesiącach	16,3	6,2
95% CI	(10,0; NE)	(4,9; 7,6)

CI = przedział ufności; DOR = czas trwania odpowiedzi; NE = niemożliwe do oceny; ORR = wskaźnik obiektywnej odpowiedzi; OS = przeżycie całkowite; PFS = przeżycie wolne od progresji choroby; RECIST = kryteria odpowiedzi na leczenie w przypadku guzów litych, w. 1.1.

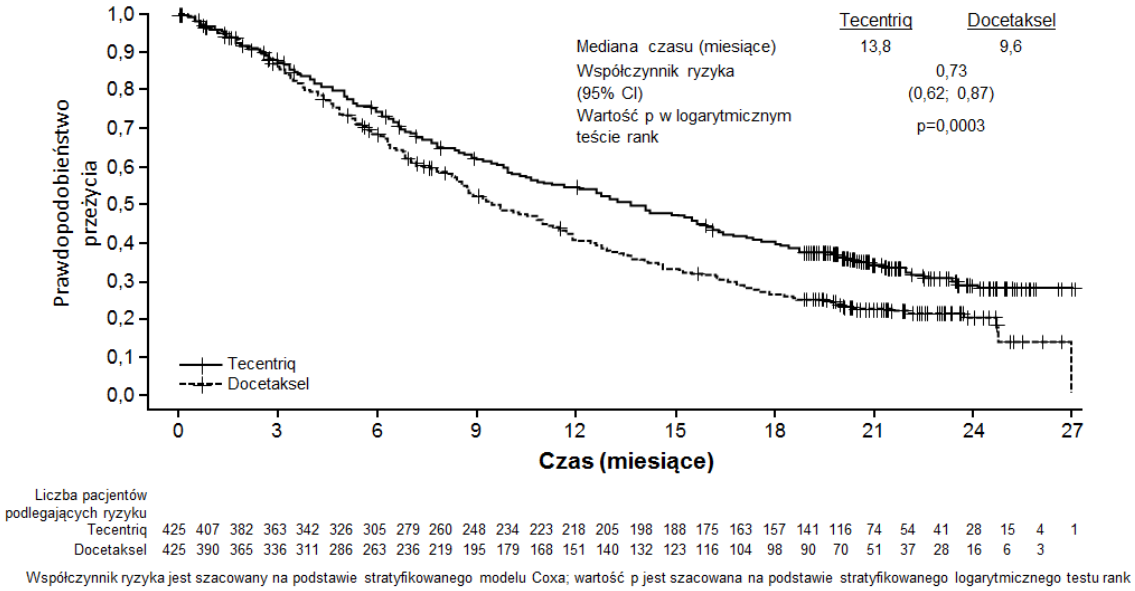
* Populacja objęta pierwotną analizą, składająca się z pierwszych 850 zrandomizowanych pacjentów

‡Stratyfikowane na podstawie ekspresji PD-L1 na komórkach układu immunologicznego naciekających guz, liczby wcześniej stosowanych schematów chemioterapii i oceny histologicznej

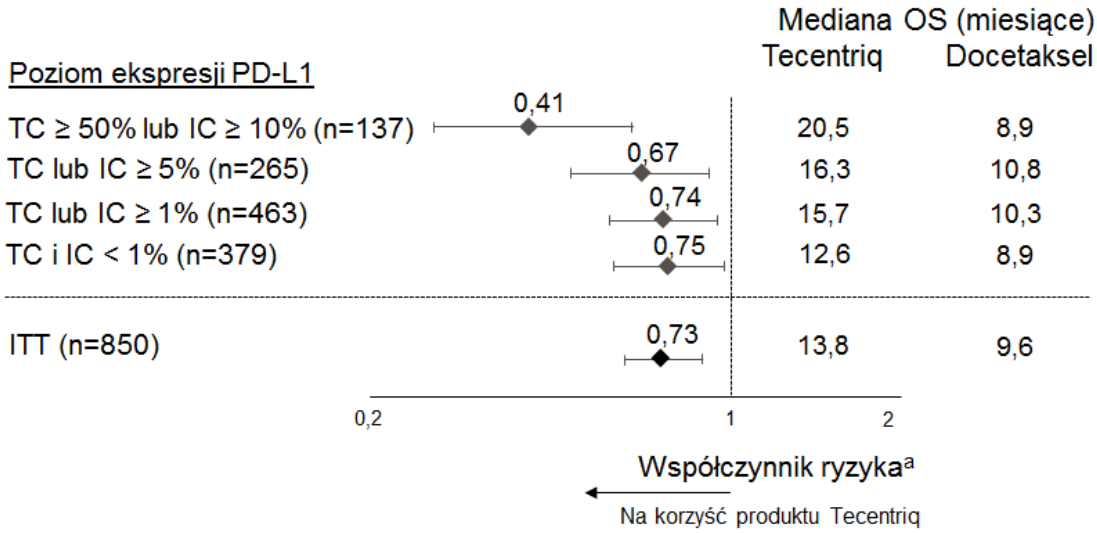
** Na podstawie stratyfikowanego logarytmicznego testu log-rank

*** Na podstawie estymatora Kaplana-Meiera

Rycina 15: Krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego w populacji objętej pierwotną analizą (wszyscy pacjenci) (OAK)



Rycina 16: Wykres drzewiasty (forest plot) przeżycia całkowitego z uwzględnieniem ekspresji PD-L1 w populacji objętej pierwotną analizą (OAK)



[a]Stratyfikowany HR dla ITT i TC lub IC ≥1%. Niestratyfikowany HR dla pozostałych analizowanych podgrup.

Poprawę OS obserwowano w grupie atezolizumabu w porównaniu z docetakselem zarówno u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP (współczynnik ryzyka [HR] = 0,73, 95% CI: 0,60; 0,89; mediana OS = 15,6 w porównaniu z 11,2 miesiąca odpowiednio dla atezolizumabu i docetakselu), jak i u pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP (HR = 0,73, 95% CI: 0,54; 0,98; mediana OS = 8,9 w por. z 7,7 miesiąca odpowiednio dla atezolizumabu i docetakselu). Obserwowana poprawa OS była spójnie wykazywana w podgrupach pacjentów, w tym u pacjentów z przerzutami do mózgu przed przystąpieniem do badania (HR = 0,54, 95% CI: 0,31; 0,94; mediana OS = 20,1 w porównaniu z 11,9 miesiąca odpowiednio dla atezolizumabu i docetakselu) i pacjentów, którzy nigdy nie palili tytoniu (HR = 0,71, 95% CI: 0,47; 1,08; mediana OS = 16,3 w por. z 12,6 miesiąca odpowiednio dla

atezolizumabu i docetakselu). Jednak pacjenci z mutacjami EGFR nie wykazywali poprawy OS w grupie atezolizumabu w porównaniu z docetakselem (HR = 1,24, 95% CI: 0,71; 2,18; mediana OS = 10,5 w porównaniu z 16,2 miesiąca odpowiednio dla atezolizumabu i docetakselu).

Po zastosowaniu atezolizumabu obserwowano wydłużenie czasu do nasilenia bólu w klatce piersiowej zgłaszanego przez pacjentów, mierzonego za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-LC13 w porównaniu z docetakselem (HR = 0,71, 95% CI: 0,49 1,05; mediana nie została osiągnięta w żadnej z grup). Czas do zwiększenia nasilenia innych objawów raka płuca (tj. kaszlu, duszności i bólu ramion/barku) mierzonego za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-LC13 był podobny w grupie otrzymującej atezolizumab i docetaksel. Wyniki te powinny być interpretowane z ostrożnością ze względu na prowadzenie badania w warunkach otwartej próby.

POPLAR (GO28753): Randomizowane badanie II fazy u pacjentów z NDRP miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, leczonych wcześniej chemioterapią

Przeprowadzono wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane, otwarte, kontrolowane badanie II fazy, POPLAR, u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP, u których doszło do progresji choroby podczas lub po leczeniu wg schematu opartego na pochodnych platyny, niezależnie od ekspresji PD-L1. Pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności było przeżycie całkowite. Ogółem 287 pacjentów zostało losowo przydzielonych w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej atezolizumab (1200 mg we wlewie dożylnym co 3 tygodnie, aż do utraty korzyści klinicznej) lub docetaksel (75 mg/m^2 pc. we wlewie dożylnym w 1. dniu każdego 3-tygodniowego cyklu, aż do progresji choroby). Randomizację stratyfikowano według ekspresji PD-L1 na IC, liczby wcześniej stosowanych schematów chemioterapii i oceny histologicznej. Zaktualizowana analiza obejmująca łącznie 200 zgonów, z medianą obserwacji przeżycia wynoszącą 22 miesiące wykazała, że mediana OS wyniosła 12,6 miesiąca u pacjentów leczonych atezolizumabem w porównaniu z 9,7 miesiąca u pacjentów leczonych docetakselem (HR = 0,69, 95% CI: 0,52; 0,92). ORR wyniósł 15,3% w porównaniu z 14,7%, a mediana DOR wyniosła 18,6 miesiąca w porównaniu z 7,2 miesiąca odpowiednio dla atezolizumabu i docetakselu.

Drobnokomórkowy rak płuca

IMpower133 (GO30081): Randomizowane badanie fazy I/III u pacjentów wcześniej nieotrzymujących chemioterapii, w chorobie rozległej DRP, w skojarzeniu z karboplatyną i etopozydem

Przeprowadzono badanie IMpower133, będące randomizowanym, wieloośrodkowym, kontrolowanym placebo badaniem fazy I/III prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania atezolizumabu w skojarzeniu z karboplatyną i etopozydem u chorych na drobnokomórkowego raka płuca w chorobie rozległej, nieotrzymujących wcześniej chemioterapii w chorobie rozległej.

Z badania wyłączono pacjentów z czynnymi lub nieleczonymi przerzutami do OUN, chorobą autoimmunologiczną w wywiadzie, pacjentów którzy otrzymali żywą atenuowaną szczepionkę w okresie 4 tygodni przed randomizacją, u których stosowano systemowe leki immunosupresyjne w ciągu 1 tygodnia przed randomizacją. Oceny guza wykonywano co 6 tygodni w pierwszych 48 tygodniach po 1. dniu 1. cyklu, a następnie co 9 tygodni. U pacjentów, którzy spełniali ustalone kryteria i którzy zgodzili się na leczenie po progresji choroby, oceny guza wykonywano co 6 tygodni aż do zakończenia leczenia.

Do badania włączono ogółem 403 pacjentów, których przydzielono losowo (w stosunku 1:1) do grup otrzymujących leczenie według schematów opisanych w Tabeli 18. Randomizacja była stratyfikowana z uwzględnieniem płci, stanu sprawności wg ECOG oraz obecności przerzutów do mózgu.

Tabela 18: Schemat leczenia dożylnego (IMpower133)

Schemat leczenia	Indukcja (Cztery 21-dniowe cykle)	Leczenie podtrzymujące (21-dniowe cykle)
A	atezolizumab (1200 mg)[a] + karboplatyna (AUC 5)[b] + etopozyd (100 mg/m^2 pc.)[b,c]	atezolizumab (1200 mg) [a]
B	placebo + karboplatyna (AUC 5)[b] + etopozyd (100 mg/m^2 pc.)[b,c]	placebo

[a]Atezolizumab był podawany do utraty korzyści klinicznej według oceny badacza
[b]Karboplatyna i etopozyd były podawane do ukończenia 4 cykli lub do progresji choroby bądź wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych, w zależności od tego, które z tych zdarzeń wystąpi wcześniej
[c]Etopozyd był podawany w 1., 2., 3. dniu każdego cyklu

Dane demograficzne i wyjściowa charakterystyka choroby w populacji badanej były dobrze wyważone pomiędzy grupami terapeutycznymi. Mediana wieku wyniosła 64 lata (zakres: 26 do 90 lat), przy czym 10% pacjentów było w wieku ≥75 lat. Większość pacjentów stanowili mężczyźni (65%), osoby rasy białej (80%), u 9% występowały przerzuty do mózgu i większość pacjentów paliła papierosy obecnie lub w przeszłości (97%). Wyjściowy stan sprawności według ECOG wyniósł 0 (35%) lub 1 (65%).

W chwili przeprowadzania pierwotnej analizy mediana czasu obserwacji pacjentów pod kątem przeżycia wynosiła 13,9 miesiąca. Zaobserwowano statystycznie istotne wydłużenie przeżycia całkowitego po zastosowaniu atezolizumabu w skojarzeniu z karboplatyną i etopozydem w porównaniu do grupy kontrolnej (HR 0,70, 95% CI: 0,54, 0,91; mediana OS 12,3 miesiąca w por. z 10,3 miesiąca). W eksploracyjnej analizie końcowej OS po dłuższym okresie obserwacji (mediana 22,9 miesiąca) mediana OS dla obu grup była niezmieniona w porównaniu z pierwotną analizą okresową OS. Wyniki dotyczące PFS, ORR i DOR z analizy pierwotnej oraz wyniki eksploracyjnej analizy końcowej OS podsumowano w Tabeli 19. Krzywe Kaplana-Meiera dla OS i PFS przedstawiono na Rycinie 17 i 18. Dane dla pacjentów z przerzutami do mózgu są zbyt ograniczone, aby wyciągać wnioski na temat tej populacji.

Tabela 19: Podsumowanie skuteczności (IMpower133)

Najważniejsze punkty końcowe oceny skuteczności	**Grupa A** (Atezolizumab + karboplatyna + etopozyd)	**Grupa B** (Placebo + karboplatyna + etopozyd)
Równorzędne pierwszorzędowe punkty końcowe		
Analiza OS*	n=201	n=202
Liczba zgonów (%)	142 (70,6%)	160 (79,2%)
Mediana czasu do wystąpienia zdarzeń (miesiące)	12,3	10,3
95% CI	(10,8; 15,8)	(9,3; 11,3)
Stratyfikowany współczynnik ryzyka ‡ (95% CI)	0,76 (0,60; 0,95)	
Wartość p	0,0154***	
12-miesięczne OS (%)	51,9	39,0
PFS w ocenie badacza (RECIST w. 1.1)*	n=201	n=202
Liczba zdarzeń (%)	171 (85,1%)	189 (93,6%)
Mediana czasu trwania PFS (miesiące)	5,2	4,3
95% CI	(4,4; 5,6)	(4,2; 4,5)
Stratyfikowany współczynnik ryzyka ‡ (95% CI)	0,77 (0,62; 0,96)	
Wartość p	0,0170	
6-miesięczne PFS (%)	30,9	22,4
12-miesięczne PFS (%)	12,6	5,4
Inne punkty końcowe		
ORR w ocenie badacza (RECIST w. 1.1)* ^	n=201	n=202
Liczba pacjentów z odpowiedzią (%)	121 (60,2%)	130 (64,4%)
95% CI	(53,1; 67,0)	(57,3; 71,0.)
Liczba odpowiedzi całkowitych (%)	5 (2,5%)	2 (1,0%)
Liczba odpowiedzi częściowych (%)	116 (57,7%)	128 (63,4%)
DOR w ocenie badacza (RECIST w. 1.1)* ^	n =121	n = 130
Mediana w miesiącach	4,2	3,9
95% CI	(4,1; 4,5)	(3,1; 4,2)

PFS = przeżycie wolne od progresji choroby; RECIST = Kryteria oceny odpowiedzi w guzach litych w.1.1.; CI = przedział ufności; ORR = odsetek obiektywnych odpowiedzi; DOR = czas trwania odpowiedzi; OS = przeżycie całkowite

‡ Stratyfikacja z uwzględnieniem płci i stanu sprawności wg ECOG

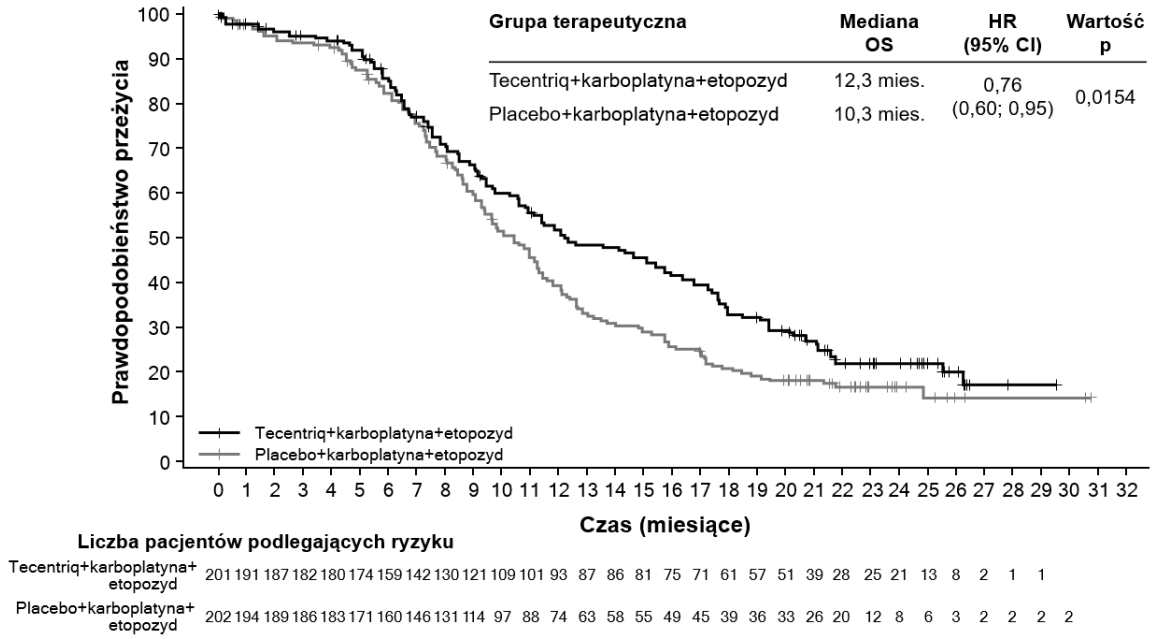
*Eksploracyjna analiza końcowa OS w punkcie odcięcia danych klinicznych 24 stycznia 2019 r.

** Analiza PFS, ORR i DOR w punkcie odcięcia danych klinicznych 24 kwietnia 2018 r.

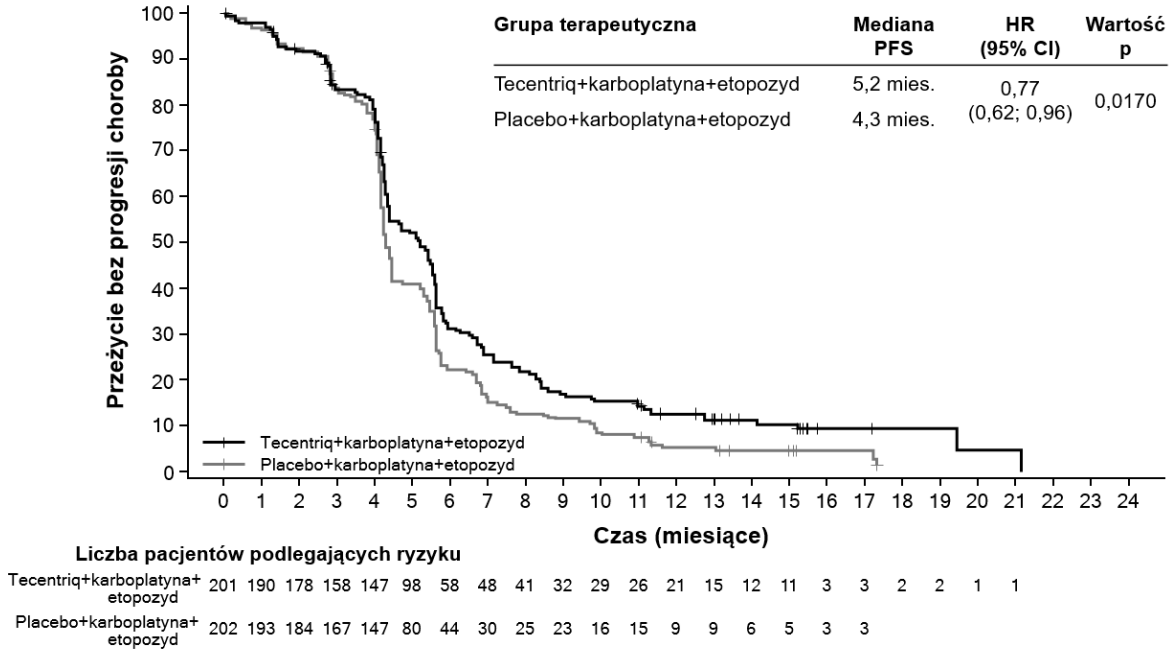
***Wyłącznie do celów opisowych

^ Potwierdzony ORR i DOR są eksploracyjnymi punktami końcowymi

Rycina 17: Krzywa Kaplana-Meiera przedstawiająca przeżycie całkowite (IMpower133)



Rycina 18: Krzywa Kaplana-Meiera przedstawiająca przeżycie wolne od progresji choroby (IMpower133)



<u>*Potrójnie ujemny rak piersi*</u>

Badanie IMpassion130 (WO29522): Randomizowane badanie III fazy z udziałem pacjentów z TNBC miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami wcześniej nieleczonych z powodu choroby rozsianej

W celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania atezolizumabu w skojarzeniu z nab-paklitakselem u pacjentów z nieoperacyjnym TNBC, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami nieotrzymujących wcześniej chemioterapii z powodu choroby rozsianej przeprowadzono badanie IMpassion 130 - podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane badanie III fazy kontrolowane placebo z dwiema grupami terapeutycznymi. Pacjenci musieli kwalifikować się

do monoterapii taksanami (tj. brak szybkiej progresji klinicznej, zagrażających życiu przerzutów do narządów trzewnych lub potrzeby szybkiej kontroli objawów i (lub) choroby), a wykluczano ich z badania, jeśli wcześniej otrzymywali chemioterapię w leczeniu neoadiuwantowym lub adiuwantowym w okresie ostatnich 12 miesięcy, mieli chorobę autoimmunologiczną w wywiadzie; otrzymali żywą, atenuowaną szczepionkę w ciągu 4 tygodni przed randomizacją, otrzymali systemowe leki immunostymulujące w ciągu 4 tygodni lub systemowe leki immunosupresyjne w ciągu 2 tygodni przed randomizacją; występowały u nich nieleczone, objawowe lub zależne od kortykosteroidów przerzuty do mózgu. Oceny guza dokonywano co 8 tygodni (± 1 tydzień) przez pierwszych 12 miesięcy po 1. dniu 1. cyklu, a następnie co 12 tygodni (± 1 tydzień).

Do badania włączono w sumie 902 pacjentów, dokonując stratyfikacji na podstawie obecności przerzutów w wątrobie, wcześniejszego leczenia taksanami oraz ekspresji PD-L1 w komórkach immunologicznych naciekających guz (IC) (komórki immunologiczne naciekające guz [IC] z wybarwieniem PD-L1 zajmującym <1% powierzchni guza w por. z ≥1% powierzchni guza) ocenianej testem VENTANA PD-L1 (SP142).

Pacjenci zostali losowo przydzieleni do leczenia atezolizumabem w dawce 840 mg lub placebo podawanymi we wlewach dożylnych w 1. i 15. dniu każdego 28-dniowego cyklu, w skojarzeniu z nab-paklitakselem (100 mg/m^2 pc.) podawanym we wlewie dożylnym w 1., 8. i 15. dniu każdego 28-dniowego cyklu. Pacjenci otrzymywali leczenie do czasu stwierdzenia progresji choroby w badaniu radiologicznym, zgodnie z kryteriami RECIST w.1.1 lub do wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. Leczenie atezolizumabem mogło być kontynuowane po zakończeniu leczenia nab-paklitakselem z powodu nieakceptowalnej toksyczności. Mediana liczby cykli leczenia wynosiła 7 dla atezolizumabu i 6 dla nab-paklitakselu w każdym ramieniu badania.

Dane demograficzne i wyjściowa charakterystyka choroby w populacji badania były dobrze wyważone pomiędzy grupami terapeutycznymi. Większość pacjentów stanowiły kobiety (99,6%), 67,5% pacjentów było rasy białej, a 17,8% pacjentów było rasy azjatyckiej. Mediana wieku wyniosła 55 lat (zakres: 20-86). Wyjściowy stan sprawności wg ECOG wyniósł 0 (58,4%) lub 1 (41,3%). Łącznie u 41% włączonych pacjentów stwierdzono ekspresję PD-L1 ≥1%, u 27% pacjentów występowały przerzuty do wątroby, a u 7% - bezobjawowe przerzuty do mózgu w chwili przystępowania do badania. Około połowa pacjentów otrzymywała wcześniej taksany (51%) lub antracykliny (54%) w ramach leczenia (neo)adiuwantowego. Dane demograficzne pacjentów oraz wyjściowa choroba nowotworowa u pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥1% były na ogół reprezentatywne dla szerszej populacji badania.

Równorzędne pierwszorzędowe punkty końcowe oceny skuteczności obejmowały ocenione przez badacza przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w populacji ITT oraz u pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥1% wg RECIST w. 1.1, a także przeżycie całkowite (OS) w populacji ITT oraz u pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥1%. Drugorzędowe punkty końcowe oceny skuteczności obejmowały odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) i czas trwania odpowiedzi (DOR) wg RECIST w. 1.1.

Wyniki dotyczące PFS, ORR i DOR uzyskane w badaniu IMpassion130 u pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥1% w momencie analizy końcowej PFS, przy medianie obserwacji pod kątem przeżycia wynoszącej 13 miesięcy, podsumowano w Tabeli 20 oraz w postaci krzywych Kaplana-Meiera dla PFS na Rycinie 19. Pacjenci z ekspresją PD-L1 <1% nie wykazali poprawy PFS, gdy atezolizumab dodano do leczenia nab-paklitakselem (HR = 0,94, 95% CI 0,78; 1,13).

Przeprowadzono analizę końcową OS u pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥1% po medianie obserwacji wynoszącej 19,12 miesiąca; wyniki dotyczące OS przedstawiono w Tabeli 20 oraz w postaci krzywej Kaplana-Meiera na Rycinie 20. Pacjenci z ekspresją PD-L1 <1% nie wykazywali poprawy OS, gdy atezolizumab dodano do leczenia nab-paklitakselem (HR = 1,02, 95% CI 0,84; 1,24).

Przeprowadzono analizę eksploracyjną w podgrupach pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥1%, badając wcześniejsze leczenie (neo)adiuwanotwe, mutacje BRCA 1/2 i bezobjawowe przerzuty do mózgu w punkcie wyjściowym.

U pacjentów, którzy otrzymali wcześniej leczenie (neo)adiuwantowe (n = 242), współczynnik ryzyka dla pierwszorzędowego (końcowego) PFS wynosił 0,79 i 0,77 dla końcowego OS, podczas gdy u pacjentów, którzy nie otrzymali wcześniej leczenia (neo)adiuwantowego (n = 127), współczynnik ryzyka dla pierwszorzędowego (końcowego) PFS wynosił 0,44 i 0,54 dla końcowego OS.

W badaniu IMpassion130 spośród 614 przebadanych pacjentów u 89 (15%) stwierdzono patogenne mutacje BRCA 1/2. Z podgrupy z mutacjami PD-L1 + / BRCA 1/2. 19 pacjentów otrzymało atezolizumab z nab-paklitakselem a 26 - placebo plus nab-paklitaksel. Opierając się na analizie eksploracyjnej z zaznaczeniem małej liczebności próby, obecność mutacji BRCA 1/2 wydaje się nie mieć wpływu na kliniczną korzyść ze stosowania atezolizumabu i nab-paklitakselu względem PFS.

Nie było dowodów skuteczności u pacjentów z bezobjawowymi przerzutami do mózgu na początku badania, chociaż liczba leczonych pacjentów była niewielka; mediana PFS wynosiła 2,2 miesiąca w ramieniu atezolizumab plus nab-paklitaksel (n = 15) w porównaniu do 5,6 miesiąca w ramieniu placebo plus nab-paklitaksel (n=11) (HR 1.40; 95% CI 0.57, 3.44).

Tabela 20: Podsumowanie skuteczności u pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥1% (badanie IMpassion130)

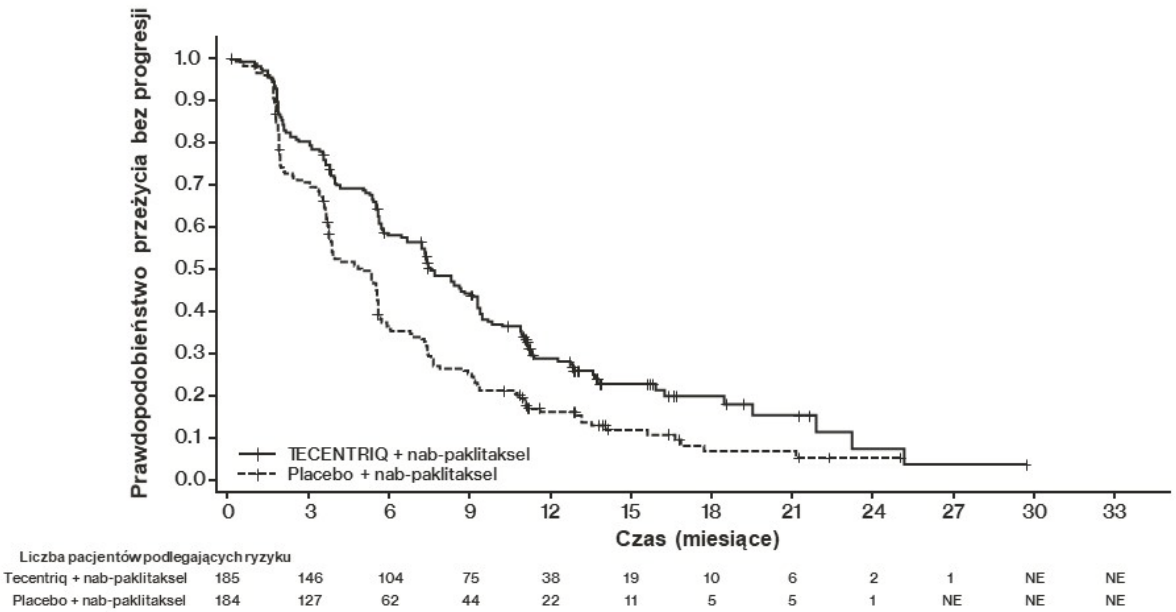
Główne punkty końcowe oceny skuteczności	**Atezolizumab + nab-paklitaksel**	**Placebo + nab-paklitaksel**
Pierwszorzędowe punkty końcowe	n=185	n=184
PFS w ocenie badacza (RECIST w. 1.1) – analiza podstawowa[3]		
Liczba zdarzeń (%)	138 (74,6%)	157 (85,3%)
Mediana czasu trwania PFS (miesiące)	7,5	5,0
95% CI	(6,7; 9,2)	(3,8; 5,6)
Stratyfikowany współczynnik ryzyka ‡ (95% CI)	0,62 (0,49; 0,78)	
Wartość p[1]	<0,0001	
12-miesięczne PFS (%)	29,1	16,4
PFS w ocenie badacza (RECIST w. 1.1) – zaktualizowana analiza eksploracyjna[4]		
Liczba zdarzeń (%)	149 (80,5%)	163 (88,6%)
Mediana czasu trwania PFS (miesiące)	7,5	5,3
95% CI	(6,7; 9,2)	(3,8; 5,6)
Stratyfikowany współczynnik ryzyka ‡ (95% CI)	0,63 (0,50-0,80)	
Wartość p[1]	<0,0001	
12-miesięczne PFS (%)	30,3	17,3
OS[1,2,5]		
Liczba zgonów (%)	120 (64,9%)	139 (75,5%)
Mediana czasu do wystąpienia zdarzeń (miesiące)	25,4	17,9
95% CI	(19,6; 30,7)	(13,6; 20,3)
Stratyfikowany współczynnik ryzyka ‡ (95% CI)	0,67 (0,53; 0,86)	

Główne punkty końcowe oceny skuteczności	Atezolizumab + nab-paklitaksel	Placebo + nab-paklitaksel
Drugorzędowe i eksploracyjne punkty końcowe		
ORR w ocenie badacza (RECIST w. 1.1)[3]	n=185	n=183
Liczba pacjentów z odpowiedzią (%)	109 (58,9%)	78 (42,6%)
95% CI	(51,5; 66,1)	(35,4; 50,1)
Liczba odpowiedzi całkowitych (%)	19 (10,3%)	2 (1,1%)
Liczba odpowiedzi częściowych (%)	90 (48,6%)	76 (41,5%)
Liczba stabilizacji choroby	38 (20,5%)	49 (26,8%)
DOR w ocenie badacza[3]	n=109	n=78
Mediana w miesiącach	8,5	5,5
95% CI	(7,3; 9,7)	(3,7; 7,1)

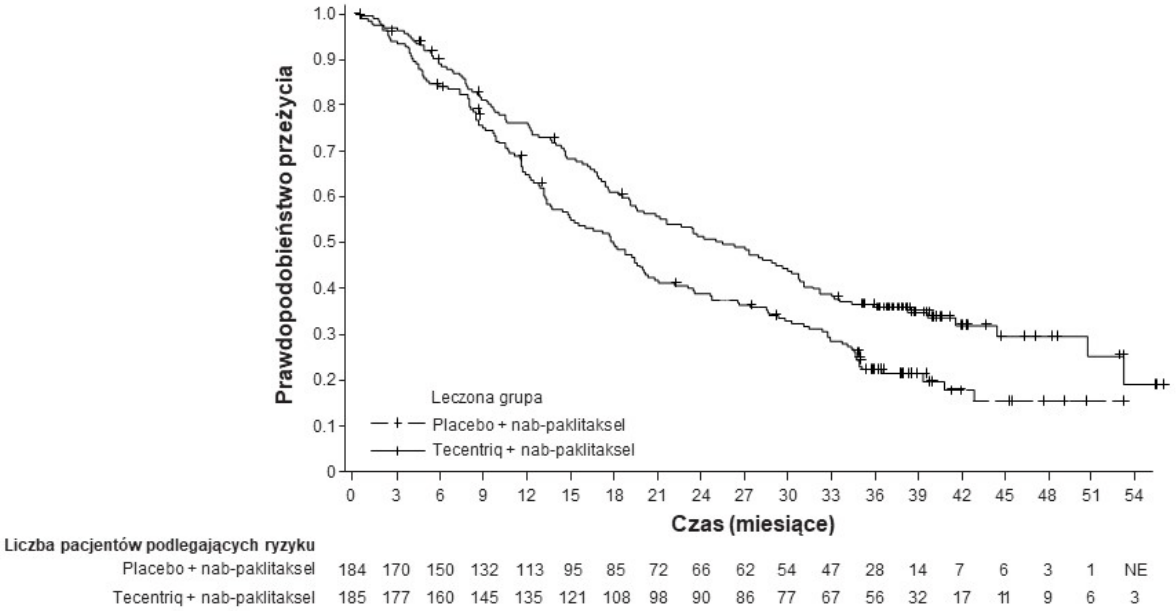
1. Na podstawie stratyfikowanego testu log rank.
2. Porównania OS pomiędzy grupami terapeutycznymi u pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥1% nie były formalnie badane, zgodnie z określoną *a priori* hierarchią analizy.
3. Dla końcowej analizy PFS, ORR, DOR i pierwszej analizy etapowej dla OS w momencie odcięcia w badaniu klinicznym 17 kwietnia 2018.
4. Dla analizy eksploracyjnej PFS w momencie odcięcia w badaniu klinicznym 2 stycznia 2019.
5. Dla końcowej analizy OS w momencie odcięcia w badaniu klinicznym 14 kwietnia 2020.

‡ Stratyfikacja według obecności przerzutów do wątroby i wcześniejszego leczenia taksanami.
PFS = przeżycie wolne od progresji; RECIST = Kryteria oceny odpowiedzi w guzach litych, w. 1.1.; CI = przedział ufności; ORR = odsetek obiektywnych odpowiedzi; DOR = czas trwania odpowiedzi; OS = przeżycie całkowite, NE = niemożliwe do oszacowania

Rycina 19: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji choroby u pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥1% (IMpassion130)



Rycina 20: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego u pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥1% (IMpassion130)



Czas do wystąpienia zgłaszanego przez pacjenta pogorszenia (trwały ≥10-punktowy spadek w stosunku do wartości wyjściowej) ogólnego stanu zdrowia /jakości życia związanej ze zdrowiem, mierzony za pomocą EORTC QLQ-C30 był podobny w każdej grupie leczenia, co wskazuje, że wszyscy pacjenci utrzymywali swoje bazowe HRQoL (ang. *Health-related quality of life*, jakość życia zależna od stanu zdrowia) przez porównywalny okres czasu.

Rak wątrobowokomórkowy

IMbrave150 (YO40245): randomizowane badanie III fazy z udziałem pacjentów z nieresekcyjnym HCC, którzy nie otrzymywali wcześniej terapii systemowej, w skojarzeniu z bewacyzumabem

Przeprowadzono randomizowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe, otwarte badanie III fazy, IMbrave150, dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania atezolizumabu w skojarzeniu z bewacyzumabem u pacjentów z HCC miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami i (lub) nieresekcyjnym, którzy nie otrzymywali wcześniej leczenia systemowego. Łącznie 501 pacjentów zostało losowo (w stosunku 2:1) przydzielonych do grupy otrzymującej atezolizumab (1200 mg) i bewacyzumab w dawce 15 mg/kg mc. co 3 tygodnie we wlewie dożylnym lub sorafenib w dawce 400 mg doustnie dwa razy na dobę. Randomizację poddano stratyfikacji według rejonu geograficznego, naciekania dużych naczyń i (lub) rozsiewu poza wątrobę, wyjściowego stężenia α-fetoproteiny (AFP) i stanu sprawności według ECOG. Pacjenci z obu grup terapeutycznych otrzymywali leczenie do czasu utraty korzyści klinicznej lub wystąpienia niemożliwej do opanowania toksyczności. Pacjenci mogli zakończyć leczenie atezolizumabem lub bewacyzumabem (np. z powodu zdarzeń niepożądanych) i kontynuować terapię jednym lekiem do utraty korzyści klinicznej lub wystąpienia niemożliwej do opanowania toksyczności związanej z lekiem podawanym w monoterapii.

Do badania włączono osoby dorosłe, u których choroba nie była podatna na leczenie chirurgiczne ani lokoregionalne lub u których po takim leczeniu nastąpiła progresja choroby, z niewydolnością wątroby klasy A w skali Childa-Pugha, stanem sprawności 0/1 wg ECOG oraz brakiem wcześniejszego leczenia systemowego. Krwawienie (w tym zdarzenia śmiertelne) jest znanym działaniem niepożądanym bewacyzumabu, a krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego jest częstym, zagrażającym życiu powikłaniem u pacjentów z HCC. Dlatego konieczna była ocena pacjentów pod kątem występowania żylaków w czasie 6 miesięcy poprzedzających lecze - z badania byli wykluczani pacjenci, u których w tym czasie stwierdzono krwawienie z żylaków, pacjenci z

nieleczonymi lub nieskutecznie leczonymi żylakami z krwawieniem lub wysokim ryzykiem krwawienia. W przypadku pacjentów z czynnym zapaleniem wątroby typu B wymagany był poziom HBV DNA <500 IU/ml na 28 dni przed rozpoczęciem leczenia w badaniu oraz standardowe leczenie przeciw HBV przez co najmniej 14 dni przed włączeniem do badania, a następnie przez cały czas jego trwania.

Z badania wykluczono także pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim wodobrzuszem; encefalopatią wątrobową w wywiadzie; rozpoznanym włóknisto-blaszkowym HCC; mięsakowatym HCC; mieszanym rakiem przewodów żółciowych i HCC; czynnym jednoczesnym zakażeniem HBV i HCV; chorobą autoimmunologiczną w wywiadzie; pacjentów, którzy otrzymali żywą atenuowaną szczepionkę w czasie 4 tygodni poprzedzających randomizację; systemowe leki immunostymulujące w czasie 4 tygodni poprzedzających randomizację lub systemowe leki immunosupresyjne w czasie 2 tygodni poprzedzających randomizację; nieleczeni lub z zależnymi od kortykosteroidów przerzutami do mózgu. Oceny guza przeprowadzano co 6 tygodni w pierwszych 54 tygodniach po dniu 1. cyklu 1., a następnie co 9 tygodni.

Grupy terapeutyczne były dobrze zrównoważone pod względem cech demograficznych i wyjściowej charakterystyki choroby w badanej populacji. Mediana wieku wyniosła 65 lat (zakres: 26 do 88 lat); 83% pacjentów stanowili mężczyźni. Większość pacjentów stanowiły rasy azjatycka (57%) i biała (35%). 40% pacjentów pochodziło z Azji (z wyłączeniem Japonii), a 60% z reszty świata. U około 75% pacjentów występowało naciekanie dużych naczyń i (lub) rozsiew poza wątrobę, a u 37% wyjściowe stężenie AFP wynosiło ⩾400 ng/ml. Wyjściowy stan sprawności według ECOG wyniósł 0 (62%) lub 1 (38%). Głównymi czynnikami ryzyka rozwoju HCC były: wirusowe zapalenie wątroby typu B (u 48% pacjentów), wirusowe zapalenie wątroby typu C (u 22% pacjentów) i choroby wywołane innymi czynnikami niż wirusy (u 31% pacjentów). HCC sklasyfikowano jako chorobę w stopniu C według klasyfikacji Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) u 82% pacjentów, w stopniu B u 16% pacjentów i w stopniu A u 3% pacjentów.

Równorzędnymi pierwszorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były OS i oceniany przez IRF PFS według kryteriów RECIST w. 1.1. W chwili przeprowadzania analizy pierwotnej mediana czasu obserwacji pacjentów pod kątem przeżycia wynosiła 8,6 miesiąca. Dane wskazywały statystycznie znamienną poprawę OS i PFS ocenianego przez IRF według kryteriów RECIST w. 1.1 po zastosowaniu leczenia skojarzonego atezolizumabem z bewacyzumabem w porównaniu z sorafenibem. Statystycznie znamienną poprawę obserwowano także w odniesieniu do odsetka potwierdzonych obiektywnych odpowiedzi (ORR) ocenianego przez IRF według kryteriów RECIST w. 1.1 oraz zmodyfikowanych kryteriów RECIST dla HCC (mRECIST). Najważniejsze wyniki z analizy pierwotnej dotyczące skuteczności podsumowano w Tabeli 21.

Przeprowadzono opisową, zaktualizowaną analizę skuteczności z medianą czasu obserwacji przeżycia wynoszącą 15,6 miesiąca. Mediana OS wynosiła 19,2 miesiąca (95% CI: 17,0; 23,7) dla ramienia atezolizumabu w skojarzeniu z bewacyzumabem w porównaniu z 13,4 miesiąca (95% CI: 11,4; 16,9) dla ramienia sorafenibu z wartością HR wynoszącą 0,66 (95% CI: 0,52; 0,85). Mediana PFS ocenianego przez IRF według kryteriów RECIST w. 1.1 wynosiła 6,9 miesiąca (95% CI: 5,8; 8,6) dla ramienia atezolizumabu w skojarzeniu z bewacyzumabem w porównaniu z 4,3 miesiąca (95% CI: 4,0; 5,6) dla ramienia sorafenibu z wartością HR wynoszącą 0,65 (95% CI: 0,53; 0,81).

Wartość ORR ocenianego przez IRF według kryteriów RECIST w. 1.1 wynosiła 29,8% (95% CI: 24,8; 35,0) dla ramienia atezolizumabu w skojarzeniu z bewacyzumabem i 11,3% (95% CI: 6,9; 17,3) dla ramienia sorafenibu. Mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR) ocenianego przez IRF według kryteriów RECIST w. 1.1 u osób z potwierdzoną odpowiedzią wynosiła 18,1 miesiąca (95% CI: 14,6; NE) dla ramienia atezolizumabu w skojarzeniu z bewacyzumabem w porównaniu z 14,9 miesiąca (95% CI: 4,9; 17,0) dla ramienia sorafenibu.

Krzywe Kaplana-Meiera dla OS (analiza zaktualizowana) i PFS (analiza pierwotna) przedstawiono na rycinach, odpowiednio 21 i 22.

Tabela 21: Podsumowanie wyników skuteczności (IMbrave150 analiza pierwotna)

Najważniejsze punkty końcowe oceny skuteczności	Atezolizumab + Bewacyzumab	Sorafenib
OS	n=336	n=165
Liczba zgonów (%)	96 (28,6%)	65 (39,4%)
Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia (miesiące)	NE	13,2
95% CI	(NE, NE)	(10,4; NE)
Stratyfikowany współczynnik ryzyka‡ (95% CI)	0,58 (0,42; 0,79)	
Wartość p[1]	0,0006	
6-miesięczne OS (%)	84,8%	72,3%
PFS oceniane przez IRF, RECIST w. 1.1	n=336	n=165
Liczba zdarzeń (%)	197 (58,6%)	109 (66,1%)
Mediana czasu trwania PFS (miesiące)	6,8	4,3
95% CI	(5,8; 8,3)	(4,0; 5,6)
Stratyfikowany współczynnik ryzyka‡ (95% CI)	0,59 (0,47; 0,76)	
Wartość p[1]	<0,0001	
6-miesięczne PFS	54,5%	37,2%
ORR oceniany przez IRF, RECIST w. 1.1	n=326	n=159
Liczba pacjentów z potwierdzoną odpowiedzią (%)	89 (27,3%)	19 (11,9%)
95% CI	(22,5; 32,5)	(7,4; 18,0)
Wartość p[2]	<0,0001	
Liczba odpowiedzi całkowitych (%)	18 (5,5%)	0
Liczba odpowiedzi częściowych (%)	71 (21,8%)	19 (11,9%)
Liczba przypadków stabilizacji choroby (%)	151 (46,3%)	69 (43,4%)
DOR oceniany przez IRF, RECIST w. 1.1	n=89	n=19
Mediana w miesiącach	NE	6,3
95% CI	(NE; NE)	(4,7; NE)
Zakres (miesiące)	(1,3+; 13,4+)	(1,4+; 9,1+)
ORR oceniany przez IRF, HCC mRECIST	n=325	n=158
Liczba pacjentów z potwierdzoną odpowiedzią (%)	108 (33,2%)	21 (13,3%)
95% CI	(28,1; 38,6)	(8,4; 19,6)
Wartość p[2]	<0,0001	
Liczba odpowiedzi całkowitych (%)	33 (10,2%)	3 (1,9%)
Liczba odpowiedzi częściowych (%)	75 (23,1%)	18 (11,4%)
Liczba przypadków stabilizacji choroby (%)	127 (39,1%)	66 (41,8%)

Najważniejsze punkty końcowe oceny skuteczności	Atezolizumab + Bewacyzumab	Sorafenib
DOR oceniany przez IRF, HCC mRECIST	n=108	n=21
Mediana w miesiącach	NE	6,3
95% CI	(NE; NE)	(4,9; NE)
Zakres (miesiące)	(1,3+; 13,4+)	(1,4+; 9,1+)

‡ Stratyfikacja ze względu na rejon geograficzny (Azja z wyłączeniem Japonii w por. z resztą świata), naciekanie dużych naczyń i/lub rozsiew poza wątrobę (obecność lub brak) oraz wyjściowe stężenie AFP (<400 w por. z ≥400 ng/ml)

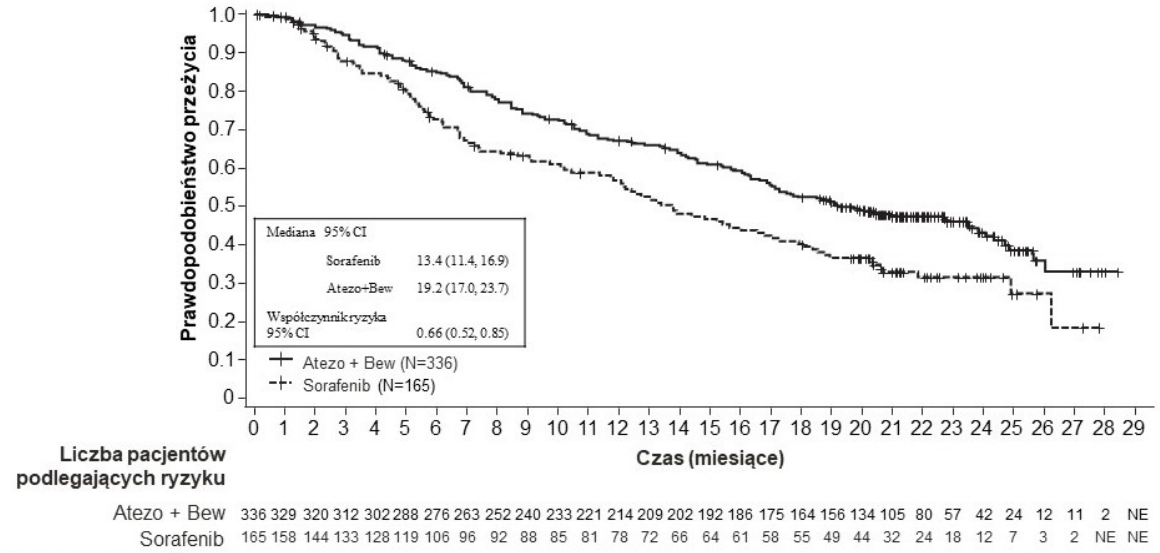
[1] Na podstawie dwustronnego stratyfikowanego testu log-rank

[2] Nominalne wartości p na podstawie dwustronnego testu Cochrana-Mantela-Haenszela

\+ Oznacza wartość odciętą

PFS = przeżycie wolne od progresji choroby RECIST = kryteria oceny odpowiedzi na leczenie w guzach litych, w. 1.1; HCC mRECIST = ocena według zmodyfikowanych kryteriów RECIST dotycząca raka wątrobowokomórkowego; C I= przedział ufności; ORR = odsetek obiektywnych odpowiedzi; DOR = czas trwania odpowiedzi; OS = przeżycie całkowite; NE = niemożliwe do oceny

Rycina 21: Krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego w populacji objętej analizą pierwotną (IMbrave 150 analiza zaktualizowana)

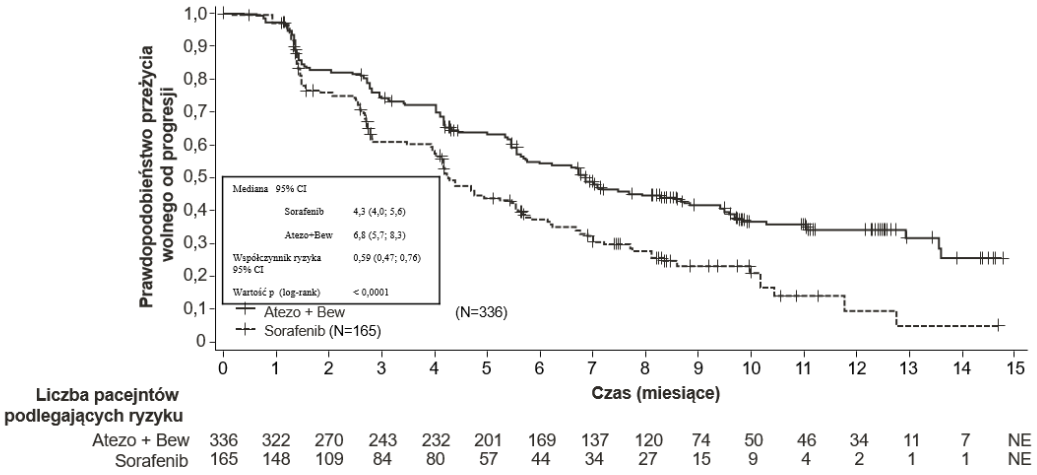


Liczba pacjentów podlegających ryzyku

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

Współczynnik ryzyka uzyskano ze stratyfikowanej analizy badanej populacji. Czynniki stratyfikacji obejmują region geograficzny (Azja z wyłączeniem Japonii w por. z resztą świata), naciekanie dużych naczyń i/lub rozsiew poza wątrobę (obecność lub brak) oraz wyjściowe stężenie AFP (<400 w por. z ≥400 ng/ml) podczas skriningu z wykorzystaniem systemu IxRS.

Rycina 22: Krzywe Kaplana-Meiera dla PFS w ocenie IRF według kryteriów RECIST w. 1.1 w populacji objętej pierwotną analizą (wszyscy pacjenci) (IMbrave150 analiza pierwotna)



Współczynnik ryzyka i wartość p uzyskano ze stratyfikowanej analizy badanej populacji.
Czynniki stratyfikacji obejmują rejon geograficzny (Azja z wyłączeniem Japonii w por. z resztą świata), naciekanie dużych naczyń i (lub) rozsiew poza wątrobę (obecność lub brak) oraz wyjściowe stężenie AFP (<400 w por. z ≥400 ng/ml) podczas skriningu z wykorzystaniem systemu IxRS.

Skuteczność u osób w podeszłym wieku

Nie obserwowano ogólnych różnic w skuteczności pomiędzy pacjentami w wieku ≥65 lat a młodszymi pacjentami otrzymującymi atezolizumab w monoterapii. W badaniu IMpower150 wiek ≥65 lat wiązał się ze słabszym działaniem atezolizumabu u pacjentów otrzymujących atezolizumab w skojarzeniu z karboplatyną i paklitakselem.

W badaniach IMpower150, IMpower133 i IMpower110 dane dotyczące pacjentów w wieku ≥75 lat są zbyt ograniczone, by móc sformułować wnioski dotyczące tej populacji.

Dzieci i młodzież

Przeprowadzono wieloośrodkowe, otwarte badanie wczesnej fazy z udziałem dzieci i młodzieży (w wieku <18 lat, n=69) oraz młodych dorosłych (w wieku 18-30 lat, n=18) z nawracającymi lub postępującymi guzami litymi, a także chłoniakiem ziarniczym i nieziarniczym, w celu oceny bezpieczeństwa stosowania i farmakokinetyki atezolizumabu. Pacjenci byli leczeni dawką 15 mg/kg mc. atezolizumabu podawaną dożylnie co 3 tygodnie (patrz punkt 5.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Ekspozycja na atezolizumab wzrastała proporcjonalnie do dawki, w zakresie dawek od 1 mg/kg mc. do 20 mg/kg mc., włączając stałą dawkę 1200 mg podawaną co 3 tygodnie. W analizie populacyjnej obejmującej 472 pacjentów opisano farmakokinetykę atezolizumabu dla zakresu dawek:
1 do 20 mg/kg mc. charakteryzującą się liniowym, dwukompartmentowym modelem dystrybucji i eliminacją pierwszego rzędu. Właściwości farmakokinetyczne atezolizumabu w postaci dożylnej w dawce 840 mg podawanego co 2 tygodnie, w dawce 1200 mg podawanego co 3 tygodnie oraz w dawce 1680 mg podawanego co 4 tygodnie są takie same; oczekuje się, że przy tych trzech schematach dawkowania zostaną osiągnięte porównywalne ekspozycje całkowite. Analiza farmakokinetyki populacyjnej sugeruje, że stan stacjonarny osiągany jest po 6 do 9 tygodniach wielokrotnego dawkowania. Pole pod krzywą, stężenie maksymalne i stężenie minimalne wzrosły, odpowiednio, 1,91-krotnie, 1,46-krotnie i 2,75-krotnie.

Wchłanianie

Atezolizumab jest podawany we wlewie dożylnym.

Dystrybucja

Analiza populacyjna farmakokinetyki wskazuje, że u typowego pacjenta objętość dystrybucji w kompartmencie centralnym wynosi 3,28 l, a objętość w stanie stacjonarnym wynosi 6,91 l.

Metabolizm

Metabolizm atezolizumabu nie był bezpośrednio badany. Przeciwciała są usuwane głównie przez katabolizm.

Eliminacja

Analiza populacyjna farmakokinetyki wskazuje, że klirens atezolizumabu wynosi 0,200 l/dobę, a typowy okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynosi 27 dni.

Szczególne populacje pacjentów

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej i zależności odpowiedzi od ekspozycji na lek następujące czynniki nie wywierają klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę atezolizumabu: wiek (21-89 lat), region geograficzny, grupa etniczna, zaburzenia czynności nerek, łagodne zaburzenia czynności wątroby, poziom ekspresji PD-L1 lub stan sprawności w skali ECOG. Masa ciała, płeć, obecność przeciwciał ADA, poziom albumin i obciążenie guzem wywierają statystycznie istotny, ale klinicznie nieznaczący wpływ na farmakokinetykę atezolizumabu. Dostosowanie dawki nie jest rekomendowane.

Osoby w wieku podeszłym

Nie przeprowadzono odrębnych badań ze stosowaniem atezolizumabu u pacjentów w podeszłym wieku. Wpływ wieku na farmakokinetykę atezolizumabu oceniano w analizie populacyjnej farmakokinetyki (PK). Nie stwierdzono, by wiek był istotną współzmienną wpływającą na farmakokinetykę atezolizumabu, w oparciu o dane pochodzące od pacjentów z grupy wiekowej 21-89 lat (n=472) o medianie 62 lat. Nie obserwowano klinicznie istotnej różnicy w farmakokinetyce atezolizumabu między pacjentami w wieku <65 lat (n=274), pacjentami w wieku 65–75 lat (n=152) i pacjentami w wieku >75 lat (n=46) (patrz punkt 4.2).

Dzieci i młodzież

Wyniki dotyczące farmakokinetyki uzyskane w jednym wieloośrodkowym, otwartym badaniu wczesnej fazy z udziałem dzieci i młodzieży (w wieku <18 lat, n=69) oraz młodych dorosłych (w wieku 18-30 lat, n=18) wskazują, że klirens i objętość dystrybucji atezolizumabu były porównywalne u dzieci i młodzieży otrzymujących dawkę 15 mg/kg mc. oraz młodych dorosłych otrzymujących dawkę 1200 mg atezolizumabu co 3 tygodnie po znormalizowaniu wyników względem masy ciała, z tendencją do zmniejszania się ekspozycji u dzieci i młodzieży wraz ze zmniejszaniem się masy ciała. Różnice te nie wiązały się ze zmniejszeniem stężenia atezolizumabu poniżej docelowej ekspozycji terapeutycznej. Dane dotyczące dzieci w wieku <2 lat są ograniczone, dlatego nie można sformułować jednoznacznych wniosków.

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono odrębnych badań dotyczących stosowania atezolizumabu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. W analizie populacyjnej farmakokinetyki nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic w klirensie atezolizumabu u pacjentów z łagodnymi (szacowany stopień przesączania kłębuszkowego, ang. *estimated glomerular filtration rate* [eGFR] 60 do 89 ml/min/1,73 m^2; n=208) ani z umiarkowanymi (eGFR 30 do 59 ml/min/1,73 m^2; n=116) zaburzeniami czynności nerek w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek (eGFR większy lub równy 90 ml/min/1,73 m^2; n=140). Ciężkie zaburzenia czynności nerek (eGFR 15 do 29 ml/min/1,73 m^2;

n=8) występowały tylko u kilku pacjentów (patrz punkt 4.2). Wpływ ciężkich zaburzeń czynności nerek na farmakokinetykę atezolizumabu jest nieznany.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono odrębnych badań dotyczących stosowania atezolizumabu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. W analizie populacyjnej farmakokinetyki nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic w klirensie atezolizumabu u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny ≤GGN i aktywność AspAT >GGN lub stężenie bilirubiny >1,0 x do 1,5 x GGN oraz dowolna wartość AspAT) lub umiarkowaną niewydolnością wątroby (stężenie bilirubiny >1,5 do 3 x GGN i dowolna wartość AspAT) w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością wątroby (stężenie bilirubiny i aktywność AspAT ≤GGN). Brak dostępnych danych od pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny >3 X GGN i dowolna wartość AspAT). Zaburzenia czynności wątroby zostały zdefiniowane na podstawie kryteriów opracowanych przez Grupę roboczą ds. niewydolności narządowej przy Narodowym Instytucie Onkologii (ang. *National Cancer Institute-Organ Dysfunction Working Group,* NCI-ODWG) dotyczących zaburzeń czynności wątroby (patrz punkt 4.2). Wpływ ciężkich zaburzeń czynności wątroby (stężenie bilirubiny >3 × GGN i dowolna wartość AspAT) na farmakokinetykę atezolizumabu jest nieznany.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Rakotwórczość

Nie przeprowadzono badań rakotwórczości pozwalających ustalić ryzyko karcynogennego działania atezolizumabu.

Działanie mutagenne

Nie przeprowadzono badań mutagenności pozwalających ustalić ryzyko działania mutagennego atezolizumabu. Jednak nie przewiduje się, by przeciwciała monoklonalne powodowały zmiany w DNA lub chromosomach.

Płodność

Nie przeprowadzono badań nad wpływem atezolizumabu na płodność; jednak badania toksyczności przewlekłej obejmowały ocenę narządów rozrodczych samców i samic małp cynomolgus. Cotygodniowe podawanie atezolizumabu samicom małp przy szacowanym AUC stanowiącym około 6-krotność AUC u pacjentów po podaniu rekomendowanej dawki spowodowało nieregularność cyklu rujowego oraz brak powstawania nowych ciałek żółtych w jajnikach, co było przemijające. Nie stwierdzono wpływu na narządy rozrodcze u samców.

Działanie teratogenne

Nie przeprowadzono badań toksycznego wpływu atezolizumabu na reprodukcję ani badań teratogenności. Badania na zwierzętach wykazały, że zahamowanie szlaku PD-L1/PD-1 może prowadzić do odrzucenia rozwijającego się płodu w mechanizmie immunologicznym, skutkując śmiercią płodu. Należy się spodziewać, że podawanie atezolizumabu może spowodować uszkodzenie płodu, w tym ryzyko obumarcia zarodka i płodu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Histydyna
Kwas octowy lodowaty
Sacharoza

Polisorbat 20 (E 432)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Z powodu braku badań zgodności nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka

3 lata.

Rozcieńczony roztwór

Wykazano, że produkt leczniczy zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez okres do 24 godzin w temperaturze ≤30°C i przez okres do 30 dni w temperaturze od 2°C do 8°C od czasu przygotowania.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia przygotowany roztwór do infuzji należy zużyć natychmiast. Jeśli roztwór nie zostanie natychmiast zużyty, za czas i warunki przechowywania roztworu przed podaniem odpowiada użytkownik i zwykle nie powinno trwać to dłużej niż 24 godziny w temperaturze 2°C do 8°C lub 8 godzin w temperaturze otoczenia (≤25°C), chyba że rozcieńczenie miało miejsce w kontrolowanych i atestowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Fiolkę przechowywać w tekturowym opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka ze szkła typu I z gumową zatyczką z kauczuku butylowego i aluminiowym kapslem z plastikową, szarą lub turkusową zdejmowalną nakrywką, zawierająca 14 ml lub 20 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji.

Opakowanie zawiera jedną fiolkę.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Produkt leczniczy Tecentriq nie zawiera żadnych substancji konserwujących o działaniu przeciwbakteryjnym ani środków bakteriostatycznych i powinien być przygotowywany przez fachowy personel medyczny z zachowaniem zasad aseptyki, by zapewnić sterylność przygotowanych roztworów. Do przygotowania produktu leczniczego Tecentriq do podania należy użyć sterylnej igły i strzykawki.

Przygotowanie, postępowanie i przechowywanie zgodnie z zasadami aseptyki

Podczas przygotowywania infuzji muszą być zachowane zasady aseptyki. Przygotowanie infuzji powinno:

- odbywać się w warunkach aseptycznych i być prowadzone przez przeszkolony personel medyczny zgodnie z zasadami dobrej praktyki, zwłaszcza w odniesieniu do aseptycznego przygotowania produktów podawanych drogą pozajelitową.
- być wykonywane w komorze z przepływem laminarnym lub komorze bezpieczeństwa biologicznego z zachowaniem standardowych środków ostrożności dotyczących bezpiecznego postępowania z substancjami podawanymi dożylnie.
- Po przygotowaniu roztwór do infuzji dożylnej powinien być odpowiednio przechowywany, aby zapewnić zachowanie warunków aseptycznych.

Nie wstrząsać.

Instrukcja rozcieńczania

Dla zaleconej dawki 840 mg: z fiolki pobrać czternaście ml koncentratu produktu leczniczego Tecentriq, a następnie pobraną ilość rozcieńczyć w chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) w postaci roztworu do wstrzykiwań znajdującego się w worku infuzyjnym wykonanym z polichlorku winylu (PCW), poliolefin (PO), polietylenu (PE) lub polipropylenu (PP).

Dla zaleconej dawki 1200 mg: z fiolki pobrać dwadzieścia ml koncentratu produktu leczniczego Tecentriq, a następnie pobraną ilość rozcieńczyć w chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) w postaci roztworu do wstrzykiwań znajdującego się w worku infuzyjnym wykonanym z polichlorku winylu (PCW), poliolefin (PO), polietylenu (PE) lub polipropylenu (PP).

Dla zaleconej dawki 1680 mg: z dwóch fiolek pobrać w sumie dwadzieścia osiem ml koncentratu produktu leczniczego Tecentriq 840 mg, a następnie pobraną ilość rozcieńczyć w chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) w postaci roztworu do wstrzykiwań znajdującego się w worku infuzyjnym wykonanym z polichlorku winylu (PCW), poliolefin (PO), polietylenu (PE) lub polipropylenu (PP).

Po rozcieńczeniu końcowe stężenie rozcieńczonego roztworu powinno wynosić pomiędzy 3,2 mg/ml a 16,8 mg/ml.

Worek infuzyjny należy delikatnie odwracać dnem do góry, aby wymieszać roztwór, unikając wytworzenia piany. Po przygotowaniu roztworu należy natychmiast podać go pacjentowi (patrz punkt 6.3).

Produkty lecznicze podawane drogą pozajelitową należy uważnie obejrzeć pod kątem obecności cząstek i przebarwień, zanim lek zostanie podany pacjentowi. W razie stwierdzenia cząstek lub przebarwień, roztworu nie należy używać.

Nie obserwowano niezgodności pomiędzy produktem leczniczym Tecentriq a wchodzącą w kontakt z produktem powierzchnią worków infuzyjnych, wykonanych z PCW, PO, PE lub PP. Ponadto, nie obserwowano niezgodności z wbudowanymi filtrami o membranach składających się z polieterosulfonu lub polisulfonu oraz zestawami infuzyjnymi i innymi materiałami do infuzji wykonanymi z PCW, PE, polibutadienu lub polieterouretanów. Stosowanie wbudowanych filtrów membranowych jest opcjonalne.

Nie należy jednocześnie podawać innych produktów leczniczych przez tę samą linię infuzyjną.

Usuwanie niezużytych leków/leków po terminie ważności

Należy zminimalizować usuwanie produktu leczniczego Tecentriq do środowiska. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 września 2017
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 25 kwietnia 2022

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tecentriq 1875 mg roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna 15 ml fiolka roztworu do wstrzykiwań zawiera 1875 mg atezolizumabu.
Każdy ml roztworu zawiera 125 mg atezolizumabu.

Atezolizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1 o zmodyfikowanym regionie Fc, skierowanym przeciwko ligandowi receptora programowanej śmierci 1 (PD-L1), wytwarzanym przez komórki jajnika chomika chińskiego z zastosowaniem technologii rekombinacji DNA.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda fiolka 1875 mg produktu leczniczego Tecentriq zawiera 9 mg polisorbatu 20.
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.
Przezroczysty płyn, bezbarwny do lekko żółtawego. pH roztworu mieści się w zakresie 5,5 - 6,1, a osmolalność wynosi 359 - 459 mOsm/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Rak urotelialny (ang. *urothelial carcinoma*, UC)

Produkt leczniczy Tecentriq w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami:

- po wcześniejszej chemioterapii zawierającej pochodne platyny lub
- u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do leczenia cisplatyną i u których ekspresja PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥5% (patrz punkt 5.1).

Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) we wczesnym stadium

Produkt leczniczy Tecentriq w monoterapii jest wskazany jako leczenie adiuwantowe po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi ≥50% na komórkach guza (ang. *tumour cells*, TC) oraz u których nie wykryto mutacji EGFR ani rearanżacji ALK (kryteria doboru, patrz punkt 5.1).

Zaawansowany niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP)

Produkt leczniczy Tecentriq, w skojarzeniu z bewacyzumabem, paklitakselem i karboplatyną, jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niepłaskonabłonkowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z przerzutami. U pacjentów z NDRP z mutacją EGFR lub z ALK-dodatnim NDRP produkt leczniczy Tecentriq w skojarzeniu z bewacyzumabem, paklitakselem i karboplatyną jest wskazany dopiero po niepowodzeniu odpowiednich terapii ukierunkowanych molekularnie (patrz punkt 5.1).

Produkt leczniczy Tecentriq w skojarzeniu z nab-paklitakselem i karboplatyną jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP z przerzutami, u których nie wykryto mutacji EGFR ani rearanżacji ALK (patrz punkt 5.1).

Produkt leczniczy Tecentriq w monoterapii jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z NDRP z przerzutami, z ekspresją PD-L1 ≥50% na komórkach guza (TC) lub ≥10% na komórkach immunologicznych naciekających guz (ang. *immune cells*, IC) oraz u których nie wykryto mutacji EGFR ani rearanżacji ALK (patrz punkt 5.1).

Produkt leczniczy Tecentriq w monoterapii jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym NDRP, którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny (kryteria doboru - patrz punkt 5.1).

Produkt leczniczy Tecentriq w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z NDRP miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, po wcześniejszej chemioterapii. Pacjenci z NDRP z mutacją EGFR lub ALK-dodatnim NDRP przed leczeniem produktem Tecentriq powinni otrzymać również terapie ukierunkowane molekularnie (patrz punkt 5.1).

Drobnokomórkowy rak płuca (DRP)

Produkt leczniczy Tecentriq, w skojarzeniu z karboplatyną i etopozydem jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w chorobie rozległej (ang. *extensive-stage small cell lung cancer*, ES-SCLC) (patrz punkt 5.1).

Potrójnie ujemny rak piersi (ang. *triple-negative breast cancer*, TNBC)

Produkt leczniczy Tecentriq w skojarzeniu z nab-paklitakselem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym potrójnie ujemnym rakiem piersi, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z ekspresją PD-L1 na komórkach immunologicznych naciekających guz (IC) ≥1%, którzy wcześniej nie otrzymywali chemioterapii z powodu choroby rozsianej.

Rak wątrobowokomórkowy (ang. *hepatocellular carcinoma*, HCC)

Produkt leczniczy Tecentriq, w skojarzeniu z bewacyzumabem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym lub nieresekcyjnym rakiem wątrobowokomórkowym, którzy wcześniej nie otrzymywali leczenia systemowego (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym Tecentriq musi być inicjowane i nadzorowane przez lekarzy mających doświadczenie w leczeniu chorób nowotworowych.

Pacjenci otrzymujący obecnie atezolizumab w postaci infuzji dożylnej mogą go zmienić na produkt leczniczy Tecentriq w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych i na odwrót.

Oznaczanie ekspresji PD-L1 u pacjentów z rakiem urotelialnym (UC) z przerzutami, potrójnie ujemnym rakiem piersi (TNBC) oraz niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP)

Produkt leczniczy Tecentriq w monoterapii

Jeśli określono tak we wskazaniu, wybór pacjenta do leczenia produktem leczniczym Tecentriq dokonany na podstawie ekpresji PD-L1 w tkance nowotworowej należy potwierdzić zwalidowanym testem (patrz punkty 4.1 i 5.1).

Produkt leczniczy Tecentriq w leczeniu skojarzonym

Pacjenci z uprzednio nieleczonym TNBC powinni być kwalifikowani do leczenia na podstawie ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej potwierdzonej zwalidowanym testem (patrz punkt 5.1).

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego Tecentriq w postaci roztworu do wstrzykiwań wynosi 1875 mg podawana co trzy tygodnie, jak przedstawiono w Tabeli 1.

W przypadku stosowania produktu leczniczego Tecentriq w leczeniu skojarzonym należy również zapoznać się z pełną informacją dotyczącą pozostałych produktów podawanych w leczeniu skojarzonym (patrz także punkt 5.1).

Tabela 1: Zalecane dawkowanie produktu leczniczego Tecentriq we wstrzyknięciu podskórnym

Wskazanie	**Zalecana dawka i schemat dawkowania**	**Czas trwania leczenia**
Monoterapia produktem leczniczym Tecentriq		
Leczenie pierwszego rzutu w UC	1875 mg co 3 tygodnie	Do czasu wystąpienia progresji choroby lub niemożliwej do opanowania toksyczności
Leczenie pierwszego rzutu w NDRP z przerzutami		
Leczenie pierwszego rzutu w NDRP u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny		
NDRP we wczesnym stadium	1875 mg co 3 tygodnie	1 rok lub do czasu wystąpienia nawrotu choroby, lub niemożliwej do opanowania toksyczności. Nie badano czasu trwania leczenia dłuższego niż 1 rok.
Leczenie drugiego rzutu w UC	1875 mg co 3 tygodnie	Do czasu utraty korzyści klinicznej lub do wystąpienia niemożliwej do opanowania toksyczności
Leczenie drugiego rzutu w NDRP		
Terapia skojarzona produktem leczniczym Tecentriq		
Leczenie pierwszego rzutu w niepłaskonabłonkowym NDRP w skojarzeniu z bewacyzumabem, paklitakselem i karboplatyną	Fazy leczenia indukcyjnego i podtrzymującego: 1875 mg co 3 tygodnie Produkt leczniczy Tecentriq powinien być podawany w pierwszej kolejności, jeśli jest podawany tego samego dnia. Faza leczenia indukcyjnego produktami leczniczymi stosowanymi w terapii skojarzonej (cztery lub sześć cykli): Bewacyzumab, paklitaksel, a następnie karboplatyna są podawane co 3 tygodnie.	Do czasu wystąpienia progresji choroby lub niemożliwej do opanowania toksyczności. Obserwowano nietypowe odpowiedzi (np. początkową progresję choroby, po której nastąpiło zmniejszenie guza) podczas kontynuacji leczenia produktem leczniczym Tecentriq po wystąpieniu progresji choroby. O ewentualnej kontynuacji leczenia po wystąpieniu progresji decyduje lekarz.

Wskazanie	Zalecana dawka i schemat dawkowania	Czas trwania leczenia
	Faza leczenia podtrzymującego (bez chemioterapii): Bewacyzumab co 3 tygodnie.	
Leczenie pierwszego rzutu w niepłaskonabłonkowym NDRP w skojarzeniu z nab-paklitakselem i karboplatyną	Fazy leczenia indukcyjnego i podtrzymującego: 1875 mg co 3 tygodnie Produkt leczniczy Tecentriq powinien być podawany w pierwszej kolejności, jeśli jest podawany tego samego dnia. Faza leczenia indukcyjnego produktami leczniczymi stosowanymi w terapii skojarzonej (cztery lub sześć cykli): Nab-paklitaksel lub karboplatyna są podawane w 1. dniu; dodatkowo nab-paklitaksel jest podawany w dniach 8. i 15. każdego 3-tygodniowego cyklu.	Do czasu wystąpienia progresji choroby lub niemożliwej do opanowania toksyczności. Obserwowano nietypowe odpowiedzi (np. początkową progresję choroby, po której nastąpiło zmniejszenie guza) podczas kontynuacji leczenia produktem leczniczym Tecentriq po wystąpieniu progresji choroby. O ewentualnej kontynuacji leczenia po wystąpieniu progresji decyduje lekarz.
Leczenie pierwszego rzutu w DRP w chorobie rozległej w skojarzeniu z karboplatyną i etopozydem	Fazy leczenia indukcyjnego i podtrzymującego: 1875 mg co 3 tygodnie Produkt leczniczy Tecentriq powinien być podawany w pierwszej kolejności, jeśli jest podawany tego samego dnia. Faza leczenia indukcyjnego produktami leczniczymi stosowanymi w terapii skojarzonej (cztery cykle): Karboplatyna, a następnie etopozyd są podawane w 1. dniu; etopozyd jest także podawany w dniach 2. i 3. każdego 3-tygodniowego cyklu.	Do czasu wystąpienia progresji choroby lub niemożliwej do opanowania toksyczności. Obserwowano nietypowe odpowiedzi (np. początkową progresję choroby, po której nastąpiło zmniejszenie guza) podczas kontynuacji leczenia produktem leczniczym Tecentriq po wystąpieniu progresji choroby. O ewentualnej kontynuacji leczenia po wystąpieniu progresji decyduje lekarz.
Leczenie pierwszego rzutu w nieresekcyjnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym TNBC w skojarzeniu z nab-paklitakselem	1875 mg co 3 tygodnie Produkt leczniczy Tecentriq powinien być podawany przed nab-paklitakselem, jeśli jest podawany tego samego dnia. Nab-paklitaksel powinien być podawany w dawce 100 mg/m^2 w dniach 1., 8. i 15. każdego 28-dniowego cyklu.	Do czasu wystąpienia progresji choroby lub niemożliwej do opanowania toksyczności.

Wskazanie	Zalecana dawka i schemat dawkowania	Czas trwania leczenia
Leczenie zaawansowanego lub nieresekcyjnego HCC w skojarzeniu z bewacyzumabem	1875 mg co 3 tygodnie Produkt leczniczy Tecentriq powinien być podawany przed bewacyzymabem, jeśli jest podawany tego samego dnia. Bewacyzumab powinien być podawany w dawce 15 mg/kg masy ciała (mc.) co 3 tygodnie.	Do czasu utraty korzyści klinicznej lub do wystąpienia niemożliwej do opanowania toksyczności.

Opóźnienie lub pominięcie dawki

Jeśli doszło do pominięcia zaplanowanej dawki produktu leczniczego Tecentriq, należy podać ją tak szybko, jak to możliwe. Trzeba dostosować schemat podawania leku, aby zachować właściwe odstępy czasowe pomiędzy dawkami.

Modyfikacje dawki podczas leczenia

Zmniejszanie dawki produktu leczniczego Tecentriq nie jest zalecane.

Odłożenie podania dawki leku lub zakończenie leczenia (patrz także punkty 4.4 i 4.8)

Tabela 2: Wskazówki dotyczące modyfikacji dawkowania produktu leczniczego Tecentriq

Działanie niepożądane o podłożu immunologicznym	Nasilenie	Modyfikacja leczenia
Zapalenie płuc	Stopień 2	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Tecentriq Leczenie można wznowić, jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia 0 lub stopnia 1 w czasie 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do wielkości odpowiadającej ≤10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego steroidu
	Stopień 3 lub 4	Trwale odstawić produkt leczniczy Tecentriq
Zapalenie wątroby u pacjentów bez raka wątrobowokomórkowego (HCC)	Stopień 2: (AlAT lub AspAT >3 do 5 x górna granica normy [GGN] *lub* stężenie bilirubiny we krwi >1,5 do 3 x GGN)	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Tecentriq Leczenie można wznowić, jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia 0 lub stopnia 1 w czasie 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do wielkości odpowiadającej ≤10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego steroidu

Działanie niepożądane o podłożu immunologicznym	**Nasilenie**	**Modyfikacja leczenia**
	Stopień 3 lub 4: (AlAT lub AspAT >5 x GGN *lub* stężenie bilirubiny we krwi >3 x GGN)	Trwale odstawić produkt leczniczy Tecentriq
Zapalenie wątroby u pacjentów z HCC	Jeśli wartość AspAT/AlAT mieści się w granicach normy przed rozpoczęciem leczenia i wzrośnie do wartości od >3x do ≤10x GGN *lub* Jeśli wartość AspAT/AlAT wynosi przed rozpoczęciem leczenia od >1 do ≤3x GGN i wzrośnie do wartości od >5x do ≤10 x GGN *lub* Jeśli wartość AspAT/AlAT wynosi od 3 x do ≤5 x GGN przed rozpoczęciem leczenia i wzrośnie do wartości od >8 x do ≤10 x GGN	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Tecentriq Leczenie można wznowić, jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia 0 lub stopnia 1 w czasie 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do wielkości odpowiadającej ≤10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego steroidu
	Jeśli wartość AspAT/AlAT wzrośnie do wartości >10x GGN *lub* stężenie bilirubiny całkowitej wzrośnie do wartości >3x GGN	Trwale odstawić produkt leczniczy Tecentriq
Zapalenie jelita grubego	Biegunka stopnia 2 lub 3 (wzrost o ≥4 stolce/dobę względem stanu wyjściowego) *lub* objawowe zapalenie jelita grubego	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Tecentriq Leczenie można wznowić, jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia 0 lub stopnia 1 w czasie 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do wielkości odpowiadającej ≤10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego steroidu
	Biegunka stopnia 4 lub zapalenie jelita grubego (zagrażające życiu; wskazania do pilnej interwencji)	Trwale odstawić produkt leczniczy Tecentriq

Działanie niepożądane o podłożu immunologicznym	**Nasilenie**	**Modyfikacja leczenia**
Niedoczynność tarczycy lub nadczynność tarczycy	Objawowa	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Tecentriq <u>*Niedoczynność tarczycy:*</u> Leczenie można wznowić po opanowaniu objawów w wyniku terapii zastępczej hormonami tarczycy i zmniejszeniu stężenia TSH <u>*Nadczynność tarczycy:*</u> Leczenie można wznowić po opanowaniu objawów lekiem tyreostatycznym oraz uzyskaniu poprawy czynności tarczycy
Niedoczynność nadnerczy	Objawowa	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Tecentriq Leczenie można wznowić, jeśli nasilenie objawów zmniejszy się do stopnia 0 lub stopnia 1 w czasie 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do ≤10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego steroidu i stan pacjenta będzie stabilny w wyniku terapii zastępczej
Zapalenie przysadki	Stopnia 2 lub 3	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Tecentriq Leczenie można wznowić, jeśli nasilenie objawów zmniejszy się do stopnia 0 lub stopnia 1 w czasie 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do ≤10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego steroidu i stan pacjenta będzie stabilny w wyniku terapii zastępczej
	Stopnia 4	Trwale odstawić produkt leczniczy Tecentriq
Cukrzyca typu 1	Hiperglikemia stopnia 3 lub 4 (stężenie glukozy na czczo >250 mg/dl lub 13,9 mmol/l)	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Tecentriq Leczenie można wznowić po uzyskaniu kontroli metabolicznej w wyniku insulinoterapii
Wysypka/Ciężkie niepożądane reakcje skórne	Stopień 3 lub podejrzenie zespołu Stevensa-Johnsona (SJS) lub toksycznej nekrolizy naskórka (TEN)[1]	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Tecentriq Leczenie można wznowić, gdy nasilenie objawów zmniejszy się do stopnia 0 lub stopnia 1 w czasie 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do wielkości odpowiadającej ≤10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego steroidu

Działanie niepożądane o podłożu immunologicznym	**Nasilenie**	**Modyfikacja leczenia**
	Stopień 4 lub potwierdzony zespół Stevensa-Johnsona (SJS) lub toksycznej nekrolizy naskórka[1]	Trwale odstawić produkt leczniczy Tecentriq
Zespół miasteniczny /*myasthenia gravis*, zespół Guillaina-Barrégo, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu oraz porażenie nerwu twarzowego	Porażenie nerwu twarzowego Stopnia 1 lub 2	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Tecentriq Leczenie można wznowić po całkowitym ustąpieniu objawów. Jeśli pomimo wstrzymania podawania produktu leczniczego Tecentriq objawy nie ustąpią całkowicie, trwale odstawić produkt leczniczy Tecentriq
	Zespół miasteniczny /*myasthenia gravis*, zespół Guillaina-Barrégo oraz zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu we wszystkich stopniach lub porażenie nerwu twarzowego Stopnia 3 lub 4	Trwale odstawić produkt leczniczy Tecentriq
Zapalenie rdzenia kręgowego	Stopień 2, 3 lub 4	Trwale odstawić produkt leczniczy Tecentriq
Zapalenie trzustki	Wzrost aktywności amylazy lub lipazy w surowicy stopnia 3 lub 4 (>2 x GGN) lub zapalenie trzustki stopnia 2 lub 3	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Tecentriq Leczenie można wznowić, jeśli aktywność amylazy i lipazy w surowicy zmniejszy się do stopnia 0 lub stopnia 1 w czasie 12 tygodni, lub po ustąpieniu objawów zapalenia trzustki oraz zmniejszeniu dawki kortykosteroidów do wielkości odpowiadającej ≤10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego steroidu
	Stopień 4 lub nawracające zapalenie trzustki dowolnego stopnia	Trwale odstawić produkt leczniczy Tecentriq
Zapalenie mięśnia sercowego	Stopień 2 lub wyższy	Trwale odstawić produkt leczniczy Tecentriq

Działanie niepożądane o podłożu immunologicznym	**Nasilenie**	**Modyfikacja leczenia**
Zapalenie nerek	Stopień 2 (poziom kreatyniny >1,5 do 3,0x względem stanu wyjściowego lub >1,5 do 3,0x GGN)	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Tecentriq Leczenie można wznowić, gdy nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia 0 lub do stopnia 1 w ciągu 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do ≤10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego steroidu
	Stopień 3 lub 4: (poziom kreatyniny >3,0x względem stanu wyjściowego lub >3,0 x GGN)	Trwale odstawić produkt leczniczy Tecentriq
Zapalenie mięśni	Stopień 2 lub 3	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Tecentriq
	Stopień 4 lub nawracające zapalenie mięśni stopnia 3	Trwale odstawić produkt leczniczy Tecentriq
Choroby osierdzia	Zapalenie osierdzia stopnia 1	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Tecentriq[2]
	Stopień 2 lub wyższy	Trwale odstawić produkt leczniczy Tecentriq
Limfohistiocytoza hemofagocytarna	Podejrzenie limfohistiocytozy hemofagocytarnej[1]	Trwale odstawić produkt leczniczy Tecentriq
Inne działania niepożądane o podłożu immunologicznym	Stopień 2 lub stopień 3	Wstrzymać podawanie do czasu, gdy nasilenie działań niepożądanych zmniejszy się do stopnia 0-1 w ciągu 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do ≤ 10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego steroidu.
	Stopień 4 lub ponowne wystąpienie stopnia 3	Trwale odstawić produkt leczniczy Tecentriq (z wyjątkiem endokrynopatii kontrolowanych za pomocą hormonalnej terapii zastępczej)
Inne działania niepożądane	**Nasilenie**	**Modyfikacja leczenia**
Reakcje związane z wstrzyknięciem	Stopień 1 lub 2	Zmniejszyć szybkość wstrzykiwania lub przerwać wstrzykiwanie. Leczenie można wznowić po ustąpieniu objawów.
	Stopień 3 lub 4	Trwale odstawić produkt leczniczy Tecentriq

AlAT = aminotransferaza alaninowa; AspAT = aminotransferaza asparaginianowa; GGN = górna granica normy
Uwaga: Stopnie toksyczności należy wyznaczyć według obowiązującej wersji Powszechnej Terminologii Zdarzeń Niepożądanych National Cancer Institute (ang. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Event*; NCI-CTCAE).
[1] Niezależnie od ciężkości
[2] Należy przeprowadzić szczegółową ocenę kardiologiczną w celu ustalenia etiologii i odpowiedniego postępowania

Szczególne populacje pacjentów

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Tecentriq u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Aktualne dane dotyczące podawania atezolizumabu dożylnie przedstawiono w punktach 4.8, 5.1 i 5.2, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Pacjenci w podeszłym wieku

Na podstawie analizy populacyjnej farmakokinetyki nie ma konieczności dostosowania dawki produktu leczniczego Tecentriq u pacjentów w wieku ≥65 lat (patrz punkt 4.8 i 5.1).

Pacjenci rasy azjatyckiej

Z uwagi na nasilenie hematologicznych działań toksycznych obserwowanych u pacjentów rasy azjatyckiej uczestniczących w badaniu IMpower150, zaleca się, by dawka początkowa paklitakselu wynosiła 175 mg/m^2 pc. co trzy tygodnie.

Zaburzenia czynności nerek

Na podstawie analizy populacyjnej farmakokinetyki nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (patrz punkt 5.2). Dane dotyczące pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek są zbyt ograniczone, aby wyciągnąć wnioski dla tej populacji.

Zaburzenia czynności wątroby

Na podstawie analizy populacyjnej farmakokinetyki nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby. Produkt leczniczy Tecentriq nie był badany u pacjentów z umiarkowanym ani ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Stan sprawności w skali Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≥2

Pacjenci ze stanem sprawności w skali ECOG ≥2 byli wykluczeni z badań klinicznych w leczeniu TNBC, DRP w chorobie rozległej i w leczeniu drugiej linii UC i w HCC (patrz punkt 4.4 i 5.1).

Sposób podawania

Ważne, aby przed podaniem sprawdzić etykiety produktu w celu upewnienia się, że pacjentowi podawana jest właściwa postać leku (do podawania dożylnego albo do podawania podskórnego), zgodna z zaleceniami.

Produkt leczniczy Tecentriq roztwór do wstrzykiwań nie jest przeznaczony do podawania dożylnego i należy go podawać wyłącznie we wstrzyknięciu podskórnym.

Przed podaniem, produkt leczniczy Tecentriq roztwór do wstrzykiwań należy wyjąć z lodówki i poczekać aż roztwór osiągnie temperaturę pokojową. W celu uzyskania instrukcji dotyczących używania i przygotowania produktu leczniczego Tecentriq roztwór do wstrzykiwań do podania, patrz punkt 6.6.

Należy podawać 15 ml produktu leczniczego Tecentriq roztwór do wstrzykiwań wstrzykując go podskórne w udo przez około 7 minut. Zalecane jest użycie zestawu do wstrzykiwań podskórnych (np. igieł typu motylek). NIE NALEŻY podawać pacjentowi objętości leku, która pozostała w zestawie.

Miejsce wstrzyknięcia należy zmieniać wyłącznie pomiędzy prawym a lewym udem. Nowe wstrzyknięcia należy wykonywać co najmniej 2,5 cm od miejsca poprzednich wstrzyknięć i nigdy w okolice, gdzie skóra jest zaczerwieniona, zasiniała, tkliwa lub stwardniała. Jeśli to możliwe, podczas leczenia produktem leczniczym Tecentriq roztwór do wstrzykiwań inne leki przeznaczone do podawania podskórnego należy wstrzykiwać w inne obszary skóry.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na atezolizumab lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

Dla ułatwienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych, należy wyraźnie odnotować nazwę i numer serii produktu leczniczego podanego pacjentowi.

Działania niepożądane o podłożu immunologicznym

Większość działań niepożądanych o podłożu immunologicznym występujących podczas leczenia atezolizumabem przemijało po przerwaniu leczenia atezolizumabem i włączeniu kortykosteroidów oraz (lub) leczenia wspomagającego. Obserwowano działania niepożądane o podłożu immunologicznym dotyczące więcej niż jednego układu narządów wewnętrznych. Działania niepożądane o podłożu immunologicznym związane z atezolizumabem mogą wystąpić po podaniu ostatniej dawki atezolizumabu.

W razie podejrzenia działań niepożądanych o podłożu immunologicznym należy przeprowadzić gruntowną ocenę, w celu potwierdzenia etiologii zdarzenia lub wykluczenia innych przyczyn. W zależności od nasilenia działania niepożądanego podawanie atezolizumabu należy wstrzymać i rozpocząć podawanie kortykosteroidów. Po uzyskaniu poprawy do stopnia ≤1, należy stopniowo ograniczać podawanie kortykosteroidu w ciągu ≥1 miesiąca. Na podstawie ograniczonych danych z badań klinicznych, u pacjentów, u których działań niepożądanych o podłożu immunologicznym nie można było kontrolować za pomocą kortykosteroidów systemowych, można rozważyć podanie innych leków immunosupresyjnych o działaniu systemowym.

Leczenie atezolizumabem musi zostać trwale przerwane w razie nawrotu dowolnego działania niepożądanego o podłożu immunologicznym w stopniu 3 lub dowolnych działań niepożądanych o podłożu immunologicznym w stopniu 4, z wyjątkiem endokrynopatii kontrolowanych hormonalną terapią zastępczą (patrz punkt 4.2 i 4.8).

Dane pochodzące z badań obserwacyjnych sugerują, że ryzyko wystąpienia działań niepożądanych o podłożu immunologicznym po leczeniu inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych może być większe u pacjentów z istniejącą wcześniej chorobą autoimmunologiczną (ang. *autoimmune disease*, AID) niż u pacjentów bez istniejącej wcześniej AID. Dodatkowo zaostrzenia objawów współistniejącej AID były częste, ale większość przypadków miała przebieg łagodny i możliwy do opanowania.

Zapalenie płuc o podłożu immunologicznym

W badaniach klinicznych z atezolizumabem obserwowano przypadki zapalenia płuc, w tym przypadki zgonów (patrz punkt 4.8). Należy monitorować stan pacjentów w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów zapalenia płuc oraz wykluczyć przyczyny inne niż zapalenie płuc o podłożu immunologicznym.

W razie wystąpienia zapalenia płuc stopnia 2 leczenie atezolizumabem należy wstrzymać i rozpocząć podawanie prednizonu w dawce 1 do 2 mg/kg masy ciała (mc.)/dobę lub równoważnej dawki innego steroidu. Jeśli nasilenie objawów zmniejszy się do stopnia ≤1, dawkę kortykosteroidów należy stopniowo zmniejszać w czasie ≥1 miesiąca. Leczenie atezolizumabem można wznowić, jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia ≤1 w czasie 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do ≤10 mg prednizonu lub równoważnej dawki innego steroidu. Leczenie atezolizumabem musi zostać definitywnie zakończone u pacjentów z zapaleniem płuc stopnia 3 lub 4.

Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym

W badaniach klinicznych z atezolizumabem obserwowano przypadki zapalenia wątroby, z których część zakończyła się zgonem (patrz punkt 4.8). Należy monitorować stan pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów zapalenia wątroby.

Należy kontrolować aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), aminotransferazy alaninowej (AlAT) i stężenie bilirubiny przed rozpoczęciem leczenia, okresowo w trakcie leczenia atezolizumabem oraz jak wskazano w oparciu o ocenę kliniczną.

U pacjentów bez HCC leczenie atezolizumabem należy wstrzymać, jeśli zdarzenie stopnia 2 (AlAT lub AspAT >3 do 5 x GGN lub stężenie bilirubiny we krwi >1,5 do 3 x GGN) utrzymuje się dłużej niż przez 5 do 7 dni, i rozpocząć podawanie 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub równoważnej dawki innego steroidu. Jeśli nastąpi poprawa zdarzenia do stopnia ≤1, dawkę kortykosteroidów należy stopniowo zmniejszać w czasie ≥1 miesiąca.

Leczenie atezolizumabem można wznowić, jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia ≤1 w czasie 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do ≤10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego steroidu. Leczenie atezolizumabem musi zostać definitywnie zakończone u pacjentów ze zdarzeniami stopnia 3 lub stopnia 4 (AlAT lub AspAT >5,0 x GGN lub stężenie bilirubiny >3 x GGN).

U pacjentów z HCC leczenie atezolizumabem należy wstrzymać, jeśli aktywność AlAT lub AspAT wzrośnie do wartości od >3 do ≤10 x GGN aktywności mieszczącej się w granicach normy przed rozpoczęciem leczenia lub do wartości od >5 do ≤10 x GGN aktywności, która przed rozpoczęciem leczenia stanowiła >1 GGN do ≤3 x GGN, lub jeśli aktywność AlAT lub AspAT wzrośnie do wartości od >8 do ≤10 x GGN, jeśli przed rozpoczęciem leczenia wartość ta wynosiła >3 GGN do ≤5 x GGN i stan ten utrzymuje się przez ponad 5 do 7 dni. W takiej sytuacji należy rozpocząć podawanie prednizonu w dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub równoważnego steroidu. Jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia ≤1, dawkę kortykosteroidów należy stopniowo zmniejszyć w czasie ≥1 miesiąca, aż do całkowitego odstawienia.

Leczenie atezolizumabem można wznowić, jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia ≤1 w czasie 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów została zmniejszona do ≤10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego steroidu. Leczenie atezolizumabem należy definitywnie zakończyć, jeśli aktywność AlAT lub AspAT zwiększy się do >10 x GGN lub stężenie bilirubiny całkowitej zwiększy się >3 x GGN.

Zapalenie jelita grubego o podłożu immunologicznym

W badaniach klinicznych z atezolizumabem obserwowano przypadki biegunki lub zapalenia jelita grubego (patrz punkt 4.8). Należy monitorować stan pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów zapalenia jelita grubego.

Leczenie atezolizumabem należy wstrzymać w przypadku wystąpienia biegunki stopnia 2 lub 3 (wzrost o ≥4 stolce/dobę względem stanu wyjściowego) lub zapalenia jelita grubego (objawowe). W przypadku biegunki stopnia 2 lub zapalenia jelita grubego, jeśli objawy utrzymują się przez >5 dni lub nawracają, należy rozpocząć leczenie prednizonem w dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub równoważną dawką innego steroidu. W przypadku biegunki stopnia 3 lub zapalenia jelita grubego, należy rozpocząć dożylne podawanie kortykosteroidów (1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu lub równoważnej dawki innego steroidu). Po zmniejszeniu nasilenia objawów należy rozpocząć leczenie prednizonem w dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub równoważną dawką innego steroidu. Jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia ≤1, dawkę kortykosteroidów należy stopniowo zmniejszać w czasie ≥1 miesiąca. Leczenie atezolizumabem można wznowić, jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia ≤1 w czasie 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do ≤10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego steroidu. Leczenie atezolizumabem musi zostać definitywnie zakończone u pacjentów z biegunką lub zapaleniem jelita grubego stopnia 4 (zagrażające życiu; wskazana pilna interwencja). Należy wziąć pod uwagę potencjalne powikłanie w postaci perforacji żołądkowo-jelitowej związane z zapaleniem jelita grubego.

Choroby endokrynologiczne o podłożu immunologicznym

W badaniach klinicznych z atezolizumabem obserwowano występowanie niedoczynności tarczycy, nadczynności tarczycy, niedoczynności nadnerczy, zapalenia przysadki mózgowej oraz cukrzycy typu 1, w tym cukrzycowej kwasicy ketonowej (patrz punkt 4.8).

Należy monitorować stan pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów chorób endokrynologicznych. Czynność tarczycy należy kontrolować przed i okresowo w trakcie leczenia atezolizumabem. Należy rozważyć wdrożenie odpowiedniego postępowania u pacjentów z nieprawidłowymi wynikami prób czynnościowych tarczycy przed rozpoczęciem leczenia.

Pacjenci z nieprawidłowymi wynikami prób czynnościowych tarczycy, ale bez objawów tych zaburzeń, mogą otrzymywać atezolizumab. W przypadku objawowej niedoczynności tarczycy stosowanie atezolizumabu należy wstrzymać i w razie potrzeby rozpocząć terapię zastępczą hormonami tarczycy. Izolowaną niedoczynność tarczycy można leczyć hormonalną terapią zastępczą, bez podawania kortykosteroidów. W przypadku objawowej nadczynności tarczycy stosowanie atezolizumabu należy wstrzymać i w razie potrzeby włączyć lek tyreostatyczny. Leczenie atezolizumabem można wznowić po opanowaniu objawów i uzyskaniu poprawy czynności tarczycy.

W przypadku objawowej niedoczynności nadnerczy stosowanie atezolizumabu należy wstrzymać i rozpocząć leczenie dożylnymi kortykosteroidami (1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu lub równoważna dawka innego steroidu). Po złagodzeniu objawów należy kontynuować leczenie prednizonem w dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub równoważną dawką innego steroidu. Jeśli nasilenie objawów zmniejszy się do stopnia ≤1, należy stopniowo zmniejszać dawkę kortykosteroidów w czasie ≥1 miesiąca. Leczenie można wznowić, jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia ≤1 w czasie 12 tygodni, dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do ≤10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego steroidu, a stan pacjenta będzie stabilny w wyniku stosowania terapii zastępczej (jeśli będzie konieczna).

W przypadku zapalenia przysadki mózgowej w stopniu 2 lub 3 należy wstrzymać stosowanie atezolizumabu i rozpocząć leczenie dożylnymi kortykosteroidami (1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu lub równoważna dawka innego steroidu) i w razie potrzeby rozpocząć hormonalną terapię zastępczą. Po złagodzeniu objawów należy kontynuować leczenie prednizonem w dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub równoważną dawką innego steroidu. Jeśli nasilenie objawów zmniejszy się do stopnia ≤1, należy stopniowo zmniejszać dawkę kortykosteroidów w czasie ≥1

miesiąca. Leczenie może zostać wznowione, jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia ≤1 w czasie 12 tygodni, dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do ≤10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego steroidu, a stan pacjenta będzie stabilny w wyniku stosowania terapii zastępczej (jeśli będzie konieczna). W przypadku zapalenia przysadki mózgowej stopnia 4 leczenie atezolizumabem powinno być trwale przerwane.

W przypadku cukrzycy typu 1 należy rozpocząć leczenie insuliną. U pacjentów z hiperglikemią stopnia ≥3 (stężenie glukozy na czczo >250 mg/dl lub 13,9 mmol/l) podawanie atezolizumabu należy wstrzymać. Leczenie atezolizumabem można wznowić po uzyskaniu kontroli metabolicznej w wyniku insulinoterapii.

Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu o podłożu immunologicznym

W badaniach klinicznych z atezolizumabem obserwowano występowanie zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu (patrz punkt 4.8). Należy monitorować stan pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych lub zapalenia mózgu.

Leczenie atezolizumabem musi zostać definitywnie zakończone w przypadku zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych lub zapalenia mózgu dowolnego stopnia. Należy rozpocząć leczenie kortykosteroidami dożylnie (1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu lub równoważna dawka innego steroidu). Po ustąpieniu lub znacznym zmniejszeniu nasilenia objawów należy zastosować leczenie prednizonem w dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub równoważną dawką innego steroidu.

Neuropatie o podłożu immunologicznym

U pacjentów otrzymujących atezolizumab obserwowano zespół miasteniczny/*myasthenia gravis* lub zespół Guillaina-Barrégo, mogące zagrażać życiu oraz porażenie nerwu twarzowego. Należy monitorować pacjentów pod kątem objawów neuropatii ruchowej i czuciowej (patrz również „Zespół nakładania się zapalenia mięśnia sercowego-zapalenia mięśni-*myasthenia gravis* o podłożu immunologicznym” w tym punkcie).

W badaniach klinicznych z atezolizumabem obserwowano zapalenie rdzenia kręgowego (patrz punkt 4.8). Należy ściśle monitorować stan pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów sugerujących zapalenie rdzenia kręgowego.

Leczenie atezolizumabem należy definitywnie zakończyć w przypadku wystąpienia zespołu miastenicznego/*myasthenia gravis* lub zespołu Guillaina-Barrégo dowolnego stopnia. Należy rozważyć włączenie kortykosteroidów systemowych w dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub równoważnej dawki innego steroidu.

W przypadku wystąpienia porażenia nerwu twarzowego stopnia 1 lub 2 należy wstrzymać leczenie atezolizumabem i rozważyć podanie kortykosteroidów systemowych (w dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub równoważnej dawce innego steroidu). Leczenie można wznowić jedynie po całkowitym ustąpieniu objawów. Należy trwale zakończyć leczenie atezolizumabem w przypadku wystąpienia porażenia nerwu twarzowego stopnia 3 lub stopnia 4 lub jakiejkolwiek innej neuropatii, której objawy nie ustępują całkowicie pomimo wstrzymania leczenia atezolizumabem.

Leczenie atezolizumabem należy trwale zakończyć w przypadku wystąpienia zapalenia rdzenia kręgowego stopnia 2, 3 lub 4.

Zapalenie trzustki o podłożu immunologicznym

W badaniach klinicznych z atezolizumabem obserwowano zapalenie trzustki, w tym wzrost aktywności amylazy i lipazy w surowicy (patrz punkt 4.8). Należy ściśle monitorować stan pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów sugerujących ostre zapalenie trzustki.

Leczenie atezolizumabem należy wstrzymać u pacjentów ze wzrostem aktywności amylazy lub lipazy w surowicy stopnia ≥3 (>2 x GGN), lub z zapaleniem trzustki stopnia 2 lub 3, a następnie należy rozpocząć leczenie kortykosteroidami dożylnie (w dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu lub równoważna dawka innego steroidu). Po uzyskaniu poprawy, należy kontynuować leczenie prednizonem w dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub równoważną dawką innego steroidu. Leczenie atezolizumabem można wznowić, gdy aktywność amylazy i lipazy w surowicy zmniejszy się do stopnia ≤1 w czasie 12 tygodni lub po ustąpieniu objawów zapalenia trzustki i zmniejszeniu dawki kortykosteroidów do ≤10 mg na dobę prednizonu lub równoważnej dawki innego steroidu. Leczenie atezolizumabem należy definitywnie zakończyć w przypadku wystąpienia zapalenia trzustki stopnia 4 lub nawracającego zapalenia trzustki o dowolnym stopniu nasilenia.

Zapalenie mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym

Podczas stosowania atezolizumabu wystąpiły przypadki zapalenia mięśnia sercowego, w tym zakończone zgonem (patrz punkt 4.8). Należy monitorować stan pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów sugerujących zapalenie mięśnia sercowego (patrz również „Zespół nakładania się zapalenia mięśnia sercowego-zapalenia mięśni-*myasthenia gravis* o podłożu immunologicznym" w tym punkcie).

Pacjentów z objawami sercowymi lub krążeniowo-oddechowymi należy ocenić pod kątem potencjalnego zapalenia mięśnia sercowego, aby zapewnić podjęcie odpowiednich działań na wczesnym etapie. W razie podejrzenia zapalenia mięśnia sercowego należy wstrzymać leczenie atezolizumabem, niezwłocznie rozpocząć podawanie kortykosteroidów systemowych w dawce 1 do 2 mg/kg mc. na dobę prednizonu lub równoważnej dawki innego steroidu oraz przeprowadzić pilną konsultację kardiologiczną wraz z badaniami diagnostycznymi, zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi. Jeśli zostanie rozpoznane zapalenie mięśnia sercowego stopnia ≥2, leczenie atezolizumabem należy definitywnie zakończyć (patrz punkt 4.2).

Zapalenie nerek o podłożu immunologicznym

W badaniach klinicznych z atezolizumabem obserwowano zapalenie nerek (patrz punkt 4.8). Należy monitorować stan pacjentów pod kątem zmian w czynności nerek.

Leczenie atezolizumabem należy wstrzymać, jeśli wystąpi zapalenie nerek 2. stopnia i należy rozpocząć leczenie kortykosteroidami systemowymi w dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub równoważnej dawce innego steroidu. Leczenie atezolizumabem można wznowić, jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia ≤ 1. w ciągu 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do ≤ 10 mg na dobę w przypadku prednizonu lub równoważnej dawki innego steroidu. Leczenie atezolizumabem należy definitywnie zakończyć w razie wystąpienia zapalenia nerek stopnia 3 lub 4.

Zapalenie mięśni o podłożu immunologicznym

Podczas stosowania atezolizumabu stwierdzano przypadki zapalenia mięśni, w tym zakończone zgonem (patrz punkt 4.8). Należy monitorować pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów zapalenia mięśni (patrz również „Zespół nakładania się zapalenia mięśnia sercowego-zapalenia mięśni-*myasthenia gravis* o podłożu immunologicznym" w tym punkcie).

Jeśli u pacjenta wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe zapalenia mięśni, należy wdrożyć ścisłe monitorowanie pacjenta, a następnie niezwłocznie skierować go do specjalisty w celu oceny i leczenia. Leczenie atezolizumabem należy wstrzymać, jeśli wystąpi zapalenie mięśni 2 lub 3 stopnia i należy rozpocząć leczenie kortykosteroidami (w dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub równoważnej dawce innego steroidu). Jeśli nasilenie objawów zmniejszy się do stopnia ≤1., należy stopniowo zmniejszyć dawkę kortykosteroidów, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. Leczenie atezolizumabem można wznowić, jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia ≤1. w ciągu 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do ≤10 mg na dobę w przypadku prednizonu podawanego doustnie lub równoważnej dawki innego steroidu. Leczenie atezolizumabem należy

definitywnie zakończyć w razie wystąpienia zapalenia mięśni stopnia 4 lub nawracającego zapalenia mięśni stopnia 3, bądź w sytuacji, gdy niemożliwe jest zmniejszenie dawki kortykosteroidów do dawki odpowiadającej ≤10 mg prednizonu na dobę w ciągu 12 tygodni od wystąpienia zdarzenia.

Ciężkie niepożądane reakcje skórne o podłożu immunologicznym

U pacjentów, którzy otrzymywali atezolizumab, zgłaszano ciężkie niepożądane reakcje skórne o podłożu immunologicznym (ang. *severe cutaneous adverse reactions,* SCARs), w tym przypadki zespołu Stevensa-Johnsona (SJS) oraz toksycznej nekrolizy naskórka (TEN). Należy monitorować pacjentów pod kątem podejrzenia ciężkich reakcji skórnych i należy wykluczyć inne przyczyny. W razie podejrzenia SCARs należy skierować pacjenta do specjalisty w celu dalszej diagnostyki i postępowania.

Ze względu na nasilenie działania niepożądanego, należy wstrzymać podawanie atezolizumabu w przypadku reakcji skórnych stopnia 3 i rozpocząć leczenie systemowe kortykosteroidami w dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub równoważnej dawce innego steroidu. Leczenie atezolizumabem można wznowić, gdy nasilenie objawów zmniejszy się do stopnia ≤1 w ciągu 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do ≤10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego steroidu. W razie reakcji skórnych stopnia 4 leczenie atezolizumabem należy definitywnie zakończyć i podać kortykosteroidy.

Należy wstrzymać podawanie atezolizumabu u pacjentów z podejrzeniem SJS lub TEN. W przypadku potwierdzenia SJS i TEN podawanie atezolizumabu należy definitywnie zakończyć.

Należy zachować ostrożność, rozważając zastosowanie atezolizumabu u pacjenta, u którego w przeszłości wystąpiło ciężkie lub zagrażające życiu skórne działanie niepożądane w odpowiedzi na wcześniejsze leczenie innymi immunostymulującymi środkami przeciwnowotworowymi.

Choroby osierdzia o podłożu immunologicznym

U pacjentów, którzy otrzymywali atezolizumab, obserwowano choroby osierdzia, w tym zapalenie osierdzia, wysięk osierdziowy, tamponadę serca, niekiedy prowadzące do zgonu (patrz punkt 4.8). Należy monitorować pacjentów pod kątem objawów podmiotowych i przedmiotowych chorób osierdzia.

W razie podejrzenia zapalenia osierdzia stopnia 1 należy wstrzymać leczenie atezolizumabem i niezwłocznie przeprowadzić konsultację kardiologiczną z diagnostyką zgodną z aktualnymi wytycznymi klinicznymi. Podejrzewając choroby osierdzia stopnia ≥2, należy wstrzymać leczenie atezolizumabem, niezwłocznie rozpocząć leczenie kortykosteroidami systemowymi w dawce od 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizolonu lub równoważnej dawce innego steroidu oraz niezwłocznie przeprowadzić konsultację kardiologiczną z diagnostyką zgodną z aktualnymi wytycznymi klinicznymi. Po ustaleniu rozpoznania choroby osierdzia stopnia ≥2, leczenie atezolizumabem musi być trwale zakończone (patrz punkt 4.2).

Limfohistiocytoza hemofagocytarna

U pacjentów otrzymujących atezolizumab zgłaszano o przypadki limfohistiocytozy hemofagocytarnej (ang. *haemophagocytic lymphohistiocytosis*, HLH), w tym przypadki śmiertelne (patrz punkt 4.8). Jeśli przebieg zespołu uwalniania cytokin jest nietypowy lub przedłużony, należy rozważyć wystąpienie HLH. Należy monitorować pacjentów pod kątem klinicznych objawów podmiotowych i przedmiotowych HLH. W razie podejrzenia HLH należy trwale odstawić atezolizumab i skierować pacjenta do specjalisty w celu dalszej diagnostyki i ustalenia postępowania.

Zespół nakładania się zapalenia mięśnia sercowego-zapalenia mięśni-myasthenia gravis o podłożu immunologicznym

W okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu oraz w badaniach klinicznych z atezolizumabem zaobserwowano przypadki zespołu nakładania się zapalenia mięśnia sercowego, zapalenia mięśni i *myasthenia gravis* (manifestującego się jednoczesnymi objawami dwóch lub wszystkich trzech tych chorób), niektóre zakończone zgonem pacjenta. Niezbędne jest wczesne rozpoznanie oraz wdrożenie intensywnego leczenia, aby ograniczyć taką współchorobowość oraz ryzyko zgonu.

Ważne jest rozpoznawanie nakładających się objawów, które mogą utrudniać diagnostykę i leczenie oraz wiązać się z wyższym ryzykiem zgonu. Pacjenci wykazujący objawy przedmiotowe lub podmiotowe jednej z tych chorób powinni być również monitorowani pod kątem pozostałych dwóch i leczeni zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. Zalecane modyfikacje dawkowania w poszczególnych chorobach (zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie mięśni, *myasthenia gravis*) znajdują się w punkcie 4.2, w Tabeli 2. Należy stosować się do najbardziej rygorystycznych zaleceń.

Inne działania niepożądane o podłożu immunologicznym

Biorąc pod uwagę mechanizm działania atezolizumabu, mogą wystąpić inne działania niepożądane o podłożu immunologicznym, w tym niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego, zapalenie błony naczyniowej oka oraz niedokrwistość autoimmunohemolityczna.

Należy oceniać wszystkie działania niepożądane o podejrzewanym podłożu immunologicznym w celu wykluczenia innych przyczyn. Pacjentów należy monitorować w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów działań niepożądanych o podłożu immunologicznym oraz, w zależności od stopnia nasilenia działania, leczyć za pomocą modyfikacji leczenia i kortykosteroidów zgodnie ze wskazaniami klinicznymi (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Reakcje związane z wstrzyknięciem

Podczas podawania atezolizumabu obserwowano reakcje związane z wstrzyknięciem, w tym anafilaksję (patrz punkt 4.8). Szybkość wstrzykiwania należy zmniejszyć lub wstrzymać podawanie produktu leczniczego u pacjentów z reakcjami związanymi z wstrzyknięciem o nasileniu w stopniu 1 lub 2. Należy trwale zakończyć leczenie atezolizumabem u pacjentów, u których wystąpią reakcje związane z wstrzyknięciem stopnia 3 lub 4. Pacjenci z reakcjami związanymi z wstrzyknięciem stopnia 1 lub 2 mogą kontynuować otrzymywanie atezolizumabu w warunkach ścisłego monitorowania; można rozważyć premedykację lekami przeciwgorączkowymi i lekami przeciwhistaminowymi.

Środki ostrożności specyficzne dla choroby

Stosowanie atezolizumabu w skojarzeniu z bewacyzumabem, paklitakselem i karboplatyną u pacjentów z niepłaskonabłonkowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z przerzutami

Przed rozpoczęciem leczenia lekarze powinni starannie rozważyć łączne ryzyko zastosowania schematu czterolekowego atezolizumabem, bewacyzumabem, paklitakselem i karboplatyną (patrz punkt 4.8).

Stosowanie atezolizumabu w skojarzeniu z nab-paklitakselem w leczeniu pacjentów z potrójnie ujemnym rakiem piersi z przerzutami

Neutropenia i neuropatie obwodowe występujące podczas leczenia atezolizumabem z nab-paklitakselem mogą być przemijające po przerwaniu podawania nab-paklitakselu. Lekarze powinni zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego nab-paclitakselu (ChPL) w celu uzyskania informacji o specyficznych środkach ostrożności i przeciwwskazaniach do przyjmowania tego leku.

Stosowanie atezolizumabu u uprzednio nieleczonych pacjentów z rakiem urotelialnym, których uznano za niekwalifikujących się do leczenia cisplatyną

Pierwotne i prognostyczne cechy choroby w Kohorcie 1 populacji badania IMvigor210 były ogólnie porównywalne do cech choroby u pacjentów z praktyki klinicznej, którzy byliby uznani za niekwalifikujących się do leczenia cisplatyną, ale zostaliby zakwalifikowani do chemioterapii skojarzonej na bazie karboplatyny. Brak wystarczających danych dla podgrupy pacjentów niekwalifikujących się do jakiejkolwiek chemioterapii; dlatego atezolizumab powinien być ostrożnie stosowany u tych pacjentów, po wcześniejszej indywidualnej dla każdego pacjenta dokładnej ocenie stosunku potencjalnej korzyści do ryzyka.

Stosowanie atezolizumabu w skojarzeniu z bewacyzumabem, paklitakselem i karboplatyną

Pacjenci z NDRP, u których w badaniach obrazowych stwierdzano wyraźne naciekanie dużych naczyń krwionośnych klatki piersiowej lub wyraźne powstawanie jam w zmianach płucnych byli wykluczani z udziału w rejestracyjnym badaniu klinicznym IMpower150 po wystąpieniu kilku przypadków śmiertelnego krwotoku płucnego, który jest znanym czynnikiem ryzyka leczenia bewacyzumabem.

Z powodu braku danych należy zachować ostrożność stosując atezolizumab w tych populacjach po dokonaniu dokładnej oceny stosunku korzyści do ryzyka dla pacjenta.

Stosowanie atezolizumabu w skojarzeniu z bewacyzumabem, paklitakselem i karboplatyną u EGFR-dodatnich pacjentów z NDRP, u których doszło do progresji choroby podczas leczenia skojarzeniem erlotynibu z bewacyzumabem

W badaniu IMpower150 nie uzyskano danych dotyczących skuteczności atezolizumabu w skojarzeniu z bewacyzumabem, paklitakselem i karboplatyną u EGFR-dodatnich pacjentów, u których uprzednio doszło do progresji choroby podczas leczenia skojarzeniem erlotynibu z bewacyzumabem.

Stosowanie atezolizumabu w skojarzeniu z bewacyzumabem w leczeniu raka wątrobowokomórkowego

Dane dotyczące pacjentów z HCC i niewydolnością wątroby klasy B w skali Childa-Pugha leczonych atezolizumabem w skojarzeniu z bewacyzumabem są bardzo ograniczone. W przypadku pacjentów z HCC i niewydolnością wątroby klasy C w skali Childa-Pugha nie są dostępne żadne dane.

Pacjenci leczeni bewacyzumabem są obarczeni większym ryzykiem krwawienia, a u pacjentów z HCC leczonych atezolizumabem w skojarzeniu z bewacyzumabem zgłaszano poważne przypadki krwawienia z przewodu pokarmowego, w tym zdarzenia śmiertelne. U pacjentów z HCC przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego atezolizumabem i bewacyzumabem należy przeprowadzić badanie przesiewowe w kierunku żylaków przełyku, a następnie rozpocząć leczenie zgodnie z przyjętą praktyką kliniczną. U pacjentów, u których wystąpiło krwawienie stopnia 3 lub 4 po rozpoczęciu leczenia skojarzonego, należy całkowicie odstawić bewacyzumab. Należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla bewacyzumabu.

Podczas leczenia atezolizumabem w skojarzeniu z bewacyzumabem może wystąpić cukrzyca. Lekarz powinien monitorować poziom glukozy przed rozpoczęciem leczenia i okresowo w trakcie leczenia atezolizumabem w skojarzeniu z bewacyzumabem, jeśli jest to klinicznie wskazane.

Stosowanie atezolizumabu w monoterapii w leczeniu pierwszego rzutu rozsianego niedrobnokomórkowego raka płuca

Przed rozpoczęciem leczenia pierwszego rzutu w monoterapii lekarze powinni wziąć pod uwagę opóźniony początek działania atezolizumabu u pacjentów z NDRP. Przy stosowaniu atezolizumabu obserwowano większą liczbę zgonów w ciągu 2,5 miesiąca po randomizacji, a następnie długoterminową korzyść z przeżycia w porównaniu z chemioterapią. Nie udało się zidentyfikować żadnego swoistego czynnika (czynników) związanego z wczesnymi zgonami (patrz punkt 5.1).

Pacjenci wykluczeni z badań klinicznych

Pacjenci z następującymi chorobami byli wykluczeni z badań klinicznych: choroba autoimmunologiczna w wywiadzie, zapalenie płuc w wywiadzie, czynny przerzut do mózgu, stan sprawności ECOG ≥2 (z wyłączeniem pacjentów z zaawansowanym NDRP, którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny), HIV, wirusowe zapalenie wątroby typu B lub typu C (w przypadku pacjentów bez HCC), istotna choroba sercowo-naczyniowa. To samo dotyczyło pacjentów z niedostateczną czynnością hematologiczną i czynnością narządów. Pacjenci, którym podano żywą, atenuowaną szczepionkę w czasie 28 dni poprzedzających włączenie do badania, systemowe leki immunostymulujące w czasie 4 tygodni lub systemowe leki immunosupresyjne w czasie 2 tygodni przed rozpoczęciem udziału w badaniu, a także antybiotyki doustnie lub dożylnie w ciągu 2 tygodni przed terminem rozpoczęcia badania byli wykluczeni z badań klinicznych.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Ten produkt leczniczy zawiera polisorbat 20. Każda fiolka produktu leczniczego Tecentriq 1875 mg roztwór do wstrzykiwań zawiera 9 mg polisorbatu 20, co odpowiada 0,6 mg/ml. Polisorbat 20 może powodować reakcje alergiczne.

Karta dla pacjenta

Osoby przepisujące ten lek muszą omówić z pacjentem zagrożenia związane z leczeniem produktem Tecentriq. Pacjent otrzyma kartę dla pacjenta i zalecenie, by zawsze mieć ją przy sobie.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono formalnych farmakokinetycznych badań interakcji z atezolizumabem. Atezolizumab jest usuwany z krążenia na drodze katabolizmu, dlatego nie należy spodziewać się wystąpienia interakcji metabolicznych typu lek-lek.

Należy unikać stosowania systemowych kortykosteroidów lub leków immunosupresyjnych przed rozpoczęciem leczenia atezolizumabem, ponieważ mogą one zaburzać aktywność farmakodynamiczną i skuteczność atezolizumabu. Jednak systemowe kortykosteroidy lub inne leki immunosupresyjne można stosować w leczeniu działań niepożądanych o podłożu immunologicznym po rozpoczęciu leczenia atezolizumabem (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję podczas leczenia atezolizumabem oraz przez 5 miesięcy po jego zakończeniu.

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania atezolizumabu u kobiet w ciąży. Nie przeprowadzono badań z atezolizumabem dotyczących jego wpływu na rozwój płodu i reprodukcję. Badania na zwierzętach wykazały, że zahamowanie szlaku PD-L1/PD-1 na modelach ciężarnych myszy może prowadzić do odrzucenia przez układ immunologiczny rozwijającego się płodu, co skutkuje jego zgonem (patrz punkt 5.3). Na podstawie mechanizmu działania leku, wyniki te wskazują istnienie ryzyka, że podanie atezolizumabu podczas ciąży może powodować uszkodzenie płodu, w tym zwiększony odsetek poronień lub martwych urodzeń.

Wiadomo, że ludzkie immunoglobuliny G1 (IgG1) przenikają przez barierę łożyskową, a atezolizumab jest IgG1; dlatego atezolizumab może być przekazywany od matki do rozwijającego się płodu.

Atezolizumabu nie należy stosować podczas ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga leczenia atezolizumabem.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy atezolizumab przenika do mleka kobiet karmiących. Atezolizumab jest przeciwciałem monoklonalnym i należy się spodziewać, że będzie obecny w siarze oraz, w niskim stężeniu, także w pokarmie w późniejszym okresie. Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodków i niemowląt. Należy podjąć decyzję, czy zaprzestać karmienia piersią, czy przerwać leczenie produktem leczniczym Tecentriq, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści z leczenia dla kobiety.

Płodność

Brak danych klinicznych dotyczących możliwego wpływu atezolizumabu na płodność. Nie przeprowadzono badań nad toksycznym wpływem atezolizumabu na reprodukcję i rozwój potomstwa. Wyniki 26-tygodniowego badania toksyczności po podaniu wielokrotnym wykazały jednak, że atezolizumab miał wpływ na cykle menstruacyjne przy szacunkowej wielkości AUC stanowiącej około 6-krotność AUC u pacjentów otrzymujących rekomendowaną dawkę i wpływ ten był przemijający (patrz punkt 5.3). Nie stwierdzono wpływu na męskie narządy rozrodcze.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Produkt leczniczy Tecentriq wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Pacjentom, u których wystąpi uczucie zmęczenia należy doradzić, aby nie prowadzili pojazdów, ani nie obsługiwali maszyn dopóki objawy te nie ulegną zmniejszeniu (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania atezolizumabu w monoterapii określono w oparciu o zbiorcze dane pochodzące od 5 039 pacjentów z różnymi rodzajami guzów, którym podawano atezolizumab dożylnie i 247 pacjentów z NDRP, którym podawano atezolizumab podskórnie. Do najczęstszych działań niepożądanych (>10%) należało uczucie zmęczenia (29,3%), zmniejszony apetyt (20,1%), wysypka (19,7%), nudności (18,8%), kaszel (18,2%), biegunka (18,1%), gorączka (17,9%), duszność (16,6%), bóle stawów (16,2%), świąd (13,3%), osłabienie (13%), ból pleców (12,2%), wymioty (11,7%), zakażenia układu moczowego (11,0%) i ból głowy (10,2%).

Bezpieczeństwo stosowania atezolizumabu podawanego dożylnie w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi było oceniane u 4 535 pacjentów z wieloma typami guzów. Do najczęstszych działań niepożądanych (≥20%) należały: niedokrwistość (36,8%), neutropenia (36,6%), nudności (35,5%), uczucie zmęczenia (33,1%), łysienie (28,1%), wysypka (27,8%), biegunka (27,6%), małopłytkowość (27,1%), zaparcie (25,8%), zmniejszony apetyt (24,7%), neuropatia obwodowa (24,4%).

Profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Tecentriq roztwór do wstrzykiwań był podobny do znanego profilu bezpieczeństwa postaci do podawania dożylnego, z dodatkowym działaniem niepożądanym obejmującym reakcję w miejscu wstrzyknięcia (4,5% w grupie otrzymującej produkt leczniczy Tecentriq we wstrzyknięciu podskórnym w porównaniu z 0% w grupie otrzymującej atezolizumab dożylnie).

Stosowanie atezolizumabu w leczeniu adiuwantowym niedrobnokomórkowego raka płuca

Profil bezpieczeństwa atezolizumabu w leczeniu adiuwantowym w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) (badanie IMpower010) był zasadniczo zgodny z

ogólnym profilem bezpieczeństwa stosowania leku w monoterapii w leczeniu choroby zaawansowanej. Niemniej, częstość występowania działań niepożądanych o podłożu immunologicznym przy stosowaniu atezolizumabu w badaniu IMpower010 wynosiła 51,7% w porównaniu z 38,4% w zbiorczej populacji pacjentów z zaawansowaną chorobą stosujących monoterapię. W badaniu nad stosowaniem w leczeniu adiuwantowym nie stwierdzono nowych działań niepożądanych o podłożu immunologicznym.

Stosowanie atezolizumabu w skojarzeniu z bewacyzumabem, paklitakselem i karboplatyną

W badaniu oceniającym leczenie pierwszego rzutu NDRP (IMpower150) zaobserwowano ogólną większą częstość zdarzeń niepożądanych podczas stosowania schematu czterolekowego obejmującego atezolizumab, bewacyzumab, paklitaksel i karboplatynę w porównaniu ze schematem obejmującym atezolizumab, paklitaksel i karboplatynę, w tym zdarzenia 3 i 4 stopnia (63,6% w porównaniu do 57,5%), zdarzenia 5 stopnia (6,1% w porównaniu do 2,5%), zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu dla atezolizumabu (52,4% w powównaniu do 48,0%), a także zdarzenia niepożądane prowadzące do wycofania jakiegokolwiek leczenia w badaniu (33,8% w porównaniu do 13,3%). Nudności, biegunkę, zapalenie jamy ustnej, zmęczenie, gorączkę, zapalenie błon śluzowych, zmniejszenie łaknienia, zmniejszenie masy ciała, nadciśnienie i białkomocz zgłaszano częściej (różnica ≥5%) u pacjentów otrzymujących atezolizumab w skojarzeniu z bewacyzumabem, paklitakselem i karboplatyną. Innymi zdarzeniami niepożądanymi o znaczeniu klinicznym, jakie występowały częściej podczas stosowania atezolizumabu z bewacyzumabem, paklitakselem i karboplatyną, było krwawienie z nosa, krwioplucie i zdarzenia naczyniowo-mózgowe, włącznie ze zdarzeniami zakończonymi zgonem.

Więcej szczegółowych informacji o ciężkich działaniach niepożądanych podano w punkcie 4.4.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane zostały przedstawione według klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz częstości występowania w Tabeli 3 (postać do podawania dożylnego i do podawania podskórnego) dla atezolizumabu podawanego w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym. Działania niepożądane, o których wiadomo, że mogą wystąpić po stosowaniu atezolizumabu lub chemioterapii podawanych oddzielnie, mogą wystąpić podczas leczenia tymi produktami leczniczymi łącznie, nawet jeśli reakcji tych nie odnotowano w badaniach klinicznych z zastosowaniem leczenia skojarzonego. Przyjęto następujące kategorie częstości: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000), bardzo rzadko (<1/10 000), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Działania niepożądane w obrębie każdej kategorii częstości występowania wymieniono według malejącego stopnia ciężkości.

Tabela 3: Podsumowanie działań niepożądanych występujących u pacjentów leczonych atezolizumabem

Atezolizumab w monoterapii		Atezolizumab w leczeniu skojarzonym
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		
Bardzo często	zakażenie układu moczowego[a]	zakażenie płuc[b]
Często		posocznica[aj]
Rzadko	zakażenie wywołane wirusem cytomegalii	zakażenie wywołane wirusem cytomegalii
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		
Bardzo często	niedokrwistość[ax]	niedokrwistość[ax], małopłytkowość[d], neutropenia[e], leukopenia[f]
Często	małopłytkowość[d], neutropenia[e]	limfopenia[g]
Rzadko	limfohistiocytoza	limfohistiocytoza hemofagocytarna,

Atezolizumab w monoterapii		Atezolizumab w leczeniu skojarzonym
	hemofagocytarna, niedokrwistość autoimmunohemolityczna[aw]	niedokrwistość autoimmunohemolityczna[aw]
Zaburzenia układu immunologicznego		
Często	reakcja związana z wlewem[h]	reakcja związana z wlewem[h]
Rzadko	sarkoidoza[as]	
Zaburzenia endokrynologiczne		
Bardzo często		niedoczynność tarczycy[i]
Często	niedoczynność tarczycy[i], nadczynność tarczycy[j]	nadczynność tarczycy[j]
Niezbyt często	cukrzyca[k], niedoczynność nadnerczy[l], zapalenie przysadki mózgowej[m]	zapalenie przysadki mózgowej[m]
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		
Bardzo często	zmniejszony apetyt	zmniejszony apetyt
Często	hipokaliemia[ae], hiponatremia[af], hiperglikemia, hipoalbuminemia, hipofosfatemia, hipokalcemia	hipokaliemia[ae], hiponatremia[af], hipomagnezemia[n], hipoalbuminemia, hipofosfatemia, hipokalcemia
Zaburzenia układu nerwowego		
Bardzo często	ból głowy	neuropatia obwodowa[o], ból głowy
Często	neuropatia obwodowa[o]	omdlenie, zawroty głowy
Niezbyt często	zespół Guillaina-Barrégo[p], zapalenie opon i mózgu[q]	
Rzadko	zespół miasteniczny[r], porażenie nerwu twarzowego, zapalenie rdzenia kręgowego	porażenie nerwu twarzowego
Zaburzenia oka		
Niezbyt często	zapalenie błony naczyniowej oka[at]	
Rzadko		zapalenie błony naczyniowej oka[at]
Zaburzenia serca		
Często	choroby osierdzia[ao]	
Niezbyt często		choroby osierdzia[ao]
Rzadko	zapalenie mięśnia sercowego[s]	
Zaburzenia naczyniowe		
Bardzo często		nadciśnienie[ai]
Często	hipotensja	

Atezolizumab w monoterapii		Atezolizumab w leczeniu skojarzonym
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		
Bardzo często	duszność, kaszel	duszność, kaszel, zapalenie nosogardzieli[am]
Często	zapalenie płuc[t], niedotlenienie narządów i tkanek[ag], zapalenie nosogardzieli[am]	dysfonia
Zaburzenia żołądka i jelit		
Bardzo często	nudności, wymioty, biegunka[u]	nudności, wymioty, biegunka[u], zaparcie
Często	zapalenie jelita grubego[v], ból brzucha, dysfagia, ból jamy ustnej i gardła[w], suchość w jamie ustnej	zapalenie jamy ustnej, zaburzenia smaku, zapalenie jelita grubego[v]
Niezbyt często	zapalenie trzustki[x]	
Rzadko	celiakia	celiakia
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		
Często	wzrost aktywność AspAT, wzrost aktywności AlAT, zapalenie wątroby[y]	zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności AlAT
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		
Bardzo często	wysypka[z], świąd	wysypka[z], świąd, łysienie[ah]
Często	suchość skóry[aq]	
Niezbyt często	ciężkie niepożądane reakcje skórne[ak], łuszczyca[an], zmiany liszajowe[ar]	ciężkie niepożądane reakcje skórne[ak], łuszczyca[an]
Rzadko	pemfigoid	pemfigoid, zmiany liszajowe[ar]
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		
Bardzo często	ból stawów, ból pleców	ból stawów, bóle mięśniowo-szkieletowe[aa], ból pleców
Często	bóle mięśniowo-szkieletowe[aa], zapalenie stawów[au]	zapalenie stawów[au]
Niezbyt często	zapalenie mięśni[ab], zapalenie pochewki ścięgnistej[av]	zapalenie pochewki ścięgnistej[av]
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		
Często	zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	białkomocz[ac], zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi[c]
Niezbyt często	zapalenie nerek[ad]	
Częstość nieznana	niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego[al]	

Atezolizumab w monoterapii		Atezolizumab w leczeniu skojarzonym
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		
Bardzo często	gorączka, uczucie zmęczenia, osłabienie	gorączka, uczucie zmęczenia, osłabienie, obrzęki obwodowe
Często	choroba grypopodobna, dreszcze, reakcja w miejscu wstrzyknięcia[ap]	
Badania diagnostyczne		
Często	zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy	zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy
Niezbyt często	zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi	

[a] W tym zgłoszenia przypadków zakażenia układu moczowego, zapalenia pęcherza moczowego, odmiedniczkowego zapalenia nerek, zakażenia układu moczowego pałeczkami *Escherichia,* bakteryjnego zakażenia układu moczowego, zakażenia nerek, ostrego odmiedniczkowego zapalenia nerek, przewlekłego odmiedniczkowego zapalenia nerek, odmiedniczkowego zapalenia nerek, ropnia nerki, paciorkowcowego zakażenia układu moczowego, zapalenia cewki moczowej, grzybiczego zakażenia układu moczowego, zakażenia układu moczowego bakterią *Pseudomonas.*
[b] W tym zgłoszenia przypadków zapalenia płuc, zapalenia oskrzeli, zakażenia dolnych dróg oddechowych, infekcyjnego wysięku w jamie opłucnej, zapalenia tchawicy i drzewa oskrzelowego, atypowego zapalenia płuc, ropnia płuc, infekcyjnego zaostrzenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, paranowotworowego zapalenia płuc, zakażenia opłucnej i ropnia opłucnej z odmą, pozabiegowego zapalenia płuc.
[c] W tym zgłoszenia przypadków zwiększenia stężenia kreatyniny we krwi, hiperkreatyninemii.
[d] W tym zgłoszenia przypadków małopłytkowości immunologicznej (zgłoszone w badaniach poza zbiorczym zestawieniem danych), małopłytkowości, zmniejszonej liczby płytek krwi.
[e] W tym zgłoszenia przypadków neutropenii, zmniejszenia liczby neutrofili, gorączki neutropenicznej, posocznicy neutropenicznej, granulocytopenii.
[f] W tym zgłoszenia przypadków zmniejszenia liczby białych krwinek, leukopenii.
[g] W tym zgłoszenia przypadków limfopenii, zmniejszenia liczby limfocytów.
[h] W tym zgłoszenia przypadków reakcji związanej z wlewem, zespołu uwalniania cytokin, nadwrażliwości, anafilaksji.
[i] W tym zgłoszenia przypadków dodatniego wyniku w kierunku przeciwciał przeciwtarczycowych, autoimmunologicznej niedoczynności tarczycy, autoimmunologicznego zapalenia tarczycy, zmniejszenia stężenia tyreotropiny we krwi, wzrostu stężenia tyreotropiny we krwi, zespołu niskiej fT3 i fT4 (ang. *euthyroid sick syndrome*), wola, niedoczynności tarczycy, niedoczynności tarczycy o podłożu immunologicznym, zapalenia tarczycy o podłożu immunologicznm, obrzęku śluzowatego, , pierwotnej niedoczynności tarczycy, choroby tarczycy, zmniejszonego stężenia hormonów tarczycy, nieprawidłowych wyników badań czynności tarczycy, zapalenia tarczycy, ostrego zapalenia tarczycy, zmniejszenia stężenia tyroksyny, zmniejszenia stężenia wolnej tyroksyny, wzrostu stężenia wolnej tyroksyny, wzrostu stężenia tyroksyny, zmniejszenia stężenia trijodotyroniny, wzrostu stężenia trijodotyroniny, nieprawidłowego stężenia wolnej trijodotyroniny, zmniejszenia stężenia wolnej trijodotyroniny, wzrostu stężenia wolnej trijodotyroniny, bezobjawowego zapalenia tarczycy
[j] W tym zgłoszenia przypadków nadczynności tarczycy, choroby Basedowa, oftalmopatii endokrynnej, wytrzeszczu.
[k] W tym zgłoszenia cukrzycy, cukrzycy typu 1, cukrzycowej kwasicy ketonowej, kwasicy ketonowej.
[l] W tym zgłoszenia niedoczynności nadnerczy, zmniejszonego stężenia kortykotropiny, niedoboru glukokortykoidów, pierwotnej niedoczynności nadnerczy, wtórnej niewydolności kory nadnerczy.
[m] W tym zgłoszenia zapalenia przysadki mózgowej, niedoczynności przysadki mózgowej, wtórnej niedoczynności kory nadnerczy, zaburzenia regulacji termicznej.
[n] W tym zgłoszenia przypadków hipomagnezemii, zmniejszenia stężenia magnezu we krwi.

[o] W tym zgłoszenia przypadków neuropatii obwodowej, neuropatii autoimmunologicznej, obwodowej neuropatii czuciowej, polineuropatii, zakażenia *Herpes zoster*, obwodowej neuropatii ruchowej, neuralgii amiotroficznej, obwodowej neuropatii czuciowo-ruchowej, neuropatii toksycznej, neuropatii aksonalnej, pleksopatii lędźwiowo-krzyżowej, neuropatii artropatycznej, zakażenia nerwów obwodowych, zapalenia nerwów, neuropatii o podłożu immunologicznym.
[p] W tym zgłoszenia zespołu Guillaina-Barrégo, wstępującego porażenia wiotkiego, polineuropatii demielinizacyjnej.
[q] W tym przypadki zapalenia mózgu, autoimmunologicznego zapalenia mózgu, zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, światłowstrętu.
[r] W tym przypadki miastenii (ang. *myasthenia gravis*).
[s] W tym zgłoszenia zapalenia mięśnia sercowego, zapalenia mięśnia sercowego o podłożu autoimmunologicznym i zapalenia mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym.
[t] W tym zgłoszenia zapalenia płuc, nacieków w płucach, zapalenia oskrzelików, choroby płuc o podłożu immunologicznym, zapalenia płuc o podłożu immunologicznym, choroby śródmiąższowej płuc, zapalenia pęcherzyków płucnych, zagęszczenia o typie matowej szyby, zwłóknienia płuc, toksyczności płucnej, popromiennego zapalenia płuc.
[u] W tym zgłoszenia przypadków biegunki, konieczności nagłych wypróżnień, nadmiernej aktywności układu pokarmowego, przyspieszonej motoryki przewodu pokarmowego.
[v] W tym zgłoszenia zapalenia jelita grubego, autoimmunologicznego zapalenia jelita grubego, niedokrwiennego zapalenia jelita grubego, mikroskopowego zapalenia jelita grubego, wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, zapalenia błony śluzowej jelita grubego wyłączonego z pasażu jelitowego, eozynofilowego zapalenia okrężnicy, zapalenia jelit o podłożu immunologicznym.
[w] W tym zgłoszenia przypadków bólu jamy ustnej i gardła, uczucia dyskomfortu jamy ustnej i gardła, podrażnienia gardła.
[x] W tym zgłoszenia autoimmunologicznego zapalenia trzustki, zapalenia trzustki, ostrego zapalenia trzustki, zwiększenia aktywności lipazy, zwiększenia aktywności amylazy.
[y] W tym zgłoszenia przypadków wodobrzusza, autoimmunologicznego zapalenia wątroby, rozpadu komórek wątroby, zapalenia wątroby, ostrego zapalenia wątroby, toksycznego zapalenia wątroby, toksycznych działań na wątrobę, zapalenia wątroby o podłożu immunologicznym, zaburzeń czynności wątroby, polekowego uszkodzenia wątroby, niewydolności wątroby, stłuszczenia wątroby, zmian w wątrobie, uszkodzenia wątroby, krwotoku z żylaków przełyku, żylaków przełyku, samoistnego bakteryjnego zapalenia otrzewnej.
[z] W tym zgłoszenia przypadków trądzikupęcherzyzapalenia skóry, trądzikopodobnego zapalenia skóry, alergicznego zapalenia skóry, wysypki polekowej, wyprysku, zakażonego wyprysku, rumienia, rumienia powiek, wysypki powiek, utrwalonej wysypki, zapalenia mieszków włosowych, czyraków, zapalenia skóry dłoni, zapalenia skóry o podłożu immunologicznym, pęcherzy wargowych, pęcherzy jamy ustnej wypełnionych krwią, zespołu erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, pemfigoidu, wysypki, wysypki rumieniowej, wysypki plamkowej, wysypki plamkowo-grudkowej, wysypki odropodobnej, wysypki grudkowej, wysypki grudkowo-krostkowej, wysypki ze świądem, wysypki krostkowej, wysypki pęcherzowej, zapalenia skóry moszny, łojotokowego zapalenia skóry, złuszczania się skóry, toksyczności skórnej, owrzodzeń skóry, wysypki w miejscu dostępu naczyniowego.
[aa] W tym zgłoszenia bólów mięśniowo-szkieletowych, bólów mięśni, bólu kości.
[ab] W tym zgłoszenia przypadków zapalenia mięśni, rabdomiolizy, polimialgii reumatycznej, zapalenia skórno-mięśniowego, ropnia mięśni, obecności mioglobiny w moczu, miopatii, zapalenia wielomięśniowego.
[ac] W tym zgłoszenia przypadków białkomoczu, obecności białka w moczu, hemoglobinurii, nieprawidłowości w badaniach moczu, zespołu nerczycowego, albuminurii.
[ad] W tym zgłoszenia przypadków zapalenia nerek, zapalenia nerek o podłożu autoimmunologicznym, zapalenia nerek w przebiegu plamicy Schönleina-Henocha, glomerulopatii paranowotworowej, cewkowo-śródmiąższowego zapalenia nerek.
[ae] W tym zgłoszenia przypadków hipokaliemii, zmniejszenia stężenia potasu we krwi, zmniejszenia ciśnienia parcjalnego tlenu.
[af] W tym zgłoszenia przypadków hiponatremii, zmniejszenia stężenia sodu we krwi.
[ag] W tym zgłoszenia przypadków niedotlenienia narządów i tkanek, zmniejszonej saturacji tlenem.
[ah] W tym zgłoszenia przypadków łysienia,wypadania brwi lub rzęs, łysienia plackowatego, łysienia całkowitego, skąpego owłosienia.
[ai] W tym zgłoszenia przypadków nadciśnienia, zwiększonego ciśnienia krwi, przełomu nadciśnieniowego, zwiększonego ciśnienia skurczowego krwi, nadciśnienia rozkurczowego, niedostatecznie kontrolowanego ciśnienia krwi, retinopatii nadciśnieniowej, nefropatii nadciśnieniowej, nadciśnienia pierwotnego, nadciśnienia ortostatycznego.
[aj] W tym zgłoszenia przypadków posocznicy, wstrząsu septycznego, posocznicy moczopochodnej, posocznicy z neutropenią, posocznicy płucnej, posocznicy bakteryjnej, posocznicy wywołanej przez bakterie z rodzaju *Klebsiella*, posocznicy jamy brzusznej, posocznicy wywołanej przez: grzyby z rodzaju *Candida*, bakterie z rodzaju *Escherichia*, bakterie z rodzaju *Pseudomonas*, bakterie z rodzaju gronkowców.

[ak] W tym zgłoszenia pęcherzowego zapalenia skóry, wysypki złuszczającej, rumienia wielopostaciowego, złuszczającego zapalena skóry, uogólnionego złuszczającego zapalenia skóry, toksycznych zmian skórnych, zespołu Stevensa-Johnsona, reakcji na lek przebiegających z eozynofilią i objawami systemowymi, toksycznej nekrolizy naskórka, zapalenia naczyń skórnych.
[al] W tym zgłoszenia niezakaźnego zapalenia pęcherza moczowego i zapalenia pęcherza moczowego o podłożu immunologicznym.
[am] W tym zgłoszenia zapalenia nosogardzieli, przekrwienia błony śluzowej nosa i wycieku wydzieliny z nosa.
[an] W tym zgłoszenia łuszczycy, łuszczycopodobnego zapalenia skóry.
[ao] W tym zgłoszenia zapalenia osierdzia, wysięku osierdziowego, tamponady serca i zaciskającego zapalenia osierdzia.
[ap] Zgłoszone w badaniu poza zbiorczym zestawieniem danych (związane z podaniem podskórnym). Częstość jest oparta o ekspozycję na produkt leczniczy Tecentriq roztwór do wstrzykiwań w badaniu IMscin001 oraz IMscin002 i obejmuje zgłoszenia reakcji w miejscu wstrzyknięcia, bólu w miejscu wstrzyknięcia, rumienia w miejscu wstrzyknięcia i wysypki w miejscu wstrzyknięcia.
[aq] W tym zgłoszenia suchości skóry, nadmiernego rogowacenia skóry.
[ar] W tym zgłoszenia rogowacenia liszajowatego, liszaja twardzinowego i liszaja płaskiego.
[as] W tym zgłoszenia przypadków sarkoidozy, sarkoidozy płucnej i sarkoidozy węzłów chłonnych.
[at] W tym zgłoszenia przypadków zapalenia błony naczyniowej oka, zapalenia tęczówki i ciała rzęskowego oraz zapalenia tęczówki.
[au] W tym zgłoszenia przypadków zapalenia stawów, obrzęku stawów, choroby zwyrodnieniowej stawów, reumatoidalnego zapalenia stawów, zapalenia wielostawowego, choroby zwyrodnieniowej kręgosłupa, autoimmunologicznego zapalenia stawów, zapalenia stawów o podłożu immunologicznym, zapalenia stawów kręgosłupa, wysięku do stawów, artropatii, zapalenia skąpostawowego, choroby reumatycznej.
[av] W tym zgłoszenia przypadków zapalenia ścięgna, bólu ścięgna, zapalenia pochewki ścięgnistej i zapalenia błony maziowej.
[aw] W tym zgłoszenia przypadków niedokrwistości autoimmunohemolitycznej, niedokrwistości hemolitycznej.
[ax] W tym zgłoszenia przypadków niedokrwistości, obniżonego stężenia hemoglobiny i zmniejszonej liczby czerwonych krwinek.

Opis wybranych działań niepożądanych

Poniższe dane odzwierciedlają informacje o istotnych działaniach niepożądanych występujących po zastosowaniu atezolizumabu w monoterapii w badaniach klinicznych (patrz punkt 5.1). Szczegółowe informacje o istotnych działaniach niepożądanych po podaniu atezolizumabu w leczeniu skojarzonym zostały przedstawione w sytuacji klinicznie istotnych różnic w porównaniu z monoterapią atezolizumabem. Wskazówki dotyczące postępowania w razie wystąpienia tych działań niepożądanych opisano w punktach 4.2 i 4.4.

Zapalenie płuc o podłożu immunologicznym

Zapalenie płuc występowało u 3,0% (151/5 039) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii. U tych pacjentów odnotowano trzy przypadki zgonów. Mediana czasu do wystąpienia objawów wyniosła 3,7 miesiąca (zakres: 3 dni do 29,8 miesiąca). Mediana czasu trwania wyniosła 1,7 miesiąca (zakres: 0 dni do 27,8+ miesiąca; + oznacza wartość odciętą). Zapalenie płuc było przyczyną przerwania leczenia atezolizumabem u 41 (0,8%) pacjentów. Zapalenie płuc wymagające podania kortykosteroidów wystąpiło u 1,8% (92/5 039) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii.

Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym

Zapalenie wątroby wystąpiło u 1,7% (88/5 039) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii. Trzech z 88 pacjentów zmarło. Mediana czasu do wystąpienia objawów wyniosła 1,4 miesiąca (zakres: 0 dni do 26,3 miesiąca). Mediana czasu trwania wyniosła 1 miesiąc (zakres: 0 dni do 52,1+ miesiąca; + oznacza wartość odciętą). Zapalenie wątroby prowadziło do przerwania leczenia atezolizumabem u 46 (0,9%) pacjentów. Zapalenie wątroby wymagające podania kortykosteroidów wystąpiło u 2,6% (130/5 039) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii.

Zapalenie jelita grubego o podłożu immunologicznym

Zapalenie jelita grubego wystąpiło u 1,2% (62/5 039) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii. Mediana czasu do wystąpienia objawów wyniosła 4,5 miesiąca (zakres: 15 dni do 36,4 miesiąca). Mediana czasu trwania wyniosła 1,4 miesiąca (zakres: 3 dni do 50,2+ miesiąca; + oznacza wartość odciętą). Zapalenie jelita grubego było przyczyną przerwania leczenia atezolizumabem u 24 (0,5%) pacjentów. Zapalenie jelita grubego wymagające podania kortykosteroidów wystąpiło u 0,6% (30/5 039) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii.

Choroby endokrynologiczne o podłożu immunologicznym

Zaburzenia tarczycy

Niedoczynność tarczycy wystąpiła u 8,5% (427/5 039) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii. Mediana czasu do wystąpienia objawów wyniosła 4,2 miesiąca (zakres 0 dni do 38,5 miesiąca). Niedoczynność tarczycy wystąpiła u 17,4% (86/495) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii w leczeniu adiuwantowym NDRP. Mediana czasu do wystąpienia objawów wyniosła 4,0 miesiące (zakres: 22 dni do 11,8 miesiąca).

Nadczynność tarczycy wystąpiła u 2,4% (121/5 039) pacjentów leczonych atezolizumabem w monoterapii. Mediana czasu do wystąpienia objawów wyniosła 2,7 miesiąca (zakres: 0 dni do 24,3 miesiąca). Nadczynność tarczycy wystąpiła u 6,5% (32/495) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii w leczeniu adiuwantowym NDRP. Mediana czasu do wystąpienia objawów wyniosła 2,8 miesiąca (zakres: 1 dzień do 9,9 miesiąca).

Niedoczynność nadnerczy

Niedoczynność nadnerczy wystąpiła u 0,5% (25/5 039) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii. Mediana czasu do wystąpienia objawów wyniosła 6,2 miesiąca (zakres: 3 dni do 21,4 miesięca). Niedoczynność nadnerczy była przyczyną zakończenia leczenia atezolizumabem u 5 (0,1%) pacjentów. Niedoczynność nadnerczy wymagająca zastosowania kortykosteroidów wystąpiła u 0,4% (20/5 039) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii.

Zapalenie przysadki mózgowej

Zapalenie przysadki mózgowej wystąpiło u 0,2% (9/5 039) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii. Mediana czasu do wystąpienia objawów wyniosła 5,3 miesiąca (zakres: 21 dni do 13,7 miesiąca). Sześciu (0,1%) pacjentów wymagało zastosowania kortykosteroidów, a leczenie atezolizumabem zakończono u 1 (<0,1%) pacjenta.

Zapalenie przysadki mózgowej wystąpiło u 1,4% (15/1 093) pacjentów otrzymujących atezolizumab w skojarzeniu z paklitakselem, a następnie atezolizumab, doksorubicynę lub epirubicynę o podwyższonej gęstości dawki oraz cyklofosfamid. Mediana czasu do wystapienia objawów wyniosła 3,8 miesiąca (zakres: 2,4 do 10,7 miesiąca). Jedenastu pacjentów (1,0%) wymagało zastosowania kortykosteroidów. Leczenie atezolizumabem zakończono u 7 (0,6%) pacjentów.

Zapalenie przysadki mózgowej wystąpiło u 0,8 % (3/393) pacjentów otrzymujących atezolizumab z bewacyzumabem, paklitakselem i karboplatyną. Mediana czasu do wystąpienia objawów wyniosła 7,7 miesiąca (zakres: 5,0 do 8,8 miesiąca). Dwóch pacjentów wymagało zastosowania kortykosteroidów.

Zapalenie przysadki mózgowej wystąpiło u 0,4% (2/473) pacjentów otrzymujących atezolizumab w skojarzeniu z nab-paklitakselem i karboplatyną. Mediana czasu do wystąpienia objawów wyniosła 5,2 miesiąca (zakres: 5,1 do 5,3 miesiąca). Obaj pacjenci wymagali zastosowania kortykosteroidów.

Cukrzyca

Cukrzyca wystąpiła u 0,6% (30/5 039) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii. Mediana czasu do wystąpienia objawów wyniosła 5,5 miesiąca (zakres: 3 dni do 29,0 miesiąca). Cukrzyca była przyczyną przerwania leczenia atezolizumabem u <0,1% (3/5 039) pacjentów. Czterech (<0,1%) pacjentów wymagało zastosowania kortykosteroidów.

Cukrzyca wystąpiła u 2,0% (10/493) pacjentów z HCC otrzymujących atezolizumab w skojarzeniu z bewacyzumabem. Mediana czasu do wystąpienia objawów wynosiła 4,4 miesiąca (zakres: 1,2 miesiąca do 8,3 miesiąca). W żadnym przypadku cukrzyca nie była przyczyną przerwania leczenia atezolizumabem.

Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu o podłożu immunologicznym

Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu wystąpiło u 0,4% (22/5 039) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii. Mediana czasu do wystąpienia objawów wyniosła 15 dni (zakres: 0 dni do 12,5 miesiąca). Mediana czasu trwania wyniosła 24 dni (zakres: 6 dni do 14,5+ miesiąca; + oznacza wartość odciętą).

Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu wymagające zastosowania kortykosteroidów wystąpiło u 0,2% (12/5 039) pacjentów otrzymujących atezolizumab i ośmiu (0,2%) pacjentów zakończyło leczenie atezolizumabem.

Neuropatie o podłożu immunologicznym

Zespół Guillaina-Barrégo i polineuropatia demielinizacyjna

Zespół Guillaina-Barrégo i polineuropatia demielinizacyjna wystąpiły u 0,1% (6/5 039) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii. Mediana czasu do wystąpienia objawów wyniosła 4,1 miesiąca (zakres: 18 dni do 8,1 miesiąca). Mediana czasu trwania wyniosła 8,0 miesięcy (zakres 18 dni do 24,5+ miesiąca; + oznacza wartość odciętą). Zespół Guillaina-Barrégo doprowadził do zakończenia leczenia atezolizumabem u 1 pacjenta (<0,1%). Zespół Guillaina-Barrégo wymagający zastosowania kortykosteroidów wystąpił u <0,1% (3/5 039) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii.

Porażenie nerwu twarzowego (niedowład twarzy) o podłożu immunologicznym

Niedowład twarzy wystąpił u <0,1% (1/5 039) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii. Czas do wystąpienia objawów wyniósł 29 dni. Czas trwania objawów wyniósł 1,1 miesiąca. Zdarzenie nie wymagało zastosowania kortykosteroidów ani nie prowadziło do zakończenia leczenia atezolizumabem.

Zapalenie rdzenia kręgowego o podłożu immunologicznym

Zapalenie rdzenia kręgowego wystąpiło u <0,1% (1/5 039) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii. Czas do wystąpienia objawów wyniósł 3 dni. Zdarzenie wymagało zastosowania kortykosteroidów, jednak nie prowadziło do zakończenia leczenia atezolizumabem.

Zespół miasteniczny

Myasthenia gravis wystąpiła u <0,1% (2/5 039) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii (w tym 1 przypadek miał charakter śmiertelny). Mediana czasu do wystąpienia objawów wyniosła 2,6 miesiąca (zakres: 1,2 miesiąca do 4 miesięcy).

Zapalenie trzustki o podłożu immunologicznym

Zapalenie trzustki, w tym wzrost aktywności amylazy i wzrost aktywności lipazy, wystąpiło u 0,8% (40/5 039) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii. Mediana czasu do wystąpienia objawów wyniosła 5 miesięcy (zakres: 0 dni do 24,8 miesiąca). Mediana czasu trwania wyniosła 24 dni (zakres: 3 dni do 40,4+ miesiąca; + oznacza wartość odciętą). Zapalenie trzustki było przyczyną zakończenia leczenia atezolizumabem u 3 (<0,1%) pacjentów. Zapalenie trzustki wymagające zastosowania kortykosteroidów wystąpiło u 0,2% (8/5 039) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii.

Zapalenie mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym

Zapalenie mięśnia sercowego stwierdzono u <0,1% (5/5 039) pacjentów, którzy otrzymywali atezolizumab w monoterapii. Spośród 5 pacjentów otrzymujących leczenie adiuwantowe NDRP u jednego wystąpił zgon. Mediana czasu do wystąpienia objawów wyniosła 3,7 miesiąca (zakres 1,5 do 4,9 miesiąca). Mediana czasu trwania wyniosła 14 dni (zakres 12 dni do 2,8 miesiąca). Zapalenie mięśnia sercowego było przyczyną zakończenia leczenia atezolizumabem u 3 (<0,1%) pacjentów. Trzech (<0,1%) pacjentów wymagało podawania kortykosteroidów.

Zapalenie nerek o podłożu immunologicznym

Zapalenie nerek stwierdzono u 0,2% (11/5 039) pacjentów, którzy otrzymali atezolizumab. Mediana czasu do wystąpienia objawów wyniosła 5,1 miesiąca (zakres: 3 dni do 17,5 miesiąca). Zapalenie nerek było przyczyną zakończenia leczenia atezolizumabem u 5 (≤0,1%) pacjentów. Pięciu (<0,1%) pacjentów wymagało podawania kortykosteroidów.

Zapalenie mięśni o podłożu immunologicznym

Zapalenie mięśni stwierdzono u 0,6% (32/5 039) pacjentów, którzy otrzymywali atezolizumab w monoterapii. Mediana czasu do wystąpienia objawów wyniosła 3,5 miesiąca (zakres: 12 dni do 11,5 miesięcy). Mediana czasu trwania wyniosła 3,2 miesiąca (zakres 9 dni do 51,1+ miesiąca; + oznacza wartość odciętą). Zapalenie mięśni było przyczyną zakończenia leczenia atezolizumabem u 6 (0,1%) pacjentów. Dziesięciu (0,2%) pacjentów wymagało podawania kortykosteroidów.

Ciężkie niepożądane reakcje skórne o podłożu immunologicznym

Ciężkie niepożądane reakcje skórne (SCARs) wystąpiły u 0,6% (30/5 039) pacjentów, którzy otrzymywali atezolizumab w monoterapii. Spośród 30 pacjentów, u jednego wystąpiło zdarzenie ze skutkiem śmiertelnym. Mediana czasu do wystąpienia objawów wynosiła 4,8 miesiąca (zakres 3 dni do 15,5 miesiąca). Mediana czasu trwania wynosiła 2,4 miesiąca (zakres 1 dzień do 37,5+ miesięcy; + oznacza wartość odciętą). SCARs doprowadziły do przerwania stosowania atezolizumabu u 3 (<0,1%) pacjentów. SCARs wymagające użycia systemowych kortykosteroidów wystąpiły u 0,2% (9/5 039) pacjentów otrzymujących atezolizumab w monoterapii.

Choroby osierdzia o podłożu immunologicznym

Choroby osierdzia wystąpiły u 1% (49/5 039) pacjentów, którzy otrzymywali atezolizumab w monoterapii. Mediana czasu do wystąpienia objawów wynosiła 1,4 miesiąca (zakres: 6 dni do 17,5 miesiąca). Mediana czasu trwania objawów wynosiła 2,5 miesiąca (zakres: 0 dni do 51,5+ miesiąca; + oznacza wartość odciętą). U 3 (<0,1%) pacjentów choroby osierdzia prowadziły do zakończenia leczenia produktem leczniczym Tecentriq. Choroby osierdzia wymagające zastosowania kortykosteroidów wystąpiły u 0,2% (7/5 039) pacjentów.

Skutki dla klasy inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych

Podczas leczenia innymi inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych notowano przypadki wystąpienia następującego działania niepożądanego, które może również wystąpić podczas leczenia

atezolizumabem: zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki.

Immunogenność

Postać do podawania podskórnego

W badaniu IMscin001 częstość występowania przeciwciał przeciwlekowych (ADA) wywołanych leczeniem produktem leczniczym Tecentriq w postaci do podawania podskórnego i postaci do podawania dożylnego była porównywalna (odpowiednio 19,5% [43/221] i 13,9% [15/108]) po upływie mediany czasu leczenia wynoszącej 2,8 miesiąca. Częstość występowania przeciwciał przeciw rHuPH20 u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Tecentriq w postaci do podawania podskórnego wynosiła 5,4% (12/224). Znaczenie kliniczne powstawania przeciwciał przeciw rHuPH20 po leczeniu produktem leczniczym Tecentriq roztwór do wstrzykiwań nie jest znane.

Postać do podawania dożylnego

W wielu badaniach II i III fazy u 13,1% do 54,1% pacjentów doszło do powstania przeciwciał przeciwlekowych (ADA) wywołanego leczeniem. U pacjentów tych występowała tendencja do ogólnie gorszego stanu zdrowia i gorszej wyjściowej charakterystyki choroby. Te dysproporcje w stanie zdrowia i wyjściowej charakterystyce choroby mogą zakłócać interpretację analiz PK, skuteczności i bezpieczeństwa. Aby ocenić wpływ ADA na skuteczność przeprowadzono analizy eksploracyjne z uwzględnieniem dysproporcji w wyjściowej charakterystyce zdrowia i choroby. Analizy te nie wykluczyły możliwego osłabienia korzyści w zakresie skuteczności u pacjentów, u których powstały ADA w porównaniu z pacjentami, u których nie doszło do ich wytworzenia. Mediana czasu do wystąpienia ADA wynosiła od 3 tygodni do 5 tygodni.

W danych zbiorczych obejmujących pacjentów leczonych atezolizumabem w monoterapii (N=3 460) oraz w terapii skojarzonej (N=2 285) odnotowano następujące odsetki zdarzeń niepożądanych (AE) odpowiednio w populacji pacjentów z ADA w porównaniu z populacją pacjentów bez ADA: AE w stopniu nasilenia 3.-4.: 46,2% w por. z 39,4%, ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE): 39,6% w por. z 33,3%, AE prowadzące do zakończenia leczenia: 8,5% w por. z 7,8% (w przypadku monoterapii); AE w stopniu nasilenia 3.-4.: 63,9% w por. z 60,9%, SAE: 43,9% w por. z 35,6%, AE prowadzące do zakończenia leczenia: 22,8% w por. z 18,4% (w przypadku leczenia skojarzonego). Dostępne dane nie pozwalają jednak na sformułowanie pewnych wniosków na temat możliwych wzorców występowania działań niepożądanych.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania atezolizumabu u dzieci i młodzieży nie zostało ustalone. W badaniu klinicznym z udziałem 69 dzieci i młodzieży (w wieku <18 lat) nie obserwowano nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa, a profil bezpieczeństwa był porównywalny z profilem bezpieczeństwa u dorosłych.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie obserwowano ogólnych różnic dotyczących bezpieczeństwa stosowania pomiędzy pacjentami w wieku wieku <65, 65-74 i 75-84 lata, którzy otrzymywali atezolizumab w monoterapii. Dane dla pacjentów w wieku ≥85 lat są zbyt ograniczone, aby móc sformułować miarodajne wnioski dla tej populacji.

W badaniu IMpower150 wiek ≥65 lat wiązał się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych u pacjentów otrzymujących atezolizumab w skojarzeniu z bewacyzumabem, karboplatyną i paklitakselem.

W badaniach IMpower150, IMpower133, IMpower110 oraz IMscin001 dane dotyczące pacjentów w wieku ≥75 lat były zbyt ograniczone, by móc sformułować wnioski dla tej populacji. W badaniu IPSOS dotyczącym leczenia pierwszego rzutu u pacjentów z NDRP, którzy nie kwalifikują się do

leczenia opartego na pochodnych platyny, nie stwierdzono ogólnych różnic w profilu bezpieczeństwa między grupami wiekowymi pacjentów.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w Załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Brak informacji o przedawkowaniu atezolizumabu.

W razie przedawkowania należy ściśle monitorować stan pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych działań niepożądanych oraz wdrożyć odpowiednie leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne i koniugaty przeciwciał monoklonalnych, inhibitory PD-1/PD-L1 (białka programowanej śmierci komórki typu 1/liganda receptora programowanej śmierci komórki typu 1). Kod ATC: L01FF05.

Produkt leczniczy Tecentriq roztwór do wstrzykiwań zawiera jako substancję czynną atezolizumab, który odpowiada za działanie terapeutyczne, oraz rekombinowaną ludzką hialuronidazę (rHuPH20), enzym wykorzystywany do zwiększenia dyspersji i wchłaniania jednocześnie podawanych substancji w przypadku wstrzyknięć podskórnych.

Mechanizm działania

Ekspresja liganda receptora programowanej śmierci komórki typu 1 (PD-L1) może występować na komórkach guza i (lub) na komórkach układu immunologicznego naciekających guz, przyczyniając się do zahamowania przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej w mikrośrodowisku guza. Wiązanie PD-L1 z receptorami PD-1 i B7.1 znajdującymi się na komórkach T i komórkach prezentujących antygen hamuje cytotoksyczne działanie limfocytów T, proliferację limfocytów T i wytwarzanie cytokin.

Atezolizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym z klasy immunoglobulin G1 (IgG1), o zmodyfikowanym regionie Fc, które wiążąc się bezpośrednio z PD-L1 zapewnia podwójną blokadę dla receptorów PD-1 i B7.1 i uwalnia zahamowaną odpowiedź immunologiczną występującą za pośrednictwem PD-L1/PD-1, w tym reaktywację przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej bez wywoływania działań cytotoksycznych zależnych od przeciwciał. Atezolizumab nie wpływa na interakcję PD-L2/PD-1, co pozwala na utrzymywanie się sygnałów hamujących występujących za pośrednictwem PD-L2/PD-1.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Rak urotelialny

Postać do podawania dożylnego

IMvigor211 (GO29294): Randomizowane badanie z udziałem uprzednio leczonych chemioterapią pacjentów z UC miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami

Przeprowadzono otwarte, wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane badanie III fazy (IMvigor211) w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania atezolizumabu w porównaniu z chemioterapią (winflunina, docetaksel lub paklitaksel zgodnie z wyborem badacza) u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym UC, u których doszło do progresji choroby podczas lub po zastosowaniu chemioterapii zawierającej pochodne platyny. Z badania wykluczono pacjentów z chorobą autoimmunologiczną w wywiadzie; czynnymi lub zależnymi od kortykosteroidów przerzutami do mózgu; pacjentów, którzy otrzymali żywą atenuowaną szczepionkę w okresie 28 dni przed włączeniem do badania; pacjentów po podaniu systemowych leków immunostymulujących w okresie 4 tygodni lub systemowych immunosupresyjnych produktów leczniczych w okresie 2 tygodni przed włączeniem do badania. Oceny guza dokonywano co 9 tygodni podczas pierwszych 54 tygodni, a następnie co 12 tygodni. Tkanki nowotworu oceniano prospektywnie pod kątem ekspresji PD-L1 na komórkach układu immunologicznego naciekających guz (IC), a wyniki były wykorzystane do określenia podgrup ekspresji PD-L1 dla przeprowadzenia opisanych niżej analiz.

Do badania włączono w sumie 931 pacjentów. Pacjenci zostali randomizowani (1:1) do leczenia atezolizumabem lub chemioterapią. Randomizację stratyfikowano według rodzaju chemioterapii (winflunina vs taksan), poziomu ekspresji PD-L1 na IC (<5% vs z ≥5%), liczby prognostycznych czynników ryzyka (0 vs 1-3) i przerzutów do wątroby (tak vs nie). Prognostyczne czynniki ryzyka obejmowały czas od wcześniejszej chemioterapii wynoszący <3 miesiące, stan sprawności w skali ECOG (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*) >0 i stężenie hemoglobiny <10 g/dl.

Atezolizumab był stosowany w stałej dawce 1200 mg we wlewie dożylnym co 3 tygodnie. Zmniejszenie dawki atezolizumabu było niedozwolone. Pacjenci byli leczeni do momentu utraty korzyści klinicznej w ocenie badacza lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. Winfluninę podawano w dawce 320 mg/m^2 pc. we wlewie dożylnym w 1. dniu każdego 3-tygodniowego cyklu aż do progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. Paklitaksel podawano w dawce 175 mg/m^2 pc. we wlewie dożylnym w czasie powyżej 3 godzin w 1. dniu każdego 3-tygodniowego cyklu aż do progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. Docetaksel podawano w dawce 75 mg/m^2 pc. we wlewie dożylnym w 1. dniu każdego 3-tygodniowego cyklu aż do progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. Dla wszystkich leczonych pacjentów mediana czasu trwania leczenia wyniosła 2,8 miesiąca w grupie otrzymującej atezolizumab, 2,1 miesiąca w grupach otrzymujących winfluninę i paklitaksel oraz 1,6 miesiąca w grupie otrzymującej docetaksel.

Dane demograficzne i wyjściowa charakterystyka choroby populacji objętej analizą pierwotną były dobrze zrównoważone pomiędzy grupami leczenia. Mediana wieku wyniosła 67 lat (zakres: 31 do 88), a 77,1% pacjentów stanowili mężczyźni. Większość pacjentów była rasy białej (72,1%), 53,9% pacjentów w grupie chemioterapii otrzymywało winfluninę, 71,4% pacjentów miało co najmniej jeden niekorzystny prognostyczny czynnik ryzyka, a u 28,8% występowały przerzuty do wątroby w momencie włączenia do badania. Stan sprawności w skali ECOG przed włączeniem do badania oceniono na 0 (45,6%) lub 1 (54,4%). U 71,1% pacjentów guz pierwotny był zlokalizowany w pęcherzu, a u 25,4% pacjentów rozpoznano raka urotelialnego górnych dróg moczowych. U 24,2% pacjentów, którzy otrzymywali wcześniej jedynie terapię adiuwantową lub neoadiuwantową zawierającą pochodne platyny doszło do progresji w ciągu 12 miesięcy.

Pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności w badaniu IMvigor211 jest przeżycie całkowite (OS). Drugorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności ocenianymi przez badacza na podstawie kryteriów oceny odpowiedzi w guzach litych (RECIST) w 1.1 są: odsetek

odpowiedzi obiektywnych (ORR), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) i czas trwania odpowiedzi (DOR). Porównania OS pomiędzy grupą badaną a grupą kontrolną w populacji IC2/3, IC1/2/3 i ITT (zgodna z intencją leczenia, tj. populacja ogólna) badano przy użyciu hierarchicznej procedury o stałej sekwencji w oparciu o stratyfikowany logarytmiczny test log-rank przy dwustronnym poziomie istotności wynoszącym 5% w następujący sposób: krok 1) populacja IC2/3; krok 2) populacja IC1/2/3; krok 3) populacja ogólna. Wyniki dotyczące OS dla kroku 2 i 3 mogły być formalnie badane pod kątem znamienności statystycznej tylko, jeśli wynik poprzedniego kroku był statystycznie znamienny.

Mediana obserwacji przeżycia wynosi 17 miesięcy. Analiza początkowa badania IMvigor211 nie osiągnęła założonego pierwszorzędowego punktu końcowego w odniesieniu do OS. Atezolizumab nie wykazał statystycznie znamiennej korzyści w zakresie przeżycia całkowitego w porównaniu z chemioterapią u pacjentów wcześniej leczonych, z rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami. Zgodnie z wcześniej ustalonym hierarchicznym porządkiem testowania, najpierw badano populację IC2/3 ze współczynnikiem ryzyka (HR) dla OS wynoszącym 0,87 (95% CI: 0,63; 1,21; mediana OS 11,1 vs. 10,6 miesiąca odpowiednio dla atezolizumabu i chemioterapii). Wartość p w stratyfikowanym teście log-rank wyniosła 0,41 i dlatego wyniki te są uznane za nieznamienne statystycznie w tej populacji. W konsekwencji, nie mogły być przeprowadzone formalne testy znamienności statystycznej dla OS w populacji IC1/2/3 ani populacji ogólnej, a wyniki tych analiz zostały uznane za eksploracyjne. Najważniejsze wyniki uzyskane w populacji ogólnej podsumowano w Tabeli 4. Krzywą Kaplana-Meiera dla OS w populacji ogólnej przedstawiono na Rycinie 1.

Przeprowadzono aktualizację eksploracyjnej analizy przeżycia o medianie czasu trwania obserwacji przeżycia wynoszącej 34 miesiące w populacji ITT. Mediana OS wyniosła 8,6 miesiąca (95% CI: 7,8; 9,6) w grupie atezolizumabu oraz 8,0 miesiąca (95% CI: 7,2; 8,6) w grupie chemioterapii przy współczynniku ryzyka wynoszącym 0,82 (95% CI: 0,71; 0,94). Zgodnie z tendencją zaobserwowaną w analizie pierwotnej dla 12-miesięcznego OS, liczbowo większe odsetki 24-miesięcznego i 30-miesięcznego OS obserwowano u pacjentów w grupie atezolizumabu w porównaniu z grupą chemioterapii w populacji ITT. Odsetek pacjentów żyjących po 24 miesiącach (estymator KM) wyniósł 12,7% w grupie chemioterapii i 22,5% w grupie atezolizumabu; a po 30 miesiącach (estymator KM) odsetek ten wyniósł 9,8% w grupie chemioterapii oraz 18,1% w grupie atezolizumabu.

Tabela 4: Podsumowanie skuteczności u wszystkich pacjentów (IMvigor211)

Punkt końcowy oceny skuteczności	Atezolizumab (n = 467)	Chemioterapia (n = 464)
Pierwszorzędowy punkt końcowy oceny skuteczności		
OS *		
Liczba zgonów (%)	324 (69,4%)	350 (75,4%)
Mediana czasu do wystąpienia zdarzeń (miesiące)	8,6	8,0
95% CI	7,8; 9,6	7,2; 8,6
Stratyfikowany‡ współczynnik ryzyka (95% CI)	0,85 (0,73; 0,99)	
12-miesięczne OS (%)**	39,2%	32,4%
Drugorzędowe i eksploracyjne punkty końcowe		
PFS w ocenie badacza (RECIST w.1.1)		
Liczba zdarzeń (%)	407 (87,2%)	410 (88,4%)
Mediana czasu trwania PFS (miesiące)	2,1	4,0
95% CI	2,1; 2,2	3,4; 4,2
Stratyfikowany współczynnik ryzyka (95% CI)	1,10 (0,95; 1,26)	
ORR w ocenie badacza (RECIST w.1.1)	**n** = 462	**n** = 461
Liczba pacjentów z potwierdzoną odpowiedzią (%)	62 (13,4%)	62 (13,4%)
95% CI	10,45; 16,87	10,47; 16,91
Liczba odpowiedzi całkowitych (%)	16 (3,5%)	16 (3,5%)
Liczba odpowiedzi częściowych (%)	46 (10,0%)	46 (10,0%)
Liczba stabilizacji choroby (%)	92 (19,9%)	162 (35,1%)
DOR w ocenie badacza (RECIST w.1.1)	n = 62	n = 62
Mediana w miesiącach ***	21,7	7,4
95% CI	13,0; 21,7	6,1; 10,3

CI = przedział ufności; DOR = czas trwania odpowiedzi; ORR = odsetki odpowiedzi obiektywnych; OS = przeżycie całkowite; PFS = przeżycie wolne od progresji choroby; RECIST = kryteria oceny odpowiedzi w guzach litych w. 1.1.

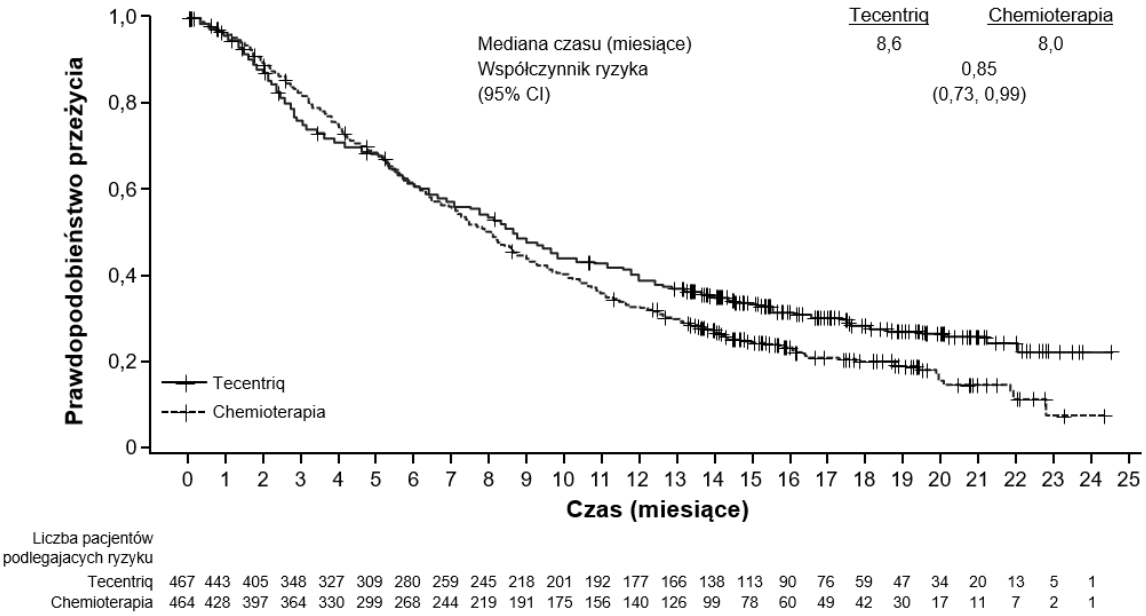
* Analizę OS w populacji wszystkich uczestników badania przeprowadzono na podstawie stratyfikowanego testu log-rank, a jej wynik przedstawiono tylko do celów opisowych (p=0,0378); zgodnie z wcześniej ustaloną hierarchią analizy wartość p dla analizy OS w populacji wszystkich uczestników badania nie może być uznana za statystycznie znamienną.

‡ Stratyfikowane według chemioterapii (winflunina vs taksan), ekspresji PD-L1 na IC (<5% vs ≥5%), liczby prognostycznych czynników ryzyka (0 vs z 1-3) i przerzutów do wątroby (tak vs nie).

** Na podstawie estymatora Kaplana-Meiera

*** Odpowiedzi utrzymywały się u 63% pacjentów odpowiadających na leczenie w grupie atezolizumabu i u 21% pacjentów odpowiadających na leczenie w grupie chemioterapii.

Rycina 1: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego (IMvigor211)



IMvigor210 (GO29293): Jednoramienne badanie z udziałem pacjentów z uprzednio nieleczonym rakiem urotelialnym, niekwalifikujących się do leczenia cisplatyną oraz pacjentów z rakiem urotelialnym leczonych uprzednio chemioterapią

U pacjentów z UC miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami (zwanym także rakiem urotelialnym pęcherza moczowego) przeprowadzono wieloośrodkowe, międzynarodowe, dwukohortowe, jednoramienne badanie kliniczne II fazy, IMvigor210.

Do badania włączono w sumie 438 pacjentów i utworzono dwie kohorty pacjentów. Do Kohorty 1 przydzielono uprzednio nieleczonych pacjentów z UC miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, niekwalifikujących się do chemioterapii opartej na cisplatynie lub pacjentów, u których wystąpiła progresja choroby co najmniej 12 miesięcy po leczeniu zgodnie ze schematem chemioterapii neoadiuwantowej lub adiuwantowej opartej na platynie. Do Kohorty 2 przydzielono pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jeden schemat chemioterapii oparty na platynie z powodu miejscowo zaawansowanego lub rozsianego UC lub wystąpiła u nich progresja choroby w czasie 12 miesięcy leczenia zgodnie ze schematem chemioterapii neoadiuwantowej lub adiuwantowej opartej na platynie.

W Kohorcie 1 119 pacjentów leczono atezolizumabem w dawce 1200 mg podawanym we wlewie dożylnym co 3 tygodnie, aż do progresji choroby. Mediana wieku wyniosła 73 lata. Większość pacjentów stanowili mężczyźni (81%) i pacjenci rasy białej (91%).

Kohorta 1 obejmowała 45 pacjentów (38%) w stanie sprawności 0 w skali ECOG, 50 pacjentów (42%) w stanie sprawności 1 w skali ECOG, u i 24 pacjentów (20%) w stanie sprawności 2 w skali ECOG, 35 pacjentów (29%) bez czynników ryzyka wg Bajorina (stan sprawności w skali ECOG ≥2 i obecność przerzutów do narządów trzewnych), 66 pacjentów (56%) z jednym czynnikiem ryzyka wg Bajorina i 18 pacjentów (15%) z dwoma czynnikami ryzyka wg Bajorina, 84 pacjentów (71%) z zaburzeniami czynności nerek (filtracja kłębuszkowa ang. *glomerular filtration rate* [GFR] <60 ml/min) i 25 pacjentów (21%) z przerzutami do wątroby.

Pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności w Kohorcie 1 był potwierdzony odsetek odpowiedzi obiektywnych (ORR), oceniany przez niezależny zespół oceniający (IRF, independent review facility) za pomocą kryteriów RECIST wersja 1.1.

Analizy początkowej dokonano, gdy wszyscy pacjenci ukończyli okres obserwacji trwający przynajmniej 24 tygodnie. Mediana czasu trwania leczenia wyniosła 15,0 tygodni, a mediana czasu trwania obserwacji przeżycia wyniosła 8,5 miesiąca u wszystkich włączonych do badania pacjentów. Przedstawiono klinicznie istotne wskaźniki ORR oceniane przez IRF według kryteriów RECIST w.1.1; porównanie z predefiniowanym wskaźnikiem odpowiedzi w historycznej grupie kontrolnej wynoszącym 10% wykazało jednak, że pierwszorzędowy punkt końcowy nie osiągnął istotności statystycznej. Potwierdzone wartości ORR według kryteriów RECIST w. 1.1 oceniane przez IRF wyniosły 21,9% (95% CI: 9,3; 40,0) u pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥5%, 18,8% (95% CI: 10,9; 29,0) u pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥1% i 19,3% (95% CI: 12,7; 27,6) u wszystkich włączonych do badania pacjentów. Mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR) nie została osiągnięta w żadnej podgrupie ekspresji PD-L1, ani w grupie wszystkich włączonych do badania pacjentów. Dane dla OS nie były dojrzałe z odsetkiem zdarzeń na poziomie około 40%. Mediana OS we wszystkich podgrupach pacjentów (ekspresja PD-L1 ≥5 % i ≥1 %) oraz u wszystkich włączonych pacjentów wyniosła 10,6 miesiąca.

Przeprowadzono aktualizację analizy przy medianie czasu trwania obserwacji przeżycia wynoszącej 17,2 miesiąca w Kohorcie 1, a jej wyniki podsumowano w Tabeli 5. Mediana DOR nie została osiągnięta w żadnej z podgrup ekspresji PD-L1, ani w grupie wszystkich włączonych do badania pacjentów.

Tabela 5: Podsumowanie zaktualizowanych wyników dotyczących skuteczności (IMvigor210 Kohorta 1)

Punkt końcowy oceny skuteczności	**Ekspresja PD-L1 ≥5% w IC**	**Ekspresja PD-L1 ≥1% w IC**	**Wszyscy uczestnicy**
ORR (oceniany przez IRF; RECIST w. 1.1)	n = 32	n = 80	n = 119
Liczba pacjentów z odpowiedzią (%)	9 (28,1%)	19 (23,8%)	27 (22,7%)
95% CI	13,8; 46,8	15,0; 34,6	15,5; 31,3
Liczba pacjentów z odpowiedzią całkowitą (%) 95% CI	4 (12,5%) (3,5; 29,0)	8 (10,0%) (4,4; 18,8)	11 (9,2%) (4,7; 15,9)
Liczba pacjentów z odpowiedzią częściową (%) 95% CI	5 (15,6%) (5,3; 32,8)	11 (13,8%) (7,1; 23,3)	16 (13,4%) (7,9; 20,9)
DOR (oceniany przez IRF; RECIST w. 1.1)	n = 9	n = 19	n = 27
Pacjenci ze zdarzeniem (%)	3 (33,3%)	5 (26,3%)	8 (29,6%)
Mediana (miesiące) (95% CI)	NE (11,1, NE)	NE (NE)	NE (14,1, NE)
PFS (oceniane przez IRF; RECIST w. 1.1)	n = 32	n = 80	n = 119
Pacjenci ze zdarzeniem (%)	24 (75,0%)	59 (73,8%)	88 (73,9%)
Mediana (miesiące) (95% CI)	4,1 (2,3; 11,8)	2,9 (2,1; 5,4)	2,7 (2,1; 4,2)
OS	n = 32	n = 80	n = 119
Pacjenci ze zdarzeniem (%)	18 (56,3%)	42 (52,5%)	59 (49,6%)
Mediana (miesiące) (95% CI)	12,3 (6,0, NE)	14,1 (9,2, NE)	15,9 (10,4, NE)
Wskaźnik 1-rocznego OS (%)	52,4%	54,8%	57,2%

CI = przedział ufności; DOR = czas trwania odpowiedzi; IC = komórki układu immunologicznego naciekające guz; IRF = niezależny zespół oceniający; NE = niemożliwe do oceny; ORR = odsetek odpowiedzi obiektywnych; OS = przeżycie całkowite; PFS = przeżycie wolne od progresji; RECIST = kryteria odpowiedzi na leczenie w przypadku guzów litych, w. 1.1.

W momencie przeprowadzania analizy końcowej Kohorty 1, mediana czasu trwania obserwacji przeżycia pacjentów wynosiła 96,4 miesiąca. Mediana OS u pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥5% (pacjenci, których uwzględniono we wskazaniu terapeutycznym) wynosiła 12,3 miesiąca (95% CI: 6,0; 49,8).

W Kohorcie 2 równoważnymi pierwszorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były ORR potwierdzony w ocenie IRF za pomocą kryteriów RECIST w.1.1. i ORR oceniany przez badacza według zmodyfikowanych kryteriów RECIST (mRECIST). 310 pacjentów było leczonych atezolizumabem w dawce 1200 mg podawanej we wlewie dożylnym co 3 tygodnie do czasu utraty korzyści klinicznej. Wstępnej analizy Kohorty 2 dokonano, gdy wszyscy pacjenci ukończyli okres obserwacji trwający przynajmniej 24 tygodnie. Badanie osiągnęło równoważne pierwszorzędowe punkty końcowe w Kohorcie 2, wykazując statystycznie znamienne wskaźniki ORR oceniane przez IRF według kryteriów RECIST w.1.1 i oceniane przez badacza według mRECIST w porównaniu z predefiniowanym wskaźnikiem odpowiedzi w historycznej grupie kontrolnej wynoszącym 10%.

Przeprowadzono także analizę przy medianie czasu trwania obserwacji przeżycia wynoszącej 21,1 miesiąca dla Kohorty 2. Potwierdzone odsetki ORR wg IRF-RECIST w.1.1. wyniosły 28,0% (95% CI: 19,5; 37,9) u pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥5%, 19,3% (95% CI: 14,2; 25,4) u pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥1% i 15,8% (95% CI: 11,9; 20,4) w populacji ogólnej. Potwierdzony w ocenie badacza ORR według mRECIST wyniósł 29,0% (95% CI: 20,4; 38,9) u pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥5%, 23,7% (95% CI: 18,1; 30,1) u pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥1% i 19,7% (95% CI: 15,4; 24,6) w populacji ogólnej. Odsetek odpowiedzi całkowitych wg IRF-RECIST w.1.1. w populacji ogólnej wyniósł 6,1% (95% CI: 3,7; 9,4). W Kohorcie 2 mediana DOR nie została osiągnięta w żadnej z podgrup ekspresji PD-L1 ani w populacji ogólnej, chociaż została osiągnięta u pacjentów z ekspresją PD-L1 <1% (13,3 miesiąca; 95% CI 4,2, NE). Wskaźnik OS po 12 miesiącach wyniósł 37% u wszystkich włączonych pacjentów.

W momencie przeprowadzania analizy końcowej Kohorty 2, mediana czasu trwania obserwacji przeżycia pacjentów wynosiła 46,2 miesiąca. Mediana OS wynosiła 11,9 miesiąca (95% CI: 9,0; 22,8) u pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥5%, 9,0 miesiąca (95% CI: 7,1; 11,1) u pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥1% i 7,9 miesiąca (95% CI: 6,7; 9,3) u wszystkich włączonych pacjentów.

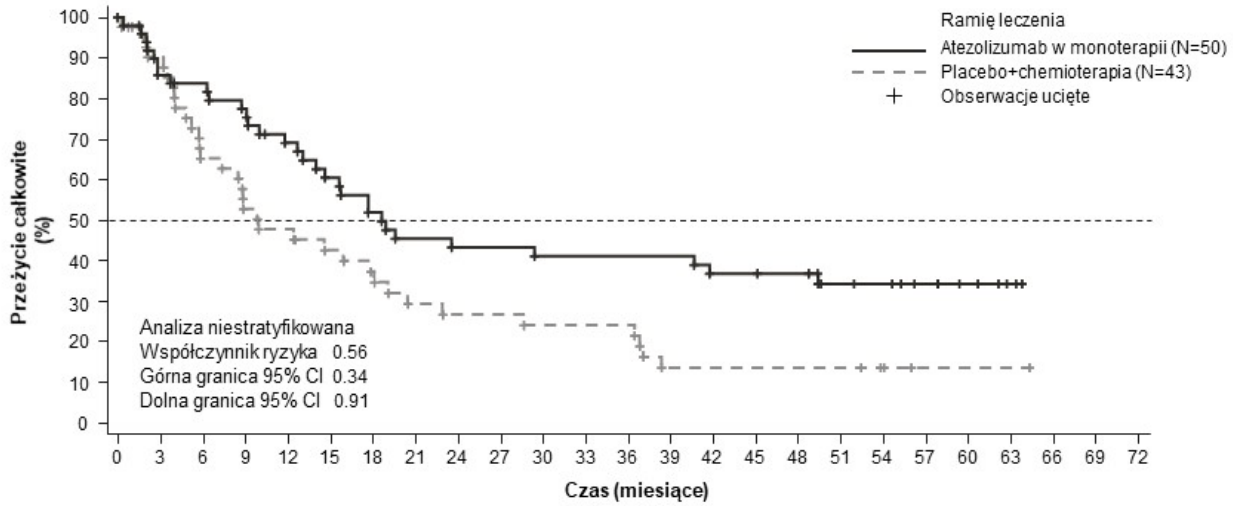
IMvigor130 (WO30070): badanie III fazy oceniające atezolizumab w monoterapii oraz w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny u pacjentów z uprzednio nieleczonym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym

W celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania atezolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie (tj. z cisplatyną lub karboplatyną w połączeniu z gemcytabiną - ramię A) lub atezolizumabu w monoterapii (ramię B, otwarte) w porównaniu z placebo i chemioterapią opartą na platynie (ramię C) u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym (UC), którzy nie otrzymali uprzednio leczenia systemowego choroby przerzutowej przeprowadzono częściowo zaślepione (wyłącznie ramiona A i C), wieloośrodkowe badanie fazy III z randomizacją, IMvigor130. Równoważnymi pierwszorzędowymi wynikami oceny skuteczności były: oceniany przez badacza, czas przeżycia wolnego od progresji (PFS) w ramieniu A w porównaniu z ramieniem C oraz przeżycie całkowite (OS) w ramieniu A w porównaniu z ramieniem C, a następnie w ramieniu B w porównaniu z ramieniem C, analizowane w sposób hierarchiczny. W ocenie przeżycia całkowitego nie osiągnięto istotności statystycznej pozwalającej na porównanie ramienia A z ramieniem C, w związku z czym nie można było przeprowadzić dalszych formalnych testów zgodnie z wcześniej zdefiniowaną hierarchiczną kolejnością testowania.

Zgodnie z zaleceniami niezależnego Komitetu Monitorującego Dane (iDMC), wynikającymi z wczesnego przeglądu danych dotyczących przeżycia, zaprzestano włączania do ramienia monoterapii atezolizumabem pacjentów, u których guzy wykazywały niską ekspresję PD-L1 (poniżej 5% komórek układu immunologicznego wybarwionych pozytywnie metodą immunohistochemiczną dla PD- L1 na podstawie oznaczenia testem VENTANA PD-L1 [SP142]), po zaobserwowaniu zmniejszenia czasu przeżycia całkowitego dla tej podgrupy w nieplanowanej wczesnej analizie, jednak nastąpiło to po włączeniu zdecydowanej większości pacjentów do badania.

Spośród 719 pacjentów włączonych do ramion monoterapii atezolizumabem (n=360) oraz wyłącznej chemioterapii (n=359), odpowiednio 50 i 43 pacjentów nie kwalifikowało się do podania cisplatyny według kryteriów Galsky'ego, a ich guzy cechowała wysoka ekspresja PD-L1 (≥5% komórek układu immunologicznego wybarwionych pozytywnie na obecność PD-L1 w oznaczeniu testem immunohistochemicznym VENTANA PD-L1 [SP142]). W analizie eksploracyjnej niestratyfikowany HR dla OS w tej grupie pacjentów wyniósł 0,56 (95% CI: 0,34; 0,91). Mediana OS wyniosła 18,6 miesiąca (95% CI: 14,0; 49,4) w ramieniu monoterapii atezolizumabem w porównaniu z 10,0 miesiącami (95% CI: 7,4; 18,1) w ramieniu samej chemioterapii (patrz Rycina 2).

Rycina 2: Krzywa Kaplana-Meiera przeżycia całkowitego u pacjentów niekwalifikujących się do podania cisplatyny, których guzy cechowała wysoka ekspresja PD-L1 (Ramię B w porównaniu z Ramieniem C)



Niedrobnokomórkowy rak płuca

Leczenie adiuwantowe niedrobnokomórkowego raka płuca we wczesnym stadium

Postać do podawania dożylnego

IMpower010 (GO29527): Badanie III fazy z randomizacją z udziałem pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca poddanych resekcji po chemioterapii opartej na cisplatynie

Przeprowadzono otwarte, wieloośrodkowe badanie III fazy z randomizacją GO29527 (IMpower010), aby ocenić skuteczność i bezpieczeństwo stosowania atezolizumabu w leczeniu adiuwantowym u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB (guzy ≥4cm) – IIIA [według kryteriów klasyfikacji Międzynarodowej Unii Kontroli Raka, Amerykańskiego Wspólnego Komitetu ds. Raka (ang. *Union of International Cancer Control/American Joint Committee on Cancer*), wydanie 7].

Poniższe kryteria doboru definiują pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu, którzy są objęci wskazaniami terapeutycznymi i odzwierciedlają populację pacjentów w stadium II - IIIA zgodnie z siódmą edycją systemu klasyfikacji TNM raka płuca:

Guz o wielkości ≥5 cm; lub guzy dowolnej wielkości, którym towarzyszy status N1 lub N2; lub guzy inwazyjne dla struktur klatki piersiowej (bezpośrednio naciekające opłucną ścienną, ścianę klatki

piersiowej, przeponę, nerw przeponowy, opłucną śródpiersiową, osierdzie ścienne, śródpiersie, serce, wielkie naczynia, tchawicę, nerw krtaniowy wsteczny, przełyk, trzon kręgu, ostrogę tchawicy); lub guzy obejmujące oskrzele główne <2 cm dystalnie od ostrogi tchawicy, ale bez zajęcia ostrogi tchawicy; lub guzy, które są związane z niedodmą lub obturacyjnym zapaleniem pęcherzyków płucnych całego płuca; lub guzy z guzkiem (guzkami) satelitarnym w tym samym płacie lub innym płacie po tej samej stronie co pierwotny.

Z badania wyłączono pacjentów o statusie N2 z guzami naciekającymi śródpiersie, serce, wielkie naczynia, tchawicę, nerw krtaniowy wsteczny, przełyk, trzon kręgu, ostrogę tchawicy lub z guzkiem (guzkami) satelitarnymi w innym płacie po tej samej stronie.

Ogółem 1 280 pacjentów włączonych do badania poddano całkowitej resekcji guza i zakwalifikowano do podania maksymalnie 4 cykli chemioterapii opartej na cisplatynie. Schemat podawania chemioterapii opartej na cisplatynie opisano w Tabeli 6.

Tabela 6: Schemat podawania chemioterapii adiuwantowej (IMpower010)

Chemioterapia adiuwantowa oparta na cisplatynie: Cisplatyna 75 mg/m^2 dożylnie w Dniu 1. każdego 21-dniowego cyklu z jednym z następujących schematów leczenia	Winorelbina 30 mg/m^2 dożylnie, Dzień 1. i 8.
	Docetaksel 75 mg/m^2 dożylnie, Dzień 1.
	Gemcytabina 1250 mg/m^2 dożylnie, Dzień 1. i 8.
	Pemetrekset 500 mg/m^2 dożylnie, Dzień 1. (rak niepłaskonabłonkowy)

Po zakończeniu chemioterapii opartej na cisplatynie (maksymalnie do 4 cykli), do badania włączono ogółem 1005 pacjentów przydzielonych losowo w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej atezolizumab (Ramię A) lub najlepszą opiekę wspomagającą (ang. *best supportive care*, BSC) (Ramię B). Atezolizumab podawano w stałej dawce 1200 mg we wlewie dożylnym co 3 tygodnie przez 16 cykli, o ile nie wystąpiła progresja choroby lub niemożliwa do zaakceptowania toksyczność. Przydział losowy do grup stratyfikowano według płci, stadium choroby, obrazu histologicznego i ekspresji PD-L1.

Z badania wykluczono pacjentów z chorobą autoimmunologiczną w wywiadzie; osoby, którym w ciągu 28 dni poprzedzających przydział do grup podano żywą, atenuowaną szczepionkę; osoby, którym w ciągu 4 tygodni poprzedzających przydział do grup podano systemowe leki immunostymulujące lub w ciągu 2 tygodni poprzedzających randomizację podano systemowe leki immunosupresyjne. Oceny guza przeprowadzano w stanie wyjściowym na etapie randomizacji i co 4 miesiące przez pierwszy rok po zakończeniu Cyklu 1. w Dniu 1., a następnie co 6 miesięcy do piątego roku i dalej corocznie.

Dane demograficzne i wyjściowa charakterystyka choroby w badanej populacji były dobrze wyważone pomiędzy grupami terapeutycznymi. Mediana wieku wyniosła 62 lata (zakres: 26 do 84), mężczyźni stanowili 67%. Większość pacjentów była rasy białej (73%), 24% stanowili Azjaci (rasa żółta). Większość pacjentów stanowiły osoby palące obecnie lub w przeszłości (78%), a wyjściowy stan sprawności według ECOG wynosił 0 (55%) lub 1 (44%). Ogólnie, u 12% pacjentów występowała choroba w stadium IB, u 47% w stadium II i u 41% w stadium IIIA. Odsetek pacjentów, u których guzy wykazywały ekspresję PD-L1 ≥1% i ≥50% na komórkach guza, mierzoną testem VENTANA PD-L1 (SP263), wynosił odpowiednio 55% i 26%.

Pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności było przeżycie wolne od choroby (ang. *disease-free survival*, DFS) oceniane przez badacza. DFS określano jako czas od daty randomizacji do daty wystąpienia któregokolwiek z następujących zdarzeń: pierwszego udokumentowanego nawrotu choroby, nowego pierwotnego ogniska NDRP lub zgonu z jakiejkolwiek przyczyny, w zależności od tego, które ze zdarzeń nastąpiło wcześniej. Pierwszorzędowym celem oceny skuteczności było określenie DFS w populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥1% na komórkach guza w stadium II-IIIA. Kluczowymi drugorzędowymi celami oceny skuteczności było określenie DFS w populacji pacjentów

z ekspresją PD-L1 ≥50% na komórkach guza w stadium II-IIIA oraz przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*, OS) w badanej populacji.

W momencie przeprowadzania śródokresowej analizy DFS badanie osiągnęło swój pierwszorzędowy punkt końcowy. W analizie wyników pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥50% na komórkach guza w stadium II-IIIA bez mutacji *EGFR* lub rearanżacji *ALK* (n=209) zaobserwowano poprawę DFS w grupie otrzymującej atezolizumab w porównaniu z grupą otrzymującą BSC. Wyniki były spójne w momencie końcowej analizy DFS, a mediana czasu obserwacji wyniosła 65 miesięcy.

Najważniejsze wyniki skuteczności DFS i OS dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥50% na komórkach guza w stadium II-IIIA bez mutacji *EGFR* i rearanżacji *ALK* podsumowano w Tabeli 7. Krzywą Kaplana-Meiera dla DFS przedstawiono na rycinie 3.

Tabela 7: Podsumowanie skuteczności w populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥50% na komórkach guza w stadium II-IIIA bez mutacji *EGFR* lub rearanżacji *ALK* (IMpower010)

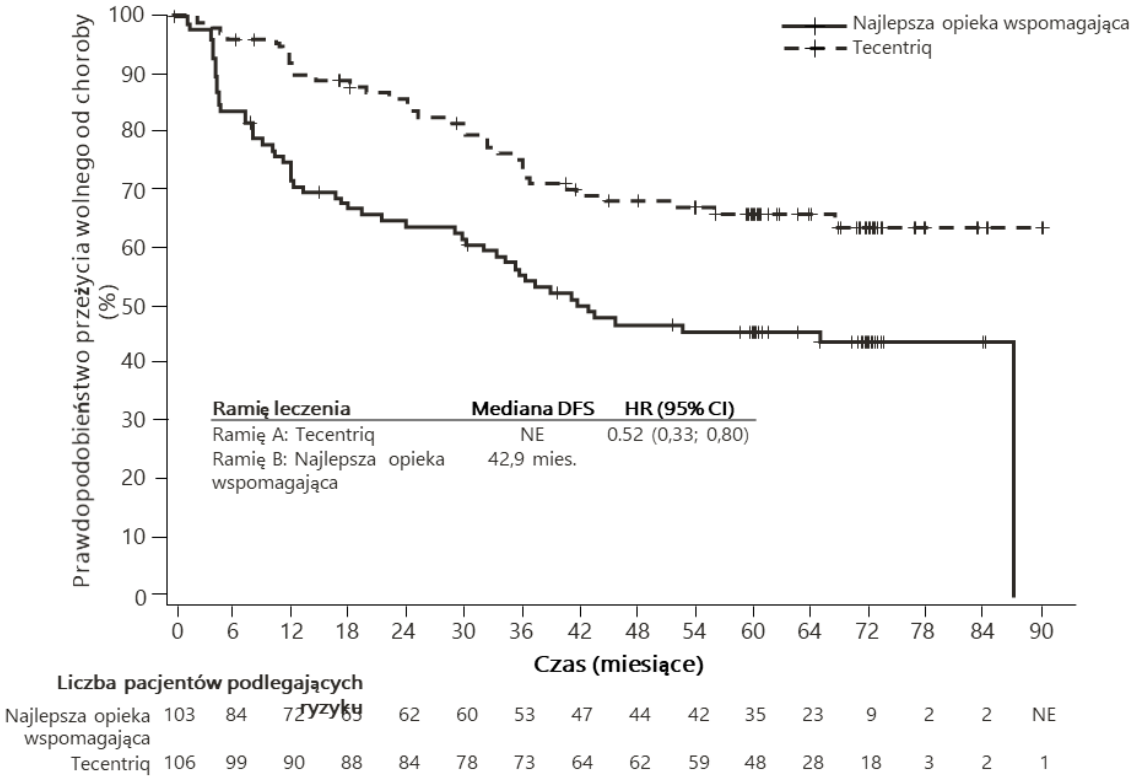
Punkt końcowy oceny skuteczności	**Ramię A** (Atezolizumab)	**Ramię B** (Najlepsza opieka wspomagająca)
DFS oceniany przez badacza	n=106	n=103
Liczba zdarzeń (%)	34 (32,1%)	55 (53,4%)
Mediana czasu trwania DFS (miesiące)	NE	42,9
95% CI	(NE)	(32,0; NE)
Stratyfikowany współczynnik ryzyka (95% CI)[ǂ]	0,52 (0,33; 0,80)	
OS[*]	n=106	n=103
Liczba zdarzeń (%)	22 (20,8%)	41 (39,8%)
Mediana OS (miesiące)	NE	87,1
95% CI	(NE)	(72,0; NE)
Stratyfikowany współczynnik ryzyka (95% CI)[ǂ]	0,47 (0,28; 0,80)	

DFS – przeżycie wolne od choroby; CI – przedział ufności; NE – nie oszacowano

[*] Zaktualizowana analiza DFS i OS w punkcie odcięcia danych klinicznych 26 stycznia 2024

[ǂ] Stratyfikowany według stadium choroby, płci i typu histologicznego.

Rycina 3: Krzywa Kaplana-Meiera przeżycia wolnego od choroby w populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥50% na komórkach guza w stadium II-IIIA bez mutacji *EGFR* lub rearanżacji *ALK* (IMpower010)



Obserwowana poprawa DFS w grupie otrzymującej atezolizumab w porównaniu z grupą otrzymującą BSC była konsekwentnie wykazywana w większości wstępnie określonych podgrup w populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥50% na komórkach guza w stadium II-IIIA bez mutacji *EGFR* lub rearanżacji *ALK*, w tym zarówno u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP (nieustalony HR 0,40, 95% CI: 0,23; 0,70; mediana DFS nieoszacowana vs. 36,8 miesiąca) jak u pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP (niestratyfikowany HR 0,67, 95% CI: 0,34; 1,32; mediana DFS nie mogła zostać oszacowana).

<u>*Leczenie pierwszego rzutu w zaawansowanym niedrobnokomórkowym raku płuca*</u>

Postać do podawania dożylnego

IMpower150 (GO29436): Badanie III fazy z randomizacją z udziałem pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP z przerzutami nieotrzymujących wcześniej chemioterapii, w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatyną z bewacyzumabem lub bez.

Przeprowadzono otwarte, wieloośrodkowe, międzynarodowe badanie III fazy z randomizacją, IMpower150, aby ocenić skuteczność i bezpieczeństwo stosowania atezolizumabu w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatyną z bewacyzumabem lub bez, u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP z przerzutami, którzy nie otrzymywali wcześniej chemioterapii.

Pacjenci byli wykluczeni z badania, jeśli w wywiadzie występowała u nich choroba autoimmunologiczna, podanie żywej atenuowanej szczepionki w ciągu 28 dni przed randomizacją, podanie systemowych leków immunostymulujących w ciągu 4 tygodni lub systemowego leku immunosupresyjnego w ciągu 2 tygodni przed randomizacją, wykazywali aktywne lub nieleczone przerzuty do OUN, wyraźnie naciekanie guza na duże naczynia krwionośne klatki piersiowej lub

wyraźne powstawanie jam w zmianach płucnych, widoczne w badaniach obrazowych. Oceny guza dokonywano co 6 tygodni przez pierwsze 48 tygodni licząc od dnia 1. cyklu 1., a później co 9 tygodni. Próbki guza oceniano pod kątem ekspresji PD-L1 na komórkach guza (TC) i komórkach układu immunologicznego (IC) naciekających guz, a na podstawie tych oznaczeń wyodrębniono podgrupy o różnej ekspresji PD-L1 w celu przeprowadzenia opisanych niżej analiz.

Do badania włączono ogółem 1202 pacjentów, którzy zostali losowo przydzieleni (w stosunku 1:1:1) do leczenia schematami opisanymi w Tabeli 8. Randomizację stratyfikowano ze względu na płeć, obecność przerzutów do wątroby oraz ekspresję PD-L1 na TC i IC.

Tabela 8: Schematy leczenia dożylnego (IMpower150)

Schemat leczenia	**Indukcja (cztery do sześciu 21-dniowych cykli)**	**Leczenie podtrzymujące (cykle 21-dniowe)**
A	Atezolizumab[a] (1200 mg) + paklitaksel (200 mg/m^2 pc.)[b,c] + karboplatyna[c] (AUC 6)	Atezolizumab[a] (1200 mg)
B	Atezolizumab[a] (1200 mg) + bewacyzumab[d] (15 mg/kg mc.) + paklitaksel (200 mg/m^2 pc.)[b,c] + karboplatyna[c] (AUC 6)	Atezolizumab[a] (1200 mg) + bewacyzumab[d] (15 mg/kg mc.)
C	Bewacyzumab[d] (15 mg/kg mc.) + paklitaksel (200 mg/m^2 pc.)[b,c] + karboplatyna[c] (AUC 6)	Bewacyzumab[d] (15 mg/kg mc.)

[a] Atezolizumab jest podawany do momentu utraty korzyści klinicznej według oceny badacza
[b] Dawka początkowa paklitakselu u pacjentów rasy żółtej/pochodzenia azjatyckiego wynosiła 175 mg/m^2 pc. z uwagi na wyższy całkowity poziom hematologicznych działań toksycznych u pacjentów z krajów azjatyckich w porównaniu z pacjentami z krajów nieazjatyckich
[c] Paklitaksel i karboplatyna są podawane do zakończenia 4 lub 6 cykli bądź progresji choroby, wystąpienia nietolerowanej toksyczności, w zależności od tego, które tych zdarzeń wystąpi wcześniej
[d.] Bewacyzumab jest podawany do momentu progresji choroby lub nietolerowanej toksyczności

Dane demograficzne i wyjściowa charakterystyka choroby w badanej populacji były dobrze wyważone pomiędzy grupami terapeutycznymi. Mediana wieku wyniosła 63 lata (zakres: 31 do 90), mężczyźni stanowili 60%. Większość pacjentów była rasy białej (82%). U około 10% pacjentów występowała potwierdzona mutacja EGFR, u 4% wykazano rearanżacje ALK, u 14% przerzut do wątroby przed rozpoczęciem badania, i większość pacjentów stanowiły osoby palące obecnie lub w przeszłości (80%). Wyjściowy stan sprawności wg ECOG wynosił 0 (43%) lub 1 (57%). W 51% guzów występujących u pacjentów stwierdzono ekspresję PD-L1 ≥1% TC lub ≥1% IC, a w 49% guzów występowała ekspresja PD-L1 <1% TC i <1% IC.

W chwili przeprowadzania końcowej analizy PFS mediana czasu obserwacji pacjentów wynosiła 15,3 miesiąca. Populacja ITT, w tym pacjenci z mutacjami EGFR lub rearanżacjami ALK, którzy powinni byli wcześniej otrzymać leczenie inhibitorami kinazy tyrozynowej, wykazywała klinicznie znaczącą poprawę PFS w grupie B w porównaniu z grupą C (HR = 0,61, 95% CI: 0,52; 0,72; mediana PFS 8,3 w por. z 6,8 miesiąca).

W chwili przeprowadzania etapowej analizy OS mediana czasu obserwacji pacjentów wynosiła 19,7 miesiąca. Najważniejsze wyniki tej analizy, a także zaktualizowanej analizy PFS w populacji ITT podsumowano w Tabelach 9 i 10. Krzywą Kaplana-Meiera dla OS w populacji ITT przedstawiono na Rycinie 4. Rycina 5 przedstawia wynik OS w populacji ITT w podgrupach wyodrębnionych ze względu na ekspresję PD-L1. Aktualizację wyników dotyczących PFS przedstawiono także na Rycinach 6 i 7.

Tabela 9: Podsumowanie zaktualizowanych wyników dotyczących skuteczności w populacji ITT (IMpower150)

Punkt końcowy oceny skuteczności	Grupa A (atezolizumab + paklitaksel + karboplatyna)	Grupa B (atezolizumab + bewacyzumab + paklitaksel + karboplatyna)	Grupa C (bewacyzumab + paklitaksel + karboplatyna)
Drugorzędowe punkty końcowe[#]			
PFS oceniane przez badacza (wg RECIST w. 1.1)*	n = 402	n = 400	n = 400
Liczba zdarzeń (%)	330 (82,1%)	291 (72,8%)	355 (88,8%)
Mediana czasu trwania PFS (miesiące)	6,7	8,4	6,8
95% CI	(5,7; 6,9)	(8,0; 9,9)	(6,0; 7,0)
Stratyfikowany współczynnik ryzyka [‡^] (95% CI)	0,91 (0,78; 1,06)	0,59 (0,50; 0,69)	---
Wartość p[1,2]	0,2194	<0,0001	
12-miesięczne PFS (%)	24	38	20
Analiza etapowa OS*	n = 402	n = 400	n = 400
Liczba zgonów (%)	206 (51,2%)	192 (48,0%)	230 (57,5%)
Mediana czasu do wystąpienia zdarzeń (miesiące)	19,5	19,8	14,9
95% CI	(16,3; 21,3)	(17,4; 24,2)	(13,4; 17,1)
Stratyfikowany współczynnik ryzyka[‡^] (95% CI)	0,85 (0,71; 1,03)	0,76 (0,63; 0,93)	---
wartość p[1,2]	0,0983	0,006	
6-miesięczne OS (%)	84	85	81
12-miesięczne OS (%)	66	68	61
Najlepsza całkowita odpowiedź w ocenie badacza[3]* (w. RECIST 1.1)	n = 401	n = 397	n = 393
Liczba pacjentów z odpowiedzią (%)	163 (40,6%)	224 (56,4%)	158 (40,2%)
95% CI	(35,8; 45,6)	(51,4; 61,4)	(35,3; 45,2)
Liczba odpowiedzi całkowitych (%)	8 (2,0%)	11 (2,8%)	3 (0,8%)
Liczba odpowiedzi częściowych (%)	155 (38,7%)	213 (53,7%)	155 (39,4%)
DOR w ocenie badacza* (RECIST w. 1.1)	n = 163	n = 224	n = 158
Mediana w miesiącach	8,3	11,5	6,0
95% CI	(7,1; 11,8)	(8,9; 15,7)	(5,5; 6,9)

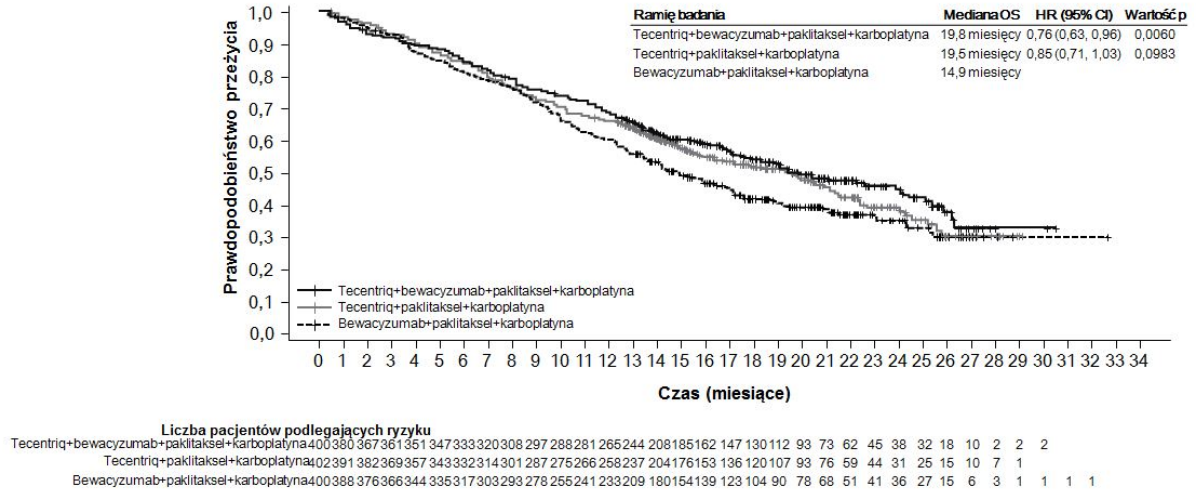
[#] Pierwszorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były PFS i OS, które były analizowane w populacji ITT-typu dzikiego (WT), tj. z wykluczeniem pacjentów z mutacjami EGFR lub rearanżacjami ALK
[1]Na podstawie stratyfikowanego logarytmicznego testu rang
[2] Do celów informacyjnych; w populacji ITT porównania pomiędzy Grupą B a Grupą C, a także pomiędzy Grupą A a Grupą C nie były jeszcze formalnie badane zgodnie z określoną wcześniej hierarchią analizy
[3]Najlepsza całkowita odpowiedź na leczenie w odniesieniu do odpowiedzi całkowitej i odpowiedzi częściowej
[‡] Stratyfikacja ze względu na płeć, obecność przerzutów do wątroby i ekspresję PD-L1 na TC i IC
^ Grupa C jest grupą porównawczą dla wszystkich współczynników ryzyka
* Zaktualizowana analiza PFS i etapowa analiza OS w punkcie odcięcia danych klinicznych 22 stycznia 2018
PFS = przeżycie wolne od progresji; RECIST = Kryteria odpowiedzi na leczenie w guzach litych w. 1.1 (ang. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v. 1.1*).
CI = przedział ufności; DOR = czas trwania odpowiedzi; OS = przeżycie całkowite.

Tabela 10: Podsumowanie zaktualizowanych wyników dotyczących skuteczności dla Grupy A w porównaniu z Grupą B w populacji ITT (IMpower150)

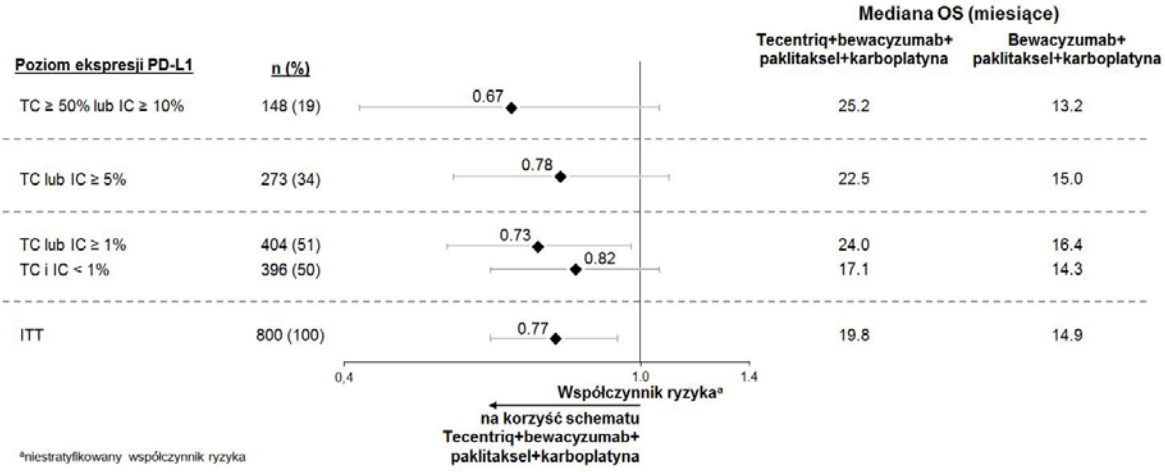
Punkt końcowy oceny skuteczności	Grupa A (Atezolizumab + Paklitaksel + Karboplatyna)	Grupa B (Atezolizumab + Bewacyzumab + Paklitaksel + Karboplatyna)
PFS oceniane przez badacza (wg RECIST w. 1.1)*	n = 402	n = 400
Liczba zdarzeń (%)	330 (82,1%)	291 (72,8%)
Mediana czasu trwania PFS (miesiące)	6,7	8,4
95% CI	(5,7; 6,9)	(8,0; 9,9)
Stratyfikowany współczynnik ryzyka ‡^ (95% CI)	0,67 (0,57; 0,79)	
Wartość p[1,2]	<0,0001	
Analiza etapowa OS *	n = 402	n = 400
Liczba zgonów (%)	206 (51,2%)	192 (48,0%)
Mediana czasu do wystąpienia zdarzeń (miesiące)	19,5	19,8
95% CI	(16,3; 21,3)	(17,4, 24,2)
Stratyfikowany współczynnik ryzyka ‡^ (95% CI)	0,90 (0,74; 1,10)	
Wartość p[1,2]	0,3000	

[1] Na podstawie stratyfikowanego logarytmicznego testu rang
[2] Do celów informacyjnych; w populacji ITT porównania pomiędzy Grupą A a Grupą B nie były uwzględnione w predefiniowanej hierarchii analizy
‡ Stratyfikacja ze względu na płeć, obecność przerzutów do wątroby i ekspresję PD-L1 na TC i IC
* Zaktualizowana analiza PFS i analiza etapowa OS w punkcie odcięcia danych klinicznych 22 stycznia 2018
^ Grupa A jest grupą porównawczą dla wszystkich współczynników ryzyka

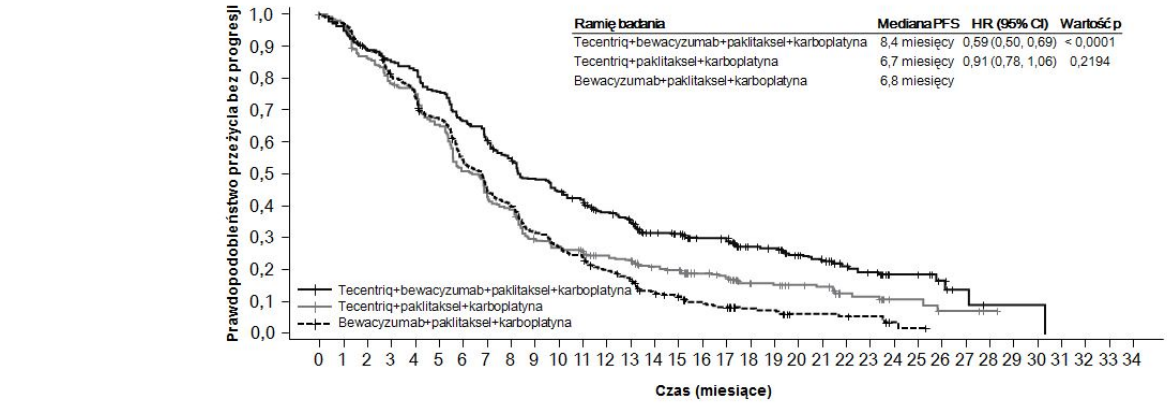
Rycina 4: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego w populacji ITT (IMpower150)



Rycina 5: Wykres drzewiasty (forest plot) przeżycia całkowitego z uwzględnieniem ekspresji PD-L1 w populacji ITT, grupa B w porównaniu z grupą C (IMpower150)



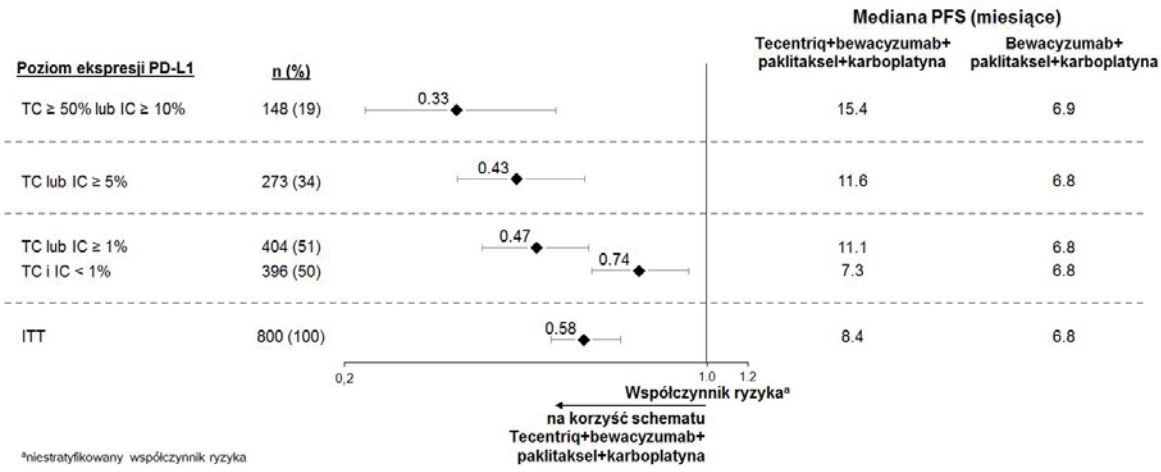
Rycina 6: Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS w populacji ITT (IMpower150)



Liczba pacjentów podlegających ryzyku

Tecentriq+bewacyzumab+paklitaksel+karboplatyna	400	376	352	336	326	297	262	240	215	189	174	163	141	127	96	91	76	75	58	55	40	35	26	22	13	12	7	3	1	1	1
Tecentriq+paklitaksel+karboplatyna	402	387	343	313	302	258	204	171	154	116	105	100	87	83	66	62	48	43	31	29	25	23	14	13	6	6	3	3	1		
Bewacyzumab+paklitaksel+karboplatyna	400	385	353	318	297	261	213	176	154	122	104	93	74	62	43	35	26	22	16	15	8	8	7	6	2	1					

Rycina 7: Wykres drzewiasty (forest plot) przeżycia wolnego od progresji choroby z uwzględnieniem ekspresji PD-L1 w populacji ITT, grupa B w por. z grupą C (IMpower150)



W Grupie B w porównaniu z Grupą C analizy predefiniowanych podgrup z etapowej analizy OS wykazały poprawę OS u pacjentów z mutacjami EGFR lub rearanżacjami ALK (współczynnik ryzyka [HR] = 0,54, 95% CI: 0,29; 1,03; mediana OS = nie została osiągnięta wobec 17,5 miesiąca) i przerzutami do wątroby (HR = 0,52, 95% CI: 0,33; 0,82; mediana OS = 13,3 wobec 9,4 miesiąca). Poprawę PFS wykazano także u pacjentów z mutacjami EGFR lub rearanżacjami ALK (HR = 0,55, 95% CI: 0,35; 0,87; mediana PFS = 10,0 wobec 6,1 miesiąca) i przerzutami do wątroby (HR = 0,41, 95% CI: 0,26; 0,62; mediana PFS = 8,2 wobec 5,4 miesiąca). Wyniki dotyczące OS były podobne w podgrupach pacjentów w wieku <65 lat i ≥65 lat. Dane dotyczące pacjentów w wieku ≥75 lat są zbyt ograniczone, aby sformułować wnioski dla tej populacji. W przypadku analiz wszystkich podgrup nie planowano przeprowadzenia formalnych testów statystycznych.

Badanie IMpower130 (GO29537): Randomizowane badanie III fazy z udziałem pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP z przerzutami nieotrzymujących wcześniej chemioterapii, w skojarzeniu z nab-paklitakselem i karboplatyną

Przeprowadzono otwarte, randomizowane badanie III fazy GO29537 (IMpower130), w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania atezolizumabu w skojarzeniu z nab-paklitakselem i karboplatyną u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP z przerzutami nieotrzymujących wcześniej chemioterapii. Pacjenci z mutacjami EGFR lub rearanżacjami ALK musieli być wcześniej leczeni inhibitorami kinazy tyrozynowej.

Stopień zaawansowania choroby u pacjentów oceniano według klasyfikacji Amerykańskiego Wspólnego Komitetu Raka (ang. *American Joint Committee on Cancer*, AJCC), wydanie 7. Pacjentów wykluczano z udziału w badaniu, jeśli: w wywiadzie stwierdzono u nich chorobę autoimmunologiczną, otrzymali żywą, atenuowaną szczepionkę w okresie 28 dni przed randomizacją, otrzymali leki immunostymulujące w okresie 4 tygodni lub systemowe leki immunosupresyjne w okresie 2 tygodni przed randomizacją oraz występowały u nich aktywne lub nieleczone przerzuty do OUN. Pacjenci, którzy wcześniej byli leczeni agonistami CD137 lub lekami powodującymi blokadę immunologicznych punktów kontrolnych (anty-PD-1 i przeciwciała terapeutyczne anty-PD-L1) nie byli kwalifikowani do badania. Jednak pacjenci wcześniej otrzymujący leczenie anty-CTLA-4 mogli być włączani do badania, o ile ostatnią dawkę tego leku przyjęli co najmniej 6 tygodni przed randomizacją i nie występowały u nich w wywiadzie ciężkie immunologiczne zdarzenia niepożądane leku anty-CTLA-4 (stopnia 3 i 4 wg NCI CTCAE). Oceny guza przeprowadzano co 6 tygodni w pierwszych 48 tygodniach po cyklu 1., a następnie co 9 tygodni. Wycinki guza były oceniane pod kątem ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych (TC) i na komórkach immunologicznych naciekających guz (IC), a wyniki wykorzystano do wyodrębnienia podgrup o różnej ekspresji PD-L1 w celu przeprowadzenia niżej opisanych analiz.

Pacjenci, w tym także pacjenci z mutacjami EGFR lub rearanżacjami ALK byli włączani do badania i losowo przydzielani w stosunku 2:1 do leczenia według jednego ze schematów opisanych w Tabeli 11. Randomizację stratyfikowano z uwzględnieniem płci, obecności przerzutów do wątroby i ekspresji PD-L1 w TC i IC. Pacjenci stosujący schemat leczenia B mogli zmienić leczenie i otrzymywać atezolizumab w monoterapii po wystąpieniu progresji choroby.

Tabela 11: Schematy leczenia dożylnego (badanie IMpower130)

Schemat leczenia	**Indukcja (Cztery do sześciu 21-dniowych cykli)**	**Leczenie podtrzymujące (cykle 21-dniowe)**
A	Atezolizumab (1200 mg)[a] + nab-paklitaksel (100 mg/m^2 pc.)[b,c] + karboplatyna (AUC 6)[c]	Atezolizumab (1200 mg)[a]
B	Nab-paklitaksel (100 mg/m^2 pc.)[b,c] + karboplatyna (AUC 6)[c]	Najlepsza terapia wspomagająca lub pemetreksed

[a] Atezolizumab jest podawany do momentu utraty korzyści klinicznej, ocenianej przez badacza
[b] Nab-paklitaksel jest podawany w 1., 8. i 15. dniu każdego cyklu
[c] Nab-paklitaksel i karboplatyna są podawane do ukończenia cykli 4-6 lub do progresji choroby bądź wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych, w zależności od tego, które z tych zdarzeń wystąpi wcześniej

Dane demograficzne i wyjściowa charakterystyka choroby w populacji ITT-WT (n=679) były dobrze wyważone pomiędzy grupami terapeutycznymi. Mediana wieku wyniosła 64 lata (zakres: od 18 do 86 lat). Większość pacjentów stanowili mężczyźni (59%) i osoby rasy białej (90%). U 14,7% pacjentów występowały przerzuty do wątroby w chwili przystępowania do badania i większość pacjentów stanowiły osoby palące obecnie lub w przeszłości (90%). U większości pacjentów wyjściowy stan sprawności wg ECOG wyniósł 1 (59%) i ekspresja PD-L1 <1% (około 52%). Spośród 107 pacjentów z ramienia B, u których po fazie indukcji uzyskano stabilizację choroby (SD), odpowiedź częściową (PR) lub odpowiedź całkowitą (CR), 40 chorych otrzymało pemetreksed w leczeniu podtrzymującym.

Analizę pierwotną przeprowadzono u wszystkich pacjentów, z wyjątkiem pacjentów z mutacjami EGFR lub rearanżacjami ALK, których zdefiniowano jako populację ITT-WT (n=679). Mediana czasu obserwacji przeżycia pacjentów wyniosła 18,6 miesiąca i wykazywała ona poprawę OS i PFS po zastosowaniu atezolizumabu, nab-paklitakselu i karboplatyny w porównaniu z grupą kontrolną. Najważniejsze wyniki podsumowano w Tabeli 12, a krzywe Kaplana-Meiera dla OS i PFS przedstawiono odpowiednio na Rycinie 8 i 10. Wyniki eksploratoryjne dla OS i PFS względem ekspresji PD-L1 zostały podsumowane na rycinie 9 i 11, odpowiednio. Pacjenci z przerzutami do wątroby nie wykazywali poprawy w zakresie PFS ani OS po leczeniu atezolizumabem, nab-paklitakselem i karboplatyną w porównaniu z leczeniem nab-paklitakselem i karboplatyną (HR=0,93, 95% CI: 0,59; 1,47 w zakresie PFS i HR=1,04, 95% CI: 0,63; 1,72 dla OS).

Pięćdziesiąt dziewięć procent pacjentów z grupy leczonej nab-paklitakselem i karboplatyną otrzymało jakąś immunoterapię przeciwnowotworową po progresji choroby, obejmującą atezolizumab stosowany po zmianie leczenia (41% wszystkich pacjentów) w porównaniu z 7,3% pacjentów z grupy leczonej atezolizumabem, nab-paklitakselem i karboplatyną.

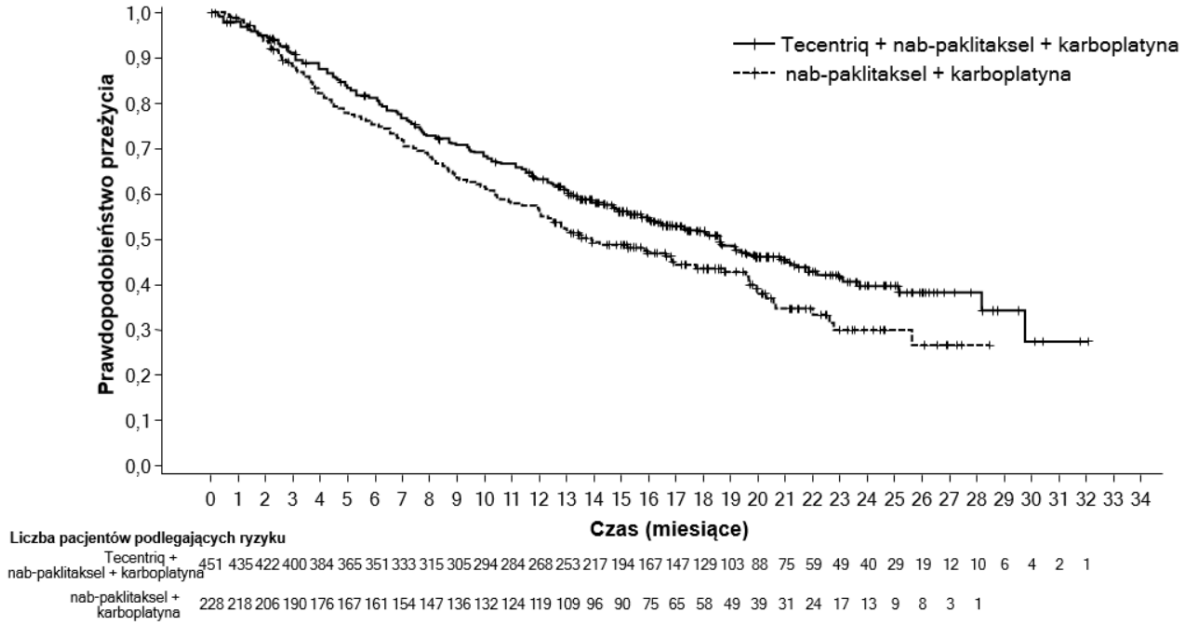
W analizie eksploracyjnej po dłuższym okresie obserwacji (mediana: 24,1 miesiąca), mediana OS dla obu ramion nie uległa zmianie w stosunku do analizy pierwotnej, HR=0,82 (95% CI: 0,67; 1,01)

Tabela 12: Podsumowanie skuteczności w badaniu IMpower130 w analizie pierwotnej (populacja ITT-WT)

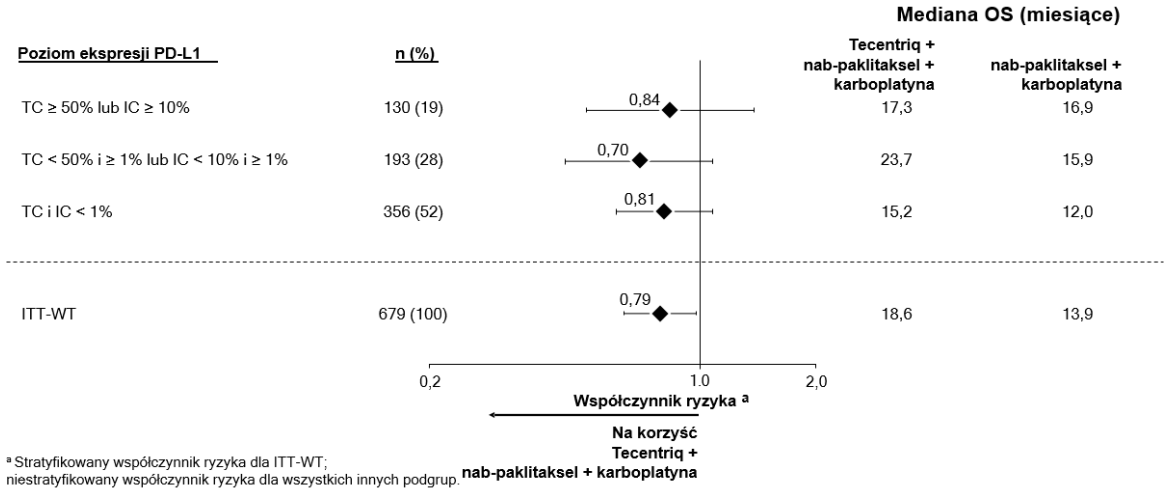
Punkty końcowe oceny skuteczności	**Grupa A** **Atezolizumab + nab-paklitaksel + karboplatyna**	**Grupa B** **Nab-paklitaksel + karboplatyna**
Równorzędne pierwszorzędowe punkty końcowe		
OS	n=451	n=228
Liczba zgonów (%)	226 (50,1%)	131 (57,5%)
Mediana czasu do wystąpienia zdarzeń (miesiące)	18,6	13,9
95% CI	(16,0; 21,2)	(12,0; 18,7)
Stratyfikowany współczynnik ryzyka ‡ (95% CI)	0,79 (0,64; 0,98)	
wartość p	0,033	
12-miesięczne OS (%)	63	56
PFS w ocenie badacza (RECIST w. 1.1)	n=451	n=228
Liczba zdarzeń (%)	347 (76,9%)	198 (86,8%)
Mediana czasu trwania PFS (miesiące)	7,0	5,5
95% CI	(6,2; 7,3)	(4,4; 5,9)
Stratyfikowany współczynnik ryzyka ‡ (95% CI)	0,64 (0,54; 0,77)	
Wartość p	<0,0001	
12-miesięczne PFS (%)	29%	14%
Inne punkty końcowe		
ORR w ocenie badacza (RECIST w. 1.1)^	n=447	n=226
Liczba pacjentów z potwierdzoną odpowiedzią (%)	220 (49,2%)	72 (31,9%)
95% CI	(44,5; 54,0)	(25,8; 38,4)
Liczba odpowiedzi całkowitych (%)	11 (2,5%)	3 (1,3%)
Liczba odpowiedzi częściowych (%)	209 (46,8%)	69 (30,5%)
Potwierdzony DOR w ocenie badacza (RECIST 1.1)^	n=220	n=72
Mediana w miesiącach	8,4	6,1
95% CI	(6,9; 11,8)	(5,5; 7,9)

‡ Stratyfikacja z uwzględnieniem płci i ekspresji PD-L1 w TC i IC
^ Potwierdzony ORR i DOR są eksploracyjnymi punktami końcowymi
PFS = przeżycie bez progresji choroby; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (Kryteria oceny odpowiedzi w guzach litych) w. 1.1.; CI = przedział ufności; ORR = wskaźnik obiektywnych odpowiedzi; DOR = czas trwania odpowiedzi; OS = przeżycie całkowite

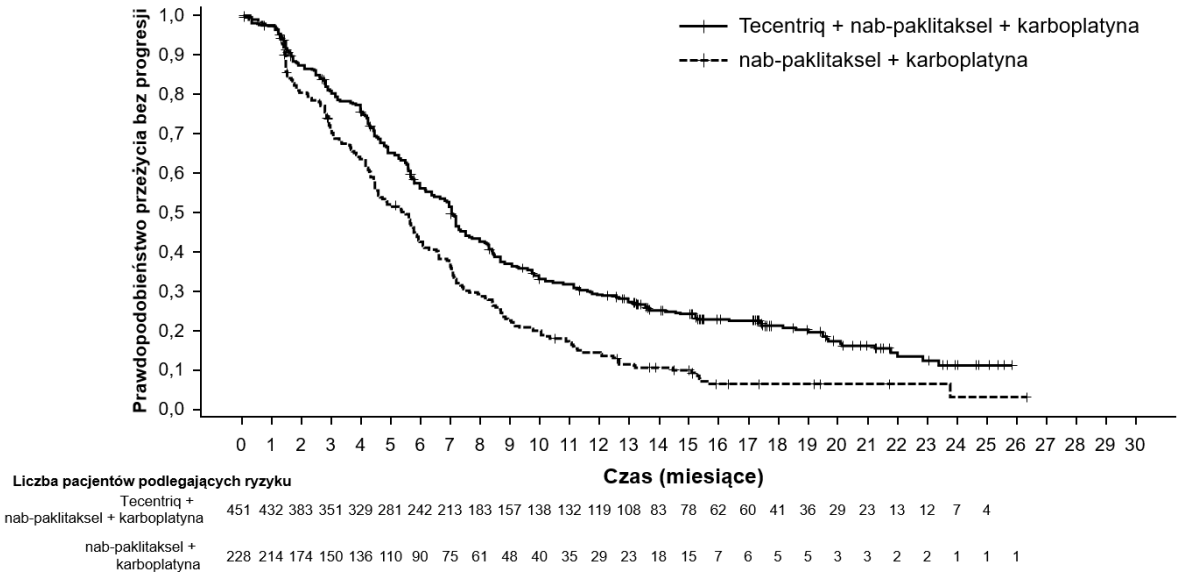
Rycina 8: Krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego (badanie IMpower130)



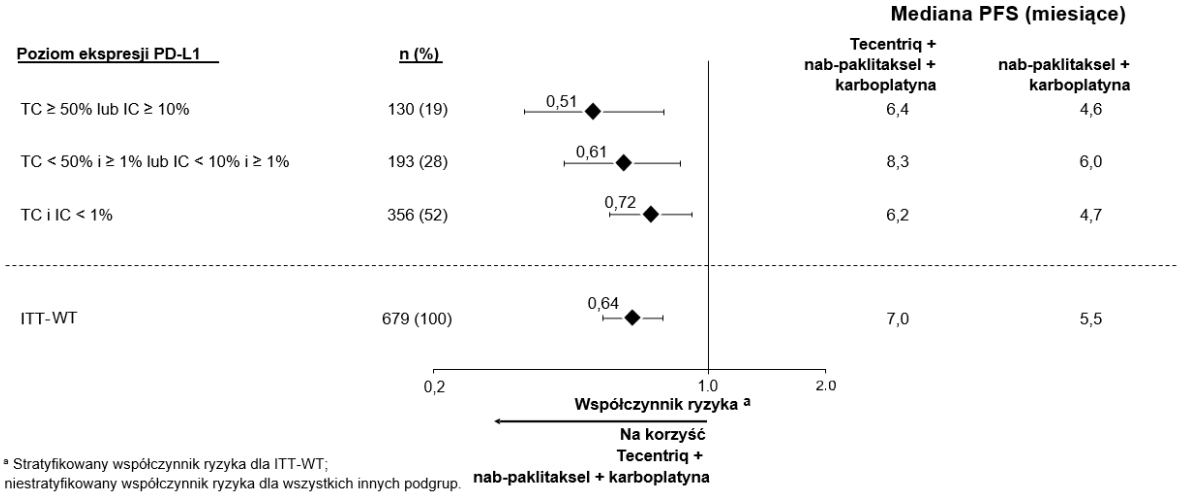
Rycina 9: Wykres drzewiasty dla przeżycia całkowitego z uwzględnieniem ekspresji PD-L1 (badanie IMpower130)



Rycina 10: Krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia bez progresji choroby (badanie IMpower130)



Rycina 11: Wykres drzewiasty dla przeżycia bez progresji choroby z uwzględnieniem ekspresji PD-L1 (IMpower130)



IMpower110 (GO29431): badanie III fazy z randomizacją u pacjentów z NDRP z przerzutami niepoddanych chemioterapii

Otwarte, wieloośrodkowe badanie III fazy z randomizacją IMpower110 prowadzono w celu określenia skuteczności i bezpieczeństwa stosowania atezolizumabu u pacjentów z NDRP z przerzutami niepoddanych chemioterapii. U pacjentów stwierdzano ekspresję PD-L1 ≥1% na komórkach guza (≥1% komórek wybarwionych pozytywnie dla PD-L1) lub ≥1% na komórkach immunologicznych naciekających guz (komórki immunologiczne naciekające guz pokrywające ≥1% powierzchni guza wybarwione pozytywnie dla PD-L1) na podstawie oznaczenia testem VENTANA PD-L1 (SP142).

Ogółem 572 pacjentów zostało poddanych randomizacji w stosunku 1:1 do grup otrzymujących atezolizumab (ramię A) lub chemioterapię (ramię B). Atezolizumab podawano w stałej dawce 1200 mg we wlewie dożylnym co 3 tygodnie do czasu utraty korzyści klinicznej według oceny badacza lub do wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności. Schematy chemioterapii przedstawiono

w Tabeli 13. Randomizacja była stratyfikowana według płci, stanu sprawności ECOG, histologii i ekspresji guza PD-L1 na komórkach guza i komórkach immunologicznych naciekających guz.

Tabela 13: Schematy leczenia chemioterapii podawanej dożylnie (IMpower110)

Schemat leczenia	**Leczenie indukcyjne (cztery lub sześć cykli 21-dniowych)**	**Leczenie podtrzymujące (cykle 21-dniowe)**
B (Niepłaskonabłonkowy)	Cisplatyna[a] (75 mg/m^2) + pemetreksed[a] (500 mg/m^2) LUB karboplatyna[a] (AUC 6) + pemetreksed[a] (500 mg/m^2)	Pemetreksed[b,d] (500 mg/m^2)
B (Płaskonabłonkowy)	Cisplatyna[a] (75 mg/m^2) + gemcytabina[a,c] (1250 mg/m^2) LUB karboplatyna[a] (AUC 5) + gemcytabina[a,c] (1000 mg/m^2)	Najlepsza opieka wspomagająca[d]

[a] Cisplatyna, karboplatyna, pemetreksed i gemcytabina podawane do czasu zakończenia 4 lub 6 cykli lub progresji choroby lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności
[b] Pemetreksed podawany w schemacie leczenia podtrzymującego co 21 dni do czasu progresji choroby lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności
[c] Gemcytabina podawana w dniach 1. i 8. każdego cyklu
[d] Nie zezwolono na przejście z ramienia kontrolnego (chemioterapia oparta na platynie) do ramienia atezolizumabu (ramię A)

Wykluczono pacjentów, u których w wywiadzie występowała choroba autoimmunologiczna; którym podawano żywą, atenuowaną szczepionkę w ciągu 28 dni przed randomizacją, którym podawano systemowe leki immunostymulujące w ciągu 4 tygodni lub systemowe leki immunosupresyjne w ciągu 2 tygodni przed randomizacją, u których stwierdzono aktywne lub nieleczone przerzuty do OUN. Oceny stanu guza przeprowadzano co 6 tygodni przez pierwsze 48 tygodni po dniu 1. cyklu 1, a następnie co 9 tygodni.

Dane demograficzne i wyjściowa charakterystyka choroby u pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥1% na komórkach guza lub ≥1% na komórkach immunologicznych naciekających guz, u których nie stwierdzono mutacji EGFR lub rearanżacji ALK (n=554) były dobrze zrównoważone pomiędzy ramionami leczenia. Mediana wieku wynosiła 64,5 lat (zakres: 30 do 87 lat), 70% pacjentów stanowili mężczyźni. Większość pacjentów była rasy białej (84%) i azjatyckiej (14%). Większość pacjentów to obecni lub byli palacze tytoniu (87%), wyjściowy stan sprawności ECOG u pacjentów wynosił 0 (36%) lub 1 (64%). Ogółem u 69% pacjentów rozpoznano raka niepłaskonabłonkowego, a u 31% raka płaskonabłonkowego. Dane demograficzne i wyjściowa charakterystyka choroby u pacjentów z wysoką ekspresją PD-L1 (PD-L1 ≥50% na komórkach guza lub ≥10% na komórkach immunologicznych naciekających guz), u których nie stwierdzono mutacji EGFR lub rearanżacji ALK (n=205), były ogólnie reprezentatywne dla szerszej populacji badanej i były zrównoważone pomiędzy ramionami leczenia.

Pierwszorzędowym punktem końcowym było przeżycie całkowite (OS). W czasie śródokresowej analizy OS u pacjentów z wysoką ekspresją PD-L1, z wyłączeniem pacjentów z mutacją EGFR lub rearanżacją ALK (n=205), wykazano istotną statystycznie poprawę OS u pacjentów randomizowanych do grupy atezolizumabu (ramię A) w porównaniu z grupą chemioterapii (ramię B) (HR 0,59, 95% CI: 0,40, 0,89; mediana OS 20,2 miesiąca w por. do 13,1 miesiąca) z dwustronną wartością p=0,0106. Mediana czasu obserwacji u chorych z wysoką ekspresją PD-L1 wyniosła 15,7 miesiąca.

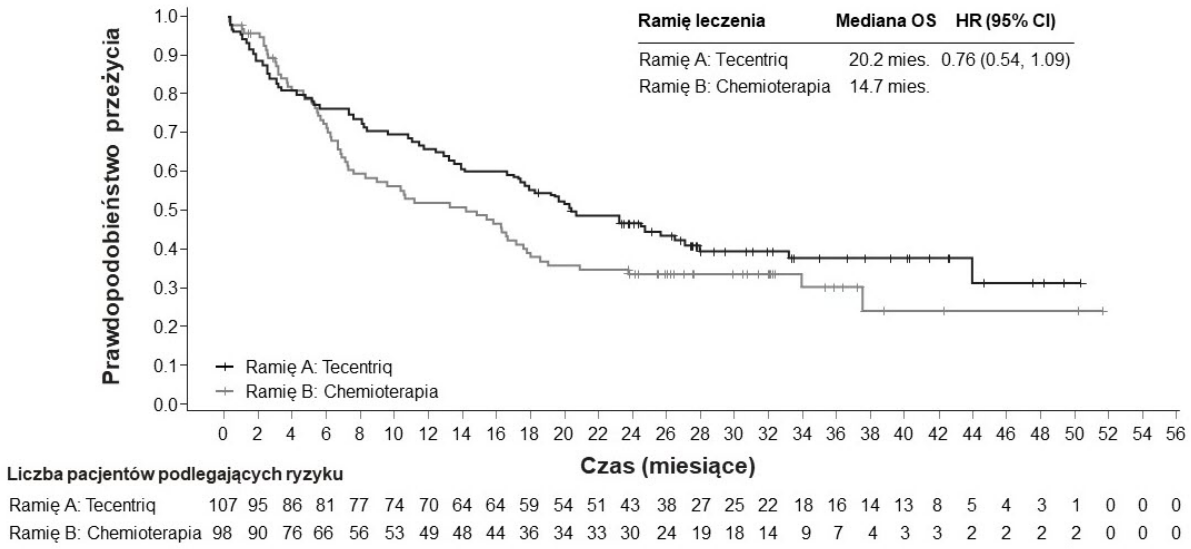
W eksploracyjnej analizie OS z dłuższym okresem obserwacji (mediana: 31,3 miesiąca) dla tych pacjentów, mediana OS dla ramienia atezolizumabu była niezmieniona w stosunku do pierwotnej analizy okresowej OS (20,2 miesiąca), a dla ramienia chemioterapii wynosiła 14,7 miesiąca (HR 0,76, 95% CI: 0,54, 1,09). Najważniejsze wyniki w analizie eksploracyjnej podsumowano w Tabeli 14. Krzywe Kaplana-Meiera dla OS i PFS u pacjentów z wysoką ekspresją PD-L1 przedstawiono na rycinach 12 i 13. Zgon w ciągu pierwszych 2,5 miesiąca wystąpił u większego odsetka pacjentów w ramieniu atezolizumabu (16/107, 15,0%) w porównaniu z ramieniem chemioterapii (10/98, 10,2%). Nie udało się zidentyfikować żadnego swoistego czynnika (czynników) związanego z wczesnymi zgonami.

Tabela 14: Podsumowanie skuteczności u pacjentów z wysoką ekspresją PD-L1 ≥50% na komórkach guza lub ≥10% na komórkach immunologicznych naciekających guz (IMpower110)

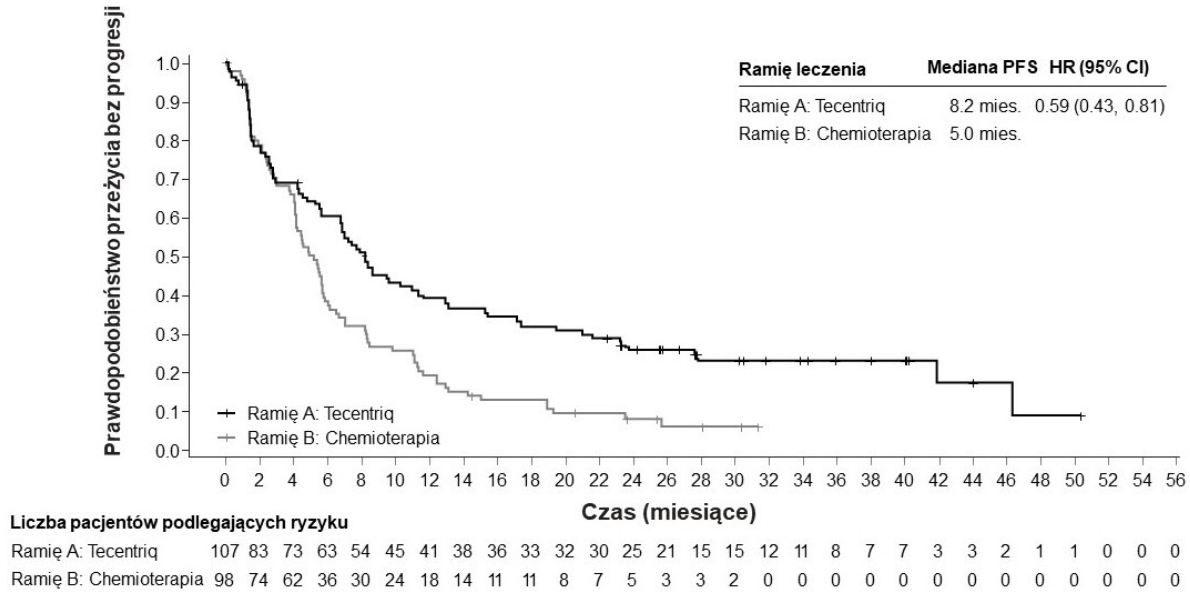
Punkty końcowe oceny skuteczności	Ramię A (Atezolizumab)	Ramię B (Chemioterapia)
Pierwszorzędowy punkt końcowy		
Przeżycie całkowite	n = 107	n = 98
Liczba zgonów (%)	64 (59,8%)	64 (65,3%
Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia (miesiące)	20,2	14,7
95% CI	(17,2; 27,9)	(7,4; 17,7)
Stratyfikowany współczynnik ryzyka ‡ (95% CI)	0,76 (0,54; 1,09)	
12-miesięczne OS	66,1	52,3
Drugorzędowe punkty końcowe		
PFS w ocenie badacza (RECIST w. 1.1)	n = 107	n = 98
Liczba zdarzeń (%)	82 (76,6%)	87 (88,8%)
Mediana czasu trwania PFS (miesiące)	8,2	5,0
95% CI	(6,8; 11,4)	(4,2; 5,7)
Stratyfikowany współczynnik ryzyka ‡ (95% CI)	0,59 (0,43; 0,81)	
12-miesięczny PFS (%)	39,2	19,2
ORR w ocenie badacza (RECIST w. 1.1)	n = 107	n = 98
Liczba odpowiedzi (%)	43 (40,2%)	28 (28,6%)
95% CI	(30,8; 50,1)	(19,9; 38,6)
Liczba odpowiedzi całkowitych (%)	1 (0,9%)	2 (2,0%)
Liczba odpowiedzi częściowych (%)	42 (39,3%)	26 (26,5%)
DOR w ocenie badacza (RECIST w. 1.1)	n = 43	n = 28
Mediana w miesiącach	38,9	8,3
95% CI	(16,1; NE)	(5,6; 11,0)

‡ Stratyfikowany pod względem płci i stanu sprawności ECOG (0 w por. do 1)
PFS = czas przeżycia wolny od progresji; RECIST = kryteria odpowiedzi na leczenie w przypadku guzów litych, w. 1.1; CI = przedział ufności; ORR = wskaźnik obiektywnej odpowiedzi; DOR = czas trwania odpowiedzi; OS = przeżycie całkowite; NE = niemożliwe do oceny.

Rycina 12: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego u pacjentów z wysoką ekspresją PD-L1 ≥50% na komórkach guza lub ≥10% na komórkach immunologicznych naciekających guz (IMpower110)



Rycina 13: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji u pacjentów z wysoką ekspresją PD-L1 ≥50% na komórkach guza lub ≥10% na komórkach immunologicznych naciekających guz (IMpower110)



Poprawa OS obserwowana w ramieniu atezolizumabu w porównaniu z ramieniem chemioterapii została konsekwentnie wykazana we wszystkich podgrupach pacjentów z wysoką ekspresją PD-L1, w tym zarówno u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP (współczynnik ryzyka [HR] 0,62, 95% CI: 0,40, 0,96; mediana OS 20,2 w por. z 10,5 miesiąca), jak i u pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP (HR 0,56, 95% CI: 0,23, 1,37; mediana OS nieosiągnięta w por. z 15,3 miesiąca). Dane dotyczące pacjentów w wieku ≥75 lat i pacjentów, którzy nigdy nie palili, są zbyt ograniczone, aby wyciągnąć wnioski dla tych podgrup.

Badanie IPSOS (MO29872): Badanie kliniczne III fazy z randomizacją, prowadzone u pacjentów z NDRP lokalnie zaawansowanym, nieresekcyjnym lub z przerzutami, którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny i którzy nie zostali poddani wcześniejszemu leczeniu

Przeprowadzono otwarte, kontrolowane, badanie III fazy z randomizacją, MO29872 (IPSOS), w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa atezolizumabu w porównaniu z chemioterapią jednoskładnikową (winorelbina lub gemcytabina, w zależności od wyboru badacza) u wcześniej nieleczonych pacjentów z zaawansowanym lub nawrotowym (stopień IIIB [na podstawie 7. edycji AJCC] niepodlegającym leczeniu skojarzonemu) NDRP lub NDRP z przerzutami (stopień IV), którzy nie kwalifikują się do chemioterapii opartej na pochodnych platyny.

Następujące kryteria wyboru definiują pacjentów niekwalifikujących się do chemioterapii opartej na pochodnych platyny, którzy są objęci wskazaniem terapeutycznym: pacjenci w wieku >80 lat lub ze stanem sprawności 3 w skali ECOG lub pacjenci ze stanem sprawności ECOG wynoszącym 2, u których występują określone choroby współistniejące lub pacjenci w podeszłym wieku (≥70 lat), u których występują określone choroby współistniejące. Te określone choroby współistniejące są związane z zaburzeniami serca, zaburzeniami układu nerwowego, zaburzeniami psychicznymi, zaburzeniami naczyniowymi, zaburzeniami nerek, zaburzeniami metabolizmu i odżywiania lub zaburzeniami płuc, które stanowią przeciwwskazanie do leczenia opartego na pochodnych platyny w ocenie lekarza prowadzącego.

Z badania wykluczono pacjentów w wieku poniżej 70 lat, u których stan sprawności w skali ECOG wynosił 0 lub 1; pacjentów z aktywnymi lub nieleczonymi przerzutami do OUN; pacjentów, którzy otrzymali żywą atenuowaną szczepionkę w okresie 4 tygodni przed randomizacją; pacjentów, którzy otrzymali systemowe leki immunostymulujące lub systemowe leki immunosupresyjne w okresie 4 tygodni przed randomizacją. Z badania wykluczono również pacjentów z mutacjami EGFR lub rearanżacjami ALK. Pacjenci kwalifikowali się do badania niezależnie od statusu PD-L1 na komórkach guza.

Pacjenci zostali losowo przydzieleni w stosunku 2:1 do grup otrzymujących atezolizumab (ramię A) lub chemioterapię (ramię B). Atezolizumab podawano w stałej dawce 1200 mg we wlewie dożylnym co 3 tygodnie. Schematy chemioterapii przedstawiono w Tabeli 15. Leczenie prowadzono do wystąpienia progresji choroby według kryteriów RECIST w.1.1 lub nieakceptowalnej toksyczności. Przydzielenie losowe stratyfikowano według typu histologicznego (płaskonabłonkowy/niepłaskonabłonkowy), ekspresji PD-L1 (status IHC PD-L1 mierzony testem VENTANA PD-L1 (SP142): TC3 lub IC3 w por. z TC0/1/2 i IC0/1/2 w porównaniu z nieznaną czynnością) i przerzutów do mózgu (tak/nie).

Tabela 15: Schematy leczenia (IPSOS)

Schemat leczenia	
A	Atezolizumab 1200 mg w infuzji dożylnej w Dniu 1 każdego 21-dniowego cyklu.
B	Winorelbina: infuzja dożylna w dawce 25-30 mg/m^2 lub podanie doustne w dawce 60-80 mg/m^2 w Dniach 1 i 8 każdego 21-dniowego cyklu lub w Dniach 1, 8 i 15 każdego 28-dniowego cyklu lub podanie cotygodniowe lub Gemcytabina: infuzja dożylna w dawce 1000-1250 mg/m^2 w Dniach 1 i 8 każdego 21-dniowego cyklu lub w Dniach 1, 8 i 15 każdego 28-dniowego cyklu.

Do badania włączono ogółem 453 pacjentów (populacja z intencją leczenia - ITT). Populacja obejmowała głównie pacjentów rasy białej (65,8%) i mężczyzn (72,4%). Mediana wieku pacjentów wyniosła 75 lat, a 72,8% pacjentów było w wieku 70 lat lub starszych. Odsetek pacjentów ze stanem sprawności w skali ECOG wynoszącym 0, 1, 2 i 3 wynosił, odpowiednio, 1,5%, 15,0%, 75,9% i 7,5%. Ogółem u 13,7% pacjentów choroba była w stopniu IIIB niekwalifikującym się do leczenia skojarzonego, a u 86,3% choroba była w stopniu IV. Odsetek pacjentów, ze statusem ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej TC<1%, 1-49% i ≥ 50% oznaczoną testem VENTANA PD-L1 (SP263), wynosił odpowiednio 46,8%, 28,7% i 16,6%, podczas gdy u 7,9% pacjentów status ekspresji PD-L1 był nieznany.

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania było przeżycie całkowite (OS). W czasie przeprowadzania końcowej analizy OS mediana czasu obserwacji wynosiła 41,0 miesięcy. Wyniki oceny skuteczności przedstawiono w Tabeli 16 i na Rycinie 14.

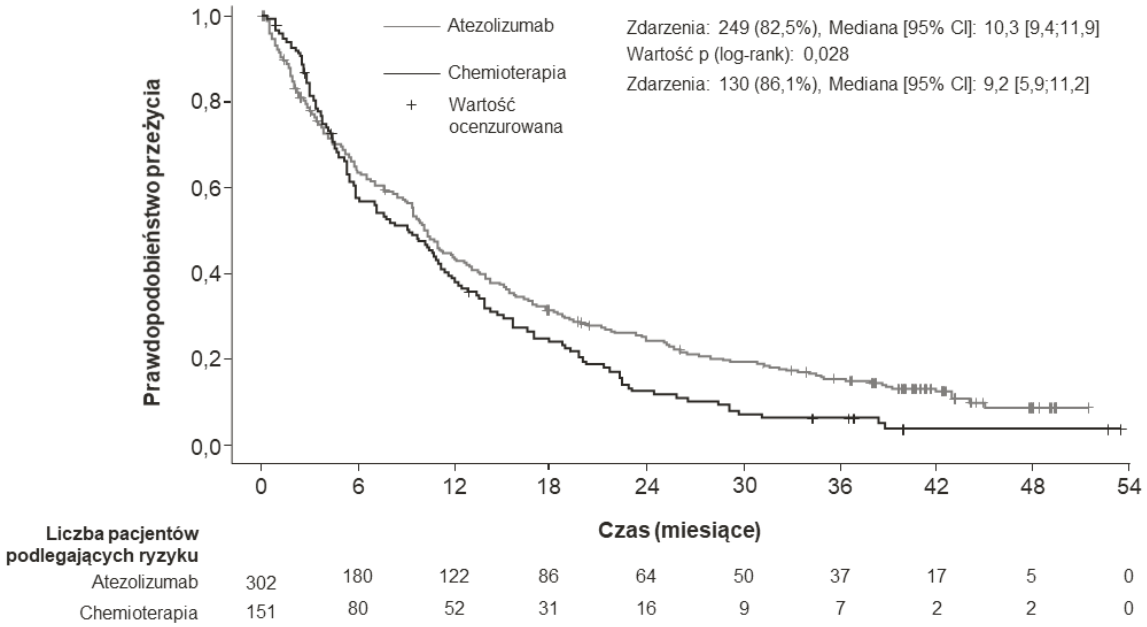
Tabela 16: Podsumowanie wyników skuteczności dla pacjentów z NDRP, którzy nie kwalifikują się do terapii opartej na pochodnych platyny (IPSOS)

Punkt końcowy oceny skuteczności	**Atezolizumab (N = 302)**	**Chemioterapia (N = 151)**
Pierwoszorzędowy punkt końcowy		
OS		
Liczba zdarzeń (%)	249 (82,5%)	130 (86,1%)
Mediana czasu do zdarzenia (miesiące) (95% CI)	10,3 (9,4; 11,9)	9,2 (5,9; 11,2)
Stratyfikowany współczynnik ryzyka (95% CI) ǂ	0,78 (0,63; 0,97)	
Wartość-p (stratyfikowany long-rank)	p = 0,028	
Drugorzędowe punkty końcowe		
PFS w ocenie badacza (RECIST 1.1)		
Liczba zdarzeń (%)	276 (91,4%)	138 (91,4%)
Mediana czasu trwania PFS (miesiące) (95% CI)	4,2 (3,7; 5,5)	4,0 (2,9; 5,4)
Stratyfikowany współczynnik ryzyka (95% CI) ǂ	0,87 (0,70; 1,07)	
ORR (RECIST 1.1)		
Liczba potwierdzonych pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź (%)	51 (16,9%)	12 (7,9%)
DOR (RECIST 1.1)		
Mediana w miesiącach (95% CI)	14,0 (8,1; 20,3)	7,8 (4,8; 9,7)

CI = przedział ufności; DOR = czas trwania odpowiedzi; ORR = odsetek obektywnych odpowiedzi; OS = przeżycie całkowite; PFS = przeżycie wolne od progresji; RECIST = kryteria odpowiedzi na leczenie w przypadku guzów litych, w. 1.1.

ǂ Oszacowany współczynnik ryzyka i 95% przedział ufności uzyskany w modelu Cox z grupą leczoną jako zmienną towarzyszącą. Jako czynniki stratyfikacji do analizy stratyfikowanej dodano: podtyp histologiczny, status IHC PD-L1 i przerzuty do mózgu (tak/nie).

Rycina 14: Krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego u pacjentów z NDRP, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii opartej na pochodnych platyny



Leczenie drugiego rzutu w niedrobnokomórkowym raku płuca

Postać do podawania podskórnego

IMscin001 (BP40657): Badanie fazy Ib/III z randomizacją u pacjentów z NDRP miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, otrzymujących wcześniej chemioterapię na bazie platyny

Przeprowadzono otwarte, wieloośrodkowe, międzynarodowe badanie faz Ib/III z randomizacją, BP40657 (IMscin001), w celu oceny farmakokinetyki, skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Tecentriq w postaci do podawania podskórnego w porównaniu z atezolizumabem podawanym dożylnie u pacjentów z NDRP miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, u których nie stosowano immunoterapii przeciwnowotworowej (ang. *cancer immunotherapy*, CIT) i u których leczenie oparte na platynie było nieskuteczne. Badanie IMscin001 zaprojektowano w celu wykazania równoważności surowiczego C_{trough} po podaniu atezolizumabu w cyklu 1. (przed podaniem dawki w cyklu 2.) i przewidywanego modelu AUC atezolizumabu od 0 do 21 dni w cyklu 1. podawanego podskórnie w porównaniu z atezolizumabem podawanym dożylnie (równorzędny główny punkt końcowy). Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały skuteczność (PFS, ORR, OS, DOR) i bezpieczeństwo terapii.

Do części drugiej (badania III fazy) włączono łącznie 371 pacjentów i przydzielono losowo w stosunku 2:1 do grup otrzymujących 1875 mg produktu leczniczego Tecentriq podskórnie co 3 tygodnie lub 1200 mg produktu leczniczego Tecentriq dożylnie co 3 tygodnie. Zmniejszenie dawki nie było dopuszczalne.

Z badania wykluczono pacjentów z chorobą autoimmunologiczną w wywiadzie; z aktywnymi lub zależnymi od kortykosteroidów przerzutami do mózgu; pacjentów, którym podano żywą, atenuowaną szczepionkę w czasie 4 tygodni poprzedzających randomizację; systemowe leki immunostymulujące w czasie 4 tygodni lub systemowe leki immunosupresyjne w czasie 2 tygodni poprzedzających randomizację.

Mediana wieku badanych wynosiła 64 lata (zakres: 27 do 85 lat), 69% pacjentów stanowili mężczyźni. Większość pacjentów była rasy białej (67%), u około dwóch trzecich pacjentów (65%) rozpoznano typ niepłaskonabłonkowy, u 5% pacjentów stwierdzono mutację *EGFR*, u 2% rearanżacje *ALK*, u 40% otrzymano dodatni wynik PD-L1 (TC≥1% i (lub) IC≥1%), u 16% w stanie wyjściowym występowały nieaktywne przerzuty do OUN, 26% było w stanie sprawności wg ECOG wynoszącym 0,74% w stanie sprawności ECOG 1, większość pacjentów stanowili obecni lub byli palacze tytoniu (70%). 80% chorych otrzymało w przeszłości co najmniej jeden cykl leczenia.

W chwili przeprowadzania analizy pierwotnej mediana czasu przeżycia wynosiła 4,7 miesiąca, a wyniki OS były niedojrzałe. Odnotowano 86 (35%) zgonów w ramieniu chorych otrzymujących produkt leczniczy Tecentriq podskórnie i 37 (30%) w ramieniu chorych otrzymujących atezolizumab dożylnie. Zaktualizowaną analizę *post-hoc* przeprowadzono 9 miesięcy po analizie pierwotnej przy medianie czasu przeżycia w okresie obserwacji wynoszącej 9,5 miesiąca. Wyniki skuteczności na podstawie danych ze zaktualizowanej analizy przedstawiono poniżej w Tabeli 17.

Tabela 17: Podsumowanie zaktualizowanej analizy skuteczności (badanie IMscin001)

Punkt końcowy oceny skuteczności	**Produkt leczniczy Tecentriq podawany podskórnie**	**Produkt leczniczy Tecentriq podawany dożylnie**
ORR w ocenie badacza (RECIST v1.1)*	n=245	n=124
Liczba potwierdzonych odpowiedzi (%)	27 (11,0%)	13 (10,5%)
95% CI	(7,39; 15,63)	(5,7; 17,26)
PFS w ocenie badacza (RECIST v1.1)*	n=247	n=124
Liczba zdarzeń (%)	219 (88,7%)	107 (86,3%)
Mediana trwania PFS (miesiące) (95% CI)	2,8 (2,7; 4,1)	2,0 (1,8; 4,2)
OS*	n=247	n=124
Liczba zdarzeń (%)	144 (58,3%)	79 (63,7%)
Mediana czasu do wystąpienia zdarzeń (miesiące) (95% CI)	10,7 (8,5; 13,8)	10,1 (7,5; 12,1)

CI=przedział ufności; ORR=wskaźnik obiektywnych odpowiedzi; OS=przeżycie całkowite; PFS=przeżycie wolne od progresji; RECIST=kryteria odpowiedzi na leczenie w przypadku guzów litych, w. 1.1
* analiza opisowa

Postać do podawania dożylnego

OAK (GO28915): Randomizowane badanie III fazy u pacjentów z NDRP miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami leczonych wcześniej chemioterapią

Przeprowadzono otwarte, wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane badanie III fazy, OAK, w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania atezolizumabu w porównaniu z docetakselem u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP, u których doszło do progresji choroby podczas lub po zastosowaniu schematu chemioterapii zawierającego pochodne platyny. Z badania wykluczono pacjentów z chorobą autoimmunologiczną w wywiadzie, czynnymi lub zależnymi od kortykosteroidów przerzutami do mózgu, pacjentów, którzy otrzymali żywą atenuowaną szczepionkę w okresie 28 dni przed włączeniem do badania, pacjentów, którzy otrzymali systemowe leki immunostymulujące w okresie do 4 tygodni przed włączeniem do badania lub systemowe leki immunosupresyjne w okresie do 2 tygodni przed włączeniem do badania. Oceny guza

przeprowadzano co 6 tygodni w pierwszych 36 tygodniach, a następnie co 9 tygodni. W wycinkach guza oceniano prospektywnie ekspresję PD-L1 na komórkach guza (TC) i na komórkach układu immunologicznego naciekających guz (IC).

Badanie objęło ogółem 1225 pacjentów i zgodnie z planem analizy pierwszych 850 zrandomizowanych pacjentów włączono do pierwotnej analizy skuteczności. Randomizacja była stratyfikowana na podstawie ekspresji PD-L1 na komórkach układu immunologicznego (IC) naciekających guz, na podstawie liczby wcześniejszych schematów chemioterapii i na podstawie oceny histologicznej. Pacjenci zostali losowo przydzieleni (1:1) do grupy otrzymującej atezolizumab lub docetaksel.

Atezolizumab podawano w stałej dawce wynoszącej 1200 mg we wlewie dożylnym co 3 tygodnie. Zmniejszanie dawki nie było dozwolone. Leczenie kontynuowano do utraty korzyści klinicznej w ocenie badacza. Docetaksel podawano w dawce 75 mg/m^2 pc. we wlewie dożylnym w 1. dniu każdego 3-tygodniowego cyklu, aż do progresji choroby. U wszystkich leczonych pacjentów mediana czasu trwania leczenia wyniosła 2,1 miesiąca w grupie docetakselu i 3,4 miesiąca w grupie atezolizumabu.

Dane demograficzne i wyjściowa charakterystyka choroby dla populacji objętej pierwotną analizą były dobrze zrównoważone pomiędzy grupami leczenia. Mediana wieku wyniosła 64 lata (zakres: 33 do 85), a mężczyźni stanowili 61% pacjentów. Większość pacjentów była rasy białej (70%). U około trzech czwartych pacjentów rozpoznano typ niepłaskonabłonkowy (74%), u 10% występowała potwierdzona mutacja EGFR, u 0,2% występowały potwierdzone rearanżacje ALK, 10% pacjentów miało przerzuty do OUN przed przystąpieniem do badania i większość pacjentów stanowiły osoby palące tytoń obecnie lub w przeszłości (82%). Wyjściowy stan sprawności w skali ECOG wyniósł 0 (37%) lub 1 (63%). Siedemdziesiąt pięć procent pacjentów otrzymało wcześniej tylko jeden schemat leczenia oparty na pochodnych platyny.

Pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności było OS. Najważniejsze wyniki tego badania przy medianie obserwacji przeżycia wynoszącej 21 miesięcy podsumowano w Tabeli 18. Krzywe Kaplana-Meiera dla OS w populacji ITT przedstawiono na Rycinie 15.
Rycina 16. przedstawia podsumowanie wyników OS w ITT i w podgrupach PD-L1, wykazując korzystny wpływ atezolizumabu na OS we wszystkich podgrupach, w tym w podgrupach z ekspresją PD-L1 <1% w TC i IC.

Tabela 18: Podsumowanie wyników skuteczności w populacji (wszyscy pacjenci)* (OAK)

Punkt końcowy oceny skuteczności	Atezolizumab (n = 425)	Docetaksel (n = 425)
Pierwszorzędowy punkt końcowy oceny skuteczności		
OS		
Liczba zgonów (%)	271 (64%)	298 (70%)
Mediana czasu do wystąpienia zdarzeń (miesiące)	13,8	9,6
95% CI	(11,8; 15,7)	(8,6; 11,2)
Stratyfikowany‡ współczynnik ryzyka (95% CI)	0,73 (0,62; 0,87)	
Wartość p**	0,0003	
12-miesięczne OS (%)*	218 (55%)	151 (41%)
18-miesięczne OS (%)*	157 (40%)	98 (27%)
Drugorzędowe punkty końcowe		
PFS w ocenie badacza (RECIST w. 1.1)		
Liczba zdarzeń (%)	380 (89%)	375 (88%)
Mediana trwania PFS (miesiące)	2,8	4,0
95% CI	(2,6; 3,0)	(3,3; 4,2)
Stratyfikowany współczynnik ryzyka (95% CI)	0,95 (0,82; 1,10)	
ORR w ocenie badacza (RECIST w. 1.1)		
Liczba pacjentów z odpowiedzią (%)	58 (14%)	57 (13%)
95% CI	(10,5; 17,3)	(10,3; 17,0)
DOR w ocenie badacza (RECIST w. 1.1)	n = 58	n = 57
Mediana w miesiącach	16,3	6,2
95% CI	(10,0; NE)	(4,9; 7,6)

CI = przedział ufności; DOR = czas trwania odpowiedzi; NE = niemożliwe do oceny; ORR = wskaźnik obiektywnej odpowiedzi; OS = przeżycie całkowite; PFS = przeżycie wolne od progresji choroby; RECIST = kryteria odpowiedzi na leczenie w przypadku guzów litych, w. 1.1.

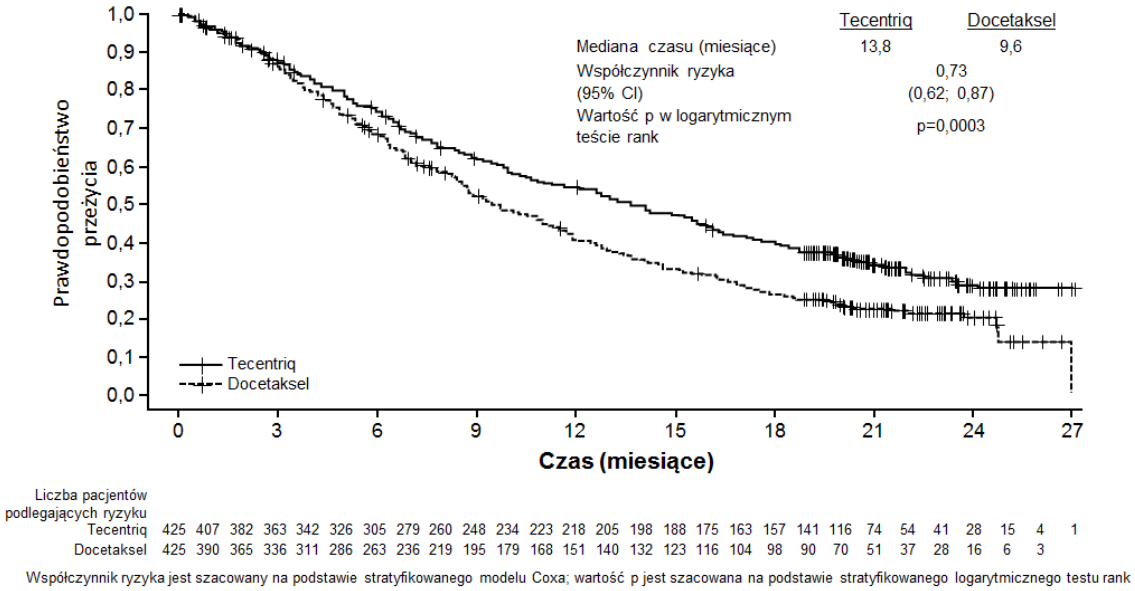
* Populacja objęta pierwotną analizą, składająca się z pierwszych 850 zrandomizowanych pacjentów

‡Stratyfikowane na podstawie ekspresji PD-L1 na komórkach układu immunologicznego naciekających guz, liczby wcześniej stosowanych schematów chemioterapii i oceny histologicznej

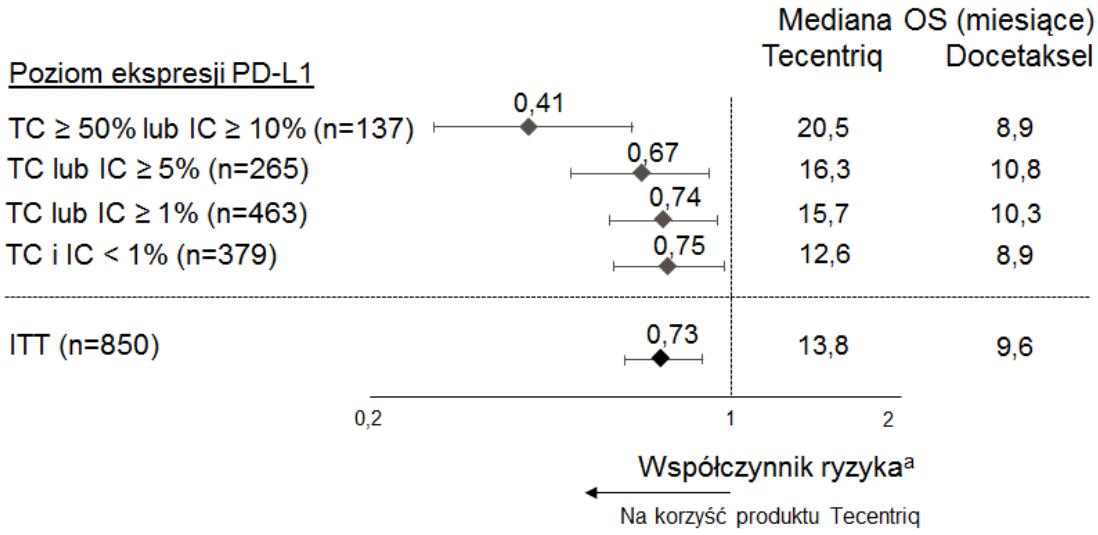
** Na podstawie stratyfikowanego logarytmicznego testu log-rank

*** Na podstawie estymatora Kaplana-Meiera

Rycina 15: Krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego w populacji objętej pierwotną analizą (wszyscy pacjenci) (OAK)



Rycina 16: Wykres drzewiasty (forest plot) przeżycia całkowitego z uwzględnieniem ekspresji PD-L1 w populacji objętej pierwotną analizą (OAK)



[a]Stratyfikowany HR dla ITT i TC lub IC ≥1%. Niestratyfikowany HR dla pozostałych analizowanych podgrup.

Poprawę OS obserwowano w grupie atezolizumabu w porównaniu z docetakselem zarówno u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP (współczynnik ryzyka [HR] = 0,73, 95% CI: 0,60; 0,89; mediana OS = 15,6 w porównaniu z 11,2 miesiąca odpowiednio dla atezolizumabu i docetakselu), jak i u pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP (HR = 0,73, 95% CI: 0,54; 0,98; mediana OS = 8,9 w por. z 7,7 miesiąca odpowiednio dla atezolizumabu i docetakselu). Obserwowana poprawa OS była spójnie wykazywana w podgrupach pacjentów, w tym u pacjentów z przerzutami do mózgu przed przystąpieniem do badania (HR = 0,54, 95% CI: 0,31; 0,94; mediana OS = 20,1 w porównaniu z 11,9 miesiąca odpowiednio dla atezolizumabu i docetakselu) i pacjentów, którzy nigdy nie palili tytoniu (HR = 0,71, 95% CI: 0,47; 1,08; mediana OS = 16,3 w por. z 12,6 miesiąca odpowiednio dla

atezolizumabu i docetakselu). Jednak pacjenci z mutacjami EGFR nie wykazywali poprawy OS w grupie atezolizumabu w porównaniu z docetakselem (HR = 1,24, 95% CI: 0,71; 2,18; mediana OS = 10,5 w porównaniu z 16,2 miesiąca odpowiednio dla atezolizumabu i docetakselu).

Po zastosowaniu atezolizumabu obserwowano wydłużenie czasu do nasilenia bólu w klatce piersiowej zgłaszanego przez pacjentów, mierzonego za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-LC13 w porównaniu z docetakselem (HR = 0,71, 95% CI: 0,49 1,05; mediana nie została osiągnięta w żadnej z grup). Czas do zwiększenia nasilenia innych objawów raka płuca (tj. kaszlu, duszności i bólu ramion/barku) mierzonego za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-LC13 był podobny w grupie otrzymującej atezolizumab i docetaksel. Wyniki te powinny być interpretowane z ostrożnością ze względu na prowadzenie badania w warunkach otwartej próby.

POPLAR (GO28753): Randomizowane badanie II fazy u pacjentów z NDRP miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, leczonych wcześniej chemioterapią

Przeprowadzono wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane, otwarte, kontrolowane badanie II fazy, POPLAR, u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP, u których doszło do progresji choroby podczas lub po leczeniu wg schematu opartego na pochodnych platyny, niezależnie od ekspresji PD-L1. Pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności było przeżycie całkowite. Ogółem 287 pacjentów zostało losowo przydzielonych w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej atezolizumab (1200 mg we wlewie dożylnym co 3 tygodnie, aż do utraty korzyści klinicznej) lub docetaksel (75 mg/m^2 pc. we wlewie dożylnym w 1. dniu każdego 3-tygodniowego cyklu, aż do progresji choroby). Randomizację stratyfikowano według ekspresji PD-L1 na IC, liczby wcześniej stosowanych schematów chemioterapii i oceny histologicznej. Zaktualizowana analiza obejmująca łącznie 200 zgonów, z medianą obserwacji przeżycia wynoszącą 22 miesiące wykazała, że mediana OS wyniosła 12,6 miesiąca u pacjentów leczonych atezolizumabem w porównaniu z 9,7 miesiąca u pacjentów leczonych docetakselem (HR = 0,69, 95% CI: 0,52; 0,92). ORR wyniósł 15,3% w porównaniu z 14,7%, a mediana DOR wyniosła 18,6 miesiąca w porównaniu z 7,2 miesiąca odpowiednio dla atezolizumabu i docetakselu.

Drobnokomórkowy rak płuca

Postać do podawania dożylnego

IMpower133 (GO30081): Randomizowane badanie fazy I/III u pacjentów wcześniej nieotrzymujących chemioterapii, w chorobie rozległej DRP, w skojarzeniu z karboplatyną i etopozydem

Przeprowadzono badanie IMpower133, będące randomizowanym, wieloośrodkowym, kontrolowanym placebo badaniem fazy I/III prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania atezolizumabu w skojarzeniu z karboplatyną i etopozydem u chorych na drobnokomórkowego raka płuca w chorobie rozległej, nieotrzymujących wcześniej chemioterapii w chorobie rozległej.

Z badania wyłączono pacjentów z czynnymi lub nieleczonymi przerzutami do OUN, chorobą autoimmunologiczną w wywiadzie, pacjentów którzy otrzymali żywą atenuowaną szczepionkę w okresie 4 tygodni przed randomizacją, u których stosowano systemowe leki immunosupresyjne w ciągu 1 tygodnia przed randomizacją. Oceny guza wykonywano co 6 tygodni w pierwszych 48 tygodniach po 1. dniu 1. cyklu, a następnie co 9 tygodni. U pacjentów, którzy spełniali ustalone kryteria i którzy zgodzili się na leczenie po progresji choroby, oceny guza wykonywano co 6 tygodni aż do zakończenia leczenia.

Do badania włączono ogółem 403 pacjentów, których przydzielono losowo (w stosunku 1:1) do grup otrzymujących leczenie według schematów opisanych w Tabeli 19. Randomizacja była stratyfikowana z uwzględnieniem płci, stanu sprawności wg ECOG oraz obecności przerzutów do mózgu.

Tabela 19: Schemat leczenia dożylnego (IMpower133)

Schemat leczenia	Indukcja (Cztery 21-dniowe cykle)	Leczenie podtrzymujące (21-dniowe cykle)
A	atezolizumab (1200 mg)[a] + karboplatyna (AUC 5)[b] + etopozyd (100 mg/m^2 pc.)[b,c]	atezolizumab (1200 mg) [a]
B	placebo + karboplatyna (AUC 5)[b] + etopozyd (100 mg/m^2 pc.)[b,c]	placebo

[a]Atezolizumab był podawany do utraty korzyści klinicznej według oceny badacza
[b]Karboplatyna i etopozyd były podawane do ukończenia 4 cykli lub do progresji choroby bądź wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych, w zależności od tego, które z tych zdarzeń wystąpi wcześniej
[c]Etopozyd był podawany w 1., 2., 3. dniu każdego cyklu

Dane demograficzne i wyjściowa charakterystyka choroby w populacji badanej były dobrze wyważone pomiędzy grupami terapeutycznymi. Mediana wieku wyniosła 64 lata (zakres: 26 do 90 lat), przy czym 10% pacjentów było w wieku ≥75 lat. Większość pacjentów stanowili mężczyźni (65%), osoby rasy białej (80%), u 9% występowały przerzuty do mózgu i większość pacjentów paliła papierosy obecnie lub w przeszłości (97%). Wyjściowy stan sprawności według ECOG wyniósł 0 (35%) lub 1 (65%).

W chwili przeprowadzania pierwotnej analizy mediana czasu obserwacji pacjentów pod kątem przeżycia wynosiła 13,9 miesiąca. Zaobserwowano statystycznie istotne wydłużenie przeżycia całkowitego po zastosowaniu atezolizumabu w skojarzeniu z karboplatyną i etopozydem w porównaniu do grupy kontrolnej (HR 0,70, 95% CI: 0,54, 0,91; mediana OS 12,3 miesiąca w por. z 10,3 miesiąca). W eksploracyjnej analizie końcowej OS po dłuższym okresie obserwacji (mediana 22,9 miesiąca) mediana OS dla obu grup była niezmieniona w porównaniu z pierwotną analizą okresową OS. Wyniki dotyczące PFS, ORR i DOR z analizy pierwotnej oraz wyniki eksploracyjnej analizy końcowej OS podsumowano w Tabeli 20. Krzywe Kaplana-Meiera dla OS i PFS przedstawiono na Rycinie 17 i 18. Dane dla pacjentów z przerzutami do mózgu są zbyt ograniczone, aby wyciągać wnioski na temat tej populacji.

Tabela 20: Podsumowanie skuteczności (IMpower133)

Najważniejsze punkty końcowe oceny skuteczności	**Grupa A** (Atezolizumab + karboplatyna + etopozyd)	**Grupa B** (Placebo + karboplatyna + etopozyd)
Równorzędne pierwszorzędowe punkty końcowe		
Analiza OS*	n=201	n=202
Liczba zgonów (%)	142 (70,6%)	160 (79,2%)
Mediana czasu do wystąpienia zdarzeń (miesiące)	12,3	10,3
95% CI	(10,8; 15,8)	(9,3; 11,3)
Stratyfikowany współczynnik ryzyka ‡ (95% CI)	0,76 (0,60; 0,95)	
Wartość p	0,0154***	
12-miesięczne OS (%)	51,9	39,0
PFS w ocenie badacza (RECIST w. 1.1)*	n=201	n=202
Liczba zdarzeń (%)	171 (85,1%)	189 (93,6%)
Mediana czasu trwania PFS (miesiące)	5,2	4,3
95% CI	(4,4; 5,6)	(4,2; 4,5)
Stratyfikowany współczynnik ryzyka ‡ (95% CI)	0,77 (0,62; 0,96)	
Wartość p	0,0170	
6-miesięczne PFS (%)	30,9	22,4
12-miesięczne PFS (%)	12,6	5,4
Inne punkty końcowe		
ORR w ocenie badacza (RECIST w. 1.1)* ^	n=201	n=202
Liczba pacjentów z odpowiedzią (%)	121 (60,2%)	130 (64,4%)
95% CI	(53,1; 67,0)	(57,3; 71,0.)
Liczba odpowiedzi całkowitych (%)	5 (2,5%)	2 (1,0%)
Liczba odpowiedzi częściowych (%)	116 (57,7%)	128 (63,4%)
DOR w ocenie badacza (RECIST w. 1.1)* ^	n =121	n = 130
Mediana w miesiącach	4,2	3,9
95% CI	(4,1; 4,5)	(3,1; 4,2)

PFS = przeżycie wolne od progresji choroby; RECIST = Kryteria oceny odpowiedzi w guzach litych w.1.1.; CI = przedział ufności; ORR = odsetek obiektywnych odpowiedzi; DOR = czas trwania odpowiedzi; OS = przeżycie całkowite

‡ Stratyfikacja z uwzględnieniem płci i stanu sprawności wg ECOG

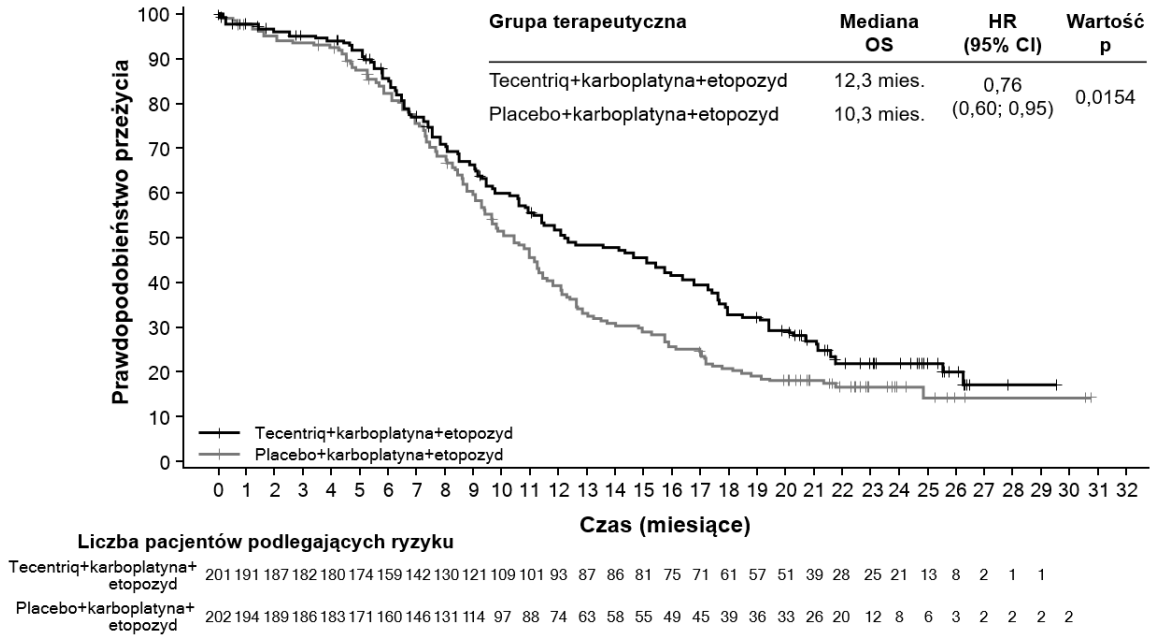
*Eksploracyjna analiza końcowa OS w punkcie odcięcia danych klinicznych 24 stycznia 2019 r.

** Analiza PFS, ORR i DOR w punkcie odcięcia danych klinicznych 24 kwietnia 2018 r.

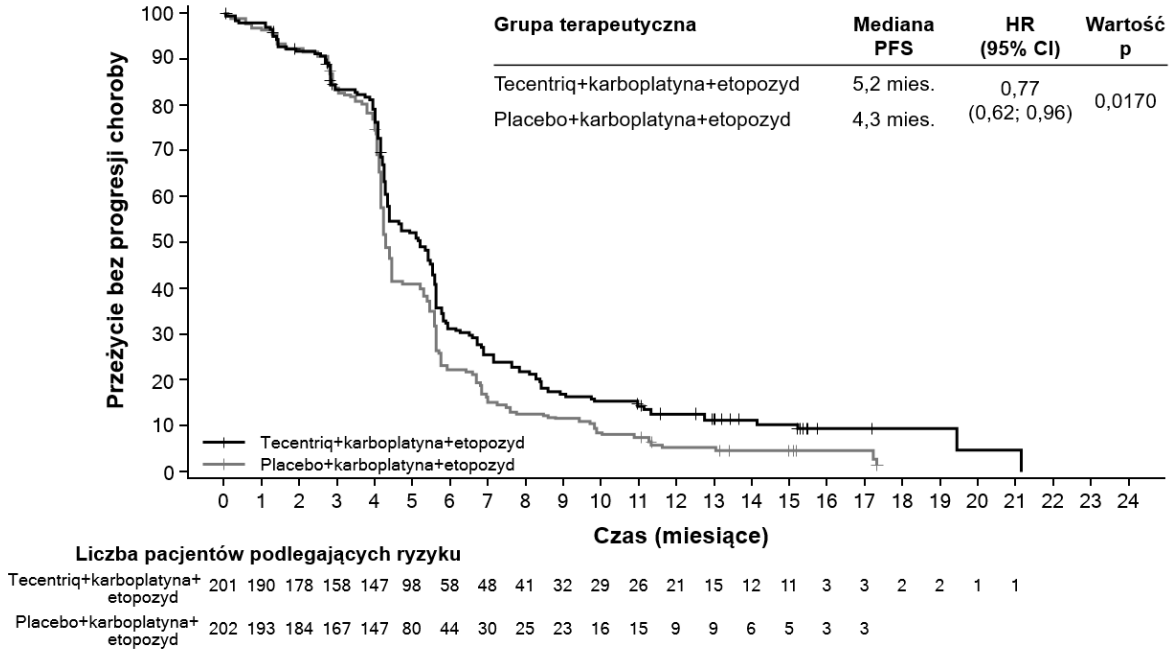
***Wyłącznie do celów opisowych

^ Potwierdzony ORR i DOR są eksploracyjnymi punktami końcowymi

Rycina 17: Krzywa Kaplana-Meiera przedstawiająca przeżycie całkowite (IMpower133)



Rycina 18: Krzywa Kaplana-Meiera przedstawiająca przeżycie wolne od progresji choroby (IMpower133)



<u>*Potrójnie ujemny rak piersi*</u>

Postać do podawania dożylnego

Badanie IMpassion130 (WO29522): Randomizowane badanie III fazy z udziałem pacjentów z TNBC miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami wcześniej nieleczonych z powodu choroby rozsianej

W celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania atezolizumabu w skojarzeniu z nab-paklitakselem u pacjentów z nieoperacyjnym TNBC, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami nieotrzymujących wcześniej chemioterapii z powodu choroby rozsianej przeprowadzono badanie

IMpassion 130 - podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane badanie III fazy kontrolowane placebo z dwiema grupami terapeutycznymi. Pacjenci musieli kwalifikować się do monoterapii taksanami (tj. brak szybkiej progresji klinicznej, zagrażających życiu przerzutów do narządów trzewnych lub potrzeby szybkiej kontroli objawów i (lub) choroby), a wykluczano ich z badania, jeśli wcześniej otrzymywali chemioterapię w leczeniu neoadiuwantowym lub adiuwantowym w okresie ostatnich 12 miesięcy, mieli chorobę autoimmunologiczną w wywiadzie; otrzymali żywą, atenuowaną szczepionkę w ciągu 4 tygodni przed randomizacją, otrzymali systemowe leki immunostymulujące w ciągu 4 tygodni lub systemowe leki immunosupresyjne w ciągu 2 tygodni przed randomizacją; występowały u nich nieleczone, objawowe lub zależne od kortykosteroidów przerzuty do mózgu. Oceny guza dokonywano co 8 tygodni (± 1 tydzień) przez pierwszych 12 miesięcy po 1. dniu 1. cyklu, a następnie co 12 tygodni (± 1 tydzień).

Do badania włączono w sumie 902 pacjentów, dokonując stratyfikacji na podstawie obecności przerzutów w wątrobie, wcześniejszego leczenia taksanami oraz ekspresji PD-L1 w komórkach immunologicznych naciekających guz (IC) (komórki immunologiczne naciekające guz [IC] z wybarwieniem PD-L1 zajmującym <1% powierzchni guza w por. z ≥1% powierzchni guza) ocenianej testem VENTANA PD-L1 (SP142).

Pacjenci zostali losowo przydzieleni do leczenia atezolizumabem w dawce 840 mg lub placebo podawanymi we wlewach dożylnych w 1. i 15. dniu każdego 28-dniowego cyklu, w skojarzeniu z nab-paklitakselem (100 mg/m^2 pc.) podawanym we wlewie dożylnym w 1., 8. i 15. dniu każdego 28-dniowego cyklu. Pacjenci otrzymywali leczenie do czasu stwierdzenia progresji choroby w badaniu radiologicznym, zgodnie z kryteriami RECIST w.1.1 lub do wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. Leczenie atezolizumabem mogło być kontynuowane po zakończeniu leczenia nab-paklitakselem z powodu nieakceptowalnej toksyczności. Mediana liczby cykli leczenia wynosiła 7 dla atezolizumabu i 6 dla nab-paklitakselu w każdym ramieniu badania.

Dane demograficzne i wyjściowa charakterystyka choroby w populacji badania były dobrze wyważone pomiędzy grupami terapeutycznymi. Większość pacjentów stanowiły kobiety (99,6%), 67,5% pacjentów było rasy białej, a 17,8% pacjentów było rasy azjatyckiej. Mediana wieku wyniosła 55 lat (zakres: 20-86). Wyjściowy stan sprawności wg ECOG wyniósł 0 (58,4%) lub 1 (41,3%). Łącznie u 41% włączonych pacjentów stwierdzono ekspresję PD-L1 ≥1%, u 27% pacjentów występowały przerzuty do wątroby, a u 7% - bezobjawowe przerzuty do mózgu w chwili przystępowania do badania. Około połowa pacjentów otrzymywała wcześniej taksany (51%) lub antracykliny (54%) w ramach leczenia (neo)adiuwantowego. Dane demograficzne pacjentów oraz wyjściowa choroba nowotworowa u pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥1% były na ogół reprezentatywne dla szerszej populacji badania.

Równorzędne pierwszorzędowe punkty końcowe oceny skuteczności obejmowały ocenione przez badacza przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w populacji ITT oraz u pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥1% wg RECIST w. 1.1, a także przeżycie całkowite (OS) w populacji ITT oraz u pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥1%. Drugorzędowe punkty końcowe oceny skuteczności obejmowały odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) i czas trwania odpowiedzi (DOR) wg RECIST w. 1.1.

Wyniki dotyczące PFS, ORR i DOR uzyskane w badaniu IMpassion130 u pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥1% w momencie analizy końcowej PFS, przy medianie obserwacji pod kątem przeżycia wynoszącej 13 miesięcy, podsumowano w Tabeli 21 oraz w postaci krzywych Kaplana-Meiera dla PFS na Rycinie 19. Pacjenci z ekspresją PD-L1 <1% nie wykazali poprawy PFS, gdy atezolizumab dodano do leczenia nab-paklitakselem (HR = 0,94, 95% CI 0,78; 1,13).

Przeprowadzono analizę końcową OS u pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥1% po medianie obserwacji wynoszącej 19,12 miesiąca; wyniki dotyczące OS przedstawiono w Tabeli 21 oraz w postaci krzywej Kaplana-Meiera na Rycinie 20. Pacjenci z ekspresją PD-L1 <1% nie wykazywali poprawy OS, gdy atezolizumab dodano do leczenia nab-paklitakselem (HR = 1,02, 95% CI 0,84; 1,24).

Przeprowadzono analizę eksploracyjną w podgrupach pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥1%, badając wcześniejsze leczenie (neo)adiuwanotwe, mutacje BRCA 1/2 i bezobjawowe przerzuty do mózgu w punkcie wyjściowym.

U pacjentów, którzy otrzymali wcześniej leczenie (neo)adiuwantowe (n = 242), współczynnik ryzyka dla pierwszorzędowego (końcowego) PFS wynosił 0,79 i 0,77 dla końcowego OS, podczas gdy u pacjentów, którzy nie otrzymali wcześniej leczenia (neo)adiuwantowego (n = 127), współczynnik ryzyka dla pierwszorzędowego (końcowego) PFS wynosił 0,44 i 0,54 dla końcowego OS.

W badaniu IMpassion130 spośród 614 przebadanych pacjentów u 89 (15%) stwierdzono patogenne mutacje BRCA 1/2. Z podgrupy z mutacjami PD-L1 + / BRCA 1/2. 19 pacjentów otrzymało atezolizumab z nab-paklitakselem a 26 - placebo plus nab-paklitaksel. Opierając się na analizie eksploracyjnej z zaznaczeniem małej liczebności próby, obecność mutacji BRCA 1/2 wydaje się nie mieć wpływu na kliniczną korzyść ze stosowania atezolizumabu i nab-paklitakselu względem PFS.

Nie było dowodów skuteczności u pacjentów z bezobjawowymi przerzutami do mózgu na początku badania, chociaż liczba leczonych pacjentów była niewielka; mediana PFS wynosiła 2,2 miesiąca w ramieniu atezolizumab plus nab-paklitaksel (n = 15) w porównaniu do 5,6 miesiąca w ramieniu placebo plus nab-paklitaksel (n=11) (HR 1.40; 95% CI 0.57, 3.44).

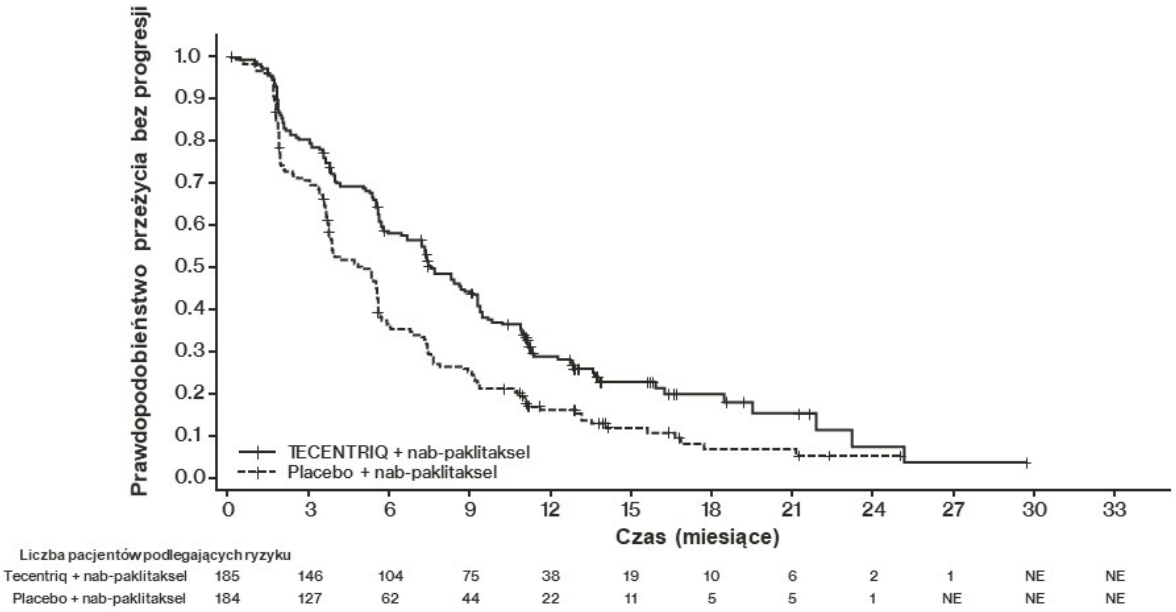
Tabela 21: Podsumowanie skuteczności u pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥1% (badanie IMpassion130)

Główne punkty końcowe oceny skuteczności	Atezolizumab + nab-paklitaksel	Placebo + nab-paklitaksel
Pierwszorzędowe punkty końcowe	n=185	n=184
PFS w ocenie badacza (RECIST w. 1.1) – analiza podstawowa[3]		
Liczba zdarzeń (%)	138 (74,6%)	157 (85,3%)
Mediana czasu trwania PFS (miesiące)	7,5	5,0
95% CI	(6,7; 9,2)	(3,8; 5,6)
Stratyfikowany współczynnik ryzyka ‡ (95% CI)	0,62 (0,49; 0,78)	
Wartość p[1]	<0,0001	
12-miesięczne PFS (%)	29,1	16,4
PFS w ocenie badacza (RECIST w. 1.1) – zaktualizowana analiza eksploracyjna[4]		
Liczba zdarzeń (%)	149 (80,5%)	163 (88,6%)
Mediana czasu trwania PFS (miesiące)	7,5	5,3
95% CI	(6,7; 9,2)	(3,8; 5,6)
Stratyfikowany współczynnik ryzyka ‡ (95% CI)	0,63 (0,50-0,80)	
Wartość p[1]	<0,0001	
12-miesięczne PFS (%)	30,3	17,3
OS[1,2,5]		
Liczba zgonów (%)	120 (64,9%)	139 (75,5%)
Mediana czasu do wystąpienia zdarzeń (miesiące)	25,4	17,9
95% CI	(19,6; 30,7)	(13,6; 20,3)
Stratyfikowany współczynnik ryzyka ‡ (95% CI)	0,67 (0,53; 0,86)	
Drugorzędowe i eksploracyjne punkty końcowe		
ORR w ocenie badacza (RECIST w. 1.1)[3]	n=185	n=183
Liczba pacjentów z odpowiedzią (%)	109 (58,9%)	78 (42,6%)
95% CI	(51,5; 66,1)	(35,4; 50,1)
Liczba odpowiedzi całkowitych (%)	19 (10,3%)	2 (1,1%)
Liczba odpowiedzi częściowych (%)	90 (48,6%)	76 (41,5%)
Liczba stabilizacji choroby	38 (20,5%)	49 (26,8%)
DOR w ocenie badacza[3]	n=109	n=78
Mediana w miesiącach	8,5	5,5
95% CI	(7,3; 9,7)	(3,7; 7,1)

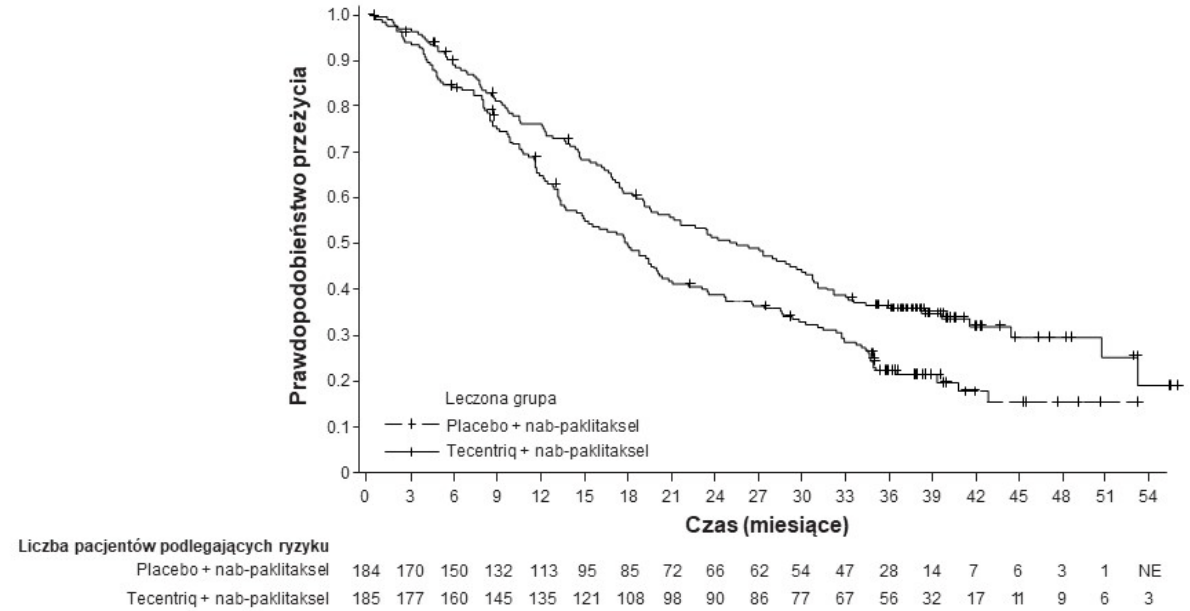
1. Na podstawie stratyfikowanego testu log rank.
2. Porównania OS pomiędzy grupami terapeutycznymi u pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥1% nie były formalnie badane, zgodnie z określoną *a priori* hierarchią analizy.
3. Dla końcowej analizy PFS, ORR, DOR i pierwszej analizy etapowej dla OS w momencie odcięcia w badaniu klinicznym 17 kwietnia 2018.
4. Dla analizy eksploracyjnej PFS w momencie odcięcia w badaniu klinicznym 2 stycznia 2019.
5. Dla końcowej analizy OS w momencie odcięcia w badaniu klinicznym 14 kwietnia 2020.

‡ Stratyfikacja według obecności przerzutów do wątroby i wcześniejszego leczenia taksanami.
PFS = przeżycie wolne od progresji; RECIST = Kryteria oceny odpowiedzi w guzach litych, w. 1.1.; CI = przedział ufności; ORR = odsetek obiektywnych odpowiedzi; DOR = czas trwania odpowiedzi; OS = przeżycie całkowite, NE = niemożliwe do oszacowania

Rycina 19: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji choroby u pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥1% (IMpassion130)



Rycina 20: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego u pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥1% (IMpassion130)



Czas do wystąpienia zgłaszanego przez pacjenta pogorszenia (trwały ≥10-punktowy spadek w stosunku do wartości wyjściowej) ogólnego stanu zdrowia /jakości życia związanej ze zdrowiem, mierzony za pomocą EORTC QLQ-C30 był podobny w każdej grupie leczenia, co wskazuje, że wszyscy pacjenci utrzymywali swoje bazowe HRQoL (ang. *Health-related quality of life*, jakość życia zależna od stanu zdrowia) przez porównywalny okres czasu.

Rak wątrobowokomórkowy

Postać do podawania dożylnego

IMbrave150 (YO40245): randomizowane badanie III fazy z udziałem pacjentów z nieresekcyjnym HCC, którzy nie otrzymywali wcześniej terapii systemowej, w skojarzeniu z bewacyzumabem

Przeprowadzono randomizowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe, otwarte badanie III fazy, IMbrave150, dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania atezolizumabu w skojarzeniu z bewacyzumabem u pacjentów z HCC miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami i (lub) nieresekcyjnym, którzy nie otrzymywali wcześniej leczenia systemowego. Łącznie 501 pacjentów zostało losowo (w stosunku 2:1) przydzielonych do grupy otrzymującej atezolizumab (1200 mg) i bewacyzumab w dawce 15 mg/kg mc. co 3 tygodnie we wlewie dożylnym lub sorafenib w dawce 400 mg doustnie dwa razy na dobę. Randomizację poddano stratyfikacji według rejonu geograficznego, naciekania dużych naczyń i (lub) rozsiewu poza wątrobę, wyjściowego stężenia α-fetoproteiny (AFP) i stanu sprawności według ECOG. Pacjenci z obu grup terapeutycznych otrzymywali leczenie do czasu utraty korzyści klinicznej lub wystąpienia niemożliwej do opanowania toksyczności. Pacjenci mogli zakończyć leczenie atezolizumabem lub bewacyzumabem (np. z powodu zdarzeń niepożądanych) i kontynuować terapię jednym lekiem do utraty korzyści klinicznej lub wystąpienia niemożliwej do opanowania toksyczności związanej z lekiem podawanym w monoterapii.

Do badania włączono osoby dorosłe, u których choroba nie była podatna na leczenie chirurgiczne ani lokoregionalne lub u których po takim leczeniu nastąpiła progresja choroby, z niewydolnością wątroby klasy A w skali Childa-Pugha, stanem sprawności 0/1 wg ECOG oraz brakiem wcześniejszego leczenia systemowego. Krwawienie (w tym zdarzenia śmiertelne) jest znanym działaniem niepożądanym bewacyzumabu, a krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego jest częstym, zagrażającym życiu powikłaniem u pacjentów z HCC. Dlatego konieczna była ocena pacjentów pod kątem występowania żylaków w czasie 6 miesięcy poprzedzających lecze - z badania byli wykluczani pacjenci, u których w tym czasie stwierdzono krwawienie z żylaków, pacjenci z nieleczonymi lub nieskutecznie leczonymi żylakami z krwawieniem lub wysokim ryzykiem krwawienia. W przypadku pacjentów z czynnym zapaleniem wątroby typu B wymagany był poziom HBV DNA <500 IU/ml na 28 dni przed rozpoczęciem leczenia w badaniu oraz standardowe leczenie przeciw HBV przez co najmniej 14 dni przed włączeniem do badania, a następnie przez cały czas jego trwania.

Z badania wykluczono także pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim wodobrzuszem; encefalopatią wątrobową w wywiadzie; rozpoznanym włóknisto-blaszkowym HCC; mięsakowatym HCC; mieszanym rakiem przewodów żółciowych i HCC; czynnym jednoczesnym zakażeniem HBV i HCV; chorobą autoimmunologiczną w wywiadzie; pacjentów, którzy otrzymali żywą atenuowaną szczepionkę w czasie 4 tygodni poprzedzających randomizację; systemowe leki immunostymulujące w czasie 4 tygodni poprzedzających randomizację lub systemowe leki immunosupresyjne w czasie 2 tygodni poprzedzających randomizację; nieleczeni lub z zależnymi od kortykosteroidów przerzutami do mózgu. Oceny guza przeprowadzano co 6 tygodni w pierwszych 54 tygodniach po dniu 1. cyklu 1., a następnie co 9 tygodni.

Grupy terapeutyczne były dobrze zrównoważone pod względem cech demograficznych i wyjściowej charakterystyki choroby w badanej populacji. Mediana wieku wyniosła 65 lat (zakres: 26 do 88 lat); 83% pacjentów stanowili mężczyźni. Większość pacjentów stanowiły rasy azjatycka (57%) i biała (35%). 40% pacjentów pochodziło z Azji (z wyłączeniem Japonii), a 60% z reszty świata. U około 75% pacjentów występowało naciekanie dużych naczyń i (lub) rozsiew poza wątrobę, a u 37% wyjściowe stężenie AFP wynosiło ⩾400 ng/ml. Wyjściowy stan sprawności według ECOG wyniósł 0 (62%) lub 1 (38%). Głównymi czynnikami ryzyka rozwoju HCC były: wirusowe zapalenie wątroby typu B (u 48% pacjentów), wirusowe zapalenie wątroby typu C (u 22% pacjentów) i choroby wywołane innymi czynnikami niż wirusy (u 31% pacjentów). HCC sklasyfikowano jako chorobę w stopniu C według klasyfikacji Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) u 82% pacjentów, w stopniu B u 16% pacjentów i w stopniu A u 3% pacjentów.

Równorzędnymi pierwszorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były OS i oceniany przez IRF PFS według kryteriów RECIST w. 1.1. W chwili przeprowadzania analizy pierwotnej mediana czasu obserwacji pacjentów pod kątem przeżycia wynosiła 8,6 miesiąca. Dane wskazywały statystycznie znamienną poprawę OS i PFS ocenianego przez IRF według kryteriów RECIST w. 1.1 po zastosowaniu leczenia skojarzonego atezolizumabem z bewacyzumabem w porównaniu z sorafenibem. Statystycznie znamienną poprawę obserwowano także w odniesieniu do odsetka potwierdzonych obiektywnych odpowiedzi (ORR) ocenianego przez IRF według kryteriów RECIST w. 1.1 oraz zmodyfikowanych kryteriów RECIST dla HCC (mRECIST). Najważniejsze wyniki z analizy pierwotnej dotyczące skuteczności podsumowano w Tabeli 22.

Przeprowadzono opisową, zaktualizowaną analizę skuteczności z medianą czasu obserwacji przeżycia wynoszącą 15,6 miesiąca. Mediana OS wynosiła 19,2 miesiąca (95% CI: 17,0; 23,7) dla ramienia atezolizumabu w skojarzeniu z bewacyzumabem w porównaniu z 13,4 miesiąca (95% CI: 11,4; 16,9) dla ramienia sorafenibu z wartością HR wynoszącą 0,66 (95% CI: 0,52; 0,85). Mediana PFS ocenianego przez IRF według kryteriów RECIST w. 1.1 wynosiła 6,9 miesiąca (95% CI: 5,8; 8,6) dla ramienia atezolizumabu w skojarzeniu z bewacyzumabem w porównaniu z 4,3 miesiąca (95% CI: 4,0; 5,6) dla ramienia sorafenibu z wartością HR wynoszącą 0,65 (95% CI: 0,53; 0,81).

Wartość ORR ocenianego przez IRF według kryteriów RECIST w. 1.1 wynosiła 29,8% (95% CI: 24,8; 35,0) dla ramienia atezolizumabu w skojarzeniu z bewacyzumabem i 11,3% (95% CI: 6,9; 17,3) dla ramienia sorafenibu. Mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR) ocenianego przez IRF według kryteriów RECIST w. 1.1 u osób z potwierdzoną odpowiedzią wynosiła 18,1 miesiąca (95% CI: 14,6; NE) dla ramienia atezolizumabu w skojarzeniu z bewacyzumabem w porównaniu z 14,9 miesiąca (95% CI: 4,9; 17,0) dla ramienia sorafenibu.

Krzywe Kaplana-Meiera dla OS (analiza zaktualizowana) i PFS (analiza pierwotna) przedstawiono na rycinach, odpowiednio 21 i 22.

Tabela 22: Podsumowanie wyników skuteczności (IMbrave150 analiza pierwotna)

Najważniejsze punkty końcowe oceny skuteczności	Atezolizumab + Bewacyzumab	Sorafenib
OS	n=336	n=165
Liczba zgonów (%)	96 (28,6%)	65 (39,4%)
Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia (miesiące)	NE	13,2
95% CI	(NE, NE)	(10,4; NE)
Stratyfikowany współczynnik ryzyka‡ (95% CI)	0,58 (0,42; 0,79)	
Wartość p[1]	0,0006	
6-miesięczne OS (%)	84,8%	72,3%
PFS oceniane przez IRF, RECIST w. 1.1	n=336	n=165
Liczba zdarzeń (%)	197 (58,6%)	109 (66,1%)
Mediana czasu trwania PFS (miesiące)	6,8	4,3
95% CI	(5,8; 8,3)	(4,0; 5,6)
Stratyfikowany współczynnik ryzyka‡ (95% CI)	0,59 (0,47; 0,76)	
Wartość p[1]	<0,0001	
6-miesięczne PFS	54,5%	37,2%
ORR oceniany przez IRF, RECIST w. 1.1	n=326	n=159
Liczba pacjentów z potwierdzoną odpowiedzią (%)	89 (27,3%)	19 (11,9%)
95% CI	(22,5; 32,5)	(7,4; 18,0)
Wartość p[2]	<0,0001	
Liczba odpowiedzi całkowitych (%)	18 (5,5%)	0
Liczba odpowiedzi częściowych (%)	71 (21,8%)	19 (11,9%)
Liczba przypadków stabilizacji choroby (%)	151 (46,3%)	69 (43,4%)
DOR oceniany przez IRF, RECIST w. 1.1	n=89	n=19
Mediana w miesiącach	NE	6,3
95% CI	(NE; NE)	(4,7; NE)
Zakres (miesiące)	(1,3+; 13,4+)	(1,4+; 9,1+)
ORR oceniany przez IRF, HCC mRECIST	n=325	n=158
Liczba pacjentów z potwierdzoną odpowiedzią (%)	108 (33,2%)	21 (13,3%)
95% CI	(28,1; 38,6)	(8,4; 19,6)
Wartość p[2]	<0,0001	
Liczba odpowiedzi całkowitych (%)	33 (10,2%)	3 (1,9%)
Liczba odpowiedzi częściowych (%)	75 (23,1%)	18 (11,4%)
Liczba przypadków stabilizacji choroby (%)	127 (39,1%)	66 (41,8%)

DOR oceniany przez IRF, HCC mRECIST	n=108	n=21
Mediana w miesiącach	NE	6,3
95% CI	(NE; NE)	(4,9; NE)
Zakres (miesiące)	(1,3+; 13,4+)	(1,4+; 9,1+)

‡ Stratyfikacja ze względu na rejon geograficzny (Azja z wyłączeniem Japonii w por. z resztą świata), naciekanie dużych naczyń i/lub rozsiew poza wątrobę (obecność lub brak) oraz wyjściowe stężenie AFP (<400 w por. z ≥400 ng/ml)

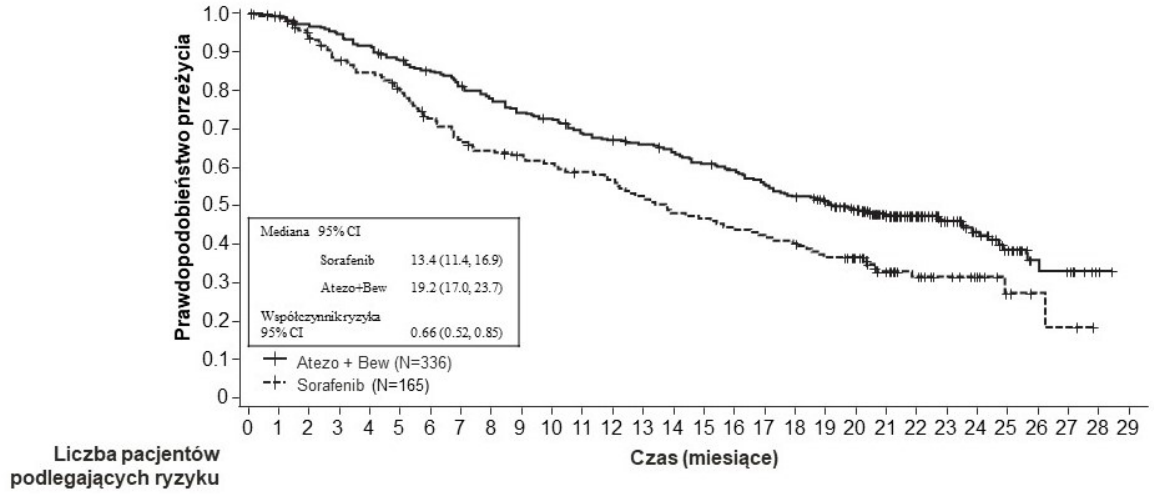
[1] Na podstawie dwustronnego stratyfikowanego testu log-rank

[2] Nominalne wartości p na podstawie dwustronnego testu Cochrana-Mantela-Haenszela

\+ Oznacza wartość odciętą

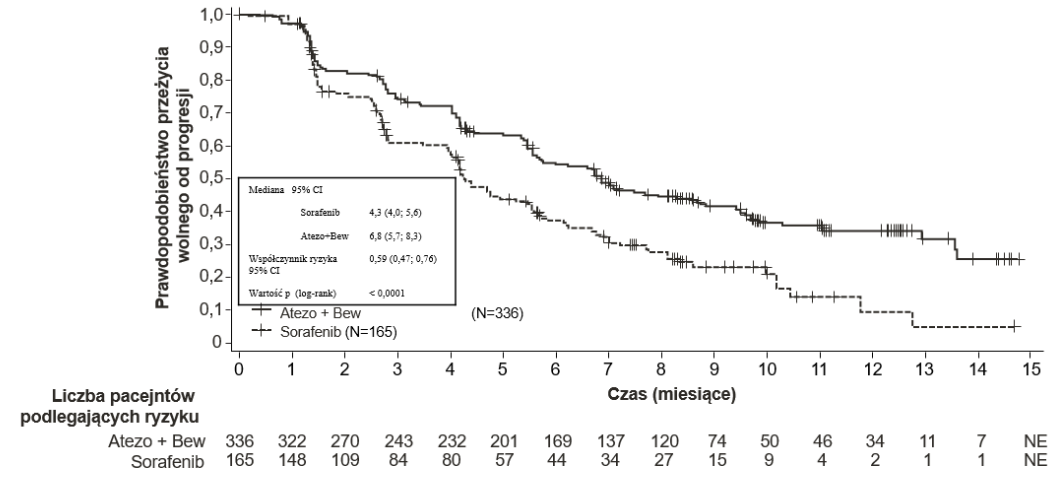
PFS = przeżycie wolne od progresji choroby RECIST = kryteria oceny odpowiedzi na leczenie w guzach litych, w. 1.1; HCC mRECIST = ocena według zmodyfikowanych kryteriów RECIST dotycząca raka wątrobowokomórkowego; C I= przedział ufności; ORR = odsetek obiektywnych odpowiedzi; DOR = czas trwania odpowiedzi; OS = przeżycie całkowite; NE = niemożliwe do oceny

Rycina 21: Krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego w populacji objętej analizą pierwotną (IMbrave 150 analiza zaktualizowana)



Współczynnik ryzyka uzyskano ze stratyfikowanej analizy badanej populacji. Czynniki stratyfikacji obejmują region geograficzny (Azja z wyłączeniem Japonii w por. z resztą świata), naciekanie dużych naczyń i/lub rozsiew poza wątrobę (obecność lub brak) oraz wyjściowe stężenie AFP (<400 w por. z ≥400 ng/ml) podczas skriningu z wykorzystaniem systemu IxRS.

Rycina 22: Krzywe Kaplana-Meiera dla PFS w ocenie IRF według kryteriów RECIST w. 1.1 w populacji objętej pierwotną analizą (wszyscy pacjenci) (IMbrave150 analiza pierwotna)



Współczynnik ryzyka i wartość p uzyskano ze stratyfikowanej analizy badanej populacji.
Czynniki stratyfikacji obejmują rejon geograficzny (Azja z wyłączeniem Japonii w por. z resztą świata), naciekanie dużych naczyń i (lub) rozsiew poza wątrobę (obecność lub brak) oraz wyjściowe stężenie AFP (<400 w por. z ≥400 ng/ml) podczas skriningu z wykorzystaniem systemu IxRS.

Skuteczność u osób w podeszłym wieku

Nie obserwowano ogólnych różnic w skuteczności pomiędzy pacjentami w wieku ≥65 lat a młodszymi pacjentami otrzymującymi atezolizumab w monoterapii. W badaniu IMpower150 wiek ≥65 lat wiązał się ze słabszym działaniem atezolizumabu u pacjentów otrzymujących atezolizumab w skojarzeniu z karboplatyną i paklitakselem.

W badaniach IMpower150, IMpower133, IMpower110 i IMscin001 dane dotyczące pacjentów w wieku ≥75 lat są zbyt ograniczone, by móc sformułować wnioski dotyczące tej populacji.

Dzieci i młodzież

Postać do podawania dożylnego

Przeprowadzono wieloośrodkowe, otwarte badanie wczesnej fazy z udziałem dzieci i młodzieży (w wieku <18 lat, n=69) oraz młodych dorosłych (w wieku 18-30 lat, n=18) z nawracającymi lub postępującymi guzami litymi, a także chłoniakiem ziarniczym i nieziarniczym, w celu oceny bezpieczeństwa stosowania i farmakokinetyki atezolizumabu. Pacjenci byli leczeni dawką 15 mg/kg mc. atezolizumabu podawaną dożylnie co 3 tygodnie (patrz punkt 5.2).

Postać do podawania podskórnego

Nie przeprowadzono dedykowanych badań dla produktu leczniczego Tecentriq roztwór do wstrzykiwań w populacji dzieci i młodzieży.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Modelowane parametry ekspozycji na atezolizumab po podaniu podskórnym produktu leczniczego Tecentriq w dawce 1875 mg co 3 tygodnie i 1200 mg atezolizumabu po podaniu dożylnym w badaniu IMscin001 przedstawiono w Tabeli 23.

Wartość C_{trough} atezolizumabu w cyklu 1. (przed podaniem dawki w cyklu 2.) wykazała równoważność atezolizumabu w produkcie leczniczym Tecentriq roztwór do wstrzykiwań i atezolizumabu podawanego dożylnie, ze średnim geometrycznym współczynnikiem (ang. *geometric mean ratio*, GMR) wynoszącym 1,05 (90% CI: 0,88-1,24).

Modelowany GMR w cyklu 1. dla AUC od 0 do 21 dni (AUC_{0-21d}) wynosił 0,87 (90% CI: 0,83-0,92).

Maksymalny współczynnik kumulacji ogólnoustrojowej po podaniu produktu leczniczego Tecentriq roztwór do wstrzykiwań w dawce 1875 mg co 3 tygodnie wynosi 2,2.

Modelowane wartości C_{trough} i AUC w stanie stacjonarnym były porównywalne dla produktu leczniczego Tecentriq podawanego podskórnie i atezolizumabu podawanego dożylnie (patrz Tabela 23). Analiza farmakokinetyczna wskazuje, że stan stacjonarny uzyskuje się po okresie 6 do 9 tygodni wielokrotnego dawkowania.

Tabela 23: Modelowane parametry ekspozycji na atezolizumab (średnia geometryczna z 5.-95. percentyla) po podaniu podskórnym lub dożylnym atezolizumabu

Parametr	**Produkt leczniczy Tecentriq podawany podskórnie**	**Atezolizumab podawany dożylnie**
C_{trough} w stanie stacjonarnym[a] (mcg/ml)	205 (70,3 – 427)	179 (98,4 – 313)
AUC w stanie stacjonarnym[a] (mcg/ml•dzień)	6163 (2561 – 11340)	6107 (3890 – 9334)

[a] Modelowana ekspozycja przewidziana na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej

Wchłanianie

Produkt leczniczy Tecentriq roztwór do wstrzykiwań jest podawany we wstrzyknięciu podskórnym.

Na podstawie populacyjnej analizy danych dotyczących farmakokinetyki w cyklu 1. pochodzących z randomizowanej części badania IMscin001, całkowita biodostępność wynosiła 61%, a współczynnik wchłaniania pierwszego rzędu (K_a) wynosił 0,37 (1/dobę).

Średnia geometryczna maksymalnego stężenia atezolizumabu w surowicy (C_{max}) wynosiła 189 mcg/ml z medianą czasu do osiągnięcia stężenia maksymalnego w surowicy (T_{max}) wynoszącą 4,5 dnia.

Dystrybucja

Analiza populacyjna farmakokinetyki wskazuje, że u typowego pacjenta objętość dystrybucji w kompartmencie centralnym wynosi 3,28 l, a objętość w stanie stacjonarnym wynosi 6,91 l.

Metabolizm

Metabolizm atezolizumabu nie był bezpośrednio badany. Przeciwciała są usuwane głównie przez katabolizm.

Eliminacja

Analiza populacyjna farmakokinetyki wskazuje, że klirens atezolizumabu wynosi 0,200 l/dobę, a typowy okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynosi 27 dni.

Szczególne populacje pacjentów

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej i zależności odpowiedzi od ekspozycji na lek następujące czynniki nie wywierają klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę atezolizumabu: wiek (21-89 lat), region geograficzny, grupa etniczna, zaburzenia czynności nerek, łagodne zaburzenia czynności wątroby, poziom ekspresji PD-L1 lub stan sprawności w skali ECOG. Masa ciała, płeć, obecność przeciwciał ADA, poziom albumin i obciążenie guzem wywierają statystycznie istotny, ale klinicznie nieznaczący wpływ na farmakokinetykę atezolizumabu. Dostosowanie dawki nie jest rekomendowane.

Osoby w wieku podeszłym

Nie przeprowadzono odrębnych badań ze stosowaniem atezolizumabu u pacjentów w podeszłym wieku. Wpływ wieku na farmakokinetykę atezolizumabu oceniano w analizie populacyjnej farmakokinetyki (PK). Nie stwierdzono, by wiek był istotną współzmienną wpływającą na farmakokinetykę atezolizumabu podawanego dożylnie, w oparciu o dane pochodzące od pacjentów z grupy wiekowej 21-89 lat (n=472) o medianie 62 lat. Nie obserwowano klinicznie istotnej różnicy w farmakokinetyce atezolizumabu między pacjentami w wieku <65 lat (n=274), pacjentami w wieku 65–75 lat (n=152) i pacjentami w wieku >75 lat (n=46) (patrz punkt 4.2).

Nie zaobserwowano istotnej klinicznie różnicy w farmakokinetyce atezolizumabu podawanego podskórnie u pacjentów w wieku <65 lat (n=138), pacjentów w wieku 65-75 lat (n=89) oraz pacjentów w wieku >75 lat (n=19).

Dzieci i młodzież

Wyniki dotyczące farmakokinetyki uzyskane w jednym wieloośrodkowym, otwartym badaniu wczesnej fazy z udziałem dzieci i młodzieży (w wieku <18 lat, n=69) oraz młodych dorosłych (w wieku 18-30 lat, n=18) wskazują, że klirens i objętość dystrybucji atezolizumabu podawanego dożylnie były porównywalne u dzieci i młodzieży otrzymujących dawkę 15 mg/kg mc. oraz młodych dorosłych otrzymujących dawkę 1200 mg atezolizumabu dożylnie co 3 tygodnie po znormalizowaniu wyników względem masy ciała, z tendencją do zmniejszania się ekspozycji u dzieci i młodzieży wraz ze zmniejszaniem się masy ciała. Różnice te nie wiązały się ze zmniejszeniem stężenia atezolizumabu poniżej docelowej ekspozycji terapeutycznej. Dane dotyczące dzieci w wieku <2 lat są ograniczone, dlatego nie można sformułować jednoznacznych wniosków.

Nie przeprowadzono dedykowanych badań z zastosowaniem produktu leczniczego Tecentriq w postaci roztworu do wstrzykiwań w populacji dzieci i młodzieży.

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono odrębnych badań dotyczących stosowania atezolizumabu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. W analizie populacyjnej farmakokinetyki nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic w klirensie atezolizumabu podawanego dożylnie u pacjentów z łagodnymi (szacowany stopień przesączania kłębuszkowego, ang. *estimated glomerular filtration rate* [eGFR] 60 do 89 ml/min/1,73 m^2; n=208) ani z umiarkowanymi (eGFR 30 do 59 ml/min/1,73 m^2; n=116) zaburzeniami czynności nerek w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek (eGFR większy lub równy 90 ml/min/1,73 m^2; n=140). Ciężkie zaburzenia czynności nerek (eGFR 15 do 29 ml/min/1,73 m^2; n=8) występowały tylko u kilku pacjentów (patrz punkt 4.2). Wpływ ciężkich zaburzeń czynności nerek na farmakokinetykę atezolizumabu jest nieznany.

Nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic w klirensie atezolizumabu podawanego podskórnie u pacjentów z łagodnymi (eGFR 60 do 89 ml/min/1,73 m^2; n=111) lub umiarkowanymi (eGFR 30 do 59 ml/min/1,73m^2; n=32) zaburzeniami czynności nerek w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek (eGFR większy lub równy 90 ml/min/1,73 m^2; n=103).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono odrębnych badań dotyczących stosowania atezolizumabu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. W analizie populacyjnej farmakokinetyki nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic w klirensie atezolizumabu podawanego dożylnie lub podskórnie u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny ≤GGN i aktywność AspAT >GGN lub stężenie bilirubiny >1,0 x do 1,5 x GGN oraz dowolna wartość AspAT) lub umiarkowaną niewydolnością wątroby (stężenie bilirubiny >1,5 do 3 x GGN i dowolna wartość AspAT) w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością wątroby (stężenie bilirubiny i aktywność AspAT ≤GGN). Brak dostępnych danych od pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny >3 X GGN i dowolna wartość AspAT). Zaburzenia czynności wątroby zostały zdefiniowane na podstawie kryteriów opracowanych przez Grupę roboczą ds. niewydolności narządowej przy Narodowym Instytucie Onkologii (ang. *National Cancer Institute-Organ Dysfunction Working Group*, NCI-ODWG) dotyczących zaburzeń czynności wątroby (patrz punkt 4.2). Wpływ ciężkich zaburzeń czynności wątroby (stężenie bilirubiny >3 × GGN i dowolna wartość AspAT) na farmakokinetykę atezolizumabu jest nieznany.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Rakotwórczość

Nie przeprowadzono badań rakotwórczości pozwalających ustalić ryzyko karcynogennego działania atezolizumabu.

Działanie mutagenne

Nie przeprowadzono badań mutagenności pozwalających ustalić ryzyko działania mutagennego atezolizumabu. Jednak nie przewiduje się, by przeciwciała monoklonalne powodowały zmiany w DNA lub chromosomach.

Płodność

Nie przeprowadzono badań nad wpływem atezolizumabu na płodność; jednak badania toksyczności przewlekłej obejmowały ocenę narządów rozrodczych samców i samic małp cynomolgus. Cotygodniowe podawanie dożylne atezolizumabu samicom małp przy szacowanym AUC stanowiącym około 6-krotność AUC u pacjentów po podaniu rekomendowanej dawki spowodowało nieregularność cyklu rujowego oraz brak powstawania nowych ciałek żółtych w jajnikach, co było przemijające. Nie stwierdzono wpływu na narządy rozrodcze u samców.

Działanie teratogenne

Nie przeprowadzono badań toksycznego wpływu atezolizumabu na reprodukcję ani badań teratogenności. Badania na zwierzętach wykazały, że zahamowanie szlaku PD-L1/PD-1 może prowadzić do odrzucenia rozwijającego się płodu w mechanizmie immunologicznym, skutkując śmiercią płodu. Należy się spodziewać, że podawanie atezolizumabu może spowodować uszkodzenie płodu, w tym ryzyko obumarcia zarodka i płodu.

Postać do podawania podskórnego

Hialuronidaza występuje w większości tkanek ludzkiego organizmu. Dane niekliniczne dotyczące rekombinowanej ludzkiej hialuronidazy nie wykazały szczególnego zagrożenia dla ludzi w oparciu o konwencjonalne badania toksyczności wielokrotnych dawek z uwzględnieniem punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa farmakologicznego. Badania toksyczności reprodukcyjnej z użyciem enzymu rHuPH20 wykazały działanie toksyczne u zarodka i płodu myszy przy wysokim narażeniu ogólnoustrojowym, jednak nie zaobserwowano potencjału teratogennego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rekombinowana ludzka hialuronidaza (rHuPH20)
Histydyna
Kwas octowy
Metionina
Polisorbat 20 (E 432)
Sacharoza
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Z powodu braku badań zgodności nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka

3 lata.

Przygotowanie strzykawki

Po przeniesieniu produktu leczniczego Tecentriq roztwór do wstrzykiwań z fiolki do strzykawki zachowuje on stabilność fizyczną i chemiczną przez 30 dni w temperaturze 2˚C do 8˚C oraz do 8 godzin w temperaturze ≤30˚C w rozproszonym świetle dziennym, licząc od czasu przygotowania.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia roztwór należy zużyć natychmiast po przeniesieniu z fiolki do strzykawki, ponieważ produkt leczniczy nie zawiera żadnych przeciwbakteryjnych substancji konserwujących ani środków bakteriostatycznych. Jeśli roztwór nie zostanie natychmiast zużyty, za czas i warunki przechowywania roztworu przed podaniem odpowiada użytkownik i zwykle nie powinno to trwać dłużej niż 24 godziny w temperaturze 2°C do 8°C, chyba że przygotowanie miało miejsce w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Fiolkę przechowywać w tekturowym opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po przygotowaniu strzykawki, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka ze szkła typu I z gumową zatyczką z kauczuku butylowego i aluminiowym kapslem z plastikową, fioletową zdejmowalną nakrywką, zawierająca 15 ml roztworu do wstrzykiwań.

Opakowanie zawiera jedną fiolkę.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przygotowanie strzykawki

Przed podaniem produktu leczniczego Tecentriq roztwór do wstrzykiwań należy sprawdzić wzrokowo czy przygotowany produkt nie zawiera żadnych widocznych cząstek i czy nie zmienił zabarwienia.

Produkt leczniczy Tecentriq roztwór do wstrzykiwań jest gotowy do użycia, NIE należy go rozcieńczać ani mieszać z innymi produktami leczniczymi. Nie wstrząsać.

Produkt leczniczy Tecentriq roztwór do wstrzykiwań jest przeznaczony tylko do jednorazowego użycia i powinien być przygotowywany przez fachowy personel medyczny.

Nie zaobserwowano niezgodności między produktem leczniczym Tecentriq roztwór do wstrzykiwań a polipropylenem (PP), poliwęglanem (PC), stalą nierdzewną (SS), polichlorkiem winylu (PVC) ani poliuretanami (PU).

Produkt leczniczy Tecentriq roztwór do wstrzykiwań nie zawiera żadnych przeciwbakteryjnych substancji konserwujących ani środków bakteriostatycznych.

- Wyjąć fiolkę przechowywaną w lodówce i odczekać, aż roztwór osiągnie temperaturę pokojową.
- Używając sterylnej igły pobrać z fiolki cały roztwór do wstrzykiwań produktu leczniczego Tecentriq (zalecana igła 18G) do strzykawki.

- Usunąć igłę służącą do pobrania roztworu i podłączyć zestaw do wstrzykiwań podskórnych (np. igłę typu motylek) składający się z igły do wstrzykiwań ze stali nierdzewnej o grubości 23-25G. Do podania należy użyć zestawu do wstrzykiwań podskórnych, w którym resztkowa objętość nie przekroczy 0,5 ml.
- W celu usunięcia powietrza z linii infuzyjnej należy napełniać linię zestawu do wstrzykiwań podskórnych roztworem produktu leczniczego do momentu, gdy roztwór dotrze do igły.
- Po napełnieniu i usunięciu nadmiaru płynu należy upewnić się, że strzykawka zawiera dokładnie 15 ml roztworu.
- Podać niezwłocznie, aby uniknąć zatkania się igły. NIE NALEŻY przechowywać przygotowanej strzykawki dołączonej do już wcześniej napełnionego zestawu do wstrzykiwań podskórnych.

Jeśli dawka nie zostanie podana natychmiast, patrz punkt „Przechowywanie strzykawki” poniżej.

Przechowywanie strzykawki

- Jeśli dawka nie będzie niezwłocznie podana, stosując technikę aseptyczną należy pobrać z fiolki całą zawartość roztworu do wstrzykiwań produktu leczniczego Tecentriq do strzykawki, biorąc pod uwagę objętość dawki (15 ml) i objętość potrzebną do wypełnienia zestawu do wstrzykiwań podskórnych. Zastąpić igłę służącą do pobrania zatyczką strzykawki. Na czas przechowywania NIE NALEŻY podłączać zestawu do wstrzykiwań podskórnych.
- Jeśli strzykawka jest przechowywana w lodówce, przed podaniem należy odczekać aż roztwór osiągnie temperaturę pokojową.

Usuwanie niezużytych leków/leków po terminie ważności

Należy zminimalizować usuwanie produktu leczniczego Tecentriq do środowiska. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1220/003

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 września 2017
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 25 kwietnia 2022

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu.

ANEKS II

A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców biologicznej substancji czynnej

F. Hoffmann-La Roche AG
Grenzacherstrasse 124
4058 Basel
SZWAJCARIA

oraz

Roche Diagnostics GmbH
Nonnenwald 2
82377 Penzberg
NIEMCY

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
NIEMCY

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Przed wprowadzeniem produktu leczniczego Tecentriq w każdym kraju członkowskim, Podmiot Odpowiedzialny musi uzgodnić treść i format programu edukacyjnego, w tym nośniki komunikacji, sposoby dystrybucji i wszystkie inne aspekty programu, z krajowymi odnośnymi władzami.

Program edukacyjny ma na celu zwiększenie świadomości i udostępnienie informacji dotyczących objawów podmiotowych i przedmiotowych ważnych zidentyfikowanych ryzyk związanych ze stosowaniem atezolizumabu, w tym pewnych działań niepożądanych o podłożu immunologicznym i reakcji związanych z infuzją oraz sposobów postępowania w razie ich wystąpienia.

W każdym kraju członkowskim, gdzie produkt leczniczy jest wprowadzony na rynek, podmiot odpowiedzialny zapewni całemu fachowemu personelowi medycznemu i pacjentom (opiekunom), którzy będą przepisywać i stosować produkt leczniczy Tecentriq, następujący pakiet edukacyjny:

- Kartę dla pacjenta

Karta dla pacjenta powinna zawierać następujące kluczowe wiadomości:

- Zwięzły wstęp dotyczący atezolizumabu (wskazanie oraz cel tego narzędzia).
- Informacje, że atezolizumab może powodować ciężkie działania niepożądane w czasie lub po leczeniu, wymagające natychmiastowego leczenia.
- Opis najistotniejszych objawów podmiotowych i przedmiotowych następujących zagrożeń dotyczących bezpieczeństwa oraz przypomnienie o konieczności informowania lekarza natychmiast, jeśli wystąpią, nie będą ustępować lub nasilą się objawy:
  - Zapalenia wątroby o podłożu immunologicznym
  - Zapalenia płuc o podłożu immunologicznym
  - Zapalenia jelita grubego o podłożu immunologicznym
  - Zapalenia trzustki o podłożu immunologicznym
  - Choroby endokrynologicznej o podłożu immunologicznym (cukrzyca typu 1, niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, niedoczynność nadnerczy i zapalenie przysadki)
  - Neuropatii o podłożu immunologicznym (zespół Guillaina-Barrégo, zespół miasteniczny /*myasthenia gravis*, porażenie nerwu twarzowego)
  - Zapalenia rdzenia kręgowego o podłożu immunologicznym
  - Zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu o podłożu immunologicznym
  - Zapalenia mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym
  - Zapalenia nerek o podłożu immunologicznym
  - Zapalenia mięśni o podłożu immunologicznym
  - Chorób osierdzia o podłożu immunologicznym
  - Limfohistiocytozy hemofagocytarnej
  - Reakcji związanych z infuzją
- Ostrzeżenie dla pacjentów dotyczące konieczności konsultacji z lekarzem natychmiast, jeśli wystąpią wymienione objawy podmiotowe i przedmiotowe oraz przestroga przed podejmowaniem samodzielnych prób ich leczenia.
- Przypomnienie dotyczące noszenia ze sobą Karty dla pacjenta oraz konieczności okazywania jej przedstawicielom fachowego personelu medycznego leczącego pacjenta.
- Karta powinna również zawierać miejsce na wpisanie danych kontaktowych lekarza i zawierać informacje ostrzegające fachowy personel medyczny leczący pacjenta z jakiejkolwiek przyczyny, włączając stany nagłe, że pacjent przyjmuje produkt leczniczy Tecentriq.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tecentriq 840 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
atezolizumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka z 14 ml koncentratu zawiera 840 mg atezolizumabu.
Po rozcieńczeniu końcowe stężenie rozcieńczonego roztworu powinno wynosić pomiędzy 3,2 mg/ml a 16,8 mg/ml.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: histydyna, kwas octowy lodowaty, sacharoza, polisorbat 20, woda do wstrzykiwań. W celu uzyskania dalszych informacji należy zapoznać się z ulotką.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
840 mg/14 ml
1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku
Do podawania dożylnego po rozcieńczeniu

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Nie wstrząsać fiolką

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.
Przechowywać fiolkę w pudełku tekturowym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1220/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

FIOLKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Tecentriq 840 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
atezolizumab
Podanie dożylne

2. SPOSÓB PODAWANIA

Do podawania dożylnego po rozcieńczeniu

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

840 mg/14 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tecentriq 1200 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
atezolizumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka z 20 ml koncentratu zawiera 1200 mg atezolizumabu.
Po rozcieńczeniu końcowe stężenie rozcieńczonego roztworu powinno wynosić pomiędzy 3,2 mg/ml a 16,8 mg/ml.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: histydyna, kwas octowy lodowaty, sacharoza, polisorbat 20, woda do wstrzykiwań. W celu uzyskania dalszych informacji należy zapoznać się z ulotką.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
1200 mg/20 ml
1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku
Do podawania dożylnego po rozcieńczeniu

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Nie wstrząsać fiolką

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.
Przechowywać fiolkę w pudełku tekturowym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1220/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

FIOLKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Tecentriq 1200 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
atezolizumab
Podanie dożylne

2. SPOSÓB PODAWANIA

Do podawania dożylnego po rozcieńczeniu

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

1200 mg/20 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tecentriq 1875 mg roztwór do wstrzykiwań
atezolizumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna fiolka zawiera 1875 mg atezolizumabu w 15 ml roztworu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: rekombinowana ludzka hialuronidaza (rHuPH20), histydyna, kwas octowy, metionina, polisorbat 20, sacharoza, woda do wstrzykiwań. W celu uzyskania dalszych informacji należy zapoznać się z ulotką.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
1875 mg/15 ml
1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku
Wyłącznie do podawania podskórnego

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Nie wstrząsać fiolką

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.
Przechowywać fiolkę w pudełku tekturowym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1220/003

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

FIOLKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Tecentriq 1875 mg roztwór do wstrzykiwań
atezolizumab
Wyłącznie do podawania podskórnego

2. SPOSÓB PODAWANIA

Wyłącznie do podawania podskórnego

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

1875 mg/15 ml

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Tecentriq 840 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Tecentriq 1200 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
atezolizumab

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Ważne, aby w czasie leczenia mieć przy sobie Kartę dla Pacjenta.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Tecentriq i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Tecentriq
3. Jak stosować lek Tecentriq
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Tecentriq
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Tecentriq i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Tecentriq

Tecentriq jest lekiem przeciwnowotworowym zawierającym substancję czynną atezolizumab.
- Należy on do grupy leków zwanych przeciwciałami monoklonalnymi.
- Przeciwciało monoklonalne to typ białka opracowany w celu rozpoznawania i przyłączania się do swoistych celów molekularnych w organizmie.
- To przeciwciało może wspierać układ immunologiczny w walce z chorobą nowotworową.

W jakim celu stosuje się lek Tecentriq

Lek Tecentriq jest stosowany u osób dorosłych w leczeniu:
- rodzaju raka pęcherza moczowego, zwanego rakiem urotelialnym
- rodzaju raka płuca, zwanego niedrobnokomórkowym rakiem płuca
- rodzaju raka płuca, zwanego drobnokomórkowym rakiem płuca
- rodzaju raka piersi, zwanego potrójnie ujemnym rakiem piersi
- rodzaju raka wątroby, zwanego rakiem wątrobowokomórkowym

Pacjenci mogą otrzymać lek Tecentriq, gdy rak rozprzestrzenił się do innych części ciała lub nawrócił po wcześniejszym leczeniu.

Pacjenci mogą otrzymać lek Tecentriq, gdy rak płuca nie rozprzestrzenił się do innych części ciała, a leczenie zostanie zastosowane po operacji i chemioterapii. Leczenie zastosowane po operacji nazywane jest terapią adiuwantową.

Lek Tecentriq może być podawany w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi. Ważne, aby przeczytać także ulotki dołączone do opakowań innych leków przeciwnowotworowych przyjmowanych przez pacjenta. W razie jakichkolwiek pytań związanych z tymi lekami należy zwrócić się do lekarza prowadzącego.

Jak działa lek Tecentriq

Lek Tecentriq działa poprzez przyłączanie się do specyficznego białka znajdującego się w organizmie, zwanego „ligandem receptora-programowanej śmierci typu 1 (PD-L1)". To białko hamuje układ odpornościowy (obronny) organizmu, chroniąc tym samym komórki raka przed atakiem ze strony komórek układu odpornościowego. Przyłączając się do tego białka, lek Tecentriq wspomaga układ odpornościowy w zwalczaniu choroby nowotworowej.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Tecentriq

Nie przyjmować leku Tecentriq:

- jeśli pacjent ma uczulenie na atezolizumab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

W razie wątpliwości należy porozmawiać z lekarzem lub pielęgniarką przed przyjęciem leku Tecentriq.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Tecentriq należy porozmawiać z lekarzem lub pielęgniarką, jeśli:

- u pacjenta występuje choroba autoimmunologiczna (choroba, w której organizm atakuje własne komórki)
- pacjent został poinformowany, że choroba nowotworowa rozprzestrzeniła się do mózgu
- u pacjenta kiedykolwiek wcześniej występowało zapalenie płuc
- u pacjenta występowało lub występuje przewlekłe wirusowe zakażenie wątroby, w tym wirusowe zapalenie wątroby typu B (HBV) lub wirusowe zapalenie wątroby typu C (HCV)
- u pacjenta występuje zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) lub nabyty zespół upośledzonej odporności (AIDS)
- u pacjenta występuje poważna choroba sercowo-naczyniowa (serca) lub zaburzenia krwi lub uszkodzenie narządów spowodowane niewystarczającym ukrwieniem
- u pacjenta występowały poważne działania niepożądane z powodu stosowania innych terapii przeciwciałami wspomagającymi układ odpornościowy w walce z rakiem
- pacjent otrzymał leki pobudzające układ immunologiczny
- pacjent otrzymał leki hamujące układ immunologiczny
- pacjent otrzymał żywą atenuowaną szczepionkę
- pacjent otrzymał lek na infekcję (antybiotyk) w ciągu ostatnich dwóch tygodni

Lek Tecentriq oddziałuje na układ immunologiczny. Może powodować stan zapalny w pewnych częściach organizmu. Ryzyko wystąpienia tych działań niepożądanych może być większe, gdy u pacjenta występuje już choroba autoimmunologiczna (stan, w którym organizm atakuje własne komórki). U pacjenta mogą również wystąpić częste zaostrzenia objawów choroby autoimmunologicznej, które w większości przypadków mają łagodny przebieg.

Jeśli którakolwiek z tych sytuacji odnosi się do pacjenta (lub pacjent ma wątpliwości czy tak nie jest), należy porozmawiać z lekarzem lub pielęgniarką przed przyjęciem leku Tecentriq.

Lek Tecentriq może powodować pewne działania niepożądane, o których należy natychmiast powiedzieć lekarzowi prowadzącemu. Mogą one wystąpić po kilku tygodniach lub kilku miesiącach od przyjęcia ostatniej dawki leku. Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi w razie zauważenia któregokolwiek z następujących objawów:

- zapalenia płuc: objawy mogą obejmować wystąpienie lub nasilenie kaszlu, duszność i ból w klatce piersiowej

- zapalenia wątroby: objawy mogą obejmować zażółcenie skóry lub oczu, nudności, wymioty, krwawienie lub występowanie siniaków, ciemne zabarwienie moczu i ból brzucha
- zapalenia jelit: objawy mogą obejmować biegunkę (wodniste, luźne lub miękkie stolce), obecność krwi w kale i ból brzucha
- zapalenia tarczycy, nadnerczy i przysadki (niedoczynności tarczycy, nadczynności tarczycy, niedoczynności nadnerczy lub zapalenia przysadki mózgowej): objawy mogą obejmować zmęczenie, utratę masy ciała, przyrost masy ciała, zmiany nastroju, wypadanie włosów, zaparcie, zawroty głowy, bóle głowy, wzmożone pragnienie, nasilenie oddawania moczu i zmiany widzenia
- cukrzycy typu 1, w tym ciężkiego, czasem zagrażającego życiu stanu wywołanego obecnością kwasu we krwi spowodowanego cukrzycą (cukrzycowa kwasica ketonowa): do objawów może należeć większe niż zazwyczaj uczucie głodu lub pragnienia, potrzeba częstszego oddawania moczu, utrata masy ciała, uczucie zmęczenia lub trudności z jasnym myśleniem, słodki lub owocowy oddech, słodki lub metaliczny posmak w ustach, zmieniony zapach moczu lub potu, nudności lub wymioty, ból brzucha, głęboki lub szybki oddech
- zapalenia mózgu lub zapalenia błony otaczającej mózg i rdzeń kręgowy (zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych): objawy mogą obejmować sztywność karku, ból głowy, gorączkę, dreszcze, wymioty, wrażliwość oczu na światło, splątanie i senność
- zapalenia lub zaburzeń nerwów (neuropatii): objawy mogą obejmować osłabienie mięśni rąk i nóg lub mięśni twarzy, podwójne widzenie, trudności z mówieniem i żuciem, drętwienie i mrowienie rąk i stóp
- zapalenia rdzenia kręgowego: objawy mogą obejmować ból, nietypowe odczucia takie jak drętwienie, mrowienie, uczucie zimna lub pieczenia, osłabienie siły rąk lub nóg oraz problemy z pęcherzem i jelitami
- zapalenia trzustki: objawy mogą obejmować ból brzucha, nudności i wymioty
- zapalenia mięśnia sercowego: objawy mogą obejmować skrócony oddech, zmniejszoną tolerancję wysiłku, uczucie zmęczenia, ból w klatce piersiowej, obrzęk wokół kostek lub obrzęk nóg, nieregularną czynność serca oraz omdlenia
- zapalenia nerek: objawy mogą obejmować zmiany w ilości i kolorze oddawanego moczu, ból w obrębie miednicy oraz obrzęk ciała i mogą doprowadzić do niewydolności nerek
- zapalenia mięśni: objawy mogą obejmować słabość mięśni, zmęczenie po chodzeniu lub staniu, potykanie lub przewracanie się oraz problemy z połykaniem i oddychaniem
- ciężkich reakcji związanych z wlewem, w tym ciężkich reakcji alergicznych (zdarzeń występujących w trakcie wlewu lub w czasie jednego dnia po wlewie) mogących obejmować gorączkę, dreszcze, duszność i uderzenia gorąca na twarzy
- ciężkich reakcji skórnych (SCARs): które mogą obejmować wysypkę, świąd, powstawanie pęcherzy na skórze, łuszczenie się skóry lub owrzodzenia i (lub) owrzodzenia w jamie ustnej lub błonie śluzowej nosa, gardła lub narządów płciowych
- zapalenia worka osierdziowego, w którym znajduje się serce, z towarzyszącym (w pewnych przypadkach) nagromadzeniem się płynu w worku (choroby osierdzia): objawy są podobne do tych występujących w przebiegu zapalenia mięśnia sercowego i mogą obejmować ból w klatce piersiowej (w przypadku zapalenia worka osierdziowego zwykle ból w przedniej części klatki piersiowej, ostry oraz nasilający się podczas głębokiego oddechu i ulegający złagodzeniu w pozycji siedzącej przy pochylaniu się do przodu), kaszel, nieregularne bicie serca, obrzęk wokół kostek, obrzęk nóg i brzucha, duszność, zmęczenie i omdlenia
- stanu, w którym układ odpornościowy wytwarza zbyt wiele zwalczających zakażenie komórek zwanych histiocytami i limfocytami, co może wywołać różnorodne objawy (limfohistiocytoza hemofagocytarna): objawy mogą obejmować powiększenie wątroby i (lub) śledziony, wysypkę skórną, powiększenie węzłów chłonnych, problemy z oddychaniem, łatwe powstawanie siniaków, zaburzenia nerek i problemy z sercem
- zapalenie środkowej warstwy oka (zapalenie błony naczyniowej oka): objawy mogą obejmować bolesne zaczerwienienie oka, zaburzenia widzenia lub nadwrażliwość na światło
- nieprawidłowy rozpad czerwonych krwinek (niedokrwistość autoimmunohemolityczna): objawy mogą obejmować bladość skóry, zmęczenie, duszność, ciemne zabarwienie moczu

W razie stwierdzenia któregokolwiek z powyższych objawów należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi prowadzącemu. Szczególnie ważne, aby natychmiast poinformować lekarza, jeśli u pacjenta wystąpią jednocześnie objawy różnych chorób wymienionych powyżej, na przykład objawy dotyczące serca, mięśni i widzenia.

Nie należy podejmować samodzielnych prób leczenia innymi lekami. Lekarz prowadzący może:
- podać pacjentowi inne leki zapobiegające powikłaniom i łagodzące objawy
- odłożyć podanie kolejnej dawki leku Tecentriq
- przerwać leczenie lekiem Tecentriq.

Badania diagnostyczne i kontrolne

Przed rozpoczęciem leczenia lekarz prowadzący wykona badania kontrolne, aby ocenić ogólny stan zdrowia pacjenta. Podczas leczenia u pacjenta będą również wykonywane badania krwi.

Dzieci i młodzież

Tego leku nie należy podawać dzieciom ani młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ponieważ bezpieczeństwo stosowania i skuteczność leku Tecentriq nie zostały ustalone w tej grupie wiekowej.

Lek Tecentriq a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Dotyczy to także leków dostępnych bez recepty, w tym leków ziołowych.

Ciąża i antykoncepcja

- Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.
- Pacjentki w ciąży nie otrzymają leku Tecentriq, chyba że lekarz prowadzący uzna to za konieczne, ponieważ wpływ leku Tecentriq na kobiety w ciąży nie jest znany – istnieje możliwość, że lek zaszkodzi nienarodzonemu dziecku.
- Jeśli pacjentka jest zdolna do zajścia w ciążę, powinna stosować skuteczne metody antykoncepcji:
  - podczas leczenia lekiem Tecentriq i
  - przez 5 miesięcy od przyjęcia ostatniej dawki.
- Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas leczenia lekiem Tecentriq, powinna powiedzieć o tym lekarzowi.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy lek Tecentriq przenika do mleka kobiecego. Należy zapytać lekarza o to, czy przerwać karmienie piersią, czy zakończyć leczenie lekiem Tecentriq.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Tecentriq ma niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Jeśli pacjent odczuwa zmęczenie, nie powinien prowadzić pojazdów, ani obsługiwać maszyn do czasu aż poczuje się lepiej.

Lek Tecentriq zawiera polisorbat (E 432)

Lek Tecentriq 840 mg zawiera 5,6 mg polisorbatu 20 w każdej dawce 14 ml, co odpowiada stężeniu 0,4 mg/ml. Lek Tecentriq 1200 mg zawiera 8,0 mg polisorbatu 20 w każdej dawce 20 ml, co

odpowiada stężeniu 0,4 mg/ml. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne. Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występują jakiekolwiek reakcje alergiczne.

Karta dla Pacjenta

Ważne informacje zawarte w tej ulotce można znaleźć w Karcie dla Pacjenta, którą pacjent otrzymał od lekarza. Ważne, aby zachować tę Kartę dla Pacjenta i pokazać ją swojemu partnerowi lub opiekunom.

3. Jak stosować lek Tecentriq

Lek Tecentriq będzie podawany przez lekarza doświadczonego w leczeniu raka, w szpitalu lub przychodni.

Lek Tecentriq występuje w dwóch różnych formach (postaciach):
- jedna jest podawana jako wlew do żyły (infuzja dożylna)
- druga jest podawana jako wstrzyknięcie pod skórę (wstrzyknięcie podskórne).

Lekarz może rozważyć zmianę leczenia dożylnego lekiem Tecentriq na leczenie podskórne lekiem Tecentriq (i na odwrót), jeśli uzna to za właściwe.

Jaka dawka leku Tecentriq będzie podawana dożylnie

Zalecana dawka to:
- 840 miligramów (mg) podawana co dwa tygodnie lub
- 1200 miligramów (mg) podawana co trzy tygodnie lub
- 1680 miligramów (mg) podawana co cztery tygodnie.

Jak dożylnie podawany jest lek Tecentriq

Lek Tecentriq podaje się w kroplówce do żyły (tzw. infuzja dożylna).

Pierwsza infuzja będzie podana przez 60 minut.
- Lekarz będzie uważnie obserwował pacjenta podczas pierwszej infuzji.
- Jeśli podczas pierwszej infuzji nie wystąpią żadne związane z nią reakcje, kolejne infuzje będą podawane przez 30 minut.

Jak długo trwa leczenie

Lekarz będzie stosował lek Tecentriq u pacjenta tak długo, jak długo pacjent będzie odnosił korzyści z leczenia. Jednak stosowanie tego leku może zostać przerwane, jeśli działania niepożądane staną się zbyt dużym problemem.

Pominięcie przyjęcia leku Tecentriq

Jeśli pacjent pominie wizytę, należy natychmiast umówić się na kolejną. Aby leczenie było w pełni skuteczne, bardzo ważne jest regularne przyjmowanie leku w infuzji.

Przerwanie stosowania leku Tecentriq

Nie należy przerywać leczenia lekiem Tecentriq bez omówienia tego z lekarzem prowadzącym, ponieważ przerwanie leczenia może zakończyć działanie leku.
W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli pacjent zauważy u siebie niżej wymienione działania niepożądane lub jeśli działania te się nasilą. Działania niepożądane mogą wystąpić po kilku tygodniach lub miesiącach od przyjęcia ostatniej dawki. Nie należy samodzielnie rozpoczynać leczenia innymi lekami.

Lek Tecentriq podawany w monoterapii

Niżej wymienione działania niepożądane były zgłaszane w badaniach klinicznych z lekiem Tecentriq podawanym jako jedyny lek (w monoterapii):

Bardzo często: mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 pacjentów
- gorączka
- nudności
- wymioty
- uczucie dużego zmęczenia i braku energii (uczucie zmęczenia)
- brak energii
- swędzenie skóry
- biegunka
- ból stawów
- wysypka
- utrata apetytu
- duszność
- zakażenie układu moczowego
- ból pleców
- kaszel
- ból głowy
- mała liczba krwinek czerwonych, co może powodować uczucie zmęczenia i duszności

Często: mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 pacjentów
- zapalenie płuc (niezakaźne zapalenie płuc)
- obniżone stężenie tlenu, co może powodować duszność, jako konsekwencja zapalenia płuc (niedotlenienie)
- ból brzucha
- ból mięśni i kości
- zapalenie wątroby
- wzrost aktywności enzymów wątrobowych (widoczny w badaniach), co może być objawem zapalenia wątroby
- trudności z połykaniem
- małe stężenie potasu (hipokaliemia) lub sodu we krwi (hiponatremia) stwierdzane w badaniach krwi
- niskie ciśnienie krwi (hipotensja)
- zmniejszona aktywność tarczycy (niedoczynność tarczycy)
- reakcje związane z infuzją leku (reakcja związana z infuzją, nadwrażliwość, zespół uwalniania cytokin lub reakcja anafilaktyczna)
- choroba grypopodobna
- dreszcze
- zapalenie jelit

- mała liczba płytek krwi, która może zwiększać skłonność do występowania siniaków lub krwawienia (małopłytkowość)
- wysokie stężenie cukru we krwi
- przeziębienie (zapalenie nosa i gardła)
- ból jamy ustnej i gardła lub suchość w jamie ustnej
- suchość skóry
- nieprawidłowe wyniki badań nerek (możliwe uszkodzenie nerek)
- nadmierna aktywność tarczycy (nadczynność tarczycy)
- zapalenie worka osierdziowego, w którym znajduje się serce, z towarzyszącym (w pewnych przypadkach) nagromadzeniem się płynu w worku (choroby osierdzia)
- uszkodzenie nerwów mogące powodować drętwienie, ból i (lub) utratę funkcji ruchowych (neuropatia obwodowa)
- zapalenie stawów
- mała liczba krwinek białych z gorączką lub bez, co może zwiększać ryzyko zakażenia (neutropenia)
- wysoka aktywność gamma-glutamylotransferazy w badaniach krwi
- małe stężenie albumin (hipoalbuminemia), fosforanów (hipofosfatemia) lub wapnia (hipokalcemia) w badaniach krwi

Niezbyt często: mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 pacjentów
- zapalenie trzustki
- drętwienie lub porażenie, które mogą być objawami zespołu Guillaina-Barrégo
- zapalenie błony otaczającej rdzeń kręgowy i mózg
- małe stężenie hormonów nadnerczy
- cukrzyca typu 1 (w tym cukrzycowa kwasica ketonowa)
- zapalenie mięśni
- czerwone, suche, łuszczące się miejsca stwardniałej skóry (łuszczyca)
- zapalenie nerek
- świąd, pęcherze na skórze, łuszczenie się skóry lub jej owrzodzenia i (lub) owrzodzenia w jamie ustnej lub błonie śluzowej nosa, gardła lub narządów płciowych, które to działania mogą być ciężkie (ciężkie reakcje skórne)
- zapalenie przysadki mózgowej (znajdującej się u podstawy mózgu)
- zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi (wykazane w badaniach), co może być objawem zapalenia mięśni lub mięśnia sercowego
- zmiany na skórze i (lub) w okolicach genitaliów związane z wysuszeniem, ścieńczeniem, swędzeniem i bólem (zmiany liszajowe)
- zapalenie oka (zapalenie błony naczyniowej oka)
- stan zapalny w obrębie ścięgien (zapalenie pochewki ścięgnistej)

Rzadko: mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 1000 pacjentów
- zapalenie mięśnia sercowego
- *myasthenia gravis* – choroba powodująca osłabienie mięśni
- limfohistiocytoza hemofagocytarna, stan, w którym układ odpornościowy wytwarza zbyt wiele zwalczających zakażenie komórek zwanych histiocytami i limfocytami, co może wywołać różnorodne objawy
- zapalenie rdzenia kręgowego
- osłabienie nerwów twarzowych i mięśni twarzy (niedowład twarzy/porażenie nerwu twarzowego)
- celiakia (charakteryzująca się objawami takimi jak ból brzucha, biegunka i wzdęcia po spożyciu pokarmów zawierających gluten)
- rodzaj zakażenia wirusem opryszczki (zakażenie wirusem cytomegalii)
- choroba zapalna obejmująca głównie skórę, płuca i oczy (sarkoidoza)
- nieprawidłowy rozpad czerwonych krwinek (niedokrwistość autoimmunohemolityczna)

Inne działania niepożądane zgłaszane z częstością nieznaną (nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- zapalenie pęcherza moczowego; objawy mogą obejmować częste lub bolesne oddawanie moczu, konieczność oddawania moczu, krew w moczu, ból lub ucisk w podbrzuszu
- brak lub zmniejszenie wytwarzania przez trzustkę enzymów trawiennych (zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki)

Lek Tecentriq podawany w leczeniu skojarzonym z lekami przeciwnowotworowymi

Następujące działania niepożądane zaobserwowano w badaniach klinicznych, gdy lek Tecentriq był podawany w leczeniu skojarzonym z lekami przeciwnowotworowymi:

Bardzo często: mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 pacjentów

- mała liczba krwinek czerwonych, co może powodować uczucie zmęczenia i duszność
- mała liczba krwinek białych z gorączką lub bez, co może zwiększać ryzyko zakażenia (neutropenia, leukopenia)
- mała liczba płytek krwi (małopłytkowość), co może sprzyjać występowaniu siniaków lub krwawień
- zaparcie
- uszkodzenie nerwów mogące powodować drętwienie, ból i (lub) utratę funkcji ruchowych (neuropatia obwodowa)
- zbyt mała aktywność gruczołu tarczowego (niedoczynność tarczycy)
- utrata apetytu
- duszność
- biegunka
- mdłości
- swędzenie skóry
- wysypka
- ból stawów
- uczucie silnego zmęczenia
- gorączka
- ból głowy
- kaszel
- ból w mięśniach i kościach
- wymioty
- ból pleców
- brak energii
- zakażenie płuc
- przeziębienie (zapalenie nosa i gardła)
- wypadanie włosów
- wysokie ciśnienie krwi (nadciśnienie)
- obrzęk rąk lub nóg

Często: mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 pacjentów:

- wyniki testów krwi wskazujące na niskie stężenie potasu (hipokaliemia) lub sodu (hiponatremia)
- zapalenie jamy ustnej lub warg
- chrypka (dysfonia)
- niskie stężenie magnezu (hipomagnezemia), co może powodować osłabienie i skurcze mięśni, drętwienie i ból ramion i nóg
- obecność białka w moczu (proteinuria)
- zapalenie jelit

- omdlenia
- podwyższone stężenie enzymów wątrobowych (wykazane w badaniach) mogące świadczyć o zapaleniu wątroby
- zmiany w odczuwaniu smaku
- zmniejszenie liczby limfocytów (rodzaju białych krwinek), co wiąże się z podwyższonym ryzykiem infekcji
- nieprawidłowy wynik badania nerek (możliwe uszkodzenie nerek)
- nadmierna aktywność gruczołu tarczowego (nadczynność tarczycy)
- zawroty głowy
- reakcje związane z infuzją leku (reakcja związana z infuzją, nadwrażliwość, zespół uwalniania cytokin lub reakcja anafilaktyczna)
- ciężkie zakażenie krwi (sepsa)
- zapalenie stawów
- wysoka aktywność gamma-glutamylotransferazy w badaniach krwi
- małe stężenie albumin (hipoalbuminemia), fosforanów (hipofosfatemia) lub wapnia (hipokalcemia) w badaniach krwi

Niezbyt często: mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 pacjentów
- czerwone, suche, łuszczące się miejsca stwardniałej skóry (łuszczyca)
- świąd, pęcherze na skórze, łuszczenie się skóry lub jej owrzodzenia i (lub) owrzodzenia w jamie ustnej lub błonie śluzowej nosa, gardła lub narządów płciowych, które to działania mogą być ciężkie (ciężkie reakcje skórne)
- zapalenie worka osierdziowego, w którym znajduje się serce, z towarzyszącym (w pewnych przypadkach) nagromadzeniem się płynu w worku (choroby osierdzia)
- zapalenie przysadki mózgowej (znajdującej się u podstawy mózgu)
- stan zapalny w obrębie ścięgien (zapalenie pochewki ścięgnistej)

Rzadko: mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 1000 pacjentów
- limfohistiocytoza hemofagocytarna, stan, w którym układ odpornościowy wytwarza zbyt wiele zwalczających zakażenie komórek zwanych histiocytami i limfocytami, co może wywołać różnorodne objawy
- osłabienie nerwów twarzowych i mięśni twarzy (niedowład twarzy/porażenie nerwu twarzowego)
- celiakia (charakteryzująca się objawami takimi jak ból brzucha, biegunka i wzdęcia po spożyciu pokarmów zawierających gluten)
- zmiany na skórze i (lub) w okolicach genitaliów związane z wysuszeniem, ścieńczeniem, swędzeniem i bólem (zmiany liszajowe)
- zapalenie oka (zapalenie błony naczyniowej oka)
- rodzaj zakażenia wirusem opryszczki (zakażenie wirusem cytomegalii)
- nieprawidłowy rozpad czerwonych krwinek (niedokrwistość autoimmunohemolityczna)

Inne działania niepożądane zgłaszane z częstością nieznaną (nie może być określona na podstawie dostępnych danych):
- brak lub zmniejszenie wytwarzania przez trzustkę enzymów trawiennych (zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki)

W przypadku stwierdzenia jakichkolwiek działań niepożądanych wymienionych powyżej lub nasilenia już istniejących działań niepożądanych, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi prowadzącemu.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu

działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Tecentriq

Lek Tecentriq będzie przechowywany przez fachowy personel medyczny w szpitalu lub przychodni. Szczegółowe warunki przechowywania podano niżej:

- Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku tekturowym i fiolce po skrócie EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.
- Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać.
- Przechowywać fiolkę w pudełku tekturowym w celu ochrony przed światłem.
- Rozcieńczony roztwór należy przechowywać nie dłużej niż przez 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C lub przez 8 godzin w temperaturze otoczenia (≤25°C), chyba że rozcieńczenie miało miejsce w kontrolowanych i atestowanych warunkach aseptycznych.
- Nie używać, jeśli lek jest mętny, ma zmienioną barwę lub gdy widać w nim pływające cząstki.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Fachowy personel medyczny usunie leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Tecentriq

- Substancją czynną jest atezolizumab. Każdy ml zawiera 60 mg atezolizumabu. Każda fiolka 14 ml zawiera 840 mg atezolizumabu. Każda fiolka 20 ml zawiera 1200 mg atezolizumabu.
- Po rozcieńczeniu końcowe stężenie rozcieńczonego roztworu powinno wynosić pomiędzy 3,2 mg/ml a 16,8 mg/ml.
- Pozostałe składniki to: histydyna, kwas octowy lodowaty, sacharoza, polisorbat 20 (E 432) (patrz punkt 2 „Lek Tecentriq zawiera polisorbat”) i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Tecentriq i co zawiera opakowanie

Lek Tecentriq jest koncentratem do sporządzania roztworu do infuzji. Jest to przezroczysty roztwór w kolorze od bezbarwnego do lekko żółtawego.

Lek Tecentriq jest dostępny w opakowaniu zawierającym 1 szklaną fiolkę.

Podmiot odpowiedzialny
Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Niemcy

Wytwórca
Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien,
Luxembourg/Luxemburg
N.V. Roche S.A.
België/Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Lietuva
UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

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

Česká republika
Roche s. r. O.
Tel: +420 - 2 20382111

Nederland
Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438000

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

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

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

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

Eesti
Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

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

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

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

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

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

France
Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

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

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

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

Ireland, Malta
Roche Products (Ireland) Ltd.
Ireland/L-Irlanda
Tel: +353 (0) 1 469 0700

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

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

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

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu/

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Instrukcja rozcieńczania

Dla zaleconej dawki 840 mg: z fiolki pobrać czternaście ml koncentratu produktu leczniczego Tecentriq, a następnie pobraną ilość rozcieńczyć w chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) w postaci roztworu do wstrzykiwań znajdującego się w worku infuzyjnym wykonanym z polichlorku winylu (PCW), poliolefin (PO), polietylenu (PE) lub polipropylenu (PP).

Dla zaleconej dawki 1200 mg: z fiolki pobrać dwadzieścia ml koncentratu produktu leczniczego Tecentriq, a następnie pobraną ilość rozcieńczyć w chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) w postaci roztworu do wstrzykiwań znajdującego się w worku infuzyjnym wykonanym z polichlorku winylu (PCW), poliolefin (PO), polietylenu (PE) lub polipropylenu (PP).

Dla zaleconej dawki 1680 mg: z dwóch fiolek pobrać dwadzieścia osiem ml koncentratu produktu leczniczego Tecentriq 840 mg, a następnie pobraną ilość rozcieńczyć w chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) w postaci roztworu do wstrzykiwań znajdującego się w worku infuzyjnym wykonanym z polichlorku winylu (PCW), poliolefin (PO), polietylenu (PE) lub polipropylenu (PP).

Po rozcieńczeniu końcowe stężenie rozcieńczonego roztworu powinno wynosić pomiędzy 3,2 mg/ml a 16,8 mg/ml. Worek infuzyjny należy delikatnie odwracać dnem do góry, aby wymieszać roztwór, unikając wytworzenia piany. Po przygotowaniu roztwór należy natychmiast podać pacjentowi.

Produkty lecznicze podawane drogą pozajelitową należy uważnie obejrzeć pod kątem obecności cząstek i przebarwień, zanim lek zostanie podany pacjentowi. W razie stwierdzenia cząstek lub przebarwień, roztworu nie należy używać.

Nie obserwowano niezgodności pomiędzy produktem leczniczym Tecentriq a wchodzącą w kontakt z produktem powierzchnią worków infuzyjnych, wykonanych z PCW, PO, PE lub PP. Ponadto, nie obserwowano niezgodności z wbudowanymi filtrami o membranach składających się z polieterosulfonu lub polisulfonu oraz zestawami infuzyjnymi i innymi materiałami do infuzji wykonanymi z PCW, PE, polibutadienu lub polieterouretanów. Stosowanie wbudowanych filtrów membranowych jest opcjonalne.

Rozcieńczony roztwór

Wykazano, że produkt leczniczy zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez okres do 24 godzin w temperaturze ≤30°C i przez okres do 30 dni w temperaturze od 2°C do 8°C od czasu przygotowania.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia przygotowany roztwór do infuzji należy natychmiast zużyć. Jeśli roztwór nie zostanie natychmiast zużyty, za czas i warunki przechowywania roztworu przed podaniem odpowiada użytkownik i zwykle nie powinno trwać to dłużej niż 24 godziny w temperaturze 2°C do 8°C lub 8 godzin w temperaturze otoczenia (≤25°C), chyba że rozcieńczenie miało miejsce w kontrolowanych i atestowanych warunkach aseptycznych.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Tecentriq jest przeznaczony do podawania dożylnego. Infuzji nie wolno podawać w postaci szybkiego wstrzyknięcia dożylnego lub bolusa.

Pierwszą dawkę produktu leczniczego Tecentriq należy podawać przez 60 minut. Jeśli pierwsza infuzja jest dobrze tolerowana, wszystkie kolejne infuzje można podawać w czasie 30 minut.

Nie należy jednocześnie podawać innych produktów leczniczych przez tę samą linię infuzyjną.

Usuwanie

Należy zminimalizować usuwanie produktu leczniczego Tecentriq do środowiska. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Tecentriq 1875 mg roztwór do wstrzykiwań
atezolizumab

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Ważne, aby w czasie leczenia mieć przy sobie Kartę dla Pacjenta.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Tecentriq i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Tecentriq
3. Jak stosować lek Tecentriq
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Tecentriq
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Tecentriq i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Tecentriq

Tecentriq jest lekiem przeciwnowotworowym zawierającym substancję czynną atezolizumab.
- Należy on do grupy leków zwanych przeciwciałami monoklonalnymi.
- Przeciwciało monoklonalne to typ białka opracowany w celu rozpoznawania i przyłączania się do swoistych celów molekularnych w organizmie.
- To przeciwciało może wspierać układ immunologiczny w walce z chorobą nowotworową.

W jakim celu stosuje się lek Tecentriq

Lek Tecentriq jest stosowany u osób dorosłych w leczeniu:
- rodzaju raka pęcherza moczowego, zwanego rakiem urotelialnym
- rodzaju raka płuca, zwanego niedrobnokomórkowym rakiem płuca
- rodzaju raka płuca, zwanego drobnokomórkowym rakiem płuca
- rodzaju raka piersi, zwanego potrójnie ujemnym rakiem piersi
- rodzaju raka wątroby, zwanego rakiem wątrobowokomórkowym

Pacjenci mogą otrzymać lek Tecentriq, gdy rak rozprzestrzenił się do innych części ciała lub nawrócił po wcześniejszym leczeniu.

Pacjenci mogą otrzymać lek Tecentriq, gdy rak płuca nie rozprzestrzenił się do innych części ciała, a leczenie zostanie zastosowane po operacji i chemioterapii. Leczenie zastosowane po operacji nazywane jest terapią adiuwantową.

Lek Tecentriq może być podawany w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi. Ważne, aby przeczytać także ulotki dołączone do opakowań innych leków przeciwnowotworowych przyjmowanych przez pacjenta. W razie jakichkolwiek pytań związanych z tymi lekami należy zwrócić się do lekarza prowadzącego.

Jak działa lek Tecentriq

Lek Tecentriq działa poprzez przyłączanie się do specyficznego białka znajdującego się w organizmie, zwanego „ligandem receptora-programowanej śmierci typu 1 (PD-L1)". To białko hamuje układ odpornościowy (obronny) organizmu, chroniąc tym samym komórki raka przed atakiem ze strony komórek układu odpornościowego. Przyłączając się do tego białka, lek Tecentriq wspomaga układ odpornościowy w zwalczaniu choroby nowotworowej.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Tecentriq

Nie przyjmować leku Tecentriq:

- jeśli pacjent ma uczulenie na atezolizumab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

W razie wątpliwości należy porozmawiać z lekarzem lub pielęgniarką przed przyjęciem leku Tecentriq.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Tecentriq należy porozmawiać z lekarzem lub pielęgniarką, jeśli:

- u pacjenta występuje choroba autoimmunologiczna (choroba, w której organizm atakuje własne komórki)
- pacjent został poinformowany, że choroba nowotworowa rozprzestrzeniła się do mózgu
- u pacjenta kiedykolwiek wcześniej występowało zapalenie płuc
- u pacjenta występowało lub występuje przewlekłe wirusowe zakażenie wątroby, w tym wirusowe zapalenie wątroby typu B (HBV) lub wirusowe zapalenie wątroby typu C (HCV)
- u pacjenta występuje zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) lub nabyty zespół upośledzonej odporności (AIDS)
- u pacjenta występuje poważna choroba sercowo-naczyniowa (serca) lub zaburzenia krwi lub uszkodzenie narządów spowodowane niewystarczającym ukrwieniem
- u pacjenta występowały poważne działania niepożądane z powodu stosowania innych terapii przeciwciałami wspomagającymi układ odpornościowy w walce z rakiem
- pacjent otrzymał leki pobudzające układ immunologiczny
- pacjent otrzymał leki hamujące układ immunologiczny
- pacjent otrzymał żywą atenuowaną szczepionkę
- pacjent otrzymał lek na infekcję (antybiotyk) w ciągu ostatnich dwóch tygodni

Lek Tecentriq oddziałuje na układ immunologiczny. Może powodować stan zapalny w pewnych częściach organizmu. Ryzyko wystąpienia tych działań niepożądanych może być większe, gdy u pacjenta występuje już choroba autoimmunologiczna (stan, w którym organizm atakuje własne komórki). U pacjenta mogą również wystąpić częste zaostrzenia objawów choroby autoimmunologicznej, które w większości przypadków mają łagodny przebieg.

Jeśli którakolwiek z tych sytuacji odnosi się do pacjenta (lub pacjent ma wątpliwości czy tak nie jest), należy porozmawiać z lekarzem lub pielęgniarką przed przyjęciem leku Tecentriq.

Lek Tecentriq może powodować pewne działania niepożądane, o których należy natychmiast powiedzieć lekarzowi prowadzącemu. Mogą one wystąpić po kilku tygodniach lub kilku miesiącach od przyjęcia ostatniej dawki leku. Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi w razie zauważenia któregokolwiek z następujących objawów:

- zapalenia płuc: objawy mogą obejmować wystąpienie lub nasilenie kaszlu, duszność i ból w klatce piersiowej

- zapalenia wątroby: objawy mogą obejmować zażółcenie skóry lub oczu, nudności, wymioty, krwawienie lub występowanie siniaków, ciemne zabarwienie moczu i ból brzucha
- zapalenia jelit: objawy mogą obejmować biegunkę (wodniste, luźne lub miękkie stolce), obecność krwi w kale i ból brzucha
- zapalenia tarczycy, nadnerczy i przysadki (niedoczynności tarczycy, nadczynności tarczycy, niedoczynności nadnerczy lub zapalenia przysadki mózgowej): objawy mogą obejmować zmęczenie, utratę masy ciała, przyrost masy ciała, zmiany nastroju, wypadanie włosów, zaparcie, zawroty głowy, bóle głowy, wzmożone pragnienie, nasilenie oddawania moczu i zmiany widzenia
- cukrzycy typu 1, w tym ciężkiego, czasem zagrażającego życiu stanu wywołanego obecnością kwasu we krwi spowodowanego cukrzycą (cukrzycowa kwasica ketonowa): do objawów może należeć większe niż zazwyczaj uczucie głodu lub pragnienia, potrzeba częstszego oddawania moczu, utrata masy ciała, uczucie zmęczenia lub trudności z jasnym myśleniem, słodki lub owocowy oddech, słodki lub metaliczny posmak w ustach, zmieniony zapach moczu lub potu, nudności lub wymioty, ból brzucha, głęboki lub szybki oddech
- zapalenia mózgu lub zapalenia błony otaczającej mózg i rdzeń kręgowy (zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych): objawy mogą obejmować sztywność karku, ból głowy, gorączkę, dreszcze, wymioty, wrażliwość oczu na światło, splątanie i senność
- zapalenia lub zaburzeń nerwów (neuropatii): objawy mogą obejmować osłabienie mięśni rąk i nóg lub mięśni twarzy, podwójne widzenie, trudności z mówieniem i żuciem, drętwienie i mrowienie rąk i stóp
- zapalenia rdzenia kręgowego: objawy mogą obejmować ból, nietypowe odczucia takie jak drętwienie, mrowienie, uczucie zimna lub pieczenia, osłabienie siły rąk lub nóg oraz problemy z pęcherzem i jelitami
- zapalenia trzustki: objawy mogą obejmować ból brzucha, nudności i wymioty
- zapalenia mięśnia sercowego: objawy mogą obejmować skrócony oddech, zmniejszoną tolerancję wysiłku, uczucie zmęczenia, ból w klatce piersiowej, obrzęk wokół kostek lub obrzęk nóg, nieregularną czynność serca oraz omdlenia
- zapalenia nerek: objawy mogą obejmować zmiany w ilości i kolorze oddawanego moczu, ból w obrębie miednicy oraz obrzęk ciała i mogą doprowadzić do niewydolności nerek
- zapalenia mięśni: objawy mogą obejmować słabość mięśni, zmęczenie po chodzeniu lub staniu, potykanie lub przewracanie się oraz problemy z połykaniem i oddychaniem
- ciężkich reakcji związanych ze wstrzyknięciem, w tym ciężkich reakcji alergicznych (zdarzeń występujących w trakcie wstrzyknięcia lub w czasie jednego dnia po wstrzyknięciu) mogących obejmować gorączkę, dreszcze, duszność i uderzenia gorąca na twarzy
- ciężkich reakcji skórnych (SCARs): które mogą obejmować wysypkę, świąd, powstawanie pęcherzy na skórze, łuszczenie się skóry lub owrzodzenia i (lub) owrzodzenia w jamie ustnej lub błonie śluzowej nosa, gardła lub narządów płciowych
- zapalenia worka osierdziowego, w którym znajduje się serce, z towarzyszącym (w pewnych przypadkach) nagromadzeniem się płynu w worku (choroby osierdzia): objawy są podobne do tych występujących w przebiegu zapalenia mięśnia sercowego i mogą obejmować ból w klatce piersiowej (w przypadku zapalenia worka osierdziowego zwykle ból w przedniej części klatki piersiowej, ostry oraz nasilający się podczas głębokiego oddechu i ulegający złagodzeniu w pozycji siedzącej przy pochylaniu się do przodu), kaszel, nieregularne bicie serca, obrzęk wokół kostek, obrzęk nóg i brzucha, duszność, zmęczenie i omdlenia
- stanu, w którym układ odpornościowy wytwarza zbyt wiele zwalczających zakażenie komórek zwanych histiocytami i limfocytami, co może wywołać różnorodne objawy (limfohistiocytoza hemofagocytarna): objawy mogą obejmować powiększenie wątroby i (lub) śledziony, wysypkę skórną, powiększenie węzłów chłonnych, problemy z oddychaniem, łatwe powstawanie siniaków, zaburzenia nerek i problemy z sercem
- zapalenie środkowej warstwy oka (zapalenie błony naczyniowej oka): objawy mogą obejmować bolesne zaczerwienienie oka, zaburzenia widzenia lub nadwrażliwość na światło
- nieprawidłowy rozpad czerwonych krwinek (niedokrwistość autoimmunohemolityczna): objawy mogą obejmować bladość skóry, zmęczenie, duszność, ciemne zabarwienie moczu

W razie stwierdzenia któregokolwiek z powyższych objawów należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi prowadzącemu. Szczególnie ważne, aby natychmiast poinformować lekarza, jeśli u pacjenta wystąpią jednocześnie objawy różnych chorób wymienionych powyżej, na przykład objawy dotyczące serca, mięśni i widzenia.

Nie należy podejmować samodzielnych prób leczenia innymi lekami. Lekarz prowadzący może:
- podać pacjentowi inne leki zapobiegające powikłaniom i łagodzące objawy
- odłożyć podanie kolejnej dawki leku Tecentriq
- przerwać leczenie lekiem Tecentriq.

Badania diagnostyczne i kontrolne

Przed rozpoczęciem leczenia lekarz prowadzący wykona badania kontrolne, aby ocenić ogólny stan zdrowia pacjenta. Podczas leczenia u pacjenta będą również wykonywane badania krwi.

Dzieci i młodzież

Tego leku nie należy podawać dzieciom ani młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ponieważ bezpieczeństwo stosowania i skuteczność leku Tecentriq nie zostały ustalone w tej grupie wiekowej.

Lek Tecentriq a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Dotyczy to także leków dostępnych bez recepty, w tym leków ziołowych.

Ciąża i antykoncepcja

- Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.
- Pacjentki w ciąży nie otrzymają leku Tecentriq, chyba że lekarz prowadzący uzna to za konieczne, ponieważ wpływ leku Tecentriq na kobiety w ciąży nie jest znany – istnieje możliwość, że lek zaszkodzi nienarodzonemu dziecku.
- Jeśli pacjentka jest zdolna do zajścia w ciążę, powinna stosować skuteczne metody antykoncepcji:
  - podczas leczenia lekiem Tecentriq i
  - przez 5 miesięcy od przyjęcia ostatniej dawki.
- Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas leczenia lekiem Tecentriq, powinna powiedzieć o tym lekarzowi.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy lek Tecentriq przenika do mleka kobiecego. Należy zapytać lekarza o to, czy przerwać karmienie piersią, czy zakończyć leczenie lekiem Tecentriq.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Tecentriq ma niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Jeśli pacjent odczuwa zmęczenie, nie powinien prowadzić pojazdów, ani obsługiwać maszyn do czasu aż poczuje się lepiej.

Lek Tecentriq zawiera polisorbat (E 432)

Ten lek zawiera 9 mg polisorbatu 20 w każdej dawce 15 ml, co odpowiada stężeniu 0,6 mg/ml. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne. Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występują jakiekolwiek reakcje alergiczne.

Karta dla Pacjenta

Ważne informacje zawarte w tej ulotce można znaleźć w Karcie dla Pacjenta, którą pacjent otrzymał od lekarza. Ważne, aby zatrzymać tę Kartę dla Pacjenta i pokazać ją swojemu partnerowi lub opiekunom.

3. Jak stosować lek Tecentriq

Lek Tecentriq będzie podawany przez lekarza doświadczonego w leczeniu raka.

Lek Tecentriq występuje w dwóch różnych formach (postaciach):
- jedna jest podawana jako wlew do żyły (infuzja dożylna)
- druga jest podawana jako wstrzyknięcie pod skórę (wstrzyknięcie podskórne).

Lekarz może rozważyć zmianę leczenia podskórnego lekiem Tecentriq na leczenie dożylne lekiem Tecentriq (i na odwrót), jeśli uzna to za właściwe.

Jaka dawka leku Tecentriq będzie podawana podskórnie

Zalecana dawka leku Tecentriq w postaci roztworu do wstrzykiwań wynosi 1875 mg co trzy tygodnie.

Jak podskórnie podawany jest lek Tecentriq

Lek Tecentriq podaje się we wstrzyknięciu pod skórę (wstrzyknięciu podskórnym).
- Lek będzie wstrzykiwany przez około 7 minut
- Miejsce wstrzyknięcia będzie zmieniane pomiędzy lewym a prawym udem
- Lekarz lub pielęgniarka upewnią się, że każde wstrzyknięcie jest podawane w nowe miejsce (co najmniej 2,5 cm od miejsca poprzedniego wstrzyknięcia) oraz w miejsce, gdzie skóra nie jest zaczerwieniona, zasiniała, tkliwa lub stwardniała
- Inne leki należy podawać w inne miejsca

Jak długo trwa leczenie

Lekarz będzie stosował lek Tecentriq u pacjenta tak długo, jak długo pacjent będzie odnosił korzyści z leczenia. Jednak stosowanie tego leku może zostać przerwane, jeśli działania niepożądane staną się zbyt dużym problemem.

Pominięcie przyjęcia leku Tecentriq

Jeśli pacjent pominie wizytę, należy natychmiast umówić się na kolejną. Aby leczenie było w pełni skuteczne, bardzo ważne jest regularne przyjmowanie wstrzyknięć leku.

Przerwanie stosowania leku Tecentriq

Nie należy przerywać leczenia lekiem Tecentriq bez omówienia tego z lekarzem prowadzącym, ponieważ przerwanie leczenia może zakończyć działanie leku.
W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli pacjent zauważy u siebie niżej wymienione działania niepożądane lub jeśli działania te się nasilą. Działania niepożądane mogą wystąpić po kilku tygodniach lub miesiącach od przyjęcia ostatniej dawki. Nie należy samodzielnie rozpoczynać leczenia innymi lekami.

Lek Tecentriq podawany w monoterapii

Niżej wymienione działania niepożądane były zgłaszane w badaniach klinicznych z lekiem Tecentriq podawanym jako jedyny lek (w monoterapii):

Bardzo często: mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 pacjentów
- gorączka
- nudności
- wymioty
- uczucie dużego zmęczenia i braku energii (uczucie zmęczenia)
- brak energii
- swędzenie skóry
- biegunka
- ból stawów
- wysypka
- utrata apetytu
- duszność
- zakażenie układu moczowego
- ból pleców
- kaszel
- ból głowy
- mała liczba krwinek czerwonych, co może powodować uczucie zmęczenia i duszności

Często: mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 pacjentów
- zapalenie płuc (niezakaźne zapalenie płuc)
- obniżone stężenie tlenu, co może powodować duszność, jako konsekwencja zapalenia płuc (niedotlenienie)
- ból brzucha
- ból mięśni i kości
- zapalenie wątroby
- wzrost aktywności enzymów wątrobowych (widoczny w badaniach), co może być objawem zapalenia wątroby
- trudności z połykaniem
- małe stężenie potasu (hipokaliemia) lub sodu we krwi (hiponatremia) stwierdzane w badaniach krwi
- niskie ciśnienie krwi (hipotensja)
- zmniejszona aktywność tarczycy (niedoczynność tarczycy)
- reakcje związane z infuzją leku (reakcja związana z infuzją, nadwrażliwość, zespół uwalniania cytokin lub reakcja anafilaktyczna)
- choroba grypopodobna
- dreszcze
- zapalenie jelit
- mała liczba płytek krwi, która może zwiększać skłonność do występowania siniaków lub krwawienia (małopłytkowość)
- wysokie stężenie cukru we krwi
- przeziębienie (zapalenie nosa i gardła)
- ból jamy ustnej i gardła lub suchość w jamie ustnej

- suchość skóry
- nieprawidłowe wyniki badań nerek (możliwe uszkodzenie nerek)
- nadmierna aktywność tarczycy (nadczynność tarczycy)
- zapalenie worka osierdziowego, w którym znajduje się serce, z towarzyszącym (w pewnych przypadkach) nagromadzeniem się płynu w worku (choroby osierdzia)
- reakcja w miejscu wstrzyknięcia
- uszkodzenie nerwów mogące powodować drętwienie, ból i (lub) utratę funkcji ruchowych (neuropatia obwodowa)
- zapalenie stawów
- mała liczba krwinek białych z gorączką lub bez, co może zwiększać ryzyko zakażenia (neutropenia)
- wysoka aktywność gamma-glutamylotransferazy w badaniach krwi
- małe stężenie albumin (hipoalbuminemia), fosforanów (hipofosfatemia) lub wapnia (hipokalcemia) w badaniach krwi

Niezbyt często: mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 pacjentów
- zapalenie trzustki
- drętwienie lub porażenie, które mogą być objawami zespołu Guillaina-Barrégo
- zapalenie błony otaczającej rdzeń kręgowy i mózg
- małe stężenie hormonów nadnerczy
- cukrzyca typu 1 (w tym cukrzycowa kwasica ketonowa)
- zapalenie mięśni
- czerwone, suche, łuszczące się miejsca stwardniałej skóry (łuszczyca)
- zapalenie nerek
- świąd, pęcherze na skórze, łuszczenie się skóry lub jej owrzodzenia i (lub) owrzodzenia w jamie ustnej lub błonie śluzowej nosa, gardła lub narządów płciowych, które to działania mogą być ciężkie (ciężkie reakcje skórne)
- zapalenie przysadki mózgowej (znajdującej się u podstawy mózgu)
- zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi (wykazane w badaniach), co może być objawem zapalenia mięśni lub mięśnia sercowego
- zmiany na skórze i (lub) w okolicach genitaliów związane z wysuszeniem, ścieńczeniem, swędzeniem i bólem (zmiany liszajowe)
- zapalenie oka (zapalenie błony naczyniowej oka)
- stan zapalny w obrębie ścięgien (zapalenie pochewki ścięgnistej)

Rzadko: mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 1000 pacjentów
- zapalenie mięśnia sercowego
- *myasthenia gravis* – choroba powodująca osłabienie mięśni
- limfohistiocytoza hemofagocytarna, stan, w którym układ odpornościowy wytwarza zbyt wiele zwalczających zakażenie komórek zwanych histiocytami i limfocytami, co może wywołać różnorodne objawy
- zapalenie rdzenia kręgowego
- osłabienie nerwów twarzowych i mięśni twarzy (niedowład twarzy/porażenie nerwu twarzowego)
- celiakia (charakteryzująca się objawami takimi jak ból brzucha, biegunka i wzdęcia po spożyciu pokarmów zawierających gluten)
- rodzaj zakażenia wirusem opryszczki (zakażenie wirusem cytomegalii)
- choroba zapalna obejmująca głównie skórę, płuca i oczy (sarkoidoza)
- nieprawidłowy rozpad czerwonych krwinek (niedokrwistość autoimmunohemolityczna)

Inne działania niepożądane zgłaszane z częstością nieznaną (nie może być określona na podstawie dostępnych danych):
- zapalenie pęcherza moczowego; objawy mogą obejmować częste lub bolesne oddawanie moczu, konieczność oddawania moczu, krew w moczu, ból lub ucisk w podbrzuszu

- brak lub zmniejszenie wytwarzania przez trzustkę enzymów trawiennych (zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki)

Lek Tecentriq podawany w leczeniu skojarzonym z lekami przeciwnowotworowymi

Następujące działania niepożądane zaobserwowano w badaniach klinicznych, gdy lek Tecentriq był podawany w leczeniu skojarzonym z lekami przeciwnowotworowymi:

Bardzo często: mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 pacjentów
- mała liczba krwinek czerwonych, co może powodować uczucie zmęczenia i duszność
- mała liczba krwinek białych z gorączką lub bez, co może zwiększać ryzyko zakażenia (neutropenia, leukopenia)
- mała liczba płytek krwi (małopłytkowość), co może sprzyjać występowaniu siniaków lub krwawień
- zaparcie
- uszkodzenie nerwów mogące powodować drętwienie, ból i (lub) utratę funkcji ruchowych (neuropatia obwodowa)
- zbyt mała aktywność gruczołu tarczowego (niedoczynność tarczycy)
- utrata apetytu
- duszność
- biegunka
- mdłości
- swędzenie skóry
- wysypka
- ból stawów
- uczucie silnego zmęczenia
- gorączka
- ból głowy
- kaszel
- ból w mięśniach i kościach
- wymioty
- ból pleców
- brak energii
- zakażenie płuc
- przeziębienie (zapalenie nosa i gardła)
- wypadanie włosów
- wysokie ciśnienie krwi (nadciśnienie)
- obrzęk rąk lub nóg

Często: mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 pacjentów
- wyniki testów krwi wskazujące na niskie stężenie potasu (hipokaliemia) lub sodu (hiponatremia)
- zapalenie jamy ustnej lub warg
- chrypka (dysfonia)
- niskie stężenie magnezu (hipomagnezemia), co może powodować osłabienie i skurcze mięśni, drętwienie i ból ramion i nóg
- obecność białka w moczu (proteinuria)
- zapalenie jelit
- omdlenia
- podwyższone stężenie enzymów wątrobowych (wykazane w badaniach) mogące świadczyć o zapaleniu wątroby
- zmiany w odczuwaniu smaku

- zmniejszenie liczby limfocytów (rodzaju białych krwinek), co wiąże się z podwyższonym ryzykiem infekcji
- nieprawidłowy wynik badania nerek (możliwe uszkodzenie nerek)
- nadmierna aktywność gruczołu tarczowego (nadczynność tarczycy)
- zawroty głowy
- reakcje związane z infuzją leku (reakcja związana z infuzją, nadwrażliwość, zespół uwalniania cytokin lub reakcja anafilaktyczna)
- ciężkie zakażenie krwi (sepsa)
- zapalenie stawów
- wysoka aktywność gamma-glutamylotransferazy w badaniach krwi
- małe stężenie albumin (hipoalbuminemia), fosforanów (hipofosfatemia) lub wapnia (hipokalcemia) w badaniach krwi

Niezbyt często: mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 pacjentów
- czerwone, suche, łuszczące się miejsca stwardniałej skóry (łuszczyca)
- świąd, pęcherze na skórze, łuszczenie się skóry lub jej owrzodzenia i (lub) owrzodzenia w jamie ustnej lub błonie śluzowej nosa, gardła lub narządów płciowych, które to działania mogą być ciężkie (ciężkie reakcje skórne)
- zapalenie worka osierdziowego, w którym znajduje się serce, z towarzyszącym (w pewnych przypadkach) nagromadzeniem się płynu w worku (choroby osierdzia)
- zapalenie przysadki mózgowej (znajdującej się u podstawy mózgu)
- stan zapalny w obrębie ścięgien (zapalenie pochewki ścięgnistej)

Rzadko: mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 1000 pacjentów
- limfohistiocytoza hemofagocytarna, stan, w którym układ odpornościowy wytwarza zbyt wiele zwalczających zakażenie komórek zwanych histiocytami i limfocytami, co może wywołać różnorodne objawy
- osłabienie nerwów twarzowych i mięśni twarzy (niedowład twarzy/porażenie nerwu twarzowego)
- celiakia (charakteryzująca się objawami takimi jak ból brzucha, biegunka i wzdęcia po spożyciu pokarmów zawierających gluten)
- zmiany na skórze i (lub) w okolicach genitaliów związane z wysuszeniem, ścieńczeniem, swędzeniem i bólem (zmiany liszajowe)
- zapalenie oka (zapalenie błony naczyniowej oka)
- rodzaj zakażenia wirusem opryszczki (zakażenie wirusem cytomegalii)
- nieprawidłowy rozpad czerwonych krwinek (niedokrwistość autoimmunohemolityczna)

Inne działania niepożądane zgłaszane z częstością nieznaną (nie może być określona na podstawie dostępnych danych):
- brak lub zmniejszenie wytwarzania przez trzustkę enzymów trawiennych (zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki)

W przypadku stwierdzenia jakichkolwiek działań niepożądanych wymienionych powyżej lub nasilenia już istniejących działań niepożądanych, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi prowadzącemu.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania" wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Tecentriq

Lek Tecentriq będzie przechowywany przez fachowy personel medyczny w szpitalu lub przychodni. Szczegółowe warunki przechowywania podano niżej:

- Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku tekturowym i fiolce po skrócie EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.
- Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać.
- Przechowywać fiolkę w pudełku tekturowym w celu ochrony przed światłem.
- Nie używać, jeśli lek jest mętny, ma zmienioną barwę lub gdy widać w nim pływające cząstki.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Fachowy personel medyczny usunie leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Tecentriq

- Substancją czynną jest atezolizumab. Każdy ml zawiera 125 mg atezolizumabu.
  Jedna fiolka 15 ml zawiera 1875 mg atezolizumabu.
- Pozostałe składniki to: histydyna, metionina, kwas octowy, sacharoza, polisorbat 20 (E 432) (patrz punkt 2 „Lek Tecentriq zawiera polisorbat”), rekombinowana ludzka hialuronidaza (rHuPH20) i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Tecentriq i co zawiera opakowanie

Lek Tecentriq jest roztworem do wstrzykiwań. Jest to przezroczysty roztwór w kolorze od bezbarwnego do lekko żółtawego.

Lek Tecentriq jest dostępny w opakowaniu zawierającym 1 szklaną fiolkę.

Podmiot odpowiedzialny
Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Niemcy

Wytwórca
Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien,
Luxembourg/Luxemburg
N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

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, Κύπρος
Roche (Hellas) A.E.
Ελλάδα
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, Malta
Roche Products (Ireland) Ltd.
Ireland/L-Irlanda
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Lietuva
UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

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

Nederland
Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438000

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

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

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

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu/

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

W celu uniknięcia błędów medycznych ważne, aby przed podaniem produktu leczniczego sprawdzić etykiety produktu w celu upewnienia się, że pacjentowi podawana jest właściwa postać leku (do podawania dożylnego lub do podawania podskórnego), zgodna z zaleceniami.

Przed podaniem produktu leczniczego Tecentriq roztwór do wstrzykiwań należy sprawdzić wzrokowo czy roztwór nie zawiera żadnych widocznych cząstek i czy nie zmienił zabarwienia.

Produkt leczniczy Tecentriq roztwór do wstrzykiwań jest gotowy do użycia, NIE należy go rozcieńczać ani mieszać z innymi produktami leczniczymi.

Produkt leczniczy Tecentriq roztwór do wstrzykiwań jest przeznaczony tylko do jednorazowego użycia i powinien być przygotowywany przez fachowy personel medyczny.

Nie zaobserwowano niezgodności między produktem leczniczym Tecentriq roztwór do wstrzykiwań a polipropylenem (PP), poliwęglanem (PC), stalą nierdzewną (SS), polichlorkiem winylu (PVC) i poliuretanami (PU).

Przygotowanie strzykawki

Z mikrobiologicznego punktu widzenia roztwór do wstrzykiwań produktu leczniczego Tecentriq powinien zostać zużyty natychmiast po pobraniu z fiolki do strzykawki, ponieważ nie zawiera żadnych przeciwbakteryjnych substancji konserwujących ani środków bakteriostatycznych.

- Wyjąć fiolkę przechowywaną w lodówce i odczekać, aż roztwór osiągnie temperaturę pokojową.
- Używając sterylnej igły pobrać z fiolki cały roztwór do wstrzykiwań produktu leczniczego Tecentriq (zalecana igła 18G) do strzykawki.
- Usunąć igłę służącą do pobrania roztworu i podłączyć zestaw do wstrzykiwań podskórnych (np. igłę typu motylek) składający się z igły do wstrzykiwań ze stali nierdzewnej o grubości 23-25G. Do podania należy użyć zestawu do wstrzykiwań podskórnych, w którym resztkowa objętość NIE przekroczy 0,5 ml.
- W celu usunięcia powietrza z linii infuzyjnej należy napełniać linię zestawu do wstrzykiwań podskórnych roztworem produktu leczniczego do momentu, gdy roztwór dotrze do igły.
- Po napełnieniu i usunięciu nadmiaru płynu należy upewnić się, że strzykawka zawiera dokładnie 15 ml roztworu.
- Podać niezwłocznie, aby uniknąć zatkania się igły. NIE NALEŻY przechowywać przygotowanej strzykawki dołączonej do już napełnionego zestawu do wstrzykiwań podskórnych.

Jeśli dawka nie zostanie podana natychmiast, patrz punkt „Przechowywanie strzykawki” poniżej.

Przechowywanie strzykawki

- Jeśli roztwór nie zostanie natychmiast zużyty, za czas i warunki przechowywania roztworu przed podaniem odpowiada użytkownik i zwykle nie powinno to trwać to dłużej niż 24 godziny w temperaturze 2°C do 8°C, chyba że przygotowanie miało miejsce w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.
- Jeśli dawka nie będzie niezwłocznie podana, stosując technikę aseptyczną należy pobrać z fiolki cały roztwór do wstrzykiwań produktu leczniczego Tecentriq do strzykawki, biorąc pod uwagę objętość dawki (15 ml) i objętość potrzebną do wypełnienia zestawu do wstrzykiwań podskórnych. Zastąpić igłę służącą do pobrania zatyczką strzykawki. Na czas przechowywania NIE NALEŻY podłączać zestawu do wstrzykiwań podskórnych.

- Przygotowaną strzykawkę można przechowywać od momentu przygotowania do 30 dni w temperaturze od 2°C do 8°C i do 8 godzin w temperaturze ≤30°C w rozproszonym świetle dziennym.
- Jeśli strzykawka jest przechowywana w lodówce, przed podaniem należy odczekać aż roztwór osiągnie temperaturę pokojową.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Tecentriq roztwór do wstrzykiwań nie jest przeznaczony do podawania dożylnego i należy go podawać wyłącznie we wstrzyknięciu podskórnym.

Przed podaniem, produkt leczniczy Tecentriq roztwór do wstrzykiwań należy wyjąć z lodówki i poczekać aż roztwór osiągnie temperaturę pokojową. W celu uzyskania instrukcji dotyczących używania i przygotowania produktu leczniczego Tecentriq roztwór do wstrzykiwań do podania, patrz punkt 6.6. Charakterystyki Produktu Leczniczego.

Należy podawać 15 ml produktu leczniczego Tecentriq roztwór do wstrzykiwań wstrzykując go podskórnie w udo przez około 7 minut. Zalecane jest użycie zestawu do wstrzykiwań podskórnych (np. igieł typu motylek). NIE NALEŻY podawać pacjentowi objętości roztworu, która pozostała w zestawie.

Miejsce wstrzyknięcia należy zmieniać wyłącznie pomiędzy prawym a lewym udem. Nowe wstrzyknięcia należy wykonywać co najmniej 2,5 cm od miejsca poprzednich wstrzyknięć i nigdy w okolice, gdzie skóra jest zaczerwieniona, zasiniała, tkliwa lub stwardniała. Jeśli to możliwe, podczas leczenia produktem leczniczym Tecentriq roztwór do wstrzykiwań inne produkty lecznicze przeznaczone do podawania podskórnego należy wstrzykiwać w inne obszary skóry.

Usuwanie

Należy zminimalizować usuwanie produktu leczniczego Tecentriq do środowiska. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.